

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU"**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U: 616.74-009.7-07(043.2)

CEPOI DANIELA

**CARACTERISTICA CLINICO-EVOLUTIVĂ ȘI PARACLINICĂ
A FIBROMIALGIEI ȘI SINDROMULUI MIOFASCIAL**

321.04 – REUMATOLOGIE

Teză de doctor în medicină

Conducător științific:

**Groppa Liliana
doctor habilitat în medicină
profesor universitar**

Autor:

Cepoi Daniela

Chișinău, 2024

© Cepoi Daniela, 2024

CUPRINS

ADNOTARE.....	5
АДНОТАЦИЯ.....	6
ANNOTATION	7
LISTA TABELELOR	8
LISTA FIGURILOR	10
LISTA ABREVIERILOR	13
INTRODUCERE.....	15
1.PATOGENEZA, CLINICA, DIAGNOSTICUL ȘI MANAGEMENTUL FIBROMIALGIEI ȘI SINDROMULUI MIOFASCIAL	20
1.1 Fibromialgia	20
1.1.1 Definiția problemei	20
1.1.2 Factorii contributory identificați și mecanismele patogenetice.....	21
1.1.3 Prezentare clinica	27
1.1.4 Diagnostic.....	30
1.1.5 Tratament	32
1.2 Definiția problemei	37
1.2.1 Definiția problemei	37
1.2.2 Factorii contributory și mecanismele patogenetice	38
1.2.3 Tablou clinic.....	40
1.2.4 Diagnostic.....	42
1.2.5 Diagnostic diferențiat	43
1.2.6 Principii și metode terapeutice	45
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	52
2.1 Caracteristicile clinico-statutare și demografice ale pacienților.....	52
2.2 Metodele de cercetare.....	60
2.3 Metode de evaluare statistică a rezultatelor obținute.	63
3.PARTICULARITĂȚILE CLINICO-EVOLUTIVE ALE FIBROMIALGIEI ȘI SINDROMULUI MIOFASCIAL	68
3.1 Caracteristica studiilor pacienților.....	68
3.2 Debutul maladiei	69
3.3 Studiul asocierii unor factori favorizanți.....	70
3.4 Evoluția clinică a FM și SMF.....	73
3.5 Caracteristica sindromului dureros.....	74
3.5.1 Acuzele pacienților.....	74
3.5.2 Punctele Tender.....	77
3.5.3 Aprecierea durerii după SVA.....	81

ADNOTARE

Cepoi Daniela, „Caracteristica clinico-evolutivă și paraclinică a fibromialgiei și sindromului miofascial”. Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2024.

Lucrarea conține 163 pagini, fiind constituită din introducere, 5 capitole, concluzii generale, recomandări practice și bibliografie (169 surse), include - 31 tabele, 53 figuri. Rezultatele obținute sunt reflectate în 29 publicații științifice, 10 participări active.

Cuvinte cheie: fibromialgia, sindromul miofascial, stres oxidativ, investigații electrofiziologice. Domeniul de studiu: reumatologie.

Scopul studiului: Cercetarea manifestărilor clinice și paraclinice, trăsăturilor evolutive ale diferitor variante de prezentare a durerii cronice miofasciale în scopul identificării parametrilor caracteristici fibromialgiei și sindromului miofascial.

Obiectivele studiului: caracteristica demografică a grupurilor studiate cu fibromialgie și sindromul miofascial; cercetarea factorilor predispozanți, a particularităților de evoluție precum și cercetarea manifestărilor clinice proprii fibromialgiei și sindromului miofascial; determinarea indicilor stresului oxidativ la pacienții cu fibromialgie și sindrom miofascial, studierea tulburărilor electrofiziologice la pacienții cu fibromialgie și sindrom miofascial; elaborarea unui algoritm de abordare a pacientului cu durere difuză musculoscheletală.

Noutatea și originalitatea științifică: Pentru prima dată în R Moldova, au fost studiate și analizate particularitățile demografice ale FM și SMF, s-au identificat factorii favorizanți pentru FM și SMF, s-au stabilit similitudinile și diferențele în evoluția FM și SMF, s-a identificat rolul simptomelor extra-musculare și a examenul muscular în diferențierea Fm de SMF, s-a identificat implicarea stresului oxidativ în FM și SMF, s-a accentuat rolul examinărilor electrofiziologice în diagnosticul diferențial al FM și SMF.

Problema științifică soluționată în teză: au fost identificate criteriile pentru diagnosticul diferențiat al FM și SMF, factorii de risc pentru dezvoltarea FM și SMF, comorbiditățile frecvente, simptomele non-musculare puternic sugestive pentru FM.

Semnificația teoretică: rezultatul studiului face mai cunoscute particularitățile clinice și paraclinice a evoluției a celor două forme majore de afectare musculară FM și SMF.

Valoarea aplicativă a lucrării: rezultatele studiului actual vor contribui la actualizarea indicațiilor clinice și paraclinice, optimizarea diagnosticului precoce și al tratamentului selectiv pentru pacienții cu durere musculară difuză și cronică.

Implementarea rezultatelor: rezultatele studiului au fost aprobate și aplicate în activitatea curativă a secțiilor Reumatologie și Artrologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, în procesul didactic la Disciplina de reumatologie și nefrologie a Departamentului Medicină Internă, a IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

АДНОТАЦИЯ

Даниэла Чепой, докторская диссертация "Клинические и эволюционные характеристики фибромиалгии и миофасциального синдрома" 2024 год, Кишинёв.

Работа состоит из 163 страниц, включая введение, 5 глав, общие выводы, практические рекомендации и библиографию (169 источник), а также содержит 31 таблицу и 53 рисунка. Результаты исследования отражены в 29 научных публикациях и 12 активных участиях.

Ключевые слова исследования: фибромиалгия, миофасциальный синдром, окислительный стресс, электрофизиологические исследования.

Область исследования: ревматология.

Цель исследования изучение клинических и параклинических проявлений, эволюционных особенностей различных вариантов хронической мышечной боли с целью выявления характерных параметров фибромиалгии и миофасциального синдрома.

Задачи исследования демографическая характеристика групп пациентов с фибромиалгией и миофасциальным синдромом; изучение предрасполагающих факторов, исследование особенностей течения, клинических проявлений фибромиалгии и миофасциального синдрома; определение показателей окислительного стресса у пациентов с фибромиалгией и миофасциальным синдромом, изучение нарушений электрофизиологических параметров у пациентов с фибромиалгией и миофасциальным синдромом; разработка алгоритма подхода к пациенту с диффузной скелетно-мышечной болью.

Научная новизна и оригинальность исследования заключается в том, что в первые в Республике Молдова были изучены и проанализированы демографические особенности фибромиалгии и миофасциального синдрома, выявлены факторы, способствующие развитию этих заболеваний, установлены сходства и различия в течении фибромиалгии и миофасциального синдрома, выявлена роль дополнительных не-мышечных симптомов и миографии в дифференциации фибромиалгии и миофасциального синдрома, выявлено участие окислительного стресса в фибромиалгии и миофасциальном синдроме, акцентирована роль электрофизиологических исследований в дифференциальной диагностике фибромиалгии и миофасциального синдрома.

Теоретическое значение исследования заключается в раскрытии клинических и пара клинических особенностей эволюции двух основных форм мышечных поражений - фибромиалгии и миофасциального синдрома.

Практическая ценность работы заключается в том, что полученные результаты могут способствовать актуализации клинических рекомендаций, оптимизации ранней диагностики и выбора индивидуального лечения для пациентов с хронической диффузной мышечной болью.

Реализация результатов исследования была одобрена и применена в лечебной практике отделений ревматологии и артрологии Республиканской клинической больницы "Тимофей Мошняга" и в учебном процессе по дисциплине ревматологии и нефрологии Государственного Университета Медицины и Фармации имени Н. Тестемицану.

ANNOTATION

Doctoral thesis by Daniela Cepoi, "Clinical and Evolutionary Characteristic of Fibromyalgia and Myofascial Syndrome", 2024, Chisinau.

The work comprises 163 pages, including an introduction, 5 chapters, general conclusions, practical recommendations, and bibliography (169 sources). It contains 31 tables and 53 figures. The obtained results are reflected in 29 scientific publications and 12 active participations.

Keywords: fibromyalgia, myofascial syndrome, oxidative stress, electrophysiological investigations. Field of study: rheumatology. The aim of the study is to investigate the clinical and paraclinical manifestations, evolutionary features of various presentations of chronic myofascial pain to identify characteristic parameters of fibromyalgia and myofascial syndrome.

Objectives: demographic characteristic of the studied groups with fibromyalgia and myofascial syndrome, investigation of predisposing factors for fibromyalgia and myofascial syndrome, research on evolutionary features for fibromyalgia and myofascial syndrome, investigation of clinical manifestations specific to fibromyalgia and myofascial syndrome, determination of oxidative stress indices in patients with fibromyalgia and myofascial syndrome; study of electrophysiological disorders in patients with fibromyalgia and myofascial syndrome; development of an algorithm to approach the patient with widespread musculoskeletal pain.

Scientific novelty and originality involve, for the first time in the Republic of Moldova, the study of demographic characteristics of FM and SMF, identifying favoring factors for FM and SMF, establishing similarities and differences in the evolution of FM and SMF, identifying the role of extra-muscular symptoms and muscle examination in differentiating FM from SMF, identifying the involvement of oxidative stress in FM and SMF, and emphasizing the role of electrofisiological examinations in the differential diagnosis of FM and SMF.

The scientific problem solved in the thesis includes identifying criteria for the differential diagnosis of FM and SMF, risk factors for the development of FM and SMF, common comorbidities, and strongly suggestive extra-muscular symptoms for FM.

The theoretical significance lies in making known the clinical and paraclinical characteristics of the evolution of the two major forms of muscle involvement, FM and SMF.

The practical value of the work lies in that the results of the study will contribute to updating clinical and paraclinical indications, optimizing early diagnosis and treatment for patients with widespread chronic muscle pain.

The implementation of the results has been approved and applied in the activity of the Rheumatology and Arthrology departments of the Republican Clinical Hospital "Timofei Mosneaga" and in the teaching process in the Rheumatology and Nephrology discipline of the Internal Medicine Department at Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy.

LISTA TABELELOR

Tabelul 2.1. Analiza descriptivă a pacienților incluși în studiu (după vârstă și sex)	53
Tabelul 2.2. Rezultatele analizei statistice descriptive a grupurilor studiate conform duratei maladiei în luni	56
Tabelul 2.3. Scara severității durerii percepute în Punctele Tender.....	62
Tabelul 3.1. Valoarea predictivă a episodului infecțios în termen de 1 lună până la debut pentru dezvoltarea FM	70
Tabelul 3.2. Valoarea predictivă a stresului pentru debutul FM.....	71
Tabelul 3.3. Valoarea predictivă a suprarăcirii pentru debutul FM	71
Tabelul 3.4. Valoarea predictivă a asocierii cu un episod infecțios pentru debutul SMF.....	73
Tabelul 3.5 Durata comparativă a remisiunilor în grupul FM și SMF (N=80)	74
Tabelul 3.6. Durata comparativă a recidivelor în grupul FM și SMF (N=80)	74
Tabelul 3.7. Repartizarea PTen pe părțile dreapta și stânga în grupurile de studiu.	77
Tabelul 3.8. Prezentarea comparativă a caracterului durerilor în grupurile FM și SMF	83
Tabelul 3.9. Prevalența comparativă a simptomelor satelite.....	85
Tabelul 3.10. Valoarea corelativă (indicele Pearson, r) a semnelor componente sferei afective la pacienții cu FM	89
Tabelul 3.11. Valoarea corelativă (indicele Pearson, r) a semnelor componente a sferelor afective și cognitivă la pacienții cu SMF.....	90
Tabelul 3.12. Valoarea corelativă (indicele Pearson, r) a semnelor componente a sferei cognitive și a sindromului algic la pacienții cu FM.....	91
Tabelul 3.13. Valoarea corelativă (indicele Pearson, r) a semnelor componente a sferei afective și a sindromului algic la pacienții cu FM	92
Tabelul 3.14. Valoarea corelativă (indicele Pearson, r) a semnelor componente a sferei cognitive și a sindromului algic la pacienții cu SMF.....	93
Tabelul 3.15. Valoarea corelativă (indicele Pearson, r) a semnelor componente a sferei afective și a sindromului algic la pacienții cu SMF.....	94
Tabelul 3.16. Valoarea corelativă (indicele Pearson, r) a semnelor componentelor a sferelor cognitive și afective și a indicelui PT la pacienții cu FM.....	95
Tabelul 3.17. Valoarea corelativă (indicele Pearson, r) a indicilor stresului oxidativ cu semnelor componentelor a sferelor cognitive și afective la pacienții cu FM	96
Tabelul 3.18. Relațiile corelative între componentele sferei cognitive și semnele funcționale ale FM.....	97
Tabelul 3.19. Relațiile corelative între componentele sferei cognitive și semnele funcționale ale FM	98

Tabelul 4.1. Prezentarea comparativă a datelor aprecierii stresului oxidativ	101
Tabelul 4.2. Corelarea intensității sindromului algic după SVA cu parametrii stresului oxidativ în SMF...	108
Tabelul 4.3. Corelarea duratei simptomelor cu nivelul indicilor stresului oxidativ în FM.....	110
Tabelul 4.4. Corelarea duratei simptomelor SMF cu indicii stresului oxidativ.....	112
Tabelul 4.5. Comorbidități selectate musculoscheletale identificate grupul FM și SMF.....	114
Tabelul 4.6. Incidența leziunilor de tip radicular în FM și SMF.....	115
Tabelul 4.7. Corelațiile dintre modificările radiografice de tip spondiloză și modificările electrofiziologice sugestive pentru atingere radiculară în grupul FM.....	115
Tabelul 4.8. Corelațiile dintre modificările radiografice de tip spondiloză și modificările electrofiziologice sugestive pentru atingere radiculară în grupul SMF.....	116

LISTA FIGURILOR

Fig. 1.1. Punctele tender recomandate pentru diagnosticul fibromialgiei conform criteriilor ACR 1990, adaptare.....	30
Fig. 1.2. Criteriile clinice de diagnostic a fibromialgiei ACR 2010.....	31
Fig. 1.3. Abordarea inițială a pacientului cu fibromialgie.....	32
Fig. 2.1. Distribuția frecvenței pacienților cu FM în funcție de vârstă.....	52
Fig. 2.2. Distribuția frecvenței pacienților cu sindrom miofascial în funcție de vârstă.....	52
Fig. 2.3. Distribuția frecvenței pacienților cu FM de sex masculin și feminin în grupurile studiate.....	53
Fig. 2.4. Rezultatele analizei frecvenței distribuției pacienților examinați în funcție de naționalitate....	54
Fig. 2.5. Rezultatele analizei frecvenței distribuției pacienților examinați în funcție de starea socială....	54
Fig. 2.6. Rezultatele analizei frecvenței distribuției pacienților examinați în funcție de locul de trai....	55
Fig. 2.7. Rezultatele analizei frecvenței distribuției pacienților după durata FM și SMF.....	55
Fig. 2.8. Design-ul studiului.....	59
Fig. 3.1. Rezultatele analizei frecvenței distribuției pacienților examinați în funcție de studii.....	68
Fig. 3.2. Rezultatele analizei frecvenței distribuției pacienților examinați în funcție de profesie și efortului fizic profesional.....	68
Fig. 3.3. Rezultatele analizei frecvenței distribuției pacienților examinați în funcție de caracterul alimentației.....	69
Fig. 3.4. Debutul bolii.....	70
Fig. 3.5. Repartizarea ponderii prezenței acuzelor la pacienții din grupul cu FM.....	75
Fig. 3.6. Repartizarea ponderii prezenței acuzelor la pacienții din grupul cu SMF.....	76
Fig. 3.7. Repartizarea bilaterală a PTen prezente la pacienții cu FM și SMF.....	78
Fig. 3.8. Repartizarea PTen pe părțile stânga și dreapta a corpului la pacienții cu FM.....	79
Fig. 3.9. Distribuția IPT în grupul de FM.....	80
Fig. 3.10. Repartizarea valorilor graduale a durerilor exprimate prin SVA la pacienții cu FM și SMF...	82
Fig. 3.11. Exprimarea Box-Plot a grupului de valori SVA la pacienții cu FM și SMF.....	82
Fig. 3.12. Dinamica circadiană a durerilor.....	84
Fig. 3.13. Distribuția simptomelor satelite.....	87
Fig. 3.14. Ponderea semnelor sferelor cognitive (scăderea memoriei, concentrație) și afectivă (anxietate și depresie) la pacienții din ambele grupuri (FM și SMF).....	88
Fig. 3.15. Reprezentarea grafică a corelărilor semnelor sferelor cognitive (scăderea memoriei, concentrație) și afectivă (anxietate și depresie) la pacienții cu FM.....	89

Fig. 3.16. Reprezentarea grafică a corelărilor semnelor sferelor cognitive (scăderea memoriei, concentrație) și afectivă (anxietate și depresie) la pacienții cu SMF.....	90
Fig. 3.17. Reprezentarea grafică a corelărilor semnelor sferei cognitive (scăderea memoriei, concentrație) cu expresia durerii (SVA) la pacienții cu FM.....	91
Fig. 3.18. Reprezentarea grafică a corelărilor semnelor sferei afective cu expresia durerii (SVA) la pacienții cu FM.....	92
Fig. 3.19. Reprezentarea grafică a corelărilor semnelor sferei cognitive cu expresia durerii (SVA) la pacienții cu SMF.....	93
Fig. 3.20. Reprezentarea grafică a corelărilor semnelor sferei afective cu expresia durerii (SVA) la pacienții cu SMF.....	94
Fig. 3.21. Reprezentarea grafică a corelărilor semnelor sferei cognitive cu semnele funcționale ale FM..	98
Fig. 3.22. Reprezentarea grafică a corelărilor semnelor sferei afective cu semnele funcționale ale FM..	99
Fig. 3.23. Expresia redorii matinale în grupul FM comparativ cu grupul SMF.....	100
Fig. 4.1. Peroxidarea lipidelor precoce, intermediară și tardivă în grupul FM și SMF.....	102
Fig. 4.2. DAM serică, activitatea anti-oxidantă totală și pro-oxidantă totală în grupul FM și SMF....	102
Fig. 4.3. Nivelul SOD serice în serul pacienților cu FM și SMF.....	103
Fig. 4.4. Nivelul catalazei și oxidului nitric în serul pacienților cu FM și SMF.....	104
Fig. 4.5. Corelarea parametrilor stresului oxidativ cu IPT în grupul FM.....	105
Fig. 4.6. Corelarea IPT cu SOD serică și peroxidarea precoce a lipidelor.....	106
Fig. 4.7. Corelarea IPT cu DAM serică și catalaza serică.....	106
Fig. 4.8. Corelarea IPT cu activitatea antioxidantă totală și oxidul nitric seric.....	107
Fig. 4.9. Corelarea SVA dureri cu peroxidarea lipidelor precoce și SOD serică.....	108
Fig. 4.10. Corelarea SVA durere cu catalaza serică și DAM serică.....	109
Fig. 4.11. Corelarea SVA dureri cu oxidul nitric seric și activitatea antioxidantă totală.....	110
Fig. 4.12. Corelarea indicilor stresului oxidativ cu durata simptomelor.....	111
Fig. 4.13 Corelarea expresiei superoxid dismutazei cu durata simptomelor în FM.....	111
Fig. 4.14. Corelarea duratei simptomelor SMF cu indicii stresului oxidativ.....	112
Fig. 4.15. Corelarea duratei simptomelor SMF cu peroxidarea precoce a lipidelor.....	113
Fig. 4.16. Corelarea duratei simptomelor SMF cu activitatea antioxidantă totală.....	113
Fig. 4.17. Coexistența modificărilor radiologice degenerative și a modificărilor electrofiziologice în FM și SMF.....	115

Fig. 4.18. Corelarea modificărilor electrofiziologice de tip radicular cu modificările degenerative ale coloanei vertebrale în SMF.....116

Fig. 5.1. Algoritmul recomandat pentru abordarea pacientului cu durere difuză musculoscheletală.....128

LISTA ABREVIERILOR

- 5-HT – 5-hidroxitriptamină
- 5-HIAA - acid 5-hidroxiindoleacetic
- 5-HTP – 5-hidroxitriptofan
- aMT6s – 6-sulfatximelatonină urinară
- ACR – American College of Rheumatology (Colegiul American al Reumatologilor)
- ACTH – hormon adrenocorticotrop
- AINS – antiinflamatoare nesteroidiene
- ANA – antiorpi antinucleari
- BDI – Beck Depression Inventory
- COMT – catecolamin O-metiltransferaza
- CPM-Task – sistemul modulator condiționat al durerii
- CRH – corticoliberină
- FDA – Food and Drug Administration
- FIQ – Fibromyalgia Impact Questionnaire
- FM – fibromialgie
- FR – Factor reumatoid
- FXR/RXR - receptorul farsenoid X/receptorul retinoid X
- GABA – acidul gama-aminobutiric
- ICD-10 - Clasificarea internațională a maladiilor, revizia X
- IL-1(2, 4, 5, 6, 8, 17) – interleuchina 1(2, 4, 5, 6, 8, 17)
- LCR – lichidul cefalorahidian
- LXR/RXR – receptorul hepatic X/receptorul retinoid X
- ME/CFS – encefalita mialgică / sindromul oboselii cronice
- MEFV – gena Febrei familiale mediteraniene
- NREM – non-rapid eye movement
- OR – odds ratio / raportul cotelor

PCR – proteina C reactivă

PM - Polimiozita

PMR – polimialgia reumatică

PTr - puncte Trigger

QOL – calitatea vieții

RF – radiofrecvență

RMN – rezonanța magnetică nucleară

RR – riscul relativ

SIBO – syndrome of intestinal bacterial overgrowth / sindromul creșterii bacteriene excesive în intestinul subțire

SII - sindromul intestinului iritabil

SMF – sindrom miofascial

SMF – sindrom miofascial

SNC – Sistemul Nervos Central

SNP – single nucleotid polymorphisms /polimorfismul unic de nucleotide

SVA – scală vizuală analogică

TNF – Tumor necrosis factor

TTM - tulburarea temporomandibulară

VSH – viteza de sedimentare a hematiilor

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei. Conform rezultatelor studiilor populaționale, fibromialgia (FM), principalele simptome ale căreia sunt durerile musculare cronice în punctele sensibile simetrice, tulburările de somn și depresia, apare la 2-4% din populație, în timp ce raportul dintre femei și bărbați este de 7-10:1. În ciuda unei creșteri semnificative a incidenței, polimorfismul simptomelor clinice inerente FM complică semnificativ diagnosticul diferențial și, mai ales, gestionarea eficientă a FM [1].

Cea de a doua nozologie abordată de noi, sindromul miofascial, cunoscută și sub denumirea de sindrom de durere miofascială (SMF), reprezintă o tulburare musculoscheletală comună caracterizată prin prezența punctelor de declanșare miofasciale (PTr) în mușchii scheletici. Prevalența sindromului miofascial variază semnificativ în funcție de diferite populații și cadrul clinic (primar, la nivel de consultația specialistului și desigur în funcție de în vizorul cărui specialist este pacientul – neurolog, kinetoterapeut, reumatolog). Mai multe studii au raportat estimări ale prevalenței, care variază între 30% și 85% [2] în diferite populații de pacienți

Descrierea situației în domeniul accesat și identificarea problemelor de cercetare.

În prezent, au fost elaborate criteriile clinice uniforme pentru FM [3], deși atunci când sunt luate în considerare, devine evident că FM este o patologie mai complexă decât doar durerea musculară. Astfel, conform ICD-10 (F45) și DSM-IV (300.82), FM se califică drept tulburare somatoformă, iar conform ICD-10-CM este inclusă la titlul M79.7 ("Alte afecțiuni nespecificate ale țesuturilor moi, neclasificate în altă parte"), ceea ce indică absența unei teorii unificate a originii FM.

Clasificările clinice ale FM, subtipurile sale și împărțirea în FM primară și secundară propuse de diverși autori se bazează în principal pe abordarea fenomenologică, fără a lua în considerare relația și caracterul comun al mecanismelor patogenetice ale dezvoltării bolii [4].

Un fel de consens în această privință, aparent, poate fi considerat o afirmație condiționată de către unii cercetători ai FM ca o boală de natură funcțională și somatică [5].

Discrepanța existentă în determinarea naturii FM este rezultatul diversității spectrului mecanismelor patogenetice conjugate care stau la baza dezvoltării FM, printre care, conform conceptelor moderne, legătura principală este dezorganizarea mecanismelor de modulare a durerii ca urmare a dezvoltării unei sensibilizări centrale, pentru menținerea căreia este necesară doar o ușoară cantitate suplimentară de impulsuri nociceptive [6].

S-a stabilit că mecanismele producerii sensibilizării centrale se bazează pe disfuncția

sistemului neurotransmițătorilor și a populației receptorilor lor: căile descendente monoaminergice din trunchiul cerebral (în special din nucleul rafe și locus coeruleus) care reglează activitatea neuronilor din măduva spinării, în special în coarnele dorsale, unde sunt procesate semnalele dureroase [7]; substanța P – prin facilitarea transmisiei nociceptive, creșterea excitației neuronale și amplificarea răspunsurilor dureroase la nivelul măduvei spinării.[8], precum și o deficiență a sistemelor antinociceptive endogene [9], reflectând integrarea mecanismelor periferice și centrale într-o singură teorie a patogenezei FM [10].

Printre factorii considerați de diverși cercetători drept cauză, declanșator sau factor de risc pentru dezvoltarea FM se numără stresul, însoțit de dezvoltarea tulburărilor sistemului imuno-neuroendocrin și de un răspuns patologic la factorii de stres. În timp ce rolul stresului psiho-emoțional este subliniat în special [11], s-a stabilit că suferința psihologică în combinație cu escaladarea durerii poate contribui la dezvoltarea "catastrofizării" [12], agravarea proceselor de hipersensibilizare centrală și o amplificare a tulburărilor afective și, în primul rând, a depresiei [13], care antrenează scăderea progresivă a nivelului calității vieții și inadaptația socială a pacienților [14].

SMF este o patologie frecventă ce poate fi observată la orice vârstă, deși mai ales la adulții în vârstă, sportivi, muncitori fizici grei și lucrători sedentari. Aproximativ 30,0% până la 93,0% dintre pacienții cu dureri musculo-scheletale suferă de SMF. Aproximativ 46,1% dintre pacienți dezvoltă PTr activ la examenele fizice [15],[16].

Mai mulți factori au fost asociați cu un risc crescut de a dezvolta sindrom miofascial, printre ei: vârsta, sexul, ocupația, factori psihosociali, traumatismele și leziunile fizice și afecțiunile cronice.

Sindromul miofascial se manifestă prin mai multe simptome caracteristice, iar prezentarea clinică poate varia de la un pacient la altul. Principalele simptome includ [17][18][19]: sindromul dureros localizat care se caracterizează prin durere regională, redoarea musculară și amplitudinea limitată a mișcărilor, benzile musculare tensionate (Taut Bands), disautonomie, tulburări proprioceptive, depresie și disomnie.

În prezent, nu există studii de laborator de rutină și studii imagistice specifice pentru a confirma SMF. Următoarele examinări, cum ar fi electromiografia, termografia în infraroșu și elastografia cu ultrasunete, pot ajuta diagnosticul. Pentru a confirma diagnosticul sindromului miofascial, trebuie să fie îndeplinite criteriile relevante, care pot include:

1. Banda tensionată musculară (dacă mușchiul este accesibil);
2. Durere extremă a unui nodul în banda tensionată;

3. Recunoașterea de către pacient a durerii actuale evocate prin presiunea nodulului dureros (identifică un punct trigger activ);

4. Limitarea dureroasă a mobilității în extindere.

Datele prezentate, subliniind prioritatea problemei studierii diferitelor aspecte ale FM și SMF, semnificația lor medicală și socială, controversese existente, similitudinile în prezentarea clinică și necesitatea unui diagnostic diferențiat în vederea instituirii unui tratament adecvat trădează relevanța pentru asistența medicală practică și, în general, pentru sistemul public de sănătate, ceea ce a și servit drept premisă pentru acest studiu.

Scopul studiului: cercetarea comparativă a manifestărilor clinice și paraclinice, trăsăturilor evolutive ale diferitor variante de prezentare a durerii cronice miofasciale în scopul identificării parametrilor caracteristici fibromialgiei și sindromului miofascial.

În conformitate cu obiectivul, au fost formulate următoarele **obiective**:

1. Caracteristica demografică a grupurilor studiate cu fibromialgie și sindromul miofascial.
2. Cercetarea factorilor predispozanți pentru fibromialgie și sindrom miofascial.
3. Cercetarea particularităților clinico-evolutive proprii fibromialgiei și sindromului miofascial.
4. Determinarea indicilor stresului oxidativ la pacienții cu fibromialgie și sindrom miofascial.
5. Studierea tulburărilor electrofiziologice la pacienții cu fibromialgie și sindrom miofascial.
6. Elaborarea unui algoritm de abordare a pacientului cu durere difuză musculoscheletală.

Metodologia cercetării științifice. Genul studiului realizat este de tip clinic și analitic, prospectiv și transversal. La selectarea pacienților în studiu, au fost utilizate criteriile de includere și de excludere. Grupurile cercetate de pacienți au fost omogene și comparabile pentru veridicitatea rezultatelor primite. Acumularea datelor a fost de tip „caz-martor”. Conform cerințelor de regulament etic, studiul nu a inclus careva elemente experimentale asupra omului, iar criteriile de evaluare nu s-au schimbat de-a lungul studiului. La finalul studiului s-a efectuat analiza generală a datelor obținute. Având în vedere prezența în examenul statistic a loturilor ce implică diverse tipuri de variabile (nominale și scalare), ele au fost analizate separat. Datele obținute s-au prelucrat statistic prin studiul variațional, utilizând

analiza de regresie, variația clusteriană cu scanare multiplă, corelațională prin metodologia ANOVA cu trasarea valorilor medii (M), erorii standard (ES), deviației standard (DS), ratelor corelative parametrice (r) și nonparametrice (Rr). Diferențele mediilor (p) au fost comparate utilizând criteriul *t-Student*. Suportul metodologic a fost asigurat prin utilizarea metodelor expuse în literatura de specialitate [20].

Noutatea științifică a cercetării:

- Pentru prima dată în R Moldova, au fost studiate și analizate particularitățile demografice ale FM și SMF.
- S-a stabilit că există o certă relație de cauzalitate dintre infecțiile precipitante și dezvoltarea FM și SMF, precum și dintre stresul și suprarăcire în caz de FM.
- S-au identificat similitudinile și diferențele în evoluția FM și SMF.
- S-a confirmat valoarea examenului fizic muscular pentru diferențierea FM de SMF; s-a identificat rolul simptomelor extra-musculare în diferențierea FM de SMF.
- Studiul stresului oxidativ a identificat o eșuare a mecanismelor anti-oxidante la pacienții cu FM și un nivel de stres oxidativ relativ compensat la pacienții cu SMF.
- S-a confirmat rolul examenului electrodiagnostic în diferențierea pacienților cu FM și SMF.

Aspectele științifice soluționate în teză

În cadrul studiului efectuat au fost soluționate aspectele privind ponderea pacienților în dependență de atribuțiile factorilor de risc modificabili și nemodificabili (a fost determinată o predominare certă a sexului feminin de vârstă reproductivă printre pacienții cu FM). Concomitent, necesită de menționat depistarea factorilor favorizanți pentru FM și SMF, care au inclus infecțiile (cu aproximativ 1 lună până la debutul bolii), stresul și suprarăcirea. O latură importantă în determinarea mecanismelor patogenetice a fost studiul stresului oxidativ, deși are drept la existență în ambele scenarii clinice, este mai exprimat la pacienții cu FM, sugerând oportună introducerea în schemele terapeutice a substanțelor cu potențial antioxidant.

Semnificația teoretică a lucrării

În literatură se discută mai mulți factori favorizanți dezvoltării FM și SMF. Ceea ce a fost constatat pentru grupurile noastre de studiu sunt: infecțiile care au precedat în jur de 1 lună debutul maladiei, stresul și suprarăcirea. Toți acești factori au avut rol în dezvoltarea FM. Analiza regresională demonstrând cert o asociere puternică. Relatăm că între 6% și 27% din pacienții cu fibromialgie raportează un eveniment infecțios incitant.[21] Rolul infecțiilor virale, bacteriene și a tratamentul acestor având implicații patogenetice în dezvoltarea și perpetuarea

durerii cronice. Aspectul infecțiilor este mai puțin elucidat în literatura de specialitate pentru SMF, totuși în grupul nostru aceasta a fost unicul factor favorizant identificat. În studiul nostru a prevalat debutul insidios al maladiei, definit drept debut pe parcursul a mai mult de 3 luni. Ambele grupuri au inclus pacienți cu o durată foarte îndelungată a maladiei, totuși durata FM a fost superioară duratei SMF, care s-a prezentat statistic semnificativ mai mare comparativ cu sindromul miofascial ($p=0,01$). În ambele grupuri s-a înregistrat o evoluție ondulantă a maladiei, cu scurte perioade de ameliorare și perioade de agravare îndelungate. Astfel, în perspectivă cercetărilor pe viitor este important evaluarea clinico-evolutivă de durată pentru precizarea unor semne ultraspecifice și sensibile.

Valoarea aplicativă a lucrării

Datele obținute permit de a elabora recomandări practice cu referire la abordarea pacientului cu durere cronică musculoscheletală, diferențierea fibromialgiei și sindromului miofascial în aspect diagnostic și în consecință alege modalitățile terapeutice optime fiecăreia din aceste forme de afectare musculară

Rezultatele științifice principale

Datele obținute și modelele identificate pot fi cruciale atunci când sunt utilizate ca bază de dovezi pentru clarificarea diagnosticului precoce și dezvoltarea unei strategii pentru gestionarea eficientă a FM, luând în considerare caracteristicile determinate patogenetic ale polimorfismului manifestărilor sale clinice, rolul declanșatorilor, factorii de risc și comorbiditatea. O astfel de abordare este în concordanță cu principiile și criteriile medicinei personalizate moderne, în special în ceea ce privește posibilitatea identificării țintelor pentru terapia complexă țintită și, în general, rațională a unei patologii somatoforme atât de puțin studiate ca FM.

Cuvinte-cheie: fibromialgia, sindrom miofascial, puncte tender, puncte trigger, electromiografia, stresul oxidativ, indicele punctelor tender, depresia, anxietatea, sindrom funcțional, cistita interstițială, sindromul intestinului iritabil.

1. PATOGENEZA, TABLOUL CLINIC, DIAGNOSTICUL ȘI MANAGEMENTUL FIBROMIALGIEI ȘI SINDROMULUI MIOFASCIAL

1.1 Fibromialgia

1.1.1 Definiția problemei

Problema durerii cronice răspândite devine din ce în ce mai pregnantă în ultimul timp. Acest fenomen se explică prin faptul că durerea în sine reprezintă cauza cea mai frecventă de adresare la medic în rândul populației generale. Cel puțin jumătate din acești pacienți suferă de durere musculoscheletală, evidențiind importanța acestei probleme de sănătate. Sindroamele reumatice dureroase abarticulare reprezintă un contribuitor major la durerea musculoscheletală. Ele pot fi regionale sau generalizate. Printre cele regionale se înscriu tendinitele și bursitele, compresiile neurovasculare, piciorul plat și sindroamele de durere miofascială regională. Patologiile generalizate includ sindromul bursite-tendinite multiple, fibromialgia și sindromul de oboseală cronică. [22]

Fibromialgia (FM) este definită drept un sindrom dureros, muscular, periarticular, difuz, cu evoluție cronică (mai mult de 3 luni), asociat adesea cu oboseală și tulburări de somn, cu afectare predominantă a sexului feminin, de etiologie necunoscută. În prezent este considerată o entitate clinică în sine, cu criteriile sale de clasificare recunoscute.[23]

Fibromialgia este clasic asociată cu sindromul de oboseală cronică, sindromul intestinului iritabil (SII), sindromul vezicii urinare iritabile sau cistita interstițială și tulburarea temporomandibulară (TTM) cu caracteristicile specifice acestora.

Deși nu există o viziune unanimă privind care specialiști ar fi responsabili de managementul acestor pacienți, FM este considerată a fi a doua după frecvență maladie „reumatică” după osteoartrită. Studiile privind prevalența în populația generală furnizează date variate în funcție de criteriile de diagnostic utilizate, astfel prevalența în populație este raportată de la 2% la 8%.[24] Studiile care utilizează criteriile ACR din 1990 au înregistrat rate ale prevalenței care variază de la 0,4% (Grecia) la 8,8% (Turcia), cu o prevalență globală medie estimată de 2,7%. Un studiu acoperind cinci țări din Uniunea Europeană (Franța, Portugalia, Spania, Germania și Italia) a estimat o prevalență în populația generală de 4.7%. [25] Totuși, ratele prevalenței menționate pot crește de până la patru ori, atunci când studiile se bazează pe seturile de criterii diagnostice apărute ulterior [24]. Raportul între femei și bărbați pentru fibromialgie la nivel mondial diferă semnificativ în funcție de populația studiată însă în mediu este de 3:1 [26].

Unul din aspectele de impact în cadrul FM este calitatea proastă a vieții raportată de către pacienți care impune în costuri masive medicale și sociale, care solicită frecvent asistență medicală și lipsesc de la serviciu. Numărul anual de consultații solicitate de către un pacient cu FM este aproape dublu față de cel al persoanelor sănătoase [27], și costurile totale ale asistenței medicale prestate se estimează a depăși de trei ori pe cele ale persoanelor fără FM, după cum se evaluează prin compararea costurilor pentru pacienții cu cele dintr-o populație aleatorie. [28] De asemenea, sunt mari și costurile sociale indirecte, cauza principală fiind pierderea capacității de muncă [29], [30]: un studiu efectuat în Australia de Guymer et al. a arătat că 24,3% dintre pacienții urmăriți în studiu încetase să lucreze la 5 ani de la debutul fibromialgiei [31].

1.1.2 Factorii contributivi identificați și mecanismele patogenetice

Simptomul cardinal al FM în jurul căruia se construiește întreg conceptul este durerea musculo-scheletală cronică răspândită. La modul general, durerea poate fi împărțită în trei categorii fundamentale – durerea nociceptivă, neuropatică și nociplastică. În parcursul său conceptual FM a incitat multiple cercetări în domeniul durerii cronice, dar a și devenit modelul clinic al durerii nociplastice.

FM este o durere nociplastică ce face parte din grupul nosologic de sindroame de sensibilizare centrală. Din punct de vedere clinic, FM prezintă mai multe caracteristici ale sensibilizării centrale (altfel cunoscută și sub denumirea de hiperactivare centrală), cum sunt hiperalgezia, alodinia, sumația temporală și hipersensibilitatea la diverși stimuli externi, cum ar fi cei sonori, luminoși sau temperatura.[6]

O serie de factori ce potențial contribuie la dezvoltarea FM au fost identificați:

- a) genetici;
- b) de mediu;
- c) hormonal;
- d) neurali; și
- e) imunologici.

S-a discutat, la fel, și contribuția anumitor infecții cum sunt virusul Epstein-Barr, parvovirusul, bruceloza și borelioza. Totuși, nici-o cauză specifică nu a putut fi confirmată la vasta majoritate a pacienților. [32] Conceptul de FM nu admite existența unei forme primare și a unei secundare, deși mulți cercetători vorbesc în contextul clinic despre FM primară (atunci când aceasta și este patologia de bază) și secundară (care se dezvoltă la pacienții cu osteoartrită, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă și al.). Conform studiilor efectuate în ambele situații clinice, prezentarea și evoluția FM este similară. [4]

✓ *Diverse anomalii ale procesării durerii*

În FM există anomalii de procesare a durerii, cu un exces de neurotransmițători cu rol excitator, cum sunt substanța P (cu niveluri de 2 până la 3 ori mai înalte în lichidul cefalorahidian la pacienții cu FM) [33] și glutamatul, și cu niveluri scăzute de neurotransmițători inhibitori, cum ar fi serotonina și norepinefrina, în căile antinociceptive spinale descendente și cu modificări ale opioidelor endogene în unele regiuni ale creierului care participă la modularea durerii și dereglarea dopaminei. [34]

La femeile cu FM se observă niveluri mai înalte ale norepinefrinei și niveluri mai scăzute ale dopaminei, 5-HT, 5-HIAA și 5-HTP. Nivelele mai elevate ale norepinefrinei sunt asociate cu o stare fizică mai proastă. De asemenea, este posibil ca nivelele plasmaticice ale norepinefrinei > 694,69 pg/ml să fie un predictor pentru FM (CI 95%: 0.660-0.978).[35]

Se cunoaște de ceva timp deja că, la pacienții cu FM, se înregistrează o capacitate de legare mai scăzută a receptorului opioid în zonele creierului care procesează durerea, cu o creștere a activității opioide endogene bazale, ceea ce favorizează hiperalgezia indusă de opiacee.[36]

Mulți dintre pacienții cu FM raportează tulburări cognitive, cum ar fi:

- dificultăți de concentrare,
- tulburări ale memoriei sau
- probleme de planificare și luarea deciziilor.

Acestea, de regulă, sunt atribuite interferenței dintre procesarea nociceptivă și cognitivă. Se consideră că experiența durerii ca urmare a stimulării somatosenzoriale de intensitate scăzută este asociată cu atenția, memoria și funcțiile executive în FM.[37]

✓ *Disfuncția hipotalamohipofizară*

Disfuncția axului hipotalamus-hipofiză-suprarenale este caracteristică FM. Acest lucru afectează răspunsul adaptativ, cu modificări ale nivelelor de corticoliberină (CRH), supraproducție de hormon adrenocorticotrop (ACTH) și scăderea nivelului de cortizol. [11]

Secreția de melatonină la acești pacienți scade în timpul nopții, și acest lucru poate contribui la calitatea compromisă a somnului, la oboseală în timpul zilei și la creșterea percepției dureroase. [38] Recent, un metabolit urinar care reflectă secreția de melatonină cunoscut sub numele de 6-sulfatoximelatonină urinară (aMT6s) a fost găsit în cantități mai mari în timpul orelor de zi la subiecții cu depresie majoră și FM în comparație cu subiecții sănătoși.[39] Acest fapt demonstrează modul în care alterarea ritmului circadian de secreție a melatoninei corelează pozitiv cu simptomele clinice. Alterarea calității somnului este raportată de mai mult de 90%

dintre pacienți. [40] La pacienții cu FM în timpul somnului NREM, undele lente sunt reduse și a fost identificată intruziunea, împreună cu un ritm proeminent al frecvenței (7-12 Hz). Alterările somnului în FM au un impact major asupra evoluției celorlalte simptome și trebuie evaluate corespunzător.[41]

Procesarea nociceptivă centrală de către fibrele C către coloană determină o recuperare anormală în neuronul cornului dorsal, făcând parte din sensibilizarea centrală secundară amplificării active, crescând răspunsul la durere și recrutând intrări senzoriale de prag scăzut care sunt capabile să activeze circuitul durerii. [42] Mai mult, injectarea substanței P în sistemul nervos central al șobolanilor s-a constatat că reduce somnul și provoacă treziri nocturne; iar pacienții cu FM au memorie și concentrare alterate (numite „fibrofog”), cu performanțe slabe la testele cognitive.[43]

✓ *Neuropatia fibrelor nervoase mici*

Contribuția unei potențiale neuropatii a fibrelor nervoase mici a fost recunoscută mai tardiv în cercetarea FM, considerându-se că aceasta contribuie în primul rând la disfuncția în sistemul de modulare descendentă a durerii. Într-un studiu transversal pe 41 de femei cu FM și 28 de femei sănătoase, pacientele cu FM au raportat sensibilitate și praguri de durere mai scăzute, iar nivelele factorului neurotrofic derivat din creier seric au fost asociate cu pragul de sensibilitate la căldură și capacitatea sistemului modulator condiționat al durerii (CPM-Task). Acest lucru indică faptul că de-inhibarea sistemului de modulare descendentă a durerii corelează pozitiv cu disfuncția neuronilor senzoriali periferici și corelează invers cu factorul neurotrofic derivat din creier seric. [12]

Cu toate acestea, modificările histopatologice în fibrele mici nu pot fi depistate la toți pacienții care îndeplinesc criteriile FM [42] și nici în urma testelor sugestive pentru implicarea fibrelor mici. Prevalența acestor modificări atinge 49% în FM (CI 95%: 38%-60%) cu o moderată heterogeneitate (I2 = 68%). Prevalența suferinței fibrelor mici estimată în baza biopsiei pielii a fost de 45% (CI 95%: 32%-59%; I2 = 70%), și în baza microscopiei corneene confocale a fost de 59% (CI 95%: 40%- 78%; I2 = 51%). [44] Într-un studiu, anesteziștii Oudejans et al. au raportat că jumătate din pacienții cu FM prezentau semne de afectare a fibrelor mici estimată prin microscopia confocală a corneei [45]. Aceste date corespund celor raportate anterior de Ramírez et al. pe 17 pacienți cu FM și 17 martori sănătoși. Pacienții cu FM au avut nervi stromali mai subțiri ($5,0 \pm 1,0 \mu\text{m}$) decât martorii ($6,1 \pm 1,3 \mu\text{m}$; $P = 0,01$), precum și un plex nervos sub-bazal mai puțin dens pe mm^2 (85 ± 29) comparativ (107 ± 26) cu controlii ($P = 0,02$). [46] Reducerea respectivă a dimensiunii nervului este asociată clinic cu caracteristicile durerii

neuropate. În studiile electromiografice și de neuroconducere la pacienții cu FM, caracteristicile electrodiagnostice sugestive pentru polineuropatie, tulburări neuro-musculare și polineuropatie cronică inflamatorie demielinizantă sunt frecvente și deseori similare neuropatiei fibrelor mici (63%). [47]

La fel, caracteristică pacienților cu FM este disfuncția sistemului nervos autonom la nivel cardiovascular central. (31) [49]

✓ *Stresul oxidativ*

Mai multe studii pe pacienți cu FM au demonstrat niveluri ridicate ale markerilor stresului oxidativ.[50] Stresul oxidativ poate constitui un contribuitor major la dezvoltarea FM. Grupul tiol acționează ca un antioxidant, cum s-a arătat într-un studiu pe 80 de femei cu FM, reducerea nivelului de tiol și creșterea nivelului de disulf au corelat cu scorurile FIQ, spre deosebire de grupul de control sănătoși. [51]

✓ *Studiile funcționale*

În cercetările funcționale prin rezonanță magnetică pentru a evalua răspunsul creierului la stimularea tactilă motorie, vizuală și auditivă la 35 de femei cu FM și 25 de control, a fost observată o relație dintre răspunsurile creierului prin hipersensibilitate subiectivă la stimularea senzorială zilnică, durerea spontană și dizabilitate funcțională și o mai mare sensibilitate subiectivă (disconfort) la stimularea multisenzorială. A existat o activare redusă în zonele auditive și vizuale primare și secundare, împreună cu răspunsuri crescute în insula și girusul lingual anterior. Răspunsurile reduse în zonele vizuale și auditive au corelat cu hipersensibilitatea senzorială subiectivă și măsurătorile clinice ale severității maladiei.[52] S-a recunoscut un semn cerebral caracteristic FM la nivel neuronal, prin analiza răspunsului imagistic prin rezonanță magnetică funcțională la presiune dureroasă și stimulare multisenzorială nedureroasă (vizual-auditiv-tactilă) la 37 de pacienți cu FM și 35 martori sănătoși. [53] Modificarea excitabilității cortexului motor la pacienții cu FM a fost demonstrată în timpul repausului și în timpul atingerii lente și rapide cu degetele, folosind un spectroscop funcțional cu infraroșu pentru depistarea modificărilor metabolismului cortexului cerebral în timp real. La pacienții cu FM au fost mai scăzute concentrațiile de oxihemoglobină în timpul mișcărilor rapide, indicând asupra disfuncționalității activării cortexului motor.[54]

Examenul ultrasonografic transcranian Doppler a fost utilizat pentru a determina viteza fluxului sanguin cerebral bilateral în arterele cerebrale anterioare și mediale la 44 de pacienți cu FM și 31 de indivizi sănătoși într-o perioadă de repaus de 5 minute. O variabilitate mai mică a

vitezei fluxului sanguin cerebral bilateral a fost detectată în intervalele de debit scăzut și ridicat în FM, ceea ce indică o coordonare deficitară a sistemelor de reglare cerebrală, la fel s-a demonstrat că viteza fluxului sanguin cerebral bilateral a corelat cu rezultatele clinice mai bune.[55]

✓ *Factorii genetici*

Rudele de gradul I prezintă un risc de 8 ori mai mare de a dezvolta FM, iar membrii unei familii au mai multe puncte sensibile decât martorii și, de asemenea, prezintă un risc mai mare de tulburări funcționale.[56] Studiile gemelare au demonstrat că factorii genetici contribuie cu aproape 50% la riscul de dezvoltare a FM. [57] Polimorfismele genetice din regiunea receptorului serotoninei 2A al cromozomului 13 (regiunea care reglează gena de transport al serotoninei catecolamină metiltransferaza, receptorul dopaminergic D3 și receptorul adrenergic) au fost asociate cu un risc sporit de dezvoltare a FM. [56] Unele gene potențial implicate pot contribui la susceptibilitate cu până la 50% (SLC64A4, TRPV2, MYT1L și NRXN3). În timp ce modificările epigenetice sunt probabil mai importante, există un model de ADN hipometilat în genele implicate în răspunsul la stres, repararea ADN-ului, răspunsul sistemului autonom și anomaliile neuronilor subcorticali.[58] În studiul al 116 familii cu FM a fost găsită o legătură sugestivă pentru FM în întregul genom al regiunii cromozomului 17p11.2-q11.2 [59]. Polimorfismele unice nucleotidice rs1129844 în CCL11 și rs1719152 în CCL4 au fost asociate cu niveluri ridicate de chemokine în plasma a 220 de pacienți cu FM. Varianta rs1719152 a proteinei CCL4 a prezentat agregare proteică și o reglare negativă puternică a receptorului CCR5 asociat probabil cu hipotensiunea ortostatică observată la unii pacienți. De asemenea, s-a descris asocierea cu polimorfismul unic nucleotidic în MEFV (Familial Mediterranean fever gene), care este o genă a cromozomului 16. În general, 36% din polimorfismele unice nucleotidice cu cazuri semnificative de dezechilibru de transmitere au fost găsite pentru CCL11 și 12% pentru MEFV, împreună cu varianta proteinei din CCL4 (41%), care afectează reglarea negativă a CCR5. [60] Variațiile genetice ale catecolamin O-metiltransferazei (COMT), care produc niveluri excesive de catecolamine, provoacă dureri cronice datorită stimulării receptorilor adrenergici. Varianta missense val158met în polimorfismul unic de nucleotide (SNP) al genei COMT determină o reducere a schimbului catecolaminergic.[61]

✓ *Studiile proteomice*

Studiile proteomice în FM au constatat asocieri în 5 domenii dominante: semnalizarea răspunsului în fază acută, activarea LXR/RXR (receptorul hepatic X/receptorul retinoid X),

activarea FXR/RXR (receptorul farsenoid X/receptorul retinoid X), sistemul de coagulare și sistemul complementar. Există, de asemenea, 6 proteine ale sistemului complement (C1S, CFAH, CO7, CO2, C1QC, CO9) pentru care s-a constatat o expresie crescută la pacienții cu FM. S-a demonstrat că haptoglobina și fibrinogenul sunt asociate cu FM și aceasta poate fi considerată a fi o semnătură a proteinelor plasmatică. [7] Alți autori au folosit analiza proteomică pentru a demonstra supraexprimarea a 3 proteine asociate cu stresul oxidativ: 1-antitripsină, transtiretină și retinol, care leagă proteina 4 în FM. [62] Malatji și colab. au raportat 196 de metaboliți la studierea metaboliților urinari la 18 femei cu FM. Dintre aceștia, doar 14 metaboliți au fost creșcuți semnificativ, din care putem deduce că modelul de utilizare a energiei este unul relevant pentru FM. Microbiota poate altera funcția creierului prin axa intestin-creier, iar examinarea urinei în FM este o perspectivă de explorat pentru a obține informații clinice neinvazive relevante pentru diagnosticul și tratamentul acesteia.[63]

✓ *Neuro-inflamația*

La pacienții cu FM se regăsește un dezechilibru pro/antiinflamator, cu expresia mai multor citokine cu rol proinflamator (TNF, IL-1, IL-6 și IL-8) și o potențială neuroinflamație centrală. Aceasta din urmă este declanșată de creșterea observată a nivelelor de citokine și factori neurotrofici în lichidul cefalorahidian, printre care se remarcă substanța P împreună cu factorul neurotrofic derivat din creier, glutamatul și factorul de creștere a nervilor. Când celulele gliale sunt activate, ele produc citokine proinflamatorii și neuroinflamație cu o creștere a IL-6, IL-8, IL1 și TNF în FM [64], [65]. Nivelul IL-17 este crescut la pacienții cu FM în comparație cu pacienții sănătoși, cu o corelație cu TNF, IFN, IL-2, IL-4 și IL-10.[66] Cu toate acestea, IL-4, IL5 și IL-13 sunt suprimate, iar unii reactanți de fază acută sunt ridicați, deși există și dovezi care arată că VSH nu este accelerat la pacienții cu FM primară, astfel încât implicarea inflamației nu este pe deplin clară. În analiza retrospectivă a bazei de date a 630 de pacienți cu FM ”primară”, 26,9% din numărul total și 19,2% din numărul celor mai tineri de 50 de ani au înregistrat VSH accelerat, iar PCR crescută a fost observată la 35,8% din populația mai tânără (sub 50 de ani), anticorpi antinucleari pozitivi s-au găsit la 185 (29,3%) și factorul reumatoid la 136 (21,5%), iar ambele au fost pozitive la 6% (n = 38), iar din numărul total, la 1,4% (n = 9) s-au înregistrat valori crescute pentru toți acești parametri: VSH, PCR, ANA și FR, [67]. Kottcher și colab. au raportat o probabilitate de 0,0027% de a dezvolta o boală a țesutului conjunctiv în decurs de un an într-un studiu retrospectiv al pacienților cu FM ”primară”. Aceasta este similară cu incidența LES în populația generală (0,005%), în timp ce prezenta ANA pozitiv nu prezice dezvoltarea unei boli autoimune. [68]

✓ *Disbioza intestinală*

La pacienții cu FM există o creștere bacteriană excesivă în intestinul subțire (SIBO) și există o îmbunătățire clinică după tratament.[69] Alterarea microbiotei intestinale afectează permeabilitatea intestinală și duce la un profil alterat al bacteriilor cu apariția *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Dorea*, *Coprococcus*, *Clostridium*, *Ruminococcus* și *Coprobacillus*. Acest lucru face ca un exces de triptofan să formeze indol și skatol, cauzând reducerea nivelului de triptofanului și, cu aceasta, diminuarea recrutării acestuia în sistemul nervos central. Acest din urmă fapt determină o reducere a sintezei melatoninei și serotoninei, deși trebuie spus că sunt necesare studii suplimentare pentru a defini cu precizie rolul microbiotei în FM.[70]

1.1.3 Prezentare clinica

Durerea

Acuza universală a pacienților cu FMS este „durerea în tot corpul”, severitatea durerii poate varia de la un pacient la altul și adesea fluctuează de la o zonă la alta. La unii pacienți, există un istoric de durere regională cronică înainte de a se dezvolta o durere mai răspândită. Durerea este adesea descrisă ca o durere cronică cu ocazionale senzații de tăietură sau de descărcare electrică. Pacienții deseori raportează paretezii. Unii pacienți își descriu mușchii ca fiind încordați și „legați în noduri”. Durerea este adesea agravată de efort sau de activități fizice, deși mulți pacienți acuză și durere spontană fără niciun factor precipitant evident. Analgezicele simple, cum ar fi paracetamolul sau medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sunt rareori eficiente [71]. Una dintre trăsăturile caracteristice ale FMS este „sensibilitatea la palpare”. Pacienții raportează adesea dureri chiar și la atingere sau presiune ușoară: relatând fenomenele de hiperalgezie și alodinie. Hiperalgezia reprezintă durerea excesivă severă indusă de un stimul nociceptiv, iar alodinia este definită ca percepția durerii induse de un stimul non-nociceptiv. Unii pacienți descriu că cea mai mică atingere îi poate face să retragă membrul de durere. Mulți pacienți au, de asemenea, antecedente de alte afecțiuni cronice dureroase, cum ar fi migrene, dureri toracice non-cardiace, arsuri la stomac, dismenoree și sindromul de intestin iritabil. Adesea, pacienții au dureri severe care sunt invalidante. Ei nu își pot gestiona treburile casnice de rutină, în special cumpărăturile și curățenia, iar cei care au un loc de muncă întâmpină adesea dificultăți în a face față sarcinilor de lucru.

Oboseală

Oboseala afectează 80-90% dintre pacienții cu FMS. Se situează pe locul al doilea după durere ca fiind cel mai invalidant simptom pentru mulți pacienți. Severitatea oboselii variază și ea dar, în general, este mai puțin invalidantă decât în sindromul oboselii cronice. Pacienții descriu

adesea senzația de „oboseală copleșitoare” și că sunt „epuizați complet”. Pot apărea brusc atacuri severe. Unor pacienți le este mai dificil să facă față oboselii decât durerii, deoarece odihna și somnul rareori ameliorează oboseala. Când oboseala este copleșitoare și prevalează asupra durerii musculare, trebuie luat în considerare diagnosticul de sindrom de oboseala cronică [71].

Somnul neodihnit

Peste 70% dintre pacienții cu FM raportează un somn necalitativ și nu se simt „odihniți” dimineața. Pacienții asociază adesea calitatea joasă a somnului cu senzația de oboseală și dificultăți în efectuarea activităților fizice. În plus, unii pacienți cu FM au somn în timpul zilei. Alți pacienți pot avea dificultăți în a adormi sau se trezesc frecvent în timpul nopții. Într-un studiu, s-a constatat că deteriorarea calității somnului este predictivă pentru durere, oboseală și funcționare socială. Polisomnografia a găsit o corelație între tulburările de somn cu modele specifice de intruziune alfa și activitatea fizică a somnului alfa.

Sindromul picioarelor neliniștite concomitent apare la 20-40% dintre pacienții cu FMS. Sforăitul puternic și tulburările de respirație în timpul nopții sunt mai puțin frecvente în FM, iar prezența acestor simptome ar trebui să alerteze clinicienii asupra posibilelor tulburări primare ale somnului, cum ar fi sindromul de apnee obstructivă în somn. [72].

Tulburările afective

Tulburările afective sunt o altă latură importantă în prezentarea în FM. Prevalența acestora este mult mai înaltă printre pacienții cu FM (70–80%) decât în restul populației (30–50%). Mulți dintre pacienții care se prezintă la consultație au în istoric depresie și anxietate, deseori asociat cu un răspuns pozitiv terapeutic la diverse antidepresante, ceea ce a dus la formarea opiniei că tulburările afective sunt cauza FM. Totuși, tulburările de dispoziție nu sunt universale și este deja bine-cunoscut răspunsul la antidepresive la acest grup de pacienți este independent de prezența depresiei. [73]. Mai frecventă pare a fi anxietatea generalizată decât depresia. Aceasta pare să fie asociată faptului că multe din simptomele pacienților cu FM sunt greu de explicat medical, pacientul trăind certitudinea că simptomul se naște acolo unde el îl resimte, iar conceptele privind sensibilizarea centrală și durerea nociplastică sunt dificile pentru percepția unui pacient nevizat. Acest lucru sugerează că, deși depresia sau anxietatea pot fi prezente la mulți din pacienți, FM nu poate fi văzută drept o stare de durere psihogenă sau depresie mascată. La fel, pacienții cu depresie asociază frecvent oboseală severă și somn necalitativ. Pe de altă parte, pacienții cu anxietate prezintă mai frecvent palpitații și amețeli, transpirație și parestezie. Iar, în cazurile mai severe, acești pacienți pot avea atacuri de panică. (54,55)

Afectarea cogniției

Pacienții cu FM descriu adesea un fenomen de „ceață cerebrală”, care se traduce prin afectare cognitivă ce include probleme de memorie, incapacitatea de a se concentra pe sarcini, incapacitatea de a reține informații noi sau de a face calcule mentale sau de a rezolva probleme complexe. De regulă, pacienții descriu aceste manifestări ca fiind episodice și cu durata de câteva zile, deși uneori acestea pot fi și mai prelungite. Deficiențele cognitive antrenează probleme în legătură cu îndatoririle de serviciu, în mod particular la pacienții cu servicii solicitante din punct de vedere mental și creează importante premise pentru frustrare și stres psihosocial [71], [75].

Redoarea matinală

Redoarea prelungită matinală este un alt simptom frecvent la pacienții cu FM. Durata redorii este ceea ce permite de a discerne durerea inflamatorie de cea non-inflamatorie în reumatologie. Ea poate înregistra variații considerabile iar pentru clinicianul neavizat, poate crea confuzii diagnostice cu artrita inflamatorie, în special la acei pacienți cu FM care se prezintă și cu acuze la edemațierea sau tumefierea membrelor superioare și inferioare. În FM, redoarea este mai rar ameliorată prin exerciții fizice și în mod așteptat, lipsesc, de asemenea, semnele obiective ale sinovitei.

Alte simptome

Alte simptome raportate de către pacienții cu FM includ greață, voma uneori, meteorismul, crampele abdominale, dereglări ale pasajului intestinal (diaree sau constipație). În această populație de pacienți, este foarte frecvent diagnosticul concomitent de sindrom de intestin iritabil. Sunt frecvente și simptomele uro-ginecologice, în special necesitatea imperioasă de micționare, micțiunile frecvente, incontinențele, durerea pelvină și, nu în ultimul rând, dismenoreea și dispareunia.

Stări asociate și sindroame disfuncționale

Psihiatrii au definit un grup de tulburări asociate spectrului afectiv, coexistența frecventă a căror a fost observată adesea. Acestea includ sindromul intestinului iritabil, sindromul oboselii cronice, depresii și tulburări de anxietate, migrene și FM. În clasificarea durerii, aceste stări dureroase sunt incluse în sindroamele dureroase disfuncționale, care la fel durerea musculoscheletală, se caracterizează prin sensibilizare centrală anormală și o deficiență a modulării durerii. Datele privind prevalența sindromului de intestin iritabil variază de la 30%-35% până la 70% populația pacienților cu FM.

Una din frecvențele asocieri se înregistrează la pacienții cu oboseală cronică: 70% dintre pacienții cu oboseală cronică raportând dureri musculo-scheletale difuze persistente. Clauw a raportat că simptomele cistitei interstițiale se suprapun FM în mod semnificativ și că pacienții cu cistita interstițială au durere difuză musculoscheletală, care se observă și în FM. În jur de 57% din 77 de pacienți cu FM au avut tulburare de stres post-traumatic. În cele din urmă, în jur de 22% dintre pacientele cu migrenă se prezintă concomitent cu FM [76].

1.1.4 Diagnostic

Abordarea unui pacient cu presupusă FM prevede o serie de investigații, inclusiv markerii nespecifici inflamației acute, enzimele musculare, funcția hepatică și renală, la fel hormonii glandei tiroide. Scopul efectuării acestora este de a realiza un diagnostic diferențiat, în FM ele fiind în limite normale. Careva investigații specifice pentru diagnosticul FM nu există. Acest fapt a dus la elaborarea diferitor seturi de criterii de clasificare și diagnostic.

Criteriile de Clasificare ale ACR 1990 [23]:

- Prezența durerilor musculare mai mult de 3 luni
- Localizarea durerilor superior și inferior de talie, în jumătatea dreaptă și stângă a corpului
- Prezența a 11 din cele 18 puncte sensibile specifice (punctele sunt considerate dureroase la presiunea cu forța de 4 kg – până la «înălbirea» lojei unghiale a policelului examinatorului) și 3 puncte de control (în care pacientul nu trebuie să raporteze durere): fruntea; treimea medie distală a antebrațului drept și oja unghială a policelului stâng.

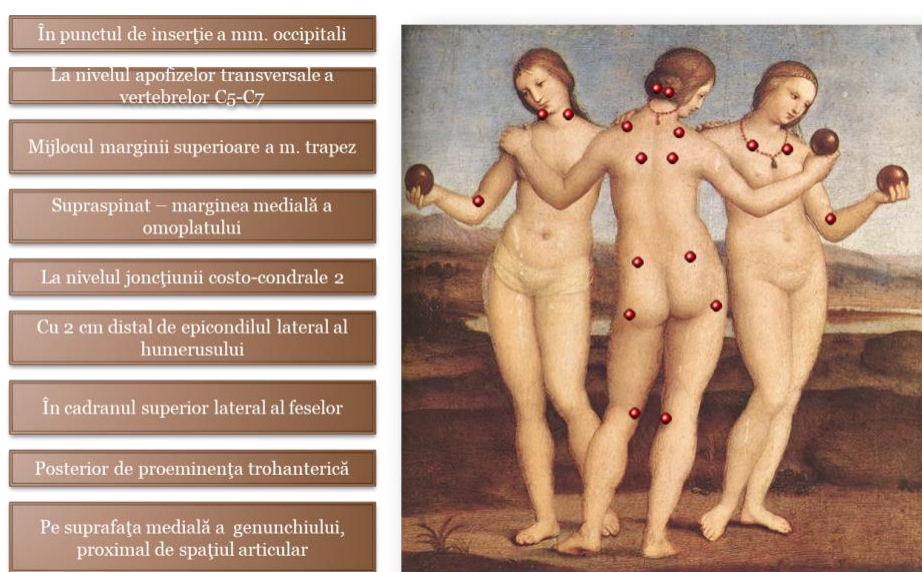


Fig. 1.1. Punctele tender recomandate pentru diagnosticul fibromialgiei conform criteriilor ACR 1990, adaptare

Acest set inițial de criterii a fost de la bun început pe larg utilizat în studiile clinice, însă în practică au fost raportate mai multe incoerențe pe de o parte. Pe de altă parte, mulți dintre pacienții fibromialgici nu prezentau toate 11 puncte tender. Acest fapt a dus la elaborarea unui noul set de criterii în 2010 de către ACR care, de această dată, se baza doar pe chestionarea pacientului, și nu mai includea palparea punctelor tender.

Pentru a răspunde la următoarele întrebări pacientii, trebuie să ia în considerare următoarele:

- cum s-au simțit pe parcursul ultimei săptămâni,
- modificarea stării în funcție de medicina administrată, și
- trebuie să excludă durerile sau simptomele datorate altor maladii, cum ar fi artrita, Lupusul, s. Sjogren, etc.

Determinarea Indexului de Durere Răspândită (WPI) - scorul poate fi între 0 și 19.

Bifați arile în care ați avut dureri în săptămâna precedentă.

<input type="checkbox"/> Centura scapulară, st.	<input type="checkbox"/> Gamba, stînga
<input type="checkbox"/> Centura scapulară, dr.	<input type="checkbox"/> Gamba, dreapta
<input type="checkbox"/> Braț, stînga	<input type="checkbox"/> Temporomandibulară, st
<input type="checkbox"/> Braț, dreapta	<input type="checkbox"/> Temporomandibulară, dr.
<input type="checkbox"/> Antebraț, stînga	<input type="checkbox"/> Piept
<input type="checkbox"/> Antebraț, dreapta	<input type="checkbox"/> Abdomen
<input type="checkbox"/> Fese, stînga	<input type="checkbox"/> Gît
<input type="checkbox"/> Fese, dreapta	<input type="checkbox"/> Spate superior
<input type="checkbox"/> Coapsă, stînga	<input type="checkbox"/> Spate inferior
<input type="checkbox"/> Coapsă, dreapta	<input type="checkbox"/> Nici-una din aceste nrii

Calculați numărul de arii bifate și introduceți scorul IDR aici _____

Bifați din Simptomele ce urmează, cele pe care le-ați avut pe parcursul săptămînii precedente?

<input type="checkbox"/> Durere musculară	<input type="checkbox"/> Nervozitate	<input type="checkbox"/> Modificarea gustului
<input type="checkbox"/> Sindromul intestinului iritabil	<input type="checkbox"/> Toracalgie	<input type="checkbox"/> Convulsie
<input type="checkbox"/> Oboseală/fatigabilitate	<input type="checkbox"/> Vedere neclară	<input type="checkbox"/> Ochi uscat
<input type="checkbox"/> Probleme cognitive sau de memorie	<input type="checkbox"/> Febră	<input type="checkbox"/> Dispnee
<input type="checkbox"/> Slăbiciune musculară	<input type="checkbox"/> Diaree	<input type="checkbox"/> Pierderea apetitului
<input type="checkbox"/> Cefalee	<input type="checkbox"/> Gura uscată	<input type="checkbox"/> Eruptii
<input type="checkbox"/> Dureri/crampe în abdomen	<input type="checkbox"/> Prurit	<input type="checkbox"/> Fotosensibilitate
<input type="checkbox"/> Parestezii	<input type="checkbox"/> Wheezing	<input type="checkbox"/> Dificultăți auditive
<input type="checkbox"/> Amețeli	<input type="checkbox"/> Raynaud	<input type="checkbox"/> Echimoze ce apar ușor
<input type="checkbox"/> Insomnie	<input type="checkbox"/> Urticarie	<input type="checkbox"/> Căderea părului
<input type="checkbox"/> Depresie	<input type="checkbox"/> Acufene	<input type="checkbox"/> Micțiuni frecvente
<input type="checkbox"/> Constipație	<input type="checkbox"/> Vomă	<input type="checkbox"/> Micțiuni dureroase
<input type="checkbox"/> Dureri în abdomen superior	<input type="checkbox"/> Pirozis	<input type="checkbox"/> Spasme ale vezicii urinare
<input type="checkbox"/> Greață	<input type="checkbox"/> Ulcere orale	

Calculți numărul de simptome bifate. _____

Introduceți serul Dvs. pentru Partea 2b aici _____

0 simptome 1 Scorul 0
 pînă la 10 Scorul 1
 11 pînă la 24 Scorul 2
 25 și mai multe Scorul 3

Introduceți suma scorurilor pentru Partea 2a și 2b _____
 Acesta este Scorul Severității Simptomelor (scorul SS), care poate varia de la 0 la 12.

Indicați nivelul severității simptomelor pe parcursul ultimei săptămîni folosind următoarea scală.

Oboseală	Somn neodihnit	Simptome cognitive
<input type="checkbox"/> 0 = Nici-o problemă	<input type="checkbox"/> 0 = Nici-o problemă	<input type="checkbox"/> 0 = Nici-o problemă
<input type="checkbox"/> 1 = Probleme ușoare sau intermitente	<input type="checkbox"/> 1 = Probleme ușoare sau intermitente	<input type="checkbox"/> 1 = Probleme ușoare sau intermitente
<input type="checkbox"/> 2 = Probleme moderate, considerabile, prezente deseori	<input type="checkbox"/> 2 = Probleme moderate, considerabile, prezente deseori	<input type="checkbox"/> 2 = Probleme moderate, considerabile, prezente deseori
<input type="checkbox"/> 3 = Severe: universale, continue,	<input type="checkbox"/> 3 = Severe: universale, continue,	<input type="checkbox"/> 3 = Severe: universale, continue
problemele perturbază viața	problemele perturbază viața	problemele perturbază viața

Calculați scorul Dvs. pentru Partea 2a (nu numărul de bifări) _____

Fig. 1.3. Criteriile clinice de diagnostic a fibromialgiei ACR 2010

Actualmente deja se utilizeaza versiunea modificată în 2016, care a făcut procesul de filtrare prin criterii a diagnosticului și mai puțin laborios: partea 2b, care evaluează severitatea simptomelor, a fost substituită prin aprecierea a 3 simptome cardinale cu impact mai important.

Tabelul 1.1 Scorul severității simptomelor 2b – modificarea criteriilor ACR 2010 din 2016

În ultima săptămână v-au deranjat careva din următoarele?		
	0=NU	1=DA
Cefalee		
Crampe sau dureri în partea de jos a abdomenului		
Depresie		
Total SSS: _____(0-12)		

Notă: SSS – scorul severității simptomelor

1.1.5 Tratament

Data fiind plurifactorialitatea FM, tratamentul acesteia trebuie să fie holistic și cuprinzător. Doar intervențiile integrate și multidisciplinare pot aduce beneficii reale în managementul pacienților cu FM. [77].

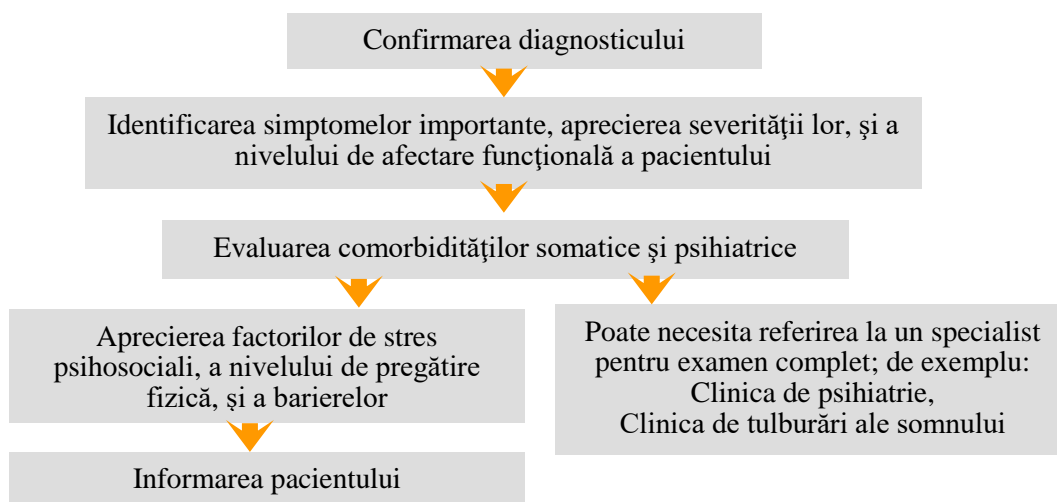


Fig. 1.4. Abordarea inițială a pacientului cu fibromialgie

Educația pacientului

Un rol important în abordarea pacienților cu FM revine informării și educării pacientului. Pacientul trebuie să își înțeleagă boala înainte de a fi prescrise careva tratamente. [78] Este crucial să validăm suferința pacientului cu FM prin a explica că este o afecțiune patologică reală,

totodată informându-i că, deși este uneori invalidantă, ea nu este progresivă și nu cauzează leziuni tisulare sau organice periferice. De asemenea, pacientul trebuie își asume un grad de responsabilitate pentru a avea un rol dominant în managementul stării sale și ar trebui informat pentru a-și dezvolta proprii tehnici și abordări specifice pentru a-și ridica calitatea vieții. Această paradigmă a „autogestionării” (self-management) ar trebui aplicată în cazul majorității afecțiunilor cronice cu evoluție în acutizări și remisiuni.

Deoarece stresul, stările afective și tulburările somnului au un rol important în FM, pacienții ar trebui ghidați să învețe despre igiena somnului și tehnici de relaxare și să participe la variate programe asistate de combatere a stresului, inclusiv consultul psihologului sau psihiatrului, dacă este necesar. Tratamentul farmacologic este util în controlul anumitor simptome, însă pacienții rareori au rezultate substanțiale și mai important de durată dacă nu se adoptează aceste strategii fundamentale de autogestionare. [79].

Exercițiul

Cele mai recente recomandări EULAR privind tratamentul FM subliniază importanța utilizării în primul rând a măsurilor non-farmacologice în managementul FM, și cea mai „puternică” recomandare este pentru practicarea exercițiului fizic. [80] Exercițiul are un rol esențial și ar trebui să vizeze atât exercițiile aerobe, cât și de fortificare musculară, la fel modificări ale regimului alimentar, toți aceștia fiind factorii de impact în modificarea evoluției FM. [80]

Pierderea ponderală îmbunătățește postura, dar și starea generală de bine și reduce atât inflamația care este indusă de obezitate, cât și potențierea aferențelor nociceptive periferice [81]. Exercițiile aerobice sunt cu încredere recomandate pentru că pot reduce durerea și ameliora condiția fizică a pacientului cu FM [82], cu toate că începerea unui regim de exerciții fizice poate fi un moment dificil pentru unii pacienți din cauza deconștientării și a impedimentelor psihologice [83]. Abordarea treptată este crucială, mulți din pacienți având o exacerbare a sindromului dureros în cazul suprasolicitării musculare ceea ce îi demotivează profund. Un regim optim de antrenament cardiovascular constă din minim 20 de minute de exerciții aerobice cu o frecvență de 3 ori pe săptămână [80].

Cu referire la suportul nutrițional, cu toate că pacienții cu FM conform diferitor studii înregistrează rate mai înalte ale diverselor deficiențe nutriționale și regimuri incorecte alimentare [84], nu există recomandări susținute de dovezi pentru o dietă precisă sau integrarea suplimentelor biologice active, deoarece datele din diverse studii sunt contradictorii [85].

Tratamentul farmacologic

Farmacoterapia FM ar trebui să vizeze combaterea sindromului dureros într-un mod bazat pe mecanisme patogenetice [86]. Conform acestei abordări, utilizarea medicamentelor cu acțiune centrală este justificată în FM, în special cu referire la antidepresive și anticonvulsivante [71], care contribuie la creșterea nivelelor neurotransmițătorilor inhibitori ai durerii prin facilitarea căilor descendente de modulare a durerii și scăderea sensibilizării în cornul dorsal, sau/și scăderea hiperexcitabilității sistemice [71].

Medicația antidepresantă

Deși majoritatea studiilor sunt vechi și au limitări metodologice, analizele sistematice ale literaturii și meta-analizele sugerează că antidepresantul amitriptilina este eficient în tratarea FM, în special pentru reducerea durerii și a oboselii (70,71). Numărul mediu de pacienți care trebuie tratați pentru a obține o reducere a durerii cu 30% a fost 4 [80]. Unele studii confirmă că amitriptilina are, și un efect moderat asupra somnului și efect ușor asupra severității oboselii [87]. Și duloxetina și milnacipran au demonstrat eficacitate mai înaltă decât placebo în controlul durerii în FM și sunt aprobate de FDA pentru tratamentul acesteia, deși beneficiul este destul de mic și aceste medicamente nu reușesc să controleze alte simptome ale FM [89]. Datele unui reviu sistematic [90] indică că, în cazul duloxetinei, numărul necesar de tratat este 8 și că acest medicament reduce severitatea durerii, indiferent de expresia simptomelor unei tulburări depresive comorbide. Totuși, efectele adverse asociate duc la abandonuri, care au variat în studiile pe termen scurt de la 9% la 23% și de la 11,4% la 27,2% în cele de durată [91]. Aceste fenomene secundare pot fi limitate prin titrarea lentă în creșterea dozei. Trebuie remarcat că rezultatele unuia din studiile controlate randomizate cu milnacipran [92] au fost nefavorabile în modularea durerii, ameliorarea globală a durerii, a pragurilor de sensibilitate mecanică și termică, alodinieii, cogniției și toleranței ortostatice.

Anticonvulsivante

Anticonvulsivantele au fost investigate pe larg în tratamentul FM [93]. Printre gabapentinoizi, deși utilizată, beneficiile gabapentinei sunt incerte [94], rezultatele diferitor meta-analize sugerează eficacitatea și siguranța pregabalinei pentru mulți dintre pacienții cu FM [95]. Actualmente, pregabalina este unicul anticonvulsivant aprobat de FDA pentru tratamentul FM, deși sunt frecvente efectele adverse, în special amețelile. [93]

Miorelaxante

Unul din miorelaxantele care și-au găsit utilizare în tratamentul FM este ciclobenzaprina. Aceasta este legată structural de antidepressivele triciclice, deși are aprobare și este utilizată ca relaxant muscular; ea ameliorează durerea și calitatea vieții (în special prin îmbunătățirea somnului) la pacienții cu FM, dar nu reușește să realizeze acest beneficiu în ceea ce privește oboseala [96]. Un alt miorelaxant, tizanidina, este un agonist al receptorilor α_2 cu proprietăți anxiolitice, analgezice și sedative [97]. Ea a fost utilizată pentru tratamentul tulburărilor de durere miofascială și poate fi utilă în managementul unor subtipuri de FM [98].

Analgezice opioide

Rolul analgezicelor opioide în tratamentul FM este controversat [99] din motiv că pacienții cu FM au o activitate opiacee endogenă alterată, cu o disponibilitate redusă a receptorilor opioizi, dar cu concentrații mari de peptide opioide în fluidele biologice [100]. Acest fapt explică de ce opioidele nu sunt, în general, destul de eficiente, pe când naltrexona care este un antagonist al receptorilor opioizi cu efecte antagoniste asupra receptorilor non-opioizi și cu potențiale efecte neuroprotectoare și analgezice, poate fi de un anumit beneficiu [101]. Ca recomandare, opioidele în general ar trebui evitate, din cauza profilului lor nefavorabil risc/beneficiu [102]. Unicul opioid care și-a demonstrat utilitatea la pacienții cu FM este tramadolul, administrat ca monoterapie sau combinații cu paracetamol [80]. Tramadolul acționează ca un agonist slab al receptorilor μ -opioizi și ca un inhibitor al recaptării serotoninei-norepinefrinei (SNRI). Multiple studii au demonstrat ineficacitatea medicamentelor analgezice tradiționale, ca paracetamolul și AINS în tratamentul FM [103].

Medicamente hipnotice și antipsihotice

Benzodiazepinele și alte medicamente hipnotice, cum ar fi zolpidemul, pot fi utilizate pentru a îmbunătăți somnul pe perioade scurte, dar nu au demonstrat eficacitate în ceea ce privește sindromul dureros din FM [80]. Quetiapina până în acest moment a fost cel mai des studiat medicament antipsihotic în managementul FM. Un reviu Cochrane [104] a concluzionat că acest medicament poate avea anumite beneficii în ameliorarea durerii legate de FM, precum și atulburărilor somnului, depresiei și anxietății. Totuși, din insuficiență de dovezi, acest medicament ar trebui administrat doar perioade scurte de timp la pacientul cu FM.

Canabis și canabinoizi

Planta de cannabis este foarte diferită de canabinoizii puri, sintetici, în măsura în care conține aproximativ 100 de canabinoizi activi diferiți, printre care tetrahidrocannabinolul și

canabidiolul sunt cei mai relevanți și mai frecvent studiați. Cele mai multe studii au analizat nabilona, un analog semisintetic al tetrahidrocannabinolul care este de zece ori mai puternic decât tetrahidrocannabinolul în sine. Totuși, un reviu Cochrane [105] nu recomandă utilizarea nabilonei pentru a trata FM. Eficacitatea preparatelor cu diferit conținut de tetrahidrocannabinol și canabidiol este încă în curs de studierea [106], și pentru a face careva recomandări sau concluzii, sunt necesare studii clinice randomizate robuste.

Psihoterapia

Cea mai studiată și practică formă de psihoterapie în tratamentul FM este terapia cognitiv-comportamentală. Această are scopul de a ghida pacienții pentru a identifica gândurile dezadaptative legate de afecțiune pentru a forma eventual strategii și comportamente eficiente de „coping”. Dezvoltarea unor strategii eficiente de „coping” este deosebit de importantă, deoarece modularea disfuncțională a durerii este un factor fundamental în exacerbarea și perpetuarea durerii. Într-un reviu sistematic [107], investigatorii au concluzionat că pacienții care au beneficiat de terapie cognitiv-comportamentală (inclusiv terapia cognitiv-comportamentală bazată pe acceptare) ar fi arătat rezultate mai bune controlul durerii, funcționării fizice și dispoziției decât pacienții care nu au primit astfel de tratament. Se pare că terapia cognitiv-comportamentală are o utilitate deosebită în FM, deoarece această intervenție contribuie la învățarea strategiilor eficiente de „coping” ce au aplicare pe termen lung, fapt de o necontestabilă valoare în managementul unei afecțiuni cronice. Studiile în acest sens au început mai târziu, iar un studiu necontrolat a găsit rezultate promițătoare la un an după începerea tratamentului. [108].

Alte tratamente non-farmacologice

Tratamentele non-farmacologice includ o gamă largă de intervenții care sunt de obicei denumite terapii „complementare” sau „alternative”. Astfel, o meta-analiză din 2014 a sugerat că amploarea efectului multidimensional al acestor abordări o poate depăși pe cea a tratamentelor farmacologice convențional acceptate pentru FM. [109]. Cu toate acestea, beneficiul acestor intervenții este încă o zonă de controversă. Diferite terapii non-farmacologice sunt incluse în recomandările EULAR pentru managementul FM, și tratamentele non-farmacologice ar putea fi cel puțin considerate în calitate de adjuvant, și uneori ca și tratament de bază, pentru mulți pacienți [80]. Unele din acestea sunt: terapiile spa, Tai chi, qigong și yoga, Mindfulness, hipnoză, acupunctură, agenți fizici (termici și electrici), TENS, stimularea magnetică transcraniana.

1.2 Sindromul Miofascial

1.2.1 Definiția problemei

Sindromul miofascial, cunoscut și sub denumirea de sindrom de durere miofascială (SMF), reprezintă o tulburare musculoscheletală comună caracterizată prin prezența punctelor de declanșare miofasciale (PTr) în mușchii scheletici. Înțelegerea epidemiologiei acestei afecțiuni este crucială pentru practicienii din domeniul sănătății și cercetători.

Problema epidemiologiei sindromului miofascial este una discutabilă, deoarece nu există o viziune unanimă asupra acestei situații clinice, nu există teste paraclinice sau investigații imagistice care ar permite stabilirea cu certitudine a diagnosticului, dar și nici criterii unanim aprobate.

Aplicând criteriile clinice în 7 puncte ale lui Simons, diagnosticul de SMF s-a bazat în principal pe istoricul clinic și pe o examinare fizică atentă de către un clinician instruit.[110] În ciuda acestor caracteristici, diagnosticul rămâne încă neclar și confuz. Prevalența este neclară din cauza lipsei de criterii diagnostice bine definite. În unele studii, s-a observat la aproximativ 30% - 46% dintre pacienții care se prezintă la clinicile pentru dureri sau la 15% dintre cei care se prezintă la clinicile medicale generale, în special în rândul populației tinere sau de vârstă mijlocie.[16]

Este o cauză importantă a vizitelor medicale, a absenteismului și a pensiilor de invaliditate [111].

Prevalența sindromului miofascial variază semnificativ în funcție de diferite populații și cadrul clinic (primar, la nivel de consultația specialistului și desigur în funcție de în vizorul cărui specialist este pacientul – neurolog, kinetoterapeut, reumatolog). Mai multe studii au raportat estimări ale prevalenței, care variază între 30% și 85% [2] în diferite populații de pacienți. Aceste variații pot fi atribuite diferențelor în criteriile de diagnostic, caracteristicile demografice ale pacienților și mediile de îngrijire medicală.

Deși datele sunt limitate cu privire la variabilitatea geografică a sindromului miofascial, această afecțiune pare să fie prezentă pe scară largă la nivel global. Eforturile de cercetare în diferite regiuni au raportat constatări consistente cu privire la epidemiologia sa, sugerând o impact global.

Majoritatea datelor disponibile arată că SMF este de obicei legată de durerea musculo-scheletică. SMF este o boală comună care poate fi observată la orice vârstă, deși mai ales la adulții în vârstă, sportivi, muncitori fizici grei și lucrători sedentari. Aproximativ 30,0% până la 93,0% dintre pacienții cu dureri musculo-scheletale suferă de SMF. Aproximativ 46,1% dintre pacienți dezvăluie PTr activ la examenele fizice [[15],[16]]. Studiile clinice au arătat că cel puțin

40,0% din sindromul durerii mușchilor scheletici se datorează în principal PTR activate în mușchii dureroși. [112]. Locurile de predilecție ale SMF sunt gâtul, umerii și spatele. În prezent, rata de prevalență a durerii cronice induse de punctele declanșatoare crește anual. Pacienții care suferă de SMF se prezintă ca durere persistentă, iar gama de mișcare fizică scade întotdeauna odată cu creșterea în vârstă.

1.2.2 Factorii contribuitori și mecanismele patogenetice

Mai mulți factori au fost asociați cu un risc crescut de a dezvolta sindrom miofascial:

1. Vârsta: Sindromul miofascial poate afecta indivizii de toate vârstele, dar pare să fie mai frecvent în rândul adulților de vârstă mijlocie și a celor mai în vârstă.
2. Gen: Unele studii sugerează că femeile ar putea fi mai predispuse la sindromul miofascial decât bărbații, deși este nevoie de mai multă cercetare pentru a confirma această disparitate de gen.
3. Ocupația: Indivizii cu locuri de muncă fizic solicitante, condiții ergonomice proaste sau mișcări repetitive sunt expuși unui risc mai mare.
4. Factori Psihosociali: Stresul, anxietatea și depresia au fost legate de o probabilitate crescută de a dezvolta sindrom miofascial.
5. Traumatisme și Leziuni: Istoricul de traumatisme, chirurgie sau suprasolicitare a mușchilor poate contribui la dezvoltarea PTR.
6. Afecțiuni Cronice: Anumite boli cronice, cum ar fi fibromialgia și artrita reumatoidă, pot fi asociate cu un risc crescut de sindrom miofascial.

Cercetările au indicat că sindromul miofascial ar putea fi mai prevalent în anumite grupuri demografice, cum ar fi:

1. Pacienții cu fibromialgie: sindromul miofascial apare frecvent în asociere cu fibromialgia, cu estimări care sugerează că până la 85% dintre pacienții cu fibromialgie au și puncte trigger.
2. Pacienții cu durere cronică: persoanele cu afecțiuni de durere cronică, precum dureri cronice de spate, dureri cervicale sau dureri de cap, prezintă adesea puncte de trigger miofasciale.
3. Muzicienii și sportivii: Meseriile sau activitățile care implică utilizarea repetată a anumitor grupuri musculare, cum ar fi interpretarea instrumentelor muzicale sau participarea la anumite sporturi, pot crește riscul sindromului miofascial.

Patogeneza sindromului miofascial poate fi influențată de diferiți factori de risc, inclusiv:

1. Stresul muscular excesiv: suprasolicitarea musculară prin activitate fizică intensă sau mișcări repetitive poate crește riscul de dezvoltare a PTr.
2. Traume și accidentări: leziunile acute sau traumatismele pot declanșa dezvoltarea PTr în mușchiul afectat.
3. Tensionarea psihică: stresul și anxietatea pot contribui la apariția sindromului miofascial prin contracția musculară și creșterea sensibilității.

Patogeneza sindromului miofascial implică mai multe mecanisme complexe, cum ar fi:

1. Iritarea terminațiilor nervoase și a punctelor trigger: Teoria centrală a patogenezei sindromului miofascial implică iritarea nervilor locali și a PTr. Această iritație poate declanșa eliberarea excesivă de acetilcolină și alte neurotransmițători la nivelul PTr, ceea ce duce la contracția excesivă a fibrelor musculare și formarea benzilor musculare strânse.
2. Circulația deficitară: în zona PTr fluxul sanguin poate fi redus. Acest lucru poate duce la o furnizare insuficientă de oxigen și substanțe nutritive către mușchiul afectat, contribuind la dezvoltarea durerii și a disconfortului.
3. Ischemie locală: Ischemia locală sau hipoxia poate provoca acumularea de metaboliți toxici în mușchi, ceea ce agravează durerea și sensibilitatea în zona respectivă.
4. Modificări în țesuturile conexe: Mușchii din jurul PTr pot dezvolta contracturi compensatorii pentru a gestiona disconfortul, ceea ce duce la modificări ale țesutului muscular și a fasciei.

S-au identificat următoarele modificări tisulare:

1. Formarea PTr: PTr se formează atunci când grupurile de fibre musculare devin hipersensibile și contractate în mod excesiv. Acestea devin punctele de durere caracteristice ale sindromului miofascial.
2. Benzile musculare strânse: Fibrele musculare din jurul PTr se contractă excesiv, formând benzi musculare strânse care pot contribui la disconfort și la reducerea mobilității musculare.
3. Inflamație locală de mică intensitate: PTr pot determina o reducere a inflamației locale, ceea ce face dificilă vindecarea naturală a țesutului muscular afectat.

Mecanismele care stau la baza durerii miofasciale și formării PTr sunt încă neclare.

Mense și colab. [113] au propus că PTr-urile ar putea fi inițiate de o creștere anormală a acetilcolinei la nivelul plăcii terminale motorii, conducând la o contracție musculară persistentă, care poate fi menținută în condiții traumatice/microtraumatice produse de o suprasolicitare acută sau cronică locală. Contracția musculară persistentă crește, la rândul său, consumul de energie

locală și contribuie la ischemia locală. Modificările respective pot induce durere sau hipersensibilitate la durere prin îmbunătățirea eliberării locale de substanțe nociceptive, inclusiv substanța P, peptida legată de gena calcitoninei și citokinele proinflamatorii [114]. Substanțele respective se pot răspândi uneori în segmentele adiacente ale măduvei spinării și pot provoca dureri referite caracterizate prin PTr [115]. Fenomenul de sensibilizare centrală poate crește excitabilitatea neuronilor și extinderea câmpurilor receptive neuronale provocând durere refractară referită [116]. Pe de altă parte, Stecco și colab. [117] au sugerat că fascia musculară, poate suferi modificări patologice în caz de suprasolicitare și deteriorare care duc la modificarea biomecanică a mușchilor și, în cele din urmă, la reducerea forței de contracție și a flexibilității mușchilor [118]. Modificările inflamatorii menționate mai sus pot exacerba alterarea patologică, ducând la durere sau intensificând sindromul dureros. Modificarea patologică a fasciei musculare este asociată cu modificări ale miofibrilelor, fibroblastelor și matricei extracelulare [119].

SMF este adesea secundar unei varietăți de boli sau comorbidități. Este adesea neidentificat și diagnosticat greșit, rezultând și un tratament greșit. Prin urmare, recunoașterea și diferențierea acestei entități nozologice este imperioasă.

1.2.3 Tablou clinic

Sindromul miofascial se manifestă prin mai multe simptome caracteristice, iar prezentarea clinică poate varia de la un pacient la altul. Principalele simptome includ [17][18][19]:

1. Sindromul dureros localizat se caracterizează prin durere regională, care este în mare parte durere de distensie, uneori asociată cu durere de tip arsură, uneori durere care duce la o tresărire, amorțeală și anomalii senzoriale. Se poate manifesta ca durere persistentă, însă peste aceasta se pot suprapune paroxisme scurte de câteva secunde cu un caracter acut. Frigul, oboseala și suprasolicitarea musculară pot induce dureri agravate, care pot fi atenuate prin activitate ușoară și căldură.

Durerea localizată la nivelul mușchiului afectat este un simptom cardinal și poate varia de la durere constantă sau surdă la dureri ascuțite și severe. Aceasta este localizată la nivelul PTr și poate fi declanșată de presiune sau mișcare.

Un aspect distinctiv al sindromului miofascial este durerea referită. Pacienții pot resimți durere în zone distante de amplasarea PTr. De exemplu, PTr în mușchii gâtului pot determina durere referită în umăr sau scalp.

2. Redoarea musculară și amplitudinea limitată a mișcărilor. Pacienții cu sindrom miofascial pot raporta o rigiditate musculară și o senzație de tensionare a mușchilor în

zona afectată, indiferent de ora zilei. Dincolo de redoare, pacienții raportează slăbiciune musculară, scăderea rezistenței mușchilor afectați și pierderea coordonării musculare aferente. Mușchii examinați se contractă aleatoriu, într-un tremor muscular. Aceste modificări afectează funcționalitatea zilnică

3. Benzi musculare tensionate (Taut Bands): mușchii cu PTr pot dezvolta benzi musculare tensionate și palpabile, care pot fi palpate de către medic.
4. Disautonomie: transpirație segmentară corespunzătoare, frig, paloare, edem ușor și activitate verticală a părului etc.;
5. Tulburare propioceptivă: amețeli, tinitus, senzație de dezechilibru și tulburare de percepție a greutateii la ridicarea obiectelor. Este frecventă în SMF capului și gâtului;
6. Depresie: SMF pe termen lung duce la vizite repetate pentru pacienți și boli suspectate, care pot duce la depresie. Este frecventă la pacienții cu stres psihic. În schimb, depresia poate reduce pragul durerii și poate întări durerea, formând astfel un cerc vicios; și
7. Disomnie: calitatea slabă a somnului este adesea cauzată de durerea nocturnă și durerea de dimineață.

Prezentarea clinică a sindromului miofascial poate varia și în funcție de mușchii afectați, dar există zone tipice de localizare a durerii, care includ:

1. Gât și Umăr: durerea și rigiditatea pot afecta mușchii gâtului, umărului și regiunii superioare a spatelui.
2. Spate: PTr în mușchii spatelui pot cauza dureri în regiunea lombară sau dorsală.
3. Membrul superior: sindromul miofascial poate afecta mușchii membrelor superioare, inclusiv brațe, antebrate și mâini, determinând dureri și dificultăți în mișcare.
4. Membrul inferior: mușchii membrelor inferioare pot dezvolta PTr, cauzând dureri la nivelul șoldului, coapselor și gambei.

Examenul fizic decelează următoarele modificări:

(1) Mișcare restricționată: mușchii cu PTr pot fi restricționați de la întindere din cauza durerii în timpul examinării. Fără atrofie musculară;

(2) Benzi încordate: alcătuit dintr-un grup de fibre musculare tensionate, este sensibil și persistent rigid la palpare. Banda încordată musculară poate fi confirmată prin palpare prin apăsarea sau ciupirea mușchilor;

(3) Noduli sau fusuri dureroase: spasmul muscular este un fel de contracție musculară involuntară. Spre deosebire de banda de tensiune musculară care este limitată la fibrele musculare locale, sensibilitatea și textura tare se răspândesc la întregul mușchi;

(4) PTr: Este o zonă mică și sensibilă care se prezintă în benzile întinse accesibile și poate provoca dureri în zone îndepărtate în mod spontan în timpul compresiei sau acupuncturii. Fiecare punct de declanșare are o zonă specifică de durere referită;

(5) Sensibilitate la palpate: Compresia induce local durere locală mai degrabă decât durere referită; și

(6) Răspuns de contracție locală: este o contracție temporară a fibrelor musculare pe benzile întinse asociate cu PTr. Atunci când se administrează palpata sau acupunctura adecvată în punctul de iritare, fibrele musculare ale benzilor de declanșare prezintă de obicei un răspuns local de contracție.

1.2.4 Diagnostic

În prezent, nu există studii de laborator de rutină și studii imagistice specifice pentru a confirma SMF. Următoarele examinări, cum ar fi electromiografia, termografia în infraroșu și elastografia cu ultrasunete, pot ajuta diagnosticul.

Metode de Diagnostic: Diagnosticul sindromului miofascial se bazează pe evaluarea clinică și poate implica următoarele metode:

1. Examinare fizică: Se efectuează o examinare fizică atentă pentru a identifica PTr, palpând mușchii afectați și evaluând durerea și mobilitatea.
2. Istoric medical detaliat: Se colectează informații despre istoricul medical al pacientului, inclusiv despre traumatisme, activități fizice și factorii de stres care ar putea contribui la dezvoltarea PTr.
3. Explorări imagistice: În unele cazuri, pot fi efectuate explorări imagistice, cum ar fi ultrasonografia sau rezonanță magnetică, pentru a exclude alte afecțiuni musculo-scheletale. Examinările imagistice (cum ar fi raze X, tomografia computerizată, examenul ultrasonografic sau imagistica prin rezonanță magnetică) pot ajuta la recunoașterea modificărilor musculare și a localizărilor miofasciale, forme, dimensiuni, adâncimi, elasticitate, ganglioni și calcificări. Imagistica termică cu infraroșu ajută la evaluarea fluxului sanguin tisular, metabolismul țesuturilor și schimbările de temperatură. Printre acestea, s-au făcut mai multe studii privind imagistica cu ultrasunete și imagistica prin rezonanță magnetică.
4. Teste de evaluare a funcționalității musculare: testele de forță musculară și evaluarea amplitudinii de mișcare pot ajuta la evaluarea impactului sindromului miofascial asupra funcționalității pacientului.

Criteria de Diagnostic: Pentru a confirma diagnosticul sindromului miofascial, trebuie să fie îndeplinite criteriile relevante, care pot include:

1. Banda tensionată musculară (dacă mușchiul este accesibil).
2. Durere extremă a unui nodul în banda tensionată.
3. Recunoașterea de către pacient a durerii actuale evocate prin presiunea nodulului dureros (identifică un punct trigger activ).
4. Limitarea dureroasă a mobilității în extindere.

1.2.5 Diagnostic diferențiat

SMF este ușor de confundat cu multe boli cu simptome clinice similare și ar trebui să fie distins de următoarele maladii.

- **Fibromialgie**

Fibromialgia (FM) este un grup de sindroame clinice caracterizate prin durere generală și disconfort fizic evident cu etiologie necunoscută, adesea însoțite de oboseală, tulburări de somn, rigiditate matinală, depresie, anxietate și alte simptome mentale. În 2016, Colegiul American de Radiologie a actualizat standardele de diagnostic FM conform cărora diagnosticul de fibromialgie era independent de alt diagnostic.[3] Simptomul durerii dintre sindromul FM și SMF este similar. Diferențele dintre ele includ localizarea durerii în SMF este relativ locală și există PTr evidente în SMF, care sunt destul de dureroase cu durerea menționată la palpare.

- **Polimialgia reumatică**

Polimialgia reumatică (PMR), un grup de sindroame clinice, se caracterizează prin mialgie simetrică și rigiditate la nivelul gâtului, centurii scapulare și pelviene. Pacienții prezintă întotdeauna semne de sensibilitate ușoară. Majoritatea persoanelor care dezvoltă PMR au peste 50 de ani. Creșterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor și a proteinei C reactive este unul dintre indicii de diagnostic importanți ai PMR în faza acută.[120] Pacienții cu PMR răspund de obicei bine la tratamentul cu doze mici de glucocorticoizi, care poate fi utilizat ca tratament de diagnostic.

- **Sindromul oboselii cronice**

Criteriile de diagnostic IOM (Institute of Medicine) 2015 pentru ME/CFS la adulți și copii afirmă că sunt necesare trei simptome și cel puțin una din două manifestări suplimentare pentru diagnostic. Cele trei simptome necesare sunt:

1. O reducere sau o afectare substanțială a capacității de a se angaja în niveluri de activitate premergătoare îmbolnăvirii (profesională, educațională, socială sau viața personală) care: durează mai mult de 6 luni, este însoțită de oboseală care este: adesea profundă de nou debut (nu pe tot parcursul vieții), nu este rezultatul unui efort excesiv continuu sau neobișnuit, neatenuat substanțial de odihnă.
2. Stare de rău post-efort (PEM)* – agravarea simptomelor după efort fizic, mental sau emoțional care nu ar fi cauzat o problemă înainte de îmbolnăvire. PEM deseori pune pacientul într-o recădere care poate dura zile, săptămâni sau chiar mai mult. Pentru unii pacienți, supraîncărcarea senzorială (lumină și sunet) poate induce PEM. Simptomele se agravează de obicei la 12 până la 48 de ore după activitate sau expunere și pot dura zile sau chiar săptămâni.
3. Somn neodihnit*—pacienții cu ME/CFS s-ar putea să nu se simtă mai bine sau mai puțin obosiți chiar și după o noapte completă de somn, în ciuda absenței unor modificări obiective specifice ale somnului.

Trebuie să fie prezentă cel puțin una dintre următoarele două manifestări suplimentare:

1. Tulburări cognitive*—pacienții au probleme cu gândirea, memoria, funcția executivă și procesarea informațiilor, precum și deficit de atenție și funcții psihomotorii afectate. Toate pot fi exacerbate de efort, efort, postura verticală prelungită, stres sau presiunea timpului și pot avea consecințe grave asupra capacității pacientului de a-și menține un loc de muncă sau de a merge la școală cu normă întreagă.
2. Intoleranța ortostatică - pacienții dezvoltă o agravare a simptomelor la asumarea și menținerea posturii verticale, măsurată prin anomalii obiective ale frecvenței cardiace și ale tensiunii arteriale în timpul stării în picioare, semnelor vitale ortostatice la patul sau testării înclinării capului în sus. Simptomele ortostatice, inclusiv amețeli, leșin, oboseală crescută, înrăutățire cognitivă, dureri de cap sau greață, sunt agravate cu o postură verticală liniștită (fie în picioare, fie în șezut) în timpul vieții de zi cu zi și se ameliorează (deși nu se rezolvă neapărat complet) odată cu luarea poziției de decubit. Intoleranța ortostatică este adesea cea mai deranjantă manifestare a ME/CFS în rândul adolescenților.

Frecvența și severitatea acestor simptome trebuie evaluate. Comitetul IOM a precizat că „Diagnosticul ME/CFS ar trebui pus la îndoială dacă pacienții nu prezintă aceste simptome cel puțin jumătate din timp cu intensitate moderată, substanțială sau severă”. [121].

- ***Miopatiile inflamatorii***

Polimiozita (PM) este una dintre miopatiile inflamatorii idiopatice. Dacă manifestările sunt însoțite și de leziuni cutanate, atunci aceasta poate fi numită dermatomiozită. Simptomele clinice se manifestă ca slăbiciune musculară simetrică și durere, în special la nivelul centurii scapulare, al centurii pelviene și al mușchilor cervicali. Atrofia progresivă lentă poate fi observată mușchii afectați. Pentru diagnostic se utilizează Criteriile de diagnostic propuse de EULAR în 2017 [122]. PM afectează în principal mușchii proximali. Se poate manifesta ca durere la nivelul membrelor și slăbiciune și probleme la ridicarea brațelor, ceea ce este similar cu PMR. Diferența este că atrofia perifasciculară poate fi observată în PM. În plus, PM se asociază întotdeauna cu niveluri ridicate ale creatininei kinazei serice și forme de undă anormale la electromiografie. Examenul patologic al mușchiului relevă de obicei atrofie perifasciculară și infiltrație limfocitară în PM.

1.2.6 Principii și metode terapeutice

SMF este o boală recidivantă. Cel mai important lucru este că factorii etiologici și inductori ar trebui îndepărtați cât mai mult posibil, altfel efectul curativ s-ar putea să nu se realizeze. Deoarece există multe opțiuni diferite de tratament disponibile pentru SMF, planurile de tratament ar trebui să corespundă cu locul leziunii, cursul bolii și situația individuală.

Pacienții cu o evoluție recentă a bolii și simptome ușoare pot alege antrenamentul de reabilitare și kinetoterapie. Dacă un pacient are un parcurs lung de boală, o gamă largă de simptome și efecte curative nesatisfăcătoare după adoptarea diferitelor metode terapeutice, atunci pot fi selectate terapia cu acupunctură cu ac de argint și ablația percutanată cu radiofrecvență însoțită de terapie psihologică.

Terapie de reabilitare fizică

Scopul terapiei de reabilitare fizică pentru SMF este de a restabili funcția miofascială și de a reduce durerea.

Terapia cu unde de șoc extracorporală: Unda de șoc extracorporală transmite energia mecanică organismului printr-un anumit mediu și acționează asupra PTR-urilor și țesutului muscular spasmodic fără a deteriora țesuturile din jur. În procesul de tratament, punctul de declanșare al durerii este localizat prin comunicarea dintre medici și pacienți, așa-numita „metodă de biofeedback”, astfel încât să poată fi găsit punctul de declanșare al durerii miofasciale. Combinat cu unda de șoc divergentă, este folosit pentru a relaxa mușchii încordați, pentru a localiza și trata PTR-urile superficiale și pentru a trata zona mare și/activată a țesutului

conjunctiv. Unda de șoc focalizată este utilizată pentru a elimina leziunea punctului de atașare a tendonului, pentru a descompune depunerea de calcificare, pentru a localiza PTr și punctul de durere maxima, pentru a induce „durerea de referință” și pentru a trata PTr într-un mod superficial sau profund.

Hipertermia, fototerapia și magnetoterapia:

(1) Electroterapie de joasă frecvență utilizează curent de puls cu frecvență mai mică de 1000 Hz în scop terapeutic;

(2) Electroterapie cu frecvență medie folosește curent alternativ sinusoidal cu frecvența între 1000-100000 Hz;

(3) Electroterapie de înaltă frecvență: curentul oscilator cu frecvența peste 100 kHz și câmpul electromagnetic sunt utilizate pentru tratament, care nu are niciun efect excitant asupra nervilor și mușchilor;

(4) Fototerapia utilizează toate tipurile de radiații luminoase în tratament;

(5) Terapia magnetică utilizează câmpul magnetic al corpului uman pentru a trata bolile cu efect de reducere a congestiei și ameliorare a durerii.

Manipularea, întindere și banda kinesiologică

Manipularea și întinderea se referă la metoda prin care mușchii sunt mobilizați pasiv. Pacientul poate finaliza procesul într-o stare relaxată, fără forță și fără contracție musculară. Aceste manere pot dilata vasele, accelera circulația limfatică și favoriza absorbția și excreția mediatorilor inflamatori pentru a elimina inflamația și edemul muscular.

Banda kinesiologică este o bandă elastică, permeabilă, subțire, cu lățimi și elasticitate diferite. Poate fi taiată în diferite forme în funcție de necesități și lipită pe mușchii care necesita a fi abordați. Are efect terapeutic de ameliorare a spasmelor, relaxare a mușchilor, îmbunătățirea mișcărilor incorecte, stabilizarea articulațiilor, îmbunătățirea circulației, atenuarea edemelor și ameliorarea durerii.

Terapia medicamentoasă

În situația actuală de opțiuni etiopatogenetice limitate, tratamentul simptomatic bazat pe ameliorarea simptomelor este important pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților cu SMF. Ar trebui să prescriem medicamente pe cale orală la cea mai mică doză și cu cea mai scurtă durată posibilă, acordând atenție factorilor inclusiv starea generală a pacientului, doza, cursul tratamentului și interacțiunea medicamentoasă pentru a reduce reacțiile adverse legate de medicament și pentru a asigura siguranța medicamentului. [123].

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) au în principal efecte antipiretice, analgezice, antiinflamatorii și antireumatice (cum ar fi injecția cu ibuprofen, cataplasmele cu

loxoprofen sodic etc.), care pot ameliora eficient durerea. Sunt cele mai des folosite medicamente utilizate în durerile cronice. AINS neselective au efecte antiinflamatorii și analgezice puternice, dar au și efecte secundare gastrointestinale evidente. Inhibitorii selectivi ai COX-2 (cum ar fi celecoxib, etoricoxib etc.) pot reduce semnificativ apariția reacțiilor adverse gastrointestinale. Factorii care pot crește riscul de evenimente adverse gastrointestinale superioare legate de AINS (ulcer gastro-intestinal, sângerare, perforație) sunt vârsta înaintată, antecedente de ulcer gastro-intestinal superior sever sau boală hemoragică, utilizarea concomitentă de warfarină sau alte anticoagulante, utilizarea de corticosteroizi orali sau de AINS în doze mari, etc. Este interzis pacienților să ia două AINS în același timp.[124]

Medicația anti-anxioasă și antidepresantă

În tratamentul durerii cronice, se folosesc în mod obișnuit inhibitorii recaptării 5-hidroxitriptaminei și norepinefrinei (duloxetină etc.) și antidepresive triciclice (amitriptilină etc.). Pacienții cu dureri miofasciale cronice sunt de obicei însoțiți de anxietate și depresie. Astfel de medicamente pot ameliora durerea prin atenuarea problemelor psihologice ale pacienților. Efectele secundare ale unor astfel de medicamente includ uscăciune în gură, constipație, vedere încețoșată etc.[125] Este în general recomandat a iniția administrarea acestor medicamente cu doze mici și de a titra în creștere până la doza eficientă.

Regulatori ai canalelor ionice: Blocanții canalelor de sodiu (cum ar fi buleyaconitina) și blocanții canalelor de calciu (cum ar fi gabapentina și pregabalina) sunt regulatori ai canalelor ionice utilizați în mod obișnuit și sunt utilizați ca medicamente de primă linie pentru durerea neuropatică și pentru tratamentul SMF. Reacțiile adverse frecvente includ somnolență, amețeli și edem. Astfel de medicamente trebuie administrate în doze mai mici și crescute lent. [126]

Relaxante musculare centrale: astfel de medicamente sunt utilizate în principal pentru a vindeca spasmele sau bolile legate de sistemul musculo-scheletic prin blocarea cercului vicios al tensiunii musculare scheletice, adică hiperactivitatea tensiunii musculare, tulburări circulatorii, dureri musculare și hiperactivitate a mușchilor. Astfel de medicamente includ tizanidina, clorzoxazona, eperizona, baclofenul etc. Se recomandă tratarea pacienților cu dureri miofasciale atunci când AINS nu sunt eficiente singure sau cu spasme musculare. [98].

Opioide: Opioidele, inclusiv codeină, tramadol, morfină și oxycodonă sunt aplicabile în principal pentru pacienții cu durere moderată și severă, cu condiția ca AINS să nu dobândească eficacitate. Astfel de medicamente nu sunt utilizate ca medicamente de primă linie. [127]

Manipulațiile cu ac

Acupunctura si moxibustia

Terapia prin acupunctura și moxibustie se bazează pe teoria meridianelor umane. Acul de acupunctură este introdus în puncte de acupunctură prin răsucire și ridicare, iar moxibuștia este un alt tip de terapie, care arde pelin sau ierburi de moxibustie pentru a fumiga punctele de acupunctură de pe suprafața corpului pentru a stimula anumite părți ale corpului uman. Acupunctura și terapia cu moxibustie au fost larg acceptate în tratamentul durerii. [128] În ceea ce privește aceste metode, rata de eficiență totală este bună. Efectul pe termen scurt al ameliorării durerii este satisfăcător. Cu toate acestea, rata de vindecare pe termen lung rămâne incertă. [129].

Puncția cu ac de argint: Tratamentul acului de argint combinat cu conducerea căldurii este o metodă eficientă pentru tratarea SMF insolubile. Diametrul corpului acului argintiu moale este de 1,1 mm, iar vârful este tocit, ceea ce crește dificultatea zgârierii vaselor de sânge și a nervilor, făcând tratamentul relativ sigur. Operatorul introduce acul de argint în punctul de sensibilitate (zona), apoi se efectuează o gamă mică mișcări de împingere, liză, separare și conducere a căldurii. Inflamația aseptică la atașarea țesuturilor moi este eliminată datorită efectului de căldură profundă în membrana miofascială a țesutului bolnav și a periostului. Acupunctura cu ac de argint a fost aplicată și popularizată pe scară largă în clinică pentru siguranță ridicată, operare simplă, gamă largă de indicații și eficacitate excelentă pe termen lung. Acul subțire de argint nou dezvoltat (0,6 mm în diametru) în tratamentul articulațiilor mici ale membrelor și al regiunii maxilo-faciale posedă unele avantaje, dar raportul clinic al rezultatelor pe termen lung lipsește. [130]

Acupotomia este utilizarea unei lame adițional în locul vârfului tradițional al acului de argint, cu un corp gros al acului și un vârf al lamei de 0,8 mm lățime, care poate inciza sau dezlipi aderențele și mici noduli de țesut moale local. Pentru SMF, stimularea mecanică și separarea prin acupotomie ar putea spori activitatea țesuturilor locale și ar putea accelera circulația limfatică. Incizia țesutului cicatricial duce la reducerea presiunii locale și a durerii.[130]

Acul încălzit intern: Acul încălzit intern, care este exercitat de operatori conform teoriei fasciologiei, este introdus în fascie. După aceea, poate produce o temperatură precisă de la vârful acului până la partea de tratament a corpului acului după ce este conectat la instrumentul care induce creșterea temperaturii. Încălzirea internă ar putea activa mecanismele de reparare a corpului pentru a obține un efect. Datorită aplicării sale pe termen scurt, nu există literatură de înaltă calitate care să susțină efectul definitiv pe termen lung.[130]

Tehnici de injectare

Tehnicile de injectare sunt în prezent prescrise ca fiind unul dintre cele mai eficiente și importante tratamente în medicina durerii. Injecțiile, considerate a funcționa eficient pentru SMF, pot fi aplicate individual sau combinate cu medicamente și reabilitare fizică. [[130]]

Complicația majoră a injectării este infecția. Puncția accidentală într-un vas de sânge sau canal vertebral poate provoca leziuni ale nervilor. În urma acestei tehnici de injectare poate apărea febră sau durere tranzitorie, iar pacientul trebuie avertizat cu privire la această posibilitate înainte de procedură. Procesul de injectare trebuie să fie în întregime aseptice, iar semnele vitale ale pacientului trebuie monitorizate. [[130]]

Injectarea PTr: Palparea cu presiune cu degetul înainte de procedură poate identifica punctele care induc spasmarea mușchiului și iradierea durerii. Injecția ar funcționa mai bine în punctele în care este indusă contracția musculară în timpul puncției. [[131]] Tratarea zonei identificate prin intermediul PTr tipice cu palpare atentă va fi mai eficientă decât cea pe baza anatomiei țesuturilor moi. [[131]]

În ultimii ani, terapiile ghidate cu ultrasunete pentru PTr au fost utilizate pe scară largă. Ghidarea cu ultrasunete poate îmbunătăți succesul terapeutic al injecțiilor în cefaleea cervicală legată de SMF, dureri de umăr, dureri de perete toracic, dureri de spate etc. Ecografia ajută la identificarea PTr profunde care nu pot fi observate cu ochiul liber. Observarea răspunsurilor convulsive locale cu ajutorul ultrasunetelor sprijină precizia poziționării și îmbunătățirea eficienței. Puncția în această zonă cu o abordare în plan sau în afara planului sub ghidare ecografică pentru a provoca un răspuns convulsiv local poate localiza punctul de declanșare pentru a efectua o injecție precisă ghidată cu ultrasunete. În plus, leziunea țesuturilor normale poate fi evitată prin puncții vizibil în timp real, care în cele din urmă reduce incidența complicațiilor. [131]

Blocarea neuronală vizează zonele miofasciale cu distribuție importantă a nervilor. Prin inhibarea inflamației aseptice a nervilor periferici și prin separarea și slăbirea țesuturilor moi locale, se produce un efect terapeutic. Procedura trebuie efectuată sub ghidaj cu ultrasunete sau cu raze X. [132]

Medicamente convenționale pentru injectări

Medicamentele pentru injecțiile cu SMF includ anestezic local, corticosteroizi și toxina botulinică [133].

În combinație cu acupunctura și terapia de întindere, se administrează un volum total de 0,1 ml până la 0,5 ml de anestezic local până la momentul când puncția induce durere sau răspuns convulsiv local intolerabile la pacient. Terapia de întindere trebuie, de asemenea, urmată treptat și lent pe măsură ce puncția este finalizată. Cea mai comună doză de anestezice locale

este de 0,5% până la 1% lidocaină sau 0,1% până la 0,5% ropivacaină. În cazuri severe, poate fi necesară o doză mică suplimentară de corticosteroid [133].

Cea mai comună formulare de toxină botulină aplicată pentru SMF este tipul A și B. Tipul A este prescris în mod convențional, în timp ce tipul B este prescris doar pentru cazurile cu eșec de tip A. [134]. Exercițiul de întindere este, de asemenea, necesar în mod cuprinzător în timpul terapiilor de injecție pentru a consolida efectele toxinei botulinice cu mușchii afectați.

Injectarea de oxigen-ozon induce răspuns convulsiv muscular în același mod ca stimularea PTr cu un ac mic, producând un efect terapeutic similar tratamentului cu ac uscat. În comparație cu injectarea cu corticosteroizi, ozonul poate fi metabolizat și transformat în oxigen cu absorbția finală în țesut, evitând efectul secundar al aderențelor locale și efectele sistemice ale unui corticosteroid. [4]. Concentrația de ozon injectată nu trebuie să depășească 30 μg/mL, cu o doză de 1 ml până la 5 ml pentru un singur PTr și maximum 30 ml o dată. În plus, injectarea de ozon este recomandată a fi prescrisă de la una până la trei ori pe săptămână, într-o cură de tratament de 2 săptămâni până la 4 săptămâni. [135]

Tratament cu radiofrecvențe (RF)

Tehnologia RF s-a dezvoltat rapid în ultimii ani. Este una dintre principalele metode de tratament în medicina durerii și o metodă eficientă de tratament pentru SMF [54]. Tratamentul RF pentru SMF poate fi împărțit în RF de coagulare termică și RF pulsatil în funcție de diferite moduri de ieșire a energiei RF.

Tratamentul de coagulare termică RF: Coagularea termică RF a durerii miofasciale este aplicată pe fascia musculară fără nervi importanți din jur, cum ar fi trapezul, supraspinatul, gastrocnemiul etc. Țintele principale ale tratamentului sunt PTr și fascia. PTr este determinat fizic la palpație. După aceea, pielea deasupra PTr este marcată și sterilizată, se pune un prosop chirurgical steril și se administrează un anestezic local cu lidocaină 0,5%. Apoi, canula RF este introdusă în fascie sub ghidare ultrasonografică. Temperatura de ieșire este setată la 75 °C și durata la 15-30 secunde. Terapia RF de coagulare termică poate fi efectuată în același timp pentru diferite PTr, în timp ce același punct poate fi tratat doar o dată pe săptămână.

Tratament RF pulsatil: Modul de ieșire de energie al RF pulsatil este intermitent și de mare intensitate, ceea ce produce tensiune înaltă cu temperatură scăzută. Prin urmare, poate evita deteriorarea nervilor din jurul vârfului acului. Tratamentul RF pulsatil al durerii miofasciale este aplicat pe fascia musculară cu nervi importanți în jur, cum ar fi scalenus, piriformis, gluteus medius, etc. În timpul procedurii de anestezie locală, ar trebui să evităm injectarea anestezicelor locale în stratul muscular din apropierea punctelor de tratament. Când acul ajunge la fascia țintă

sub îndrumarea ultrasunetelor, parametrii trebuie setați la 42 °C timp de 120 de secunde. În mod similar, terapia RF pulsată poate fi efectuată în același timp pentru diferite puncte de miofascial.

Mecanismul terapiei RF este de a produce un efect terapeutic prin reducerea hiperplaziei anormale a nervului periferic, separarea și eliberarea contracturii țesuturilor moi și îmbunătățirea microcirculației [55]. Mai multe studii au arătat că tratamentul RF al durerii de trapez, durerii psoas, durerii de călcâi și al altor SMF are un efect benefic [56-58]. Complicațiile tratamentului RF al SMF includ leziunea cauzată de puncție. Prin urmare, este necesară precauția referitor la respectarea structurilor anatomice a locului de puncție, direcția și adâncimea puncției și pentru a realiza aceasta procedura trebuie ghidată ultrasonografic sau cu raze X. În plus, coagularea termică RF poate provoca leziuni termice ale nervilor locali, ducând la amorțeală locală a pielii și alte senzații anormale. Prin urmare, înainte de coagularea termică RF, trebuie făcut un test de stimulare pentru a evita deteriorarea nervilor importanți.

Psihoterapia și educația pentru sănătate

În cazurile cronice, pacienții sunt predispuși la anxietate, depresie sau somatizare din cauza reapariției bolii și a suferinței pe termen lung, precum și a problemelor economice, sociale și personale. Pentru astfel de pacienți, pe lângă tratamentul convențional, trebuie efectuate, de asemenea, educația pentru sănătate și tratament psihologic, cum ar fi biofeedback-ul, analgezia hipnotică și terapia cognitiv-comportamentală.

Studiile existente și meta-analizele sugerează că terapia cognitiv-comportamentală poate spori eficacitatea tratamentului SMF [59,60]. În al doilea rând, prin exerciții fizice, întinderea mușchilor unde se află PTr poate ajuta la eliminarea acestora și a durerii pe care le provoacă [2,61]. Educația în medicina durerii este favorabilă recuperării pacienților cu SMF [62].

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1 Caracteristicile clinico-statutare și demografice ale pacienților

Materialul de studiu a inclus un lot de 160 de pacienți cu diverse forme de afectare miofascială (fibromialgia în baza criteriilor American College of Rheumatology, 1990, revendicate de Wolfe în 1995 și Citeriile lui Yunnus 1981 și sindrom miofascial), cu vârsta de la 18-60 ani, cu excluderea maladiilor inflamatorii, autoimune asociate cu afectarea sistemului neuro-muscular și ale glandei tiroide. Pacienții au fost divizați în 2 grupuri: 1 grup – 80 de pacienți cu diagnostic confirmat de fibromialgie și grupul 2 – 80 de pacienți cu sindrom miofascial. Vârsta medie a pacienților din grupul 1 a fost de $41,87 \pm 11,49$ ani ($M \pm SD$), printre care 75 femei și 5 bărbați (Fig. 2.1).

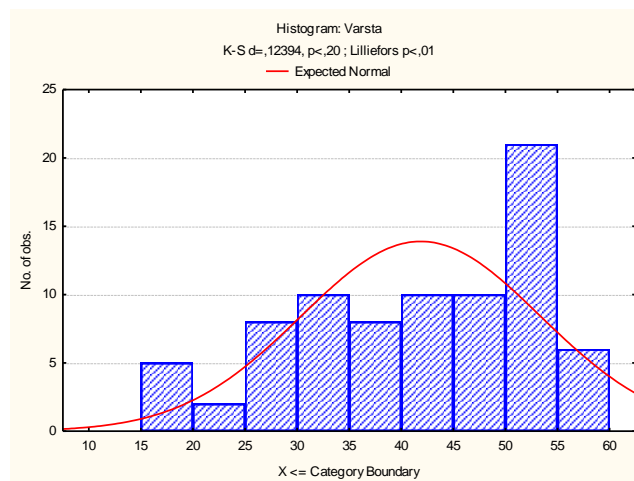


Fig. 2.1 Distribuția frecvenței pacienților cu FM în funcție de vârstă

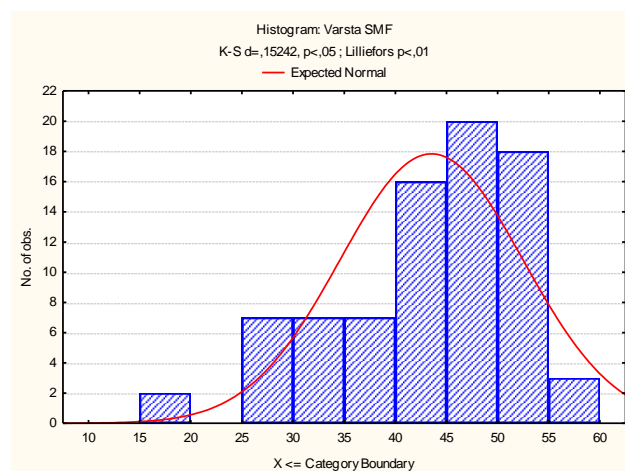


Fig. 2.2. Distribuția frecvenței pacienților cu sindrom miofascial în funcție de vârstă

Vârsta medie a pacienților din grupul 2 a fost de $43,53 \pm 8,94$ ani ($M \pm SD$), printre care 64 femei și 16 bărbați (Fig. 2.2). Grupurile studiate s-au prezentat omogene în conformitate cu criteriul de vârstă – o valoare obținută în mod intenționat pentru comparabilitatea și veridicitatea rezultatelor analizei statistice (Tabelul 2.1), dar necesită de menționat faptul, că conform sexului grupul 2 a inclus un număr mai mare de bărbați comparativ cu grupul 1 ($p=0,005$) (Fig. 2.3).

Tabelul 2.1. Analiza descriptivă a pacienților incluși în studiu (după vârstă și sex)

	Media (grup 1)	Media (grup 2)	t-scor	p	DS (grup 1)	DS (grup 2)	F-ratio	p
Vârsta FM vs. SMF	41,87	43,53	-0,94	0,345	11,49	8,94	1,761	0,011
Sex FM vs. SMF	1,939	1,792	2,797	0,005	0,240	0,407	2,870	0,0004

Notă: FM – fibromialgia; SMF – sindrom miofascial; t-scor pentru variabile; DS – deviația standard

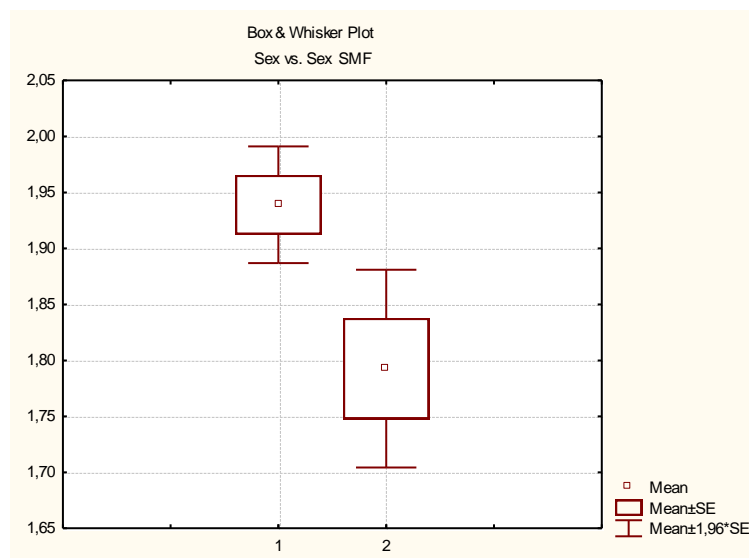


Fig. 2.3. Distribuția frecvenței pacienților cu FM de sex masculin și feminin în grupurile studiate: 1 – FM; 2 – SMF; y' – sex feminin – 1, y' – sex masculin – 2.

În funcție de naționalitate, printre pacienții examinați cu FM și SMF au predominant pacienții de naționalitate moldovean, ucrainean și rus, restul naționalităților fiind întâlnite mai rar – fapt confirmat și de datele biroului național de statistică (datele studiului nostru se încadrează în paleta de repartizare a naționalităților printre populația Republicii Moldova) (Fig 2.4), iar conform stării sociale au predominat persoanele căsătorite. (Fig. 2.5).

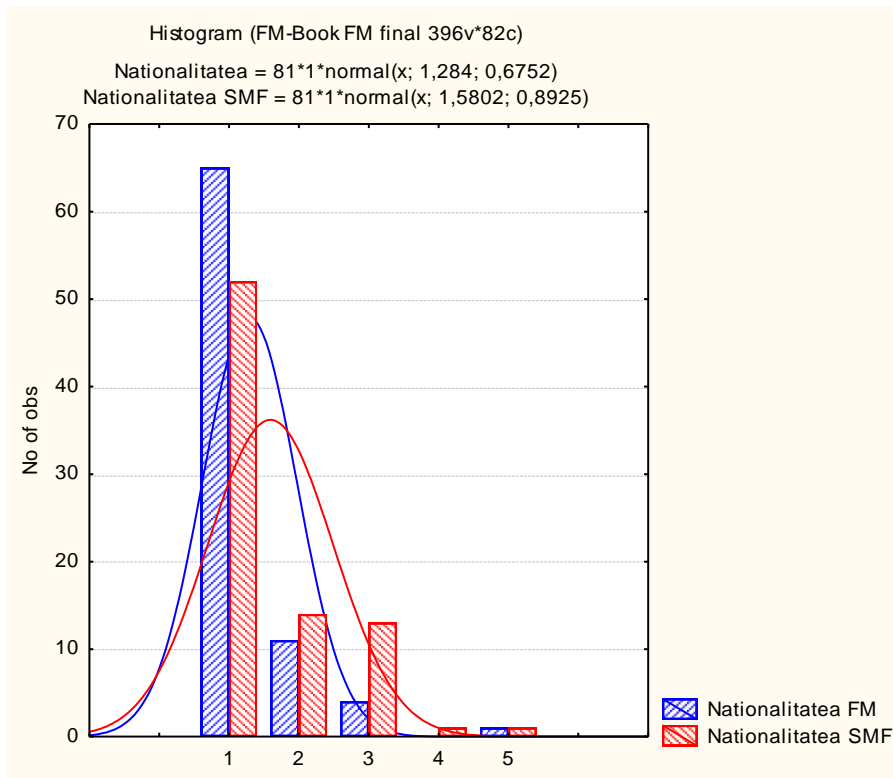


Fig. 2.4. Rezultatele analizei frecvenței distribuției pacienților examinați în funcție de naționalitate: 1 – moldovean, 2 – ucrainean, 3 – rus, 4 – evreu, 5 – găgăuz, 6 – bulgar, 7 – alta

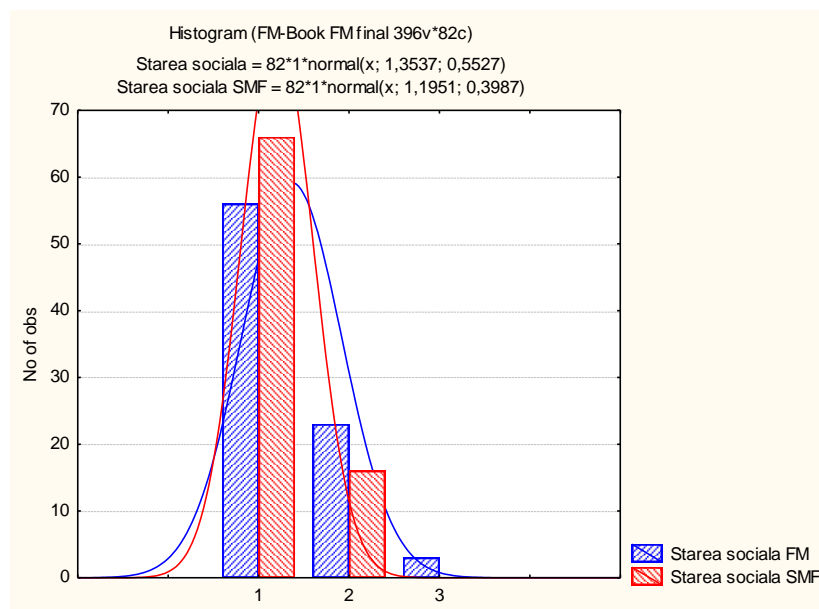


Fig. 2.5. Rezultatele analizei frecvenței distribuției pacienților examinați în funcție de starea socială: căsătorit – 1, necăsătorit – 2, divorțat – 3

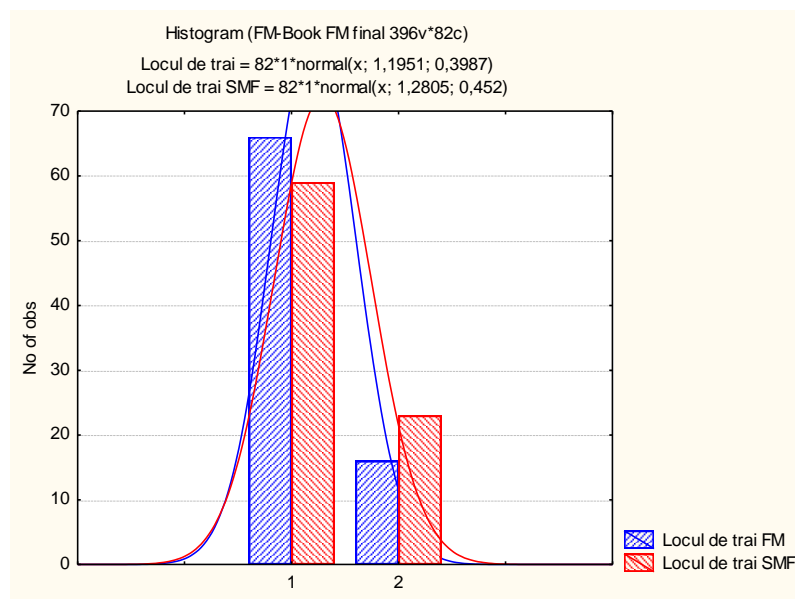


Fig. 2.6. Rezultatele analizei frecvenței distribuției pacienților examinați în funcție de locul de trai: 1 – oraș, 2 – sat

Durata medie a bolii (în luni) la pacienții cu FM, indiferent de vârstă și sex, a fost de $63,5 \pm 43,08$ luni ($M \pm SD$) (Tabelul 2.2), care s-a prezentat statistic semnificativ mai mare comparativ cu sindromul miofascial $46,79 \pm 39,33$ ($p=0,01$) (Fig.2.7).

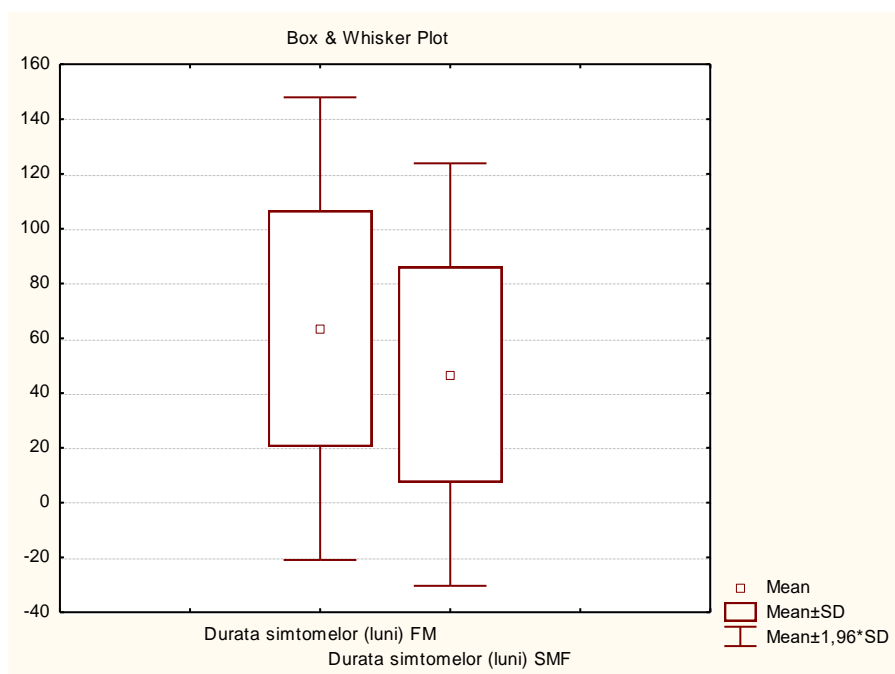


Fig. 2.7. Rezultatele analizei frecvenței distribuției pacienților după durata FM și SMF

Tabelul 2.2. Rezultatele analizei statistice descriptive a grupurilor studiate conform duratei maladiei în luni

	Media (grup 1)	Media (grup 2)	t-scor	p	DS (grup 1)	DS (grup 2)	F-ratio	p
Durata FM vs. SMF	63,53	46,79	2,598	0,010	43,08	39,33	1,200	0,413

Notă: FM – fibromialgia; SMF – sindrom miofascial; t-scor pentru variabile; DS – deviația standard

Structura studiului

Screening pentru fibromialgie la pacienții cu acuze la durere persistentă, insomnie, fatigabilitate cronică, astenie generală, scăderea memoriei, labilitate psiho-emoțională.

Tipul studiului

Acest studiu este observațional, non-invaziv, retrospectiv. Datorită absenței necesității caracteristicilor comparative s-a presupus că eșantionul este un lot de general constituit din 2 grupuri: grupul 1 – cel de bază (pacienți cu fibromialgie) și grupul 2 – cel de control (pacienți cu sindrom miofascial), care corespunde cazurilor.

Bazele clinice ale cercetării

Studiul s-a realizat la bazele clinice a Disciplinei de reumatologie și nefrologie a Departamentului Medicină internă a IP USMF "Nicolae Testemițanu" secțiile de reumatologie și artrologie a IMSP SCR "Timofei Moșneaga" și IMSP SCM „Sfânta Treime” în anii 2005-2022.

Design-ul studiului

Pacienții cu acuze la dureri miofasciale cu sediu în mai mult de trei zone anatomice cu durata sindromului algic mai mult de 3 luni, care au fost incluși în studiu conform următoarelor **criterii:**

Criterii de includere

1. durere miofascială care nu se rezolvă mai mult de trei luni;
2. vârsta peste 18-60 ani;
3. acordul expres verbal de a participa în studiu.

Criterii de excludere:

1. absența maladiilor inflamatorii și autoimune asociate cu afectarea sistemului neuromuscular;
2. absența bolilor severe organice și a formațiunilor maligne;
3. absența disfuncției tiroidiene;

I. Etapa de colectare a pacienților

Pacienții au fost trimiși de către medici de familie, și alți specialiști pe motiv de durere miofascială care nu se rezolvă mai mult de trei luni. Au fost informați că datele furnizate de ei, și în urma examinărilor efectuate vor fi folosite pentru a studia diferențele dintre două tipuri de afectare miofascială fibromialgia și sindromul miofascial. Au fost incluși acei pacienți, care își exprimau expres acordul.

II. Examinarea clinico-paraclinică

Toți pacienții au fost cercetați:

1. Clinic:

- identificarea punctelor dureroase specifice (conform schemei propuse de Colegiul American de Reumatologie 1990);
- evaluarea durerii (după Scala Vizuală Analogă, prin răspunderea la întrebări referitor la dinamica circadiană a sindromului dureros, factorii provocatori);
- evaluarea redorii matinale (după scala vizuală analogă);
- evaluarea indicilor calității vieții (chestionarul Fibromyalgia Impact Questionnaire);
- evaluarea simptomelor frecvent asociate fibromialgiei (tulburările de somn, oboseala, cefalea, sindromul de intestin iritabil, cistalgiile, tulburări vazomotorii, mișcările nocturne neliniștite ale picioarelor, tulburările cognitive, anxietatea (Scala anxietății Hamilton), depresia (Inventoriul Depresiei Beck));
- consultația diverșilor specialiști pentru excluderea altor cauze ale simptomelor funcționale la necesitate (neurolog, psihoterapeut, gastroenterolog, urolog/nefrolog în funcție de caz etc.).

2. Paraclinic:

a. de laborator:

- hemoleucograma+VSH;
- sumarul de urină;

- probele biochimice – AlAT, AsAT, creatinfosfokinaza, lactatdehidrogenaza, ionograma;
 - indicii inflamației nespecifice (PCR);
 - determinarea radicalilor liberi (SOD, DAM, oxid nitric, peroxidarea lipidelor, activitatea totală pro și anti-oxidantă);
- b. radiologic** al coloanei vertebrale (pentru depistarea afectărilor degenerative și corelarea gradului acestor afectări cu severitatea simptomaticei miofasciale);
- c. electroneuromiografia** zonelor afectate (pentru studierea activității bioelectrice musculare și neuro-musculare);

III. Etapa de repartizare a pacienților în grupurile de studii (pacienților cu dureri miofasciale luați în studiu și divizarea în două grupe conform diagnosticului):

Grupul I (80 pacienți) – fibromialgie (conform criteriilor American College of Rheumatology, 1990, revendicate de Wolfe în 1995);

Grupul II (80 pacienți) – sindrom miofascial.

IV. Analiza și prelucrarea statistică a datelor acumulate în studiu

V. Trasarea concluziilor și a recomandărilor practice

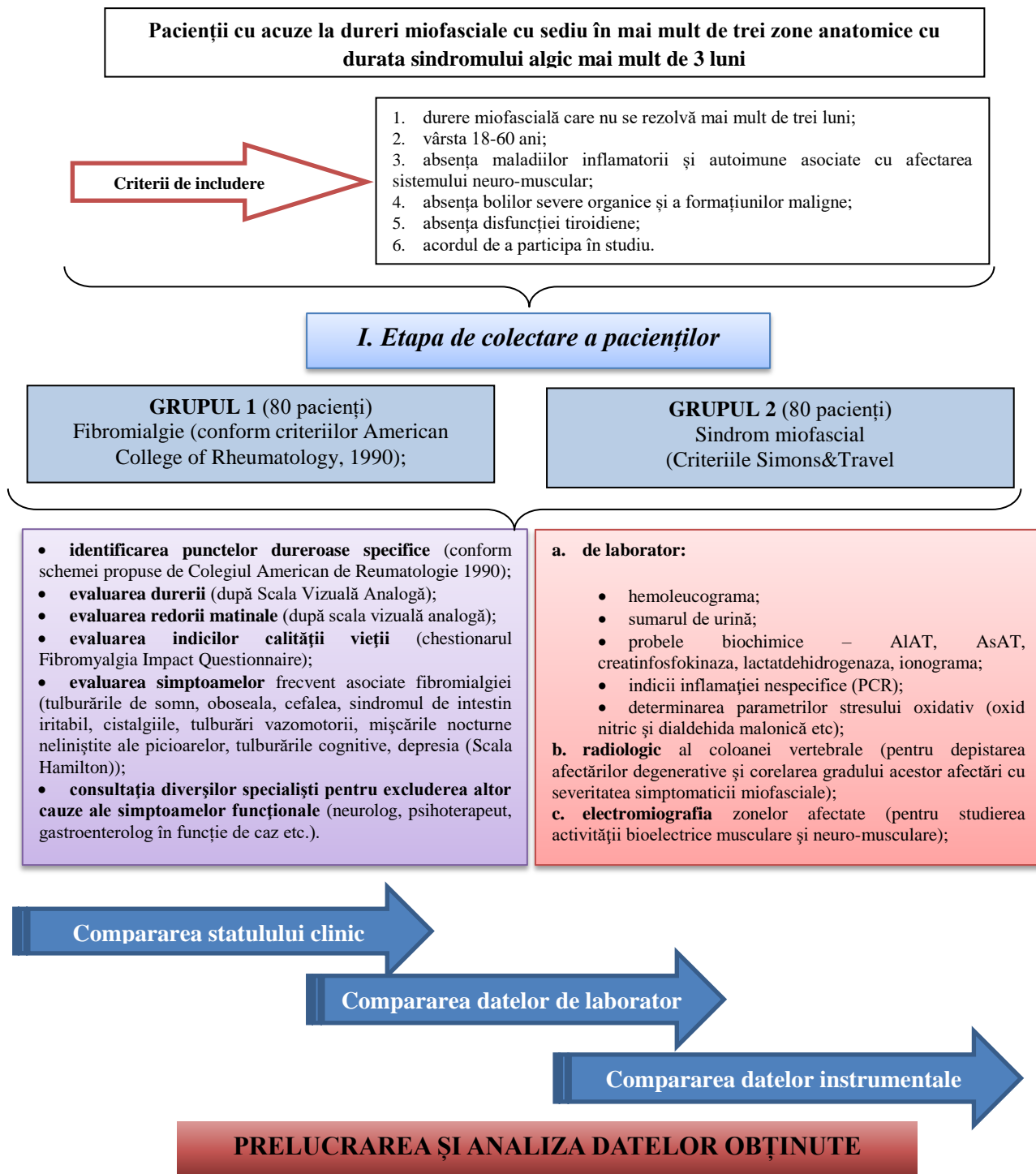


Fig. 2.8. Design-ul studiului

2.2 Metodele de cercetare

Metodele de investigare generală: hemoleucograma și aprecierea VSH, analiza generală a urinei, bilirubina și fracțiile ei, ureea serică, creatinina, glicemia, fibrinogenul, protrombina, acidul uric, ionograma – au fost apreciate cu ajutorul procedeelelor de rutină pentru determinarea criteriilor de excludere din studiu a pacienților.

- Hemoleucograma și aprecierea VSH a fost efectuată cu ajutorul analizatorului hematologic PCE 210.
- Analiza generală a urinei a fost efectuată după metoda standard.
- Glicemia a fost determinată prin metoda enzimatică-calorimetrică cu ajutorul reactivului de diagnostic in vitro ELITech (Franța).
- Nivelele ALT, AST au fost determinate prin metoda IFCC modificată fără fosfat de piridoxal cu ajutorul reactivului de diagnostic in vitro ELITech.
- Concentrația acidului uric a fost determinată prin metoda enzimatică-calorimetrică cu ajutorul reactivului de diagnostic in vitro ELITech.
- Ureea și creatinina serice au fost determinate prin metoda enzimatică-UV cu ajutorul reactivului de diagnostic in vitro ELITech.
- Protrombina – s-a apreciat după timpul de coagulare a plasmei sărace în trombocite în prezența unei cantități optime de calciu și surplusului de tromboplastină tisulară.
- Concentrația fibrinogenului a fost determinată cantitatea de fibrină formată la coagularea plasmei de către surplusul de calciu.

Aprecierea statutului pro- și antioxidant

Peroxidarea lipidelor

Principiul metodei de apreciere a produșilor peroxidării lipidelor în material biologic se bazează pe determinarea în una și aceeași probă a mai multor produși de transformare a hidroperoxidilor lipidici: timpurii (primari – dienele conjugate), intermediari (secundari – cetodiene, triene conjugate, dialdehida malonică) și tardivi (finali – bazele Schiff). [136] Se realizează înregistrarea separată în fazele hexanică și în faza propanolică. Se măsoară densitatea optică a ambelor faze la spectrofotometru la 220, 232, 278 și 400 nm.

Rezultatele se exprimă în unități convenționale relative:

1. Conținutul relativ de diene conjugate = DO_{232}/DO_{220}
2. Conținutul relativ de triene conjugate și cetodiene = DO_{278}/DO_{220}
3. Conținutul relativ de baze Schiff = DO_{400}/DO_{220}

Dozarea dialdehidei malonice

Se bazează pe determinarea spectrofotometrică a complexului trimetinic format în rezultatul interacțiunii dialdehidei malonice (DAM) [136] cu acidul tiobarbituric, care este un complex colorat, intensitatea cărui este direct proporțională cu concentrația DAM în proba cercetată. Se măsoară absorbția fazei organice superioare la 535 nm la spectrofotometru. Calculul se efectuează după formula DAM (micromol/gprot) = $(A_{pr} \times 10^6 \times 3 \text{ ml}) / (1,56 \times 10^5 \times 0,15 \text{ ml} \times \chi) = A_{pr} \times 182,2$, unde A_{pr} este absorbția probei, 3 ml – volumul fazei organice, 0,15 ml – volumul materialului biologic, χ – concentrația de proteine, g/l, $1,56 \times 10^5 \text{ mol} \times \text{cm}^{-1}$ – coeficientul molar de absorbție al DAM.

Dozarea oxidului nitric în materialul biologic

La baza metodologiei este dozarea vitezei de producere a oxidului nitric care se bazează pe determinarea produsului final de metabolizare a oxidului – nitriților în materiale biologice. [136] Materialul biologic se deproteinizează, se reduc nitrații în nitriți, supernatantul obținut se prelucrează cu reactivul Griss. Conținutul de nitriți în bioprobă se determină prin DO pe baza curbei de etalonare, construită în baza diluțiilor succesive ale soluției standard de nitrit de sodiu.

Determinarea activității superoxidismutazei (SOD) s-a cercetat prin inhibiția reducerii sării de tetrazolium nitroblue (NBT) în sistemul ce conține fenazinmetasulfat și NADH sub acțiunea SOD.[136] În urma reducerii NBT se formează nitroformazan, de o colorație albastră, intensitatea căreia este proporțională cantității de NBT redus. Gradul de inhibiție a procesului depinde de activitatea enzimei. S-a amestecat 0,1 ml material biologic (ser sanguin, omogenat tisular) cu 0,045 ml amestec etanol-cloroform 2:1 și 30 mg KH_2PO_4 , se centrifughează. Apoi în godeurile microplăcii cu 96 alveole se toarnă 0,01 ml supernatant incolor și transparent și 0,2 ml mediu de incubare (0,033 mmol EDTA, 0,41 mmol tetrazolium nitroblue, 0,01 mmol fenazinmetasulfat în soluție-tampon fosfat 0,1 M cu pH 7,8). Se măsoară absorbanta inițială - A_0 la 540 nm. Se adăugă 0,025 ml sol. 0,8 mmol NADH_2 , se incubează timp de 5 min la 37°C, se înregistrează A_1 la 540 nm. Se determină diferența între valorile A înregistrate la prima și la cea de-a doua măsurare ($dA_{exp} = A_1 - A_0$).

Determinarea activității catalazei s-a bazat pe proprietatea enzimei de a cataliza reacția de scindare a moleculei de H_2O_2 la H_2O și O^- . [136] Peroxidul de hidrogen formează cu molibdatul de amoniu un compus de culoare galbenă. În timpul reacției pe măsura descompunerii H_2O_2 are loc decolorarea amestecului. Gradul decolorării într-o anumită perioadă

de timp corelează cu activitatea enzimei și poate fi estimată spectrofotometric. Mediul de reacție conține 0,01 ml material biologic (ser diluat de 10 ori sau omogenizat tisular diluat de 100 ori) și 0,18 ml sol. 0,03% H₂O₂. În probele martor în loc de H₂O₂ se adaugă aceeași cantitate de apă distilată. Paralel se pregătesc 3 probe de referință, care conțin numai H₂O₂ și apă distilată. Apoi se incubează 10 min la 37°C, se adaugă 0,10 ml soluție de 4% molibdat de amoniu și se măsoară absorbanta A la 410 nm. S-a calculat diferența între absorbanta probei de referință și a celei experimentale. Activitatea enzimatică se exprimă în μmol la 1g de țesut (μmol/g) sau în μmol pe 1 l ser (μmol/l).

Indicele Punctelor Tender

Indicele punctelor tender constituie suma punctelor obținute prin palparea a 18 puncte tender recomandate de Colegiul American de Reumatologie pentru clasificarea fibromialgiei. Punctele recomandate au fost palpate cu o forță de 4 kg/cm². Pacienții au fost rugați să gradeze durerea cu un scor de la 0 până la 4 (Tabel 2.3), acumulând un punctaj de la 0 până la 72 de puncte, punctajul mai înalt indicând o maladie mai severă. [137]

Tabelul 2.3. Scara severității durerii percepute în Punctele Tender

Intensitate	Interpretare
0	absența durerii
1	durere raportată cu indiferență sau reacție fizică
2	durere raportată asociată cu un răspuns fizic obiectivabil (de ex., contracție, retracție)
3	durere raportată cu insistență și răspuns fizic exagerat sau dramatic (de ex., contracție, retracție, junghi)
4	zonă intangibilă; durerea este anticipată atât de mult încât pacientul evită palparea așteptată

Notă: Adaptat după Russel et al. 1986 (TPI-tender point index)[137]

Chestionarea pacienților

Intensitatea durerii a fost evaluată pe *scala analogică vizuală* (VAS).

Pentru a identifica depresia la pacienții examinați cu FM, și SMF, s-a completat chestionarul standardizat *Beck Depression Inventory* (BDI), validat în Republica Moldova, ceea ce face posibilă diferențierea între depresia ușoară și depresia majoră. Scorul final în puncte: (0-

9) – fără depresie, (10-25) – depresie ușoară, (26-35) – depresie moderată, (36-45) – severă, (46-60) – extremă (Anexa 4).

Evaluarea calității vieții pacienților a fost efectuată utilizând chestionarul *Fibromyalgia Impact Questionnaire* [138]. Este un instrument specific pentru maladia dată. Este cel mai frecvent utilizat instrument în FM. El atinge opt domenii: funcționarea fizică, starea de bine pe parcursul zilei, munca, durerea, oboseala, rigiditatea matinală, anxietatea și depresia. În pofida faptului că FIQ este un instrument recunoscut și utilizat pe scară largă în studii clinice, flexibilitatea lui și capacitatea lui de gradare, și în mod special capacitatea de investigare a funcției fizice a acestuia sunt chestionate. (Anexa 2).

Aspecte etice. Includerea pacienților în studiu a fost efectuată cu consimțământul lor informat. Utilizarea chestionarelor standardizate de autoevaluare a făcut posibilă asigurarea gradului maxim de neimplicare a cercetătorului în procesul de colectare a informațiilor. Toate procedurile legate de interviuarea respondenților, codificarea informațiilor, formarea unei baze de date, stocarea materialului primar și rezultatele prelucrării acestora au fost efectuate în conformitate cu cerințele medicinei bazate pe dovezi și standardele etice [139], corespunzătoare versiunii revizuite a principiilor Declarației Asociației Medicale Mondiale de la Helsinki: principii etice pentru cercetarea medicală care implică subiecți umani, 2000.

2.3 Metode de evaluare statistică a rezultatelor obținute.

Toate valorile obținute în rezultatul studiului efectuat au fost prelucrate statistic în pachetul de soft STATISTICA 7.0. Pentru analiza statistică a valorilor mici s-au folosit metode non-parametrice, în care semnificația a fost analizată în fiecare grup folosind testul Wilcoxon, iar pentru a evalua semnificația frecvenței noi am utilizat criteriul X^2 cu corectarea calculării în eșantion mic (<5 valori) conform testului Fisher.

Numărul necesar de pacienți pentru a include în studiu s-a determinat prin utilizarea următoarelor formule pentru fiecare subgrup separat:

$$n = 1 \div (1 - f) \times [2 \times (Z\alpha + Z\beta)^2 \times P \times (1 - P)] \div (P_0 - P_1)$$

unde: n – volumul eșantionului pentru fiecare lot, f – numărul de persoane care abandonează studiul, presupunem până la 5%. Când puterea statistică „ β ” este egală cu 20%, atunci coeficientul $Z\beta=2,52$ (din total). Când pragul de semnificație „ α ” este de 0,05, atunci coeficientul $Z\alpha=5,28$ (pentru studiul unilateral). P_0 – proporția subiecților la care se așteaptă apariția rezultatului studiat. P_1 – proporția subiecților din grupul de bază. Conform datelor

Registrului bolilor reumatice din România (astfel de date lipsesc pentru Republica Moldova), fibromialgia la vârstele incluse în studiu se întâlnește în medie în proporție de 0,17% și $P_0=0,0017$. Astfel, în lotul de cercetare incidența trebuie să fie de trei ori mai mare $P_1=0,0051$; $P = (P_1 + P_0):2 = 0,0034$. Introducând datele în formulă, am obținut că numărul necesar de pacienți este în volum de 68,5 (≈ 70), însă pentru menținerea veridicității am admis câte 80 pacienți pentru fiecare subgrup cercetat.

Pentru analiza statistică au fost utilizate următoarele metode:

- statistica descriptivă (*t-test, t-test dependent*);
- distribuția frecvenței (*după Kolmogorov-Smirnov*);
- analiza corelațivă (*Spearman și Pearson*);
- regresie liniară și multiplă;
- analiza multivariată (clasterian și factorial).

Pentru a obține o idee despre eșantion în ansamblu, există o serie de indicatori care sunt uniți de conceptul ”**statistici descriptive**”: media, care se calculează prin împărțirea sumei valorilor variabilei la numărul de valori și caracterizează ”poziția centrală” a variabilei cantitative. Media depinde în mare măsură de dispersia datelor (adică de prezența unor valori extrem de mari și mici) și de dimensiunea eșantionului. Datorită faptului că valorile sunt însumate și împărțite la numărul de cazuri (observații), valorile foarte ridicate sau scăzute ale variabilelor (valori aberante) în eșantioane mici pot afecta semnificativ valoarea mediei, de aceea am obținut omogenizarea grupurilor de studiu după principiu $\pm 2\sigma$. Pe măsură ce eșantionul crește cantitativ în dimensiune, efectul valorilor extreme asupra mediei scade, de aceea am amplificat numărul cazurilor cercetate peste numărul necesar calculat.

Mediana este o valoare care ocupă poziția de mijloc între punctele de date, împărțind eșantionul în două părți egale. Jumătate din valorile variabilei se află pe o parte a valorii mediane și jumătate pe cealaltă. Evident, valorile aberante, adică valorile extreme ale variabilei au un impact mult mai mic asupra mediane decât asupra mediei (valorile în sine, dar nu numărul lor).

Deviația standard (DS) reflectă variabilitatea (răspândirea, variația) valorilor variabilei și estimează gradul diferenței față de medie. S-a calculat pe baza indicelui de împrăștiere a datelor, numit varianță, prin extragerea rădăcinii pătrate din acesta și, prin urmare, în literatura se numește și ”abaterea standard” și este notată cu simbolul grecesc σ (sigma). Deviația standard se poate schimba imprevizibil, adică cresc sau scad odată cu creșterea dimensiunii eșantionului, dar de obicei nu prea mult.

Eroarea standard (ES) (uneori media erorii standard) este o estimare a diferenței posibile dintre valoarea medie din eșantionul analizat și media reală pentru întreaga populație (care nu poate fi determinată fără a analiza un număr infinit de mare de observații). Eroarea standard se calculează prin dispersia deviației standard la rădăcina pătrată a numărului de observații din eșantion și, prin urmare, valoarea sa scade odată cu creșterea dimensiunii eșantionului. Această scădere este naturală, deoarece cu cât există mai multe observații, cu atât este mai mare probabilitatea ca media calculată să se apropie de media reală.

Intervalul de încredere (ÎÎ) este un interval de valori, o zonă în care valoarea reală a unui parametru (de exemplu, media) este conținută cu un anumit nivel de fiabilitate (sau încredere). Un interval de încredere de 90% înseamnă că valoarea reală se va încadra în intervalul calculat cu o probabilitate de 90%. În cercetarea noastră, intervalul de încredere al mediei a fost stabilit la 95% și este definit ca $\pm 1,96$ eroare standard.

Testul t-Student este un nume comun pentru o clasă de metode statistice de testare a ipotezelor (criterii statistice) bazate pe distribuția variabilelor. Cele mai frecvente aplicații ale testului este verificarea egalității valorilor medii în două probe.

Statisticile T sunt de obicei construite în conformitate cu următorul principiu general: în numărător – o variabilă aleatorie cu așteptare matematică zero (atunci când ipoteza nulă este satisfăcută) și în numitor – abaterea standard a eșantionului acestei variabile aleatorii, obținută ca rădăcină pătrată a estimării imparțiale a varianței.

Pentru a aplica acest criteriu, este necesar ca mijloacele eșantionului să aibă o distribuție normală, ceea ce am obținut prin omogenizarea grupurilor de studiu. Pentru eșantioanele mici, aceasta înseamnă că valorile originale sunt normalizate. În cazul aplicării unui criteriu cu două eșantioane pentru eșantioane independente, trebuie îndeplinită și condiția egalității variațiilor. Cu toate acestea, există alternative la criteriul t-Student pentru situația variațiilor inegale.

De asemenea, nu este complet corect să se aplice testul t-Student dacă există un număr semnificativ de valori aberante în date. În aceste condiții noi am utilizat metode similare de *statistică nonparametrică* pentru a compara mediile eșantionului, adică testul U Mann-Whitney (ca criteriu cu două eșantioane pentru eșantioane independente), precum și testul Wilcoxon (utilizat în cazul probelor dependente).

Criteriul t-Student este utilizat pentru a testa ipoteza nulă (H_0) despre egalitatea valorii medii (μ_1) a populației din care a fost prelevat eșantionul la o anumită valoare cunoscută (μ_0): $H_0: \mu_1 = \mu_0$. În general, această ipoteză este testată folosind t-criteriu, care se calculează ca raportul dintre diferența mediei probei și valoarea cunoscută cu eroarea standard a mediei probei: $t = \frac{\bar{x} - \mu_0}{S_x}$. Putem interpreta în continuare valoarea calculată a criteriului după cum urmează, pe

baza proprietăților t-distribuției: dacă această valoare se încadrează în așa-numita regiune de abatere a ipotezei nule, atunci avem dreptul să respingem ipoteza nulă testată. Zona de abatere a ipotezei nule pentru criteriul t-Student este determinată de nivelul de semnificație predeterminat (de exemplu, $\alpha = 0,05$) și de numărul de grade de libertate.

Atunci când se compară două eșantioane, ipoteza nulă testabilă este că ambele eșantioane provin din populații distribuite normal cu aceleași valori medii: $H_0: \mu_1 = \mu_2$. Deoarece estimăm aceste mijloace generale folosind medii de probă, formula testului-t ia forma $t = \frac{x_1 - x_2}{S_{x_1 - x_2}}$. Numitorul formulei de mai sus este eroarea standard a diferenței dintre mediile eșantionului, care se calculează în general ca $S_{x_1 - x_2} = \sqrt{s_1^2/n_1 + s_2^2/n_2}$, unde s_1^2 și s_2^2 sunt estimări ale varianței eșantionului. Dacă este îndeplinită condiția egalității varianțelor de grup, formula de mai sus ia o formă mai simplă. Interpretarea testului t-Student calculat pentru două probe se efectuează în același mod ca și în cazul unei singure probe.

Corelația este relația dintre două sau mai multe variabile (în ultimul caz, corelația se numește multiplă sau cumulativă). Scopul analizei de corelație este de a stabili prezența sau absența acestei relații. În cazul în care există două variabile, ale căror valori sunt măsurate în scara raportului, se utilizează coeficientul de corelație liniară Pearson r , care ia valori de la -1 la +1 (valoarea zero indică absența corelației). Termenul "liniar" indică faptul că se investighează prezența unei relații liniare între variabile. Pentru datele măsurate pe o scară ordinală, ar trebui utilizat coeficientul de corelație al rangului lui Spearman, deoarece este neparametric și surprinde tendința - modificări ale variabilelor într-o direcție, care este notată cu r_s și este determinată prin compararea rangurilor - numerele valorilor variabilelor comparate în ordinea lor. Coeficientul de corelație Spearman este mai puțin sensibil decât coeficientul de corelație Pearson. Este important să rețineți că aproape de plus unu sau minus Valoarea coeficientului de corelație indică puterea relației dintre variabilele directe sau inverse, dar nu spune nimic despre relația cauzală dintre ele.

Analiza dependențelor

Analiza cu doi factori:

- Analiza corelației: - conform SPEARMAN cu o distribuție anormală a variabilelor și un eșantion mic, - conform PEARSON cu o distribuție normală a variabilelor;
- Analiza de regresie a tendinței.

Analiza multivariată:

- Coeficienți de corelație agregată și parțială;

- Analiza logistică pas cu pas a regresiei;
- Analiza factorilor matricei de corelație prin metoda componentei principale.

Analiza de regresie

Spre deosebire de analiza corelației, analiza de regresie nu numai că indică prezența unei relații între variabila independentă și una sau mai multe variabile dependente, dar vă permite, de asemenea, să cuantificați această relație. Variabilele explicative se numesc regresori sau predictorii, în timp ce variabilele dependente se numesc variabile criteriu. Din nou, terminologia variabilelor dependente și independente reflectă doar dependența matematică a variabilelor, nu relațiile cauzale. Există mai multe tipuri de analize de regresie liniară și neliniară care vă permit să detectați o relație matematică între mai multe variabile, dar toate aceste metode sunt parametrice, ceea ce face imposibilă utilizarea acestora pentru prelucrarea datelor calitative. Un analog neparametric al regresiei multiple este regresia logistică cu două gradații ale entității dependente (regresia logistică binară) și mai mult (regresia logistică multinomială).

Analiza factorială ANOVA stabilește gradul de interacțiune între factori și ponderea procentuală a diferiților factori (independenți) în sursa de variație a altui factor (dependent) [20]. Acest test are avantajul că poate compara în același timp valorile mai multor loturi, în vreme ce testul Student nu poate face acest lucru. Măsurătorile se fac deci pe mai multe loturi pe care dorim să le comparăm din punctul de vedere al valorilor și interdependenței lor.

Analiza Box-Plot permite reprezentarea grafică a repartiției valorilor maxime – minime, mediei aritmetice și a deviației standard pentru fiecare variabilă.

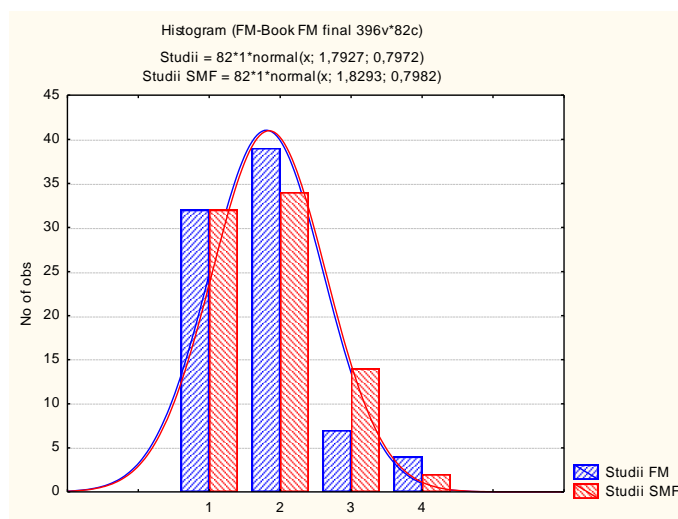
Analiza clusteriană, una dintre analizele de bază pentru clasificarea obiectelor, pune în evidență gradul de similitudine/deosebire între variabile (persoane, parametri ș.a.). Analiza prezintă o procedură statistică multidimensională care implică colectarea datelor și repartiția acestora în grupuri relativ uniforme în baza distanțelor euclidiene, prin metoda Ward. Analiza clusteriană s-a efectuat în baza construirii dendrogramelor, care determină gradul de apropiere al valorilor după principiul dependenței și influenței unuia asupra altuia [20].

Pentru a studia factorii de risc la pacienții cu FM, au fost utilizați indicatori general acceptați ai riscului relativ: Raportul cotelor (OR) și Riscul relativ (RR) – raportul dintre probabilitatea (șansele) unui eveniment dintr-un grup și probabilitatea unui eveniment dintr-un alt grup. Valorile OR și RR de la 0 la 1,0 corespund unei scăderi a riscului, mai mult de 1,0 - o creștere a riscului relativ [20].

3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-EVOLUTIVE ALE FIBROMIALGIEI ȘI SINDROMULUI MIOFASCIAL

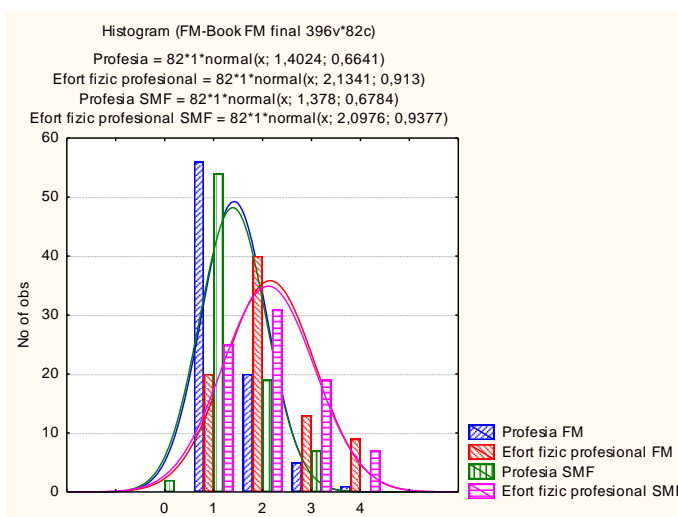
3.1 Caracteristica studiilor pacienților

Evaluând tipul studiilor efectuate de către pacienții incluși în studiu am constatat faptul predominării studiilor medii speciale și celor superioare și un număr mai mic de studii medii. La fel, necesită de menționat un număr foarte mic de pacienți fără studii (Fig. 3.1). Totodată, au predominat pacienții cu ocupații intelectuale, cu un grad sporit de responsabilitate ceea ce antrenează o suprasolicitare intelectuală și o stare de stres cronic.



Notă: FM – fibromialgie; SMF – sindrom miofascial

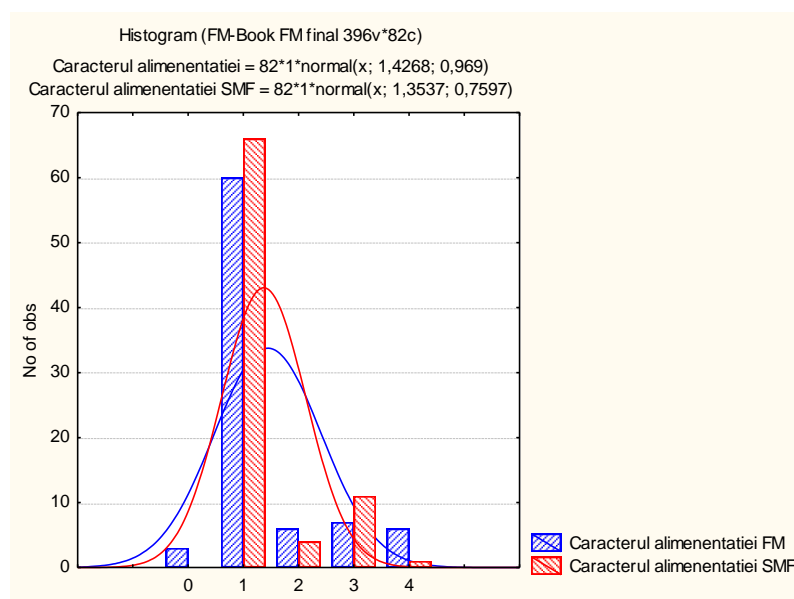
Fig. 3.1. Rezultatele analizei frecvenței distribuției pacienților examinați în funcție de studii: 1 – superioare, 2 – medii speciale, 3 – medii, 4 – fără studii, 5 – altele



Notă: FM – fibromialgie; SMF – sindrom miofascial

Fig. 3.2. Rezultatele analizei frecvenței distribuției pacienților examinați în funcție de profesie și efortului fizic profesional: 1 – major, 2 – moderat, 3 – ușor, 4 – mod sedentar

Obiceiurile alimentare au fost unele obișnuite (Fig. 3.3). Nu au putut fi constatate careva diferențe în obiceiurile alimentare în cele 2 grupuri din studiul nostru.



Notă: FM – fibromialgie; SMF – sindrom miofascial

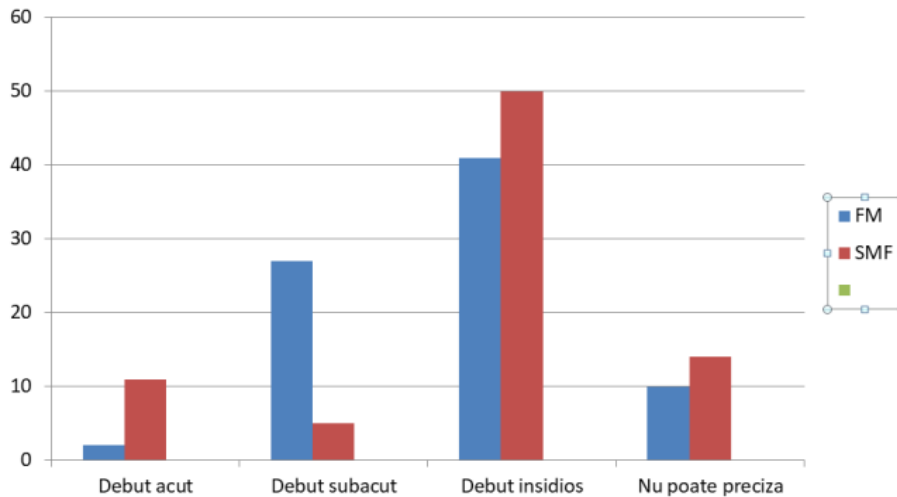
Fig. 3.3. Rezultatele analizei frecvenței distribuției pacienților examinați în funcție de caracterul alimentației

3.2 Debutul maladiei

Debutul maladiei în urma colectării anamneșticului a fost convențional catalogat drept acut (timp de câteva zile), subacut (timp de până la 3 luni) și insidios (peste 3 luni)

În grupul FM 12,5% (10 pacienți) nu au putut furniza date relevante privind debutul maladiei. 2,5% (2 pacienți) au afirmat ca maladia a debutat brusc peste noapte cu un sindrom dureros violent neexplicabil. 33,75% (39 pacienți) au relatat detalii sugestive pentru un debut subacut timp de până la 3 luni, iar 51,25% au raportat un debut insidios, durerea musculară având inițial un caracter ușor, dar evoluând spre agravare pe parcursul a mai mult de 3 luni.

În grupul SMF la fel 17,5% (14 pacienți) nu au putut furniza date relevante privind debutul maladiei. 13,75% (11 pacienți) au afirmat ca maladia a debutat brusc peste noapte cu un sindrom dureros evident; 6,25% (5 pacienți) au relatat detalii sugestive pentru un debut subacut timp de până la 3 luni, iar 62,5% (50 pacienți) au raportat un debut insidios, durerea musculară având inițial un caracter ușor, limitat, dar cu evoluție spre cronicizare pe parcursul mai multor luni.



Notă: FM – fibromialgie; SMF – sindrom miofascial

Fig. 3.4. Debutul bolii

3.3 Studiul asocierii unor factori favorizanți

Pentru a estima ponderea diferitor factori de risc incluși în chestionarul nostru s-a efectuat examenul regresiei multiple. În urma colectării anamnezelor pacienților din ambele grupe, au putut fi identificate 3 categorii majore de factori pe care pacienții ii relatează ca fiind incitanți pentru debutul FM și SMF. Aceste 3 categorii au fost: Asocierea cu un episod infecțios, Asocierea cu stres și Asocierea cu suprarăcire.

Tabelul 3.1. Valoarea predictivă a episodului infecțios în termen de 1 lună până la debut pentru dezvoltarea FM

Regression Summary for Dependent Variable: FM						
R=0,95020523 R ² =0,12256161 Adjusted R ² =0,21003035 F(1,78)=1,8004 p<0.001						
	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(80)	p-level
Intercept			0,818	0,043	18,76	0,0001
Asocierea cu un episod infecțios în termen de 1 luna de la debut	0,950	0,111	0,100	0,075	1,341	0,18
Multiple Regression Results						
Dependent: FM						
Multiple R = 0,95020523						
F = 1,800426						
R ² = 0,12256161 df = 1,78, No. of cases: 80 adjusted R ² = 0,21003035 p = 0,183554						
Standard error of estimate: 0,369369880						
Intercept: 0,818604651 Std.Error: 0,0436318 t = 18,762 p = 0,0000						
Asocierea cu beta = 0,950 (p<0.001)						

În grupul FM, examenul regresiei multiple pentru determinarea ponderei factorului de risc asocierea cu un episod infecțios în termen de 1 lună de la debut s-a prezentat cu o semnificație statistică importantă, $p < 0,001$, asocierea cu beta fiind de 0,950. Analiza regresivă denotă că asocierea cu un episod infecțios în termen de 1 lună de la debut a reprezentat un factor specific de risc pentru debutul FM cu o sensibilitate și specificitate înaltă.

Examenul regresiei multiple pentru determinarea ponderei factorului de risc Asociere cu stres s-a prezentat cu o semnificație statistică importantă, $p < 0,001$, asocierea cu beta fiind de 0,822. Ceea denotă că Asociere cu stres a reprezentat un factor specific de risc pentru debutul FM.

Tabelul 3.2. Valoarea predictivă a stresului pentru debutul FM

Regression Summary for Dependent Variable: FM						
R= 0,82287865 R ² =0,00052343 Adjusted R ² = F(1,04)=0,04085 p<0.001						
	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(80)	p-level
Intercept			0,829268	0,058333	14,21621	0,000000
Asociere cu stres	0,822879	0,113198	0,016886	0,083546	0,20211	0,840356
Multiple Regression Results						
Dependent: FM						
Multiple R = 0,82287865						
F = 1,0408491						
R ² = 0,00052343 df = 1,78 No. of cases: 80 adjusted R ² = -0,01229037 p = 0,840356						
Standard error of estimate: 0,373510737						
Intercept: 0,829268293 Std.Error: 0,0583326 t(78) = 14,216 p = 0,0000						
Asociere cu beta=0,822 (p<0.001)						

Examenul regresiei multiple pentru determinarea ponderei factorului de risc Asociere cu supraracire s-a prezentat cu o semnificație statistică importantă, $p < 0,001$, asocierea cu beta fiind de 0,713. Ceea denotă că Asociere cu supraracire a reprezentat un factor specific de risc pentru debutul FM.

Tabelul 3.3. Valoarea predictivă a suprarăcirii pentru debutul FM

Regression Summary for Dependent Variable: FM						
R= 0,11301759 R ² = 0,01277297 Adjusted R ² = 0,00011622 F(1,78)=1,0092 p<0.001						
	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(80)	p-level
Intercept			0,873695	0,05496	15,8967	0,00000
Asociere cu supraracire	0,713018	0,112502	-0,0762	0,07585	-1,0045	0,31820
Multiple Regression Results						
Dependent: FM Multiple R = 0,11301759 F = 1,009182 R ² = 0,01277297 df = 1,78						
No. of cases: 80 adjusted R ² = 0,00011622 p = 0,318205						
Standard error of estimate: 0,371214815						
Intercept: 0,873695198 Std.Error: 0,0549607 t(78) = 15,897 p = 0,0000						
Asociere cu beta=0,713 (p<0.001)						

Lipsește asocierile cu stresul și suprarăcirea în grupul SMF, prezentând valori non-informative pentru indicele beta (β) > 2 ($p > 0,05$). Astfel, în cazul Asocierii cu stresul, coeficientul de corelație multiplă (Multiple R) este 0,05004086, iar testul F are o valoare de 0,1958091, cu un grad de libertate de (1, 78). Coeficientul de corelație parțială (R^2) este 0,00250409, iar coeficientul de corelație ajustată (adjusted R^2) este -0,01028432. Nivelul global de semnificație pentru model este $p = 0,659350$, indicând că modelul global nu este semnificativ la nivelul $p < 0,05$. Eroarea standard de estimare este 0,473747380. Coeficientul pentru interceptare este 0,285714286, cu o eroare standard de 0,1033802. Valoarea t asociată este 2,7637, iar nivelul de semnificație este $p = 0,71002$, ceea ce indică o lipsă de semnificație statistică. Coeficientul beta pentru variabila independentă "Asocierea cu stres" este 2,050, cu $p > 0,05$, ceea ce sugerează că nu există o asociere semnificativă între această variabilă independentă și variabila dependentă SMF în grupul nostru de studiu.

În cazul asocierii cu suărăcirea, coeficientul de corelație multiplă (Multiple R) este 0,08040951, iar testul F are o valoare de 0,5076058, cu un grad de libertate de (1, 78). Coeficientul de corelație parțială (R^2) este 0,00646569, iar coeficientul de corelație ajustată (adjusted R^2) este -0,00627193. Nivelul global de semnificație pentru model este $p = 0,478303$, indicând că modelul global nu este semnificativ la nivelul $p < 0,05$. Eroarea standard de estimare este 0,481481747. Coeficientul pentru interceptare este 0,285714286, cu o eroare standard de 0,1050679. Valoarea t asociată este 2,7193, iar nivelul de semnificație este $p = 0,81751$, ceea ce indică o lipsă de semnificație statistică. Coeficientul beta pentru variabila independentă "Asociere cu suprarăcire" este 2,080, cu $p > 0,05$, ceea ce sugerează că nu există o asociere semnificativă între această variabilă independentă și variabila dependentă SMF. Suprarăcirea nefiind un predictor semnificativ al SMF

În grupul nostru de studiu cu SMF, un rol totuși a avut asocierea cu un episod infecțios în termen de 1 luna de la debut, cu $p < 0,05$ (Tabelul 4.4). Astfel, Coeficientul de corelație simplă (R) este 0,18156826, iar coeficientul de corelație parțială (R^2) este 0,03296703. Coeficientul de corelație ajustată (R^2 ajustat) este 0,02056917. Testul F are o valoare de 2,6591, cu un grad de libertate de (1, 78), iar nivelul de semnificație este sub $p < 0,05$, ceea ce indică o asociere semnificativă între variabile.

Tabelul 3.4. Valoarea predictivă a asocierii cu un episod infecțios pentru debutul SMF.

Regression Summary for Dependent Variable: SMF						
R= 0,18156826 R ² = 0,03296703 Adjusted R ² = 0,02056917 F(1,78)=2,6591 p<0.05						
	Beta	Std. Err.	B	Std. Err.	T (80)	p-level
Intercept			0,500	0,067	7,437	0,000
Asocierea cu un episod infecțios în termen de 1 luna de la debut	0,1815	0,111	0,192	0,117	1,630	0,047
Multiple Regression Results SMF						
Dependent: Asocierea cu un episode inf Multiple R = 0,18156826 F = 2,659091						
R ² = 0,03296703 df = 1,78						
No. of cases: 80 adjusted R ² = 0,02056917 p = 0,106991						
Standard error of estimate: 0,494047407						
Intercept: 0,500000000 Std.Error: 0.0672313 t(78) = 7,4370 p = 0,0471						
Asociere cu s beta=0,0182 (p<0.05)						

Coeficientul beta pentru interceptare este 0,500, cu o eroare standard de 0,067. Valoarea t asociată este 7,437, iar nivelul de semnificație este p=0,0471, indicând o semnificație statistică. Coeficientul beta pentru variabila independentă "Asocierea cu un episod infecțios în termen de 1 lună de la debut" este 0,1815, cu o eroare standard de 0,111. Valoarea t asociată este 1,630, iar nivelul de semnificație este p=0,047, ceea ce indică o asociere semnificativă între această variabilă independentă și variabila dependentă SMF.

În concluzie, în datele furnizate, asocierea cu un episod infecțios în termen de 1 lună de la debut pare să fie asociată semnificativ cu variabila dependentă SMF.

3.4 Evoluția clinică a FM și SMF

Evoluția atât a fibromialgiei cât și a sindromului miofascial cronic are un caracter ondulant, pacienții percepend perioade de ameliorare și agravare clinică.

Frecvența recidivelor la 1 lună a fost raportată de 33,75% din grupul FM, la 3 luni de 16,25% (13 pacienți) și 5% (4 pacienți) la 6 luni. Nici-un pacient nu a raportat o durată mai îndelungată a remisiunii clinice de 6 luni.

Frecvența recidivelor la 1 lună a fost raportată de 53,75% (43 pacienți) din grupul SMF, la 3 luni de 15% (12 pacienți). Nici-un pacient nu a raportat o durată mai îndelungată a remisiunii clinice de 3 luni.

Durata comparativă a remisiunilor nu a înregistrat diferențe statistice semnificative p >0,05 (Tabel 3.5)

Tabelul 3.5 Durata comparativă a remisiunilor în grupul FM și SMF (N=80)

T-test for Dependent Samples (FM-Book FM final) Marked differences are significant at $p < ,05000$								
	Mean	Std.Dv.	N	Diff.	Std.Dv.	t	df	p
Durata remisiunilor FM	0,812500	0,887234						
Durata remisiunilor SMF	0,837500	0,664540	80	-0,025000	1,078853	-0,207263	79	0,836337

În ceea ce privește durata recidivelor, aceasta a înregistrat variații importante. Din cei care au raportat o evoluție recidivantă în grupul FM, 28,75% (23 pacienți) au raportat evoluția în limitele 1-3 luni, 12,5% (10 pacienți) în limitele 4-6 luni, 1 pacient (1,25%) – 6-12 luni, 12,5% (10 pacienți) au afirmat că stare a fost fără ameliorare timp de 1-3 ani, iar 1 pacient (1,25%) a afirmat că starea lui nu a avut perioade de ameliorare de peste 10 ani.

În grupul SMF, din cei care au raportat o evoluție recidivantă, 26,25% (21 pacienți) au raportat evoluția în limitele 1-3 luni, 26,25% (21 pacienți) în limitele 4-6 luni, 5 pacienți (6,25%) – 6-12 luni, 1,25% (1 pacient) au afirmat că stare a fost fără ameliorare timp de 1-3 ani, 1,25% (1 pacient) au afirmat că stare a fost fără ameliorare timp de 4-5 ani și 4 pacienți (5%) au afirmat că starea lui nu a avut perioade de ameliorare între 6 și 10 ani.

Tabelul 3.6. Durata comparativă a recidivelor în grupul FM și SMF (N=80)

T-test for Dependent Samples (FM-Book FM final) Marked differences are significant at $p < ,05000$								
	Mean	Std.Dv.	N	Diff.	Std.Dv.	t	df	p
Durata recidivelor FM	1,162500	1,479341						
Durata recidivelor SMF	1,387500	1,513599	80	-0,225000	2,110702	-0,953456	79	0,343267

Nu s-au înregistrat diferențe semnificative între cele 2 grupuri, $p > 0,05$. (Tabel 3.6)

3.5 Caracteristica sindromului dureros

3.5.1 Acuzele pacienților

Din moment ce durerile pe ambele părți ale corpului inferioară și superioară și durerile în jumătatea stângă și dreapta sunt fac parte din criteriile ACR 1990 pentru FM, care au servit drept criteriu de include în grupul de FM, acestea sunt observate la 100% din pacienții cu FM.

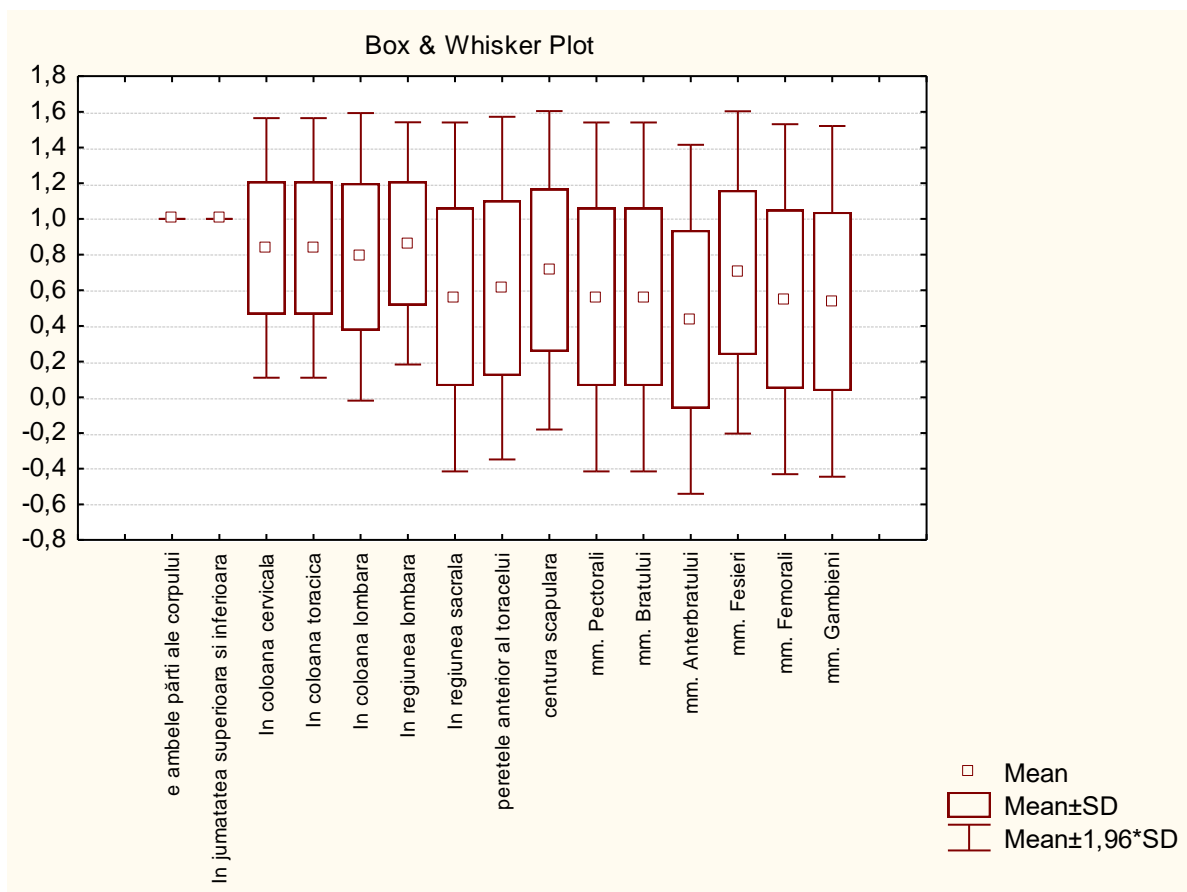


Fig. 3.5. Repartizarea ponderii prezenței acuzelor la pacienții din grupul cu FM

În ceea ce privește fiecare zonă specifică (Fig. 3.5): în coloana cervicală au acuzat dureri 83,75% (67 pacienți), coloana toracală – 83,75% (67 pacienți), coloana lombară 78,75% (63 pacienți), regiunea lombară – 86,25% (69 pacienți), regiunea sacrală – 56,25% (45 pacienți), peretele anterior al toracelui – 61,25 % (49 pacienți), centura scapulară 71,25% (57 pacienți), mm pectorali – 56,25% (45 pacienți), mușchii brațului – 56,25% (45 pacienți), mm antebrațului – 43,75% (35 pacienți), regiunea fesieră – 70% (56 pacienți), coapsa – 55% (44 pacienți), mușchii gambieni – 53,75% (43 pacienți). Necesită menționată ponderea în descreștere: regiunea lombară, coloana toracică, coloana lombară și centura scapulară au înregistrat valori majore, iar valorile minime au fost atestate pentru mușchii antebrațului.

Deși SMF în mod clasic are prezentare limitată regională, la pacienții cu SMF cronic acesta poate căpăta trăsăturile durerii nociplastice. Astfel, 10% (8 pacienți) au raportat dureri mai sus și mai jos de talie și același număr în jumătatea dreapta și stângă a corpului.



Fig. 3.6. Repartizarea ponderii prezenței acuzelor la pacienții din grupul cu SMF

În ceea ce privește fiecare zonă specifică (Fig 3.6): în coloana cervicală au acuzat dureri 63,75% (51 pacienți), coloana toracică – 63,75% (51 pacienți), coloana lombară 57,5% (46 pacienți), regiunea lombară – 47,5% (38 pacienți), regiunea sacrală – 36,25% (29 pacienți), peretele anterior al toracelui – 17,5 % (14 pacienți), centura scapulară 41,25% (33 pacienți), mm pectorali - 15,00% (12 pacienți), mușchii brațului – 17,5% (14 pacienți), mm antebrațului – 16,25% (13 pacienți), regiunea fesieră – 38,75% (31 pacienți), coapsa – 33,75% (27 pacienți), mușchii gambieni – 26,25% (21 pacienți). Zonele preferențial afectate au fost în mare parte similare celor din grupul cu FM, cu aceleași tendințe de scădere de la coloana toracică, lombară, centura scapulară cu minimumul la nivelul mușchilor pectorali, dar cu o valoare procentuală semnificativ mai mică.

Pentru toate zonele anatomice studiate, ponderea acuzelor printre pacienții cu FM era statistic semnificativ mai importantă decât la pacienții cu SMF, astfel putem constata că în cazul fibromiagiei expresia sindromului algic a fost semnificativ mai mare: pentru localizările paraaxiale cu o semnificație medie $p < 0,01$, iar pentru localizările periferice cu o semnificație medie $p < 0,001$.

Astfel, cu o semnificație statistică maximală FMvsSMF ($M\pm SD$, $p=0,0000$) s-au prezentat localizările: peretele anterior al toracelui $0,61\pm 0,49$ vs $0,17\pm 0,38$, regiunea lombară $0,86\pm 0,34$ vs $0,47\pm 0,50$, mușchii pectorali $0,56\pm 0,49$ vs $0,15\pm 0,35$, mușchii brațului $0,56\pm 0,49$ vs $0,17\pm 0,38$, mușchii antebrățului $0,43\pm 0,49$ vs $0,16\pm 0,37$. O semnificație comparativ mai mică FMvsSMF ($M\pm SD$) au prezentat următoarele localizări: centura scapulară – $0,71\pm 0,45$ vs $0,41\pm 0,49$, $p=0,00008$, mușchii fesieri – $0,70\pm 0,46$ vs $0,38\pm 0,49$, $p=0,000008$, mușchii gambieni $0,53\pm 0,50$ vs $0,26\pm 0,44$, $p=0,0008$.

Valoare statistică medie au prezentat localizările FMvsSMF ($M\pm SD$): coloana vertebrală cervicală – $0,83\pm 0,37$ vs $0,63\pm 0,48$, $p=0,0013$, coloana vertebrală toracică – $0,83\pm 0,37$ vs $0,63\pm 0,48$, $p=0,002$ și coloana vertebrală lombară – $0,78\pm 0,41$ vs $0,57\pm 0,49$ $p=0,0025$. Iar semnificație de gradul III au prezentat localizările FMvsSMF ($M\pm SD$): regiunea sacrală – $0,56\pm 0,49$ vs $0,36\pm 0,48$, $p=0,0199$ și mușchii femorali – $0,55\pm 0,50$ vs $0,33\pm 0,47$, $p=0,0122$.

3.5.2 Punctele Tender

Pacienții din studiu au fost incluși și repartizați în funcție de diagnosticul stabilit în urma examinării. Astfel primul grup a inclus pacienții cu FM stabilita conform criteriilor ACR 1990, una din categoriile cărora presupune identificarea ca și prezente a cel puțin 11 din cele 18 Puncte Tender.

Tabelul 3.7. Repartizarea PTen pe părțile dreapta și stânga în grupurile de studiu

	dreapta		stânga	
	FM	SMF	FM	SMF
PT Occiput	1,68±0,96	0,70±1,12	1,67±1,06	0,65±0,98
PT Cervical inferior	1,73±1,07	0,50±1,00	1,75±1,10	0,52±0,96
PT Trapez	1,80±0,90	0,72±1,11	1,91±1,06	0,77±1,12
PT Suprascinat	1,92±0,93	0,68±1,02	1,96±0,93	0,62±1,01
PT Coasta II	1,71±0,98	0,22±0,72	1,53±1,01	0,27±0,74
PT Epicondilul lateral	1,26±1,17	0,31±0,83	1,33±1,21	0,37±0,87
PT Gluteal	1,60±1,02	0,71±1,08	1,78±1,15	0,66±1,03
PT Marele trohanter	1,53±1,15	0,62±0,99	1,53±1,15	0,67±1,08
PT Genunchi	1,32±1,17	0,25±0,73	1,43±0,75	0,42±1,05

Astfel, distribuția simetrică, înregistrându-se grade variate de sensibilitate de la 1 la 4 a fost în următoarele puncte (Fig. 3.7). Rate mai înalte de raportare cu prezențe semnificative au fost stabilite pentru PTen occipital, FM vs SMF– $0,85\pm 0,35$ vs $0,25\pm 0,43$ ($M\pm SD$), cervical inferior $0,81\pm 0,39$ vs $0,10\pm 0,30$ ($M\pm SD$), trapez $0,87\pm 0,33$ vs $0,22\pm 0,42$ ($M\pm SD$), suprascinat $0,87\pm 0,33$ vs $0,23\pm 0,42$ ($M\pm SD$) și gluteal $0,81\pm 0,39$ vs $0,30\pm 0,46$ ($M\pm SD$). Mai reduse aceste rate au fost

pentru coasta II $0,76\pm 0,42$ vs $0,07\pm 0,26$ ($M\pm SD$), marele trohanter $0,73\pm 0,44$ vs $0,32\pm 0,47$ ($M\pm SD$) și genunchi $0,67\pm 0,47$ vs $0,10\pm 0,30$ ($M\pm SD$). Cea mai redusă rata de raportare a fost înregistrată pentru epicondiliul lateral bilateral $0,62\pm 0,48$ vs $0,11\pm 0,31$ ($M\pm SD$).

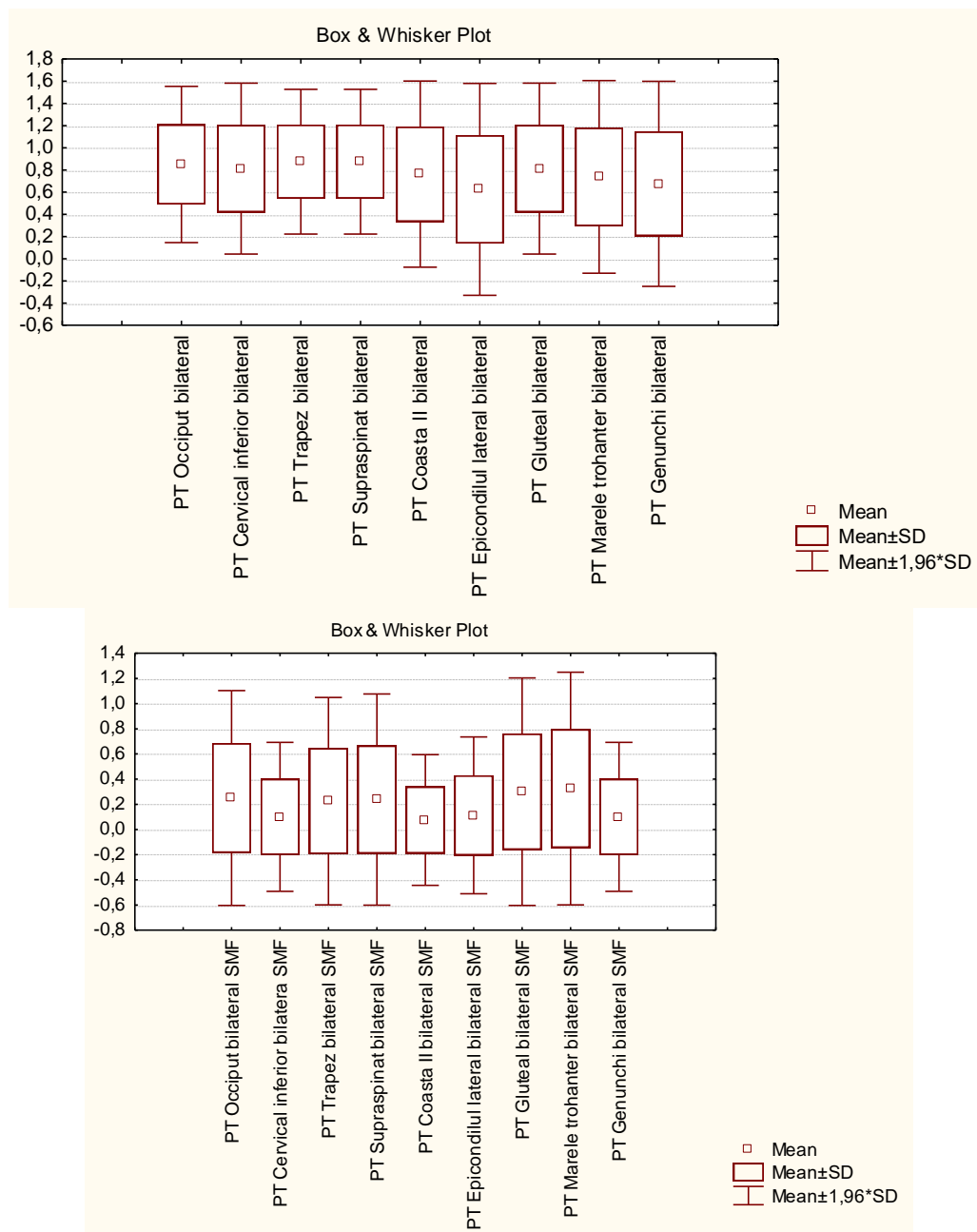


Fig. 3.7. Repartizarea bilaterală a PTen prezente la pacienții cu FM și SMF

Ratele de raportare a durerii în punctele tender la pacienții cu sindrom miofascial au fost în general mai joase (Tabel 3.7). S-au observat următoarele tendințe: raportarea mai frecventă bilaterală (Fig. 3.8) la nivel occipital, trapez și supraspinat ceea ce reflectă frecvența raportată în literatură pentru sindromul miofascial cel mai frecvent în trapez și supraspinat. La fel ratele de

raportare a durerii au fost mai înalte pentru PTen gluteal și trohanterian, ceea ce corespunde frecvenței mai înalte a sindromului miofascial cu localizare gluteală.

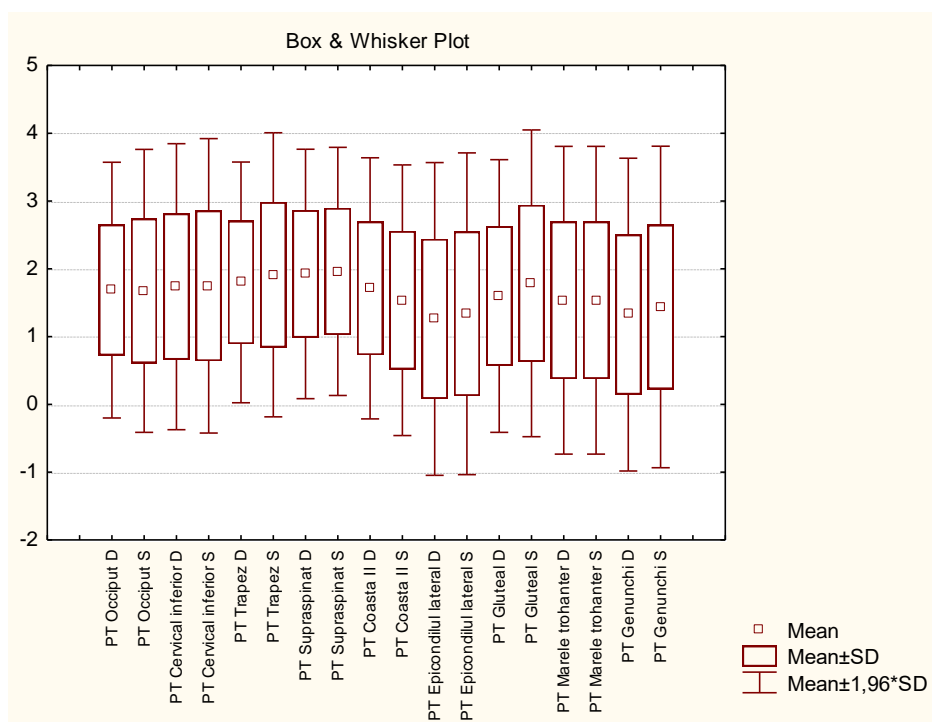


Fig. 3.8. Repartizarea PTen pe părțile stânga și dreapta a corpului la pacienții cu FM

La nivelul punctelor individuale (Fig. 3.8), s-a remarcat următoarea tendință; raportarea mai frecventă la nivel de puncte superioare occipital, cervical inferior, coasta II, trapez și supraspinat preferential pe stânga.

La nivelul PTen occipital, pacienții au raportat sensibilitate de la 1 la 4 puncte, majoritatea pacienților raportând o sensibilitate moderată de 2 puncte (47,5% pe dreapta și 45% pe stânga). La nivelul punctului cervical inferior situația fost similară cu (42,5% pe dreapta și 40% pe stânga). Nu a fost excepție nici punctul trapez cu majoritatea pacienților raportând 2 puncte (52,5% pe dreapta și 50 % pe stânga). La nivel de punct Supraspinat mai mult de jumătate din pacienți au raportat 2 puncte sensibilitate (53,75% pe dreapta și 51,25% pe stânga).

În punctul de la nivelul coastei II, cel mai frecvent la fel au raportat 2 puncte, dar cu o ușoară predominare pe partea dreapta (48,75% pe dreapta și 36,25% pe stânga).

Cu cât mai departe de ax, intensitatea durerii a înregistrat scădere astfel la nivel de epicondil, au fost raportate cel mai puțin puncta dureroase, dar distribuția a fost similară cu majoritatea raportând 2 puncte (28,75% pe dreapta și 27,5% pe stânga), procentul mai mic depistat fiind cauzat de numărul mai mare de cei cu 0 puncte.

Punctul gluteal, apropiindu-se de ax, a înregistrat iarăși o raportare mai înaltă, cu maxime pentru 2 puncte (36,25% pe dreapta și 31,25% pe stânga).

Marele trohanter fiind ceva mai distanțat de ax, înregistrează o scădere a numărului total de raportări, dar cu prevalarea aceluiași 2 puncte (32,5% pe dreapta și 32,5% pe stânga).

La nivel de genunchi distribuția fost asimetrică punctul de pe dreapta înregistrând preferential scoruri de 1 punct (25,0%), iar pe stânga de 2 puncte (28,75%)

Indicele Punctelor Tender s-a calculat doar pentru grupul de FM și a înregistrat valori de la 11 pana la 72, cu următoarea distribuție (Fig. 3.9) 11-20 puncte la 22,5%, 21-30 puncte la 38,75%, 31-40 puncte la 22,5%, 41-50 la 10%, 51-60 în 3,75% din cazuri și 61-70 în 2,5% din cazuri.

Cel mai frecvent indice al punctelor tender în populația de studiu la distanță mare de celelalt puncte a fost înregistrat între 20 și 30 puncte la 31 de subiecți (38,75), urmat de IPT între 11-20 la 18 (22,5%) și IPT între 30-40 la fel la 18 (22,5%).

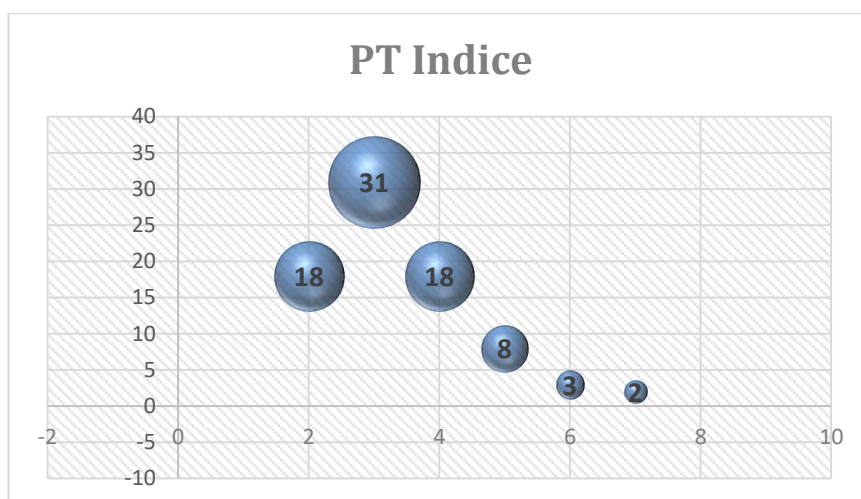


Fig. 3.9. Distribuția IPT în grupul de FM

Notă: K-S $d=0,11492$, $p> 0,20$; Lilliefors $p<0,05$

Astfel, la nivel de PTen occipital, 25% (20 pacienți) au înregistrat dureri bilaterale, 33,75% (27 pacienți) pe dreapta și 35% (28 pacienți) pe stânga. La nivel PTen cervical inferior, 10% (8 pacienți) au raportat dureri bilaterale, 22,5% (18 pacienți) raportând dureri pe dreapta și 26,25% (21 pacienți) pe stânga. Aceeași tendință s-a observat și la PTen trapez, 22,5% (18 pacienți) raportând dureri simetrice și 33,75% (27 pacienți) pe partea dreapta, iar 36,5% (30 pacienți) pe partea stânga. Rate similare s-au înregistrat la nivel de PTen suprascapular 25% (20 pacienți) bilateral, cu 35% (28 pacienți) pe dreapta și 31,25% (25 pacienți) pe stânga. Prevalența

raportată la nivel de PTen cosata II a fost ceva mai redusă, 7,5% (6 pacienți) raportând dureri bilaterale, 10% (8 pacienți) pe dreapta și 13,75% (11 pacienți pe stânga). PTen epicondilul lateral la fel mai a fost mai puțin înregistrat cu 11,25% (9 pacienți) raportând durere bilateral, iar 13,75% (11 pacienți) pe dreapta și 18,75% (15 pacienți) pe stânga.

Similar cu datele literaturii, o altă frecvență localizare a punctelor trigger a fost localizarea gluteală, ceea ce s-a și reflectat în raportarea ca dureroase a PTen gluteale bilateral în 30% (24 pacienți) cazuri, pe dreapta în 33,75% (27 pacienți) din cazuri și pe stânga în 31,25% (25 pacienți) din cazuri.

În continuare, ca reflectare a frecvenței mai înalte din zona lombară joasă și pelviană, au fost ratele relativ înalte ale durerii raportate în PTen de la marele trohanter bilateral în 30% (24 pacienți) din cazuri, pe dreapta 31,25% (25) și pe stânga 32,5% (26 pacienți)

În sindromul miofascial similar fibromialgiei se înregistrează o scădere a ratei punctelor tender odată cu depărtarea de ax, fapt reflectat și în modul cum au fost raportate durerile la nivel de PTen din pernuța de grăsime medială a genunchiului, 10% (8 pacienți) raportând dureri bilateral, 11,25% (9 pacienți) pe dreapta și 15% (12 pacienți pe dreapta).

3.5.3 *Aprecierea durerii după SVA*

Din evaluarea sindromului dureros nu poate lipsi cuantificarea acestuia prin utilizarea scalelor vizuale analoge sau numerice analoge. Pe grupul de FM s-a înregistrat o valoare medie a SVA de $68,56 \text{ mm} \pm 11,31$. Pacienții au raportat dureri de la 45 la 90 mm: 2,5% (2 pacienți) au raportat dureri în limitele a 45-50 mm, 5% (4 pacienți) în limitele 50-55mm, 23,75% (19 pacienți) în limitele 55-60mm, acesta fiind și grupul cel mai mare. 13,75% (11 pacienți) au raportat scoruri în limitele 60-65mm, 22,5% (18 pacienți) în limitele 65-70mm, 7,5% (6 pacienți) în limitele 70-75mm, și 12,5% (10 pacienți) în limitele 80-85mm, în același număr ca pentru limitele 85-90mm.

În FM (Fig. 3.10) au predominat scalele vizuale analoge cu valorile 55-70 mm, cu o repartizare neomogenă $\pm 2\Sigma$, cu două maxime cu valorile 55-60 mm și 65-70 mm. În SMF repartizarea este cu o singură maximă încadrată între 50-60 mm cu o repartizare omogenă $\pm 2\Sigma$.

Pe grupul de SMF (Fig. 3.11) s-a înregistrat o valoare medie a SVA de $58,83 \text{ mm} \pm 13,70$, cu variații de la 20 la 100mm. Pacienții au raportat dureri de la 20-30 mm 1,25% (1 pacient), 5% (4 pacienți) în limitele 30-40: 2,5% (2 pacienți) au raportat dureri în limitele a 40-50 mm, 22,5% (18 pacienți) în limitele 50-60mm, 32,5% (26 pacienți), acesta fiind și grupul predominant. 23,75% (19 pacienți) au raportat scoruri în limitele 60-70mm, 7,5% (6 pacienți) în limitele 70-

80mm, 5% (4 pacienți) în limitele 80-90mm, și 2,5% (2 pacienți) în limitele 90-100mm. Variație intensității durerii au fost mai mari în grupul SMF

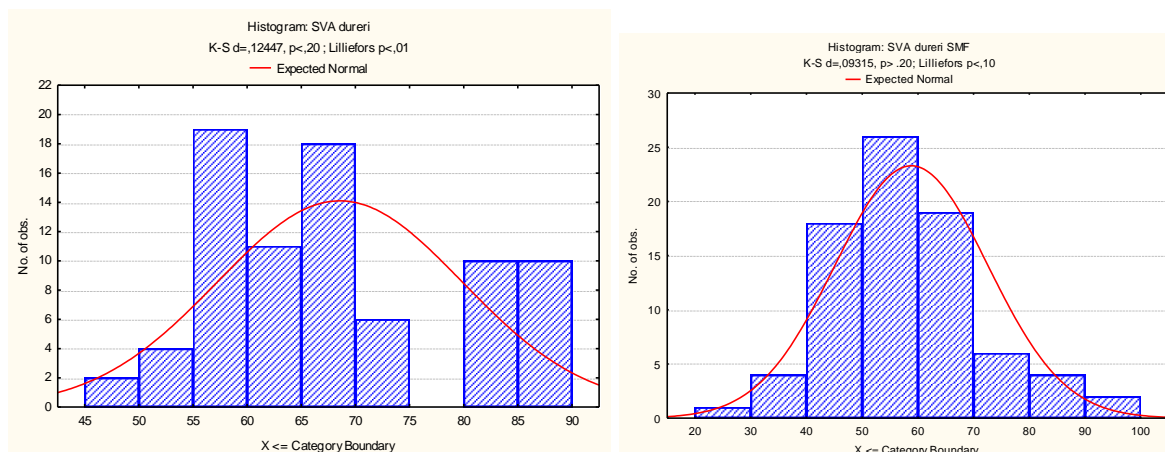


Fig. 3.10. Repartizarea valorilor graduale a durerilor exprimate prin SVA la pacienții cu FM și SMF

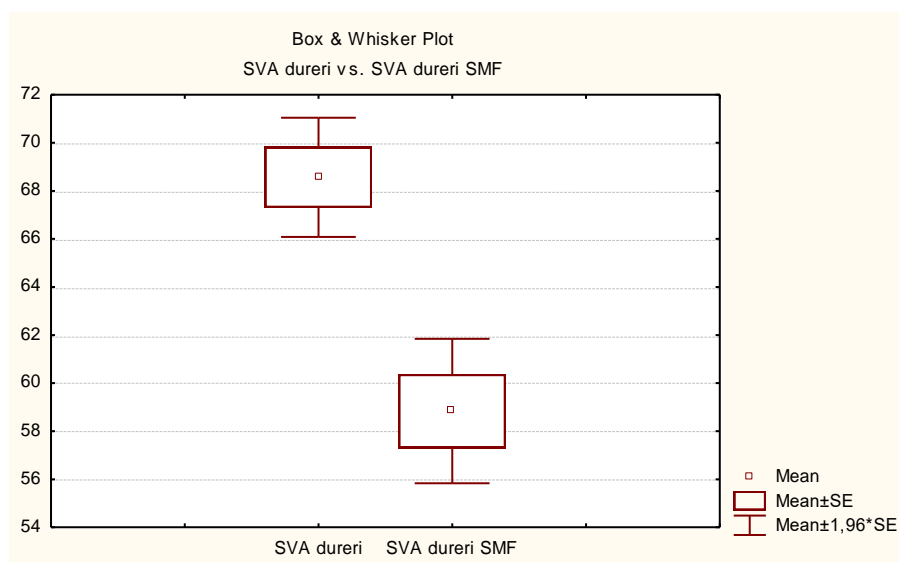


Fig. 3.11. Explicarea Box-Plot a grupului de valori SVA la pacienții cu FM și SMF

Pacienții cu FM au avut tendința de a raporta dureri mai intense decât cei cu SMF (68,56250±11,31801 vs 58,83750±13,70248), cu diferența statistic semnificativă (p=0,000033) (Fig. 3.11)

3.5.4 Caracterul durerilor

Pacienții din ambele grupuri au fost rugați să descrie caracterul durerilor ca și evoluție temporală (continue sau periodice), în funcție de factori agravanți (la efort fizic, repaos, timpul zilei – durerile nocturne). (Tabel 3.8)

Tabelul 3.8. Prezentarea comparativă a caracterului durerilor în grupurile FM și SMF

	FM (Me±DS)	SMF(Me±DS)	p
Caracterul durerilor - continue	0,450±0,05	0,425±0,04	0,754014
Caracterul durerilor - periodice	0,575±0,04	0,262±0,04	0,000222
Caracterul durerilor - la efort fizic	0,925±0,02	0,600±0,04	0,000002
Caracterul durerilor - în repaus	0,262±0,04	0,150±0,03	0,083239
Caracterul durerilor - nocturne	0,662±0,04	0,337±0,04	0,000043

Notă: FM – fibromialgie; SMF – sindrom miofascial; Me – mediana; DS – derivația standard

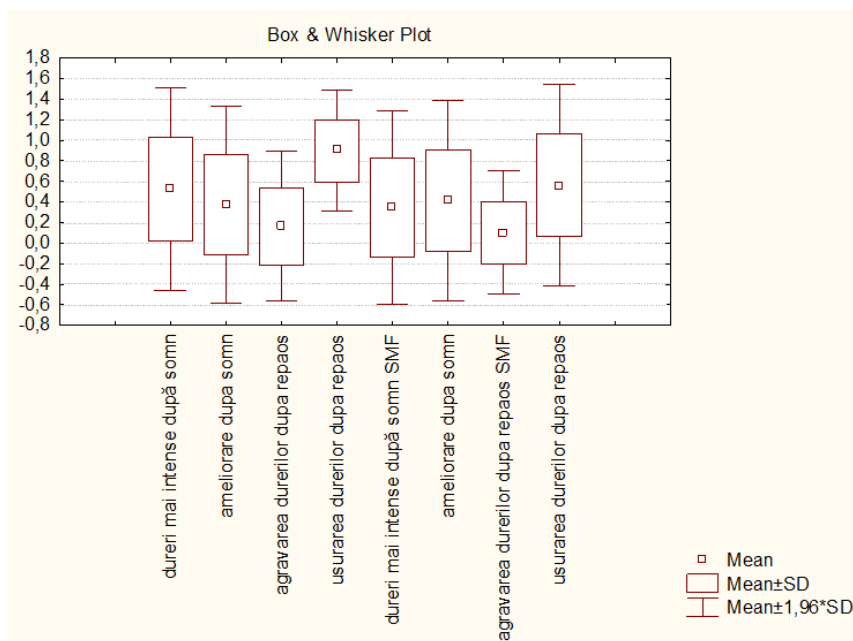
Cea mai mare semnificație statistică a prezentat-o agravarea durerilor la efort fizic, fiind raportată de 92,5% din pacienții cu FM față de 60,0% din grupul cu SMF ($0,925000 \pm 0,265053$ vs. $0,600000 \pm 0,492989$ (M±SD), $p=0,000002$). Urmată, după valoarea statistică, de către recrudescențele nocturne, care au fost raportate de 66,25% (53 pacienți) în grupul de FM față de 33,75% (27 pacienți) în grupul SMF. ($0,662500 \pm 0,475840$ vs $0,337500 \pm 0,475840$ (M±SD) $p=0,000043$).

Cu o semnificație statistică, deși ceva redusă, durerile au fost caracterizate drept periodice de 57,5% (46 pacienți) din grupul de FM față de 26,5% (21 pacienți) din grupul SMF ($0,57500 \pm 0,497462$ vs $0,262500 \pm 0,442769$ (M±SD), $p=0,000222$).

Nu au prezentat valoare statistică parametrii agravarea durerilor în repaos și caracterul continuu al durerilor. Astfel, 26,25% (21 pacienți) cu FM menționând apariția în repaos față de 15% (12 pacienți cu SMF). ($0,262500 \pm 0,442769$ vs $0,150000 \pm 0,359324$ (M±SD) $p=0,00002$), iar caracterul continuu al durerilor a fost raportat de 45% (36 pacienți) din pacienții cu FM vs 42,5% (34 pacienți) din cei cu SMF ($0,450000 \pm 0,500633$ vs $0,425000 \pm 0,497462$ (M±SD), $p=0,754014$).

3.5.5 Dinamica circadiană a durerilor

S-au înregistrat anumite variații în dinamica circadiană a durerilor în grupul cu FM și grupul cu SMF



Notă: SMF- sindrom miofascial, Mean – mediana; SD – deviația standard

Fig. 3.12. Dinamica circadiană a durerilor

Dureri mai intense după somn au fost raportate în special de pacienții cu FM ($0,525000 \pm 0,502525$ vs $0,350000 \pm 0,479979$ (M±SD), $p = 0,018$). Pacienții cu SMF pe de altă parte au raportat ameliorarea durerilor după somn FM vs SMF $0,375000 \pm 0,487177$ vs SMF $0,412500 \pm 0,495390$ ($p=0,61$), în ambele grupuri practice lipsea agravarea după repaos (FM vs SMF $0,16 \pm 0,37$ vs $0,10 \pm 0,30$, $p=0,22$), pacienții cu FM au tins să raporteze mai mult ameliorarea după repaos FM vs SMF ($0,90 \pm 0,30$ vs $0,56 \pm 0,49$, $p=0,000000$). (Fig. 3.12)

3.6 Simptomele satelite

Adițional, pacienții au fost interogați la prezența altor simptome frecvent întâlnite printre pacienții cu dureri cronice musculoscheletale și în special cei cu FM. O importantă parte din acestea au fost ulterior incluse în criteriile de diagnostic validate de ACR în 2016. (Fig. 3.13)

Fatigabilitatea este unul din simptomele satelite care frecvent se asociază FM. Nici grupul nostru de studiu nu a făcut excepție. Astfel, 85% (68 pacienți) au acuzat fatigabilitate în grupul de FM față de 66,25% (53 pacienți) în grupul SMF.

Tulburările somnului deși fac parte din setul de simptome specifice fibromialgiei, au fost întâlnite relativ frecvent în ambele grupuri: 68,75% (55 pacienți) în grupul de FM față de 56,25% (45 pacienți) în grupul SMF. (Tabel 3.9)

Durerile articulare au fost întâlnite relativ frecvent în cele 2 grupuri de studiu: 83,75% (67 pacienți) în grupul FM față de 68,75% (55 pacienți) în grupul SMF.

Tabelul 3.9. Prevalența comparativă a simptomelor satelite

	FM (M±DS)	SMF (M±DS)	p
Fatigabilitate	0,850±0,35	0,662±0,47	0,010334
Tulburari ale somnului	0,687±0,46	0,562±0,49	0,105142
Dureri articulare	0,837±0,37	0,687±0,46	0,013363
Cefalee	0,825±0,38	0,625±0,48	0,005342
Miscari nelinistite ale picioarelor	0,525±0,50	0,437±0,49	0,299630
Amorteli si paretezii	0,812±0,39	0,712±0,45	0,131424
Scăderea memoriei	0,787±0,41	0,475±0,50	0,000046
Crampe musculare in picioare	0,800±0,40	0,437±0,49	0,000
Concentratie scăzută	0,550±0,50	0,325±0,47	0,0059
Anxietate	0,837±0,37	0,537±0,50	0,000122
Depresie	0,562±0,49	0,325±0,47	0,0039
Sindromul intestinului iritabil	0,500±0,50	0,125±0,33	0,000
Cistita interstitială	0,412±0,49	0,100±0,30	0,000016
Sensibilitate la rece	0,637±0,48	0,325±0,47	0,000046

Notă: M- mediana; DS – deviația standard; FM – fibromialgie; SMF – sindrom miofascial.

Cefaleea, la fel, a fost raportată destul de frecvent în ambele grupuri: 82,5% (66 pacienți) în grupul de FM față de 62,5% (50 pacienți) din grupul SMF.

Mișcărilor neliniștite ale picioarelor sunt un alt simptom frecvent asociat fibromialgiei, dar conform datelor noastre nici pacienții cu SMF cronic nu sunt totalmente lipsite de acest simptom: 52,5% (42 pacienți) în grupul FM față de 43,75% (35 pacienți) în grupul SMF.

Amorțelile și paresteziile iarași sunt raportate ca simptome specifice pacienților cu FM. Ambele grupuri au prezentate rate foarte înalte ale acestor simptome, clasic atribuite durerii neuropate. În așa mod 81,25% (65 pacienți) din grupul FM și 71,25% (57 pacienți) din grupul SMF au raportat amorțeli și paretezii.

Pentru fibromialgici este caracteristică raportarea scăderii memoriei. Grupul nostru de studiu a confirmat datele literaturii 78,75% (63 pacienți) din grupul de FM prezentând acest simptom față de 47,5% (38 pacienți) din grupul SMF.

Un simptom la fel de frecvent ca și sindromul picioarelor neliniștite sunt crampele musculare raportate de către pacienții cu fibromilagie în membrele inferioare. În grupul nostru de FM 80% (64 pacienți) au raportat crampe musculare, față de 43,75% (35 pacienți) în grupul SMF.

Fibromialgia asociază clasic tulburări de concentrație. Acest fenomen a căpătat denumirea de FibroFog (ceață fibromialgică). În grupurile noastre de studiu, distribuția acestui fenomen a fost după cum urmează: 55% (44 pacienți) în grupul FM față de 32,5% (26 pacienți) în grupul SMF.

Anxietatea (nervozitatea) a fost raportată după cum urmează: 83,75% (67 pacienți) vs 53,75% (43 pacienți) în grupul SMF.

Stările depresive în mod tipic sunt raportate ca fiind asociate FM, cu toate acestea nu a fost simptomul cel mai pregnant 56,25% (45 pacienți) asociind depresie în grupul FM față de 32,5% (26 pacienți) din grupul SMF.

Sindromul colonului iritabil este unul din sindroamele funcționale pe care le regăsim frecvent la pacienții cu FM conform datelor literaturii. În grupurile noastre de studiu s-au observat următoarele rate: 50% (40 pacienți) în grupul FM față de 12,5% (10 pacienți) în grupul SMF.

Un alt sindrom funcțional este cistita interstățială. În grupurile noastre de studiu s-au observat următoarele rate: 41,25% (33 pacienți) în grupul FM față de 10,0% (8 pacienți) în grupul SMF.

Pacienții cu FM deseori raportează o sensibilitate excesivă la temperaturi scăzute. În grupul nostru acest fenomen la fel s-a regăsit cu o rată de 63,75%, 51 de pacienți raportând acest simptom, față de 32,5% (26 pacienți) din grupul SMF.

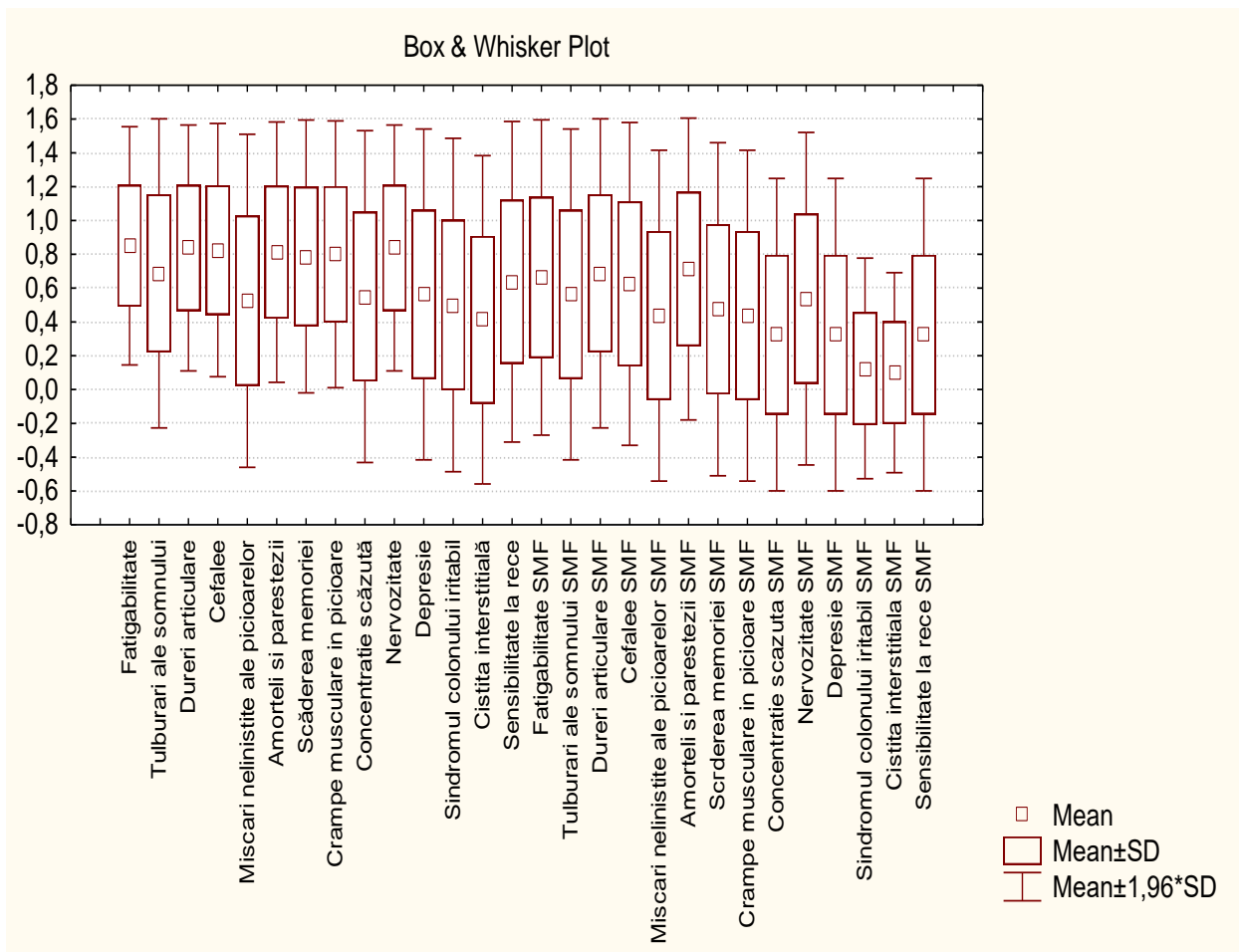


Fig. 3.13. Distribuția simptomelor satelite

Depresia este proeminentă la pacienții cu fibromialgie, riscul de a avea simptome depresive cel puțin o dată fiind de aproximativ 90% și de a obține tulburare depresivă majoră fiind de aproximativ 62-86% la pacienții cu fibromialgie [140], [141]. Astfel, studierea acestui fenomen la pacienții noștri a prezentat un interes separat. Conform datelor literaturii s-a constatat că, în orice moment, atât depresia, cât și fibromialgia apar concomitent în cel puțin 40% cazuri [142]. Ratele de prevalență a depresiei variază între 20% și 80%. Mai multe studii au speculat că poate exista o fiziopatologie comună între depresie și fibromialgie.[143], [144]

Pe de altă parte, tulburările de anxietate sunt considerate a fi simptome secundare la pacienții cu fibromialgie. Prevalența acestor simptome în rândul persoanelor care suferă de fibromialgie, conform datelor literaturii de specialitate, variază între 13% și 71%. [145] Însă, simptomele anxioase pot compromite și mai mult evoluția bolii, încât anxietatea în fibromialgie poate crește severitatea percepției durerii și, astfel, poate crește severitatea bolii.

Confirmând aceste idei, putem spune că prevalența anomaliilor psihologice, în special a depresiei, este, de asemenea, observată împreună cu tulburările de anxietate în rândul persoanelor care suferă de fibromialgie. Pacienții cu fibromialgie pot suferi de simptome severe care afectează negativ performanța la locul de muncă a pacienților, precum și îndeplinirea sarcinilor motorii și cognitive. Inclusiv la pacienții noștri prezența simptomelor de anxietate a indus o stare emoțională tranzitorie și conștientă care a fost asociată cu sentimente neplăcute de nervozitate, tensiune, îngrijorare și activitate crescută a sistemului nervos simpatic.

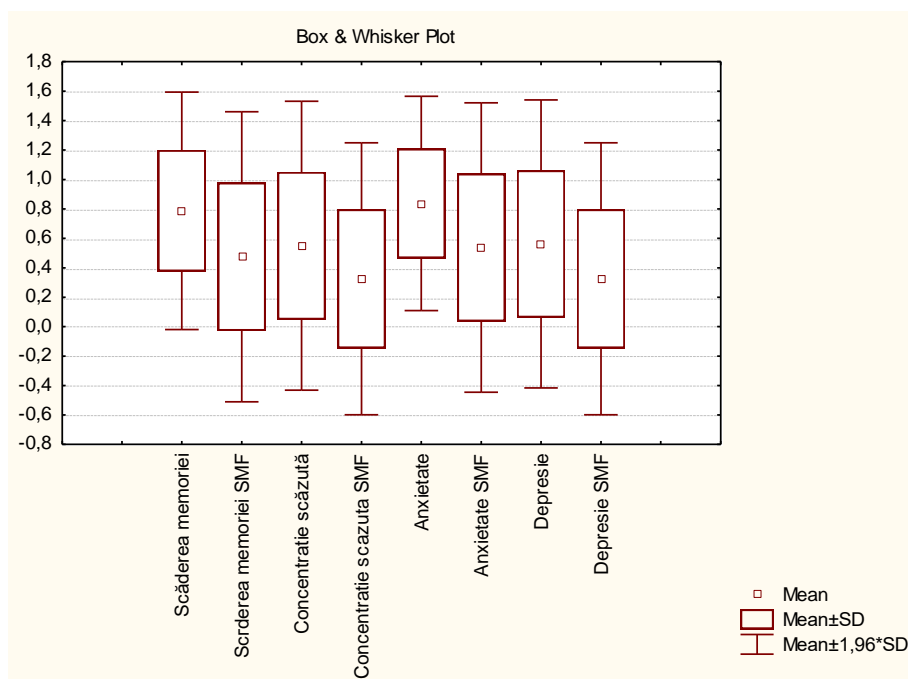


Fig. 3.14. Ponderea semnelor sferelor cognitivă (scăderea memoriei, concentrație) și afectivă (anxietate și depresie) la pacienții din ambele grupuri (FM și SMF)

Așadar, expresia acestor manifestări a prezentat o pondere diferită, dacă comparăm grupul de pacienți cu FM vs SMF, ele fiind semnificativ mai exprimate printre pacienții cu fibromialgie (Figura 3.14).

Având în vedere afectarea sferei afective, a prezentat interes determinarea posibilelor interrelații factoriale. S-a constatat o corelație pozitivă slabă a scăderii memoriei ($r=0,27$) și o corelație moderată a concentrației scăzute ($r=0,42$) cu anxietatea în FM, dar o corelație puternică pozitivă cu scăderea memoriei ($r=0,53$) și una slabă a concentrației scăzute ($r=0,27$) cu depresia, la nivelul de semnificație $p<0,05$ (Tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. Valoarea corelativă (indicele Pearson, r) a semnelor componente sferei afective la pacienții cu FM

	Anxietate	Depresie
Scăderea memoriei	0,27, $p < 0.05$	0,53, $p < 0.05$
Concentratie scăzută	0,42, $p < 0.05$	0,27, $p < 0.05$

Aceste date sugerează că persoanele cu niveluri mai mari de anxietate tind să aibă și nivele mai înalte problemelor de concentrație, și invers. Totodată, există o corelație pozitivă semnificativă a scăderii memoriei cu depresia. Acest lucru sugerează că persoanele cu scădere a memoriei sau cu concentrație scăzută au șanse mai mari să experimenteze anxietate.

Aceste corelații sugerează asocierea între aceste variabile și ar putea oferi informații utile pentru înțelegerea relațiilor dintre anxietate, depresie și funcționarea cognitivă, precum și potențialele interdependențe între aceste aspecte (Figura 3.15).

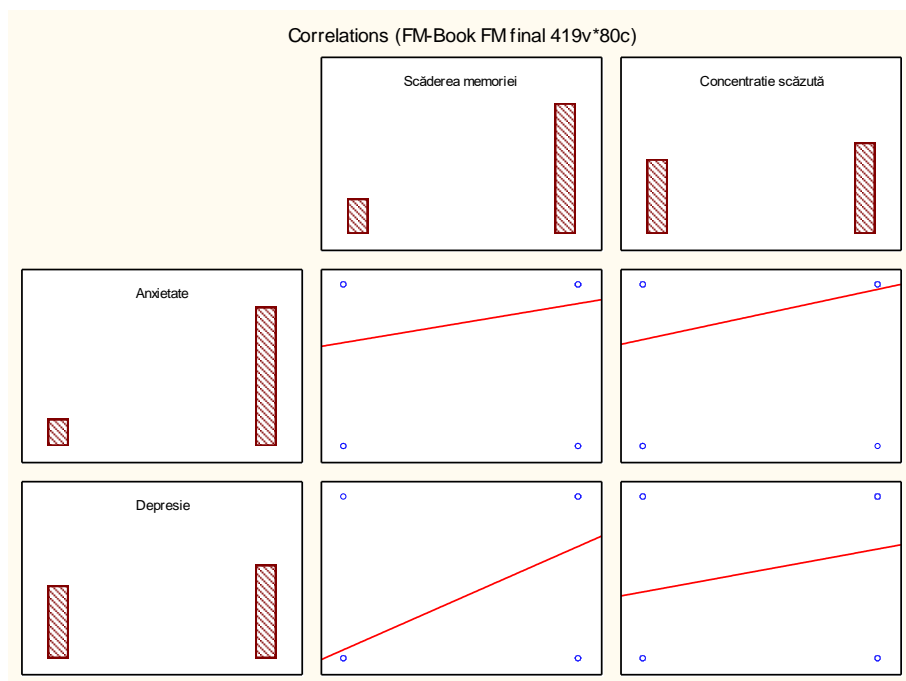


Fig. 3.15. Reprezentarea grafică a corelărilor semnelor sferelor cognitivă (scăderea memoriei, concentrație) și afectivă (anxietate și depresie) la pacienții cu FM

O relație aproximativ similară a fost determinată în cadrul studiului pacienților cu SMF. Există o corelație pozitivă semnificativă între anxietate și scăderea memoriei (SMF), având un coeficient de corelație de 0,53 la nivelul de semnificație $p < 0,05$ (Tabelul 3.11). Acest rezultat sugerează că persoanele care experimentează anxietate au tendința de a avea și o scădere a capacității de memorie.

De asemenea, există o corelație pozitivă semnificativă între depresie și scăderea memoriei (SMF), cu un coeficient de corelație de 0,57 la același nivel de semnificație $p < 0,05$.

Aceasta indică faptul că persoanele cu niveluri mai mari de depresie tind să aibă și o scădere a capacității de memorie.

Tabelul 3.11. Valoarea corelativă (indicele Pearson, r) a semnelor componente a sferelor afective și cognitivă la pacienții cu SMF

	Anxietate SMF	Depresie SMF
Scăderea memoriei SMF	0,53, $p < 0.05$	0,57, $p < 0.05$
Concentrație scăzută SMF	0,32, $p < 0.05$	0,32, $p < 0.05$

De asemenea, există o corelație pozitivă semnificativă între depresie și scăderea memoriei (SMF), cu un coeficient de corelație de 0,57 la același nivel de semnificație $p < 0,05$. Aceasta indică faptul că persoanele cu niveluri mai mari de depresie tind să aibă și o scădere a capacității de memorie.

Concentrația scăzută (SMF) prezintă o corelație pozitivă semnificativă atât cu anxietatea, cât și cu depresia, având coeficienți de corelație de 0,32 fiecare, la nivelul de semnificație $p < 0,05$. Acest lucru indică faptul că persoanele cu concentrație scăzută au șanse mai mari să experimenteze atât anxietate, cât și depresie.

Aceste constatări sugerează legăturile strânse între anxietate, depresie și scăderea memoriei sau concentrația scăzută și ar putea oferi informații importante în înțelegerea și gestionarea acestor aspecte în contextul sănătății mentale și cognitive (Figura 3.16).

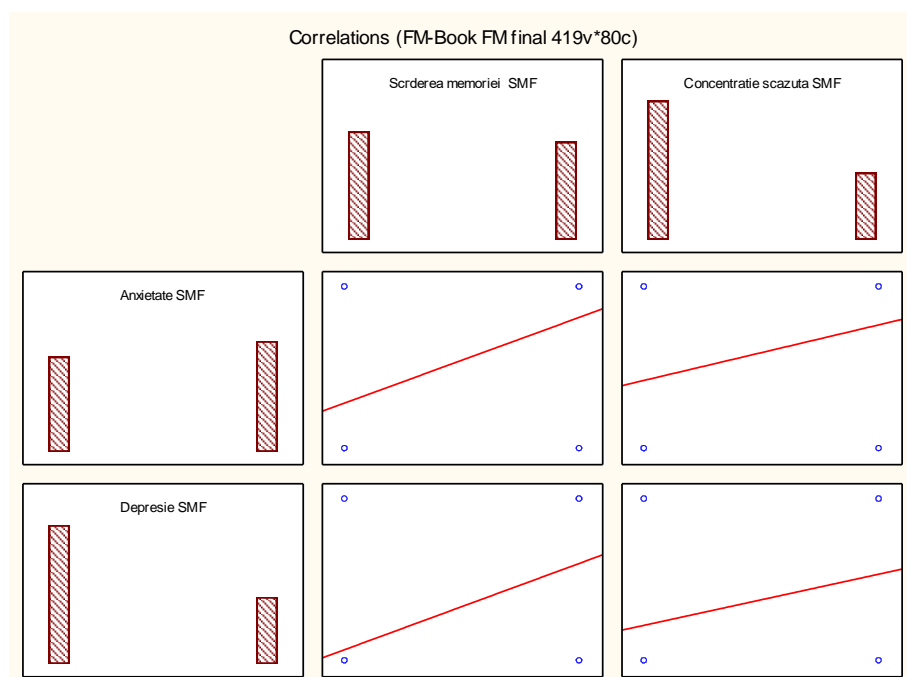


Fig. 3.16. Reprezentarea grafică a corelărilor semnelor sferelor cognitivă (scăderea memoriei, concentrație) și afectivă (anxietate și depresie) la pacienții cu SMF

Prezența anxietății poate influența percepția durerii și poate scădea pragurile durerii la pacienții cu fibromialgie. Pacienții devin adesea anxioși din cauza faptului că nu există nici un tratament, durerea este principalul simptom și boala provoacă sentimente de ignoranță și nesiguranță, stârnind anxietate. Acești pacienți prezintă frecvent senzații anormale de durere sau paretezii și dureri de cap. Astfel, studierea interdependenței expresiei sindromului algic și a sferei cognitive este o provocare pentru clinicist. Însă, conform rezultatelor parvenite din studiul nostru, nu există corelație semnificativă între scăderea memoriei și SVA (Scara Vizuală Analogică) pentru durere, deoarece coeficientul de corelație este de 0,09 și este sub nivelul de semnificație $p > 0,05$. Acest lucru sugerează că scăderea memoriei nu este asociată în mod semnificativ cu nivelul de durere raportat pe SVA (Tabelul 3.12).

Tabelul 3.12. Valoarea corelativă (indicele Pearson, r) a semnelor componente a sferei cognitive și a sindromului algic la pacienții cu FM

	SVA dureri
Scăderea memoriei	0,09, $p > 0,05$
Concentrație scăzută	0,33, $p < 0,05$

Există o corelație pozitivă semnificativă între concentrația scăzută și SVA pentru durere, cu un coeficient de corelație de 0,33 la nivelul de semnificație $p < 0,05$. Acest rezultat sugerează că persoanele cu concentrație scăzută tind să raporteze niveluri mai mari de durere pe scara Vizuală Analogică.

Aceste constatări indică o asociere între concentrația scăzută și nivelul raportat al durerii, dar nu arată o legătură semnificativă între scăderea memoriei și nivelul de durere (Figura 3.17).

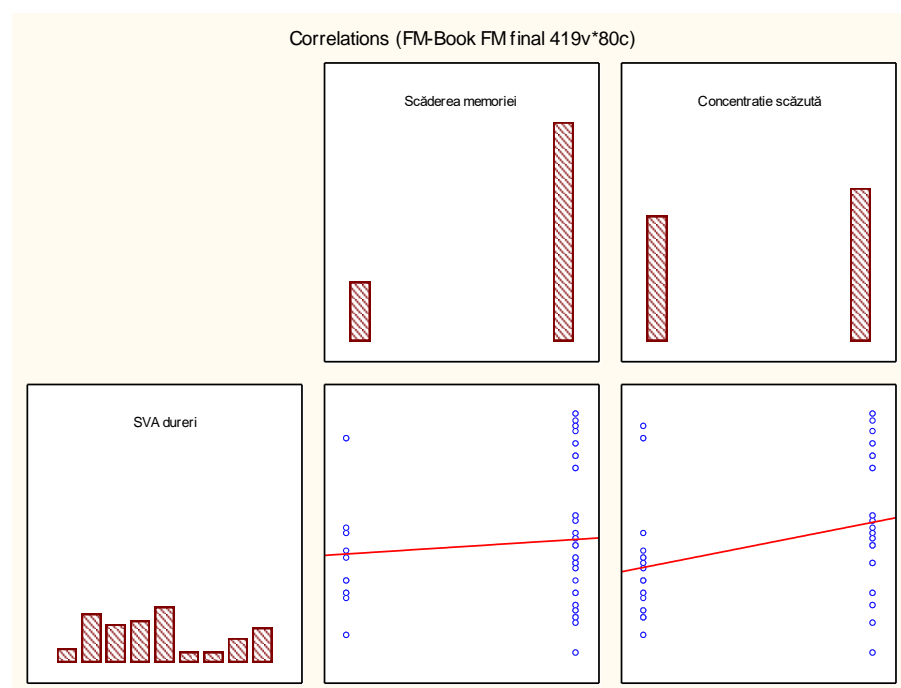


Fig. 3.17. Reprezentarea grafică a corelărilor semnelor sferei cognitive (scăderea memoriei, concentrație) cu expresia durerii (SVA) la pacienții cu FM

Aceste informații pot fi utile în înțelegerea impactului concentrării scăzute asupra percepției durerii în anumite contexte.

Pe de altă parte, nu există o corelație semnificativă între anxietate și SVA (Scara Vizuală Analogică) pentru durere, deoarece coeficientul de corelație este -0,01 și nu atinge nivelul de semnificație $p < 0,05$. Acest lucru sugerează că nivelul de anxietate nu este asociat în mod semnificativ cu nivelul raportat al durerii pe SVA (Tabelul 3.13).

Tabelul 3.13. Valoarea corelativă (indicele Pearson, r) a semnelor componente a sferei afective și a sindromului algic la pacienții cu FM

	SVA dureri
Anxietate	-0,01, $p > 0,05$
Depresie	0,01, $p > 0,05$

De asemenea, nu există o corelație semnificativă între depresie și SVA pentru durere, deoarece coeficientul de corelație este 0,01 și nu atinge nivelul de semnificație $p < 0,05$. Acest rezultat indică faptul că nivelul de depresie nu este asociat în mod semnificativ cu nivelul raportat al durerii pe SVA.

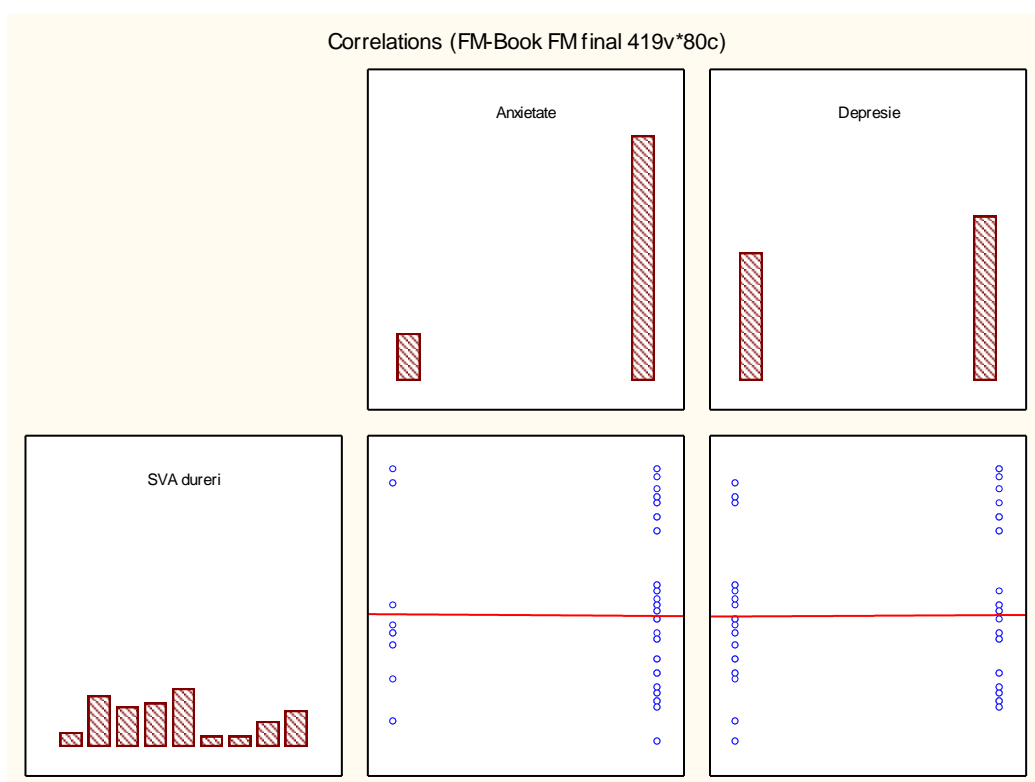


Fig. 3.18. Reprezentarea grafică a corelărilor semnelor sferei afective cu expresia durerii (SVA) la pacienții cu FM

În concluzie, nu s-au găsit corelații semnificative între anxietate, depresie și nivelul raportat al durerii pe Scara Vizuală Analogică în grupul cu FM (Fig. 3.18).

Tabelul 3.14. Valoarea corelativă (indicele Pearson, r) a semnelor componente a sferei cognitive și a sindromului algic la pacienții cu SMF

	SVA dureri SMF
Scăderea memoriei SMF	0,02, $p>0.05$
Concentratie scazuta SMF	0,25, $p<0.05$

Durerea, la fel, este o expresie importantă a sindromului miofascial. În grupul cu SMF nu s-a constatat o corelație semnificativă între scăderea memoriei și SVA pentru durere, deoarece coeficientul de corelație este 0,02 și nu atinge nivelul de semnificație $p>0,05$ (Tabelul 3.14). Acest lucru sugerează că scăderea memoriei nu este asociată în mod semnificativ cu nivelul raportat al durerii pe SVA. (Fig. 3.19)

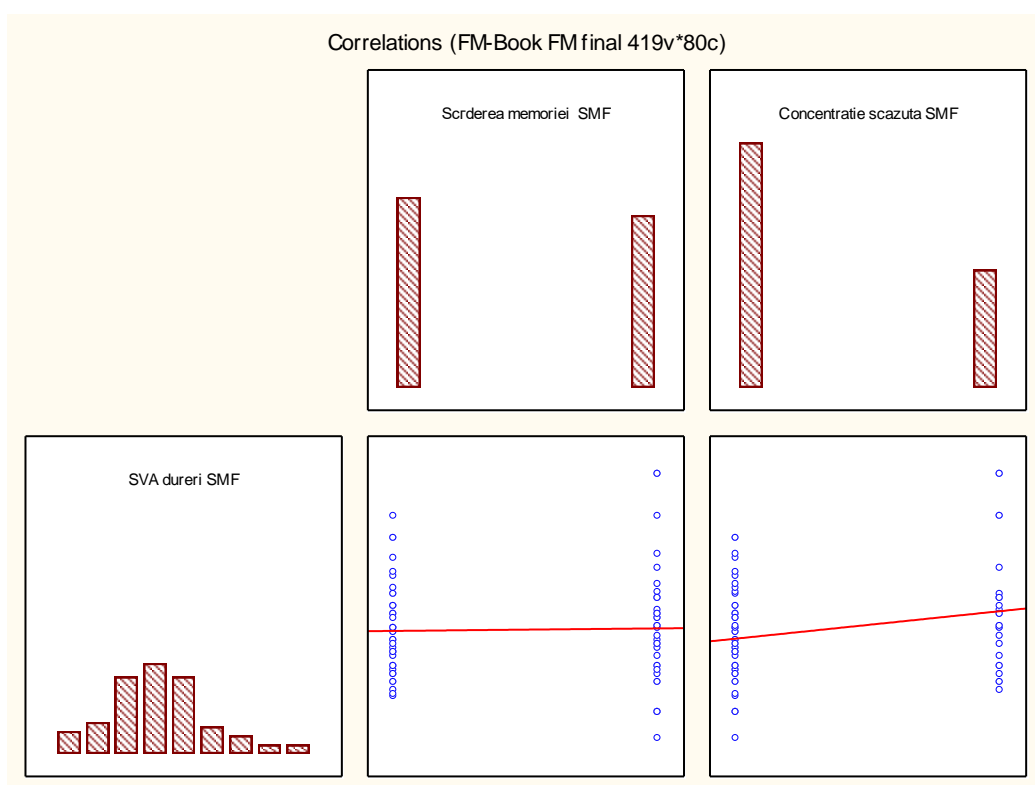


Fig. 3.19. Reprezentarea grafică a corelărilor semnelor sferei cognitive cu expresia durerii (SVA) la pacienții cu SMF

Totodată, există o corelație pozitivă semnificativă între concentrația scăzută și SVA pentru durere, cu un coeficient de corelație de 0,25 la nivelul de semnificație $p<0,05$. Acest

rezultat sugerează că persoanele cu concentrație scăzută au tendința de a raporta niveluri mai mari de durere pe SVA (Fig. 3.19).

În grupul cu SMF nu există o corelație semnificativă între anxietate și SVA pentru durere, deoarece coeficientul de corelație este 0,03 și nu atinge nivelul de semnificație $p > 0,05$. Acest lucru sugerează că nivelul de anxietate nu este asociat în mod semnificativ cu nivelul raportat al durerii pe SVA (Tabelul 3.15).

Tabelul 3.15. Valoarea corelativă (indicele Pearson, r) a semnelor componente a sferei afective și a sindromului algic la pacienții cu SMF

	SVA dureri SMF
Anxietate SMF	0,03, $p > 0,05$
Depresie SMF	-0,01, $p > 0,05$

De asemenea, nu există o corelație semnificativă între depresie și SVA pentru durere, deoarece coeficientul de corelație este -0,01 și nu atinge nivelul de semnificație $p > 0,05$.

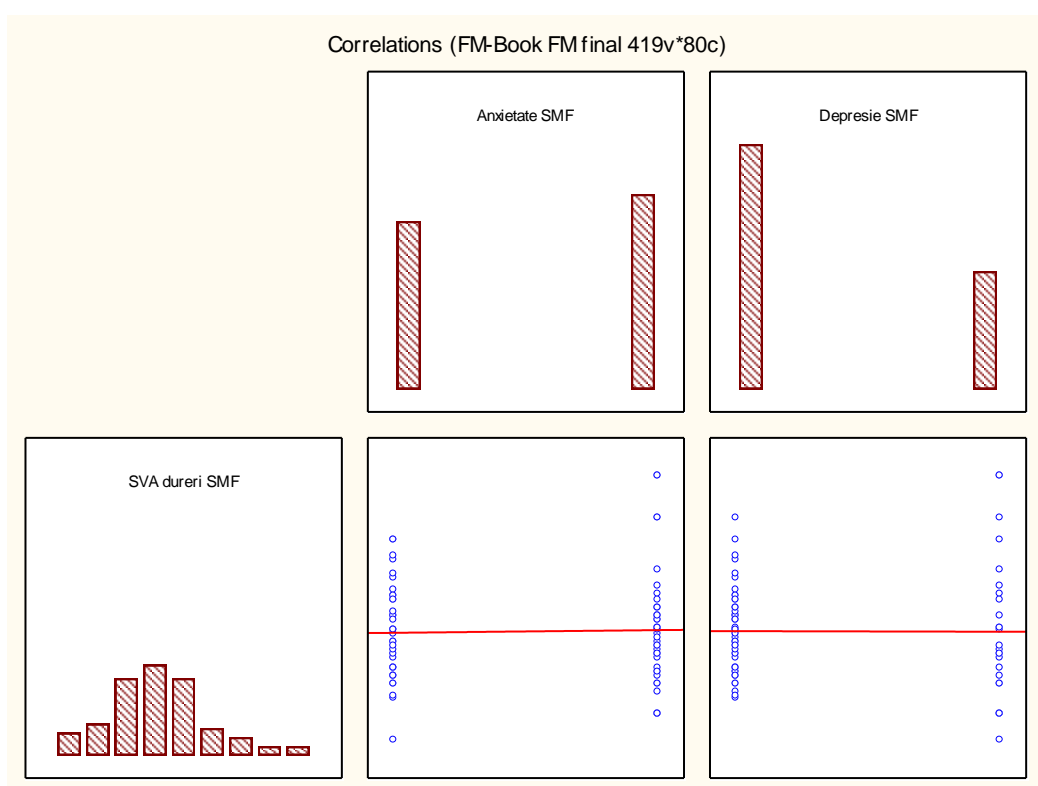


Fig. 3.20. Reprezentarea grafică a corelărilor semnelor sferei afective cu expresia durerii (SVA) la pacienții cu SMF

Acest rezultat indică faptul că nivelul de depresie nu este asociat în mod semnificativ cu nivelul raportat al durerii pe SVA. (Fig. 3.20)

Punctele sensibile sau punctele tender sunt definite de ACR ca 18 puncte bilaterale pe corp (nouă pe o parte și nouă pe cealaltă) unde durerea poate fi simțită la examinarea prin apăsarea cu forța de 4kg/cm². Acestea nu trebuie confundate cu punctele trigger, care provoacă durere într-o altă parte a corpului atunci când sunt presate.

În timp ce durerea punctului tender nu este profund simțită, ea poate fi totuși intensă. În timp ce este posibil ca pacienții să raporteze multe alte puncte dureroase pe corp, acestea sunt comune majorității persoanelor cu fibromialgie. Un punct tender poate fi la fel de mic ca un ban și se schimbă în intensitate și locație.

În pofida acestora, în studiul nostru am primit un rezultat neașteptat – lipsa oricăror corelări dintre valoarea indicelui punctelor dureroase și componentele sferelor cognitivă (scăderea memoriei și concentrației) și afectivă (anxietate și depresie), ce poate fi explicat prin heterogenitatea clinică a pacienților studiați ($p>0.05$) (Tabelul 3.16).

Tabelul 3.16. Valoarea corelativă (indicele Pearson, r) a semnelor componentelor a sferelor cognitivă și afectivă și a indicelui PT la pacienții cu FM

	PT indice
Scăderea memoriei	-0,06, $p>0.05$
Concentrație scăzută	0,06, $p>0.05$
Anxietate	0,14, $p>0.05$
Depresie	0,08, $p>0.05$

Peroxidarea lipidelor (PL) și proteinele carbonilate, produse finale ale deteriorării membranei induse de speciile reactive de oxigen (SRO), sunt crescute în plasma pacienților cu FM. În plus, conform studiului nostru, capacitatea antioxidantă totală sau enzimele antioxidante, cum ar fi superoxid dismutaza (SOD) și catalaza, sunt scăzute în plasma pacienților cu FM.

Dar, din punct de vedere fiziologic, am fost preocupați ce relație există între stresul oxidativ și simptomele FM? Se știe că PL reflectă producția intracelulară de SRO și se cunoaște că SRO sunt implicate în etiologia unuia dintre simptomele majore ale fibromialgiei, și anume, durerea. Radicalul superoxid joacă un rol important în dezvoltarea durerii pe de o parte prin sensibilizarea sistemului nervos periferic și central și astfel induce o modificare a nocicepției, iar pe de altă parte contribuie la aceasta prin activarea mai multor citokine, cum ar fi TNF- α , IL-1 β și IL-6 – menținând sindromul inflamator. Rolul citokinelor în FM a fost discutat pe larg, deși nu

ca mecanism etiologic, ci ca factor în agravarea simptomelor. Deși mecanismele prin care stresul oxidativ poate modifica sensibilitatea musculară sunt încă necunoscute, este posibil ca deteriorarea oxidativă să interfereze cu mușchii prin reducerea nociceptorilor locali, ceea ce determină o scădere a pragului durerii.

Pe de altă parte, PL a fost asociată cu un simptom tipic al FM: fatigabilitatea. Nivelurile ridicate de PL, precum și o corelație interesantă cu acest simptom, au fost demonstrate în sindromul oboselii cronice, o boală cu o rată ridicată de comorbiditate cu FM. O altă caracteristică a simptomelor FM: depresia, a arătat o corelație ridicată între peroxidarea lipidelor în eritrocitele pacienților cu depresie majoră și valorile obținute pe scara depresiei Hamilton, rezultat în concordanță cu cele obținute în FM. Interesant, se observă corelații semnificative între nivelurile de antioxidanți atât în plasmă, cât și în ser în ceea ce privește scorul pe o scală vizuală analogică a durerii și durată redorii de către pacienți, dar fără careva relații corelative între indicii PL și sferele cognitivă (scăderea memoriei și concentrația) și afectivă (anxietate și depresie) ($p > 0.05$) (Tabelul 3.17).

Tabelul 3.17. Valoarea corelativă (indicele Pearson, r) a indicilor stresului oxidativ cu semnele afectării componentelor sferelor cognitive și afectivă la pacienții cu FM

	Peroxidarea lipidică precoce	Peroxidarea lipidică intermediară	Peroxidarea lipidică tardivă	DAM serică	Activitatea serică totală antioxidantă	Activitatea serică totală prooxidantă	SOD serică	CAT serică	NO seric
Scăderea memoriei	0,03 $p > 0.05$	0,08 $p > 0.05$	-0,12 $p > 0.05$	-0,09 $p > 0.05$	-0,12 $p > 0.05$	-0,17 $p > 0.05$	-0,06 $p > 0.05$	-0,02 $p > 0.05$	-0,16 $p > 0.05$
Concentrație scăzută	0,02 $p > 0.05$	0,11 $p > 0.05$	0,00 $p > 0.05$	-0,02 $p > 0.05$	-0,06 $p > 0.05$	-0,14 $p > 0.05$	0,06 $p > 0.05$	0,08 $p > 0.05$	-0,05 $p > 0.05$
Anxietate	-0,00 $p > 0.05$	0,02 $p > 0.05$	0,06 $p > 0.05$	0,03 $p > 0.05$	-0,06 $p > 0.05$	0,01 $p > 0.05$	0,14 $p > 0.05$	0,08 $p > 0.05$	0,15 $p > 0.05$
Depresie	0,08 $p > 0.05$	0,01 $p > 0.05$	-0,03 $p > 0.05$	0,01 $p > 0.05$	-0,05 $p > 0.05$	-0,01 $p > 0.05$	0,08 $p > 0.05$	0,11 $p > 0.05$	0,08 $p > 0.05$

Semnele funcționale, exprimate prin fatigabilitate, tulburări ale somnului, cefalee, sindromul colonului iritabil și cistita interstițială au o valoare clinică importantă pentru pacienții cu FM, inclusiv pentru o evaluare în dinamică a acestora.

Tabelul 3.18. Relațiile corelative între componentele sferei cognitive și semnele funcționale ale FM

	Fatigabilitate	Tulburari ale somnului	Cefalee	Sindromul colonului iritabil	Cistita interstițială
Scăderea memoriei	0,12 p>0.05	0,31 p<0.05	0,32 p<0.05	0,34 p<0.05	0,19 p>0.05
Concentrație scăzută	0,04 p>0.05	0,20 p>0.05	0,05 p>0.05	0,05 p>0.05	0,20 p>0.05

În grupul de bază s-a înregistrat o corelație pozitivă semnificativă între scăderea memoriei și tulburările de somn, cefalee, sindromul colonului iritabil și cistita interstițială, având coeficienți de corelație de 0,31, 0,32, 0,34 și 0,19, respectiv, la nivelul de semnificație p<0,05. Aceste rezultate sugerează că persoanele cu scădere a memoriei au tendința de a experimenta și tulburări de somn, cefalee, sindromul colonului iritabil și cistita interstițială (Tabelul 3.18).

Totodată, pentru concentrația scăzută, există o corelație semnificativă doar cu tulburările de somn, având un coeficient de corelație de 0,20 la nivelul de semnificație p>0,05. Acest rezultat sugerează că persoanele cu concentrație scăzută sunt mai susceptibile să aibă tulburări de somn.

În concluzie, scăderea memoriei pare să fie asociată semnificativ cu mai multe simptome, inclusiv tulburări de somn, cefalee, sindromul colonului iritabil și cistita interstițială, în timp ce concentrația scăzută pare să fie asociată doar cu tulburările de somn.

Aceste constatări pot oferi indicii importante în înțelegerea complexității și interdependenței simptomelor în diferite afecțiuni (Figura 3.21).

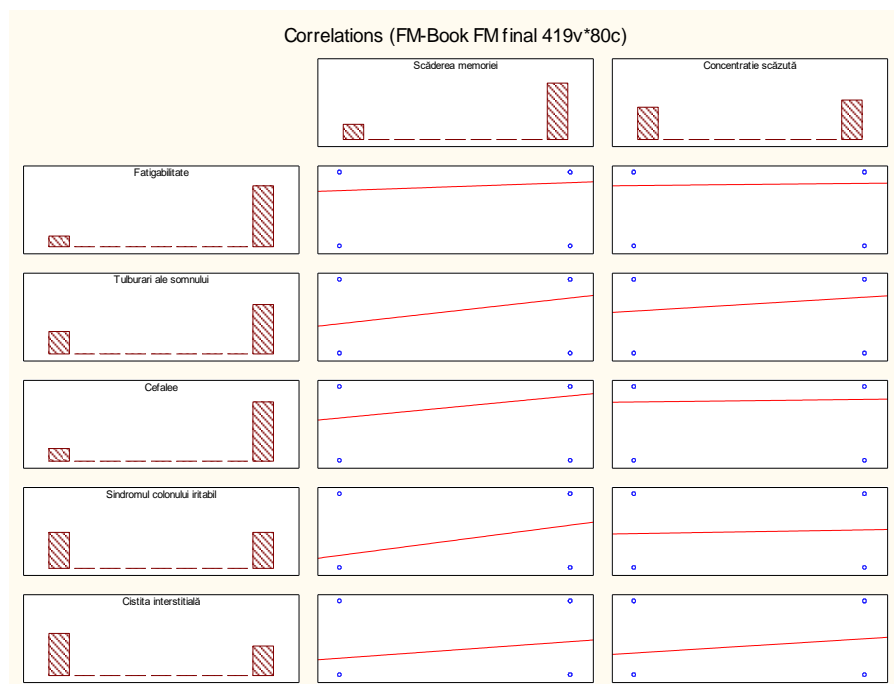


Fig. 3.21. Reprezentarea grafică a corelărilor semnelor sferei cognitive cu semnele funcționale ale FM

O altă latură a studiului a inclus cercetarea semnelor funcționale, exprimate prin fatigabilitate, tulburări ale somnului, cefaleea, sindromul colonului iritabil și cistita interstițială au o valoare clinică importantă pentru pacienții cu FM, cu prezența modificărilor în sfera afectivă. Astfel, În grupul cu FM există corelații semnificative între anxietate și următoarele simptome: tulburările de somn (0,58), fatigabilitate (0,38), cistita interstițială (0,30) (Tabelul 3.19).

Tabelul 3.19. Relațiile corelative între componentele sferei cognitive și semnele funcționale ale FM

	Fatigabilitate	Tulburari ale somnului	Cefalee	Sindromul colonului iritabil	Cistita interstițială
Anxietate	0,38 p<0.05	0,58 p<0.05	0,15 p>0.05	0,10 p>0.05	0,30 p<0.05
Depresie	-0,02 p>0.05	0,38 p<0.05	0,19 p>0.05	0,13 p>0.05	0,38 p<0.05

Aceste corelații sugerează că nivelurile mai mari de anxietate sunt asociate cu nivele mai ridicate ale acestor simptome. Depresia prezintă corelații semnificative cu tulburările de somn (0,38) și cistita interstițială (0,38). Există, de asemenea, corelații pozitive semnificative între depresie și cefalee (0,19) și anxietate (0,02).

Aceste constatări sugerează că depresia este asociată, într-o măsură mai mică, cu tulburările somnului, cistita interstițială și anxietatea, în timp ce corelația cu cefaleea este mai slabă (Fig. 3.22).

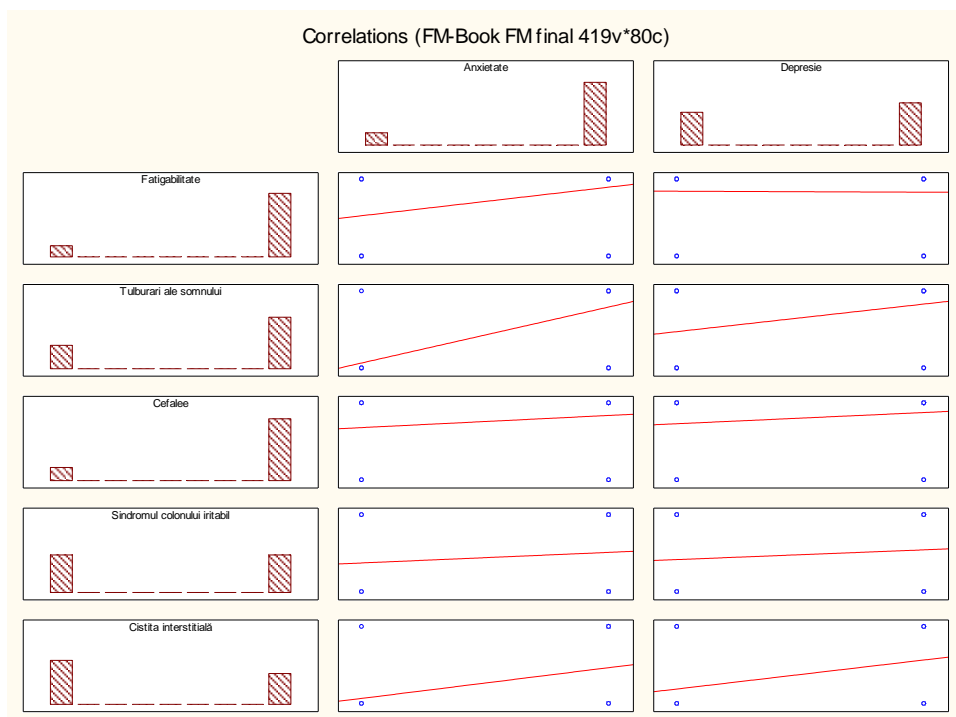


Fig. 3.22. Reprezentarea grafică a corelărilor semnelor sferei afective cu semnele funcționale ale FM

În concluzie, anxietatea pare să fie mai strâns asociată cu tulburările de somn și fatigabilitatea, în timp ce depresia este mai puternic legată de tulburările de somn și cistita interstițială în grupurile noastre de studiu. Aceste constatări oferă informații importante despre asocierea dintre anxietate, depresie și diverse simptome, ceea ce poate contribui la înțelegerea și gestionarea acestor afecțiuni.

3.7 Redoarea matinală

Unul din simptomele tradițional apreciate în reumatologie este redoarea matinală. Pacienții au fost rugați să aprecieze durata acesteia în minute. Majoritatea pacienților au avut durate ale redorii matinale sub 30 min, ceea ce este folosit ca și criteriu pentru afectarea non-inflamatorie musculoscheletală.

În acest mod în grupul cu FM 26,5% (21 pacienți) nu au prezentat acest simptom, 12,5% (10 pacienți) s-au încadrat cu o durată de până la 10 min, 18,75% (15 pacienți) au avut redori cu durata între 10-20 min, 25% (20 pacienți) cu durata între 20-30 min, iar 7,5% (6 pacienți) între 30-40 min, 3,75% (3 pacienți) între 40-50 min, 4 pacienți (5%) între 50-60 min și 1 pacient (1,25%) a raportat o redoare de până la 70 min.

În grupul cu SMF 48,75% (39 pacienți) nu au prezentat acest simptom, 10% (8 pacienți) s-au încadrat cu o durată de la 5 până la 10 min, 11,25% (9 pacienți) au avut redori cu durata între 10-15 min, iar 26,25% (21 pacienți) cu durata între 15-20 min, iar 2,5% (2 pacienți) între 20-25 min, 1,25% (1 pacienți) între 25-30 min. Nici-un pacient nu a depășit durata raportată a redorii de 30 min.

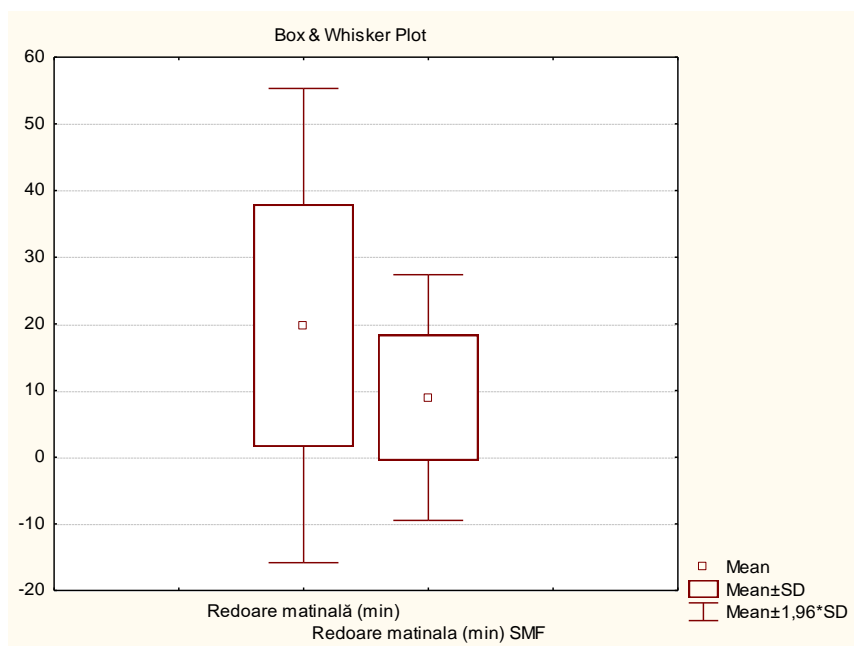


Fig. 3.13. Expresia redorii matinale în grupul FM comparativ cu grupul SMF

În medie redoarea matinală a durat $19,75 \pm 18,14$ în grupul cu FM față de $8,93 \pm 9,40$, generând o diferență semnificativă statistic cu $p=0,00002$. (Fig 3.23)

4. STUDIUL COMPARATIV AL MANIFESTĂRILOE PARACLINICE LA PACIENȚII CU FIBROMIALGIE ȘI SINDROM MIOFASCIAL

4.1 Studiul comparativ al parametrilor stresului oxidativ

Speciile reactive de oxigen sunt substanțe chimice extrem de active, caracterizate de prezența unui electron impar, și sunt generate prin intermediul catalizatorilor precum metalele de tranziție, inclusiv fierul, cuprul și manganul. Ele apar în timpul proceselor oxidative ce au loc în mod normal în toate celulele și țesuturile organismului, la niveluri relativ reduse.[50] În condiții normale, concentrațiile acestor specii reactive sunt controlate stric și echilibrat prin intermediul unui sistem defensiv complex, ce include enzime și alte molecule neenzimatice. [146] Cu toate acestea, atunci când cantitățile de specii reactive de oxigen devin mari sau când eliminarea lor este inadecvată, acest lucru poate conduce la fenomenul de stres oxidativ, care poate provoca disfuncții metabolice semnificative și deteriorarea macromoleculilor biologice.[146]

În ultimii ani, cercetările s-au concentrat asupra investigării posibilelor roluri ale stresului oxidativ în patogeneza diferitelor afecțiuni reumatologice, precum artrita reumatoidă, spondilita anchilozantă și sindromul de oboseală cronică. Multiple cercetări denotă asocierile dereglărilor echilibrului oxidativ durerea cronică în general și fibromialgia în mod particular.[147] Astfel studiul nostru a inclus o cercetare comparativă a statutului oxidant în grupurile de studiu. (Tabel 4.1)

Tabelul 4.1. Prezentarea comparativă a datelor aprecierii stresului oxidativ

	FM	SMF	t	p
Peroxidarea lipidică precoce (u/l)	0,38±0,15	0,32±0,08	3,157	0,002252
Peroxidarea lipidică intermediară(u/l)	0,36±0,14	0,21±0,05	8,317	0,000000
Peroxidarea lipidică tardivă (u/l)	0,12±0,05	0,09±0,02	4,373	0,000037
Dialdehida malonică serică (mkmol/l)	4,63±1,79	2,34±0,59	10,616	0,000000
Activitatea serică totală antioxidantă (mmol/l)	10,66±4,51	11,96±2,88	-2,213	0,029769
Activitatea serică totală prooxidantă (mkmol/l)	11,14±4,56	12,09±3,12	-1,505	0,136213
Superoxid dismutaza (u/l)	922,65±361,64	471,454±109,79	10,716	0,000000
Catalaza serică (mkmol/l)	10,52±4,57	14,01±3,22	-5,922	0,000000
Oxidul nitric seric (mkmol/l)	30,39±17,22	55,51±12,73	-9,927	0,000000

Notă: FM – fibromialgie; SMF – sindrom miofascial.

În urma analizei procesului de peroxidare a lipidelor putem constata o perpetuare îndelungată a acestuia marcată prin creșterea valorilor peroxidării tardive, dar, necesită de menționat, activitatea înaltă a procesului prin ponderea înaltă a peroxidării precoce. (Fig. 4.1) Astfel, un proces de peroxidare activă a fost constatat în FM, și la fel în SMF, dar cu o expresie mai mică. În ambele cazuri predominând peroxidarea precoce și intermediară, dar cu o pondere mai mare în cadrul FM comparativ cu SMF.

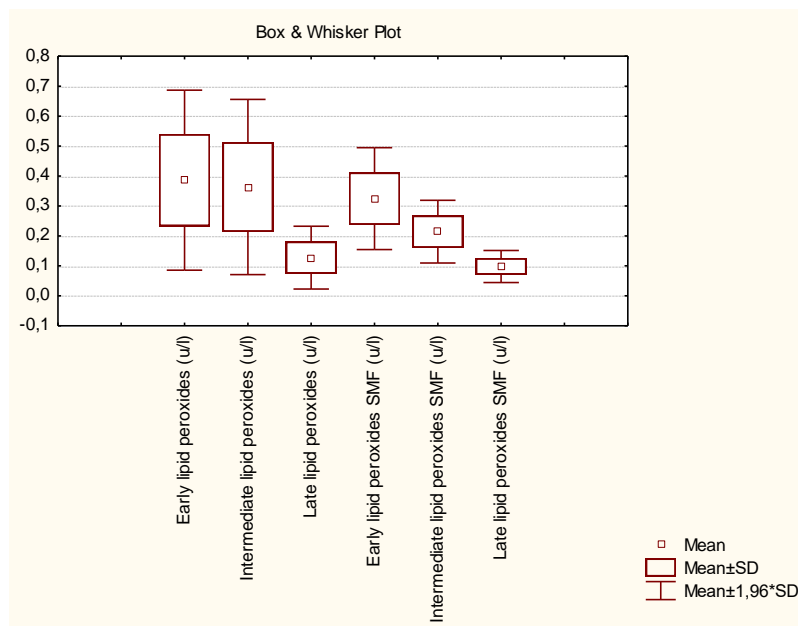


Fig. 4.1. Peroxidarea lipidelor precoce, intermediară și tardivă în grupul FM și SMF

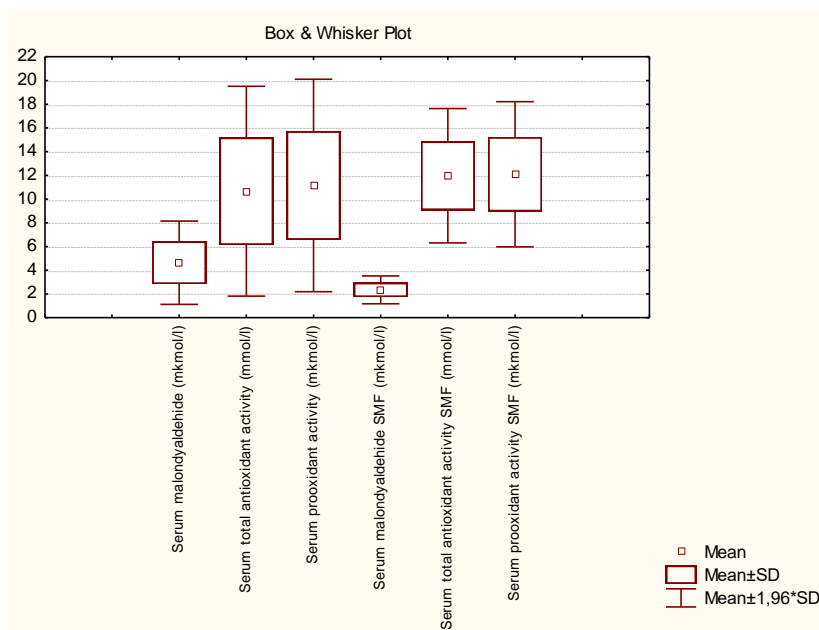


Fig. 4.2. DAM serică, activitatea anti-oxidantă totală și pro-oxidantă totală în grupul FM și SMF.

DAM în grupul cu FM a fost mai ridicată față de SMF, indicând activitate pro-oxidantă mai marcată. (Fig. 4.2) Deși activitate prooxidantă în SMF părea mai înaltă, ea se echilibra prin valori similare ale activității anti-oxidante totale. Pe când la pacienții cu FM, activitatea antioxidantă totală era mai scăzută determinând un dezechilibru în favoarea celei pro-oxidante

Ca și un rezultat al unui proces de peroxidare activă, se observă o creștere a activității antioxidante totale cu o creștere a activității antioxidante totale cu o echivalență a activității prooxidante – astfel obținând un proces de generare continuă a substanțelor rezultate, exprimate prin creșterea concentrației serice dialdehidei malonice. Din cauza creșterii DAM crește SOD, care, prin funcția sa principală, oxidează DAM. Posibil, din cauza unei ponderi crescute a DAM compensator crește concentrația SOD, care este semnificativ mai crescută în FM față de SMF, având explicație prin compensarea echilibrului antioxidant. (Fig. 4.3) Toate acestea indică la un proces de oxidare/peroxidare durabilă, îndelungată, din care cauză scade catalaza (rezultantă din consumul său activ prin suprasolicitare SOD). Un produs rezultat al catalazei serice și endoteliale este sinteza oxidului nitric, care din cauza scăderii catalazei se reduce conținutul total de oxid nitric, având expresii vasculare și musculare exprimate în FM.

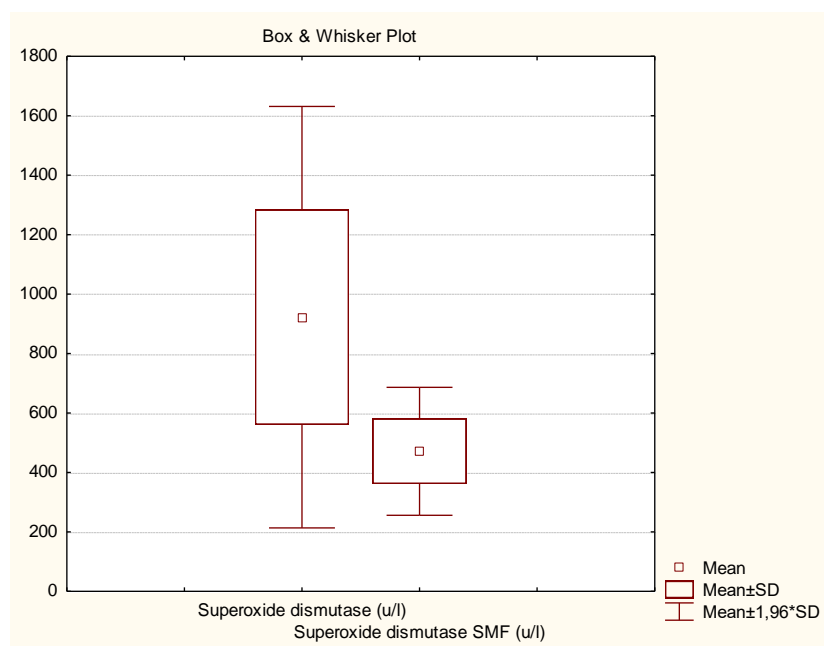


Fig. 4.3. Nivelul SOD serice în serul pacienților cu FM și SMF

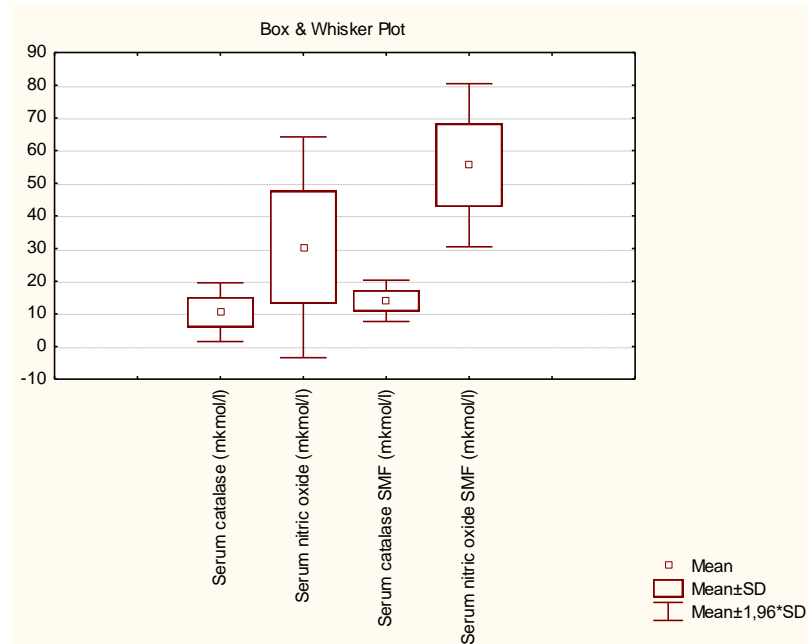


Fig. 4.4. Nivelul catalazei și oxidului nitric în serul pacienților cu FM și SMF

Comparată individual SOD a fost mai joasă în grupul SMF decât FM. Fapt posibil explicat prin creșterea reactivă ca răspuns la peroxidarea precoce a lipidelor.

Catalaza serică a fost mai scăzută în FM, iar oxidul nitric mai ridicat în SMF. (Fig. 4.4)

Pentru grupul FM toți indicii studiați au demonstrat corelare cu IPT (indicele punctelor tender) (Fig. 4.5) indicați în ordinea descreșterii puterii corelației: superoxid dismutaza (u/l) ($r=1,00$, $p<0,05$), catalaza serică (mkmol/l) ($r=0,79$, $p<0,05$), peroxidarea lipidică tardivă (u/l) ($r=0,76$, $p<0,05$), dialdehida malonică serică (mkmol/l) ($r=0,71$, $p<0,05$); oxidul nitric seric (mkmol/l) ($r=0,65$, $p<0,05$), activitatea serică totală antioxidantă (mmol/l) ($r=0,63$, $p<0,05$), activitatea serică totală prooxidantă (mkmol/l) ($r=0,62$, $p<0,05$), și peroxidarea lipidică precoce (u/l) ($r=0,50$, $p<0,05$). Cea mai mică valoarea a fost înregistrată pentru peroxidarea lipidică intermediară (u/l) ($r=0,43$, $p<0,05$).

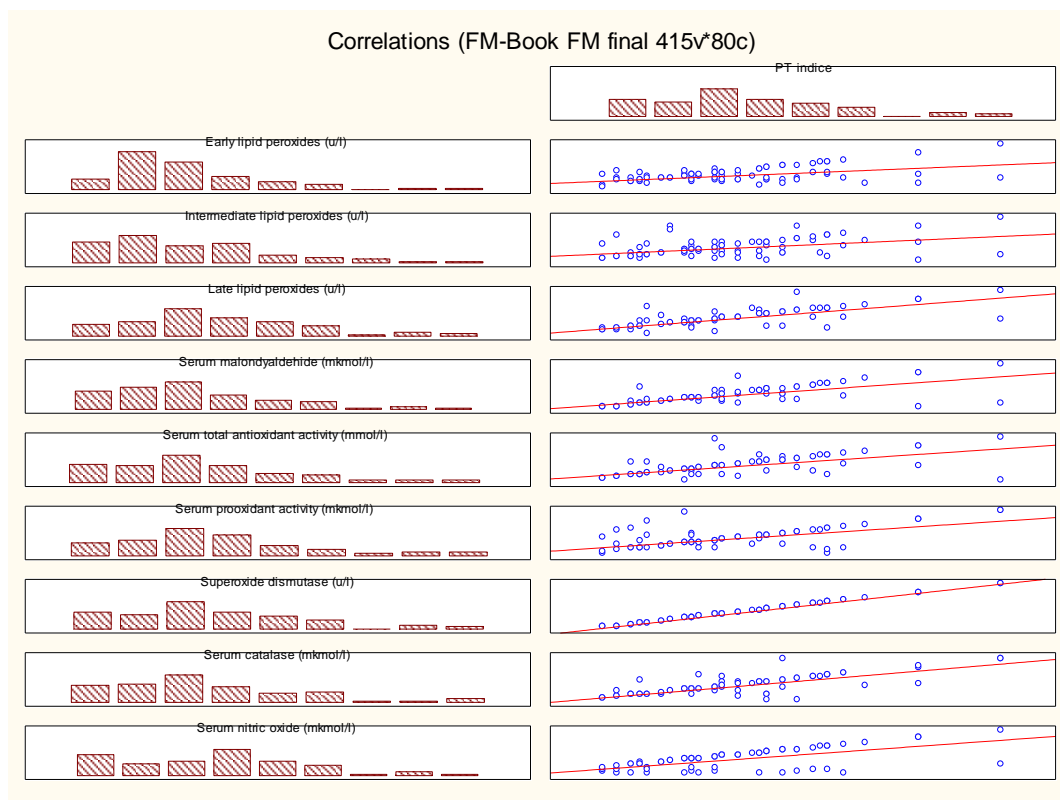


Fig. 4.5. Corelarea parametrilor stresului oxidativ cu IPT în grupul FM.

După cum este prezentat în Fig. 4.5 putem observa o valoare corelativ importantă a tuturor markerilor serici ai statutului oxidativ-peroxidare, prezentând indici direct proporționali de corelare, având explicație printr-o afectarea preponderent tisulară nespecifică a metabolismului la pacienții cu FM. Astfel poate fi explicat faptul că la acești pacienți (pacienții cu FM) markerii nespecifici ai inflamației nu suferă careva modificări, fibromialgia menținând statutul unei maladii non-inflamatorii non-imune.

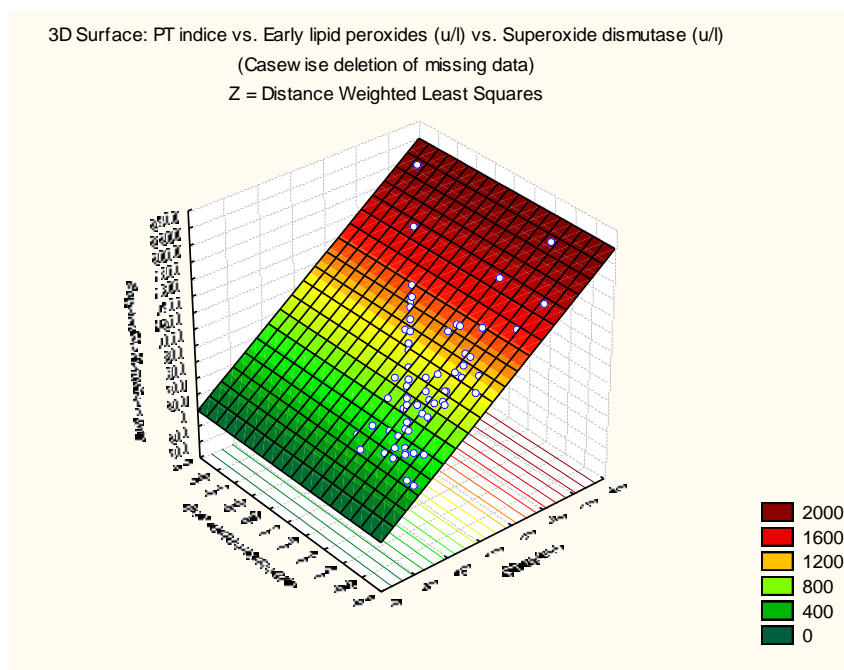


Fig. 4.6. Corelarea IPT cu SOD serică și peroxidarea precoce a lipidelor

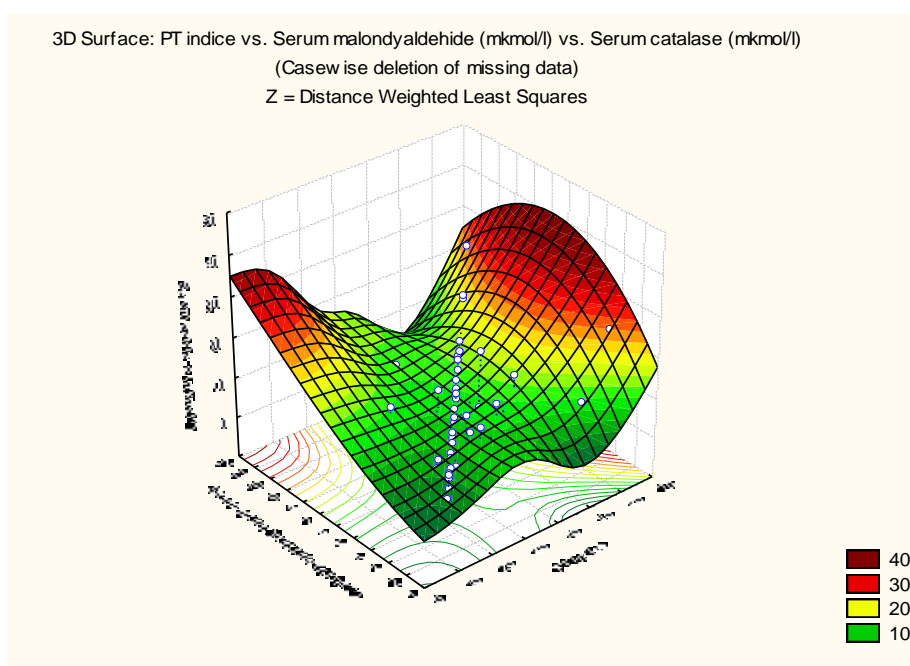


Fig. 4.7. Corelarea IPT cu DAM serică și catalaza serică

Creșterea intensității peroxidării precoce firese crește activitatea unui mecanism de compensare a acesteia, exprimată prin accelerarea activității serice toate a SOD. Însă, aceasta exprimă deteriorarea homeostazei tisulare generale, din care cauză crește sensibilitatea nocivă, exprimată prin valori crescute a indicelui PT, reprezentativ exprimată în figura 4.6.

O stare similară a fost observată în evoluția valorilor conjugate ale catalazei serice DAM și indicelui PT, dar cu o particularitate deosebită, exprimată prin două maxime a catalazei (Fig. 4.7). Cunoaștem că catalaza neutralizează radicalii liberi de oxigen și participă direct în oxidarea DAM, dar este dependentă de SOD. La fel, este bine cunoscut faptul unei instabilități ai acestei enzime – ce se manifestă prin rapiditatea unui consum și decompensării. Astfel, putem explica valul de creștere și scădere prin dependența activității și decompensării acestei enzime importante. Creșterea intensității DAM, cât și creșterea dependentă a catalazei serice caracterizează creșterea procesului oxidativ odată cu intensitatea sindromului algic exprimată prin creșterea IPT.

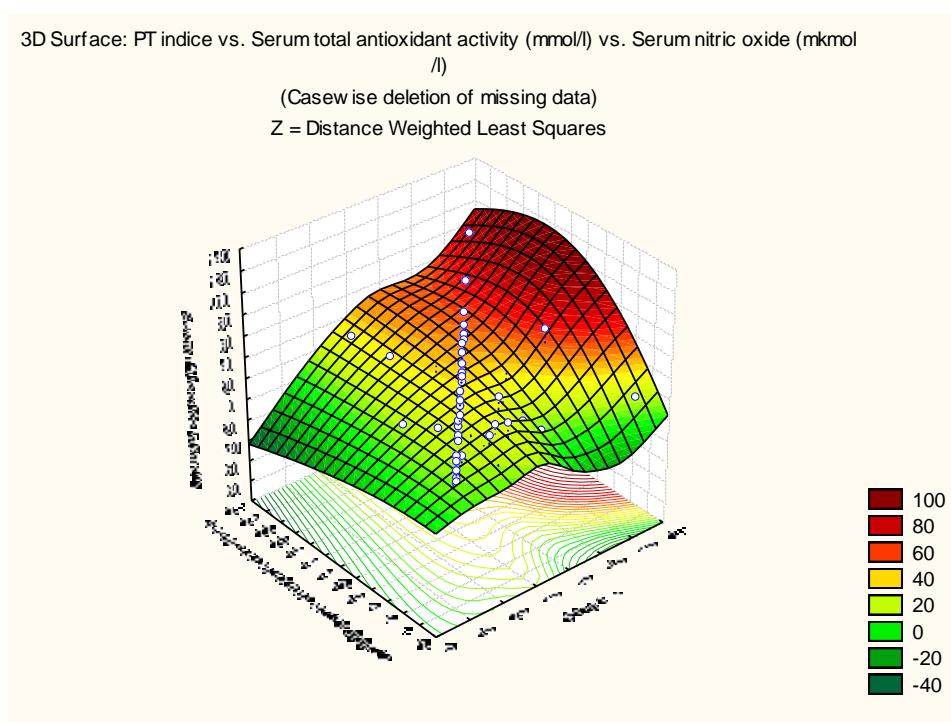


Fig. 4.8. Corelarea IPT cu activitatea antioxidantă totală și oxidul nitric seric

Analiza 3D-Space a IPT și oxidului nitric a demonstrat o repartizare corelativă neobișnuită, exprimată prin corelarea direct proporțională a NO cu IPT (Fig. 4.8), dar dependentă de statutul antioxidant seric total. Astfel se explică faptul reducerii concentrației NO serice la pacienții cu FM dependente de statutul anti și pro-oxidant total. Așadar, gradul de expresie al efectului pro-oxidant amplifică nocicepția periferică și, ca rezultat, crește numărul punctelor tender.

Tabelul 4.2. Corelarea intensității sindromului algic după SVA cu parametrii stresului oxidativ în SMF

	Peroxidarea lipidică precoce (u/l)	Peroxidarea lipidică intermediară (u/l)	Peroxidarea lipidică tardivă (u/l)	DAM serică (mkmol/l)	serică totală antioxidantă (mmol/l)	SOD serică (u/l)	CAT serică (mkmol/l)	NO seric (mkmol/l)
SVA SMF	0,45	0,78	0,54	0,70	0,61	1,00	0,79	0,95

Notă: DAM – Dialdehida malonică; SOD – superoxid dismutaza; CAT – catalaza; NO – oxid nitric.

La fel ca și cadrul FM la pacienții cu sindrom miofascial s-a înregistrat o corelare manifestă și direct proporțională a tuturor markerilor stresului oxidativ seric, dar cu unele particularități (Tab. 4.2). Așadar, putem notifica o corelare importantă a valorilor superoxid dismutazei SMF (u/l) ($r=1,00$, $p<0.05$), oxidului nitric seric SMF (mkmol/l) ($r=0.95$, $p<0.05$) și catalazei serice SMF (mkmol/l) ($r=0.79$, $p<0.05$), dar cu o valoare mica, în comparație cu FM, a Peroxidării lipidice precoce în SMF (u/l) ($r=0.45$, $p<0.05$). Aceasta poate fi explicat printr-o pondere mai mica a dereglărilor oxidative în cadrul SMF și unei nocicepții mai puțin manifeste și patogenic diferit exprimate (Tab. 4.2 și Fig. 4.9).

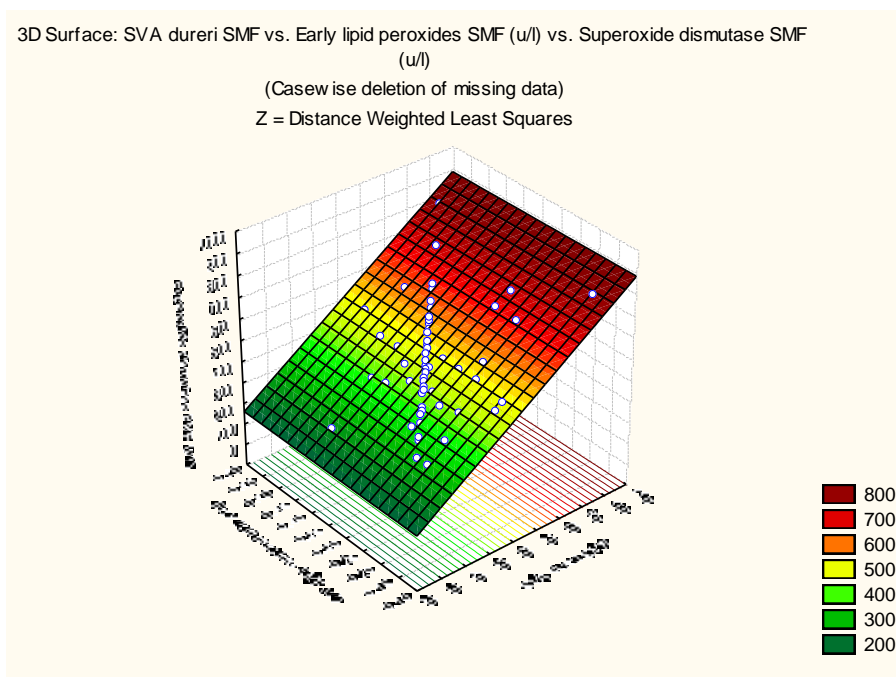


Fig. 4.9. Corelarea SVA dureri cu peroxidarea lipidelor precoce și SOD serică

O situație absolut similară cu FM s-a determinat în cazul repartizării spațiale a SOD peroxidării precoce și TPI, care exprimă echilibrul compensată prin creșterea intensității peroxidării precoce și compensare ai ei, exprimată prin accelerarea activității serice toate a SOD. Aceasta confirmă faptul unei asemănări generale între FM și SMF, dar cu o diferită creștere a sensibilității nociceptive, reprezentativ exprimată în figura 4.9.

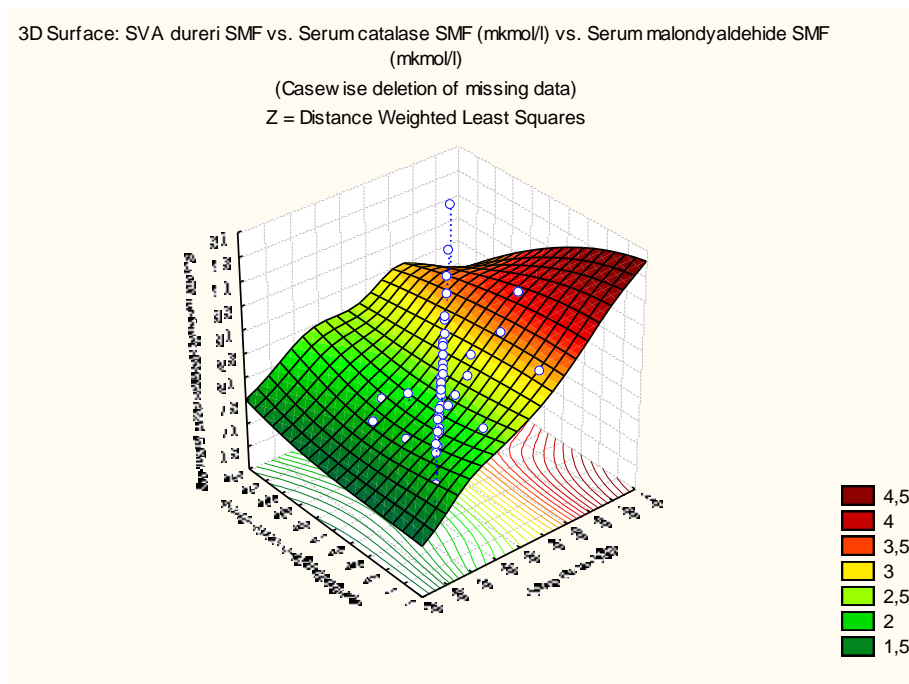


Fig. 4.10. Corelarea SVA durere cu catalaza serică și DAM serică.

Creșterea catalazei serice realizează combaterea peroxidării active, așadar, cum este reprezentat în figura 4.10 scade valoarea totală a SVA (prin concluzie reduce nocicepția), dar creșterea SVA corelează direct cu creșterea concentrației DAM – un produs final al peroxidării lipidice active.

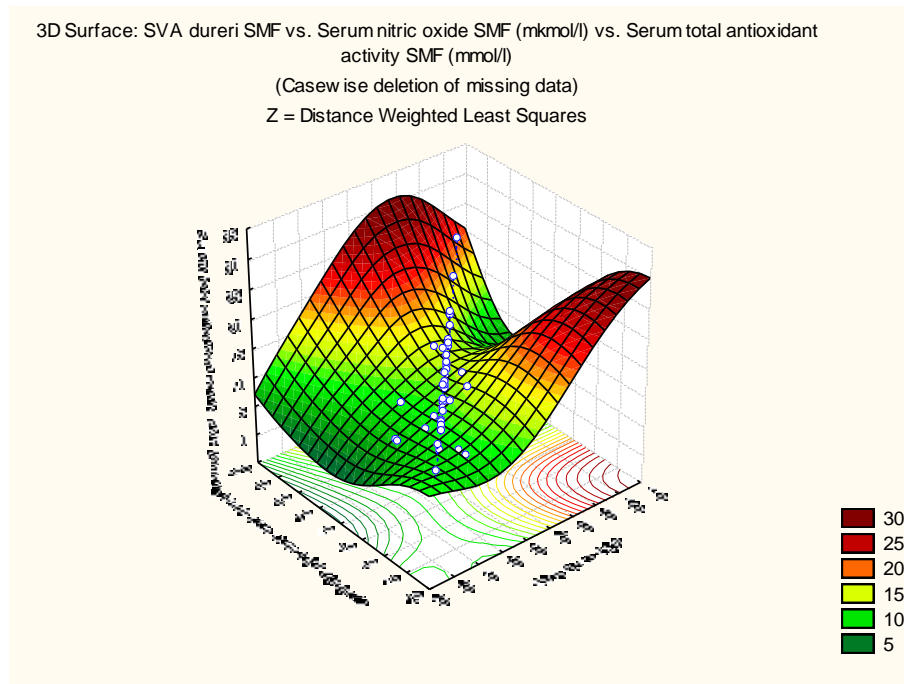


Fig. 4.11. Corelarea SVA dureri cu oxidul nitric seric și activitatea antioxidantă totală

Creșterea valorilor SVA ce exprimă sindromul algic general a prezentat o corelare spațială directă cu activitatea antioxidantă (o valoare de top în 3D) cu activitatea antioxidantă (a doua valoare de top în 3D (Fig. 4.11).

O altă întrebare pregnantă este dacă stresul oxidativ este influențat de durata simptomatologiei algice musculare.

Corelațiile duratei simptomelor cu parametrii stresului oxidativ în grupul FM a depistat o interrelație inversă a duratei cu nivelul SOD (u/l) serice cu durata simptomelor, ceea ce potențial vorbește de o capacitate antioxidantă mai redusă la pacienții cu durata mai mare a simptomelor. (Tabel 4.3)

Tabelul 4.3. Corelarea duratei simptomelor cu nivelul indicilor stresului oxidativ în FM

	Peroxidarea lipidică precoce (u/l)	Peroxidarea lipidică intermediară (u/l)	Peroxidarea lipidică tardivă (u/l)	DAM serică (mkmol/l)	Activitatea serică totală antioxidantă (mmol/l)	Activitatea serică totală prooxidantă (mkmol/l)	SOD serică (u/l)	CAT serică (mkmol/l)	NO seric (mkmol/l)
Durata simptomelor (luni)	-0,13	-0,08	-0,19	-0,09	-0,09	-0,14	-0,26 P<0,05	-0,20	-0,09

Notă: DAM – Dialdehida malonică; SOD – superoxid dismutaza; CAT – catalaza; NO – oxid nitric.

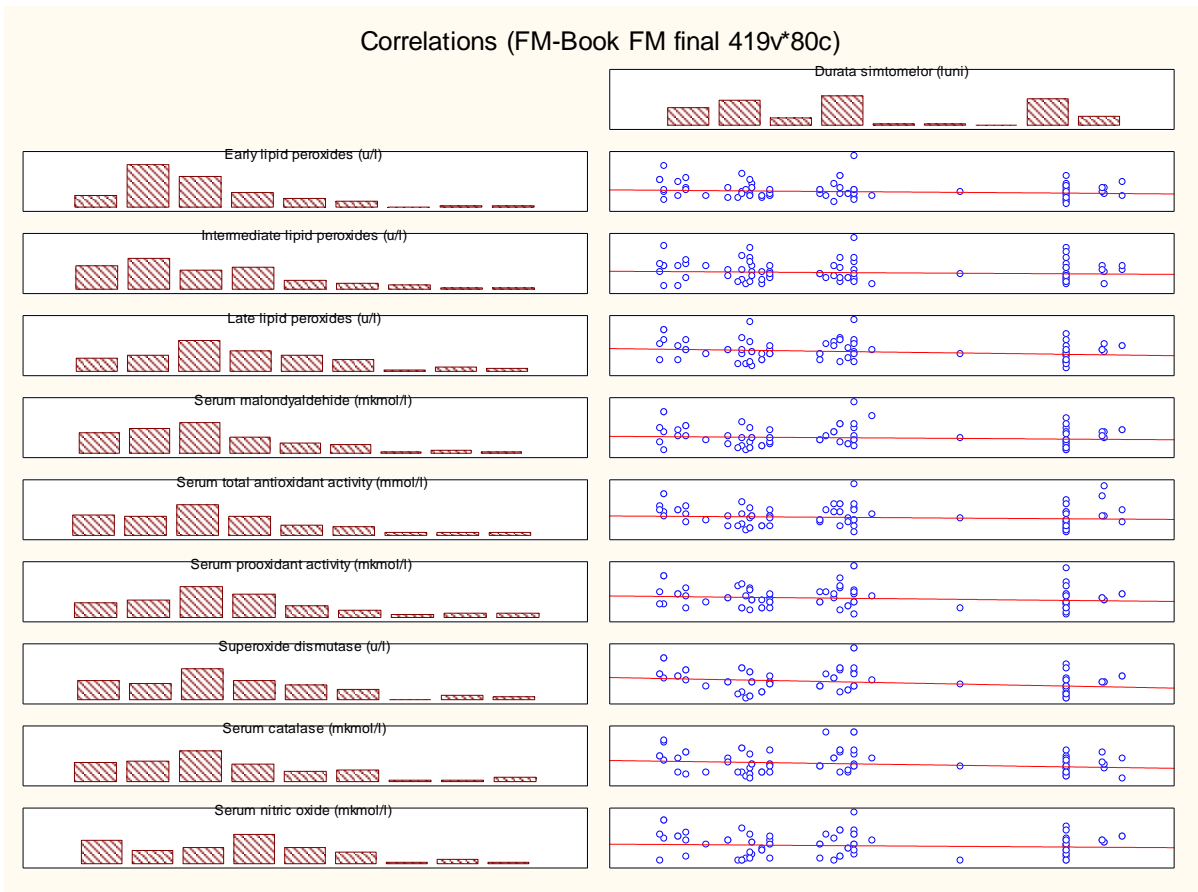


Fig. 4.12. Corelarea indicilor stresului oxidativ cu durata simptomelor

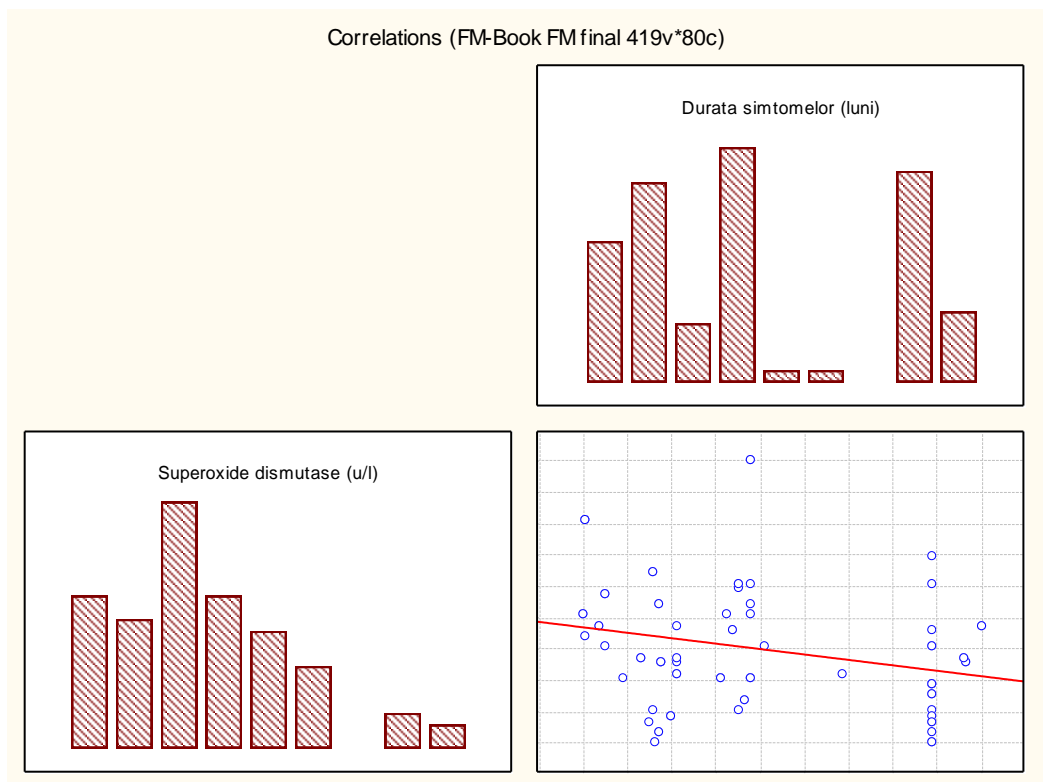


Fig. 4.13 Corelarea expresiei superoxid dismutazei cu durata simptomelor în FM

Tabelul 4.4. Corelarea duratei simptomelor SMF cu indicii stresului oxidativ

	Peroxidarea lipidică precoce (u/l)	Peroxidarea lipidică intermediară (u/l)	Peroxidarea lipidică tardivă (u/l)	DAM serică (mkmol/l)	Activitatea serică totală antioxidantă (mmol/l)	Activitatea serică totală prooxidantă (mkmol/l)	SOD serică (u/l)	CAT serică (mkmol/l)	NO seric (mkmol/l)
Durata simptomelor (luni) SMF	0,22, p<0,05	0,11	0,07	0,01	0,29, p<0,05	-0,04	0,17	0,19	0,16

Notă: DAM – Dialdehida malonică; SOD – superoxid dismutaza; CAT – catalaza; NO – oxid nitric.

Pentru SMF s-au remarcat următoarele corelări: durata simptomelor a corelat pozitiv cu intensitatea peroxidării precoce a lipidelor, dar și cu activitatea antioxidantă totală (Tabelul 4.4, Fig. 4.14, 4.15, 4.16), permițând a genera ipoteza că pacienții cu SMF posedă mecanisme mai eficiente de menținere a echilibrului oxidativ.

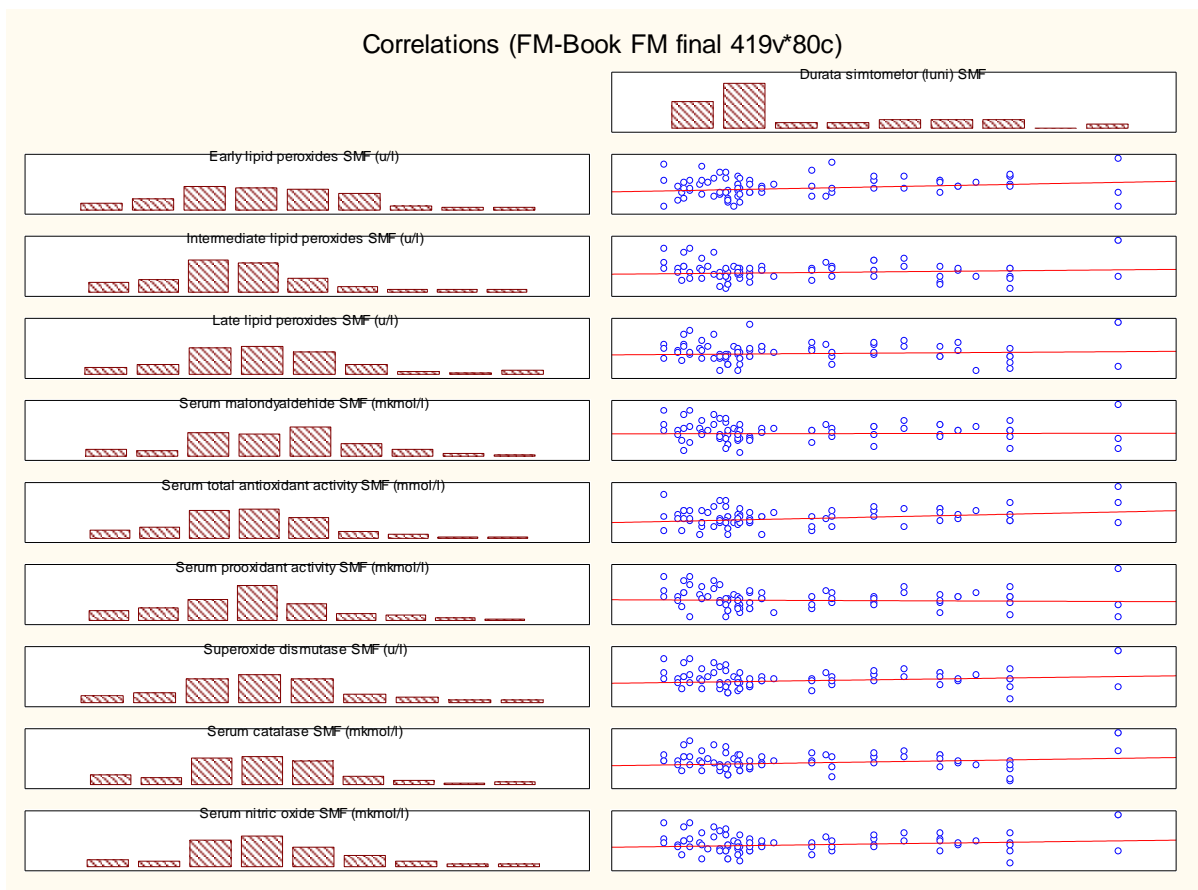


Fig. 4.14. Corelarea duratei simptomelor SMF cu indicii stresului oxidativ

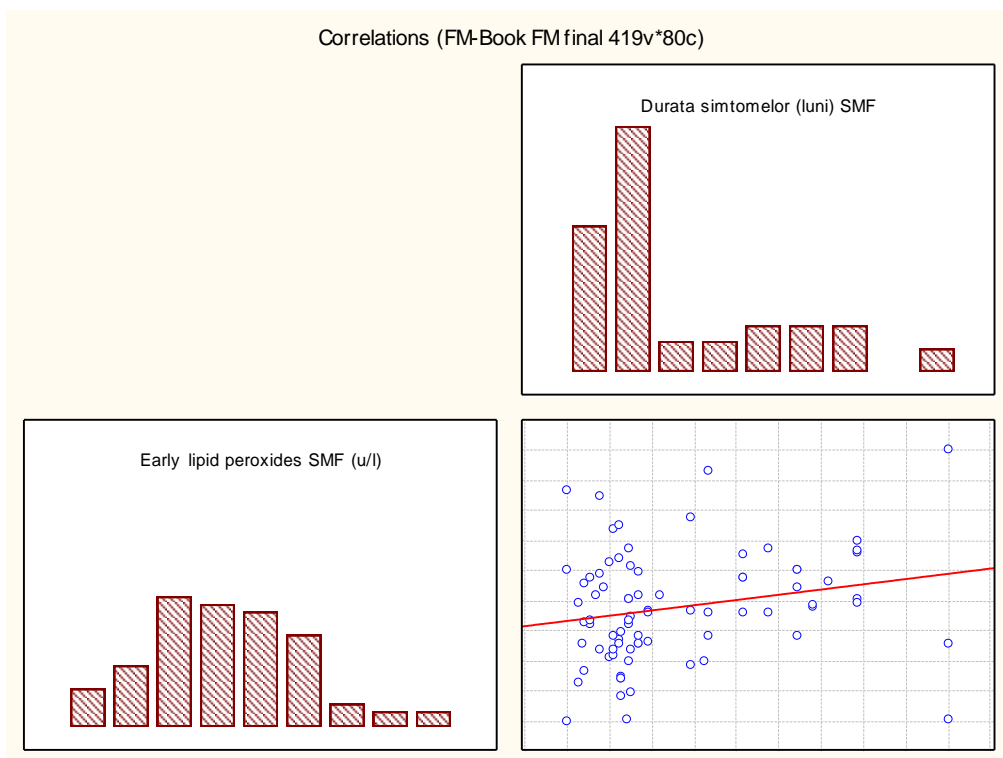


Fig. 4.15. Corelarea duratei simptomelor SMF cu peroxidarea precoce a lipidelor

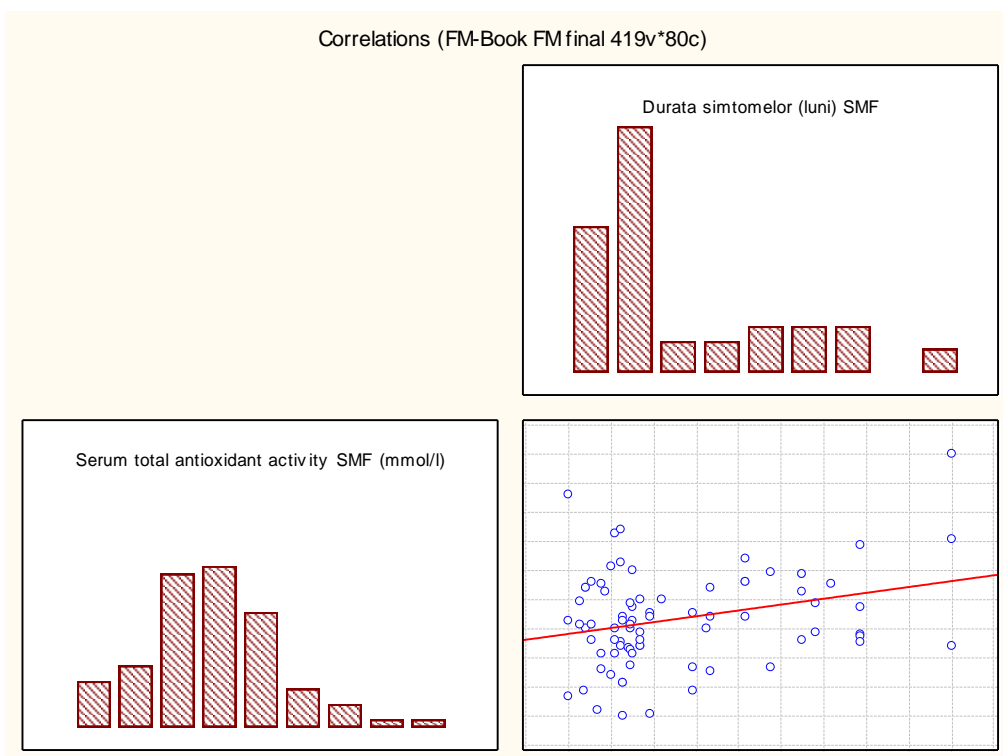


Fig. 4.16. Corelarea duratei simptomelor SMF cu activitatea antioxidantă totală

Ceilalți parametri ai stresului oxidativ nu au demonstrat nici-o asociere cu durata maladiei raportată de către pacienții cu SMF.

4.2 Comorbidități relevante musculoscheletale radiografice

Pacienții au efectuat radiografiile ale coloanei vertebrale și ale zonelor articulare dureroase. În baza acestora au putut fi identificate modificările degenerative, cum ar fi spondiloza cervicală, toracică și lombară, poliosteoartroza, coxartroza și gonartroza. (Tab. 4.5)

Tab. 4.5. Comorbidități selectate musculoscheletale identificate grupul FM și SMF

	FM (M±DS)	SMF(M±DS)
Spondiloza cervicala	0,60±0,49	0,60±0,49
Spondiloza toracică	0,62±0,48	0,57±0,49
Spondiloza lombară	0,61±0,49	0,56±0,49
Poliosteoartroza	0,27±0,44	0,05±0,21
Coxartroza	0,10±0,30	0,10±0,30
Gonartroza	0,26±0,44	0,30±0,46
Periartritele	0,11±0,31	0,12±0,33
Epicondilita	0,03±0,19	0,07±0,26
Trohanterita	0,17±0,38	0,05±0,21

4.3 Examenul electrofiziologic

Din examenul complex al afecțiunilor musculare nu pot lipsi investigațiile electrofiziologice. Anume acestea, ne permit de a discerne dintre patologia musculară: miopatiile inflamatorii, miopatiile degenerative, afecțiunile joncțiunii neuromusculare și ale structurilor sistemului nervos până la etapa examenului histologic. Pacienții au efectuat electroneuromiografii de suprafață. În analiza statistică au fost incluse rezultatele examenului electrofiziologic cu referire în principal la studii de conducere nervoasă. Modificările electrofiziologice depistate au relatat caracterul radicular atunci când au fost depistate. (Fig. 4.17, Tab. 4.6, Tab. 4.7)

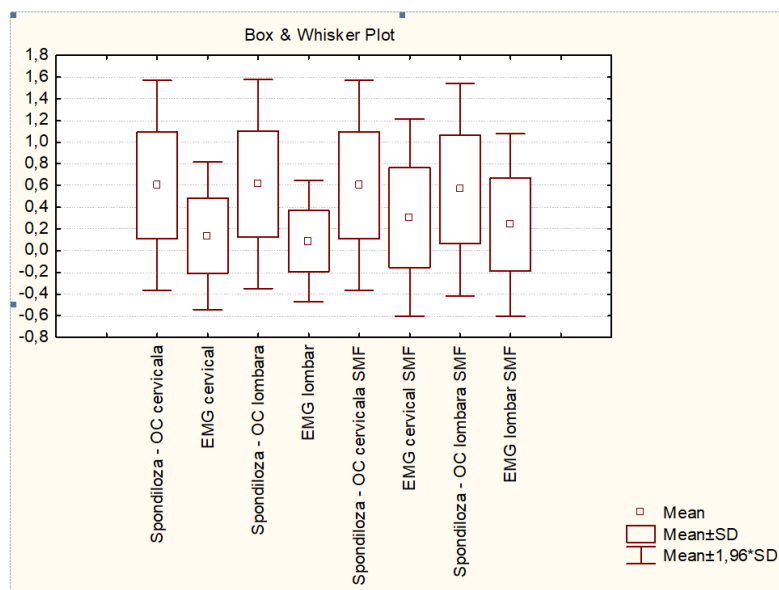


Fig. 4.17. Coexistența modificărilor radiologice degenerative și a modificărilor electrofiziologice în FM și SMF.

Tabelul 4.6. Incidența leziunilor de tip radicular în FM și SMF

	FM	SMF	t	p
Leziuni radiculare cervicale la ENG	0,13±0,34	0,30±0,46	-2,59072	0,011427
Leziuni radiculare lombare la ENG	0,08±0,28	0,23±0,42	-2,79521	0,006508

Date elocvente pentru tulburări de conducere ce relevă radiculopatii cervicale și lombare de diferit nivel au figurat în concluziile examenelor electrofiziologice. Acestea au fost mai exprimate în grupul SMF decât grupul cu FM. Astfel 13,75% din pacienții cu FM vs 30,0% din grupul cu SMF au înregistrat modificări de tip atingere radiculară la nivel cervical. În cazul grupului SMF leziunile au corelat cu prezența spondilozei radiografice. (Tab. 4.6)

Tabelul 4.7. Corelațiile dintre modificările radiografice de tip spondiloză și modificările electrofiziologice sugestive pentru atingere radiculară în grupul FM

	EMG cervical sugestiv pentru atingere radiculară	EMG lombar sugestiv pentru atingere radiculară
Spondiloza cervicala	0,33	-0,02
Spondiloza lombara	0,32	0,25

Notă: EMG - electromiografie

Pentru membrele inferioare, rapoartele examinărilor electrofiziologice de asemenea au indicat prezența sau suspiciunea pentru leziuni radiculare lombare de diferit nivel: 8% din pacienții cu FM și 23% cu SMF prezentând astfel de modificări. Pentru leziunile radiculare

lombare corelarea cu prezența modificărilor radiografice a fost constatată în ambele grupe. (Tab. 4.7)

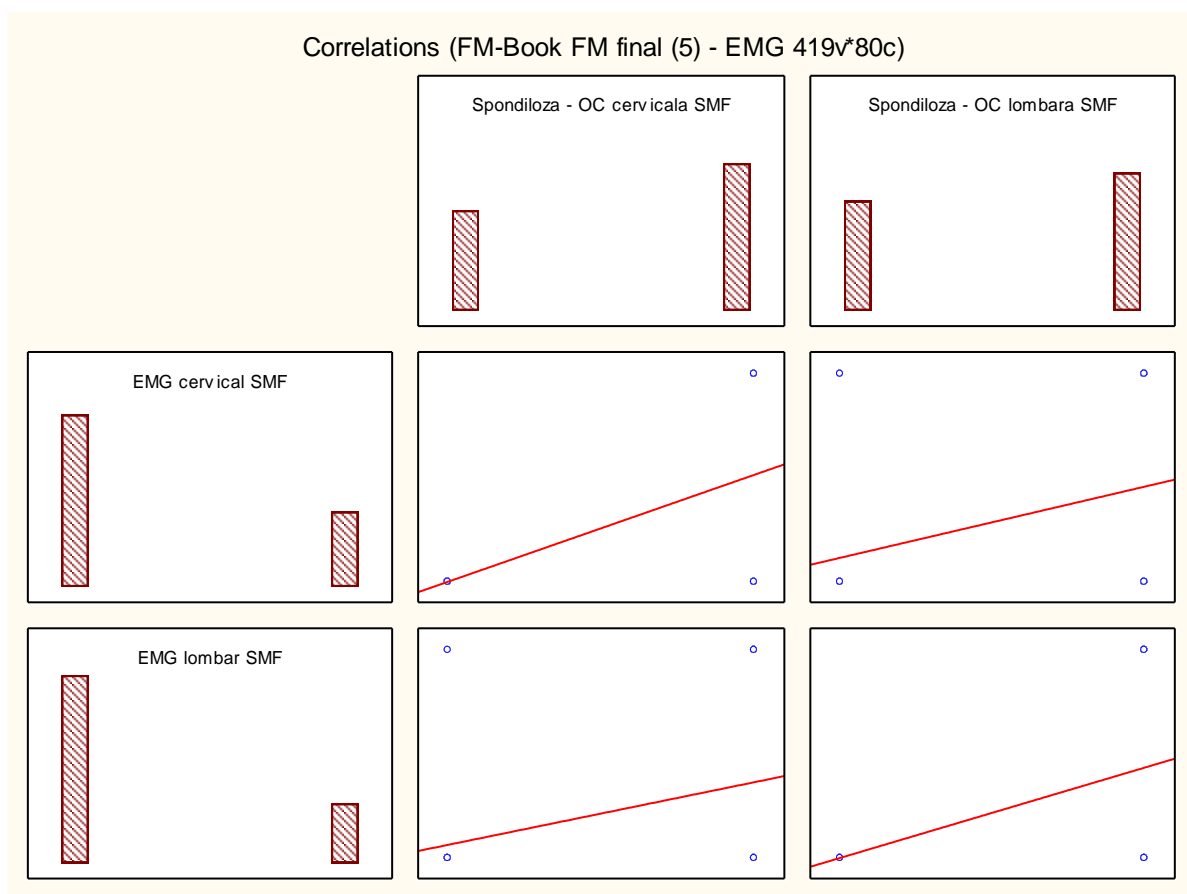


Fig. 4.18. Corelarea modificărilor electrofiziologice de tip radicular cu modificările degenerative ale coloanei vertebrale în SMF

Tabelul 4.8. Corelațiile dintre modificările radiografice de tip spondiloză și modificările electrofiziologice sugestive pentru atingere radiculară în grupul SMF

	EMG cervical SMF	EMG lombar SMF
Spondiloza - OC cervicala SMF	0,55	0,34
Spondiloza - OC lombara SMF	0,37	0,50

În cotentextul studiului nostru modificările electrofiziologice musculare au fost mai elocvente pentru grupul de SMF decât pacienții cu FM, având valoare în diagnosticul diferențiat. (Tab. 4.8)

5. DISCUȚIA REZULTATELOR PROPRII

Cum am menționat anterior, FM este un sindrom caracterizat prin dureri musculo-scheletale cronice și răspândite. Principalele simptome ale acestei boli descrise în literatura de specialitate și depistate la pacienții din studiul nostru includ fatigabilitate, tulburări ale somnului, artralgiile, cefalee, scăderea memoriei, concentrația scăzută, paresteziile, crampele musculare și mișcările neliniștite ale picioarelor, tulburările afective (anxietatea și depresia), redoarea matinală, sindromul colonului iritabil, cistită interstițială și sensibilitatea la rece [148]. FM poate fi, inclusiv în coordonare cu datele obținute în studiul nostru, asociată cu boli specifice, cum ar fi infecțiile recurente, diabetul zaharat, bolile reumatice și tulburările psihiatrice sau neurologice [149], datorită cărui fapt, FM rămâne o patologie insuficient înțeleasă și dificil de diagnosticat.

Factorii fiziopatologici ai FM nu sunt încă bine cunoscuți și continuă să fie în centrul multor cercetări. FM pare să fie legată de o problemă de procesare a durerii în creier. În cele mai multe cazuri, pacienții devin hipersensibili la durere. Hipervigilența constantă la durere poate fi, de asemenea, asociată cu probleme psihologice [150], [151].

Principalele modificări descrise în FM sunt disfuncții în neurotransmisia monoaminergică, ceea ce duce la niveluri ridicate de neurotransmițători excitatori, cum ar fi glutamatul și substanța P, și scăderea nivelului de serotonină și norepinefrină în măduva spinării la nivelul căilor descendente anti-nociceptive. Alte anomalii observate includ dereglarea dopaminei și activitatea modificată a opioidelor cerebrale endogene. Luate împreună, aceste fenomene par să explice fiziopatologia centrală a FM [53]. De-a lungul anilor, au fost, de asemenea, recunoscute triggerii de durere periferică ca o posibilă cauză a FM. În acest caz, pacienții manifestă simptome precum tulburări cognitive, oboseală cronică, tulburări de somn, iritabilitate intestinală, cistită interstițială și tulburări de dispoziție [152], astfel cercetarea lor a fost un obiectiv separat al studiului nostru.

Pe de altă parte, anomaliile periferice pot contribui la creșterea aportului tonic nociceptiv în măduva spinării, ceea ce duce la sensibilizarea centrală. Alți factori care par a fi implicați în fiziopatologia FM sunt factorii neuroendocrini, predispoziția genetică, stresul oxidativ și schimbările de mediu și psihosociale [153], [154], din care cauză am fost preocupați de cercetarea markerilor oxidativi cum ar fi diadehida malonică, catalaza, superoxide dismutaza, oxidul nitric, etc..

Studiul nostru a determinat că FM pare a fi mai frecventă la femei decât la bărbați din următoarele motive: niveluri mai ridicate de anxietate și depresie, comportament modificat ca răspuns la durere, modificarea aportului SNC și efectele hormonale legate de ciclul menstrual, fapt descris și în literatura de specialitate [155].

5.1 Abordarea clinică a pacientului cu sindrom algic din prisma FM și SMF

După cum noi am menționat în primul capitol, FM este considerată un sindrom de sensibilitate centrală. Sensibilizarea centrală se referă la un mecanism de amplificare a semnalului neuronal în cadrul sistemului nervos central care duce la o percepție mai mare a durerii [156]. Din acest motiv, pacienții din studiul nostru au prezentat o creștere a câmpului receptiv de durere, alodinie și hiperalgezie. Sensibilizarea centrală este, de asemenea, implicată în durerea persistentă și cronică. Deși sensibilizarea centrală joacă un rol important în FM, este și mai important să conștientizăm cauza inițială, adică pătrunderea nociceptivă persistentă asociată cu deteriorarea activității, inclusiv sensibilizarea periferică [6]. Potrivit datelor din literatură de specialitate, dacă triggerii de durere periferică pot fi blocate, simptomele FM ar trebui să dispară sau chiar să nu se dezvolte. Însă, în pofida acestui fapt, cercetătorii se concentrează mai mult pe sensibilizarea centrală ca mecanism al sensibilității la durere, deoarece există mai puține dovezi care să susțină implicarea durerii periferice și a proceselor nociceptive în FM [156].

Sensibilitatea la durere este, de asemenea, legată de grupurile sociale. S-a sugerat că mecanismul care stă la baza "sensibilizării interpersonale" ar putea fi legat de reprezentarea neuronală comună a experienței durerii. Cu alte cuvinte, apare un efect "feed-forward" în care o familie, în încercarea de a reduce comportamentele dureroase la unul dintre membrii săi, creează de fapt o stare de anxietate în persoana în cauză prin creșterea percepției durerii [10].

Abordarea pacientului cu dureri miofasciale cronice și răspândite este o adevărată provocare pentru clinicistul de astăzi. Durerile miofasciale pe cât de frecvente, pe atât de rezistente la tratament.

Diferențierea FM de SMF uneori poate fi o sarcină dificilă, ambele entități sunt puțin înțelese și cunoscute, dar suferința produsă pacienților care nu reușesc să identifice opțiunile terapeutice optime uneori ani de zile este enormă și frustrarea în urma unui diagnostic nerezolvat este deopotrivă și a medicului la care apelează pacientul cu durere cronică musculoscheletală.

Deși ca mecanism patogenetic aceste două entități sunt destul de diferite, mecanismele de întreținere care duc la perpetuarea cronică probabil sunt similare.

Grupurile noastre similar datelor literaturii au fost destul de similare ca vârstă fără să existe diferențe importante în ceea ce privește repartizarea pe vârste între FM și SMF ($41,8 \pm 11,4$ ani vs $43,5 \pm 8,9$ ani), cu variații între 18-59 și 18-57 ani corespunzător. Pacienții majoritari fiind în grupul de la 30 al 50 ani, ceea ce corespunde și datelor literaturii.

În studiul nostru în ambele grupuri au prevalat femeile, totuși raportul femei/bărbați a fost de 15/1 (75 femei/5 bărbați) pentru FM și 3,8/1 (64 femei/16 bărbați) pentru SMF.

Tendențele constatate corespund datelor literaturii în care se precizează un raport de la 7/1 până la 20/1 în favoarea femeilor când vine vorba de fibromialgie. Acest raport este de 2/1 în cazul sindromului miofascial.

În ambele grupuri au prevalat persoanele căsătorite. Datele privind statutul social al pacienților cu fibromialgie sunt destul de contradictorii. În ambele loturi au prevalat persoanele cu studii medii speciale, urmate de cele cu studii superioare. Parțial acest fapt poate fi condiționat de domiciliul urban. Conform datelor literaturii, fibromialgia este diagnosticată mai frecvent printre locuitorii orașelor decât printre cei cu reședință rurală. Totuși, reședința rurală nu exclude acest diagnostic, o parte importantă fiind din zonele rurale.

Tentativa de a defini un grad de efort fizic ca factor de risc pentru dezvoltarea acestor maladii a revelat că în ambele grupuri au predominat persoanele cu efort fizic moderat, urmat la distanță de efortul fizic exagerat și fără influență a modului sedentar de viață. Efortul fizic și anumite tipuri de efort fizic (mișcărilor repetitive submaximale) sunt descrise în literatură ca predispozante pentru SMF. Totuși simpla precizare cu referire la efort fizic nu permite de a diferenția FM de SMF. Se pare că un rol important în dezvoltarea și perpetuarea sindromului dureros în ambele situații îl are profesarea unor ocupații care se încadrează în intelectuale, care implică un grad ridicat de responsabilitate și ca urmare o stare de stres și încordare cronice. Dar acestea au valoare similară în dezvoltarea FM și SMF, fiind puțin utili în diferențiere.

Din necesitatea de a colecta pacienți cu o evoluție cronică, ambele grupuri au inclus pacienți cu o durată foarte îndelungată a maladii ($63,5 \pm 43,08$ luni ($M \pm DS$) care s-a prezentat statistic semnificativ mai mare comparativ cu sindromul miofascial $46,79 \pm 39,33$ ($p=0,01$)). Durata FM a prevalat față de durata SMF. Ceea ce este susținut și de datele literaturii, pentru că în contextul FM nu se regăsește practic ideea vindecării. Nici-unul din tratamentele administrate nu aduce rezolvarea completă a simptomatologiei, pacienții relatând doar despre perioade de ameliorare. Situația este ceva diferită pentru SMF, care cunoaște rate destul de bune de rezolvare în formele sale acute.

Pentru ambele grupuri a fost specifică o evoluție ondulantă a maladii, cu scurte perioade de ameliorare și perioade de agravare îndelungate.

5.2 Factorii favorizanți pentru FM și SMF

În literatură se discută mai mulți factori favorizanți dezvoltării FM și SMF. În plus față de o predispoziție genetică, factorii extrinseci pot juca un rol în dezvoltarea FM, cum ar fi traumele fizice și stresorii psihosociali. Aceste acțiuni timpurii pot afecta expresia genelor și, prin urmare,

pot influența dezvoltarea FM [157] Experiențele din copilărie au fost legate de maladaptarea de lungă durată în circuitele nociceptive și de o creștere a sensibilității la durere la adulți [158].

La fel s-a demonstrat că există o asociere temporală bidirecțională între depresie și FM, crescând probabilitatea ca cele două să co-apară. Cortexul orbitofrontal medial și cerebelul au prezentat morfometrie modificată a substanței cenușii și albe la pacienții cu FM, iar volumul celei cenușii a fost corelat cu severitatea depresiei și hiperalgeziei [159]. Se presupune că factorii de mediu, în special stresul pe termen lung și experiențele traumatice modifică expresia genelor într-un mod care afectează răspunsurile neurofiziologice, care, la rândul lor, afectează modul în care sunt percepute atât durerea periferică, cât și cea centrală. În urma studiului nostru, noi susținem această presupunere de influență a stresului, deoarece am determinat astfel de exprimări clinic și la pacienții noștri.

Multiple centre științifice de cercetare au analizat ipoteza stresorilor fizici și efectul lor asupra scorurilor de durere pentru pacienții cu FM, comparativ cu controalele sănătoase. Ei au folosit mirosuri neplăcute urmate de aplicarea unui stimul termic și au cuantificat neplăcerea percepută. Constatările lor au sugerat că stresorii psihologici și psihosociali au înrăutățit în mod disproporționat percepția durerii și disconfortului la pacienții cu FM comparativ cu persoanele sănătoase [160].

Tulburările de somn sunt descrise clasic în cadrul procesului simptomatic de fibromialgie. Cu toate acestea, unele date raportate recent au generat ipoteza că astfel de tulburări pot fi incluse printre factorii cauzali ai acestei patologii, mai degrabă decât printre manifestările sale. Studiile publicate în ultimii ani au descris o corelație bidirecțională între tulburările de somn și durerea musculo-scheletică larg răspândită și chiar se pare că insomnia tinde să preceadă apariția durerii și are valoare predictivă în ceea ce privește debutul și persistența acesteia [161]. Studiile efectuate la subiecți sănătoși par, de asemenea, să arate că privarea de somn totală, parțială și specifică duce la hiperalgezie, o incidență crescută a durerii spontane și a modificărilor dispoziției, în special anxietate și depresie [162]. Unii savanți au emis ipoteza că dezvoltarea sau agravarea simptomelor somatice și psihiatrice este secundară discontinuității somnului, mai degrabă decât privării de somn [39][163]. În plus față de numărul de treziri, modelul ciclic alternativ este un instrument util pentru a analiza această discontinuitate, fapt confirmat și de rezultatele studiului nostru.

La fel studiul nostru a constatat și alți factori trigger favorizanți, care sunt: infecțiile care au precedat în jur de 1 lună debutul maladiei, stresul și suprarăcirea. Toți acești factori au avut rol în dezvoltarea FM. Analiza regresională demonstrând cert o asociere puternică. Cohen et al. relatează că în studiile de cohortă și transversale între 6% și 27% din pacienții cu fibromialgie

raportează un eveniment infecțios incitant. Rolul infecțiilor virale, bacteriene și a tratamentul acestor având implicații patogenetice în dezvoltarea și perpetuarea durerii cronice. Aspectul infecțiilor este mai puțin elucidat în literatura de specialitate pentru SMF, totuși în grupul nostru aceasta a fost unicul factor favorizant identificat.

Diagnosticul FM se bazează în prezent doar pe o evaluare clinică completă; până în 2010, s-a bazat pe criteriile ACR din 1990 cu cel puțin trei luni consecutive de sindrom algic și ”puncte tender” apreciate la palpare digitală. Noile criterii ACR au fost utilizate începând cu 2010 și se bazează pe doi parametri: indicele durerii difuze și scorul de severitate a simptomelor, atât somatice, cât și cognitive. Punctele tender și aprecierea pragului durerii de presiune sunt factori importanți pentru un examen clinic musculo-scheletal complet și pentru excluderea altor maladii. În 2016, criteriile anterioare au fost revizuite pentru a reduce probabilitatea unui diagnostic incorect. Cu toate acestea, variabilitatea fenotipică individuală și coexistența altor patologii pot duce la examinări clinice inadecvate pentru un diagnostic precis, ceea ce face imposibilă decizia criteriilor universale pentru această boală. În plus, nu există încă biomarkeri specifici și, prin urmare, cercetarea este îndreptată spre studierea de noi indicatori pentru diagnosticul obiectiv al indivizilor afectați prin identificarea factorilor genetici, de mediu și epigenetici care stau la baza fiziopatologiei FM.

În ambele grupuri a prevalat debutul insidios al maladiei, definit în studiul nostru drept debut pe parcursul a mai mult de 3 luni. Ambele grupuri au inclus pacienți cu o durată foarte îndelungată a maladiei, totuși durata FM a fost superioară duratei SMF ($63,5 \pm 43,08$ luni ($M \pm DS$), care s-a prezentat statistic semnificativ mai mare comparativ cu sindromul miofascial $46,79 \pm 39,33$ ($p=0,01$). În ambele grupuri s-a înregistrat o evoluție ondulantă a maladiei, cu scurte perioade de ameliorare și perioade de agravare îndelungate.

Acuzele la dureri în variate zone ale corpului au predominat vădit printre pacienții cu FM comparativ cu SMF, cei cu SMF având tendința să raporteze mai puțin zone dureroase, chiar și în situațiile cu mai multe localizări ale SMF. Fapt ce corespunde datelor literaturii și percepției FM drept o maladie cu durere difuză pe care pacienții o caracterizează drept durere în tot corpul. Atunci când adresăm pacientului întrebarea ”unde vă doare”, pacientul cu FM răspunde ”peste tot”. Desigur examenul fizic permite a identifica câteva zone dureroase, dar ele sunt localizate superior și inferior de talie, în partea stângă și dreaptă.

Punctele tender, la moment nu mai fac parte din criteriile diagnostice ale ACR pentru FM (2010, actualizate în 2016). Desigur identificarea acestora în număr minim de 11 din 18, impunea numite limitări în stabilirea diagnosticului și posibil ducea la subdiagnosticare, ceea ce aducea suferință limitând accesul la opțiunile terapeutice moderne. Însă abrogarea lor totală, ne

duce în altă extremă unde pacientul acuză durere musculară dar de fapt, aceasta nu se regăsește în timpul unui examen fizic. Una din opțiunile care permit o delimitare mai puțin strictă în funcție de numărul de PTen este Indicele Punctelor Tender. IPT acumulează un scor de la 11 la 72 cu valoare certă pentru diagnosticul de FM și un scor de 6-11 cu valoare la limită, un scor sub 6 exclude FM. Este cu adevărat binevenit implementarea acestui scor în practică, cel puțin a reumatologului deși ea face examenul pacientului mai laborios, ea permite de a discerne populația de fibromialgici de alte populații în care rolul durerii musculoscheletale propriu-zise este mai puțin relevant, respectiv acești pacienți necesitând alte abordări terapeutice. În urmă experienței acumulate în conduita pacienților cu FM, noi pledăm pentru utilizarea acestui scor mai pe larg în practica medicală.

Un alt moment de diferențiere este prezența bilaterală a acestor puncte. În totalitate, examenul Punctelor Tender a permis diferențierea FM de SMF.

SVA este un alt instrument care nu necesită investiții și poate fi ușor utilizat în practica zi de zi. Pacienții cu FM au raportat scoruri mai înalte ale SVA decât cei cu SMF în mediu, permițând concluzia că populația de FM de regulă raportează mai multă durere decât pacienții cu SMF. SVA analoga cere ca pacientul să poată trasa acea linie pentru a fi estimată. O alternativă plauzibilă acesteia este Scala Numerică Analogă. Pacientul este rugat să aprecieze cu o notă durerea, care poate fi fixată în examenul la vizita actuală a pacientului și urmărită în timp pentru a aprecia evoluția sub tratament a sindromului dureros. La bolnavii cu FM s-a remarcat o raportare mai înaltă a sindromului algic în funcție de somn, efort fizic, repaos sau perioada zilei, ei menționând agravarea durerilor după somn, în timpul efortului fizic, și cu recrudescențe nocturne. Spre deosebire de pacienții cu SMF, la care durerile se ameliorau după somn, după repaos și se agravau în mișcare. Pacienții cu FM au tins mai mult să raporteze senzația de durere drept periodică odată instalată, în timp ce pacienții cu SMF afirmă că durerea era avea caracter continuu. Doar o parte mică de pacienți cu SMF (33%) vs majoritatea celor cu FM (66%) au acuzat dureri nocturne. Deci durerea periodică, cu recrudescențe nocturne și matinale este caracteristică grupului de FM.

Dincolo de durerea musculară, pacientul cu FM vine cu o serie de simptome, unele încadrate în sindroame funcționale, satelite. Literatura descrie o serie de disfuncții vegetative și pentru pacienții cu SMF, în special hipersudorație și al. În studiul nostru prezența fatigabilității, durerilor articulare, cefaleei, scăderii memoriei, crampelor musculare în membre inferioare, concentrației scăzute, anxietății, depresiei, sindromului de intestin iritabil, cistitei interstiiale și sensibilității la rece era statistic semnificativ mai marcată în grupul de FM. Doar tulburările somnului, mișcărilor neliniștite ale picioarelor și amortelile și paresteziile deși au fost mai

frecvente în grupul de FM, nu au înregistrat diferențe statistic semnificative. Cea mai mare diferență a fost constatată pentru cistita interstițială și sindromul intestinului iritabil.

Redoarea matinală a fost un alt simptom care a înregistrat diferențe statistic semnificative în favoarea FM, în medie redoarea matinală a durat $19,75 \pm 18,14$ în grupul cu FM față de $8,93 \pm 9,40$, generând o diferență semnificativă statistic cu $p=0,00002$, variind de la 10-70 min pentru FM și 5-30 min pentru SMF.

5.3 Stresul oxidativ – o latură importantă în FM

Unul dintre factorii cruciali în patogeneza FM este stresul oxidativ. Datele recente au demonstrat o corelație între procesele prooxidative și sensibilizarea la durere la subiecții cu FM. În special, nivelul coenzimei Q10 (CoQ10) este redus și contribuie la disfuncția mitocondrială. Ca urmare, se observă scăderea potențialului membranei mitocondriale, creșterea activității superoxidului și sinteza excesivă a produselor de peroxidare a lipidelor [50]. În cele din urmă, apare mitofagia celulară, iar autofagia este detectată în celulele mononucleare la pacienții cu FM [163]. Într-o stare fiziologică, autofagia ar putea fi benefică, deoarece elimină organele celulare disfuncționale. Cu toate acestea, autofagia excesivă în FM poate promova leziuni celulare și prezintă riscuri mai mari de stres oxidativ [164].

Procesele prooxidative sunt, de asemenea, observate în țesutul cerebral. Datorită proporției mari de lipide, sistemul nervos central este cel mai vulnerabil la deteriorarea radicalilor liberi [165]. Reacțiile de peroxidare a lipidelor cresc sinteza markerilor de stres oxidativ, cum ar fi produșii hidroperoxizi și aldehidele, cum ar fi dialdehida malonică și alți reprezentanți ai oxidării [153]. S-a demonstrat că nivelurile produselor de peroxidare a lipidelor corelează pozitiv cu severitatea FM evaluată prin FIQ (Chestionarul de Impact al Fibromialgiei) [153]. Astfel, stresul oxidativ face parte de ceva timp din arealul de interese ale cercetătorilor în domeniul fibromialgiei, sindromului miofascial dar și a durerii cronice în sine. Evaluarea parametrilor stresului oxidativ a permis constatarea unor dezechilibre în ambele grupuri, fapt care a corespuns datelor literaturii. Grupul de FM s-a remarcat printr-o expresie mai semnificativă a peroxidării precoce și intermediare a lipidelor față de grupul cu SMF. DAM în grupul cu FM a fost mai ridicată față de SMF, indicând activitate pro-oxidantă mai marcată.

Multe date demonstrează un dezechilibru între oxidanți și antioxidanți la pacienții cu FM. Procesele prooxidative la pacienții cu FM sunt asociate cu variante genetice specifice, care participă la echilibrul oxidativ. De exemplu, funcționarea redusă a superoxid dismutazei (SOD), catalazei (CAT) și nicotinamide-adenin-dinucleotid-fosfat oxidazei (NADPH) corelează cu severitatea durerii și a fatigabilității (evaluată de FIQR). SOD reduce rapid și specific radicalii

superoxizi la peroxid de hidrogen (H_2O_2), în timp ce H_2O_2 este descompus în apă de CAT și glutathion peroxidază (GPx)[153]. În plus, la subiecții cu FM se observă o activitate enzimatică antioxidantă scăzută (CAT, SOD, glutathion reductazei (GR) și glutathion peroxidazei (GPx)) și creșterea oxidului nitric (NO) și DAM (un marker al peroxidării lipidelor). Enzimele antioxidante sunt asociate negativ cu severitatea simptomelor evaluate de FIQR ca funcționare generală, durere, stres psihologic și somn. În schimb, nivelurile markerilor de peroxidare a lipidelor prezintă o corelație pozitivă semnificativă cu FIQR.

Deși activitate prooxidantă în SMF părea mai înaltă, ea se echilibra prin valori similare ale activității anti-oxidante totale. Pe când la pacienții cu FM, activitatea antioxidantă totală era mai scăzută determinând un dezechilibru în favoarea celei pro-oxidante. Expresia catalazei serice precum și a oxidului nitric au fost mai joase în FM față de SMF. Totuși grupul cu FM s-a remarcat printr-un dezechilibru mai important în favoarea factorilor pro-oxidanți.

Un alt marker important prooxidant în FM, care este legat de senzația de durere, este nivelul oxidului nitric seric [166]. Un nivel crescut a fost depistat în studiile experimentale, dezvăluind că NO este un neurotransmițător crucial implicat în calea durerii spinale. Sensibilizarea acestor căi este legată de activarea sintetazei oxidului nitric (NOS), care determină creșterea ulterioară a NO [167].

Pe lângă mecanismele descrise mai sus, capacitatea de a elimina radicalii liberi este semnificativ scăzută în FM din cauza disfuncției mitocondriale [168], situație observată și în studiul nostru. În consecință, susceptibilitatea la stres oxidativ și disfuncție mitocondrială poate crește sinteza radicalilor liberi și mediază citokinele inflamatorii care pot juca un rol în generarea durerii [169]. Astfel, tratamentele care implică efecte antioxidante pot ajuta la ameliorarea manifestărilor dăunătoare ale FM.

Efectele benefice ale scăderii prooxidanților și creșterea capacității antioxidante trezesc multe interese în savanți. Studiile efectuate au confirmat că activitatea enzimatică antioxidantă redusă ar putea duce la stres oxidativ prin oxidarea conținutului de ADN și carbonilul proteic (marker general al oxidării proteinelor), care poate afecta starea de sănătate a pacienților cu FM [153].

În studiul nostru, în ambele grupuri expresia stresului oxidativ a corelat cu expresia sindromului dureros, exprimat prin IPT pentru FM și prin SVA pentru SMF. Stresul oxidativ fie ca este sau nu declanșator pentru FM și SMF, cu certitudine duce la perpetuarea sindromului dureros. Și ceea ce este mai important deschide căi pentru noi terapii o necesitate vitală, luând în considerație lipsa eficacității majorității opțiunilor terapeutice pentru FM.

SOD1 este responsabilă pentru transformarea anionului toxic superoxid (O^{2-}) în oxigen (O_2) și peroxid de hidrogen (H_2O_2). Mai târziu, H_2O_2 este descompus în apă de CAT și GPx. Oxidul nitric (NO) este produs de sintetaza oxidului nitric (NOS). Peroxinitritul ($ONOO^-$) este generat de oxidul nitric (NO) și anionul superoxid (O^{2-}) și influențează procesele creierului. NO este o moleculă de semnalizare a radicalilor liberi, care funcționează ca un relaxant muscular neted vascular, neurotransmițător și regulator imunitar, care determină sensibilizarea căii durerii spinării în fibromialgie. Capacitatea de a elimina radicalii liberi este semnificativ scăzută în FM din cauza disfuncției mitocondriale. Activitățile insuficiente ale enzimelor antioxidante și diminuarea capacității antioxidante totale în FM conduc la stres oxidativ prin oxidarea ADN-ului. Secreția scăzută de melatonină în timpul nopții este observată la pacienții cu FM cauzată de speciile reactive de oxigen. Melatonina are activitate potențială de curățare radicală și poate reduce stresul oxidativ. Scăderea secreției de melatonină provoacă dureri neuropatice și stimulează dezvoltarea sindromului fatigabilității cronice.

5.4 Valoarea studiului radiologic

O altă parte a planului de investigații a fost radiografia coloanei vertebrale și a zonelor articulare dureroase. În ambele grupuri pe radiografiile s-au regăsit date pentru spondiloza cervicală, toracică și lombară în proporții similare. Diferențe s-au înregistrat pentru polisteoatroză în grupul de FM. Posibil aceasta și fiind cauza inițială a instalării sindromului algic în acest subgrup. FM este considerată o boală comorbidă în maladiile reumatice și frecvența ei este crescută în ax-SpA ca și în alte boli reumatice [170].

La fel, una dintre cele mai importante imitații ale ax-SpA non-radiografice (nr-AxSpA) este FM. FM poate provoca supradiagnosticarea la pacienții cu dureri ale coloanei vertebrale. În plus, prezența FM poate determina clinicianul să supraestimeze activitatea bolii și, ca urmare, poate provoca supratratament la pacienții cu SpA. Coexistența FM la pacienții cu SpA poate modifica, de asemenea, răspunsul la tratament. Studiile au demonstrat că prezența FM afectează răspunsul la tratament. În mod contradictoriu, diagnosticarea greșită a nr-AxSpA ca FM poate provoca, de asemenea, întârzieri ale tratamentului și daune permanente. Din aceste motive, examenul radiografic este absolut necesar pentru excluderea unei eventuale SpA din moment ce studiul și-a propus să cerceteze pacienți fără maladiile inflamatorii reumatice.

5.5 Studiul electrofiziologic al FM

Unul din scopurile principale al prezentului studiu a fost de a explora mecanismele neuronale ale durerii și influența sa potențială asupra procesării stimulării algice la pacienții cu FM. Rezultatele ar putea fi rezumate după cum urmează: (1) pacienții cu FM au prezentat amplitudini posterioare reduse în procesarea stimulării dureroase; (2) spre deosebire de SMF modulațiile de așteptare detectate la pacienții cu FM a determinat sensibilitatea componentei P2, variind numai în funcție de intensitatea stimulării; și (3) măsurile comportamentale (percepția durerii și timpul reacției (TR)) au fost, totuși, modulate ca o funcție a semnalelor de anticipare a durerii în întregul eșantion de participanți, astfel încât indicii de durere au fost asociați cu o percepție mai mare a durerii și TR-uri mai lente.

Examenul electrofiziologic efectuat a fost relevant pentru SMF și nu pentru FM, la pacienți din grupul SMF depinzându-se modificări sugestive sau suspecte pentru atingere radiculară cervicală și lombară. Aceste date au corelat mai puternic cu modificările radiografice în grupul cu SMF pentru ambele localizări: cervicală și lombară, sugerând utilitatea acestui test diagnostic în abordarea pacientului cu durere cronică musculoscheletală și ca scop de diferențiere între FM și SMF. Pacienții cu SMF cu o probabilitate mai mare vor avea modificări la investigații electrofiziologice decât pacienții cu FM.

Valoarea de sensibilitate scăzută a fost raportată ca o componentă a potențialelor evocate, care reprezintă atenția anticipatorie, cuprinzând procesele de pregătire cognitivă și motorie, înainte de un eveniment iminent. Astfel se explică faptul relevanței examenului electrofiziologic în SMF și lipsa ei în FM. Mai multe studii au stabilit că predicția viitorilor stimuli nociceptivi implică recrutarea mecanismelor atenționale pentru reglarea durerii [151]. Astfel, așteptarea durerii sporește resursele atenționale direcționate către evenimentul viitor dureros, fiind reflectate ca amplitudini mai mari în devierile potențialelor anticipative, cum ar fi componentele analoge. Conform propunerilor teoretice privind hipervigilența la durere, ar fi de așteptat ca anticiparea crescută a durerii la pacienții cu FM să conducă la răspunsuri amplificate de procesare a durerii. În acest sens, mai multe constatări au evidențiat prezența activării augmentate a regiunilor creierului de procesare a durerii în timpul anticipării durerii la pacienții cu FM [151]. Discrepanțele observate între diferitele surse de dovezi experimentale ar putea fi derivate din variabilitatea procedurilor metodologice și experimentale privind manipularea speranței de durere, indiciilor despre debutul stimulării durerii, incertitudinea indiciilor predictivi ale durerii. Pe de altă parte, examinările electrofiziologice ar implica tehnici mai adecvate decât

alte metodologii neuroimagistice pentru a detecta în mod fiabil dinamica temporală a atenției anticipative asupra procesării durerii.

Absența unui indice predictiv de durere la pacienții cu FM face dificilă o interpretare adecvată și merită o analiză suplimentară. Dovezile experimentale limitate ale mecanismelor de așteptare a durerii la pacienții cu durere cronică sugerează o accelerare în anticiparea evenimentelor. În mod similar, au fost descrise disfuncțiile mecanismelor de percepere asociativă în fibromialgie. Învățarea din experiențele dureroase din trecut ne poate permite să ne ajustăm comportamentul și să răspundem adaptiv la noi evenimente dureroase. Prin urmare, deficiențele în învățarea asociativă ar putea deveni contextul instabil și imprevizibil, făcând foarte dificilă anticiparea durerii pentru o adaptare adecvată și ar putea juca un rol important în dezvoltarea și menținerea sindroamelor dureroase cronice. În conformitate cu aceasta, procesarea anormală a anticipării durerii în rezultatele noastre ar sugera o dizabilitate la pacienții cu FM, împiedicându-i să profite de indicii contextuali, care indică creșterea durerii sau ameliorarea ei. Mai mult, având în vedere că semnele psihofiziologice ale pregătirii motorii și cognitive ar reflecta efortul în desfășurare a mecanismelor de reglare cognitivă și a proceselor de copiere pentru a face față în mod adecvat evenimentelor dureroase.

În mod complementar, rezultatele comportamentale care implică percepții subiective ale durerii și TR au fost sensibile la doar la manipulările SMF. În ceea ce privește percepția durerii, rezultatele actuale susțin ideile despre modularea lor ca o consecință a proceselor anticipative. Toți pacienții cu SMF au raportat o percepție mai mare a durerii în timpul studiilor cu indicii de durere. Pe de altă parte, atât testele de durere, cât și cele incongruente care au dus la TR-ul, însă, conform datelor anterioare, studiile incongruente ar putea produce un efect de interferență (adică TR mai lungi) în procesarea evenimentelor somatosenzoriale și, prin urmare, ar putea afecta performanța comportamentală în SMF sau FM. Un astfel de efect ar fi mai interferent pentru pacienții care prezintă prejudecăți atenționale dureroase, așa cum se întâmplă de obicei în FM.

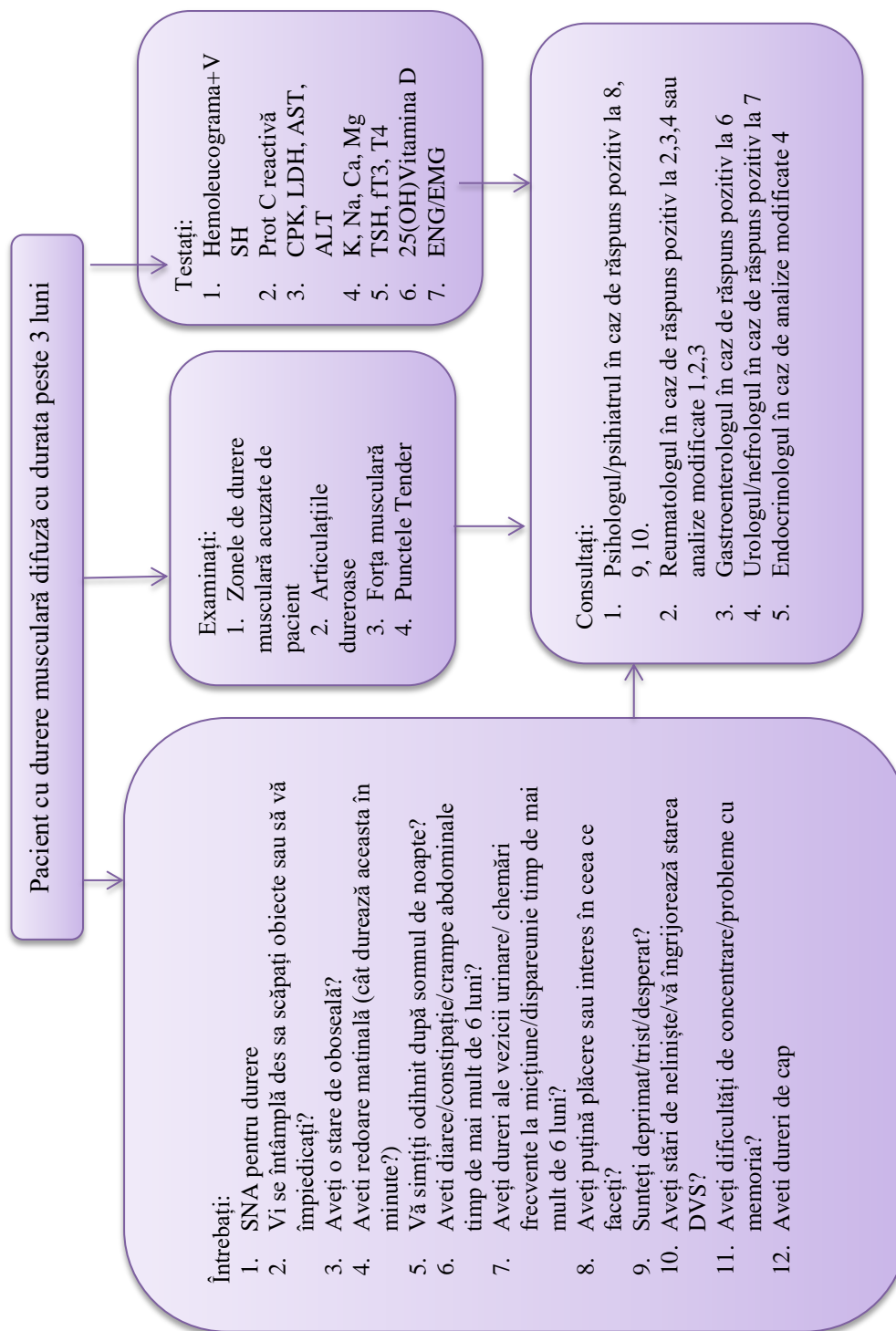


Fig. 5.1. Algoritmul recomandat pentru abordarea pacientului cu durere difuză musculoscheletală

CONCLUZII GENERALE

1. Studiul actual evidențiază o omogenitate între grupurile de pacienți cu fibromialgie (FM) vs. cu sindrom miofascial (SMF) din punct de vedere al vârstei ($41,87 \pm 11,49$ ani vs. $43,53 \pm 8,94$ ani), însă există diferențe semnificative în distribuția pe sexe în cele două grupuri (raport femei/bărbați FM 15/1 vs. SMF 4/1, $p=0,005$). Majoritatea pacienților din grupul FM au studii superioare (43,75%), în timp ce în grupul SMF a existat tendința de a avea preferențial studii medii speciale (43,75%). Nu s-au atestat diferențe statistice semnificative în distribuția pe naționalitate, statut social și obiceiuri alimentare.
2. Dintre factorii favorizanți identificați pentru ambele nozologii (FM vs. SMF), valoare statistic semnificativă au avut infecțiile cu aproximativ 1 lună până la debutul bolii ($\beta=0,950$, $p<0,001$ vs. $\beta=0,181$, $p<0,05$), însă factorii care permit diferențierea FM de SMF sunt stresul psihoemoțional ($\beta=0,822$, $p<0,001$) și suprarăcirea ($\beta=0,713$, $p<0,001$).
3. Pentru diagnosticul de FM pledează durerile agravate de efort fizic ($0,925 \pm 0,265$ vs. $0,600 \pm 0,493$ (M \pm SD), $p=0,000002$), cu recrudescențe nocturne ($0,663 \pm 0,476$ vs. $0,338 \pm 0,475840$ (M \pm SD), $p=0,000043$), și lipsa ameliorării acestora după somn ($0,525 \pm 0,502$ vs. $0,350 \pm 0,479$ (M \pm SD), $p=0,018$).
4. Coexistența fatigabilității (FM vs. SMF) ($0,850 \pm 0,35$ vs. $0,662 \pm 0,47$, $p=0,01033$), tulburărilor afective (depresia ($0,562 \pm 0,49$ vs. $0,325 \pm 0,47$, $p=0,0039$) și anxietatea ($0,837 \pm 0,37$ vs. $0,537 \pm 0,50$, $p=0,000122$)), tulburărilor cognitive (dificultăți de concentrare ($0,550 \pm 0,50$ vs. $0,325 \pm 0,47$, $p=0,0059$), scăderea memoriei ($0,787 \pm 0,41$ vs. $0,475 \pm 0,50$, $p=0,000046$)) și a sindroamelor funcționale (intestin iritabil ($0,500 \pm 0,50$ vs. $0,125 \pm 0,33$, $p=0,000$), cistita interstițială ($0,412 \pm 0,49$ vs. $0,100 \pm 0,30$, $p=0,000016$)) sunt caracteristice pacienților cu FM deopotrivă cu sensibilitatea exagerată la rece ($0,637 \pm 0,48$ vs. $0,325 \pm 0,47$, $p=0,000046$).
5. Pacienții cu fibromialgie (FM) prezintă un nivel statistic semnificativ mai ridicat al stresului oxidativ exprimat prin nivele ridicate ale dialdehidei malonice ($p<0,001$) și de peroxidare lipidică (precoce, intermediară și tardivă ($p<0,001$)) comparativ cu pacienții cu sindrom miofascial (SMF), confirmat și prin nivele mai înalte ale superoxid dismutazei, enzimă antioxidantă crescută compensator la stresul oxidativ ($p < 0,001$) în FM. Diferența în activitatea prooxidantă între grupuri nu este semnificativă statistic ($p>0,05$). Totodată, activitatea antioxidantă totală este mai scăzută semnificativ statistic

la pacienții cu FM comparativ cu SMF ($p < 0,05$), fapt confirmat și de nivelul semnificativ mai ridicat al catalazei la pacienții cu SMF ($p < 0,001$).

6. În FM markerii stresului oxidativ (oxidul nitric ($r=0,9$), superoxid dismutaza ($r=0,8$), peroxidarea lipidică intermediară ($r=0,7$) și dialdehida malonică serică ($r=0,6$)) au corelat statistic semnificativ cu intensitatea sindromului dureros exprimat prin Indicele Punctelor Tender (IPT). Corelații și mai puternice au fost constatate în grupul SMF pentru durerea exprimată pe SVA și markerii stresului oxidativ (superoxid dismutaza ($r=1,0$), oxidul nitric ($r=0,95$), catalaza ($r=0,79$), peroxidarea lipidică intermediară ($r=0,78$), și dialdehida malonică ($r=0,70$)).
7. Modificările electrofiziologice constatate sunt mai sugestive pentru diagnosticul de SMF, permițând o diferențiere dintre aceste două nozologii. Leziunile de tip radicular cervicale sunt mai frecvente la pacienții cu SMF comparativ cu cei cu FM ($0,30 \pm 0,46$ vs $0,13 \pm 0,34$, $t = -2,59$, $p < 0,0$). O situație similară a fost constatată pentru leziunile de tip radicular lombare în SMF vs. FM ($0,23 \pm 0,42$ vs. $0,08 \pm 0,28$, $t = -2,79$, $p < 0,01$).

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Actualmente, diagnosticul de FM nu este unul de excludere și se stabilește în baza Criteriilor de Diagnostic ACR2016. Totuși, pentru a evita situațiile în care se pierd ferestrele de oportunitate terapeutică în cazul maladiilor inflamatorii, endocrine sau infecțioase, pacienții trebuie supuși unui examen exhaustiv, inclusiv statutul autoimunității (ANA, Anti-SSa și Anti-SSb în cazul predominării simptomelor neurologice, Anti-ADNdc și Anti-Sm pentru un tablou clinic dominat de simptome constituționale, Anti-CCP și FR în caz de dureri articulare cu orar inflamator, Anti-Jo1 și Anti-Mi2 în caz de slăbiciune musculară), deficiențele de vitamine (vitamina D și vitaminele B5, B12), minerale (Mg, Ca, Na, K), tulburările hormonale (hipotiroidismul), precum și să fie exclusă prezența hepatitelor virale.
2. Pentru diferențierea FM de SMF, precum și de miopatiile inflamatorii este necesar examenul fizic musculo-scheletal, radiografic, ENMG, precum și aprecierea enzimelor musculare (creatin kinaza, LDH, aldolaza, ALT).
3. Tulburările afective reprezintă o comorbiditate importantă la pacienții cu durere cronică și necesită a fi evaluate prin intermediul testelor psihologice de screening (în special Beck și Hamilton) și referirea pentru consult la psiholog/psihiatru pentru abordarea acestui aspect.
4. Abordarea terapeutică atât a pacientului cu FM, cât și cu SMF ar trebui să includă și remedii cu potențial antioxidant. Aceasta va include sfaturi privind nutriția bogată în antioxidante, cum sunt fructele, legumele, peștele precum și administrarea suplimentelor antioxidante (vitaminele A, C, D, E, acidul lipoic, glutatiionul și CoQ10).
5. Tratamentul optim al fibromialgiei depinde de perioada de detectare precoce, este o sarcină multidisciplinară și trebuie efectuată de specialiști instruiți în acest domeniu. În scopul facilitării accesului pacienților cu FM la servicii de calitate, se recomandă organizarea unităților de tratament al durerii cronice.
6. Datele studiului nostru evidențiază necesitatea elaborării unui protocol de abordare a pacientului cu durere cronică musculoscheletală primară.

BIBLIOGRAFIE

1. WOLFE, F., CLAUW, D.J., FITZCHARLES, M-A., GOLDENBERG, D.L., KATZ, R.S., MEASE, P., et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 May;62(5):600–10.
2. WOLFE, F., CLAUW, D.J., FITZCHARLES, M-A., GOLDENBERG, D.L., HÄUSER, W., KATZ, R.L., et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Dec;46(3):319–29.
3. WOLFE, F., WALITT, B., RASKER, J.J., HÄUSER, W., Primary and secondary fibromyalgia are the same: The universality of polysymptomatic distress. *J Rheumatol*. 2019;46(2).
4. GALVEZ-SÁNCHEZ, C.M., REYES DEL PASO G.A., Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. *J Clin Med*. 2020 Apr 23;9(4).
5. SARZI-PUTTINI, P., GIORGI V., MAROTTO D., ATZENI F., Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. Vol. 16, *Nature Reviews Rheumatology*. 2020.
6. RAMÍREZ-TEJERO, J.A., Martínez-Lara E, Rus A, Camacho MV, Del Moral ML, Siles E. Insight into the biological pathways underlying fibromyalgia by a proteomic approach. *J Proteomics*. 2018;186.
7. CLAUW, D.J., Fibromyalgia: An Overview. *Am J Med*. 2009;122(12 SUPPL.).
8. HARTE, S.E., Harris R.E., Clauw D.J., The neurobiology of central sensitization. *J Appl Biobehav Res*. 2018 Jun 1;23(2).
9. SIRACUSA, R., PAOLA R. Di., CUZZOCREA S., IMPELLIZZERI, D., Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 9;22(8).
10. GRIEP, E.N., BOERSMA, J.W., DE KLOET, E.R., Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1993;20(3).
11. BRIETZKE, A.P., ANTUNES, L.C., CARVALHO, F., ELKIFURY, J., GASPARIN, A., SANCHES, P.R.S., et al. Potency of descending pain modulatory system is linked with peripheral sensory dysfunction in fibromyalgia. *Med (United States)*. 2019;98(3).
12. JANSSEN, L.P., MEDEIROS, L.F., DE SOUZA, A., DA SILVA, J., Fibromyalgia: A review of related polymorphisms and clinical relevance. *An Acad Bras Cienc*. 2021;93.

13. ALVAREZ, M.C., ALBUQUERQUE, M.L.L, NEIVA, H.P., CID, L., RODRIGUES, F, TEIXEIRA, D.S., et al. Exploring the Relationship between Fibromyalgia-Related Fatigue, Physical Activity, and Quality of Life. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 17;19(8).
14. BARTON, B., PEAT, J., *Medical Statistic:A guide to SPSS, Data analysis and Critical Appraisal*. BMJ Publ Gr Limited, used under licence by John Wiley Sons. 2014;(April):5–24.
15. COHEN, S.P., WANG, E.J., DOSHI, T.L., VASE, L, CAWCUTT, KA, TONTISIRIN, N., Chronic pain and infection: mechanisms, causes, conditions, treatments, and controversies. *BMJ Med*. 2022 Mar;1(1):e000108.
16. GROSU, O., BELÎI, N., ROTARU, L., CEPOI, D., ODOBESCU, S., Durerea cronică: clasificare, patofiziologie, management personalizat. 1st ed. Vol. 1. 2023. 0–358 p.
17. WOLFE, F., SMYTHE, H.A., YUNUS, M.B., BENNETT, R.M., BOMBARDIER, C., GOLDENBERG, D.L., et al. The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1990;33(2).
18. JONES, G.T., ATZENI, F., BEASLEY, M., FLÜß, E., SARZI-PUTTINI, P., MACFARLANE, G.J., The prevalence of fibromyalgia in the general population: A comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2).
19. BRANCO, J.C., BANNWARTH, B., FAILDE, I., ABELLO CARBONELL, J, BLOTMAN, F., SPAETH, M., et al. Prevalence of fibromyalgia: A survey in five European countries. Vol. 39, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2010.
20. QUEIROZ, L.P., *Worldwide Epidemiology of Fibromyalgia*. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(8).
21. LACHAINE, J., BEAUCHEMIN, C., LANDRY, P.A., Clinical and economic characteristics of patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain*. 2010;26(4).
22. BERGER, A., DUKES, E., MARTIN, S., EDELSBERG, J., OSTER, G., Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pract*. 2007;61(9).
23. KNIGHT, T., SCHAEFER, C., CHANDRAN, A., Zlateva, G., Winkelmann, A., PERROT, S., Health-resource use and costs associated with fibromyalgia in France, Germany, and the United States. *Clin Outcomes Res*. 2013;5(1).
24. LACASSE, A., BOURGAULT, P., CHOINIÈRE, M., Fibromyalgia-related costs and loss of productivity: A substantial societal burden. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1).
25. GUYMER, E.K., LITTLEJOHN, G.O., BRAND, C.K., KWIATEK, RA. Fibromyalgia

- onset has a high impact on work ability in Australians. *Intern Med J.* 2016;46(9).
26. GARCÍA RODRÍGUEZ, D.F., ABUD MENDOZA, C., *Physiopathology of fibromyalgia.* *Reumatol Clin.* 2020;16(3).
 27. RUSSELL, I.J., ORR, M.D., LITTMAN, B., VIPRAIO, G.A., ALBOUKREK, D., MICHALEK, J.E., et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance p in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1994;37(11).
 28. CLAUW, D.J., *Fibromyalgia: Update on mechanisms and management.* Vol. 13, *Journal of Clinical Rheumatology.* 2007.
 29. RUS, A., MOLINA, F., DEL MORAL, M.L, RAMÍREZ-EXPÓSITO, M.J., MARTÍNEZ-MARTOS, J.M., *Catecholamine and Indolamine Pathway: A Case–Control Study in Fibromyalgia.* *Biol Res Nurs.* 2018;20(5).
 30. WATKINS, L.R., HUTCHINSON, M.R., RICE, K.C., MAIER, SF., *The “Toll” of Opioid-Induced Glial Activation: Improving the Clinical Efficacy of Opioids by Targeting Glia.* Vol. 30, *Trends in Pharmacological Sciences.* 2009.
 31. GALVEZ-SÁNCHEZ, C.M., LADRÓN DE GUEVARA, C.M., MONTORO, C.I., FERNÁNDEZ-SERRANO, M.J., DUSCHEK, S., REYES DEL PASO, G., *Cognitive deficits in fibromyalgia syndrome are associated with pain responses to low intensity pressure stimulation.* *PLoS One.* 2018;13(8).
 32. WIKNER, J., HIRSCH, U., WETTERBERG, L., RÖJDMARK, S., *Fibromyalgia - A syndrome associated with decreased nocturnal melatonin secretion.* *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49(2).
 33. CAUMO, W., HIDALGO, M.P., SOUZA, A., TORRES, ILS, ANTUNES, L.C., *Melatonin is a biomarker of circadian dysregulation and is correlated with major depression and fibromyalgia symptom severity.* *J Pain Res.* 2019;12.
 34. MOLDOFSKY, H., *The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes.* Vol. 75, *Joint Bone Spine.* 2008.
 35. CHOY, E. *The role of sleep in pain and fibromyalgia.* Vol. 11, *Nature Reviews Rheumatology.* 2015.
 36. HÄUSER, W., FITZCHARLES, M.A., *Facts and myths pertaining to fibromyalgia.* *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(1).
 37. CEKO, M., BUSHNELL, M.C., GRACELY, R.H., *Neurobiology underlying fibromyalgia symptoms.* Vol. 2012, *Pain Research and Treatment.* 2012.
 38. GRAYSTON, R., CZANNER, G. et al. *A systematic review and meta-analysis of the*

- prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(5).
39. OUDEJANS, L., He, X., NIESTERS, M., DAHAN, A., BRINES, M., VAN VELZEN, M., Cornea nerve fiber quantification and construction of phenotypes in patients with fibromyalgia. *Sci Rep.* 2016;6.
 40. RAMÍREZ, M., MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L.A., HERNÁNDEZ-QUINTELA, E., VELAZCO-CASAPÍA, J., VARGAS, A., MARTÍNEZ-LAVÍN, M., Small fiber neuropathy in women with fibromyalgia. An in vivo assessment using corneal confocal bio-microscopy. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(2).
 41. CARO, X., GALBRAITH R., WINTER, E. Is there peripheral large nerve involvement in fibromyalgia? A systematic EMG/Nerve conduction study evaluation of 55 consecutive FM patients. *Arthritis Rheumatol [Internet].* 2015;67(SUPPL. 10).
 42. REYES-MANZANO, C.F., LERMA, C., ECHEVERRÍA, J.C., MARTÍNEZ-LAVIN, M., MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L.A., INFANTE, O., et al. Multifractal analysis reveals decreased non-linearity and stronger anticorrelations in heart period fluctuations of fibromyalgia patients. *Front Physiol.* 2018;9(AUG).
 43. CEPOI-BULGAC, D. Utilizarea chestionarului COMPASS 31 pentru aprecierea disfuncției autonome la pacienții cu fibromialgie. Materialele al III-lea Congres al Medicilor Interniști din Republica Moldova cu Participare Internațională, Republica Moldova, Chișinău, 24-25 octombrie 2017. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* Chișinău, 2017, 3(73), pp. 81-85. ISSN 2587-3873.
 44. CEPOI-BULGAC, D., GROPPA L., DESEATNICOVA E., PASCARI-NEGRESCU A. Rolul unor enzime oxidative și anti-oxidative și expresia sindromului dureros și fibromialgie. *Bul Acad Științe a Mold Științe Medicale.* 2017 Jul 1;55(3):71–5.
 45. TUZCU, A., BAYKARA, R.A., ALIŞIK, M., OMMA, A., ACET, G.K., DOGAN, E., et al. Alteration of Thiol-Disulfide Homeostasis in Fibromyalgia Syndrome. *Acta medica (Hradec Kral.* 2019;62(1).
 46. LÓPEZ-SOLÀ, M., PUJOL, J., WAGER, T.D., GARCIA-FONTANALS, A., BLANCO-HINOJO, L., GARCIA-BLANCO, S., et al. Altered functional magnetic resonance imaging responses to nonpainful sensory stimulation in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(11).
 47. LÓPEZ-SOLÀ, M., WOO, C.W., PUJOL, J., DEUS, J., HARRISON, B.J., MONFORT, J., et al. Towards a neurophysiological signature for fibromyalgia. *Pain.* 2017;158(1).
 48. GENTILE, E., RICCI, K., DELUSSI, M., BRIGHINA, F., DE TOMMASO, M., Motor

- cortex function in fibromyalgia: A study by functional near-infrared spectroscopy. *Pain Res Treat.* 2019;2019.
49. REYES DEL PASO, G.A., MONTORO, C.I., DUSCHEK, S., SCHUEPBACH, D., GANDARILLAS, M., Cerebral blood flow variability in fibromyalgia syndrome: Relationships with emotional, clinical and functional variables. *PLoS One.* 2018;13(9).
 50. ARNOLD, L.M., HUDSON JI, HESS, E.V., WARE, A.E., FRITZ, D.A., AUCHENBACH, M.B., et al. Family Study of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3).
 51. MARKKULA, R., JÄRVINEN, P., LEINO-ARJAS, P., KOSKENVUO, M., KALSO, E., KAPRIO, J. Clustering of symptoms associated with fibromyalgia in a Finnish Twin Cohort. *Eur J Pain.* 2009;13(7).
 52. D'AGNELLI, S., ARENDT-NIELSEN, L, GERRA, M.C., ZATORRI, K., BOGGIANI, L., BACIARELLO, M., et al. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. Vol. 15, *Molecular Pain.* 2019.
 53. ARNOLD, L.M., FAN, J., RUSSELL, I.J., YUNUS M.B., KHAN M.A., KUSHNER, I., et al. The fibromyalgia family study: A genome-wide linkage scan study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(4).
 54. ZHANG, Z, FENG, J., MAO, A., Le K., PLACA, D La, WU, X., et al. SNPs in inflammatory genes CCL11, CCL4 and MEFV in a fibromyalgia family study. *PLoS One.* 2018;13(6).
 55. LEE C., LIPTAN G., KANTOROVICH S., SHARMA M., BRENTON A.. Association of catechol-O-methyltransferase single nucleotide polymorphisms, ethnicity, and sex in a large cohort of fibromyalgia patients. *BMC Rheumatol.* 2018;2(1).
 56. RUGGIERO, V., ERA, B., CACACE, E., MOLIN, L., CORDA, M., FAIS, A., et al. A preliminary study on serum proteomics in fibromyalgia syndrome. Vol. 52, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2014.
 57. MALATJI, B.G., MASON, S., MIENIE, L.J., WEVERS, R.A., MEYER, H., VAN REENEN, M., et al. The GC–MS metabolomics signature in patients with fibromyalgia syndrome directs to dysbiosis as an aspect contributing factor of FMS pathophysiology. *Metabolomics.* 2019;15(4).
 58. MENDIETA, D., LA CRUZ-AGUILERA, D.L., DE BARRERA-VILLALPANDO, M.I., BECERRIL-VILLANUEVA, E., ARREOLA, R., HERNÁNDEZ-FERREIRA, E., et al. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. *J*

- Neuroimmunol. 2016;290.
59. MALHOTRA, D., SAXENA, A.K., DAR, S.A., KUMAR, V., NASARE, N., TRIPATHI, A.K., et al. Evaluation of cytokine levels in fibromyalgia syndrome patients and its relationship to the severity of chronic pain. *J Musculoskelet Pain*. 2012;20(3).
 60. PERNAMBUCO, A.P., SCHETINO, L.P.L., ALVIM, C.C., MURAD, C.M., DE SOUZA, V., DE SOUZA COTA CARVALHO, L., et al. Increased levels of il-17a in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(SUPPL.79).
 61. METYAS, S., SOLYMAN, J., ARKFELD, D., Inflammatory Fibromyalgia: Is it Real? *Curr Rheumatol Rev*. 2015;11(1).
 62. KÖTTER, I., NEUSCHELER, D., GÜNAYDIN, I., WERNET, D., KLEIN, R. Is there a predisposition for the development of autoimmune diseases in patients with fibromyalgia? Retrospective analysis with long term follow-up. *Rheumatol Int*. 2007;27(11).
 63. WALLACE, D.J., HALLEGUA, D.S., Fibromyalgia: The gastrointestinal link. Vol. 8, *Current Pain and Headache Reports*. 2004.
 64. TOMASELLO, G., MAZZOLA, M., BOSCO V., TOMASELLO G., DAMIANI P., SINAGRA E., et al. Intestinal dysbiosis and hormonal neuroendocrine secretion in the fibromyalgic patient. *Biomed Pap*. 2018;164(4).
 65. CLAUW D.J. Fibromyalgia: A clinical review. Vol. 311, *JAMA*. 2014.
 66. CLAUW D.J., ARNOLD LM, McCARBERG BH. The science of fibromyalgia. Vol. 86, *Mayo Clinic Proceedings*. 2011.
 67. ARNOLD L.M., CROFFORD L.J., MARTIN S.A., YOUNG J.P., SHARMA U. The effect of anxiety and depression on improvements in pain in a randomized, controlled trial of pregabalin for treatment of fibromyalgia. *Pain Med*. 2007;8(8).
 68. GOESLING J., CLAUW D.J., HASSETT A.L. Pain and depression: An integrative review of neurobiological and psychological factors. Vol. 15, *Current Psychiatry Reports*. 2013.
 69. DAILEY, D.L., KEFFALA, V.J., SLUKA, K.A. Do cognitive and physical fatigue tasks enhance pain, cognitive fatigue, and physical fatigue in people with fibromyalgia? *Arthritis Care Res*. 2015;67(2).
 70. HAUSTEINER-WIEHLE, C., HENNINGSEN, P. Irritable bowel syndrome: Relations with functional, mental, and somatoform disorders. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20).
 71. BENNETT, R.M., FRIEND, R., MARCUS, D., BERNSTEIN, C., HAN, B.K., YACHOU, R., et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: Validation of the modified 2010 preliminary American college of rheumatology criteria and the

- development of alternative criteria. *Arthritis Care Res.* 2014;66(9).
72. GIUSTI, E.M., CASTELNUOVO, G., MOLINARI, E. Differences in Multidisciplinary and Interdisciplinary Treatment Programs for Fibromyalgia: A Mapping Review. Vol. 2017, *Pain Research and Management.* 2017.
 73. ARNOLD, L.M. Biology and therapy of fibromyalgia. New therapies in fibromyalgia. Vol. 8, *Arthritis Research and Therapy.* 2006.
 74. GARCÍA-RÍOS, M.C., NAVARRO-LEDESMA, S., TAPIA-HARO, R.M., TOLEDANO-MORENO, S., CASAS-BARRAGÁN, A., CORREA-RODRÍGUEZ, M., et al. Effectiveness of health education in patients with fibromyalgia: A systematic review. Vol. 55, *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine.* 2019.
 75. PEARSON, J., WHALE, K., WALSH, N.E., DERHAM, S., RUSSELL J., CRAMP, F. Fibromyalgia Self-Management: Mapping the behaviour change techniques used in a practice-based programme. *Musculoskeletal Care.* 2020;18(3).
 76. MACFARLANE, G.J., KRONISCH, C., DEAN, L.E., ATZENI, F., HÄUSER, W., FLUB, E., et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017 Feb 1;76(2):318–28.
 77. SCHREPF, A., HARTE, S.E., MILLER, N., FOWLER, C., NAY C., WILLIAMS, D.A., et al. Improvement in the Spatial Distribution of Pain, Somatic Symptoms, and Depression After a Weight Loss Intervention. *J Pain.* 2017;18(12).
 78. BUSCH, A.J., BARBER, K., OVEREND, T.J., PELOSO, PMJ, SCHACHTER, C.L. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007.
 79. O'DWYER, T., MAGUIRE, S., MOCKLER, D., DURCAN, L., WILSON, F. Behaviour change interventions targeting physical activity in adults with fibromyalgia: a systematic review. *Rheumatology International.* 2019.
 80. BJØRKLUND, G., DADAR, M., CHIRUMBOLO, S., AASETH, J. Fibromyalgia and nutrition: Therapeutic possibilities? Vol. 103, *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2018.
 81. PAGLIAI, G., GIANGRANDI, I., DINU, M., SOFI, F., COLOMBINI, B. Nutritional interventions in the management of fibromyalgia syndrome. Vol. 12, *Nutrients.* 2020.
 82. CLAUW, D.J. Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s). Vol. 29, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology.* 2015.
 83. HÄUSER, W., PETZKE, F., ÜEYLER, N., SOMMER, C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: A

- systematic review with meta-analysis. *Rheumatology*. 2011;50(3).
84. HÄUSER, W., WOLFE, F., TÖLLE, T., ÜÇEYLER, N., SOMMER, C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis. Vol. 26, *CNS Drugs*. 2012.
 85. HÄUSER, W., URRÚTIA, G., TORT, S., ÜÇEYLER, N., WALITT, B. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
 86. LUNN, M., HUGHES, R., WIFFEN, P.J. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Vol. 2014, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014.
 87. CALANDRE, E.P., RICO-VILLADEMOROS, F., SLIM, M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. Vol. 16, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2015.
 88. PICKERING, G., MACIAN, N., DELAGE, N., PICARD, P., CARDOT, J.M., SICKOUT-ARONDO, S., et al. Milnacipran poorly modulates pain in patients suffering from fibromyalgia: A randomized double-blind controlled study. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12.
 89. ÜÇEYLER, N., SOMMER, C., WALITT, B., HÄUSER, W. Anticonvulsants for fibromyalgia. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017.
 90. COOPER, T.E., DERRY, S., WIFFEN, P.J., MOORE, R.A. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017.
 91. ALCIATI, A., ATZENI, F., MASALA, I.F., CIRILLO, M., SCIORTINO, D., PERNA, G., et al. Controlled-release pregabalin in the treatment of fibromyalgia. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(8).
 92. TOFFERI, J.K., JACKSON, J.L., O'MALLEY, P.G. Treatment of Fibromyalgia with Cyclobenzaprine: A Meta-Analysis. Vol. 51, *Arthritis Care and Research*. 2004.
 93. GIOVANNITTI, J.A., THOMS, S.M., CRAWFORD, J.J. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: A review of current clinical applications. *Anesth Prog*. 2015;62(1).
 94. SEE, S., GINZBURG, R. Choosing a skeletal muscle relaxant. Vol. 78, *American Family Physician*. 2008.
 95. LITTLEJOHN, G.O., GUYMER, E.K., NGIAN, G.S. Is there a role for opioids in the treatment of fibromyalgia? *Pain Manag*. 2016;6(4).
 96. HARRIS, R.E., CLAUW, D.J., SCOTT, D.J., MCLEAN, S.A., Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central μ -opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci*. 2007;27(37).

97. KIM, P.S., FISHMAN, M.A. Low-Dose Naltrexone for Chronic Pain: Update and Systemic Review. Vol. 24, *Current Pain and Headache Reports*. 2020.
98. PAINTER, J.T., CROFFORD, L.J. Chronic opioid use in fibromyalgia syndrome: A clinical review. Vol. 19, *Journal of Clinical Rheumatology*. 2013.
99. DI FRANCO, M., IANNUCELLI, C., ATZENI, F., CAZZOLA, M., SALAFFI, F., VALESINI, G., et al. Pharmacological treatment of fibromyalgia. Vol. 28, *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2010.
100. WALITT, B., KLOSE, P., ÜÇEYLER, N., PHILLIPS, T., HÄUSER, W. Antipsychotics for fibromyalgia in adults. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016.
101. ANAYA, H., ORTIZ, M., VALENCIA, D., Ribero O. Efficacy of cannabinoids in fibromyalgia: A literature review. Vol. 49, *Colombian Journal of Anesthesiology*. 2021.
102. GIORGI, V., BONGIOVANNI, S., ATZENI, F., MAROTTO, D., SALAFFI, F., SARZI-PUTTINI, P. Adding medical cannabis to standard analgesic treatment for fibromyalgia: a prospective observational study. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(1).
103. BERNARDY, K., KLOSE, P., WELSCH, P., HÄUSER, W. Efficacy, acceptability and safety of cognitive behavioural therapies in fibromyalgia syndrome – A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 22, *European Journal of Pain (United Kingdom)*. 2018.
104. JACOBS, H., BOCKAERT, M., BONTE, J., D’HAESE, M., DEGRANDE, J., DESCAMPS, L., et al. The Impact of a Group-Based Multidisciplinary Rehabilitation Program on the Quality of Life in Patients with Fibromyalgia: Results from the QUALIFIBRO Study. *J Clin Rheumatol*. 2020;26(8).
105. PERROT, S., RUSSELL, I.J. More ubiquitous effects from non-pharmacologic than from pharmacologic treatments for fibromyalgia syndrome: A meta-analysis examining six core symptoms. Vol. 18, *European Journal of Pain (United Kingdom)*. 2014.
106. SHAH, J.P., THAKER, N., HEIMUR, J., AREDO, J.V., SIKDAR, S, GERBER, L. Myofascial trigger points then and now: A historical and scientific perspective. Vol. 7, *PM and R. Elsevier Inc.*; 2015. p. 746–61.
107. FLECKENSTEIN, J., ZAPS, D., RÜGER, L.J., LEHMEYER, L., FREIBERG, F., LANG, P.M., et al. Discrepancy between prevalence and perceived effectiveness of treatment methods in myofascial pain syndrome: Results of a cross-sectional, nationwide survey [Internet]. 2010. Available from: www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.
108. SKOVRON, M.L. Epidemiology of low back pain. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1992;6(3):559–73.

109. DOMMERHOLT, J., HOOKS, T., FINNEGAN, M., GRIEVE, R.A. Critical overview of the current myofascial pain literature - March 2016. *J Bodyw Mov Ther* [Internet]. 2016;20(2):397–408. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbmt.2016.02.015>
110. SAXENA, A., CHANSORIA, M., TOMAR, G., KUMAR, A. Myofascial pain syndrome: An overview. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2015;29(1):16–21.
111. PARTANEN, J.V., OJALA, T.A., AROKOSKI, J.P.A. Myofascial syndrome and pain: A neurophysiological approach. *Pathophysiology*. 2010 Feb;17(1):19–28.
112. MENSE, S., SIMONS, D. JR. *Muscle Pain: Understanding Its Nature, Diagnosis and Treatment*. Lippincott Williams & Wilkins, 1 Jan. 2001, 385 p.
113. WELLER, J.L., COMEAU, D., OTIS, JAD. Myofascial Pain. *Semin Neurol*. 2018;38(6):640–3.
114. FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C., DOMMERHOLT, J. International consensus on diagnostic criteria and clinical considerations of myofascial trigger points: A delphi study. *Pain Med (United States)*. 2018;19(1):142–50.
115. JIN, F., GUO, Y., WANG, Z., BADUGHAISH, A., PAN, X., ZHANG, L., et al. The pathophysiological nature of sarcomeres in trigger points in patients with myofascial pain syndrome: A preliminary study. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2020;24(10):1968–78.
116. STECCO, A., GESI, M., STECCO, C., STERN, R. Fascial components of the myofascial pain syndrome topical collection on myofascial pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(8).
117. DEVEREUX, F., O'ROURKE, B., BYRNE, P.J., BYRNE, D., KINSELLA, S. EFFECTS OF MYOFASCIAL TRIGGER POINT RELEASE ON POWER AND FORCE PRODUCTION IN THE LOWER LIMB KINETIC CHAIN. *J Strength Cond Res*. 2019 Sep 1;33(9):2453–63.
118. DUARTE, F., HURTIG, M., CLARK, A., SIMPSON, J., SRBELY, J.Z. Association between naturally occurring spine osteoarthritis in geriatric rats and neurogenic inflammation within neurosegmentally linked skeletal muscle. *Exp Gerontol* [Internet]. 2019;118(August 2018):31–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.01.002>
119. VULFSONS, S., MINERBI, A. The Case for Comorbid Myofascial Pain—A Qualitative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jul 17;17(14):5188.
120. CUMMINGS, M., BALDRY, P. Regional myofascial pain: diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Apr;21(2):367–87.
121. SIMONS, D.G., TRAVELL, J.G. SL. *Myofascial Pain and Dysfunction* [Internet]. 1999. <https://www.google.com/books?hl=en&lr=&id=sU0XupX7DGsC&oi=fnd&pg=PA1&dq>

- =Simons+DG,+Travell+JG,+Simons+L.+Travell+Simons'+myofascial+pain+and+dysfunction:+the+trigger+point>manual.+2+ed.+Vol.+1,+Upper+half+of+the+body.+1999,+Baltimore:+Williams+%26+Wilkins
122. DASGUPTA, B., CIMMINO, M.A., KREMERS, H.M., SCHMIDT, W.A., SCHIRMER, M., SALVARANI, C., et al. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2012 Apr;64(4):943–54.
 123. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2015 Feb 10. PMID: 25695122..
 124. LUNDBERG, I.E., TJÄRNLUND, A., BOTTAI, M., WERTH, V.P., PILKINGTON, C., VISSER, M de, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis.* 2017 Dec;76(12):1955–64.
 125. BORG-STEIN, J., IACCARINO, M.A. Myofascial Pain Syndrome Treatments. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2014 May;25(2):357–74.
 126. LABIANCA, R., SARZI-PUTTINI, P., ZUCCARO, S.M., CHERUBINO, P., VELLUCCI, R., FORNASARI, D. Adverse effects associated with non-opioid and opioid treatment in patients with chronic pain. Vol. 32, *Clinical Drug Investigation.* 2012.
 127. FISHBAIN, D. Evidence-based data on pain relief with antidepressants. *Ann Med.* 2000;32(5).
 128. WIFFEN, P.J, DERRY, S., BELL, R.F., RICE, A.S., TÖLLE, T.R., PHILLIPS, T., et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 9;2020(2).
 129. ZUCCARO, S.M., VELLUCCI, R., SARZI-PUTTINI, P., CHERUBINO, P., LABIANCA, R., FORNASARI, D. Barriers to pain management: Focus on opioid therapy. Vol. 32, *Clinical Drug Investigation.* 2012.
 130. WU, Z., XU, G., XIONG, J., ZUO, Z., YU, X., XIE, Q. Moxibustion therapy on myofascial pain syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2020 Nov 13;99(46):e22342.
 131. FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C., NIJS, J. Trigger point dry needling for the treatment of myofascial pain syndrome: current perspectives within a pain neuroscience paradigm. *J Pain Res.* 2019 Jun;Volume 12:1899–911.
 132. CAO, Q.W., PENG, B.G, WANG, L., HUANG, Y.Q., JIA, D.L., JIANG, H., et al. Expert

- consensus on the diagnosis and treatment of myofascial pain syndrome. *World J Clin Cases*. 2021;9(9):2077–89.
133. METIN ÖKMEN B., ÖKMEN, K., ALTAN, L. Comparison of the Efficiency of Ultrasound-Guided Injections of the Rhomboid Major and Trapezius Muscles in Myofascial Pain Syndrome: A Prospective Randomized Controlled Double-blind Study. *J Ultrasound Med*. 2018 May;37(5):1151–7.
 134. NOUGED, E., DAJANI, J., KU, B., AL-ERYANI, K., PADILLA, M., ENCISO, R. Local Anesthetic Injections for the Short-Term Treatment of Head and Neck Myofascial Pain Syndrome: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Oral Facial Pain Headache*. 2019 Apr;33(2):183–98.
 135. LUGO, L.H., GARCÍA, H.I., ROGERS, H.L., PLATA, J.A. Treatment of myofascial pain syndrome with lidocaine injection and physical therapy, alone or in combination: a single blind, randomized, controlled clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Dec 24;17(1):101.
 136. DIEP, D., KO, J., LAN, J., KOPROWICZ, K.T, KO, G. Benefits, Safety, and Adjunct Modality Prevalences of Long-Term Botulinum Toxin Injections for Cervical Dystonia and Myofascial Neck Pain: A Retrospective Cohort Study. *J Pain Res*. 2020 Jun;Volume 13:1297–304.
 137. RAEISSADAT, S.A., RAYEGANI, S.M., SADEGHI, F., RAHIMI DEHGOLAN, S. Comparison of ozone and lidocaine injection efficacy vs dry needling in myofascial pain syndrome patients. *J Pain Res*. 2018 Jun;Volume 11:1273–9.
 138. GUDUMAC, V., TAGADIUC, O., RÎVNEAC, V., SARDARI, V., PANTEA, V., ANDRONACHE, L., ș.a. *Investigații biochimice. Elaborare metodică. Micrometode. Vol. II*. 2010. Chisinau: Elena-Vi; 2010. 97 p.
 139. RUSSELL, I.J. *Fibromyalgia Syndrome: Diagnosis, Pathogenesis, and Management*. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 1997 Feb;8(1):213–26.
 140. BURCKHARDT, C.S, CLARK, S.R., BENNETT, R.M. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol*. 1991;18(5):728–33.
 141. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013 Nov 27;310(20):2191–4.
 142. AGUGLIA, A., SALVI, V., MAINA, G., ROSSETTO, I., AGUGLIA, E. Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: Comorbidity and clinical correlates. *J Affect Disord*. 2011 Feb 1;128(3):262–6.
 143. MARANGELL, L.B., CLAUW, D.J., CHOY, E., WANG, F., SHOEMAKER, S., BRADLEY, L., et al. Comparative pain and mood effects in patients with comorbid

- fibromyalgia and major depressive disorder: Secondary analyses of four pooled randomized controlled trials of duloxetine. *Pain*. 2011 Jan;152(1):31–7.
144. KATO, K., SULLIVAN, P.F., EVENGÅRD, B., PEDERSEN, N.L. Importance of genetic influences on chronic widespread pain. *Arthritis Rheum*. 2006 May 27;54(5):1682–6.
 145. GRACEY, R.H., CEKO, M., BUSHNELL, M.C. Fibromyalgia and depression. *Pain Res Treat*. 2012;2012:486590.
 146. MALETIC, V. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Front Biosci*. 2009;14(1):5291.
 147. THIEME, K., TURK, D.C., FLOR, H. Comorbid Depression and Anxiety in Fibromyalgia Syndrome: Relationship to Somatic and Psychosocial Variables. *Psychosom Med*. 2004 Nov;66(6):837–44.
 148. VALKO, M., LEIBFRITZ, D., MONCOL, J., CRONIN, M., MAZUR M., TELSER J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007 Jan;39(1):44–84.
 149. EISINGER, J., GANDOLFO, C., ZAKARIAN, H., AYAVOU, T. Reactive Oxygen Species, Antioxidant Status and Fibromyalgia. *J Musculoskelet Pain*. 1997 Jan 16;5(4):5–15.
 150. ABLIN, J.N., SHTROZBERG, S. The Clinical Spectrum of Fibromyalgia and Its Treatment: An Overview. In: *Fibromyalgia Syndrome*. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 119–30.
 151. FITZCHARLES, M-A., PERROT, S., HÄUSER, W. Comorbid fibromyalgia: A qualitative review of prevalence and importance. *Eur J Pain*. 2018 Oct 22;22(9):1565–76.
 152. FATABHOY, M.G., HASSETT, A.L. Psychiatric Comorbidity and Fibromyalgia. In: *Fibromyalgia Syndrome*. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 91–108.
 153. OLIVA, V., GREGORY, R., BROOKS, J., PICKERING, A.E. Central pain modulatory mechanisms of attentional analgesia are preserved in fibromyalgia. *Pain*. 2022 Jan 1;163(1):125–36.
 154. STAUD, R. The Role of Peripheral Input for Chronic Pain Syndromes like Fibromyalgia Syndrome. *J Musculoskelet Pain*. 2008 Jan 10;16(1–2):67–74.
 155. ASSAVARITTIRONG, C., SAMBORSKI, W., GRYGIEL-GÓRNIAK, B. Oxidative Stress in Fibromyalgia: From Pathology to Treatment. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:1582432.
 156. DI FRANCO, M., Iannuccelli C, Valesini G. Neuroendocrine immunology of fibromyalgia. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Apr 13;1193(1):84–90.
 157. MARQUES, A. P., SANTO, A. S. D. E., BERSSANETI, A. A., MATSUTANI, L. A.,

- YUAN, S. L. K. (2017). Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(4):356–63.
158. PETERSEL, D.L., DROR, V., CHEUNG, R. Central amplification and fibromyalgia: disorder of pain processing. *J Neurosci Res.* 2011 Jan;89(1):29–34.
159. FERRERA, D., MERCADO, F., PELÁEZ, I., MARTÍNEZ-IÑIGO, D., FERNANDES-MAGALHAES, R., BARJOLA, P., et al. Fear of pain moderates the relationship between self-reported fatigue and methionine allele of catechol-O-methyltransferase gene in patients with fibromyalgia. *PLoS One.* 2021 Apr 28;16(4):e0250547.
160. ANTONIOU, G., LAMBOURG, E., STEELE, J.D., COLVIN, L.A. The effect of adverse childhood experiences on chronic pain and major depression in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2023 Jun;130(6):729–46.
161. PUJOL, J., BLANCO-HINOJO, L., DORESTE, A., OJEDA, F., MARTÍNEZ-VILAVELLA, G., PÉREZ-SOLA, V., et al. Distinctive alterations in the functional anatomy of the cerebral cortex in pain-sensitized osteoarthritis and fibromyalgia patients. *Arthritis Res Ther.* 2022 Nov 11;24(1):252.
162. WOOD, R.L., MACLEAN, L., PALLISTER, I. Psychological factors contributing to perceptions pain intensity after acute orthopaedic injury. *Injury.* 2011 Nov;42(11):1214–8.
163. SPAETH, M., RIZZI, M., SARZI-PUTTINI, P. Fibromyalgia and Sleep. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011 Apr;25(2):227–39.
164. ALCIATI, A., SGIAROVELLO, P., ATZENI, F., SARZI-PUTTINI, P. Psychiatric problems in fibromyalgia: clinical and neurobiological links between mood disorders and fibromyalgia. *Reumatismo.* 2012 Sep 28;64(4).
165. GHONEIM, F.M., ABO-ELKHAIR, S.M., ELSAMANOUDY, A.Z., SHABAAN, D.A. Evaluation of Endothelial Dysfunction and Autophagy in Fibromyalgia-Related Vascular and Cerebral Cortical Changes and the Ameliorative Effect of Fisetin. *Cells.* 2021 Dec 24;11(1):48.
166. CORDERO, M.D., DE MIGUEL, M., MORENO FERNÁNDEZ, A.M., CARMONA LÓPEZ, I.M., GARRIDO MARAVER, J., COTÁN, D., et al. Mitochondrial dysfunction and mitophagy activation in blood mononuclear cells of fibromyalgia patients: implications in the pathogenesis of the disease. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(1):R17.
167. TREVISAN, G., HOFFMEISTER, C., ROSSATO, M.F., OLIVEIRA, S.M., SILVA, M.A., SILVA, CR, et al. TRPA1 receptor stimulation by hydrogen peroxide is critical to trigger hyperalgesia and inflammation in a model of acute gout. *Free Radic Biol Med.* 2014;72.
168. CURY, Y., PICOLO, G., GUTIERREZ, V.P., FERREIRA, S.H. Pain and analgesia: The dual effect of nitric oxide in the nociceptive system. *Nitric Oxide.* 2011 Oct 30;25(3):243–54.

169. SÁNCHEZ-DOMÍNGUEZ, B., BULLÓN, P., ROMÁN-MALO, L., MARÍN-AGUILAR, F., ALCOCER-GÓMEZ, E., CARRIÓN, A.M., et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and, inflammation common events in skin of patients with Fibromyalgia. *Mitochondrion*. 2015 Mar 1;21:69–75.
170. ANDRÉS-RODRÍGUEZ, L., BORRÀS, X., FELIU-SOLER, A., PÉREZ-ARANDA, A., ROZADILLA-SACANELL, A., MONTERO-MARIN, J., et al. Immune-inflammatory pathways and clinical changes in fibromyalgia patients treated with Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR): A randomized, controlled clinical trial. *Brain Behav Immun*. 2019;80.
171. ATZENI, F., BOCCASSINI, L., DI FRANCO, M., ALCIATI, A., MARSICO, A., CAZZOLA, M., et al. Chronic widespread pain in spondyloarthritis. Vol. 66, *Reumatismo*. 2014.

ANEXE

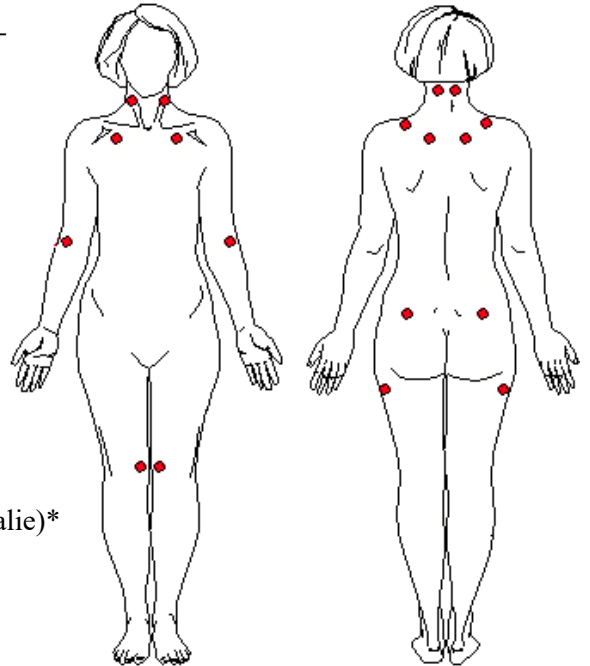
Anexa 1. Fișa de examinare a pacientului cu dureri musculoscheletale răspândite

FIȘA nr. _____ de examinare PRIMARĂ a pacientului cu FIBROMIALGIE

Data examinării _____	Analize:
Numele, prenumele _____	Radiografia
Domiciliu/telefon _____	EMG
Locul de muncă _____	Biopsia
Diagnosticul de bază _____	Hemoleucograma
_____	Urograma
Diagnosticul concomitent _____	Biochimia

Date generale

1. Vârsta: _____ ani, 1- > 21, 2- 21-30 3 – 31-40 4 – 41-50 5 – 51-60
2. Sex: 1 – masculin 2-feminin
3. Naționalitatea: 1-moldovan 2-ucrainean 3-rus 4-evreu 5-găgăuz 6-bulgar 7-alta
4. Starea socială: căsătorit –1 necăsătorit –2
5. Studii: 1-superioare 2-medii speciale 3-medii 4-fără studii 5-alte
6. Locul de trai 1-oraș 2-sat
7. Profesia
8. Efort fizic profesional: 1- major 2- moderat 3 – ușor 4 – mod sedentar
9. Caracterul alimentației



Durerile

10. Prezente pe ambele părți ale corpului*
11. Prezente în jumătatea superioară și inferioară (față de talie)*
12. În coloana cervicală*
13. coloana toracică*
14. coloana lombară*
15. regiunea lumbo-sacrală
16. regiunea sacrală
17. peretele anterior al toracelui*
18. centura scapulară
19. mm. Pectorali
20. mm. Brațului
21. mm. Anterbrațului
22. mm. Fesieri
23. mm. Femorali

24. mm. Gambieni

Punctele dureroase

- 25. Occiput (2) – în locul de inserție a mușchiului suboccipital
- 26. Cervical inferior (2) – pe suprafețele anterioare ale spațiilor intertransversale C5-C7
- 27. Trapez (2) – la jumătatea limitei superioare
- 28. Supraspinat (2) – la origine, superior de spine scapulei lângă limita medială
- 29. Coasta II (2) – superior lateral de joncțiunea II costo-condrală
- 30. Epicondilul lateral (2) - 2 cm distal de epicondili
- 31. Gluteal (2) – în cadranul superior lateral al feselor în flexura anterioară a mușchiului
- 32. Marele trohanter (2) - posterior de prominența trohanterică
- 33. Genunchi (2) – în țesutul celulo-adipos medial proximal de linia articulară.

Caracterul durerilor

- 34. continue 0-nu 1-da
- 35. periodice 0-nu 1-da
- 36. la efort fizic 0-nu 1-da
- 37. în repaus 0-nu 1-da
- 38. nocturne 0-nu 1-da

Intensitatea

39. **Intensitatea** 1 – slabe 2 – moderate 3 – grave

Dinamica circadiană a durerilor

- 40. dureri mai intense după somn 0-nu 1-da
- 41. ușurarea durerilor după repaus 0-nu 1-da
- 42. alte modificări 0-nu 1-da

Acuze generale

- 43. durere musculară difuză 0-nu 1-da
- 44. fatigabilitate 0 –nu 1- da
- 45. insomnie 0-nu 1-da
- 46. dureri articulare 0-nu 1-da
- 47. cefalee 0-nu 1-da
- 48. mișcări neliniștite ale picioarelor 0-nu 1-da
- 49. amorțeli și paretezii 0-nu 1-da
- 50. scăderea memoriei 0-nu 1-da
- 51. crampe musculare în picioare 0-nu 1-da
- 52. concentrație scăzută 0-nu 1-da
- 53. nervozitate 0-nu 1-da
- 54. depresie 0-nu 1-da
- 55. Sindromul colonului iritabil 0-nu 1-da
- 56. Cistită interstițială 0-nu 1-da
- 57. sensibilitate la rece 0-nu 1-da
- 58. redoare matinală de durată scurtă 0-nu 1-da
- 59. **Durata simpt:** 1 – 1-3 luni 2 - 4-5 luni 3 - 6-12 luni 4 – 1-3 ani 5 – 4-5 ani 6 – 6-10 ani 7 - > 10 ani
- 60. **Debutul bolii** 1-acut 2-subacut 3-insidios

Localizarea la debut

- 61. cervicală 0-nu 1-da

62. toracică 0-nu 1-da
 63. lombară 0-nu 1-da
 64. sacrală 0-nu 1-da
 65. cervicală + toracică +lombară +sacrală 0-nu 1-da
 66. braț 0-nu 1-da
 67. antebrăț 0-nu 1-da
 68. umăr 0-nu 1-da
 69. asocierea cu un episod infecțios în termen de 1 lună de la debut
 0-nu 1-infecție a tractului urogenital 2-infecție intestinală 3- infecție virală
 70. asocierea cu stres 0-nu 1-da
 71. asocierea cu suprarăcire 0-nu 1-da
 72. **Intensitatea la debut** 1 – slabe 2 – moderate 3 – grave
 73. Tratamentul efectuat al bolii de bază 0-nu 1-da
 74. AINS 0-nu 1-da
 75. Corticosteroizi 0-nu 1-da
 76. Midocalm 0-nu 1-da
 77. Tratament în exclusivitate local 0-nu 1-da
 78. Fizioterapie 0-nu 1-da
 79. Tratament combinat 0-nu 1-da
 80. Rezultatul tratamentului 0-nu 1-efect slab 2-efect satisfăcător 3-efect bun
 81. **Recidive:** 1 – peste 1 lună 2 – 3 lu 3- 6 lu 4- 1 an 5- 1-3 ani 6 - 4-5ani 5 - > 5 ani
 82. **Durata recidivelor:** 1 – 1-3 luni 2 - 4-5 luni 3 - 6-12 luni 4 – 1-3 ani 5 – 4-5 ani 6 – 6-10 ani 7 - > 10 ani
 83. **Evoluția bolii:** cronică progresivă 1 – rapidă 2 – moderată 3 –lentă
 84. **Febră:** 0 – nu 1- la debut 2- în recidive
 85. **Modificări de laborator:** la debut 0-nu 1-da
 în recidive 0-nu 1-da

Asocierea cu alte maladii

86. osteocondroză cervicală 0-nu 1-da
 87. osteocondroză toracică 0-nu 1-da
 88. osteocondroză lombară 0-nu 1-da
 89. poliosteoartroză 0-nu 1-da
 90. coxartroză 0-nu 1-da
 91. gonatroză 0-nu 1-da
 92. periartrite 0-nu 1-da
 93. epicondilită 0-nu 1-da
 94. trohanterită 0-nu 1-da
 95. obezitate 0-nu 1-da
 96. gută 0-nu 1-da
 97. diabet 0-nu 1-da
 98. disfuncție tiroidiană 0-nu 1-da
 99. boli cronice pulmonare 0-nu 1-da
 100. boli cronice cardiace 0-nu 1-da
 101. boli cronice intestinale 0-nu 1-da
 102. alte 0-nu 1-da

Examen obiectiv

103. Starea generală 1-satisfăcătoare 2-medie 3-gravă
 104. masa corporală 1-cașexie 2-hipotrofie 3-normală 4-obezitate

- | | | |
|------|----------------------------------|-----------------------------------|
| 105. | Manifestări cutanate vizibile | 0-nu 1-da |
| 106. | paliditate | 0-nu 1-da |
| 107. | icter | 0-nu 1-da |
| 108. | modificări trofice ale pielii | 0-nu 1-da |
| 109. | modificări trofice ale unghiilor | 0-nu 1-da |
| 110. | păr devitalizat | 0-nu 1-da |
| 111. | noduli subcutanați | 0-nu 1-da |
| 112. | erupții papulo-scuamoase | 0-nu 1-da |
| 113. | eritem marginat | 0-nu 1-da |
| 114. | eritem facial | 0-nu 1-da |
| 115. | leziuni eritematoase | 0-nu 1-da |
| 116. | purpură palpabilă | 0-nu 1-da |
| 117. | leziuni urticariene | 0-nu 1-da |
| 118. | ulcerații | 0-nu 1-da |
| 119. | tulburări pigmentare | 0-nu 1-da |
| 120. | telangiectazii | 0-nu 1-da |
| 121. | calcificări subcutanate | 0-nu 1-da |
| 122. | „ochelari” violacei | 0-nu 1-da |
| 123. | livido reticularis | 0-nu 1-da |
| 124. | infarcte | 0-nu 1-da |
| 125. | eritem cronic migrator | 0-nu 1-da |
| 126. | altele | 0-nu 1-da |
| 127. | edeme periferice | 0-nu 1-da |
| 128. | ganglioni limfatici | 0-nu sunt măriți 1-limfadenopatie |
| 129. | modificări musculare | 0-nu sunt 1-dureri |
| 130. | forța contracției musculare | 0-5 1-4 2-3 3-2 4-1 5-0 |
| 131. | modificări articulare | 0-nu 1-da |
| 132. | deformări articulare | 0-nu 1-da |
| 133. | scăderea mobilității articulare | 0-nu 1-da |

Modificări ale rahisului

- | | | |
|------|--|---|
| 134. | spasm muscular paravertebral | 0-nu 1-da |
| 135. | ștergerea lordozei fiziologice | 0-nu 1-da |
| 136. | limitarea expansiunii toracice la respirație | 0-nu 1-da |
| 137. | cifoza | 0-nu 1-da |
| 138. | Shober | 0-nu 1-da |
| 139. | Înclinarea laterală | 0-nu 1-da |
| 140. | occiput-perete | 0-nu 1-da |
| 141. | coloana cervicală | 0-nu 1-deformări 2-deviație 3-anchiloză |
| 142. | dureri | 0 – nu 1 - slabe 2- moderate 3-grave |
| 143. | spasm | 1 –slab 2- moderat 3-grav |
| 144. | noduli | 0- nu 1 - mici 2- moderați 3- mari |
| 145. | limitări funcționale | 0- nu 1 - slabe 2- moderate 3- grave |
| 146. | coloana toracică | 0-nu 1-deformări 2-deviație 3-anchiloză |
| 147. | dureri | 0 – nu 1 - slabe 2- moderate 3-grave |
| 148. | spasm | 1 –slab 2- moderat 3-grav |
| 149. | noduli | 0- nu 1 - mici 2- moderați 3- mari |
| 150. | limitări funcționale | 0- nu 1 - slabe 2- moderate 3- grave |
| 151. | coloana lombară | 0-nu 1-deformări 2-deviație 3-anchiloză |
| 152. | dureri | 0 – nu 1 - slabe 2- moderate 3-grave |
| 153. | spasm | 1 –slab 2- moderat 3-grav |
| 154. | noduli | 0- nu 1 - mici 2- moderați 3- mari |
| 155. | limitări funcționale | 0- nu 1 - slabe 2- moderate 3- grave |

Entezopatii

156. Achile și aponevroza plantară 0-nu 1-da
 157. degete în cârnăcior 0-nu 1-da
 158. la simfiză pubiană 0-nu 1-da
 159. la crista iliacă 0-nu 1-da
 160. pe coaste mușchi intercostali și mare dințat 0-nu 1-da

Aparat respirator

161. percutor sunet
 162. auscultativ respirația
 163. raluri 0-nu 1-da

Aparatul cardiovascular

164. limitele matității relative a cordului (nu sunt deplasate, deplasate spre stânga cu ----- cm, spre dreapta cu --- cm)
 165. zgomotele cardiace (clare, atenuate, ritmice, aritmice)
 166. sufluri (sistolic, diastolic, sistolo-diastolic):
 167. localizare
 168. caracterul
 169. frează pericardiac

Aparatul digestiv

170. dureri la palparea abdomenului 0-nu 1-da
 171. localizarea
 172. caracterul
 173. hepatomegalie (dimensiunile după Curlov) 0-nu 1-da
 174. splenomegalie 0-nu 1-da
 175. scaunul (normal, diaree, constipații)

Aparatul urinar

176. micțiunile (dolare, indolare, frecvente, nicturie, incontinență de urină)
 177. semnul de tapotament lombar (negativ, pozitiv, bilateral, pe stânga, pe dreapta)

Glanda tiroidă

178. de dimensiuni obișnuite 0-nu 1-da
 179. mărită (I, II, III,IV) 0-nu 1-da
 180. doloră 0-nu 1-da
 181. indoloră 0-nu 1-da
 182. **Explorările paraclinice**

Analiza generală a sângelui	Data cercetării				
Hemoglobina, g/l					
Eritrocite, *10 ¹² /l					
Leucocite, *10 ⁹ /l					
Trombocite					
Limfocite, %					
Nesegmentate, %					
Eozinofile, %					
VSH, mm/oră					
180. Analiza generală a urinei	Data cercetării				
Densitatea					
Proteina					
Leucocite					

Epiteliu					
Eritrocite					
Cilindri					

Analiza biochimică a sângelui	Data cercetării				
Proteină totală					
α_2 -globuline					
γ -globuline					
Albumina					
Bilirubina totală					
Bilirubina liberă					
Bilirubina conjugată					
AIAT					
AsAT					
Ureea					
Creatina					
Acidul uric					
Proteina „C” reactivă					
Creatinfosfochinaza					

183 Cercetarea radiologică a rahisului

1. osificări intersomatice 0-nu 1-da
 2. dispariția concavității a corpurilor vertebrale 0-nu 1-da
 3. hipertransparența corpurilor vertebrale 0-nu 1-da
 4. pensarea interliniului articular (aspectul „șină de tramvai”) 0-nu 1-da
 5. osteofite marginale 0-nu 1-da
 6. sindesmofite 0-nu 1-da
 7. bloc vertebral 0-nu 1-da
 8. aplatizarea corpurilor vertebrale 0-nu 1-da
 9. unghi luminos 0-nu 1-da
 10. anomalii ale vertebrelor 0-nu 1-da
 11. osteoporoză vertebrală difuză 0-nu 1-da
 12. subluxația vertebrelor 0-nu 1-da
 13. spondilolistează 0-nu 1-da
 14. scolioză 0-nu 1-da
184. coxartroză 0-nu 1-da
185. gonatroză 0-nu 1-da

186. Datele RLO

187. EMG

188. Consultația neurologului

189. Consultația endocrinologului

Anexa 2. Chestionarul de evaluare a impactului fibromialgiei

CHESTIONARUL DE EVALUARE A IMPACTULUI FIBROMIALGIEI

Nume:

Data:

Pentru întrebările de la 1 la 11, vă rugăm să indicați numărul care descrie cel mai bine situația Dvs. în decursul săptămânii trecute.

	Ați fost capabil să efectuați următoarele activități:	Întotdeauna	Aproape întotdeauna	Câteodată	Niciodată
1.	Să faceți cumpărături	0	1	2	3
2.	Să vă spălați rufele folosind o mașină de spălat	0	1	2	3
3.	Să vă pregătiți masa	0	1	2	3
4.	Să spălați vasele cu mâna	0	1	2	3
5.	Să curățați un covor cu aspiratorul	0	1	2	3
6.	Să faceți patul	0	1	2	3
7.	Să mergeți pe jos pe distanța de câteva de blocuri	0	1	2	3
8.	Să mergeți în vizită la prieteni sau rude	0	1	2	3
9.	Să lucrați în grădină	0	1	2	3
10.	Să conduceți mașina	0	1	2	3
11.	Să urcați scările	0	1	2	3

12. În câte din ultimele 7 zile v-ați simțit bine?

0 1 2 3 4 5 6 7

13. În câte din ultimele 7 zile nu ați putu să vă îndepliniți activitățile zilnice (inclusiv treburile casnice) din cauza fibromialgiei?

0 1 2 3 4 5 6 7

Pentru următoarele întrebări este necesar să marcați una din căsuțele de răspuns mai aproape sau mai departe de margini în funcție de starea Dvs. Toate întrebările se referă la ultima săptămână.

14. Atunci când lucrați, sau efectuați treburile casnice, în ce măsură durerile musculare sau alte simptome legate de fibromialgie vă împiedică să vă îndepliniți sarcinile

Nu am probleme /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/ Extrem de mult mă împiedică

15. Cât de pronunțată a fost durerea?

Nu am avut dureri /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/ Extrem de pronunțată

16. Cât de pronunțată a fost oboseala?

Nu am simțit oboseală/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/ Extrem de pronunțată

Anexa 3. Scala Anxietății Hamilton

Scala Anxietății Hamilton

Nume

Sex

Data

Chestionarul se referă la 7 zile precedente intervieării.

Pentru fiecare item, alegeți gradarea care corespunde din experiența Dvs. intensității comportamentului cu gradarea de la 0 pînă la 4

- 0 – absent
- 1 – intensitate minimă
- 2 – intensitate moderată
- 3 – intensitate mare
- 4 – intensitate maximă (invalidantă)

<p>1. ANGOASĂ - se refera la stările de neliniste, îngrijorare, presimări ale unor evenimente neplăcute, la stări de insecuritate, iritabilitate, temeri anticipate;</p>	<p>0 - pacientul nu este mai mult sau mai puțin nelinistit sau iritabil decât de obicei; 1 - pacientul nu-si da seama daca este mai anxios sau mai iritabil decât de obicei; 2 - pacientul exprima clar o stare de anxietate sau iritabilitate pe care o gaseste dificil de controlat, dar care nu influenteaza munca si activitatea acestuia (îngrijorari si nelinisti datorate unor cauze minore) 3 - anxietatea este dificil de controlat, suferinta sunt de fapt prejudicii sau nedreptati majore ce pot antrena probleme viitoare; anxietatea influenteaza ocazional viata si munca pacientului. 4 - sentimentul de teama este prezent atât de des încât se poate spune ca face parte din viata zilnica a pacientului.</p>	
<p>2. TENSIUNEA - se refera la incapacitatea de relaxare, nervozitate, tremur, fatigabilitate, agitatie, senzatie de tensiune corporala, plâns facil, raspuns brusc, repezit. Se refera atât la tensiunea emotionala, dar si la încordare musculara.</p>	<p>0 - pacientul nu este mai mult sau mai puțin tensionat ca de obicei; 1 - pacientul indica o stare de tensiune întrucâtva mai mare decât de obicei; 2 - pacientul exprima clar incapacitatea de relaxare, agitatie si neliniste interioara, dificil de controlat, dar care totusi nu influențeaza viata sa zilnica. 3 - tensiunea si nelinistea fac parte din viata si munca zilnica a pacientului.</p>	
<p>3. FOBIILE - se refera la tipul de anxietate care apare atunci când pacientul se gaseste în situatii sau conditii speciale (camere mari sau mici, spatii închise sau</p>	<p>0 - fobia nu este prezenta; 1 - pacientul nu prezinta o teama în mod special; 2 - pacientul a avut o experienta fobica dar a reusit sa o învinga;</p>	

<p>mici de muschi);</p> <ul style="list-style-type: none"> ● slabiciune musculara (scaderea fortei musculare). 		
<p>8. SIMPTOME SOMATICE (SENZORIALE) - se refera la urmatoarele simptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● tinitus (tiuituri în urechi); incetosarea vederii; valuri de caldura / frig; întepaturi. 	<p>0 - aceste simptome nu sunt prezente;</p> <p>1- pacientul acuza presiune sau întepaturi (urechi, ochi, piele) mai mult ca de obicei;</p> <p>2- pacientul prezinta tinitus, tulburari de vedere, mâncarimi ale pielii, parestezii;</p> <p>3 - aceste senzatii influenteaza activitatea zilnica a pacientului;</p> <p>4 - aceste senzatii sunt prezente mai tot timpul, intervenind clar în viata si munca pacientului.</p>	
<p>9. SIMPTOME CARDIO-VASCULARE - se refera la urmatoarele simptome:</p> <p>tahicardie;</p> <p>palpitatii;</p> <p>durere în piept;</p> <p>senzatie de lipsa de putere;</p> <p>senzatie de lesin;</p> <p>pulsatii ale vaselor;</p>	<p>0 - simptomele nu sunt prezente;</p> <p>1 - pacientul se îndoieste de prezenta lor;</p> <p>2 - simptomele sunt prezente dar pacientul le poate controla;</p> <p>3 - pacientul are dificultati în controlul lor, acestea extinzându-se influentând activitatea zilnica a acestuia;</p> <p>4 - aceste simptome sunt prezente mai tot timpul intervenind clar în viata si munca zilnica a pacientului.</p>	
<p>10. SIMPTOME RESPIRATORII - se refera la urmatoarele simptome:</p> <p>constrictie/presiune toracica;</p> <p>senzatii de sufocare;</p> <p>dismnee;</p> <p>suspine, oftat.</p>	<p>0 - simptomele nu sunt prezente;</p> <p>1 - pacientul se îndoieste de prezenta lor;</p> <p>2 - simptomele sunt prezente dar pacientul le poate controla;</p> <p>3 - pacientul are dificultati în a controla aceste simptome, care îi influenteaza activitatea zilnica;</p> <p>4 - aceste simptome sunt prezente mai tot timpul influentând viata si activitatea pacientului.</p>	
<p>11. SIMPTOME GASTRO-INTESTINALE - se refera la urmatoarele simptome:</p> <p>dificultati în înghitire;</p> <p>dureri abdominale;</p> <p>senzatii de arsura;</p> <p>pierdere în greutate;</p> <p>constipatie / diaree;</p> <p>borborism (zgomote intestinale).</p>	<p>0 - simptomele nu sunt prezente;</p> <p>1 - pacientul nu stie daca aceste sunt diferite de cele normale sau nu;</p> <p>2 - una sau mai multe din acestea sunt prezente dar pacientul le poate controla;</p> <p>3 - pacientul are dificultati în controlul simptomelor, acestea influentând activitatea zilnica a pacientului;</p> <p>4 - simptomele sunt prezente mai tot timpul, influentând viata si munca pacientului.</p>	
<p>12. SIMPTOME GENITO-URINARE - itemii acopera simptomele non-organice:</p> <p>mictiuni frecvente;</p> <p>tulburari ale menstrei (amenoree, menoralgie);</p> <p>frigiditate;</p> <p>ejaculare precoce;</p> <p>absenta libidoului si impotenta.</p>	<p>0 - simptomele nu sunt prezente;</p> <p>1 - pacientul nu poate sa spuna daca acestea sunt mai frecvente/intense ca de obicei;</p> <p>2 - unul sau mai multe simptome sunt prezente, dar pacientul le poate controla;</p> <p>3 - acuzele ating un nivel care influenteaza activitatea zilnica a pacientului;</p> <p>4 - simptomele sunt prezente mai tot timpul, intervenind în viata si munca pacientului.</p>	

<p>deschise, calatorie cu autobuzul/ avionul etc.). Pacientul evita aceste situatii. Important pentru evaluare este daca Episodul prezent de fobie a fost mai intens decât în mod obisnuit. 0 – deloc 1 - usor 2 - sever 3 - foarte frecvent.</p>	<p>3 - a fost dificil pentru pacient sa lupte cu aceasta fobie, care s-a extins influentându-i viata si munca zilnica; 4 - fobia face parte clar din viata si munca zilnica a pacientului.</p>
<p>4. INSOMNIA - itemul se refera la perturbarea somnului: dificultati de adormire, somn superficial, nesatisfacator, cu oboseala la trezire, somn întrerupt, vise sau cosmaruri. Evaluarea se bazeaza pe cele 3 nopti precedente (sau chiar saptamâna precedenta).</p>	<p>0 - somn cu durata si profunzime obisnuite; 1 - durata somnului mai scurta (dificultati de adormire) dar fara afectarea profunzimii somnului; 2 - durata somnului este redusa, somnul este superficial, întregul somn este intrucâtva perturbat; 3 - durata si profunzimea somnului prezinta modificari, somnul fiind întrerupt (câteva ore pe noapte) 4 - pacientul apreciaza greu durata si profunzimea somnului, nu are un somn real, ci doar perioade scurte de somn.</p>
<p>5. DIFICULTATI IN CONCENRTRARE SI MEMORIE - se refera la dificutati în concentrarea atentiei, în luarea deciziilor asupra problemelor zilnice precum si la dificultatile de memorare.</p>	<p>0 - pacientul nu are dificultati de concentrare sau de memorare mai mult sau mai putin decât de obicei; 1 - pacientul nu este sigur de dificultatile de concentrare / memorare; 2 - chiar cu un efort mare, pacientul nu se poate concentra asupra activitatii sale zilnice; 3 - pacientul are dificultati mari în concentrare, memorare sau luarea deciziilor (dificultati în citirea unui ziar, urmarirea unui program TV pâna la sfârșit); 4 - pacientul are dificultati de concentrare sau memorare prezente în momentul interviului si / sau întârzieri în luarea deciziilor.</p>
<p>6. DISPOZITIA DEPRESIVA - se refera la comunicarea verbala / nonverbala a tristetii, depresiei, disperarii, lipsei de ajutor, pierderii interesului, lipsei de placere pentru distractii.</p>	<p>0 - dispozitie normala 1 - pacientul pare putin mai deprimat sau trist, vag mai depresiv ca de obicei; 2 - pacientul este concentrat asupra unor experiente neplacute si se simte neajutorat; 3 - pacientul arata în mod clar , verbal (ideatie cu continut negativ) sau nonverbal (expresie faciala, postura, voce, plâns pasiv) semnele unei depresii; 4 - pacientul nu se poate distra de la problemele sale nici în timpul interviului (atitudine deprimata).</p>
<p>7. SIMPTOME SOMATICE (MUSCULARE) - se refera la simptome cum ar fi: • senzatii de jena si dureri musculare (localizate în special la nivelul musculaturii gâtului, spatelui, maxilarului); • rigiditate musculara; • ticuri; • mioclonii (= contracturi ale unor grupe</p>	<p>0 - pacientul nu prezinta simptome musculare mai mult sau mai putin decât de obicei; 1 - pacientul indica jena musculara (disconfort si durere); 2 - pacientul acuza dureri musculare; 3 - durerile musculare se întind si influenteaza activitatea cotidiana a pacientului; 4 - durerile musculare sunt prezente mai tot timpul, intervenind clar în viata si munca pacientului.</p>

Anexa 4. Inventarul de depresie Beck-BDI

INVENTARUL DE DEPRESIE BECK - BDI

Instructiuni: Aceasta este un chestionar. Acest chestionar este format din grupuri de afirmatii. Va rug sa cititi cu atentie intregul grup de afirmatii din fiecare categorie de la nr. 1 la nr. 42. Apoi va rog sa alegeti din fiecare categorie acea afirmatie care descrie cel mai bine starea Dvs din acest moment. Incercuiti cifra corespunzatoare. Daca mai multe afirmatii dintr-un grup par sa se potriveasca, alegeti numai una. Inainte de a alege, asigurati-va ca ati citit fiecare afirmatie.

1

- 0 Nu ma simt trist
- 1 Ma simt trist
- 2 Sunt trist tot timpul si nu pot scapa de tristete
- 3 Sunt atat de trist si nefericit incat nu mai pot suporta

2

- 0 Viitorul nu ma deranjeaza
- 1 Ma simt descurajat cand ma gandesc la viitor
- 2 Simt ca nu am ce astepta de la viitor
- 3 Simt ca viitorul e fara speranta si nu mai e nimic de facut

3

- 0 Nu am sentimentul esecului sau ratarii
- 1 Simt ca am avut mai multe esecuri decat majoritatea oamenilor
- 2 Daca ma uit in spate la viata mea vad o multime de esecuri
- 3 Ma simt complet ratat ca persoana

4

- 0 Lucrurile imi fac aceiasi placere ca deobicei
- 1 Nu ma mai bucur de lucruri ca inainte
- 2 Greu mai obtin o satisfactie reala
- 3 Nu am mai trait nici o satisfactie

5

- 0 Nu ma simt in mod special vinovat de ceva
- 1 Ma simt rau si nemeritos in cea mai mare parte a timpului
- 2 Ma simt aproape vinovat
- 3 Ma simt tot timpul vinovat si inutil

6

- 0 Nu ma simt pedepsit cu ceva
- 1 Ma gandesc ca s-ar putea sa fiu pedepsit pentru ceva
- 2 Simt ca voi fi pedepsit
- 3 Simt ca sunt pedepsit

- 7
-
- 0 Nu sunt dezamagit de mine
1 Ma simt dezamagit de mine
2 Sunt dezgustat de mine insumi
3 Ma urasc
- 8
-
- 0 Nu ma simt sa fiu mai rau decat altii
1 Ma critic pentru slabiciunile si greselile mele
2 Ma acuz tot timpul pentru greselile mele
3 Ma acuz pentru tot ce se intampla rau
- 9
-
- 0 Nu am nici o idee de a ma sinucide
1 Simt ca ar fi mai bine daca as muri
2 Am ideia de a ma sinucide
3 As dori sa ma sinucid daca as avea ocazia
- 10
-
- 0 Nu plang mai mult decat de obicei
1 Acum plang mai mult ce de obicei
2 Plang tot timpul
3 Obisnuiam sa plang dar acum nu mai pot chiar daca as vrea
- 11
-
- 0 Nu sunt mai nervos ca inainte
1 Acum sunt mai nervos si iritabil ca inainte
2 Sunt nervos tot timpul
3 Nu mai sunt nervos de lucrurile care ma enervau inainte
- 12
-
- 0 Nu mi-am pierdut interesul fata de oamenii din jur
1 Am mai putin interes fata de oameni ca inainte
2 Mi-am pierdut cea mai mare parte a interesului fata de oameni si am putine sentimente fata de ei
3 Mi-a pierdut total interesul fata de ceilalti si nu-mi pasa deloc de ei
- 13
-
- 0 Iau decizii la fel ca inainte
1 Incerc sa aman cand trebuie sa hotarasc
2 Am mari greutatea cand trebuie sa hotarasc
3 Nu mai put lua nici o decizie

- 14** _____
0 Cred ca nu arat mai rau ca inainte
1 Sunt suparat ca am inceput sa arat mai batran sau neatractiv
2 Simt ca sunt schimbari permanente in rau in aspectul meu
3 Cred ca sunt urat si respingator
- 15** _____
0 Pot lucra la fel de bine ca înainte
1 Trebuie sa fac un efort suplimentar când încep sa lucrez ceva
2 Trebuie sa ma straduiesc din greu ca sa fac ceva
3 Nu pot lucra nimic
- 16** _____
0 Dorm tot atât de bine ca de obicei
1 Ma trezesc mai obosit dimineata ca înainte
2 Ma trezesc cu 1-2 ore mai devreme decât înainte si nu mai pot adormi
3 Ma trezesc foarte devreme dimineata si nu pot sa dorm mai mult de 5 ore pe noapte
- 17** _____
0 Nu sunt mai obosit ca de obicei
1 Obosesc mai repede decat inainte
2 Obosesc facand orice
3 Sunt prea obosit sa mai pot face ceva
- 18** _____
0 Pofa mea de mancare este la fel ca inainte
1 Nu mai am asa pofta de mancare ca inainte
2 Acum pofta de mancare este mai proasta
3 Mi-am pierdut pofta de m•ncare
- 19** _____
0 Nu am slabit in ultimul timp
1 Am slabit peste 1 kg in ultima luna
2 Am slabit peste 2 kg in ultima luna
3 Am slabit peste 5 kg in ultima luna
- 20** _____
0 Nu sunt mai preocupat de sanatatea mea decat inainte
1 Sunt preocupat de dureri, constipatie, tulburari ale stomacului
2 Sunt foarte preocupat de starea mea de sanatate si nu pot sa ma gandesc la altceva
3 Sunt atat de angrijorat de starea mea de sanatate incat nu pot sa ma gandesc la nimic altceva

21

-
- 0 Nu am observat schimbari recente ale interesului meu fata de sex
 - 1 Am un interes mai mic fata de sexul opus ca inainte
 - 2 Sexul opus ma intereseaza mult mai putin ca inainte
 - 3 Am pierdut complet interesul fata de sexul opus

- oo 0 oo -

FOAIA DE SCOR PENTRU INVENTARUL DE DEPRESIE BECK

Nr	Item	scor	BDI-21 Beck	DBI-12 Beck
1	Dispozitia depresiva	0-3	x	x
2	Pesimism	0-3	x	x
3	Sentimentul esecului	0-3	x	x
4	Lipsa de satisfactie	0-3	x	x
5	Sentimente de vinovatie	0-3	x	x
6	Sentimentul pedepsei	0-3	x	x
7	Auto-dezgust	0-3	x	
8	Auto-acuzare	0-3	x	
9	Dorinte auto-punitive	0-3	x	
10	Plans	0-3	x	
11	Iritabilitate	0-3	x	x
12	Retragere sociala	0-3	x	
13	Nehotarare	0-3	x	x
14	Modificarea imaginii de sine	0-3	x	x
15	Dificultati in munca	0-3	x	x
16	Tulburari de somn	0-3	x	
17	Fatigabilitate	0-3	x	x
18	Pierderea apetitului	0-3	x	
19	Pierderea in greutate	0-3	x	
20	Preocupari somatice	0-3	x	x
21	Pierderea libidoului	0-3	x	
	TOTAL	0-63		

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Cepoi Daniela

Semnătura

Data

CURRICULUM VITAE

Nume	CEPOI DANIELA	Titlu Academic	MD
Poziția Actuală			
2010-Prezent – IP USMF „Nicolae Testemițanu” – asistent universitar			
NUMELE ȘI ADRESA INSTITUȚIEI SAU ORGANIZAȚIEI			
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,bd. Stefan cel Mare 165, Chisinau, MD 2029, Republica Moldova			
EDUCAȚIE			
2003-2006 - USMF "NicolaeTestemitanu" - rezidențiat in medicina internă			
1997 – 2003 - USMF "NicolaeTestemitanu"- Facultatea medicină generală			
LICENȚĂ MEDICALĂ (UNDE ESTE APLICĂ)			
AS 0015625			
STUDII POSTUNIVERSITARE			
2006-2019- USMF "NicolaeTestemitanu"- studii prin doctorat, Chisinau, Republica Moldova			
LIMBI			
Romană – C2, rusă – C2, engleză – C1, franceză – B2			
EXPERIENȚA DE CERCETARE			
2012 - prezent – Sub-Investigator în trial-uri de faza, I, II și III pe Artrita reumatoida, Osteoartroza deformanta, Artrita psoriazică.			
Participări la foruri științifice naționale și internaționale:			
- Lucrării științifice la tema cercetării: publicate 30, inclusiv 5 articole.			
- Afilieri: Membru de onoare a Societății Poloneze de Reumatologie			

Date de contact daniela.cepoi@gmail.com; mob +37379638895

PARTICIPĂRI ACTIVE CEPOI DANIELA

1. Cepoi-Bulgac Daniela "Clinical and paraclinical assessment of fibromyalgia and myofascial syndrome" the Thirteenth Mediterranean Congress of Rheumatology, Cavtat-Dubrovnik, 18- 21 November 2009 – poster
2. Чепой-Булгак Даниела Сравнительное исследование клинико-лабораторных особенностей фибромиалгии и миофасциального синдрома. V Съезд Ревматологов России 23-27 Марта 2009, Москва Report
3. CEPOI-BULGAC D. Fibromialgia – aspecte de diagnostic. Ședința Ordinară a Societății Medicilor Interniști din R. Moldova, 30 octombrie 2009.
4. CEPOI-BULGAC D.. Semnificația unor enzime oxidative și antioxidative în fibromialgie. În: Materialele Congresului Național de Reumatologie cu participare internațională. București (România), 25-28 Septembrie 2013. În: Revista Română de Reumatologie. București, România, 2013, v. XXII (supliment), nr.3, p.68-69. - poster
5. CEPOI-BULGAC D.. Rolul examenului electroneuromiografic în fibromialgie. În: Materialele al XXI-lea Congres Național de Reumatologie. București (România), 1-4 Octombrie 2014. În: Revista Română de Reumatologie. Vol.XXIII (supliment), p.73. (categorie B+) – poster
6. CEPOI-BULGAC D., CEPOI V., GROPPA L. Correlation of some oxidant and antioxidant enzymes in fibromyalgia. Abstracts of the World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO). Osteoporosis International with other metabolic bone diseases. Florence (Italy), 23–26 March 2017. Vol.28 supplement 1, p.454-455. – poster
7. CEPOI-BULGAC D.. Frecvența sindromului de fibromialgie printre pacienții cu afecțiuni reumatice. Romanian Journal of Rheumatology, vol. XXVIII, sup. 1, year 2019. – poster
8. CEPOI, D. Durerea cronică reumatologică. Speaker în cadrul cursului educațional Managementul Durerii Cronice. Conferința Științifică Anuală Cercetare în Biomedicină și Sănătate: Calitate, Excelență și Performanță. 20-22 octombrie 2021.
9. CEPOI, D. Durerea cronică musculoscheletală secundară atribuită inflamației persistente sau asociată cu modificări structurale (reumatismală). Webinar Durere Cronică Musculoscheletală., 15 septembrie 2022.
10. CEPOI, D. Fibromialgie ”secundară” sau durere cronică secundară unei maladii reumatice. Raport în cadrul Congresului Internațional ”Pregătim viitorul promovând excelența”, ed XXXIII-a, 2-5 martie, 2023, Iasi, România.

11. CEPOI, D. Valoarea homocisteinei ca marker în fibromialgie, În: Materialele al XXIX-lea Congres Național de Reumatologie. Cluj-Napoca (România), 5-7 Octombrie 2014. În: Revista Română de Reumatologie. Vol.XXXII (supliment), p. 46
12. CEPOI D., GROPPA L., În: Materialele al XXIX-lea Congres Național de Reumatologie. Cluj-Napoca (România), 5-7 Octombrie 2014. În: Revista Română de Reumatologie. Vol.XXXII (supliment), p. 47.