

Estudos de Velocidades de Condução em Doentes com Fibromialgia Versus Controlos Saudáveis – Resultados Preliminares de um Estudo Prospectivo

Ana Lima, Ana Cristina Sousa, Carla Afonso e Luís Gonçalves

Resumo

Introdução. A fibromialgia (FM) é uma doença frequente caracterizada pela presença de dor crónica difusa, geralmente associada a fadiga e alterações do sono. Tem um grande impacto na qualidade de vida e participação dos doentes. Apesar dos recentes avanços no seu conhecimento, os mecanismos fisiopatológicos da FM permanecem incertos e existem poucas publicações sobre a avaliação electroneurofisiológica do sistema nervoso periférico. O presente trabalho foi efectuado com o objectivo de comparar estudos de condução nervosa em doentes com FM e controlos saudáveis, de forma a contribuir para o conhecimento do fisiopatologia da doença.

Material e métodos. Foram realizados estudos de condução nervosa em mulheres entre os 40-70 anos: 40 doentes com FM (de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology* [ACR]) e 113 controlos saudáveis. A análise estatística usou testes paramétricos e não paramétricos (PASW Statistics 18). Foram analisados os seguintes parâmetros: idade, velocidade de condução sensitiva dos nervos mediano, cubital, radial, peroneal e sural e velocidade de condução motora dos nervos mediano, cubital, peroneal e tibial.

Resultados. Verificou-se existir uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p < 0,05$), sendo maior a velocidade de condução nervosa e menor a latência nos doentes com FM, sobretudo nos estudos dependentes da condução sensitiva.

Discussão e conclusão. Os doentes com FM apresentaram velocidades de condução mais elevadas e latências inferiores. Estes resultados podem vir a contribuir para o conhecimento da fisiopatologia da FM e ser interpretados como um eventual mecanismo de hiperexcitabilidade e maior velocidade na condução da informação nociceptiva na FM.

Palavras-chave: Fibromialgia. Dor. Estudos de condução nervosa. Electrodiagnóstico. Electrofisiologia.

Abstract

Introduction. Fibromyalgia (FM) is a common chronic pain condition characterized by diffuse musculoskeletal pain, usually associated with symptoms as fatigue and sleep disturbances. It is often associated with negative consequences in quality of life and participation in daily activities. Despite improved recognition and understanding, the exact mechanism underlying FM remains obscure and lacks adequate data on electroneurophysiologic evaluation of the peripheral nervous system (PNS). The goal of this study was to compare this evaluation in FM patients and healthy controls in order to improve the knowledge of the pathophysiology of the disease.

Material and method. Nerve conduction studies were performed in women between 40-70 years old: 40 patients with diagnostic of FM (fulfilling the American College of Rheumatology criteria for FM) and 113 healthy controls. Statistical analysis used parametric and non parametric tests (PASW Statistic 18). The following parameters were analyzed: sex, sensory nerve conduction of median, ulnar, radial, peroneal and sural nerves and motor nerve conduction of median, ulnar, peroneal and tibial nerves.

Results. We found statistically significant differences between the two groups ($p < 0.05$) with higher conduction velocity and lower latency in FM patients, most significant in studies dependent on sensory conduction.

Discussion and conclusion. Patients with FM presented higher conduction velocities and lower latencies. These results may help to understand the pathophysiology of FM and may indicate a possible mechanism of hyperexcitability and higher velocity in the conduction of nociceptive information in FM. (Dor. 2011;19(2):16-22)

Corresponding author: Ana Lima, analiima@hotmail.com

Key words: Fibromyalgia. Pain. Nerve conduction studies. Electrodiagnostic. Electrophysiology.

Introdução

A FM é uma doença caracterizada pela presença de dor crónica difusa, sendo motivo frequente de recurso a consulta médica¹. Nos EUA, surge como a segunda patologia mais frequentemente observada por reumatologistas, secundariamente à osteoartrose². Afecta cerca de 1-3% da população geral, sobretudo mulheres entre os 25-55 anos³, e tem um grande impacto na qualidade de vida e participação dos doentes, bem como na sua situação laboral¹. Foi apenas em 1992 que a FM foi reconhecida como doença pela Organização Mundial de Saúde, e actualmente sabe-se que afecta a esfera biológica, psicológica e social do indivíduo⁴.

Apesar da abundante investigação realizada, a etiopatogenia da FM não é totalmente conhecida, existindo vários mecanismos em discussão. Avanços recentes demonstraram que o seu sintoma principal – a dor – é de origem neurogénica¹. Pensa-se que existirá uma diminuição do limiar da dor² bem como fenómenos de sensibilização central e alterações no processamento da informação sensitiva, com amplificação dos impulsos aferentes no corno dorsal da medula e no sistema nervoso central³, que condicionam alodinia e hiperalgesia^{1,5}. Estudos neuroimagingiológicos (ressonância magnética [RM] funcional) demonstraram a existência de um processamento cerebral aberrante dos estímulos dolorosos, sendo nestes doentes necessário um estímulo de menor intensidade para activar as áreas cerebrais que processam a informação dolorosa^{2,6,7}. Foi também demonstrado um aumento significativo da substância P (responsável pelo transporte de estímulos nociceptivos no feixe espinotalâmico) no líquido cefalorraquidiano de doentes com FM² e detectadas alterações na concentração de percursores ou metabólitos de outros neurotransmissores (serotonina, noradrenalina, encefalina e ácido γ -aminobutírico)⁸. Constatou-se existir agregação familiar da doença, havendo indícios de alguns fenótipos genéticos mais frequentes nestes doentes^{2,7,8}.

Um diagnóstico correcto é essencial para a instituição de um tratamento adequado e atempado e para a obtenção de bons resultados. A FM é um diagnóstico exclusivamente clínico baseado em sintomas característicos que incluem dor generalizada, geralmente acompanhada de fadiga e alterações do sono⁷. Outras alterações

concomitantes que surgem frequentemente são: ansiedade, alterações cognitivas, depressão, síndrome de cólon irritável, síndrome das pernas inquietas, cefaleia de tensão, entre outras³.

Em 1990, o ACR definiu critérios de classificação para a FM⁹. Estes incluem história de dor generalizada há pelo menos 3 meses e dor à palpação digital em 11 de 18 pontos determinados. Estes critérios (que têm sensibilidade de 88,4% e especificidade de 81,1%) foram elaborados inicialmente visando a inclusão de doentes em ensaios clínicos, mas o seu uso generalizou-se na prática clínica, tendo sido reconhecidos para o seu diagnóstico¹. Em 2010, Wolfe, et al. propuseram critérios de diagnóstico alternativos para uso em contexto clínico (*Widespread Pain Index and Symptom Severity Scale*), que têm em conta a gravidade da dor e dos sintomas relacionados com a FM¹⁰.

O tratamento da FM deve ter em conta diferentes dimensões como a dor, as alterações do sono, a fadiga, o condicionamento físico e eventuais comorbilidades, combinando estratégias farmacológicas e não farmacológicas², numa abordagem multidisciplinar^{3,4,7,11}. A educação do doente acerca da patologia, a terapêutica farmacológica, a prática diária de exercício físico moderado e o tratamento psicológico são os princípios básicos do tratamento da FM⁷.

Apesar do interesse crescente e dos recentes avanços no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à FM, esta continua a ser uma patologia subdiagnosticada¹. De facto, 21 anos depois do estabelecimento dos critérios de classificação da FM ainda não existe consenso quanto à sua causa¹². Da mesma forma, não existe actualmente nenhuma análise laboratorial ou exame complementar para o diagnóstico da FM, tendo estes apenas a finalidade de excluir a existência de outros quadros clínicos ou estudar eventuais comorbilidades^{4,7,8}. Também a tentativa de encontrar um biomarcador da doença, que permitisse identificar os indivíduos em risco e monitorizar o doente durante o tratamento, falhou até aos dias de hoje⁸.

Os estudos electroneurofisiológicos realizados sobre o sistema nervoso periférico em doentes com FM são insuficientes. O objectivo deste trabalho foi comparar estudos de condução nervosa em doentes com FM e controlos saudáveis, de forma a contribuir para o conhecimento da fisiopatologia da doença.

Quadro 1. Pontos de aplicação do estímulo e de registo da resposta nos membros superiores				
		Nervo mediano	Nervo cubital	Nervo radial
Estudo de condução motora	Pontos de aplicação do estímulo	Face anterior do punho Face anterior do cotovelo	Face anterior do punho	∅
	Pontos de registo da resposta	Músculo adutor do dedo I	Músculo adutor do dedo V	∅
Estudo de condução sensitiva (antidrómica)	Pontos de aplicação do estímulo	Face anterior do punho	Face anterior do punho	Bordo radial do antebraço
	Pontos de registo da resposta	Face anterior dedo III	Face anterior dedo V	1.º espaço interósseo dorsal da mão

Material e métodos

A amostra da população do estudo foi seleccionada entre doentes referenciados pela a Consulta de Fibromialgia do Centro de Medicina de Reabilitação de Alcoitão, mediante assinatura de consentimento informado, referindo os objectivos do estudo e as técnicas de avaliação neurofisiológica a aplicar.

Para inclusão no grupo de estudo era exigido o cumprimento dos seguintes critérios de inclusão: doentes do sexo feminino, com idade entre os 40-70 anos e que cumprissem os critérios do ACR para o diagnóstico de FM.

A definição dos limites a nível etário procurou reduzir o mais possível a interferência do factor idade como parâmetro de variabilidade dos resultados. De forma a reduzir/eliminar a presença de outros factores que interferissem com os resultados dos estudos de velocidade de condução, foram ainda considerados os seguintes critérios de exclusão:

- Diagnóstico de diabetes *mellitus* mesmo sem critérios neurofisiológicos de neuropatia.
- Identificação de qualquer alteração nos estudos de velocidade de condução, inclusivamente neuropatias focais.
- Diagnóstico conhecido de outras patologias associadas, nomeadamente doenças metabólicas, neoplásicas e insuficiência renal.

O grupo de estudo foi formado por doentes referenciadas após avaliação na Consulta de Fibromialgia do CMRA, que cumpriam os critérios de inclusão. O grupo de controlo incluiu aleatoriamente mulheres com idade entre os 40-70 anos, avaliadas na unidade de neurofisiologia clínica, cuja avaliação não revelou alterações dos estudos de condução nervosa. Ao grupo de controlo foram aplicados os mesmos critérios de exclusão referidos para o grupo de estudo.

A avaliação neurofisiológica foi efectuada em contexto clínico, sempre no mesmo espaço e condições físicas, sempre pelo mesmo examinador, utilizando o mesmo equipamento (modelo Key-Point® v.3.22) e seguindo um protocolo fixo para

o estudo de cada nervo, relativamente a: posição do doente, pontos de aplicação do estímulo, pontos de recepção da resposta e medição das distâncias entre dois pontos.

O estudo de velocidades de condução dos membros superiores foi efectuado com o doente na posição de sentado, com membro superior em flexão do cotovelo e antebraço em supinação (nervos mediano e cubital) ou em posição neutra (nervo radial) (Quadro 1).

O estudo de velocidades de condução dos membros inferiores foi efectuado com o doente na posição de deitado, em decúbito dorsal para estudo dos nervos peroneal e tibial e em decúbito lateral contralateral para estudo do nervo sural (Quadro 2).

A distância considerada foi definida entre o ponto médio da circunferência definida por pressão cutânea do eléctrodo de estimulação e a extremidade proximal do eléctrodo de recepção.

A análise estatística dos dados colhidos foi feita utilizando o *software* PASW Statistic 18, com aplicação de um teste paramétrico (t de Student) e de um teste não paramétrico (Mann-Whitney). Para ambos os testes foi considerado com significância estatística um valor de p inferior a 0,05.

Resultados

De um total de 40 doentes com FM foram excluídos nove casos por diagnóstico neurofisiológico de neuropatia focal compressiva (8 casos do nervo mediano e 1 caso do nervo cubital), o que corresponde a uma percentagem de 21,9% do total de casos. Com a exclusão destes nove casos, o grupo de estudo foi constituído por uma amostra de 31 doentes do sexo feminino, com uma idade média de 52,2 anos (desvio padrão = 8,7). O grupo de controlo foi constituído por 113 indivíduos do sexo feminino com uma idade média de 52,0 anos (desvio padrão = 7,5).

A análise dos dados demográficos não revelou a existência de diferença estatisticamente significativa na idade dos dois grupos (p = 0,845

Quadro 2. Pontos de aplicação do estímulo e de registo da resposta nos membros inferiores				
		Nervo peroneal	Nervo sural	Nervo tibial
Estudo de condução motora	Pontos de aplicação do estímulo	Colo do perónio Face anterior articulação tibiotársica	∅	Região retromaleolar externa
	Pontos de registo da resposta	Músculo pedioso	∅	Músculo adutor do <i>hallux</i>
Estudo de condução sensitiva (antidrómica)	Pontos de aplicação do estímulo	Face externa da perna	Face posterior da perna	∅
	Pontos de registo da resposta	1.º espaço interósseo dorsal do pé	Região retromaleolar interna	∅

Quadro 3. Dados dos estudos de condução sensitiva dos membros superiores									
Condução nervosa sensitiva			FM	GC	p (significado estatístico < 0,05)				
Mediano	Punho-DIII	VCS	58,6 (±4,7) m/s	55,2 (±4,5) m/s	t Student	< 0,001	Mann-Whitney	< 0,001	
		Lat	2,8 (±0,3) ms	2,9 (±0,2) ms					0,004
		Amp	40,9 (±13,2) mV	40,5 (±15,7) mV					0,87
Cubital	Punho-DV	VCS	58,7 (±3,9) m/s	56,5 (±4,2) m/s		< 0,001		< 0,001	
		Amp	42,3 (±14,3) mV	41,5 (±15,7) mV					0,75
Radial	Antebraço-DI	VCS	67,3 (±4,2) m/s	62,7 (±5,1) m/s		0,001		0,001	

FM: grupo de estudo; GC: grupo de controlo; VCS: velocidade de condução sensitiva; Lat: latência; Amp: amplitude.

Quadro 4. Dados dos estudos de condução motora dos membros superiores											
Condução nervosa motora			FM	GC	p (significado estatístico < 0,05)						
Mediano	Punho-ABP	Lat	3,1 (±0,32) ms	3,2 (±0,3) ms	t Student	0,05	Mann-Whitney	0,02			
		Punho-DV	VC	56,1 (±3,5) m/s					55,1 (±4,2) m/s	0,09	0,06
			Lat	6,5 (±0,48) ms					6,7 (±0,44) ms	0,009	0,01
Cubital	Punho-ADM	Lat	2,3 (±0,25) ms	2,4 (±0,28) ms		0,18		0,26			

FM: grupo de estudo; GC: grupo de controlo; VC: velocidade de condução; Lat: latência; Amp: amplitude; ABP: curto adutor do polegar; ADM: adutor do dedo V.

Quadro 5. Dados dos estudos de condução sensitiva dos membros inferiores										
Condução nervosa sensitiva			FM	GC	p (significado estatístico < 0,05)					
Peroneal	Perna-Pé	VCS	52,5 (±3,48) m/s	50,2 (±4,59) m/s	t Student	0,002	Mann-Whitney	0,005		
		Lat	2,5 (±0,29) ms	2,6 (±0,34) ms					0,072	0,082
		Amp	8,9 (±4,39) mV	8,4 (±4,37) mV					0,564	0,529
Sural	Perna-TT	VCS	57,6 (±5,3) m/s	53,1 (±5,9) m/s		0,000		0,000		
		Lat	1,8 (±0,33) ms	1,8 (±0,34) ms					0,535	0,639
		Amp	23,8 (±11,8) mV	23,2 (±10,6) mV					0,793	0,932

FM: grupo de estudo; GC: grupo de controlo; VCS: velocidade de condução sensitiva; Lat: latência; Amp: amplitude; TT: tibiotársica.

Quadro 6. Dados dos estudos de condução motora dos membros inferiores								
Condução nervosa sensitiva			FM	GC	p (significado estatístico < 0,05)			
Peroneal	Colo do perónio - TT	VCS	51,1 (±2,9) m/s	49,5 (±3,2) m/s	t Student	0,04	Mann-Whitney	0,021
		Lat	2,99 (±0,44) ms	3,1 (±0,56) ms				
Tibial	TT - adutor <i>hallux</i>	Lat	1,8 (±0,33) ms	1,8 (±0,34) ms		0,535		0,639

FM: grupo de estudo; GC: grupo de controlo; VCS: velocidade de condução sensitiva; Lat: latência; Amp: amplitude; TT: tibiotársica.

no teste t de Student), tendo ambos os grupos uma média de idade de 52 anos (Fig. 1).

Os estudos de condução nervosa revelaram diferenças estatisticamente significativas em todas as velocidades de condução sensitivas e em alguns casos de velocidades de condução motora, de acordo com as quadros 3-6 e figuras 2-7.

Discussão

Diversas hipóteses foram avançadas na tentativa de explicar os mecanismos fisiopatológicos da FM, não sendo nenhuma delas encarada como mecanismo exclusivo mas antes um de vários factores concorrentes para o desenvolvimento da patologia. A maioria da investigação centra-se no estudo do sistema nociceptivo e do processamento da dor a nível do sistema nervoso central, abordando várias vertentes:

- Os doentes com FM experienciam a dor de uma forma distinta da população geral, tendo-se demonstrado em estudos de avaliação subjectiva da dor, de avaliação objectiva dos reflexos periféricos à dor e de neuroimagemologia que estes indivíduos apresentam um limiar à dor inferior¹².
- Existe evidência de que a fisiopatologia da FM está relacionada com o processamento anormal da dor a nível central, explicada por fenómenos de sensibilização central dos neurónios^{5,12,13}, para os quais contribui a activação de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) na membrana pós-sináptica no corno dorsal da medula⁵. Pensa-se que também contribuirão mecanismos de desregulação nas vias inibidoras descendentes da dor⁵.
- Estudos neuroimagiológicos da FM com RM funcional demonstraram activação de áreas cerebrais da dor com estímulos de menor intensidade⁶. Estudo realizado com tomografia por emissão de pósitrons - tomografia computadorizada (PET-TC) revelou diminuição do fluxo sanguíneo no hipotálamo e núcleo caudado dos doentes com FM⁵.
- Demonstrou-se também que cerca de 80% dos doentes com FM têm níveis aumentados de substância P no líquido cefalorraquidiano, a qual pode ser produzida por neurónios centrais ou periféricos⁵. Foram também reveladas alterações noutros neurotransmissores e proteínas reguladoras, bem como no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal¹².
- Os doentes com FM têm uma elevada incidência de comorbilidades psiquiátricas, levando a pensar que os fenómenos psicopatológicos podem participar no desenvolvimento da doença¹².

Embora até agora se tenha atribuído menos importância aos tecidos periféricos onde a dor é referida pelos doentes, alguns estudos apontam para eventuais alterações histológicas a nível muscular, embora a sua metodologia seja discutível¹². Poderão eventualmente existir alterações

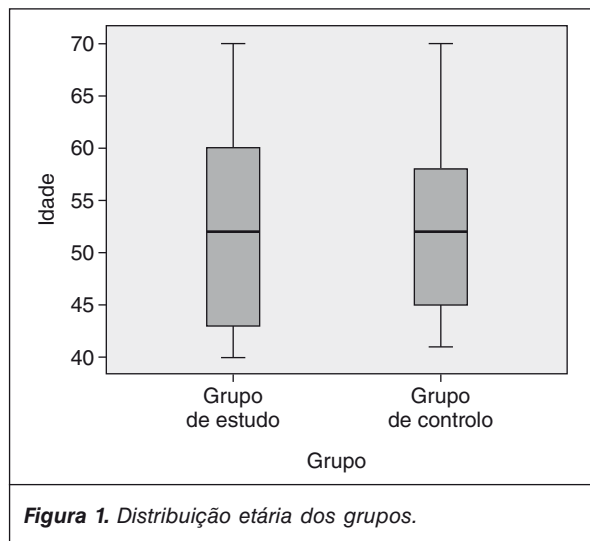


Figura 1. Distribuição etária dos grupos.

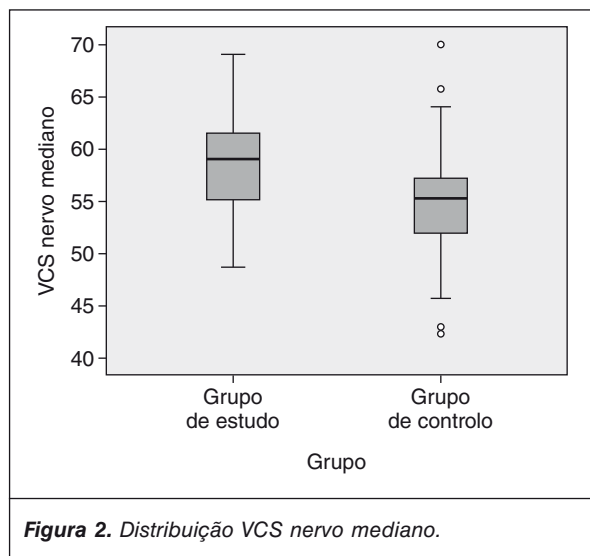


Figura 2. Distribuição VCS nervo mediano.

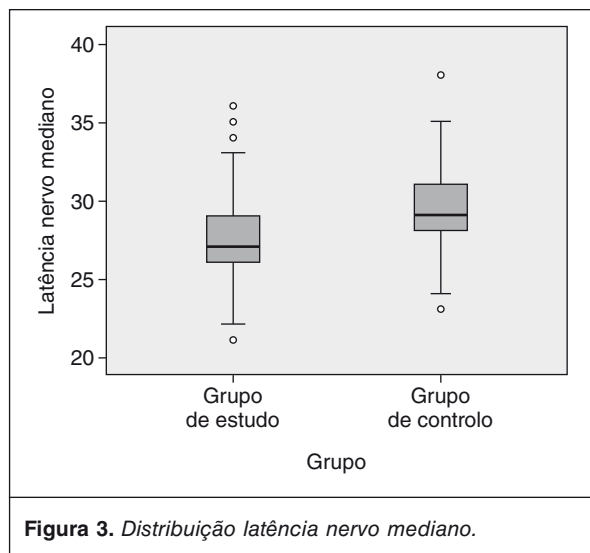


Figura 3. Distribuição latência nervo mediano.

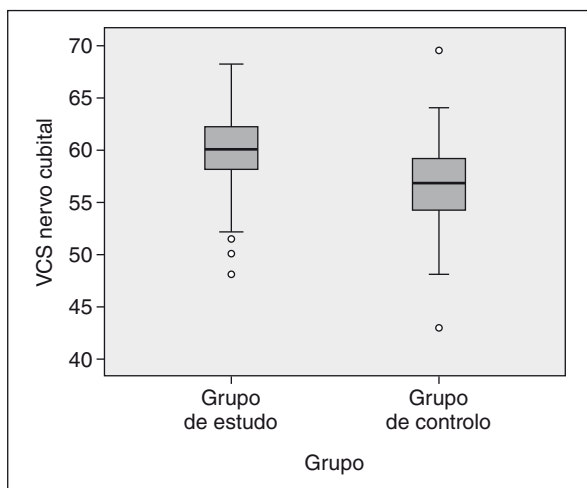


Figura 4. Distribuição VCS nervo cubital.

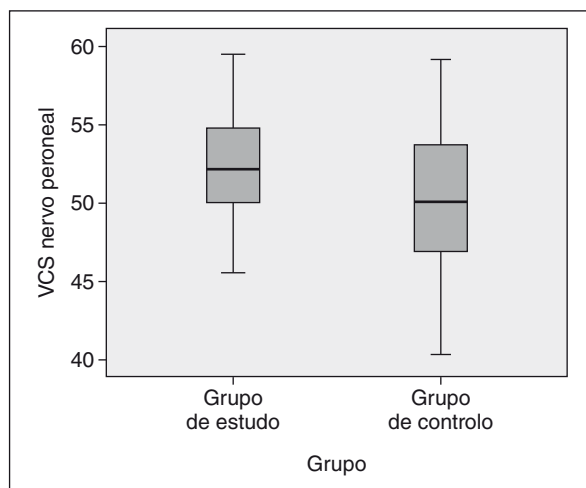


Figura 6. Distribuição VCS nervo peroneal.

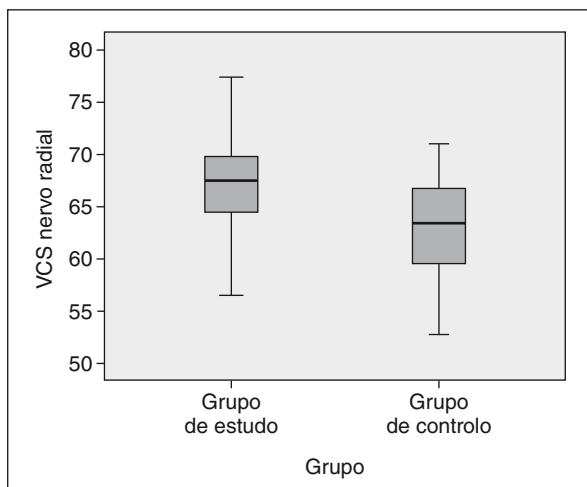


Figura 5. Distribuição VCS nervo radial.

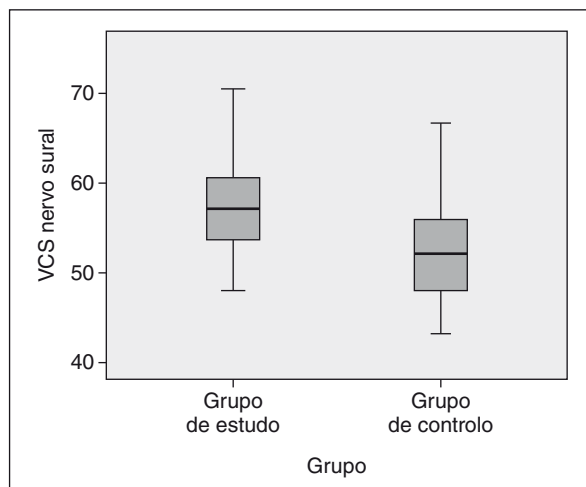


Figura 7. Distribuição VCS nervo sural.

da microcirculação¹⁴ e relaxamento muscular insuficiente¹⁵, condicionando fenómenos hipóxicos que levam à activação de nociceptores intramusculares⁵. Além disso, foi também revelada inflamação neurogénica em biopsias de pele⁵.

O sistema nervoso periférico tem sido pouco estudado no contexto da FM. Foram encontrados estudos feitos com potenciais evocados com laser que revelaram sensibilização periférica de fibras C e outros feitos com estudos de detecção com eléctrodos de agulha que não evidenciaram fenómenos de desnervação ou espasmo focal¹⁶.

Foram encontrados apenas dois trabalhos realizados com estudos de velocidades de condução em doentes com FM. Um estudo retrospectivo de 1988, cuja metodologia é pouco clara, descreve que 94% das doentes com FM com sintomas que simulavam alterações neurológicas tinham testes electrodiagnósticos normais¹⁷.

Um estudo prospectivo de 2003, desenhado para comparar a avaliação electroneurofisiológica de doentes com FM e parestesias e a de controlos saudáveis, não encontrou evidência de polineuropatia periférica na FM, e refere existirem neuropatias de compressão mais frequentes na FM (27%) do que na população geral¹⁸.

No nosso estudo, foram encontrados de forma consistente um aumento da velocidade de condução e uma diminuição da latência nos doentes com FM, mais significativos nos estudos dependentes da condução sensitiva. Estes resultados vêm colocar a hipótese da existência de um fenómeno de hiperexcitabilidade periférica, com maior velocidade de condução dos estímulos nociceptivos, que poderia contribuir para explicar o fenómeno de hiperalgesia generalizada característica desta patologia.

As parestesias são um sintoma muito frequente na FM (67%)⁹, que surge também em patologias

do sistema neurológico, sobretudo em neuropatias generalizadas ou focais. Assim, estas podem ser subdiagnosticadas neste grupo de doentes. Alguns estudos apontam para uma eventual associação entre a síndrome do canal cárpico e a FM¹⁶. No nosso estudo foi encontrada uma prevalência de 19,5% de neuropatia do mediano, o que é superior à encontrada na população geral (5%)¹⁹.

Foram detectadas algumas limitações no estudo. A primeira é o facto de a temperatura cutânea não ter sido controlada, embora todos os indivíduos tenham sido examinados sob as mesmas condições externas. Também o índice de massa corporal não foi avaliado, no entanto este factor não interfere na velocidade de condução, que é o parâmetro com maior significância estatística do estudo. Outra limitação encontrada foi o facto de o examinador não ser cego, o que foi impossível devido ao contexto de referenciação clínica dos doentes que eram enviados a partir de uma consulta especializada. No entanto, as avaliações eram efectuadas segundo um protocolo determinado. Assim, acreditamos que estes factores terão tido uma interferência mínima nos resultados.

Conclusão

Nos últimos anos, a FM foi ganhando cada vez maior importância e atraindo o interesse da comunidade científica. A sua elevada prevalência na população, o insuficiente conhecimento da sua etiologia e dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes, a ausência de um tratamento curativo e a complexa abordagem clínica destes doentes contribuem para que seja actualmente considerada um problema de saúde pública⁷, sendo uma patologia com impacto significativo na qualidade de vida do doente e sua família e que acarreta elevados custos socio-sanitários.

Apesar de se ter avançado no conhecimento da FM, o seu diagnóstico continua a ser um desafio. As relações recíprocas entre o sistema nervoso central e o sistema endócrino, entre os vários córtices cerebrais e entre o sistema nervoso central e periférico exigem que os investigadores e clínicos estejam atentos a todas estas dimensões e à complexidade desta patologia¹².

Este estudo revelou um aumento da velocidade de condução e uma diminuição da latência nos doentes com FM, com uma diferença estatisticamente significativa em relação à população

geral. Assim, veio dar o seu contributo para o conhecimento do papel do sistema nervoso periférico na etiopatogenia da FM, bem como para a importância do conhecimento do seu funcionamento através de estudos neurofisiológicos. À luz desta realidade estes estudos poderão eventualmente vir a afirmar-se como um novo critério minor/indicador no diagnóstico de FM, não se limitando à situação actual em que são encarados como exame complementar de diagnóstico de exclusão.

Bibliografia

1. Arnold LM, Clauw DJ, McCarberg BH. Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(5):457-64.
2. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA.* 2004;292(19):2388-95.
3. Thomas E, Missounga L, Slotman F. Fibromialgia. *Encicl Méd-Chir.* 2006;E-26-305-B-10.
4. Collado A, Alijotas J, Benito P, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibromialgia en Cataluña. *Med Clin (Barc).* 2002;118(19):745-9.
5. Henriksson KG. Fibromyalgia – From syndrome to disease. Overview of the pathogenetic mechanisms. *J Rehabil Med.* 2003;41:89-94.
6. Gracely RH, Petake F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1333-43.
7. Rivera J, Alegre C, Ballina FJ, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatol Clin.* 2006;2(1):55-66.
8. Dadabhoy D, Crofford LJ, Spaeth M, Russel IJ, Clauw DJ. Evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res & Ther.* 2009;10(4):211-28.
9. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, 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.
10. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M, 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.
11. Karjalainen KA, Malmivaara A, Van Tulder MW, et al. Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews (review 2009).* 1999;3. Art. No.: CD001984.
12. Abeles AM, Pilliger MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med.* 2007;146:726-34.
13. Petersel DL, Dror V, Cheung R. Central amplification and fibromyalgia: disorder of pain processing. *J Neuroscience Research.* 2011; 89:29-34.
14. Gerdle B, Ostlund N, Gronlund C, Roeleveld K, Karlsson JS. Firing rate and conduction velocity of single motor units in the trapezius muscle in fibromyalgia patients and healthy controls. *J Electromyography and Kinesiol.* 2008;18:707-16.
15. Bazzichi L, Dini M, Rossi A, et al. Muscle modifications in fibromyalgic patients revealed by surface electromyography analysis. *BMC Musculoskeletal disorders.* 2009;10:36-42.
16. Ersoz M. Nerve conduction tests in patients with fibromyalgia: comparison with normal controls. *Rheumatol Int.* 2003;23:166-70.
17. Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1988;15:1271-3.
18. Ersoz M. Nerve conduction tests in patients with fibromyalgia: comparison with normal controls. *Rheumatol Int.* 2003;23:166-70.
19. Ono S, Clapham PJ, Chung KC. Optimal management of carpal tunnel syndrome. *Int J Gen Med.* 2010;3:255-61.