

# Clinical evaluation and prevalence of fibromyalgia in hepatitis C patients

## Avaliação clínica e prevalência de fibromialgia em pacientes portadores de hepatite C

João Batista Santos Garcia<sup>1</sup>, Sílvia Amália de Melo Moura<sup>2</sup>, Durval Campos Kraychete<sup>3</sup>, Anita Perpetua Carvalho Rocha Castro<sup>4</sup>, Marília Arrais Garcia<sup>5</sup>

DOI 10.5935/2595-0118.20190057

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The worldwide distribution and etiology of fibromyalgia are poorly understood. It is believed that different factors are involved, such as hepatitis C virus infection. The aim of this study was to estimate the prevalence of fibromyalgia in hepatitis C virus infected patients, trying to identify the occurrence of liver injury, extrahepatic clinical manifestations, anxiety, depression, and the impact on the quality of life.

**METHODS:** This is a cross-sectional study of patients (n=118) with hepatitis C virus infection who were compared with a group of clinically stable patients not infected with the hepatitis C virus (n=118). The Anxiety and Depression Questionnaire was applied, and for those diagnosed with fibromyalgia, the Fibromyalgia Impact Questionnaire. Liver biopsies were analyzed according to the METAVIR classification. The Schirmer test was performed to investigate abnormal tear production in the studied patients. Data analysis was performed using the *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) software, v.10.0.

**RESULTS:** The prevalence of fibromyalgia in infected patients was 7.6%. In patients infected with fibromyalgia, a significant prevalence of anxiety and depression was observed. Fibromyalgia Impact Questionnaire scores were higher in infected patients with fibromyalgia. When comparing the complementary tests in infected patients with and without fibromyalgia, no significant differences were found for the Schirmer test, viral genotype, and degree of fibrosis and liver inflammation.

**CONCLUSION:** In females, there was a positive relationship between hepatitis C virus infection, fibromyalgia, and extrahepatic symptoms, which translates into a higher prevalence of anxiety and depression and impaired quality of life.

**Keywords:** Chronic pain, Fibromyalgia, Hepatitis C.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A fibromialgia tem distribuição mundial e etiologia pouco compreendida. Acredita-se no envolvimento de diferentes fatores, como a infecção pelo vírus da hepatite C. O objetivo deste estudo foi estimar a prevalência de fibromialgia em pacientes infectados pelo vírus da hepatite C, procurando identificar a ocorrência de lesão hepática, manifestações clínicas extra-hepáticas, ansiedade, depressão e o impacto na qualidade de vida.

**MÉTODOS:** Trata-se de um estudo de corte transversal com pacientes (n=118) portadores de infecção pelo vírus da hepatite C que foram comparados a um grupo composto de pacientes clinicamente estáveis e não infectados pelo vírus da hepatite C (n=118). Foi aplicado o Questionário de Ansiedade e Depressão, e para os que obtivessem o diagnóstico de fibromialgia, o Questionário de Impacto da Fibromialgia. As biópsias hepáticas foram analisadas de acordo com a classificação METAVIR. Foi realizado o teste de Schirmer para a pesquisa de lacrimagem anormal nos pacientes estudados. A análise dos dados foi realizada através do programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) v.10.0.

**RESULTADOS:** A prevalência de fibromialgia em pacientes infectados foi de 7,6%. Nos pacientes infectados com fibromialgia observou-se prevalência significativa de ansiedade e depressão. A pontuação do Questionário de Impacto da Fibromialgia foi maior nos pacientes infectados e com fibromialgia. Quando se relacionou os exames complementares em infectados com e sem fibromialgia, não foram constatadas diferenças significativas para o teste de Schirmer, genótipo viral e grau de fibrose e inflamação hepática.

**CONCLUSÃO:** Nos indivíduos do sexo feminino, observou-se uma relação positiva entre a infecção pelo vírus da hepatite C, fibromialgia e sintomas extra-hepáticos, que se traduz em maior prevalência de ansiedade e depressão e em comprometimento na qualidade de vida.

**Descritores:** Dor crônica, Fibromialgia, Hepatite C.

### INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma doença crônica que afeta aproximadamente 0,2-6,6% da população mundial, apresentando uma prevalência de 0,7 a 11,4% em áreas urbanas e de 0,1 a 5,2% em áreas

João Batista Santos Garcia - <https://orcid.org/0000-0002-3597-6471>;  
Sílvia Amália de Melo Moura - <https://orcid.org/0000-0002-1607-371X>;  
Durval Campos Kraychete - <https://orcid.org/0000-0001-6561-6584>;  
Anita Perpetua Carvalho Rocha Castro - <https://orcid.org/0000-0002-2957-6770>;  
Marília Arrais Garcia - <https://orcid.org/0000-0003-1624-239X>.

1. Universidade Federal do Maranhão, São Luiz, MA, Brasil.
2. Hospital Santa Cruz, São Paulo, SP, Brasil.
3. Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.
4. Hospital Santa Izabel, Salvador, BA, Brasil.
5. Faculdade do ABC, Santo André, SP, Brasil.

Apresentado em 8 de maio de 2019.

Aceito para publicação em 09 de outubro de 2019.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento – não há.

#### Endereço para correspondência:

Durval Campos Kraychete  
Rua Rio de São Pedro 327/401 - Graça  
40150-350 Salvador, BA, Brasil.  
E-mail: dkt@terra.com.br

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

rurais<sup>1</sup>. No Brasil, também está presente em 2,5% da população<sup>2</sup>. A FM é mais prevalente em mulheres jovens e apresenta comportamento variável dependendo do período de avaliação e do critério diagnóstico. A FM foi definida pelo Colégio Americano de Reumatologia (CAR) em 1990<sup>3</sup> como uma síndrome dolorosa musculoesquelética, com duração superior a três meses na qual o paciente refere dor em 11 dos 18 pontos dolorosos possíveis em ambos os lados do corpo, acima e abaixo da cintura, além de dor no esqueleto axial<sup>3</sup>. Esse conceito, entretanto, foi alterado ao longo do tempo. Em 2010<sup>4</sup> o critério diagnóstico considerou índice de dor difusa (WPI)  $\geq 7$ ; escores de gravidade de sintomas (GS)  $\geq 5$  ou WPI entre 3-6 e SS  $\geq 9$ ; dor por mais de três meses e nenhuma outra doença que explicasse a dor. Fadiga, sono não reparador e distúrbios cognitivos foram avaliados como ausente, leve, moderado e intenso em uma escala de zero a 3. Queixas somáticas como parestesias, cefaleia, depressão, ansiedade, síndrome do cólon irritável, sintomas referentes à boca e/ou olhos secos e o fenômeno de Raynaud, entre outros foram classificados quanto ao número de sintomas (0=sem sintomas; 1=poucos sintomas (10-20); 2=número moderado de sintomas (20 a 30); 3=grande quantidade de sintomas (30 a 41). Em 2011, após revisão dos critérios de 2010<sup>5</sup>, foram considerados apenas os sintomas somáticos que persistiam por 6 meses como dor de cabeça, dor ou cólica em abdômen inferior e depressão com escore entre zero e 3. Por fim, em 2016<sup>6</sup>, foi feita nova revisão dos critérios de 2011 e foi validado que o WPI deva estar entre 4-6 e a escala de GS  $\geq 9$ . Também é necessária a presença de dor em 4 de 5 regiões (4 quadrantes e esqueleto axial), exceto a face e o abdômen, e pode existir outra morbidade com relação causal com a FM. Apesar de toda uma reflexão em torno do conceito diagnóstico, as diferentes definições apenas contribuíram para o aumento do diagnóstico da FM no sexo masculino<sup>7</sup>.

A FM pode estar relacionada à predisposição genética e à ativação inadequada do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do sistema nervoso autônomo (SNA) em resposta ao estresse<sup>8</sup>. Também pode ocorrer após doenças infecciosas e autoimunes, traumas físicos e psíquicos, doenças sistêmicas e infecções virais, como a infecção pelo vírus da hepatite C (HCV)<sup>9</sup>.

A hepatite C é uma infecção crônica causada por um vírus RNA da família *Flaviviridae*, cuja transmissão ocorre por meio do contato de materiais biológicos contaminados com soluções de continuidade<sup>10,11</sup>. Estima-se uma prevalência de 1,0% para a infecção pelo HCV no mundo. O HCV causa inflamação hepática e esteatose, alterações que podem evoluir para fibrose hepática, cirrose e carcinoma hepatocelular ou associar-se a manifestações extra-hepáticas como crioglobulinemia mista essencial, glomerulonefrite membranoproliferativa, vasculites sistêmicas, síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, mialgia, artrite e FM<sup>12,13</sup>. O papel da infecção pelo HCV na fisiopatologia da FM ainda não está estabelecido<sup>14-17</sup>, entretanto, têm sido sugeridas possíveis desordens autoimunes<sup>18</sup>, inflamatórias<sup>10,19</sup> e/ou psicogênicas, como elementos essenciais nesse processo. Pacientes com infecção pelo HCV, desenvolvem ansiedade e depressão geradas pela presença de uma doença crônica. Isso também pode contribuir para o adoecimento global e para o desenvolvimento da FM<sup>16</sup>.

A prevalência de FM nos pacientes com infecção crônica pelo HCV é de 1,9 a 57%<sup>20</sup> achado que não é confirmado por outros autores<sup>21</sup>.

Essa variação pode ocorrer em função dos critérios diagnósticos escolhidos para a definição da FM<sup>22</sup>. Independente de sua prevalência, é importante salientar que a infecção por HCV pode estar associada à etiologia da FM<sup>12</sup>.

O objetivo deste estudo foi estimar a prevalência de FM em pacientes infectados com HCV de um serviço universitário localizado no nordeste brasileiro. Como objetivos secundários pretende-se identificar a ocorrência de lesão hepática, de manifestações clínicas extra-hepáticas, de transtornos psiquiátricos, assim como o impacto na qualidade de vida de pacientes infectados ou não com FM.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo com pacientes portadores de infecção pelo HCV que foram comparados a um grupo composto de pacientes clinicamente estáveis e não infectados pelo HCV. A amostra calculada foi de 118 com infecção e 118 sem infecção para um poder de 80%;  $\alpha=5\%$ , considerando-se uma prevalência de FM em infectados em torno de 14% *versus* uma média de 3% encontrada na população sem a infecção<sup>23</sup>.

Para iniciar a avaliação, os pacientes foram questionados sobre o interesse em participar da pesquisa, assinando um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O grupo com HCV foi composto por pacientes atendidos no Núcleo do Fígado, vinculado ao Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), no período de janeiro de 2009 a janeiro de 2010, que possuíam o exame de ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) positivo e posterior confirmação do RNA viral em sangue periférico.

Os pacientes do grupo com infecção HCV foram submetidos à aplicação de questionários, exame físico e exames laboratoriais; tinham idade superior a 18 anos; não possuíam outra doença hepática ou infecciosa, doenças neurológicas, psiquiátricas, neuromusculares, reumatológicas, autoimunes e não haviam feito uso de interferon durante os últimos seis meses.

O grupo sem infecção foi formado por pacientes da clínica médica, selecionados aleatoriamente, possuindo a mesma média de idade, proporção em sexo, além das características já citadas, com sorologia para hepatite C negativa, segundo o exame do tipo ELISA<sup>15</sup>.

Os participantes tiveram prontuários revisados e foram anotados dados epidemiológicos, tais como: idade, sexo e renda mensal. Para os infectados foram registrados dados quanto a fatores de risco para infecção e genótipo viral. Durante a entrevista, foram pesquisados, em ambos os grupos, os seguintes sintomas: fadiga, fenômeno de Raynaud, mialgia, artralgia, queixas subjetivas de ressecamento da mucosa ocular (sicca), parestesia, diabetes, hipertensão arterial, púrpura e prurido<sup>15</sup>.

Com o intuito de diagnosticar ressecamento da mucosa ocular, todos os pacientes foram submetidos ao teste de Schirmer (TS), que foi realizado por meio de uma fita milimetrada confeccionada com um papel absorvente. A fita foi deixada por cinco minutos em contato com a mucosa ocular inferior do paciente na junção do terço médio com o lateral. A leitura do teste foi feita após 10s de sua retirada da mucosa ocular. Neste trabalho, considerou-se apenas valores inferiores a 5mm como critério positivo para ressecamento de mucosa ocular<sup>24</sup>.

O diagnóstico de FM foi baseado nos critérios do ACR de 1990, preconizado na época da realização do estudo. Avaliou-se a dor gene-

realizada de forma quantitativa via escala numérica verbal (ENV), e de forma qualitativa através de características atribuídas pelo próprio paciente (pontada, fígada etc.). Estudou-se, ainda, a presença de sintomas relacionados à FM tais como cefaleia, parestesias, sono não restaurador, fadiga, *sicca*, constipações e edema subjetivo, dentre outros. Analisou-se conjuntamente, o impacto emocional causado pela doença crônica, avaliado através do Questionário de Ansiedade e Depressão (HADS)<sup>25</sup> e do Questionário de Impacto da Fibromialgia (QIF), este último para aqueles indivíduos com diagnóstico de FM<sup>26</sup>. Ambos os questionários já foram validados em território nacional, com suas respectivas adaptações sócio-culturais<sup>27,28</sup>.

O HADS consiste em 14 perguntas, das quais 7 pontuam para o diagnóstico de ansiedade e 7 para o diagnóstico de depressão. As respostas possuem pesos que variam de zero a 3 pontos. O ponto considerado de corte foi de 9 para ansiedade, e de 9 para depressão. O QIF consiste em 10 itens que avaliam: (1) capacidade funcional, (2) bem-estar, (3) faltas no trabalho, (4) dificuldades no trabalho, (5) dor, (6) fadiga, (7) rigidez, (8) sono, (9) ansiedade, (10) depressão. O escore total varia de 0 a 100, sendo estratificado em pontuações acima ou iguais a 70 para um grau de acometimento intenso pela FM, e entre 50-70 para um grau moderado.

Os resultados das biópsias hepáticas foram registrados, caso o paciente apresentasse exame realizado em um período inferior ou igual há um ano, e foram analisados de acordo com a classificação METAVIR, que estadia graus de fibrose e atividade necro-inflamatória hepática. O grau de fibrose foi estratificado em graus de 0 a 4, onde F0 = ausência de fibrose, F1 = fibrose portal sem septos, F2 = poucos septos, F3 = numerosos septos sem cirrose, F4 = cirrose. A atividade necro-inflamatória também foi mensurada, em A0 = ausência de atividade inflamatória, A1 = leve atividade, A2 = moderada atividade, A3 = intensa atividade<sup>29</sup>.

Este estudo foi aprovado Comitê de Ética e Pesquisa da UFMA, protocolo 001911/2008.

### Análise estatística

A análise dos dados foi realizada através do programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) v.10.0. Utilizou-se o teste Qui-quadrado para a comparação entre variáveis categóricas (características sociodemográficas, sintomas, genótipos, biópsias TS, *t* de Student para idade entre o grupo com e sem infecção, e de infectados com e sem FM. Foi feita a análise descritiva para as demais variáveis. Considerou-se uma diferença significativa as variáveis que apresentavam um  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Foram analisados 336 pacientes (118 com HCV e 118 sem HCV), avaliados quanto às suas características sociodemográficas, que não diferiram entre os grupos de forma significativa (Tabela 1).

Dos pacientes infectados, 47 (40%) relataram não terem sido expostos a fatores de risco para o HCV. Vinte e oito indivíduos (24%) relataram terem sido submetidos à transfusão sanguínea, nove (7,5%) tinham história de uso de drogas e/ou tatuagens, 16 (13,5%) haviam feito uso de seringas de vidro, seis (5%) tinham relato de exposição ocupacional, seis (5%) tiveram contatos com infectados e seis (5%) informaram outros fatores de risco.

**Tabela 1.** Características sociodemográficas em pacientes no HUPD com e sem vírus da hepatite C. São Luís, MA, 2009

Variáveis	HCV+		HCV-		Valor de p
	n=118	ou $\bar{X}\%$	n=118	ou $\bar{X}\%$	
Idade (anos)	52,44		52,34		0,9
Sexo					1
Feminino	42	35,6	42	35,6	
Masculino	76	64,4	76	64,4	
Renda					0,62
Sem renda	23	19,5	24	20,3	
Até 1SM	33	28	41	34,7	
1-5 SM	52	44	44	37,4	
>5SM	10	8,5	9	7,6	
Estado civil					0,99
Casado	81	68,7	80	67,8	
Divorciado	9	7,6	9	7,6	
Solteiro	17	14,4	20	16,9	
Viúvo	11	9,3	9	7,6	

n = número de pacientes; % = percentual; \* $p < 0,05$  para valores estatisticamente significantes;  $\bar{X}$  = média.

Dos 118 pacientes infectados, 42 realizaram biópsia hepática em um período inferior ou igual há um ano. Somados a estes, 20 pacientes já possuíam o diagnóstico de cirrose hepática. Totalizaram-se assim, 62 pacientes com grau de fibrose hepática conhecida e que foram classificados segundo os critérios METAVIR. Observou-se que 21 (33,87%) estavam em F4; um (1,60%) em F3; 11 (17,7%) em F2; 16 (25,8%) em F1; 13 (20,96%) em F0. Ao se analisar o grau necro-inflamatório, verificou-se que dos 42 conhecidos, 18 (42,8%) pacientes encontravam-se no estágio A0; 20 (47,6%) em A1; 3 (7,1%) em A2 e 1 (2,38%) em A3.

Dos 118 pacientes infectados, 74 tinham genótipo viral que se distribuíam da seguinte forma: 52 (70,27%) apresentavam o genótipo 1; seis (8,3%) o genótipo 2 e 16 (22,22%) o genótipo 3.

Em relação aos sintomas referidos pelos pacientes, as queixas de artalgia, fadiga, mialgia, tontura, edema subjetivo, prurido e cefaleia foram estatisticamente significantes, com maior predomínio no grupo HCV positivo (Tabela 2).

Não houve diferença estatística entre os grupos quando se avaliou ansiedade ( $p=0,772$ ). Em contrapartida, verificou-se maior prevalência de depressão no grupo infectado ( $p=0,051$ ).

Houve diferença significativa entre os grupos quando foi aplicado o TS, com 23,7% dos infectados apresentando ressecamento de mucosa ocular ( $p=0,001$ ). Foi encontrada uma relação significativa entre a infecção pelo HCV e a FM. Dos infectados, 9 apresentavam FM (7,6%), enquanto no grupo dos não infectados apenas um paciente (0,8%) apresentou FM ( $p=0,01$ ). O único paciente do grupo com FM e sem infecção era do sexo feminino, casada, com renda mensal inferior a um salário mínimo.

Dividiu-se então o grupo de infectados em pacientes com FM e sem FM e comparou-se os dados sociodemográficos (Tabela 3).

O sexo feminino apresentou significância estatística para o grupo com FM. Foram realizadas análises levando-se em consideração apenas o grupo feminino. Não houve diferenças em relação à média de

**Tabela 2.** Prevalências dos sintomas em infectados por vírus da hepatite C comparados aos não infectados atendidos no HUPD em São Luís, MA, 2009

Variáveis	HCV+ n=118 (%)	HCV- n=118 (%)	Valor de p
Parestesia	37(31,4)	27 (22,9)	0,143
Sica	22(18,6)	16(13,6)	0,288
Artralgia	54(45,8)	22(18,6)	<0,001*
Mialgia	43(36,4)	29(24,6)	0,048*
Púrpura	7(5,9)	11(5,9)	0,367
Síndrome de Raynaud	1(0,8)	1(0,8)	1
Prurido	20(16,9)	7(5,9)	0,008*
Fadiga	46(39)	27(22,9)	0,015*
Edema subjetivo	29(24,6)	15(12,7)	0,019*
Cefaleia	5(4,2)	0	0,024*
Constipação	26(22)	28(23,7)	0,594
Sono não restaurador	22(18,6)	20(16,9)	0,734
Rigidez matinal	25	20(16,9)	0,474
Urgência urinária	21	12(10,2)	0,183
Dificuldade em concentração	20(16,9)	15(12,7)	0,360
Memória ruim	40(33,9)	39(33,1)	0,890
Tontura	40(33,9)	26(22)	0,042*
Sensibilidade ao frio	19(16,1)	30(25,4)	0,078

n = número de pacientes; % = percentual; \*p<0,05 para valores estatisticamente significantes.

idade entre mulheres infectadas com e sem FM, nem referente aos outros dados demográficos.

Ao avaliar a exposição aos fatores de risco nos infectados com FM, a transfusão sanguínea foi a via mais comum (4/9), seguida pela via desconhecida (2/9) e posteriormente pela exposição ocupacional, tatuagem e outras formas em iguais proporções (1/9).

Dos pacientes infectados com FM, dois possuíam biópsia hepática e dois já possuíam o diagnóstico de cirrose. Em relação ao grau de fibrose hepática, segundo os critérios METAVIR, observou-se que um (25%) paciente apresentava-se em F1, 1(25%) em F2 e os dois cirróticos (50%) em F4. Quanto ao grau inflamatório, um paciente era A1 e o outro A0. Quando se comparou os graus de fibrose e atividade necro-inflamatória entre os infectados com e sem FM, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes.

No que se refere ao genótipo viral dos pacientes infectados com FM, dos 118 pacientes infectados, 74 tinham genótipo viral que se distribuíam da seguinte forma: 52 (70,27%) apresentavam o genótipo 1, 6 (8,3%) o genótipo 2, e 16 (22,22%) o genótipo 3. Quando esses pacientes foram comparados aos infectados sem FM, não se observou significância estatística entre os grupos (p=0,097).

Ao considerar apenas as mulheres infectadas com e sem FM, não se encontrou diferenças estatísticas para genótipo viral (p=0,225) e grau de fibrose hepática (p=0,722).

Em relação aos sintomas referidos pelos pacientes, as queixas de artralgia, fadiga, mialgia, sono não restaurador, tontura, parestesias, *sicca*, constipação, sensibilidade ao frio, edema subjetivo, púrpuras, cefaleia e queixas de fenômeno de Raynaud foram estatisticamente significantes com maior predomínio nos infectados com FM (Tabela 4).

**Tabela 3.** Perfil epidemiológico de pacientes com o vírus da hepatite C com e sem fibromialgia atendidos no Núcleo do Fígado do HUPD em São Luís, MA, 2009

Sintomas	HCV+				Valor de p
	FM- n=109		FM+ n=9		
	ou	$\bar{X}\%$	ou	$\bar{X}\%$	
Idade (anos)	59,70		57,06		0,83
Sexo					0,007*
Feminino	36	33	7	77,8	
Masculino	73	67	2	22,2	
Renda					0,810
Sem renda	21	19,3	2	22,2	
Até 1SM	30	27,5	3	33,3	
1-5 SM	48	44	4	44,4	
>5SM	10	9,2	0		
Estado civil					0,232
Casado	76	69,7	5	55,6	
Divorciado	7	6,4	2	22,2	
Solteiro	15	13,8	2	22,2	
Viúvo	11	10,1	0		
Atividade					0,039*
Sem atividade	45	41,3	2	22,2	
Remunerada	44	40,4	2	22,2	
Aposentado	8	7,3	3	33,3	
Pensionistas e outro	12	11	2	22,2	

n = número de pacientes; % = percentual; \*p<0,05 para valores estatisticamente significantes;  $\bar{X}$  = média.

Ao analisar somente as mulheres infectadas com FM, observou-se que as queixas mais significativas apresentaram um padrão semelhante ao do grupo anterior em relação às queixas algicas, fadiga, parestesia, tontura, alteração do sono e rigidez matinal.

No grupo de infectados, quando se comparou aqueles que não possuíam FM com aqueles que possuíam FM, não houve diferenças estatisticamente significante em relação ao TS (p=0,206), apesar de se observar uma significância em relação à queixa de ressecamento de mucosa ocular em infectados com FM.

Nos pacientes infectados, observou-se prevalência significativa de ansiedade em 77,7% e depressão em 66,7% no grupo com FM (p<0,001). Resultados semelhantes foram encontrados quando se considerou apenas as mulheres do grupo infectado com FM em relação ao grupo sem, ocorrendo uma associação com ansiedade e depressão em 71,4% (p=0,047) e 57,1% (p=0,005), respectivamente. Para o TS, não foram encontradas associações (p=0,455).

No que concerne à intensidade da dor, a média de notas obtida pela EVN foi de 7,5 nos infectados com FM. Quanto à qualidade da dor em pacientes com FM, observou-se que 77,7% dos pacientes queixaram-se de dor em pontada; 66,6% dor em fisgadas; 55,5% dor latejante; 44,4% dor em peso; 22,2% dor em queimação; 22,2% outros tipos (Figura 1).



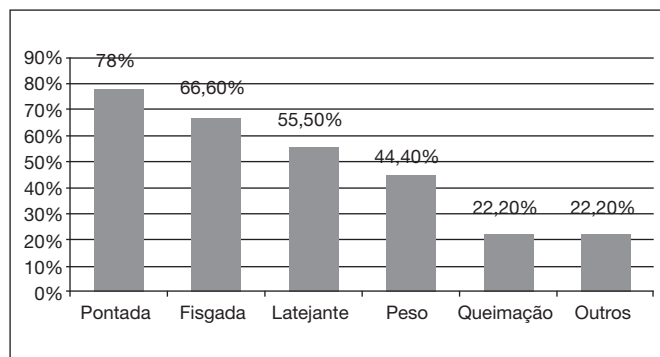
**Tabela 4.** Sintomas referidos de pacientes com o vírus da hepatite C positivo, com e sem fibromialgia, atendidos no HUPD, São Luís, MA, 2009

Sintomas	HCV+				
	FM- n=109	%	FM+ n=9	%	Valor de p
Artralgia	45	41,3	9	100	0,001*
Fadiga	38	34,9	8	88,9	0,001*
Mialgia	36	33	7	77,8	0,007*
Sono não restaurador	15	13,8	7	77,8	0,000*
Tontura	33	30,3	7	77,8	0,004*
Parestesia	30	27,5	7	77,8	0,002*
Sica	16	14,7	6	66,7	0,000*
Constipação	20	18,3	6	66,7	0,001*
Rigidez matinal	19	17,4	6	66,7	0,001*
Sensibilidade ao frio	14	12,8	5	55,6	0,001*
Edema subjetivo	24	22	5	55,6	0,025*
Memória ruim	36	33	4	44,4	0,487
Prurido	17	15,6	3	33,3	0,173
Púrpuras	4	3,7	3	33,3	0,000*
Urgência urinária	18	16,5	3	33,3	0,205
Dificuldade de concentração	17	15,6	3	33,3	0,173
Cefaleia	3	2,8	2	22,2	0,005*
Síndrome de Raynaud	0	0	1	11,1	0,000*

n = número de pacientes; % = percentual; \*p<0,05 para valores estatisticamente significantes.

Na paciente com FM sem infecção, a característica da dor foi tipo pontada, com EVN de 8.

Quando se avaliou o questionário de impacto da FM na qualidade de vida, observou-se uma média de 59,77 pontos no grupo com HCV e 43,58 pontos no grupo sem infecção. Dos pacientes com FM e com HCV, sete (77,44%) obtiveram uma pontuação moderada a intensa no QIF (pontuação acima de 50). Em relação ao único paciente com FM e sem HCV, este apresentou uma pontuação abaixo de 50 no QIF, valor referente a um impacto leve. As médias para cada quesito no QIF estão na tabela 5, destacando-se uma média maior para a dificuldade no trabalho por dor.

**Figura 1.** Porcentagem da qualidade da dor difusa em pacientes com fibromialgia infectados atendidos no Núcleo do Fígado HUPD, São Luís-MA, 2009**Tabela 5.** Sintomas referidos de pacientes com o vírus da hepatite C positivos com e sem fibromialgia do sexo feminino atendidos no HUPD, São Luís, MA, 2009

Sintomas	Mulheres HCV+				
	FM- n=35	%	FM+ n=7	%	Valor de p
Artralgia	15	42,9	7	100	0,006*
Fadiga	15	45,9	6	85,7	0,038*
Mialgia	15	42,9	6	85,7	0,038*
Sono não restaurador	4	11,4	6	85,7	0,000*
Tontura	14	40	6	85,7	0,012*
Parestesia	12	34,3	6	85,7	0,012*
Sica	5	14,3	5	71,4	0,001*
Constipação	12	34,3	4	54,1	0,256
Rigidez matinal	7	20	6	85,7	0,001*
Sensibilidade ao frio	6	17,1	3	42,9	0,130
Edema subjetivo	8	22,9	4	57,1	0,067
Memória ruim	19	54,3	3	43,9	0,580
Prurido	5	14,3	1	14,3	1
Púrpuras	3	8,6	2	28,6	0,136
Urgência urinária	7	20	3	42,9	0,195
Dificuldade de concentração	6	17,1	2	28,6	0,482
Cefaleia	11	31,4	5	71,4	0,061
Síndrome de Raynaud	0		0		

n = número de pacientes; % = percentual; \*p<0,05 para valores estatisticamente significantes.

## DISCUSSÃO

Apesar de não apresentar um fator etiológico bem definido, a FM tem associação estabelecida com doenças infecciosas como a doença de Lyme crônica, hepatite C, *coxsackie* vírus, parvovírus e o vírus da imunodeficiência humana<sup>9,12</sup>.

Este estudo examinou 118 pacientes infectados cronicamente pelo HCV, com média de idade acima de 50 anos. Da amostra, 35,6% eram mulheres. A via de contaminação foi desconhecida em 40% dos casos, seguida pela transfusão sanguínea, dado semelhante ao descrito na literatura para países em desenvolvimento<sup>30,31</sup>. Diversos estudos com desenho semelhante a este, em diferentes partes do mundo, encontraram uma associação positiva entre a infecção HCV e a FM. Buskila et al.<sup>15</sup> observaram significativa prevalência de FM (16%) no grupo de infectados, quando comparado ao grupo sem HCV (3%). Rivera et al.<sup>16</sup>, em estudo realizado na Espanha, depa- raram-se com 10% dos infectados com FM em relação 1,72% do grupo sem infecção. Kozanoglu et al.<sup>19</sup>, na Turquia, observaram que 18,9% no grupo com hepatite C tinham FM, comparado aos 5,3% sem a síndrome. Em estudo semelhante, Goulding, O'Connell e Murray<sup>17</sup> encontraram 5% de FM em infectados, considerando uma frequência de quase o dobro da população local e estatisticamente significativa em relação ao grupo controle.

No Brasil, um estudo transversal não comparado, realizado por Loureiro et al.<sup>24</sup> demonstrou uma prevalência de FM em infectados de 12%. Neste estudo, encontrou-se associação positiva entre a infecção pelo vírus C e FM, com resultados de 7,6% dos pacientes HCV

positivos com FM em relação aos 0,9% do grupo HCV negativo. Como se pode observar, porcentagem inferior quando comparada aos outros estudos já descritos. Tal resultado poderia ser explicado pelas diferentes proporções de mulheres que compuseram cada estudo. O estudo que apresentou uma prevalência de FM em 18,9% teve 65% da amostra composta por mulheres<sup>18</sup>. Já o que apresentou 16% de prevalência de FM em pacientes infectados, 46% da população estudada era de mulheres. O reflexo da significância do sexo feminino na gênese da relação entre FM e HCV foi observado neste estudo e reforçado por diversos autores<sup>1,5,14,18,20</sup>.

Sabe-se que além da FM, outros sintomas extra-hepáticos podem ser observados em pacientes portadores de hepatite C. São comuns queixas referentes a dores musculoesqueléticas, com prevalência de 50-81%<sup>32</sup>. Em um trabalho realizado por Poynard et al.<sup>34</sup>, a fadiga obteve destaque em 53% dos pacientes, seguida pela artralgia (23%), parestesia (17%) e mialgia (15%). Neste trabalho, os sintomas mais referidos entre infectados foram artralgia (45,8%), fadiga (39%) e mialgia (36,4%). No grupo dos portadores do HCV com FM, observou-se que as queixas algicas foram significativamente mais frequentes.

A síndrome seca, conhecida também como *sicca*, é caracterizada por queixas de ressecamentos de mucosa ocular e/ou bucal que podem ser observados de forma objetiva com testes específicos como o de Schirmer. Essa síndrome pode fazer parte da síndrome de Sjögren (SS) que compõe o quadro de manifestações reumatológicas associadas ao vírus C. O diagnóstico da SS é dado juntamente com padrões específicos em exames sorológicos e histopatológicos das glândulas salivares. Estudos experimentais e epidemiológicos já constataram altas prevalências de tal padrão histológico em glândulas salivares em HCV positivos<sup>34,35</sup>. Lormeau et al.<sup>35</sup> encontraram associação positiva entre *sicca* e infecção por HCV em 10 a 20% dos pacientes. Neste estudo foram avaliados apenas a presença de *sicca* e o TS. Foram encontradas alterações significativas para o TS em pacientes com HCV, porém não houve diferenças significativas quanto às queixas de ressecamento. Ao comparar a quantidade de pacientes que referiram *sicca* com a quantidade de TS positivos, observou-se uma discrepância entre tais números no grupo não infectado, nos quais 14 referiram *sicca* e apenas oito obtiveram positividade no TS; enquanto nos infectados, 22 relataram *sicca* e 25 obtiveram TS positivo. Os resultados encontrados neste trabalho foram semelhantes aos obtidos por Goulding, O'Connell e Murray<sup>17</sup>, que observaram um grau de ressecamento da mucosa ocular pelo TS em pacientes com HCV. Como encontrado por outros autores, não houve associação entre a positividade do TS para fibromiálgicos infectados<sup>16,18</sup>, porém, se fizeram significativas as queixas de ressecamento das mucosas oculares. Não se estabeleceu, dessa forma, a associação da FM a esta manifestação extra-hepática com o intuito de estimar-se um mecanismo fisiopatogênico em comum. Acredita-se que as queixas de ressecamento, restritas somente à subjetividade do paciente, poderiam conter uma associação com as características psicológicas desta população com graus de ansiedade, depressão e queixas dolorosas tão significativas.

Várias teorias têm sido propostas para explicar queixas extra-hepáticas nos pacientes com infecção pelo vírus C. Thompson e Barkhuizen<sup>37</sup> propuseram que alterações na dinâmica das citocinas poderiam estar envolvidas nessas manifestações extra-hepáticas. Outras teorias

para as causas de tais manifestações seriam o estado emocional do paciente diante da notícia de uma infecção crônica, influência do genótipo viral<sup>14,37</sup>, ou a redução de substâncias (IGF-1) produzidas pelo fígado, cuja falta seria responsável por lesões musculoesqueléticas<sup>14</sup>. Outro elemento a ser considerado é a diferença de desenho dos estudos utilizados para discussão. Todos que apresentaram um desenho semelhante, foram concordantes ao encontrar uma relação entre FM e HCV<sup>14-16,18</sup>. Entretanto, aqueles que pesquisaram a infecção pelo HCV em pacientes sabidamente com FM, obtiveram resultados distintos entre si<sup>12,20,21,38</sup>.

Poucos estudos abordam a avaliação do papel da ansiedade e de depressão em pacientes com hepatite C e FM. Rivera et al.<sup>16</sup>, colocam em plano secundário o fator emocional, visto que, ao pesquisarem a infecção pelo vírus C em pacientes com FM, observaram que essa infecção é mais prevalente neste grupo em relação ao grupo controle. Isto aponta para o papel viral na gênese da síndrome algica. É importante observar que a maioria dos pacientes não sabia sobre a infecção e/ou que ela teria um curso crônico. Portanto, não teriam o impacto emocional estabelecido por essa notícia<sup>15</sup>. Conclusão semelhante foi encontrada em um estudo realizado no Paraná por Silva et al.<sup>40</sup>.

Goulding, O'Connell e Murray<sup>17</sup> trazem um estudo que avalia o grau de ansiedade e depressão nos pacientes com HCV e FM, revelando maior ansiedade neste grupo, quando comparado aos pacientes saudáveis. Mostram, ainda, que o alto grau apresentado por esses pacientes independe da presença ou não do RNA viral circulante no sangue e da via de infecção. Neste trabalho, observou-se uma tendência para maior prevalência de depressão nos pacientes com HCV em relação aos sem HCV. Não houve diferença significativa entre os graus de ansiedade. Ao se comparar os infectados com e sem FM, observou-se que 78% dos FM apresentavam ansiedade e 66,7% depressão em relação aos 23 e 13% para ansiedade e depressão infectados sem FM. Essa diferença, por ser estatisticamente significativa, dá suporte à influência emocional na gênese da FM. Entretanto, não se pode descartar um papel da infecção em si na geração da FM, uma vez que, nesse grupo não se sabe, qual foi o evento inicial, a dor ou a depressão.

Dois trabalhos que avaliaram a qualidade de vida apresentada pelos fibromiálgicos com HCV segundo o QIF, demonstraram uma média de 52,1<sup>23</sup> e 85,9 pontos<sup>16</sup>. Esses valores são considerados moderado e grave, respectivamente<sup>40</sup>. No estudo em questão, o impacto foi mais intenso nos pacientes com vírus C, com uma média de 59,77 pontos, um valor considerado moderado. Infelizmente não foi possível estabelecer uma comparação com o grupo sem infecção, pois este apresentou apenas um paciente fibromiálgico com impacto leve (43,58 pontos).

Quando os quesitos foram discriminados, os que tiveram maior pontuação foram os relacionados a dificuldades em realizar tarefas e trabalhos, intensidade da dor, fadiga, alteração do bem-estar, alteração na capacidade funcional, faltas no trabalho, ansiedade, depressão, rigidez e fadiga matinal. Diante da relevância da dor e fadiga na piora da qualidade de vida em HCV positivos e, sabendo que essas são manifestações extra-hepáticas comuns, a infecção por vírus C passa a ser considerada um fator importante na gênese da FM. Outra evidência que dá suporte a esta teoria é que, quando se compara o grupo com e sem HCV, existem graus de ansiedade e depressão semelhantes, porém queixas algicas mais proeminentes no grupo

que tem a infecção como diferencial. Entre os infectados, torna-se mais prevalente as queixas álgicas naqueles pacientes com FM, assim como um maior número de casos de ansiedade e depressão.

Diferentes neurotransmissores têm sido relacionados à gênese dos sintomas apresentados pelos pacientes portadores de HCV e a FM. Wallace et al.<sup>41</sup> demonstraram níveis elevados de IL-8, IL-1 e IL-6 em pacientes com FM. Thompson et al.<sup>37</sup>, estabeleceram uma conexão entre alterações por citocinas, consequentes à infecção e à origem do quadro álgico. Elevados índices de fator de necrose tumoral alfa têm sido observados em pacientes infectados, possuindo, ainda, relação com um pior prognóstico. Em um estudo realizado por H. Marotte et al.<sup>42</sup>, foi observada a melhora do quadro álgico e a diminuição dos pontos dolorosos da FM com o uso de um antagonista do fator de necrose tumoral alfa. Outras substâncias também participam da gênese da FM como substância P e serotonina. Acredita-se que o aumento da substância P, ou a redução dos níveis de serotonina e seu precursor, o triptofano, contribuam para o desenvolvimento dessa doença<sup>8-10</sup>. Tal achado corrobora a teoria da gênese viral nesta síndrome álgica. Esse pensamento é a base da teoria da liberação de citocinas como fator etiológico para a FM, a qual seria decorrente, direta ou indiretamente, da infecção pelo HCV<sup>37</sup>.

Diante desses estudos e dos elevados níveis de ansiedade e depressão encontrados nessa população, imagina-se que haja uma associação de diferentes fatores na etiologia da FM nos pacientes com HCV. Acredita-se que elementos que predisponham a dor, como a infecção pelo HCV e características individuais no que diz respeito a lidar com a notícia de ser portador de uma doença crônica, venham a contribuir para uma maior intensidade da dor e para o maior sofrimento nesse grupo de pacientes.

O genótipo mais prevalente na população de HCV foi o 1, presente em 67,6% dos casos conhecidos e em todos os pacientes do grupo com FM e de infectados. Ao se analisar apenas o grupo composto por mulheres infectadas com e sem FM, os resultados foram semelhantes.

A dissociação entre comprometimento hepático e desenvolvimento da síndrome álgica também foi uma preocupação dos autores deste estudo, assim como de Buskila et al.<sup>15</sup>. Estes, ao compararem cirróticos que possuíam como diferencial a infecção pelo vírus C, inicialmente perceberam uma significativa prevalência da FM nos infectados. Entretanto, ao considerarem que a FM é mais frequente em pessoas do sexo feminino, e que havia uma distribuição desigual dos sexos entre os grupos de HCV com e sem cirrose, reviram os resultados obtidos. Num segundo momento avaliaram apenas os indivíduos do sexo feminino e descartaram definitivamente a associação entre cirrose e FM<sup>14</sup>. Com o intuito de evitar tal viés, este estudo analisou apenas as variáveis da população feminina infectada com e sem FM, não sendo consideradas associações entre o grau de inflamação, o grau de fibrose hepática e a FM.

## CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou, nos indivíduos do sexo feminino, uma relação positiva entre a infecção pelo HCV, FM e sintomas extra-hepáticos, que se traduz em uma maior prevalência de ansiedade e depressão, consequentemente em um comprometimento na qualidade de vida desses indivíduos.

## REFERÊNCIAS

- Marques AP, Santo ASDE, Bessaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. Prevalence of fibromyalgia: Literature review update. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(4):356-63. English, Portuguese.
- Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.* 2004;31(3):594-7.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* 2010;62(5):600-10.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011;38(6):1113-22.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):319-29.
- Häuser W, Ablin J, Perrot S, Fitzcharles MA. Management of fibromyalgia: practical guides from recent evidence-based guidelines. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(1):47-56.
- Häuser W, Fitzcharles MA. Facts and myths pertaining to fibromyalgia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(1):53-62.
- Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience* 2016;338:114-29.
- Ribeiro LS, Proietti FA. Fibromialgia e estresse infeccioso: possíveis associações entre a síndrome de fibromialgia e infecções viróticas crônicas. *Rev Bras Reumatol.* 2005;45(1):20-9.
- Weidebach WF. [Fibromyalgia: evidence of a neurophysiologic substrate]. *Rev Assoc Med Bras.* 2002;48(4): 275-96. Portuguese.
- Scheel TK, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med.* 2013;19(7):837-49.
- Palazzi C, D'Amico E, D'Angelo S, Gilio M, Olivieri I. Rheumatic manifestations of hepatitis C virus chronic infection: indications for a correct diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1405-10.
- Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum.* 1999;42(10):2204-12.
- Buskila D, Shnaider A, Neumann L, Zilberman D, Hilzenrat N, Sikuler E. Fibromyalgia in hepatitis C virus infection. Another infectious disease relationship. *Arch Intern Med.* 1997;157(21):2497-500.
- Rivera J, de Diego A, Trinchet M, García Monforte A. Fibromyalgia-associated hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol.* 1997;36(9):981-5.
- Goulding C, O'Connell P, Murray FE. Prevalence of fibromyalgia, anxiety and depression in chronic hepatitis C virus infection: relationship to RT-PCR status and mode of acquisition. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13(5):507-11.
- Rogal SS, Bielefeldt K, Wasan AD, Szigethy E, Lotrich F, DiMartini AF. Fibromyalgia symptoms and cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2015;60(5):1482-9.
- Kozanoglu E, Canataroglu A, Abayli B, Colakoglu S, Goncu K. Fibromyalgia syndrome in patients with hepatitis C infection. *Rheumatol Int.* 2003;23(5):248-51.
- Theoharides TC, Tsilioni I, Arbetman L, Panagiotidou S, Stewart JM, Gleason RM, et al. Fibromyalgia syndrome in need of effective treatments. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;335(2):255-63.
- Mohammad A, Carey JJ, Storan E, Scarry M, Coughlan RJ, Lee JM. Prevalence of fibromyalgia among patients with chronic hepatitis C infection: relationship to viral characteristics and quality of life. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(5):407-12.
- Narváez J, Nolla JM, Valverde-García J. Lack of association of fibromyalgia with hepatitis C virus infection. *J Rheumatol.* 2005;32(6):1118-21.
- Heymann RE, Paiva ES, Martinez JE, Helfenstein M Jr, Rezende MC, Provenza JR, et al. New guidelines for the diagnosis of fibromyalgia. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(Suppl 2):467-76.
- Loureiro M, Belloto E, Christmann RM, Corbellini M, Schafanski MD, Pedroso ML et al. Prevalência de fibromialgia em pacientes infectados com o vírus da hepatite C. *Rev Bras Reumatol.* 2002;1:38-41.
- Farris RL, Gilbard JP, Stuchell RN, Mandel ID. Diagnostic tests in keratoconjunctivitis sicca. *Clao J.* 1983;9(1):23-8.
- Bennet R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S154-62.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70.
- Marcolino JA, Mathias LA, Piccinini Filho L, Guaratini AA, Suzuki FM, Alli LA. Hospital Anxiety and Depression Scale: a study on the validation of the Criteria and reliability on preoperative patients. *Rev Bras Anestesiol.* 2007;57(1):52-62. English, Portuguese.
- Marques AP, Santos AM, Assumpção A, Matsutani LA, Lage LV, Pereira CA. Validação brasileira do Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). *Rev Bras Reumatol.* 2006;46(1):24-31.
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med.* 2001;344(7):495-500.

31. Strauss E. Hepatite C. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001;34(1):69-82.
32. Hanus JS, Ceretta LB, Simões PW, Tuon L. Incidence of hepatitis C in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48(6):665-73.
33. Silberbogen AK, Janke EA, Hebenstreit C. A closer look at pain and hepatitis C: preliminary data from a veteran population. *J Rehabil Res Dev.* 2007;44(2):231-44.
34. Poynard T, Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, Dezailles MH, Mercadier A, et al. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2002;9(4):295-303.
35. Lormeau C, Falgarone G, Roulot D, Boissier MC. Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infection. *Joint Bone Spine.* 2006;73(6):633-8.
36. Silberbogen AK, Janke EA, Hebenstreit C. A closer look at pain and hepatitis C: preliminary data from a veteran population. *J Rehabil Res Dev.* 2007;44(2):231-44.
37. Thompson ME, Barkhuizen A. Fibromyalgia, hepatitis C infection, and the cytokine connection. *Curr Pain Headache Rep.* 2003;7(5):342-7.
38. Chemello L, Alberti A, Rose K, Simmonds P. Hepatitis C serotype and response to interferon therapy. *N Engl J Med.* 1994;330(2):143.
39. Ribeiro LS, Coelho AM, Pádua AF, Dias LL, Azevedo DC, Moura FM, et al. Fibromialgia e infecção crônica pelo vírus C: ausência de associação em duas amostras. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47(2):97-105.
40. Silva MB, Skare TL, Magro, CE, Guidolin F, Esmanhoto L. Fibromialgia e hepatite C. *Rev Med Paraná.* 2005;63(1):16-8.
41. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology.* 2001;40(7):743-9.
42. Marotte H, Fontanges E, Bailly F, Zoulim F, Trepo C, Miossec P. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatology.* 2007;46(1):97-9.

