

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS**

JULIO CEZAR SCHAMNE

**RESPOSTAS AUTONÔMICAS CARDÍACAS DURANTE E APÓS ESFORÇO
MÁXIMO EM MULHERES COM FIBROMIALGIA**

**PONTA GROSSA
2020**

JULIO CEZAR SCHAMNE

**RESPOSTAS AUTONÔMICAS CARDÍACAS DURANTE E APÓS ESFORÇO
MÁXIMO EM MULHERES COM FIBROMIALGIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Estadual de Ponta Grossa, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas, área de concentração em Fisiologia e Fisiopatologia.

Orientador: Prof Dr. Nilo Massaru Okuno

**PONTA GROSSA
2020**

S299 Schamne, Julio Cezar
Respostas autonômicas cardíacas durante e após esforço máximo em
mulheres com fibromialgia / Julio Cezar Schamne. Ponta Grossa, 2020.
63 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas - Área de Concentração:
Fisiologia e Fisiopatologia), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Nilo Massaru Okuno.

1. Fibromialgia. 2. Disautonomia. 3. Variabilidade de frequência cardíaca. 4.
Teste incremental. I. Okuno, Nilo Massaru. II. Universidade Estadual de Ponta
Grossa. Fisiologia e Fisiopatologia. III.T.

CDD: 612.12



Universidade Estadual
de Ponta Grossa

Programa de
Pós Graduação
em Ciências Biomédicas



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NÍVEL DE MESTRADO EM CIÊNCIAS BIOMÉDICAS – ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FISIOLÓGIA E FISIOPATOLOGIA, NÚMERO DA ATA __/2020, DO MESTRANDO JULIO CEZAR SCHAMNE REALIZADO NO DIA 13 DE MARÇO DE 2020, NA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA.

Aos treze dias de março de dois mil e vinte, às 14h00min na sala 4, Bloco N, da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) em seção pública sob a presidência da **Professor Dr. Nilo Massaru Okuno** reuniu-se a Banca Examinadora de defesa da Dissertação de Mestrado em Ciências Biomédicas do mestrando **Julio Cezar Schamne** na linha de pesquisa; Fisiopatologia do metabolismo e do sistema imune, constituída pelos demais Doutores (membros titulares): **Professora Dra. Carla Cristine Kanunfre (UEPG/PR)** e **Professor Dr. Adriano Eduardo Lima da Silva (UTFPR/PR)**. Iniciados os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da banca e a candidata das normas que regem a defesa da dissertação de Mestrado e definiu-se a ordem a ser seguida pelos examinadores para arguição. O título da dissertação avaliada foi: **Respostas Autonômicas Cardíacas Durante e Após Esforço Máximo em Mulheres com Fibromialgia**. Encerrado os procedimentos de análise, a banca comunicou o resultado final da avaliação da dissertação como APROVADO, considerado requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas. O aluno deverá entregar, no prazo estipulado no item 8 da IN 01/2015, referente a defesa de dissertação do programa com as modificações sugeridas pelos membros da banca examinadora. Para a obtenção do título de mestre, o aluno terá até 6 meses, após a data da defesa da sua dissertação, para apresentar ao colegiado a carta de submissão do seu artigo em revista indexada no estrato mínimo B3 dentre os periódicos indicados pela área de Ciências Biológicas II vigente. Nada mais havendo a ser tratado, lavrou-se a presente ata que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Observações (se necessário):

Alteração de título: sim ☐ não ☒

Novo título:

Nilo Massaru Okuno (UEPG/PR) - Presidente

Carla Cristine Kanunfre (UEPG/PR) – Titular

Adriano Eduardo Lima da Silva (UTFPR/PR) – Titular

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por estar sempre comigo.

Aos meus pais **Aloizio** e **Amália**, e meu irmão **Marco Antonio**, por todo o amor, apoio e incentivo.

Ao meu orientador **Nilo Massaru Okuno**, que contribuiu de maneira extremamente significativa para a minha formação.

Aos **Professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas** pelos conhecimentos transmitidos.

Aos colegas de laboratório e do grupo **GERAFISIO**, por todo o auxílio na realização das coletas, amizade e companheirismo.

Às **participantes**, por realizarem todas as avaliações e tornarem possível a realização deste trabalho.

RESUMO

SCHAMNE, Julio Cezar. **Respostas autonômicas cardíacas durante e após esforço máximo em mulheres com fibromialgia**. 2020. 63 folhas. Dissertação de Mestrado em Ciências Biomédicas – Universidade Estadual de Ponta Grossa. Ponta Grossa, 2020.

A fibromialgia (FM) é uma doença reumática caracterizada por dor crônica generalizada. Acredita-se que indivíduos com FM apresentam uma disfunção autonômica, no entanto, não está claro se ocorrem respostas anormais da frequência cardíaca (FC) e da variabilidade da FC (VFC) ao esforço máximo em pacientes fibromiálgicos com desempenho físico semelhante aos indivíduos saudáveis. Assim, o objetivo deste estudo foi verificar a resposta de índices autonômicos cardíacos em repouso, durante e após um teste incremental máximo em mulheres com FM e comparar com mulheres saudáveis pareadas por características antropométricas e pelo desempenho físico no teste incremental. Inicialmente, foram recrutadas 20 mulheres com diagnóstico clínico de FM e 17 mulheres saudáveis. Em visita única ao laboratório, as participantes realizaram avaliação antropométrica e um teste incremental máximo no ciclossimulador. As participantes iniciaram o exercício com uma carga de trabalho de 15 watts e os pesquisadores aumentaram a potência em 15 watts a cada minuto até a exaustão. Após a realização das avaliações, os grupos foram pareados de acordo com as características físicas e pelo desempenho no teste incremental máximo. Dessa forma, a amostra do estudo incluiu 13 mulheres com diagnóstico de FM (idade: $46,2 \pm 11,9$ anos; índice de massa corporal - IMC: $27,4 \pm 4,5$ kg/m²) e 14 mulheres controles saudáveis (CON; idade: $47,1 \pm 7,6$ anos; IMC: $26,9 \pm 3,5$ kg/m²). A VFC foi monitorada continuamente em repouso e após (recuperação pós-exercício) o teste incremental máximo. Além disso, a resposta da FC durante o exercício foi avaliada pelo cálculo do percentual de reserva cronotrópica e a recuperação da FC foi calculada a partir da diferença na FC após 30, 60, 120 e 180 segundos de recuperação em relação à FC pico. Em repouso, o índice parassimpático RMSSD foi menor no grupo FM em comparação ao grupo CON (FM: $20,2 \pm 8,3$ ms vs. CON: $29,3 \pm 13,7$ ms; $p = 0,009$). No teste incremental máximo, a resposta de reserva cronotrópica foi significativamente menor no grupo FM ($78,3 \pm 12,2\%$) em comparação ao grupo CON ($87,7 \pm 8,2\%$; $p = 0,025$). A recuperação da FC ocorreu mais lentamente após o exercício no grupo FM aos 30s (FM: $19,1 \pm 7,9$ bpm vs. CON: $27,4 \pm 10,1$ bpm; $p = 0,026$) e 180s (FM: $51,5 \pm 12,8$ bpm vs. CON: $60,7 \pm 11,4$ bpm; $p = 0,058$) em comparação ao grupo CON. Entretanto, não houve diferença significativa entre os grupos para os índices da VFC após o exercício ($p > 0,05$). Esses achados sugerem que mulheres com FM apresentam menor tônus vagal cardíaco em repouso e respostas cronotrópicas reduzidas durante e após o exercício, mesmo com desempenho físico semelhante a mulheres saudáveis.

Palavras-chave: Fibromialgia, disautonomia, variabilidade de frequência cardíaca, teste incremental.

ABSTRACT

SCHAMNE, Julio Cezar. **Cardiac autonomic responses during and after maximal effort in women with fibromyalgia**. 2020. 63 folhas. Dissertation of Master degree in Biomedical Sciences – Universidade Estadual de Ponta Grossa. Ponta Grossa, 2020.

Fibromyalgia (FM) is a rheumatic disease characterized by widespread chronic pain. It is believed that patients with FM have an autonomic dysfunction. However, it is not clear whether abnormal heart rate (HR) and HR variability (HRV) responses to maximal effort occur even in FM patients with similar physical performance to healthy individuals. Thus, the aim of this study was to verify the response of cardiac autonomic indexes at baseline, during and after a maximal incremental test in women with FM and to compare those with healthy women matched by anthropometric characteristics and physical performance on incremental test. Initially, twenty women diagnosed with FM and seventeen healthy women were recruited. In a single visit to the laboratory, the participants performed anthropometric evaluation and a maximal incremental test. Participants started the exercise with an initial workload of 15 watts, and the researchers increased the power 15 watts every minute until exhaustion. After all evaluations, the two groups were matched according to their physical characteristics and performance in the maximal incremental test. Thus, the study sample included 13 women diagnosed with FM (age: 46.2 ± 11.9 years; body mass index - BMI: 27.4 ± 4.5 kg/m²) and 14 healthy control women (CON: age: 47.1 ± 7.6 years; BMI: 26.9 ± 3.5 kg/m²). The HRV was continuously monitored at baseline and after (post-exercise recovery) the maximal incremental test. In addition, the HR response during exercise was evaluated through the chronotropic reserve and HR recovery was calculated as the difference in HR after 30, 60, 120, and 180 seconds of recovery in relation to peak HR during exercise. At baseline, the FM group had significantly lower parasympathetic index RMSSD compared to CON group (FM: 20.2 ± 8.3 ms vs. CON: 29.3 ± 13.7 ms; $p = 0.009$). On maximal incremental test, the chronotropic reserve response was significantly lower in the FM group ($78.3 \pm 12.2\%$) compared to the CON group ($87.7 \pm 8.2\%$; $p = 0.025$). The HR recovery were lower in the FM group after 30s (FM: 19.1 ± 7.9 bpm vs. CON: 27.4 ± 10.1 bpm; $p = 0.026$) and 180s (FM: 51.5 ± 12.8 bpm vs. CON: 60.7 ± 11.4 bpm; $p = 0.058$) compared to the CON group. However, there was no significant difference between groups for HRV indexes on post-exercise recovery ($p > 0.05$). These findings suggest that women with FM have lower vagal tonus at baseline and reduced chronotropic responses during and after exercise, even with similar physical performance to healthy women.

Keywords: Fibromyalgia, autonomic disfunction, heart rate variability, incremental test.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	-	Potenciais processos fisiopatológicos na fibromialgia.....	19
Figura 2	-	As vias simpática e parassimpática diferem em seus neurotransmissores e receptores.....	21
Figura 3	-	Traçado do eletrocardiograma indicando os intervalos R-R entre batimentos cardíacosconsecutivos.....	22
Quadro 1	-	Índices da variabilidade de frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência e suas influências autonômicas.....	23
Figura 4	-	Regulação autonômica da frequência cardíaca pós-exercício.....	30
Figura 5	-	Fluxograma da amostra do estudo.....	33
Figura 6	-	Representação esquemática do desenho experimental.....	34
Figura 7	-	Resposta do percentual de reserva cronotrópica no teste incremental máximo.....	38
Figura 8	-	Recuperação da FC (A) 30s, (B) 60s, (C) 120s e (D) 180s após o fim do teste incremental máximo.....	41

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características antropométricas e da composição corporal de mulheres com e sem fibromialgia.....	37
TABELA 2 - Índices da variabilidade de frequência cardíaca em repouso e durante a recuperação após o teste incremental máximo.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1RM	Uma repetição máxima
bpm	Batimentos por minuto
Ca ²⁺	Cálcio
CO ₂	Dióxido de carbono
COMT	Enzima catecol-O-metiltransferase
CON	Grupo controle
FC	Frequência cardíaca
FC máx	Frequência cardíaca máxima predita para a idade
FC pico	Maior valor de frequência cardíaca durante o teste incremental máximo
FCrec	Recuperação da frequência cardíaca
FC rep	Frequência cardíaca em repouso
FIQ-R	Questionário do impacto da fibromialgia – versão revisada
FM	Fibromialgia
G	Gordura corporal
GABA	Ácido γ-aminobutírico
H ⁺	Íons de hidrogênio
HH	Polimorfismo referente a alta atividade enzimática
HAA	Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
HF	Componente de alta frequência
IC	Incompetência cronotrópica
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
K ⁺	Potássio
LF	Componente de baixa frequência
LL	Polimorfismo referente a baixa atividade enzimática
LH	Polimorfismo referente a atividade enzimática intermediária
LF/HF	Razão da baixa pela alta frequência
MM	Massa magra
NGF	Fator de crescimento nervoso
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica

PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PSE	Percepção subjetiva de esforço
RC	Reserva cronotrópica
RER	Razão de trocas respiratórias
R-R	Intervalos R-R
RMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre sucessivos intervalos R-R
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos R-R normais
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso parassimpático
SNS	Sistema nervoso simpático
VCO ₂	Produção de dióxido de carbono
VFC	Variabilidade de frequência cardíaca
VO ₂	Consumo de oxigênio
VO _{2max}	Consumo máximo de oxigênio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
2.1	OBJETIVO GERAL	13
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3	REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1	EPIDEMIOLOGIA DA FIBROMIALGIA	14
3.2	TRATAMENTOS PARA A FIBROMIALGIA	14
3.3	ETIOLOGIA E PATOGÊNESE DA FIBROMIALGIA	16
3.4	SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO	19
3.4.1	Variabilidade de frequência cardíaca	21
3.5	DISFUNÇÃO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO	24
3.5.1	Variabilidade de frequência cardíaca em fibromiálgicos	25
3.5.2	Reatividade autonômica em indivíduos com fibromialgia	27
3.5.3	Incompetência cronotrópica ao esforço máximo	28
3.5.4	Regulação autonômica cardíaca após o exercício físico	29
3.5.5	Recuperação autonômica cardíaca em fibromiálgicos	30
4	MATERIAIS E MÉTODOS	32
4.1	PARTICIPANTES	32
4.2	DESENHO EXPERIMENTAL	33
4.3	ANTROPOMETRIA E COMPOSIÇÃO CORPORAL	34
4.4	TESTE INCREMENTAL MÁXIMO	34
4.5	VARIABILIDADE DE FREQUÊNCIA CARDÍACA	35
4.6	RESPOSTAS DA FC DURANTE E APÓS O EXERCÍCIO	35
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
5	RESULTADOS	37
5.1	ANTROPOMETRIA E COMPOSIÇÃO CORPORAL	37
5.2	RESPOSTAS DA FC DURANTE O EXERCÍCIO	38
5.3	VFC EM REPOUSO E NA RECUPERAÇÃO APÓS O EXERCÍCIO	39
5.4	RECUPERAÇÃO DA FC APÓS O EXERCÍCIO	41
6	DISCUSSÃO	42
7	CONCLUSÃO	47
	REFERÊNCIAS	48
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	59
	ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	62

1 INTRODUÇÃO

A Fibromialgia (FM) é uma doença reumática caracterizada por dor crônica generalizada e existência de pontos anatômicos específicos sensíveis ao toque e à pressão (WOLFE *et al.*, 2016). Essa doença é geralmente associada a outros sintomas como fadiga, distúrbios do sono, dor de cabeça, intestino irritável, rigidez articular, dificuldade cognitiva e distúrbios psíquicos (WOLFE *et al.*, 2016). A prevalência da FM é de 0,2% a 6,4% na população mundial (MARQUES *et al.*, 2017), sendo mais frequente em mulheres de 30 a 50 anos (COBANKARA *et al.*, 2011).

Uma disfunção no sistema nervoso autônomo (SNA) também é observada na FM (FURLAN *et al.*, 2005). Essa disfunção é caracterizada principalmente por hiperatividade simpática em repouso (MARTINEZ-LAVIN *et al.*, 1998) e hiporreatividade simpática em situações de estresse, como o exercício físico (RIBEIRO *et al.*, 2011). A disautonomia pode favorecer a um risco maior para doenças cardiovasculares em pacientes com FM (FAYAS *et al.*, 2016; MAIA *et al.*, 2016).

As alterações nos componentes simpático e parassimpático do SNA em fibromiálgicos podem ser investigadas por meio da análise do comportamento da frequência cardíaca (FC) (RIBEIRO *et al.*, 2011) e da variabilidade da FC (VFC) durante e após esforço máximo (LANGE *et al.*, 2017). Evidências demonstram uma incapacidade de aumento da FC, caracterizada como incompetência cronotrópica (IC), em pacientes com FM durante um teste incremental máximo (MAIA *et al.*, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2011). Além disso, uma recuperação mais lenta da FC após o exercício foi verificada em fibromiálgicos (MAIA *et al.*, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2011), e uma atividade vagal cardíaca e sensibilidade barorreflexa semelhante entre repouso e recuperação pós-exercício (KINGSLEY *et al.*, 2009; LANGE *et al.*, 2017), sugerindo que o SNA não responde adequadamente ao estresse na FM.

As causas da responsividade diminuída do SNA ao exercício em pacientes fibromiálgicos ainda não está totalmente esclarecida. Acredita-se que a hiperatividade simpática em repouso promove uma dessensibilização receptores α - e β -adrenérgicos (TORPY *et al.*, 2000), tornando o sistema nervoso simpático hiporreativo ao exercício (RIBEIRO *et al.*, 2011).

Estudos reportam uma aptidão aeróbia reduzida (RIBEIRO *et al.*, 2011; VALIM *et al.*, 2002) e menor força muscular de membros inferiores em fibromiálgicos (VALKEINEN *et al.*, 2008), que contribuem para uma menor tolerância ao exercício, principalmente em testes de esforço máximo (VALKEINEN *et al.*, 2008). Acredita-se que as respostas da FC e VFC são fortemente influenciadas pelo nível de aptidão física (BUCHHEIT; GINDRE, 2006; COLE *et al.*, 1999; D'AGOSTO *et al.*, 2014). Nesse sentido, um funcionamento anormal do SNA cardíaco e uma resposta cronotrópica reduzida ao esforço (BARDAL *et al.*, 2013) em fibromiálgicos poderiam estar relacionados a um baixo nível de aptidão física e desempenho nesses indivíduos (LANGE *et al.*, 2017).

Dessa forma, ainda não está claro na literatura como ocorre as respostas da FC e VFC durante e após esforço máximo em indivíduos com e sem FM e desempenho físico pareado. Verificar as respostas autonômicas do coração ao exercício físico em fibromiálgicos pode contribuir para um melhor entendimento sobre a aptidão cardiovascular e a severidade da doença, bem como auxiliar na prescrição de exercício físico para fibromiálgicos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar as respostas autonômicas cardíacas em repouso, durante e após esforço máximo em mulheres fibromiálgicas com desempenho físico semelhante a mulheres saudáveis.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar os índices da VFC em repouso entre mulheres com e sem FM;
- Comparar a resposta do percentual de reserva cronotrópica durante um teste incremental máximo entre mulheres com FM e mulheres saudáveis;
- Comparar a recuperação da FC e da VFC após um teste incremental entre mulheres com FM e mulheres saudáveis;

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 EPIDEMIOLOGIA DA FIBROMIALGIA

Um estudo de revisão bibliográfica estima que a prevalência da FM na população mundial é de aproximadamente 2,7% (QUEIROZ, 2013). O menor percentual de prevalência da FM encontrado é de 0,2%, na Venezuela (GRANADOS *et al.*, 2014), enquanto o maior percentual, de 6,4%, foi observado na população dos Estados Unidos (VINCENT *et al.*, 2013).

Além disso, a FM ocorre com maior frequência em mulheres (principalmente entre 30 a 50 anos) (COBANKARA *et al.*, 2011), que apresentam uma prevalência mundial média de 4,2%, enquanto nos homens a prevalência média no mundo é de 1,4% (QUEIROZ, 2013). Dessa forma, acredita-se que proporção de casos de FM de mulheres para homens no mundo é de aproximadamente 3 para 1 (QUEIROZ, 2013).

No Brasil, uma prevalência geral de 2,1% da FM na população foi verificada por meio de autorrelato (GOREN *et al.*, 2012). Senna *et al.* (2014) observaram um percentual de prevalência da FM de 2,5% na população da cidade de Montes Claros (MG). Além disso, a FM teve uma frequência maior em indivíduos do sexo feminino (98,7%) e na faixa etária de 35 a 54 anos (75% do total de fibromiálgicos).

Interessantemente, a FM parece ter um impacto direto em fatores sociodemográficos. Alguns estudos observaram que uma maior incidência para a FM ocorre em indivíduos de classes sociais mais baixas (menor nível socioeconômico) (MAS *et al.*, 2008; SENNA *et al.*, 2004), e com um nível de escolaridade menor (BANNWARTH *et al.*, 2009; MAS *et al.*, 2008).

3.2 TRATAMENTOS PARA A FIBROMIALGIA

A complexidade da FM contribui para uma grande dificuldade no tratamento dessa doença (CALANDRE; RICO-VILLADEMOROS; SLIM, 2015), tendo em vista que os pacientes podem apresentar uma ou mais comorbidades, incluindo transtorno do humor e de ansiedade, depressão, enxaqueca, síndrome do intestino irritável e fadiga crônica (WOLFE *et al.*, 2016). Dessa forma, geralmente recomenda-

se uma visão multidisciplinar para o tratamento da FM, combinando terapias farmacológicas e não farmacológicas (LAWSON *et al.*, 2016).

Os avanços no entendimento sobre os mecanismos fisiopatológicos da FM nos últimos anos têm fornecido uma base para o desenvolvimento de novos medicamentos (LAWSON *et al.*, 2016). Os antidepressivos tricíclicos são utilizados com muita frequência, dentre os quais o principal é a amitriptilina (ABELES *et al.*, 2008). Esses fármacos aumentam as concentrações sinápticas de serotonina e noradrenalina no sistema nervoso central (SNC), reduzindo a sinalização da dor (CALANDRE; RICO-VILLADEMOROS; SLIM, 2015).

Além disso, os inibidores da recaptção de noradrenalina e serotonina (conhecidos como inibidores duais) atuam de modo similar aos tricíclicos, produzindo analgesia central por meio da ação em vias inibitórias descendentes (BELLATO *et al.*, 2012). Na classe dos inibidores duais, o fármaco mais eficiente para o tratamento da FM é a duloxetina (RECLA, 2010). Outros fármacos comumente utilizados são relaxantes musculares e medicamentos analgésicos, como anti-inflamatórios não esteroidais e opioides (ROOKS, 2007).

A prática de exercícios físicos regulares pode ser uma alternativa eficaz no tratamento da FM (FIGUEROA *et al.*, 2008; KAYO *et al.*, 2012; SAÑUDO *et al.*, 2010; SCHACHTER *et al.*, 2003). Figueroa *et al.* (2008) verificaram um aumento da força muscular nos membros inferiores e no músculo peitoral em indivíduos com FM após 16 semanas de treinamento resistido. Em cada sessão de treinamento, foram realizados nove exercícios (1 série de 8 a 12 repetições) com carga de 50% a 80% de uma repetição máxima (1RM). Além disso, os autores também verificaram um aumento no tônus vagal cardíaco nos pacientes após o treinamento, demonstrando que a prática regular do exercício físico pode atenuar a disfunção autonômica presente nos fibromiálgicos.

Tendo em vista que fibromiálgicos apresentam menor força muscular (GÓES *et al.*, 2012; VALKEINEN *et al.*, 2008) e um desenvolvimento mais rápido de fadiga neuromuscular durante o exercício em relação a pessoas saudáveis (BACHASSON *et al.*, 2013), o aumento na força muscular promovido pelo treinamento resistido pode melhorar a função musculoesquelética e a capacidade funcional dos fibromiálgicos, tornando-os mais independentes na realização de suas tarefas diárias (GÓES *et al.*, 2012).

Kayo *et al.* (2012) investigaram os efeitos de dois programas diferentes de exercício realizados durante 16 semanas sobre os sintomas da FM. Um grupo de fibromiálgicos realizou um programa de exercícios de fortalecimento muscular, que consistia em onze exercícios (3 séries de 10 a 15 repetições). O segundo grupo realizou um treinamento de caminhada com duração de 25 a 50 minutos e intensidade de 40% a 70% da FC de reserva, enquanto o terceiro grupo (controle) não realizou exercício. Após a intervenção, os indivíduos dos dois grupos que realizaram exercício físico apresentaram escores mais altos no questionário de qualidade de vida (SF-36) em comparação aos controles. Além disso, ambos os grupos experimentais foram eficazes na redução da dor. No entanto, apenas o grupo de caminhada apresentou uma manutenção da severidade da doença após 12 semanas do fim do treinamento.

Além do exercício físico, evidências demonstram que a acupuntura pode ser uma alternativa não farmacológica para o tratamento e a redução na gravidade dos sintomas da FM (MARTIN *et al.*, 2006; UGURLU *et al.*, 2017). A acupuntura é uma técnica que consiste, normalmente, na inserção de finas agulhas em zonas específicas do corpo (acupontos) (ZHUANG *et al.*, 2013). Recentemente, Ugurlu *et al.* (2017) demonstraram que poucas sessões de acupuntura (6 a 12 sessões de 30 minutos) podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir a manifestação dos sintomas (percepção de dor, fadiga, depressão). Acredita-se que a inserção das agulhas estimula os receptores de dor (terminações nervosas), promovendo efeitos analgésicos relacionados principalmente ao aumento da produção de opioides endógenos, como endorfinas e encefalinas (CABÝOGLU; ERGENE; TAN, 2006).

Aparentemente, o tratamento combinado das terapias farmacológica e não farmacológica (multidisciplinar) parece reduzir a manifestação dos sintomas da FM, e também oferecer melhores condições de vida aos pacientes, sendo o mais indicado.

3.3 ETIOLOGIA E PATOGÊNESE DA FIBROMIALGIA

A etiologia e a patogênese da FM apresentam alta complexidade e mecanismos multifatoriais que ainda não são totalmente conhecidos (WOLFE *et al.*, 2016). No entanto, várias disfunções do SNC podem explicar os fenômenos da

alodinia (no qual um estímulo normalmente não doloroso é percebido como doloroso) e hiperalgesia (no qual um estímulo doloroso é percebido como mais doloroso do que o esperado) (CHINN; CALDWELL; GRITSENKO, 2016). Nesse sentido, o conceito de “sensibilização central” tem emergido como um dos principais fatores relacionados à fisiopatologia da FM (ABLIN; NEUMANN; BUSKILA, 2008).

A sensibilização central pode ser atribuída a algumas disfunções tanto em vias neuronais ascendentes quando descendentes do controle da dor (CHINN; CALDWELL; GRITSENKO, 2016). Gracely *et al.* (2002) observaram que o padrão de ativação neuronal em regiões cerebrais de processamento de dor foi semelhante entre indivíduos com e sem FM quando a percepção subjetiva à dor induzida por um estímulo mecânico nos leitos ungueais da mão foi pareada. Entretanto, os pacientes com FM apresentaram um padrão de ativação neuronal maior em resposta a um estímulo de pressão de mesma intensidade (que induz maior dor nos pacientes). Posteriormente, outros estudos obtiveram resultados similares aos encontrados por Gracely *et al.* (2002), utilizando a técnica de imagem de ressonância magnética funcional (COOK *et al.*, 2004; ICHESCO *et al.*, 2016). Esses achados fortaleceram a hipótese de que na FM há um aumento cortical ou subcortical do processamento da dor.

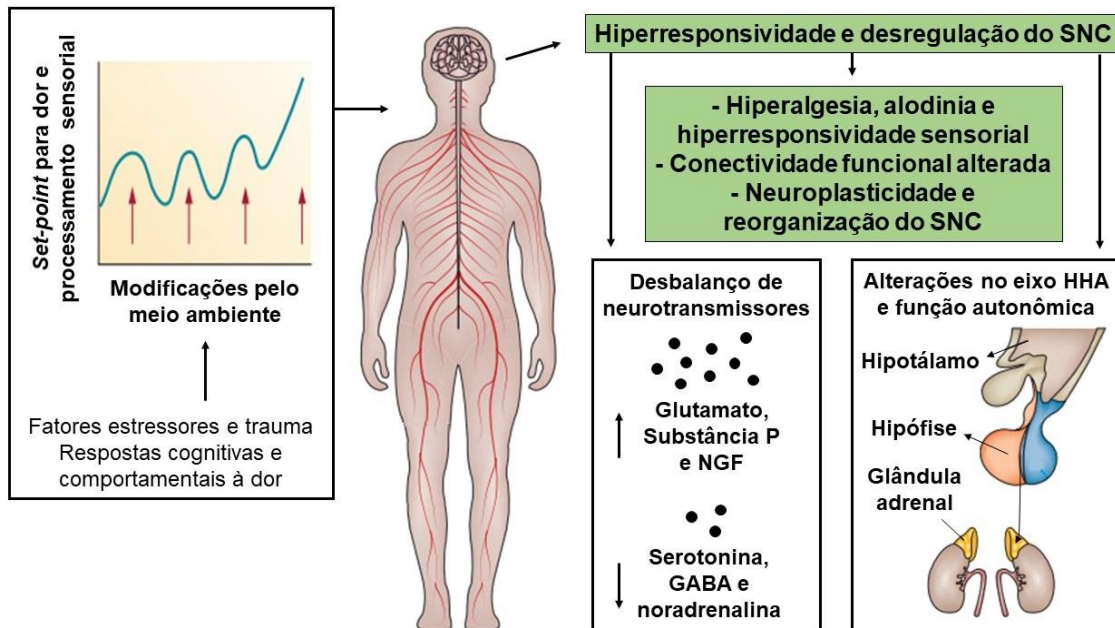
Acredita-se que diversas desordens psicológicas como a ansiedade e depressão, ou fatores estressores do ambiente e traumas podem desencadear uma modificação no set point (ponto de ajuste) para a regulação sensorial (incluindo a dor) (COOK *et al.*, 2004), e podem contribuir para uma desregulação no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, observado em fibromiálgicos (CROFFORD *et al.*, 1994).

O desbalanço na concentração de neurotransmissores pode explicar a sensibilização central na FM. Neurotransmissores excitatórios (ação pró-nociceptiva) como a substância P (RUSSELL *et al.*, 1994) e o fator de crescimento nervoso (*nerve growth factor* - NGF) (GIOVENGO; RUSSELL; LARSON, 1999; SARCHIELLI *et al.*, 2007) apresentaram níveis mais elevados no fluido cerebrospinal em fibromiálgicos. Harris *et al.* (2009) identificaram uma concentração mais elevada de glutamato na região da ínsula posterior direita em pacientes com FM, e uma relação negativa ($r = -0,43$; $p = 0,012$) entre os níveis de glutamato com os limiares de dor por pressão.

Além disso, os níveis dos principais neurotransmissores que promovem uma diminuição na transmissão do impulso doloroso, como a serotonina (AL-NIMER; MOHAMMAD; ALSAKENI, 2017) e a noradrenalina (RUSSELL *et al.*, 1992), apresentam uma concentração diminuída em fibromiálgicos. Esses neurotransmissores atuam ao longo do SNC, principalmente na medula espinhal, inibindo a transmissão ascendente da dor (ABLIN; NEUMANN; BUSKILA, 2008).

Embora muitos pesquisadores caracterizem a FM como uma desordem “não inflamatória”, evidências reportam que pode haver uma inflamação crônica tanto no SNC (BACKRYD *et al.*, 2017; KADETOFF *et al.*, 2012), quanto sistêmica (BACKRYD *et al.*, 2017) em fibromiálgicos. A neuroinflamação parece estar relacionada a uma ativação das células da glia por vários estímulos dolorosos (LITTLE-JOHN; GUYMER, 2018). Essa ativação tem um papel importante na patogênese da FM, devido a modulação da transmissão da dor na medula espinhal (BELLATO *et al.*, 2012). Quando ativadas, as células da glia liberam citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 8 (BACKRYD *et al.*, 2017; KADETOFF *et al.*, 2012), além de prostaglandinas (TOPAL *et al.*, 2011) e espécies reativas de oxigênio (OZGOCMEN *et al.*, 2006), que estimulam e prolongam a hiperexcitabilidade da medula espinhal (BELLATO *et al.*, 2012). A figura 1 resume os potenciais processos fisiopatológicos da FM.

Figura 1. Potenciais processos fisiopatológicos na fibromialgia.



A sensibilização do sistema nervoso central (SNC) tem sido sugerida como uma das principais alterações fisiopatológicas relacionadas à fibromialgia. O set point (ponto de ajuste) para a regulação sensorial (incluindo a dor) pode ser modificado por fatores psicológicos, como ansiedade, depressão e estresse biopsicossocial (por exemplo, trauma, adversidades na infância, eventos importantes da vida ou infecções). No SNC, várias alterações podem ser observadas, incluindo desequilíbrios de neurotransmissores, conectividade funcional alterada e alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HAA), que influenciam o sistema autonômico. As setas vermelhas representam fatores estressores. GABA = ácido γ -aminobutírico; NGF = fator de crescimento nervoso.

Fonte: Adaptado de Hauser *et al.* (2015).

3.4 SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

A divisão autônoma do sistema nervoso eferente é responsável pelo controle da maioria das funções viscerais do organismo, como por exemplo a pressão arterial (PA), a motilidade e secreção gastrointestinal, entre outras, que podem ser quase inteiramente ou apenas parcialmente controladas (HALL, 2011). O SNA opera por meio de sinais sensoriais periféricos que chegam aos centros controladores, localizados no SNC, principalmente no tronco encefálico e no hipotálamo (BLESSING; GIBBINS, 2015). A resposta reflexa subconsciente característica do SNA é mediada por meio de sinais eferentes pelas subdivisões simpática e parassimpática (CARDINALI, 2018).

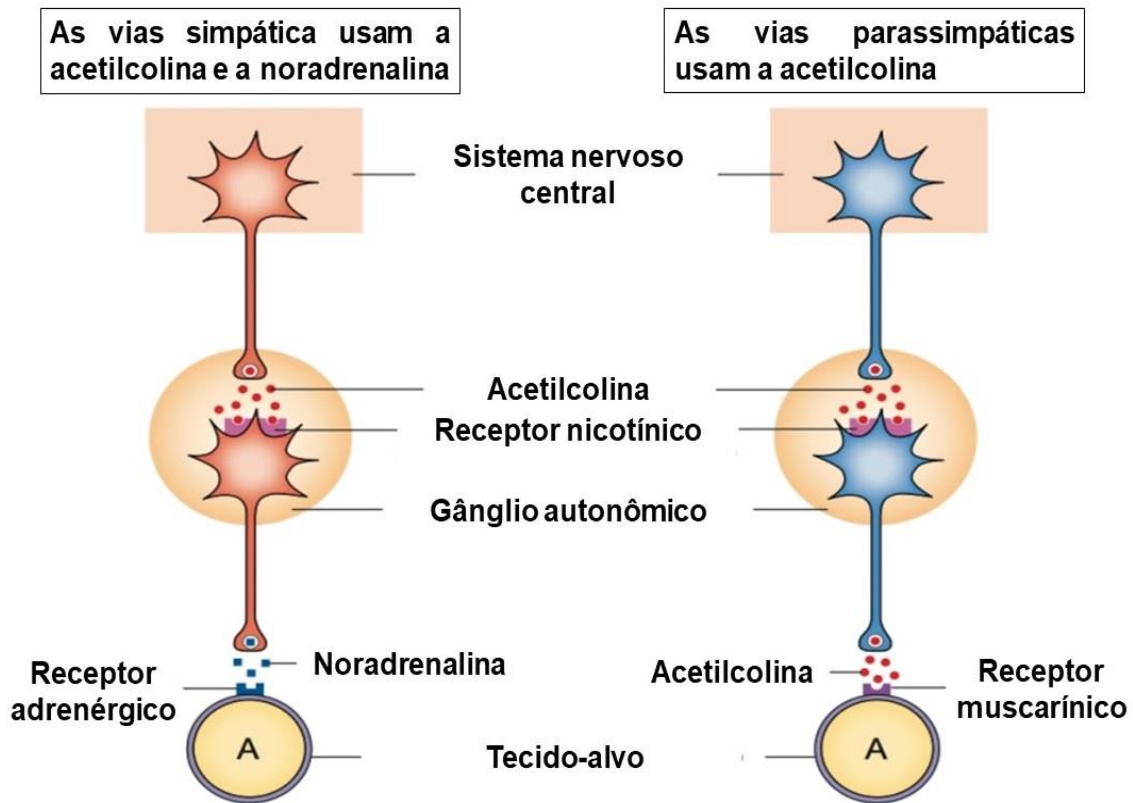
As vias simpática e parassimpática possuem dois neurônios em série. Os neurônios pré-ganglionares originam-se no SNC e projetam-se para os gânglios autonômicos, onde fazem sinapse com os neurônios pós-ganglionares, que se dirigem para seus destinos em diversos órgãos (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

No SNS, os neurônios pré-ganglionares surgem a partir das regiões torácica e lombar da medula espinhal (segmentos T1 a L2), e fazem sinapse com os neurônios pós-ganglionares nos gânglios simpáticos (MC-CORRY, 2007). Além disso, a medula da glândula adrenal atua como um gânglio simpático especializado, secretando adrenalina e noradrenalina por meio das células cromafins (JANIG, 1989). A maior parte dos gânglios simpáticos localiza-se mais próximo à medula espinhal. Dessa forma, no SNS os neurônios pré-ganglionares normalmente são curtos e os neurônios pós-ganglionares são longos (SILVERTHORN, 2010).

As vias parassimpáticas possuem origem no tronco encefálico, de onde partem os nervos cranianos, e também na região sacral (segmentos S2 a S4) (MC-CORRY, 2007). No SNP, os neurônios pré-ganglionares normalmente são longos e os neurônios pós-ganglionares são curtos, devido à proximidade dos gânglios parassimpáticos em relação aos tecidos-alvo (SILVERTHORN, 2010).

A transmissão sináptica ao longo do SNA envolve diferentes neurotransmissores e receptores (Figura 2). De maneira geral, ambos os neurônios pré-ganglionares no SNS e SNP secretam acetilcolina em receptores colinérgicos nicotínicos situados na membrana das células pós-ganglionares. No SNS, os neurônios pós-ganglionares liberam, em sua maioria, noradrenalina em receptores adrenérgicos (α e β). Enquanto no SNP, a acetilcolina é o principal neurotransmissor liberado pelos neurônios pós-ganglionares na junção neuroefetora, atuando em receptores muscarínicos (SILVERTHORN, 2010).

Figura 2. As vias simpática e parassimpática diferem em seus neurotransmissores e receptores.



Fonte: Silverthorn (2010).

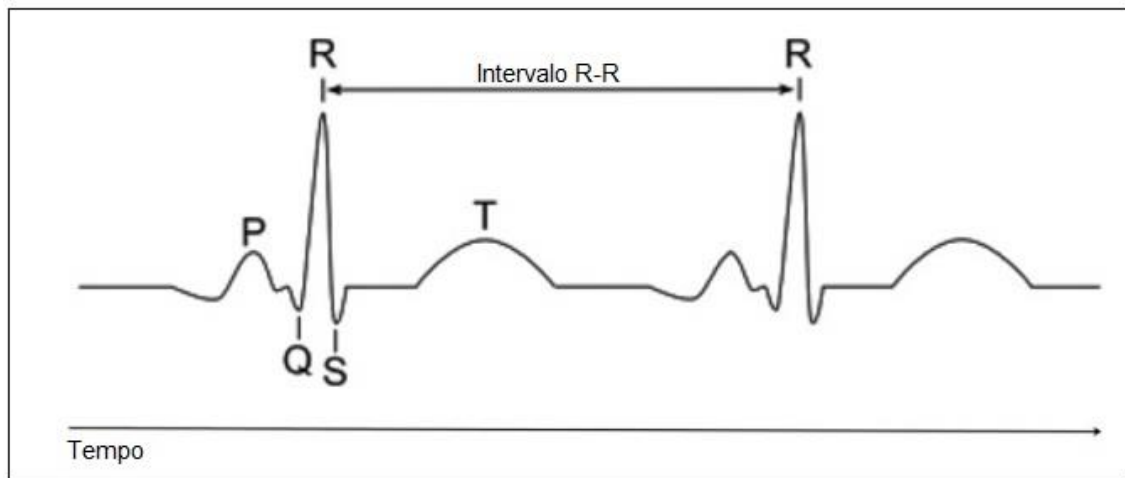
No coração humano, as catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) aumentam o fluxo iônico de cálcio (Ca^{2+}) pelos canais I_f , acelerando a despolarização e fazendo com que a célula alcance o limiar do potencial de ação mais rapidamente. Consequentemente, as contrações do músculo cardíaco ocorrem em um período de tempo mais curto, e a FC aumenta (SILVERTHORN, 2010).

No SNP, a acetilcolina promove aumento da permeabilidade ao potássio (K^+) e diminuição da permeabilidade ao Ca^{2+} nos canais I_f , tornando a célula hiperpolarizada. Ambos os fatores contribuem para um retardo na despolarização, e consequentemente para uma diminuição da FC (SILVERTHORN, 2010).

3.4.1 Variabilidade de frequência cardíaca

O coração humano apresenta uma variação temporal entre os batimentos cardíacos consecutivos que é conhecida como VFC (CHU-DUC; NGUYEN-PHAN; VIET, 2013; VANDERLEI *et al.*, 2009). Embora o coração seja capaz de gerar seus próprios potenciais de ação no nodo sinoatrial (CYGANKIEWICZ; ZAREBA, 2013), a influência do SNA por meio das inervações simpática e parassimpática têm um papel importante na capacidade do coração de se adaptar, detectando e respondendo a diferentes estímulos (RAJENDRA-ACHAYRA *et al.*, 2006), como a respiração (PENTILLA *et al.*, 2001), a inclinação ortostática (FURLAN *et al.*, 2005), a temperatura (REYES-DEL-PASO *et al.*, 2011) e ao exercício físico (MICHAEL; GRAHAM; DAVIS, 2017). As contribuições rítmicas da atividade autonômica simpática e parassimpática modulam os intervalos R-R adjacentes do “complexo QRS” no traçado do eletrocardiograma (RAJENDRA-ACHARYA *et al.*, 2006) (Figura 3).

Figura 3. Traçado do eletrocardiograma indicando os intervalos R-R entre batimentos cardíacos consecutivos.



Fonte: Massaro e Pecchia (2016).

A VFC pode ser mensurada de maneira simples e não-invasiva, por meio da utilização de cardiofrequencímetros que registram o tempo de intervalo entre as ondas R-R (VANEDERLEI *et al.*, 2009). Os índices da VFC podem ser representados em domínio de tempo e frequência (BORRESEN; LAMBERT, 2008; CHU-DUC; NGUYEN-PHAN; VIET, 2013), e cada índice representa a modulação cardíaca pelo componente simpático ou parassimpático do SNA, ou a combinação de ambos (RAJENDRA-ACHAYRA *et al.*, 2006; TASK-FORCE, 1996) (Quadro 1).

Quadro 1. Índices da variabilidade de frequência cardíaca no domínio do tempo e da frequência e suas influências autonômicas.

Domínio do tempo	Definição	Influência autonômica
SDNN	Desvio padrão de todos os R-R gravados em um intervalo de tempo (ms)	Simpática e parassimpática
RMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre R-R normais adjacentes, em um intervalo de tempo (ms)	Simpato-vagal com predomínio parassimpático
pNN50	Porcentagem dos R-R adjacentes com diferenças de duração maior que 50 ms	Parassimpática
Domínio da frequência		
HF	Componente de alta frequência com variação de 0,15 a 0,5 Hz	Parassimpática
LF	Componente de baixa frequência com variação de 0,05 a 0,15 Hz	Simpática predominantemente e parassimpática
VLF	Componente de muito baixa frequência com variação de 0,003 a 0,04 Hz	Simpática e parassimpática
ULF	Componente de ultra baixa frequência com variação <0,003 Hz	Simpática e parassimpática
LF/HF	Razão LF/HF	Balanço simpato-vagal

Fonte: De-Sá *et al.* (2013).

Os índices no domínio do tempo podem ser calculados a partir de métodos estatísticos ou geométricos, considerando um determinado período de tempo de registro dos intervalos R-R (TASK-FORCE, 1996). Além disso, a análise espectral fornece informações sobre como a potência da VFC é distribuída em função da frequência (TASK-FORCE, 1996). Essa análise visa separar diferentes componentes de frequência de toda a modulação dos intervalos R-R, os quais são classificados em: muito baixa frequência, baixa frequência (LF) e alta frequência (HF) (TASK-FORCE, 1996; CYGANKIEWICZ; ZAREBA, 2013). Os índices no domínio da frequência podem ser calculados a partir da transformada rápida de Fourier (CYGANKIEWICZ; ZAREBA, 2013) ou pelo modelo autorregressivo (VANDERLEI *et al.*, 2009).

Alterações no comportamento da VFC podem fornecer informações sobre a saúde cardiovascular do indivíduo (VANDERLEI *et al.*, 2009). Desse modo, a VFC constitui um indicador de mortalidade cardiovascular (THAYER; YAMAMOTO; BROSSCHOT, 2010). Uma baixa VFC é considerada um indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA. Por outro lado, uma alta VFC caracteriza um indivíduo saudável, com boa aptidão cardiovascular e mecanismos autonômicos eficientes (HILLEBRAND *et al.*, 2013).

3.5 DISFUNÇÃO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

Nos últimos anos, foram identificados alguns polimorfismos no gene que codifica a enzima catecol-O-metiltransferase (COMT) em pacientes com FM (FINAN *et al.*, 2010; GURSOY *et al.*, 2003). Essa enzima é responsável pela inativação de catecolaminas e drogas que contenham o grupamento catecol (GURSOY *et al.*, 2003). São descritos três polimorfismos diferentes: LL (low - baixo), LH (low/high - intermediário) e HH (high - alto) (COHEN *et al.*, 2009; JACOMINI; DA-SILVA, 2007). O principal dos polimorfismos é o LL (met¹⁵⁸met), que está relacionado a uma redução significativa na atividade enzimática da COMT (FINAN *et al.*, 2010).

Gursoy *et al.* (2003) investigaram o padrão de polimorfismo da COMT em indivíduos com FM e controles. Os autores observaram um percentual maior no polimorfismo HH nas mulheres saudáveis em comparação às mulheres com FM (47,5% vs. 26,2%; $p < 0,05$). Além disso, 73,8% das mulheres fibromiálgicas apresentaram baixa (LL) ou intermediária (LH) atividade enzimática. Matsuda *et al.*

(2010) observaram padrões diferentes de polimorfismo da enzima COMT entre pessoas com e sem FM na população brasileira. A atividade enzimática diminuída da COMT devido principalmente ao polimorfismo LL pode contribuir para um aumento nos níveis de catecolaminas circulantes (GURSOY *et al.*, 2003). Além disso, a longo prazo, esse aumento pode promover uma redução na sensibilidade de receptores α - e β -adrenérgicos (dessensibilização) (TORPY *et al.*, 2000), atenuando a resposta simpática em situações de estresse fisiológico (RIBEIRO *et al.*, 2011; TORPY *et al.*, 2000).

Van Denderen *et al.* (1992) observaram menores níveis de adrenalina circulante em fibromiálgicos após um exercício máximo no cicloergômetro. Além disso, os indivíduos também apresentaram menores valores de FC durante o exercício em comparação com os indivíduos sem FM. Torpy *et al.* (2000) observaram maiores níveis de noradrenalina circulante em pacientes com FM em repouso (níveis basais) em comparação ao grupo controle. Em adição, no grupo de indivíduos com FM, os níveis de noradrenalina aumentaram significativamente acima dos níveis basais após 60 e 180 minutos da injeção intravenosa de interleucina-6 (IL-6) (3 mg / kg de massa corporal). Em contrapartida, o grupo controle não apresentou um aumento na concentração das catecolaminas em relação aos níveis basais após a injeção de IL-6. Os autores acreditam que a resposta exagerada dos neurotransmissores após a injeção da citocina pró-inflamatória ocorreu devido ao mecanismo de dessensibilização nos receptores β -adrenérgicos, citada anteriormente.

3.5.1 Variabilidade de frequência cardíaca em fibromiálgicos

A VFC tem sido considerada como um potencial biomarcador da FM (LERMA *et al.*, 2011; STAUD, 2008b). Diversos estudos têm investigado a função autonômica em pacientes com FM por meio da análise do comportamento basal da VFC (COHEN *et al.*, 2000; FURLAN *et al.*, 2005; KANG *et al.*, 2016; KULSHRESHTA *et al.*, 2012; LERMA *et al.*, 2011; MARTINEZ-LAVIN *et al.*, 1998; MEEUS *et al.*, 2013).

Martinez-Lavin *et al.* (1998) foi um dos primeiros que demonstrou a disfunção autonômica em fibromiálgicos utilizando a análise espectral da VFC. O registro contínuo dos intervalos R-R durante 24 horas mostrou uma predominância

do LF em relação ao HF. Além disso, foi observado um balanço simpato-vagal (LF/HF) significativamente maior nos pacientes durante o período noturno, que poderia explicar os distúrbios de sono nos pacientes. Furlan *et al.* (2005) compararam os índices do domínio da frequência da VFC entre indivíduos sedentários com e sem FM pareados por idade. Os participantes com a doença reumática apresentaram valores significativamente maiores para o componente LF e menores para o HF, respectivamente. Os resultados observados em ambos os estudos evidenciaram uma VFC reduzida nos pacientes fibromiálgicos, caracterizada principalmente por uma hiperatividade simpática e atividade vagal reduzida em repouso (FURLAN *et al.*, 2005; MARTINEZ-LAVIN *et al.*, 1998), que reflete em um desbalanço simpato-vagal (MARTINEZ-LAVIN *et al.*, 1998).

Além disso, outros estudos investigaram o comportamento da VFC na condição de repouso em indivíduos fibromiálgicos. Os valores significativamente diferentes tanto para os índices no domínio do tempo (KANG *et al.*, 2016; KULSHRESHTA *et al.*, 2012; LERMA *et al.*, 2011) quanto para índices no domínio da frequência (COHEN *et al.*, 2000; FURLAN *et al.*, 2005; MARTINEZ-LAVIN *et al.*, 1998) em comparação aos indivíduos controles indicam uma disfunção autonômica nos pacientes com FM.

A disfunção do SNA verificada por meio dos índices da VFC poderia explicar muitos sintomas observados na FM e possivelmente estaria relacionada com a severidade da doença (ANDRADE *et al.*, 2019; COHEN *et al.*, 2000; LERMA *et al.*, 2011; MARTINEZ-LAVIN *et al.*, 1998). Cohen *et al.* (2000) verificaram uma correlação significativa entre os parâmetros da VFC e os domínios de qualidade de vida, ansiedade, depressão e percepção de estresse (SF-36). Lerma *et al.* (2011) também observaram uma relação entre índices do domínio do tempo verificados a noite (durante 6 horas) com o escore total do questionário do impacto da fibromialgia (FIQ-R; utilizado para avaliar a severidade da FM), além de alguns sintomas específicos como a intensidade da dor e constipação.

Dessa forma, pode-se utilizar a análise do comportamento da VFC como uma ferramenta para o monitoramento da saúde cardiovascular e da severidade da FM. Além disso, essa ferramenta apresenta algumas vantagens, pois não é invasiva e possui ótimo custo benefício.

3.5.2 Reatividade autonômica em indivíduos com fibromialgia

A reatividade autonômica na FM tem sido investigada nos últimos anos. Muitos estudos verificam como ocorre a resposta do SNA não apenas na condição basal de repouso, mas em diversas situações de estresse fisiológico, como durante um teste pressórico ao frio (REYES-DEL-PASSO *et al.*, 2011), durante um teste de inclinação ortostática (COHEN *et al.*, 2000; FURLAN *et al.*, 2005) e durante o exercício físico (RIBEIRO *et al.*, 2011; VAN DENDEREN *et al.*, 1992).

Uma resposta atenuada do tônus simpático do SNA em fibromiálgicos foi observada durante um teste pressórico ao frio, no qual o volume sistólico e a contratilidade cardíaca não apresentaram aumento significativo durante a imersão do antebraço e mão esquerda dos pacientes em água fria (1° a 3°C) (REYES-DEL-PASSO *et al.*, 2011). Além disso, Torpy *et al.* (2000) observaram uma resposta exagerada da FC após injeção de interleucina-6 e também maiores níveis de noradrenalina circulante em repouso e após a injeção de interleucina-6 em pacientes com FM.

Alguns estudos têm utilizado o teste de inclinação ortostática para verificar a reatividade autonômica em fibromiálgicos. Furlan *et al.* (2005) observaram que voluntários com FM apresentaram retirada vagal cardíaca atenuada e atividade nervosa muscular simpática semelhante ao repouso durante um teste de inclinação ortostática, diferentemente do grupo de participantes saudáveis, que apresentaram um aumento significativo da atividade nervosa simpática durante o teste, que consistiu em uma inclinação de 15° a cada 5 minutos até 75°, mantendo-se nessa posição por mais 20 minutos. No entanto, os grupos apresentaram resultados semelhantes para a FC, PA e barorreflexo arterial durante o teste (FURLAN *et al.*, 2005). Além disso, Cohen *et al.* (2001) também observaram uma resposta simpato-vagal anormal ao ortostatismo em indivíduos com FM.

Com a mudança ortostática da posição deitada para a posição em pé, ocorre uma rápida migração do sangue da região torácica para as partes inferiores do corpo, resultando em uma diminuição do retorno venoso e uma queda no débito cardíaco (COHEN *et al.*, 2001). Essas alterações hemodinâmicas promovem uma ativação de mecanismos compensatórios, que estão relacionados à uma diminuição do tônus vagal e um aumento concomitante do tônus simpático, e resultam em um

aumento na FC e na resistência periférica total, promovendo o reestabelecimento do débito cardíaco e impedindo uma queda da PA (STAUDa, 2008).

Os resultados dos estudos citados anteriormente demonstram que na FM ocorre uma incapacidade do sistema nervoso simpático em reagir às mudanças hemodinâmicas proporcionadas pela inclinação ortostática do indivíduo, caracterizando uma “hiporreatividade simpática” (KULSHRESHTA; DEEPAK, 2013; STAUD, 2008a). Além disso, a retirada vagal atenuada poderia explicar os sintomas de síncope vasovagal dos indivíduos com FM durante a inclinação ortostática (FURLAN *et al.*, 2005).

3.5.3 Incompetência cronotrópica ao esforço máximo

A IC é definida como a incapacidade do coração de aumentar a sua frequência de batimentos para atender à atividade ou demanda aumentada (BRUBAKER; KITZMAN, 2011). A IC tem sido associada a um risco maior para eventos cardiovasculares diversos e mortalidade (LAUER *et al.*, 1999). Embora as suas causas ainda não estejam totalmente esclarecidas (BRUBAKER; KITZMAN, 2011; PAOLILLO *et al.*, 2018), estudos têm relacionado a IC com diversos fatores, como a sensibilidade barorreflexa diminuída (FUKUMA *et al.*, 2004) e estenose carotídea (JAE *et al.*, 2006). Porém, acredita-se que a principal causa da IC está relacionada a uma disfunção do SNA (LAUER, 2004).

Evidências demonstram uma resposta anormal da FC durante o exercício físico em indivíduos com FM (MAIA *et al.*, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2011; VALIM *et al.*, 2002; VAN-DENDEREN *et al.*, 1992). Van Denderen *et al.* (1992) observaram que os valores da FC foram significativamente menores em fibromiálgicos em comparação com controles pareados por idade durante um teste incremental em bicicleta ergométrica, considerando a mesma carga de trabalho em cada estágio do teste. Ribeiro *et al.* (2011) também observaram que a FC máxima durante um teste progressivo em esteira ergométrica foi menor nos pacientes com FM. Além disso, 57% desses indivíduos apresentaram IC, mesmo com a razão de trocas respiratórias acima de 1,05, caracterizando o esforço máximo. Em contrapartida, todos os participantes saudáveis atingiram pelo menos 80% da reserva cronotrópica (RC) durante o exercício. Resultados semelhantes foram encontrados por Maia *et al.* (2016), que submeteram adolescentes (idade média de 15 anos) com e sem FM a

um teste incremental em esteira ergométrica. Neste estudo, os fibromiálgicos tiveram menor tolerância ao exercício e 40% deles apresentaram IC.

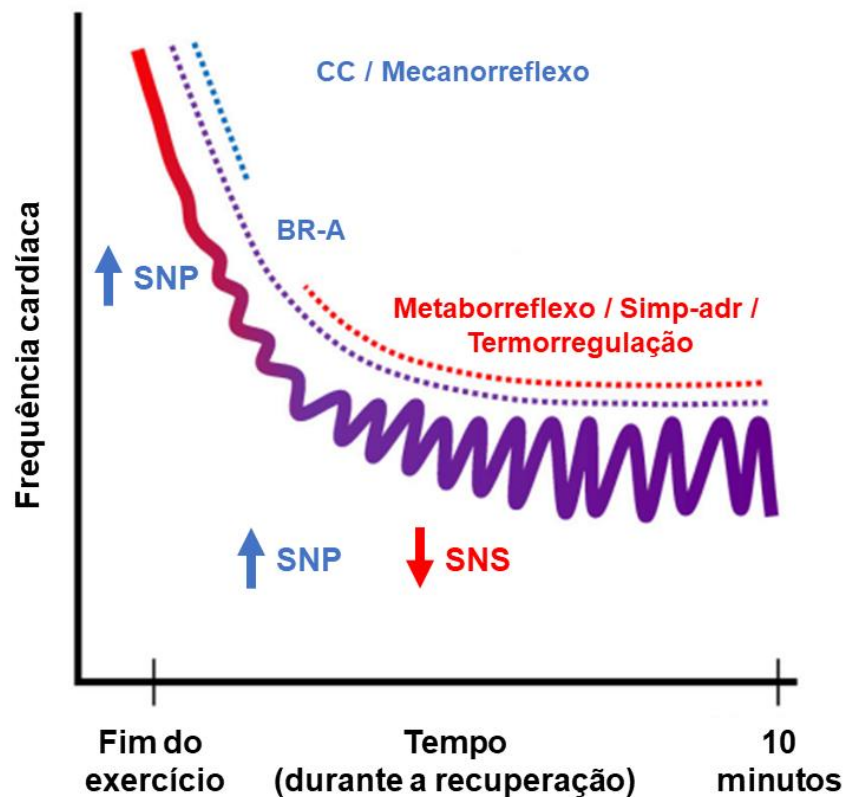
A disautonomia em fibromiálgicos se manifesta quando o indivíduo é submetido a várias situações de estresse. Dessa forma, conhecer de que maneira ocorre a resposta do SNA também durante o exercício em pacientes com FM torna-se importante para a prescrição mais adequada de exercício para esses indivíduos.

3.5.4 Regulação autonômica cardíaca após o exercício físico

O SNA desempenha um papel importante no ajuste cardiovascular na transição do exercício físico para a condição de repouso (SILVA *et al.*, 2017). Inicialmente, o decaimento da FC nos primeiros dois minutos ocorre devido a uma reativação parassimpática (IMAI *et al.*, 1994), mediada principalmente pela diminuição da contração muscular esquelética, detectada por fibras aferentes do tipo III (mecanorreceptores) (GLADWELL; COOTE, 2002) e pela redefinição do reflexo barorreceptor (MICHAEL; GRAHAM; DAVIS, 2017). Acredita-se que áreas corticais do cérebro também atuam sobre o centro de controle cardiovascular, localizado no bulbo, auxiliando nos ajustes cardiovasculares (WILLIAMSON, 2010). A desativação de tais mecanismos (centrais e periféricos) é responsável pela reativação vagal que ocorre no início do período de recuperação, explicando a diminuição rápida da FC (IMAI *et al.*, 1994; PEÇANHA; SILVA-JÚNIOR; FORJAZ, 2013).

Além disso, na recuperação após o exercício ocorre uma retirada simpática gradual que apresenta relação com a intensidade do esforço realizado (PIERPONT; STOLPMAN; GORNICK, 2000). Essa diminuição da atividade simpática está relacionada principalmente com o acúmulo de metabólitos (lactato, H^+ , CO_2) provenientes da contração muscular esquelética durante o exercício (FISHER *et al.*, 2014; IMAI *et al.*, 1994). Nesse sentido, uma remoção dos níveis de metabólitos no sangue e espaço intersticial durante a recuperação, detectada por fibras aferentes do tipo IV (metaborreceptores), promove uma retirada simpática gradual (PIERPONT; STOLPMAN; GORNICK, 2000), que explica uma diminuição mais lenta da FC nos minutos subsequentes (ZAKYNTHINAKI, 2015). Um resumo dos mecanismos envolvidos na queda da FC após o exercício está demonstrado na Figura 4.

Figura 4. Regulação autonômica da frequência cardíaca pós-exercício.



Durante a recuperação, a frequência cardíaca diminui gradualmente devido principalmente à reativação parassimpática. (CC) Comando central; (BR-A) Barorreflexo arterial; (SNP) Sistema nervoso parassimpático; (SNS) Sistema nervoso simpático; Simp-adr (Simpato-adrenal).

Fonte: Adaptado de Michael *et al.* (2017).

Uma recuperação autonômica cardíaca eficiente após o exercício está relacionada com uma maior saúde e aptidão cardiovascular (COLE *et al.*, 1999; JAVORKA *et al.*, 2003). Por outro lado, um retorno mais lento dos parâmetros cardiovasculares aos valores de repouso após o exercício está relacionado a uma resposta inadequada do SNA (COLE *et al.*, 1999; SILVA *et al.*, 2017). Indivíduos com essa característica podem ter um risco maior para problemas cardiovasculares e mortalidade (COLE *et al.*, 1999; JAVORKA *et al.*, 2003).

3.5.5 Recuperação autonômica cardíaca em fibromiálgicos

Considerando a hipótese da disfunção do SNA na FM, Lange *et al.* (2017) investigaram a recuperação da VFC em mulheres saudáveis e fibromiálgicas após

um teste incremental no cicloergômetro. Não houve diferença significativa entre os grupos para os índices da VFC durante o período de recuperação, porém os valores apresentaram diferença entre as condições de repouso e recuperação para o grupo controle, enquanto no grupo de pacientes com FM os valores foram semelhantes comparando as duas situações.

Kingsley *et al.* (2009) observaram uma maior atividade vagal na recuperação da VFC em pacientes com FM após uma sessão de treinamento resistido de 30 minutos, composta por 10 exercícios diferentes, os quais foram realizados em 1 série de 12 repetições, com uma carga de aproximadamente 60% de 1RM. Além disso, não houve redução da sensibilidade barorreflexa nos indivíduos com FM após o exercício, diferentemente dos indivíduos sem FM. Os autores acreditam que as diferenças entre os grupos para as respostas autonômicas podem ser atribuídas à responsividade diminuída do SNA na FM, caracterizada principalmente por uma retirada vagal atenuada durante o exercício, que persiste durante o período de recuperação.

Ribeiro *et al.* (2011) observaram que os valores dos deltas de FC com 1 minuto (24 ± 3 vs. 32 ± 2 bpm; $p = 0,059$) e 2 minutos (34 ± 4 vs. 50 ± 3 bpm; $p = 0,002$) de recuperação após um teste incremental máximo na esteira ergométrica foram menores para o grupo de indivíduos com FM em relação às mulheres saudáveis. Portanto, a recuperação da FC após o exercício se mostrou diminuída nos pacientes. Maia *et al.* (2016) observaram um atraso na recuperação da FC em jovens com FM nos primeiros 2 minutos após o exercício, demonstrando que a disfunção do SNA em fibromiálgicos está presente mesmo em indivíduos mais jovens.

Verificar a recuperação dos parâmetros autonômicos cardiovasculares após o exercício físico em indivíduos de qualquer faixa etária com FM também pode ser uma alternativa interessante e eficaz no monitoramento do grau de disautonomia nessa população.

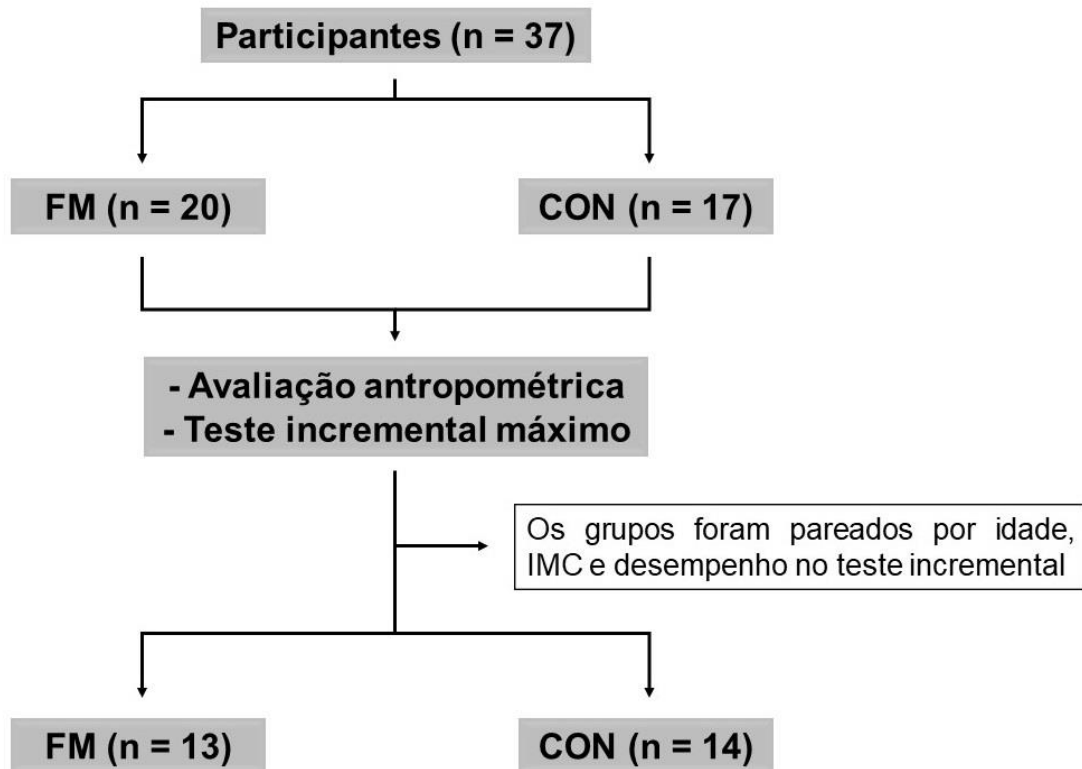
4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 PARTICIPANTES

Inicialmente, foram recrutadas 20 mulheres com diagnóstico clínico de FM e 17 mulheres saudáveis para a participação na pesquisa. As participantes não deveriam estar envolvidas em programas regulares de atividade física nos últimos seis meses antes do estudo. Após a realização das avaliações, os grupos foram pareados por idade, índice de massa corporal (IMC) e desempenho no teste incremental máximo. Dessa forma, foram excluídas 7 participantes do grupo FM que tiveram um desempenho muito baixo e 3 participantes do grupo controle (CON) que tiveram um desempenho muito alto no teste incremental máximo. A amostra foi composta por 13 mulheres com FM (idade: $46,2 \pm 11,9$ anos; IMC: $27,4 \pm 4,5$ kg/m²) e 14 mulheres saudáveis (idade: $47,1 \pm 7,6$ anos; IMC: $26,9 \pm 3,5$ kg/m²) (Figura 5). Os pacientes com FM tomavam analgésicos (45%), antidepressivos (30%), anticonvulsivantes (20%), relaxantes musculares (20%), anti-inflamatórios (15%) e antiácidos (5%).

Os critérios de exclusão adotados foram: tabagismo, utilização de fármacos com efeito cronotrópico e presença de outras doenças crônicas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos da Universidade Estadual de Ponta Grossa (parecer: 2.896.943; anexo A). Todas as participantes foram previamente informadas sobre os procedimentos do experimento, e posteriormente assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (anexo B).

Figura 5. Fluxograma da amostra do estudo.



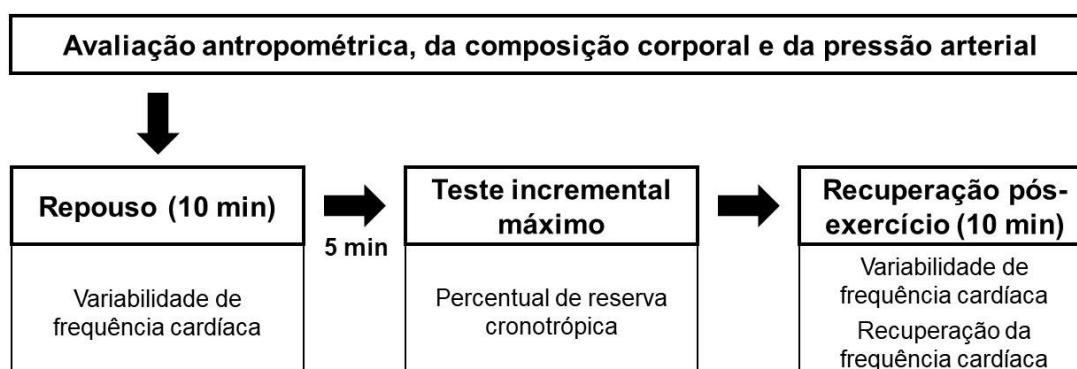
O grupo FM corresponde ao grupo de mulheres com fibromialgia e o grupo CON corresponde ao grupo de mulheres saudáveis (controle).

Fonte: o autor.

4.2 DESENHO EXPERIMENTAL

A coleta de dados ocorreu em uma visita única ao laboratório. Inicialmente, foi realizada uma avaliação antropométrica, da pressão arterial e da composição corporal. Além disso, as voluntárias responderam o questionário do impacto de fibromialgia (versão revisada – FIQ-R) (PAIVA *et al.*, 2013). Posteriormente, todas as participantes foram submetidas a um teste incremental máximo no ciclossimulador (RacerMate, Computrainer, Seattle, Washington, EUA). O registro contínuo dos intervalos R-R batimento a batimento foi realizado antes, durante e após o teste incremental para a análise: (a) da VFC (antes e após o exercício); (b) do percentual de reserva cronotrópica (RC) (durante o exercício) e (c) da recuperação da FC (após o exercício) (Figura 6). As avaliações foram realizadas em um ambiente com temperatura controlada (23° C). As participantes foram instruídas a não ingerirem bebidas alcoólicas e/ou cafeinadas nas 24h antecedentes às avaliações, que foram realizadas fora do período menstrual de cada participante.

Figura 6. Representação esquemática do desenho experimental.



Fonte: o autor.

4.3 ANTROPOMETRIA E COMPOSIÇÃO CORPORAL

A massa corporal foi mensurada por meio de uma balança digital (Tanita, UM-080), enquanto a estatura foi determinada utilizando um estadiômetro (Cardiomed). A partir das medidas de estatura e massa corporal, o IMC foi calculado pela seguinte fórmula: $[\text{massa corporal (kg)} / \text{estatura (m)}^2]$. A pressão arterial foi mensurada com os indivíduos sentados, por meio de um aparelho digital (HEM-7113; Omron).

A estimativa da gordura corporal e massa magra relativa foi realizada por um aparelho de bioimpedância tetrapolar (Maltron, 906). Durante a avaliação, as voluntárias permaneceram deitadas, sem portar qualquer tipo de objeto metálico. Os eletrodos foram posicionados considerando os pontos anatômicos específicos no pé direito e na mão direita, seguindo as instruções descritas pelo fabricante. Uma limpeza dos pontos anatômicos foi realizada na pele dos sujeitos antes do posicionamento dos eletrodos.

4.4 TESTE INCREMENTAL MÁXIMO

Todas as participantes foram submetidas a um teste incremental máximo no ciclossimulador (RacerMate, Computrainer, Seattle, Washington, EUA). O teste iniciou com uma carga de 15 watts, seguido por incrementos de 15 watts a cada minuto até a exaustão (HSIEH *et al.*, 2010). Foi solicitado para que as participantes

mantivessem uma cadência mínima de 50 rotações por minuto. A exaustão foi considerada quando a participante não conseguiu manter a cadência mínima estabelecida por cinco segundos. A todo momento foi feito encorajamento verbal pelos avaliadores. Ao final de cada estágio do teste incremental, as voluntárias reportaram sua percepção subjetiva de esforço (PSE) por meio da escala de Borg (BORG, 1982).

4.5 VARIABILIDADE DE FREQUÊNCIA CARDÍACA

O registro dos intervalos R-R batimento a batimento foi realizado por meio de um monitor cardíaco portátil. Para a medida da VFC em repouso, os indivíduos permaneceram em posição supina (deitados) durante 10 minutos (Polar, V800, Finlândia). Posteriormente, os intervalos R-R foram registrados durante o teste incremental e na recuperação após o exercício durante 10 minutos na posição sentada (LANGE *et al.*, 2017). A frequência respiratória não foi controlada durante a coleta da VFC.

Em repouso, a média dos intervalos R-R (R-R), o desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais (SDNN) e a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os intervalos R-R sucessivos (RMSSD) foram os índices analisados no domínio do tempo. Já os índices obtidos no domínio da frequência foram: os logaritmos naturais do HF (lnHF) e LF (lnLF), com variação de 0,15 a 0,5 Hz; o HF e o LF em unidades normalizadas (nu) e a razão LF/HF. No período de recuperação após o exercício, as variáveis no domínio do tempo (R-R, RMSSD e SDNN) e frequência (HF, LF e LF/HF) também foram analisadas considerando o período do quinto ao décimo minuto. O software Kubios HRV (versão 3.1) foi utilizado para a análise dos índices da VFC.

4.6 RESPOSTAS DA FC DURANTE E APÓS O EXERCÍCIO

O percentual de RC foi calculado considerando os valores de FC em repouso (FC rep), FC de reserva {FC de reserva = FC pico (maior valor de FC durante o teste incremental) – FC rep} e FC máxima predita para a idade (FC máx = 220 - idade) por meio da seguinte equação: $RC = \{FC \text{ de reserva} / (FC \text{ máx} - FC$

rep) x 100}. Valores de RC menores do que 80% caracterizam incompetência cronotrópica (BRUBAKER; KITZMAN, 2011).

A recuperação da frequência cardíaca (FCrec) foi calculada a partir da diferença na FC após 30, 60, 120 e 180 segundos de recuperação em relação à FC pico (FCrec 30s, FCrec 60s, FCrec 120s e FCrec 180s, respectivamente).

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste de *Shapiro-Wilk* foi utilizado para verificar a normalidade dos dados. As variáveis antropométricas, pressão arterial, o desempenho no teste incremental e a FCrec foram comparados entre os grupos (FM x CON) por meio do teste t para amostras independentes. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparar apenas a idade e a composição corporal entre os grupos. Além disso, os índices da VFC foram comparados por meio do teste ANOVA two-way (grupo [FM e CON] x momento [repouso e recuperação]), seguido pelo teste post-hoc de Bonferroni, quando necessário. Os dados foram considerados estatisticamente diferentes quando $p \leq 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 ANTROPOMETRIA E COMPOSIÇÃO CORPORAL

As características físicas de todas as participantes estão demonstradas na tabela 1. A idade ($p = 0,66$), o IMC ($p = 0,78$) e o tempo até a exaustão no teste incremental máximo ($p = 0,31$) foram pareados entre os grupos FM e CON. A última PSE reportada pelas participantes antes da exaustão foi semelhante entre os grupos ($p = 0,61$). Além disso, não houve diferenças significativas para demais as variáveis antropométricas, composição corporal e pressão arterial entre os grupos FM e CON ($p > 0,05$). No grupo FM, uma participante foi classificada com FM suave, duas com FM moderada, quatro com FM severa e seis mulheres foram classificadas com FM extrema, de acordo com o score total do FIQ-R (BENNETT *et al.*, 2009).

Tabela 1. Características antropométricas e da composição corporal de mulheres com e sem fibromialgia.

	Grupo	
	FM (n = 13)	CON (n = 14)
Idade (anos)	46,2 ± 11,9	47,1 ± 7,6
Massa corporal (kg)	68,5 ± 13,8	65,9 ± 9,3
Estatutura (m)	1,58 ± 0,1	1,56 ± 0,1
IMC (kg/m ²)	27,4 ± 4,5	26,9 ± 3,5
G (%)	37,9 ± 7,8	37,7 ± 5,3
MM (%)	62,5 ± 7,8	62,4 ± 5,2
PAS (mmHg)	113,4 ± 7,9	117,1 ± 11,7
PAD (mmHg)	72,5 ± 8,3	72,9 ± 8,1
PAM (mmHg)	86,2 ± 7,7	87,6 ± 10,3
FIQ-R (0-100)	68,9 ± 12,2	-
Tempo até a exaustão (s)	446,1 ± 41,2	467,6 ± 63,6
PSE ao final do exercício (u.a.)	19,1 ± 1,1	18,9 ± 1,2

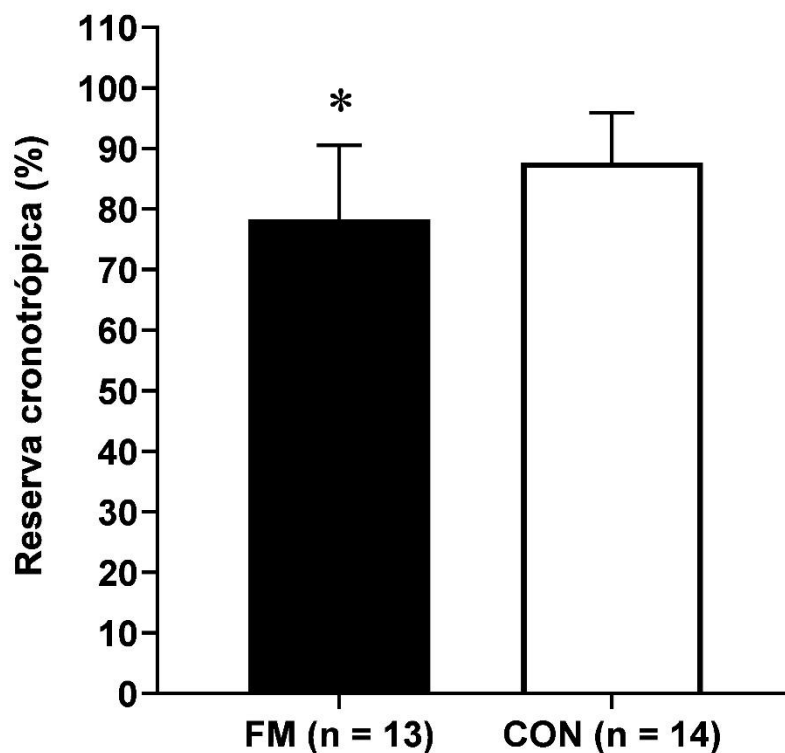
Os dados estão apresentados em média ± DP. O grupo FM corresponde ao grupo de mulheres com fibromialgia e o grupo CON corresponde ao grupo de mulheres saudáveis (controle). IMC: Índice de massa corporal; FIQR: Questionário do impacto da fibromialgia; G: gordura corporal; MM: massa magra. PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; PSE: percepção subjetiva de esforço.

Fonte: o autor.

5.2 RESPOSTAS DA FC DURANTE O EXERCÍCIO

A resposta de reserva cronotrópica durante o teste incremental foi significativamente menor no grupo FM ($78,3 \pm 12,2\%$) em comparação ao grupo CON ($87,7 \pm 8,2\%$; $p = 0,025$) (Figura 7). Além disso, 6 mulheres (46%) do grupo FM apresentaram incompetência cronotrópica no teste incremental, enquanto apenas duas voluntárias (14%) do grupo CON apresentaram incompetência cronotrópica. A FC em repouso (FM: $73,9 \pm 10,5$ bpm vs. CON: $71,9 \pm 9,3$ bpm; $p = 0,600$), FC pico (FM: $153,1 \pm 17,8$ bpm vs. CON: $160,7 \pm 10,1$ bpm; $p = 0,174$) e FC de reserva (FM: $79,1 \pm 20,1$ bpm vs. CON: $99,9 \pm 14,5$ bpm; $p = 0,158$) não apresentaram diferença significativa entre os grupos FM e CON.

Figura 7. Resposta do percentual de reserva cronotrópica no teste incremental máximo.



O teste incremental máximo foi realizado em um ciclossimulador, com incremento de carga (15W) a cada minuto até a exaustão física das participantes.

Fonte: o autor.

* Diferença significativa em comparação ao grupo CON ($p = 0,025$) pelo teste t para amostras independentes.

5.3 VFC EM REPOUSO E NA RECUPERAÇÃO APÓS O EXERCÍCIO

Houve uma interação (grupo x momento) para o índice RMSSD ($p = 0,057$). A análise do post-hoc demonstrou que o RMSSD foi menor durante o período de recuperação em relação ao repouso em ambos os grupos FM ($p = 0,002$) e CON ($p = 0,0001$) e foi significativamente menor em repouso no grupo FM em comparação ao grupo CON ($p = 0,009$). Na recuperação após o teste incremental máximo, os índices do domínio do tempo (RR, RMSSD e SDNN) reduziram ($p = 0,0001$) em comparação ao período de repouso em ambos os grupos. Além disso, no domínio da frequência, os índices lnLF ($p = 0,0001$), lnHF ($p = 0,0001$) e HF (u.n) ($p = 0,005$) reduziram significativamente após o exercício, enquanto os índices LF (u.n) ($p = 0,005$) e LF/HF ($p = 0,002$) aumentaram no período pós-exercício em comparação à condição de repouso em ambos os grupos (Tabela 2).

Tabela 2. Índices da variabilidade de frequência cardíaca em repouso e durante a recuperação após o teste incremental máximo.

	Repouso		Recuperação		valores de <i>p</i>		
	FM (n = 13)	CON (n = 14)	FM (n = 13)	CON (n = 14)	Grupo	Momento	Interação
Domínio do tempo							
RR (ms)	828,5 ± 125,9	846,6 ± 118,5	633,6 ± 82,2	627,4 ± 53,7	0,82	0,0001	0,65
SDNN (ms)	23,6 ± 8,7	31,5 ± 13,5	13,8 ± 6,3	12,7 ± 3,9	0,17	0,0001	0,07
RMSSD (ms)	20,2 ± 8,3	29,3 ± 13,7 ^a	9,1 ± 4,3 *	8,9 ± 4,9 *	0,06	0,0001	0,05
Domínio da frequência							
lnLF (ms ²)	5,6 ± 0,7	6,1 ± 0,9	4,5 ± 0,9	4,3 ± 0,8	0,56	0,0001	0,18
lnHF (ms ²)	4,9 ± 1,1	5,7 ± 0,9	3,3 ± 0,9	3,1 ± 1,1	0,32	0,0001	0,08
LF (u.n.)	63,6 ± 16,7	57,9 ± 13,3	73,9 ± 19,4	73,9 ± 17,3	0,54	0,005	0,52
HF (u.n.)	36,4 ± 16,7	42,1 ± 13,3	26,1 ± 19,2	25,9 ± 17,2	0,54	0,005	0,52
LF/HF	2,4 ± 1,8	1,6 ± 0,9	5,0 ± 4,3	3,9 ± 3,1	0,21	0,002	0,85

Os dados estão apresentados em média ± DP. O grupo FM (n = 13) corresponde ao grupo de mulheres com fibromialgia e o grupo CON (n = 14) corresponde ao grupo de mulheres saudáveis (controle). R-R: média dos intervalos RR; SDNN: desvio-padrão da média de todos os intervalos R-R normais; RMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os sucessivos intervalos RR; LF: componente de baixa frequência da VFC; HF: componente de alta frequência da VFC; LF/HF: razão da alta pela baixa frequência.

Fonte: o autor.

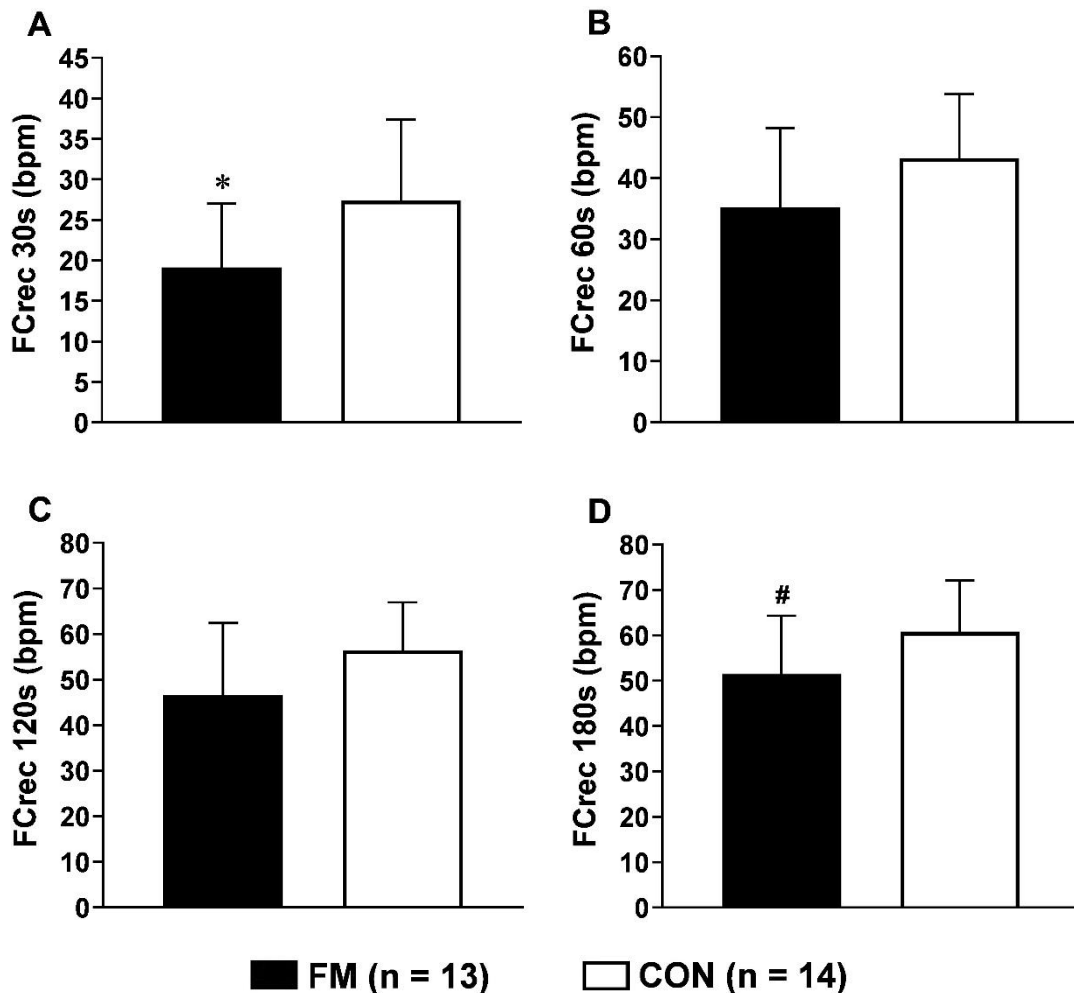
* Diferença significativa entre as situações de repouso e recuperação ($p < 0,002$) pelo teste de ANOVA *two-way* (post-hoc de Bonferroni).

^a Diferença significativa em comparação ao grupo FM ($p = 0,009$) pelo teste de ANOVA *two-way* (post-hoc de Bonferroni).

5.4 RECUPERAÇÃO DA FC APÓS O EXERCÍCIO

A FCrec foi significativamente menor após o teste incremental máximo no grupo FM em comparação ao grupo CON aos 30 s (FM: $19,1 \pm 7,9$ bpm vs. CON: $27,4 \pm 10,1$ bpm; $p = 0,026$; Figura 8A) e 180 s (FM: $51,5 \pm 12,8$ bpm vs. CON: $60,7 \pm 11,4$ bpm; $p = 0,058$; Figura 8D). No entanto, a FCrec não apresentou diferença estatística entre os grupos FM e CON aos 60 s (FM: $35,3 \pm 12,9$ bpm vs. CON: $43,3 \pm 10,7$ bpm; $p = 0,09$; Figura 8B) e 120 s (FM: $46,6 \pm 15,9$ bpm vs. CON: $56,4 \pm 10,5$ bpm; $p = 0,068$; Figura 8C).

Figura 8. Recuperação da FC (A) 30s, (B) 60s, (C) 120s e (D) 180s após o fim do teste incremental máximo.



Fonte: o autor.

* Diferença significativa entre os grupos FM e CON ($p = 0,026$).

Diferença significativa entre os grupos FM e CON ($p = 0,058$).

Teste t para amostras independentes

6 DISCUSSÃO

Os principais resultados deste estudo demonstram que as mulheres com FM apresentaram: (a) atividade simpática normal e hipoatividade parassimpática em repouso (menor RMSSD); (b) resposta cronotrópica reduzida durante o exercício; (c) recuperação mais lenta da FC após o teste incremental máximo; (d) recuperação da VFC após o teste incremental semelhante às mulheres do grupo controle.

Diversos estudos propõem que fibromiálgicos podem apresentar hiperatividade do sistema nervoso simpático em repouso (COHEN *et al.*, 2000, COHEN *et al.*, 2001; FURLAN *et al.*, 2005; MARTINEZ-LAVIN *et al.*, 1998). Neste estudo, a FC rep não apresentou diferença significativa entre os grupos FM e CON, assim como os índices que representam predominantemente o tônus simpático da VFC (LF e LF/HF), sugerindo atividade simpática basal semelhante entre as fibromiálgicas e controles. No entanto, o índice RMSSD foi significativamente menor no grupo FM em relação aos participantes controles no presente estudo, demonstrando um tônus vagal cardíaco reduzido na condição de repouso. Esse resultado foi semelhante a diversos estudos que também observaram um menor RMSSD em fibromiálgicos de meia idade (KULSHRESHTA *et al.*, 2012; LERMA *et al.*, 2011; KANG *et al.*, 2016).

No entanto, nossos achados diferem de outros estudos em que o índice HF (índice vagal) da VFC se apresentou diminuído em fibromiálgicos quando comparados a pessoas saudáveis (COHEN *et al.*, 2001; KULSHRESHTA *et al.*, 2012; FURLAN *et al.*, 2005). Essa diferença pode ser atribuída à ausência de um padrão respiratório controlado durante a coleta da VFC em nosso estudo. Uma análise espectral confiável para o índice HF requer uma frequência respiratória controlada, enquanto os índices no domínio do tempo (RMSSD, SD1) não necessitam de controle da frequência de respiração (KINGSLEY *et al.*, 2012; PENTILLA *et al.*, 2001).

No teste incremental máximo, as mulheres fibromiálgicas apresentaram uma RC reduzida ao exercício e uma recuperação lenta da FC após o exercício em relação às mulheres saudáveis, mesmo com desempenho no teste incremental pareado entre os grupos. Estudos anteriores também verificaram uma resposta cronotrópica atenuada (caracterizando incompetência cronotrópica) em indivíduos com FM (BARDAL *et al.*, 2013; MAIA *et al.*, 2016, RIBEIRO *et al.*, 2011) e

comportamento anormal da FC nos primeiros minutos de recuperação pós-exercício (LANGE *et al.*, 2011; MAIA *et al.*, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2011). Interessantemente, os fibromiálgicos apresentaram uma menor tolerância ao teste incremental máximo nos estudos citados anteriormente. O desempenho diminuído de indivíduos com FM em testes progressivos máximos pode estar relacionado a uma menor força muscular nos membros inferiores e uma aptidão aeróbia reduzida (VALKEINEN *et al.*, 2008). A disfunção autonômica nos fibromiálgicos poderia estar associada ao nível de aptidão física reduzido nessa população (KULSHRESHTA *et al.*, 2012), visto que esse fator pode afetar negativamente o controle autonômico (BUCHHEIT; GINDRE, 2006; RAMSBOTTOM; CURRIE; GILTON, 2010). Nossos achados sugerem, no entanto, que respostas cronotrópicas reduzidas durante e após o exercício, ocorrem em decorrência da disautonomia em fibromiálgicos sedentários independentemente do desempenho dos pacientes em um teste progressivo máximo.

Os mecanismos responsáveis pelas respostas anormais da FC durante e após o exercício físico ainda não são totalmente conhecidos. Acredita-se que em pacientes com FM há uma diminuição da atividade da enzima COMT (GURSOY *et al.*, 2003; MATSUDA *et al.*, 2010), que contribui para um aumento nos níveis de adrenalina e noradrenalina. O aumento crônico nos níveis de catecolaminas circulantes poderia, a longo prazo, promover uma dessensibilização em receptores β_1 -adrenérgicos no nodo sinoatrial (TORPY *et al.*, 2000), que por sua vez, atenuaria o aumento da FC mediado pela ativação simpática durante o esforço (RIBEIRO *et al.*, 2011), promovendo uma RC reduzida ao exercício. No presente estudo, no entanto, os marcadores de atividade simpática da VFC (por exemplo, LF u.n.) parecem apresentar valores normais em pacientes com FM. Nesse sentido, outros mecanismos além da hiperatividade simpática em repouso podem contribuir para a hiporreatividade cardíaca durante o exercício. Por exemplo, pacientes com FM apresentam menor liberação de catecolaminas induzidas pelo exercício (GISKE *et al.*, 2008; KADETOFF; KOSEK, 2010; VAN-DENDEREN *et al.*, 1992) o que pode explicar o aumento do número de pacientes com FM com incompetência cronotrópica durante o exercício. Além disso, a recuperação lenta da FC logo após o exercício (FCrec 30s) e após 180s de recuperação (FCrec 180s) sugere que comprometimento autonômico cardíaco na transição do exercício para o repouso parece estar relacionado ao atraso tanto na reativação parassimpática (IMAI *et al.*,

1994; KANNANKERIL; KADISH; GOLDBERGER, 2004) quanto na retirada simpática (PIERPONT; STOLPMAN; GORNICK, 2000).

Não houve diferença significativa para qualquer índice da VFC comparando mulheres com e sem FM na recuperação após o teste incremental máximo, e ambos os grupos apresentaram menor atividade vagal na recuperação após o exercício em comparação à condição basal. Dessa forma, demonstramos em nosso estudo que em pacientes com FM e desempenho físico semelhante a mulheres saudáveis, a VFC responde adequadamente ao esforço máximo, com uma redução no tônus vagal cardíaco durante a recuperação em comparação ao repouso. No nosso conhecimento, apenas dois estudos investigaram o efeito do exercício sobre o comportamento da VFC em fibromiálgicos. Ambos propõem que a retirada vagal durante o exercício resistido (KINGSLEY *et al.*, 2009) e aeróbio (LANGE *et al.*, 2017) está atenuada em indivíduos com FM, persistindo durante a recuperação pós-exercício.

Lange *et al.* (2017) submeteram mulheres com e sem FM a um teste incremental submáximo, no qual as voluntárias deveriam pedalar até reportar um nível de percepção de esforço “muito pesado” (17 na escala de Borg). Curiosamente, as fibromiálgicas finalizaram o teste em uma carga submáxima significativamente menor em comparação às mulheres controles. Considerando que a recuperação da VFC está relacionada à intensidade do exercício realizado (KAIKKONEN; NUMMELA; RUSKO, 2007; MARTINMAKI; RUSKO, 2008), possivelmente o esforço realizado no teste incremental foi menor nas mulheres com FM, promovendo uma redução insuficiente do tônus vagal durante o exercício (RIBEIRO *et al.*, 2011), mantendo-se durante o período de recuperação. Além do desempenho reduzido no teste incremental, os grupos não foram pareados em relação ao nível de atividade física. Acredita-se que as respostas da FC e VFC são influenciadas pelo nível de aptidão física dos indivíduos (BUCHHEIT; GINDRE, 2006; COLE *et al.*, 1999; GRANT *et al.*, 2013; RAMSBOTTOM; CURRIE; GILTON, 2010). Nesse sentido, a resposta alterada da VFC também poderia não estar relacionada à mecanismos fisiopatológicos da FM, mas ao baixo nível de atividade física e desempenho no teste incremental.

A disfunção autonômica durante e após o exercício tem sido associada a um risco maior para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares (COLE *et al.*, 1999; THOMPSON *et al.*, 2011). Em indivíduos fibromiálgicos, essa associação não é

totalmente compreendida. Neste estudo, mulheres fibromiálgicas apresentaram respostas cronotrópicas reduzidas durante e após o exercício, mesmo com desempenho físico semelhante a mulheres saudáveis. Esses achados sugerem que pode haver um risco cardiovascular maior nessa população (RIBEIRO *et al.*, 2011). No entanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela, visto que a recuperação da VFC após o exercício em foi semelhante entre fibromiálgicos e indivíduos não acometidos pela doença.

Algumas limitações desse estudo devem ser consideradas. Primeiramente, embora a utilização da PSE forneça uma estimativa do nível de esforço realizado, a razão de trocas respiratórias (RER; relação entre a produção de dióxido de carbono (VCO_2) e o consumo de oxigênio (VO_2)) é considerada o índice mais preciso para determinar se as participantes realizaram esforço máximo no teste incremental, sendo mais recomendado para o diagnóstico de IC (BRUBAKER; KITZMAN, 2011). Além disso, o pareamento entre os grupos para capacidades físicas específicas, como a força muscular de membros inferiores, ou indicadores de aptidão aeróbia como o consumo máximo de oxigênio ($\text{VO}_{2\text{max}}$) seria mais adequado, visto que o desempenho das participantes no teste incremental pode estar relacionado simultaneamente a ambos os fatores (VALKEINEN *et al.*, 2008). Acredita-se que o $\text{VO}_{2\text{max}}$ apresenta uma relação com índices de atividade vagal da VFC em condição basal (DOREY; O'BRIEN; KIMMERLY, 2019) e na recuperação pós-exercício (BUCHHEIT; GINDRE, 2006). Considerando que fibromiálgicos apresentam um $\text{VO}_{2\text{max}}$ reduzido (VALIM *et al.*, 2002; RIBEIRO *et al.*, 2011; BARDAL *et al.*, 2013), e a determinação do mesmo é geralmente realizada a partir do desempenho em teste incremental, foi feito um pareamento a partir do tempo no teste incremental visando minimizar a ausência de um analisador de gases. Nesse contexto, mais estudos são necessários realizando um pareamento entre os grupos para o $\text{VO}_{2\text{max}}$, buscando explicar se a disautonomia ocorre em fibromiálgicos independentemente do nível de aptidão aeróbia e seu possível impacto sobre eventos cardiovasculares e mortalidade em indivíduos com FM.

Finalmente, comparamos a modulação autonômica cardíaca em resposta a uma sessão aguda de exercício em pacientes com FM e indivíduos saudáveis. Figueroa *et al.* (2008) observaram que o treinamento resistido (realizado durante 16 semanas) foi eficaz para melhorar a modulação do tônus vagal em pacientes com FM. No entanto, os efeitos da intervenção crônica com um programa de exercícios

no controle autonômico cardíaco em pacientes com FM têm sido pouco estudados e merecem uma investigação mais aprofundada. Apesar disso, esse estudo contribuiu para um maior entendimento sobre a disautonomia em indivíduos com fibromialgia.

7 CONCLUSÃO

Mulheres com fibromialgia apresentam menor tônus vagal cardíaco em repouso e respostas cronotrópicas reduzidas durante e após o exercício, mesmo com desempenho físico semelhante a mulheres saudáveis. Esses achados sugerem que a disautonomia ocorre em fibromiálgicos, independentemente do desempenho físico, e reforçam a necessidade de estratégias que possam atenuar a disfunção autonômica em indivíduos com FM.

REFERÊNCIAS

- ABELES, M.; SOLITAR, B. M.; PILLINGER, M. H.; ABELES, A. M. Update on fibromyalgia therapy. **The American Journal of Medicine**, v. 121, n. 7, p. 555-561, 2008.
- ABLIN, J.; NEUMANN, L.; BUSKILA, D. Pathogenesis of fibromyalgia: a review. **Joint Bone Spine**, v. 75, p. 273-279, 2008.
- AL-NIMER, M. S. M.; MOHAMMAD, T. A. M.; ALSAKENI, R. A. Serum levels of serotonin as a biomarker of newly diagnosed fibromyalgia in women: Its relation to the platelet indices. **Journal of Research in Medical Sciences**, v. 23, p. 1-5, 2018.
- ANDRADE, A.; VILARINO, G. T.; SERAFIM, T. T.; PEREIRA-JÚNIOR, A. A.; DE-SOUZA, C. A.; SIECZKOWSKA, S. M. Modulation of Autonomic Function by Physical Exercise in Patients with Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review. **PM R**, v. 10, p. 1121-1131, 2019.
- BACKRYD, E.; TANUM, L.; LIND, A. L.; LARSSON, A.; GORDH, T. Evidence of both systemic inflammation and neuroinflammation in fibromyalgia patients, as assessed by a multiplex protein panel applied to the cerebrospinal fluid and to plasma. **The Journal of Pain Research**, v. 10, p. 515-525, 2017.
- BANNWARTH, B.; BLOTMAN, F.; ROUÉ-LE, L. K.; CAUBÈRE, J. P.; ANDRÉ, E.; TAIEB, C. Fibromyalgia syndrome in the general population of France: a prevalence study. **Joint Bone Spine**, v. 76, n. 2, p. 184-187, 2009.
- BACHASSON, D.; GUINOT, M.; WUYAM, B.; FAVRE-JUVIN, A.; MILLET, G. Y.; LEVY, P.; VERGES, S. Neuromuscular fatigue and exercise capacity in fibromyalgia syndrome. **Arthritis Care and Research**, v. 54, n. 3, p. 432-440, 2013.
- BARDAL, E. M.; OLSEN, T. V.; ETTEMA, G.; MORK, P. J. Metabolic rate, cardiac response, and aerobic capacity in fibromyalgia: a case-control study. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 42, n. 5, p. 417-420, 2013.
- BELLATO, E.; MARINI, E.; CASTOLDI, F.; BARBASETTI, N.; MATTEI, L.; BONASIA, D. E.; BLONNA, D. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Pain Research and Treatment**, v. 2012, p. 1-17, 2012.
- BENNETT, R. M.; FRIEND, R.; JONES, K. D.; WARD, R.; HAN, B. K.; ROSS, R. L. The revised fibromyalgia impact questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties. **Arthritis Research and Therapy**, v. 11, n. 4, p. 1-14, 2009.
- BLESSING, B.; GIBBINS, I. Autonomic nervous system. In: PRESCOTT, T.; AHISSAR, E.; IZHIKEVICH, E. **Scholarpedia of Touch**. 1. ed. ATLANTIS PRESS, 2015. cap 37. p. 466-477.
- BORG, G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 14, n. 5, p. 377-381, 1982.

BORRESEN, J.; LAMBERT, M. I. Autonomic control of heart rate during and after exercise: measurements and implications for monitoring training status. **Sports Medicine**, v. 38, n. 8, p. 633-646, 2008.

BUCHHEIT, M.; GINDRE, C. Cardiac parasympathetic regulation: respective associations with cardiorespiratory fitness and training load. **American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology**, v. 291, n. 1, p. H451-458, 2006.

BRUBAKER, P. H.; KITZMAN, D. W. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. **Circulation**, v. 123, n. 9, p. 1010-1020, 2011.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12.ed. Rio de Janeiro – RJ. MC-GRAW HILL BRASIL, 2012. 2112 p.

CABÝOGLU, M. T.; ERGENE, N.; TAN, U. The mechanism of acupuncture and clinical applications. **International Journal of Neuroscience**, v. 116, n. 2, p. 115-125, 2006.

CALANDRE, E. P.; RICO-VILLADEMOROS, F.; SLIM, M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 16, n. 9, p. 1347-1468, 2015.

CARDINALI, D. P. **Autonomic Nervous System: Basic and Clinical Aspects**. 1. ed. Suíça: SPRINGER, 2018. 385 p.

CHINN, S.; CALDWELL, W.; GRITSENKO, K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. **Current Pain and Headache Reports**, v. 20, n. 25, p. 1-6, 2016.

CHU-DUC, H.; NGUYEN-PHAN, K.; VIET, D. N. A Review of Heart Rate Variability and its Applications. **APCBEE Procedia**, v. 7, p. 80-85, 2013.

COBANKARA, V.; UNAL, U. O.; KAYA, A.; BOZKURT, A. I.; OZTURK, M. A. The prevalence of fibromyalgia among textile workers in the city of Denizli in Turkey. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 14, n. 4, p. 390-394, 2011.

COHEN, H.; NEUMANN, L.; ALHOSSHLE, A.; KOTLER, M.; BAU-SHAKRA, M.; BUSKILA, D. Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia. **Journal of Rheumatology**, v. 28, n. 3, p. 581-589, 2001.

COHEN, H.; NEUMANN, L.; GLAZER, Y.; EBSTEIN, R. P.; BUSKILA, D. The relationship between a common catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism val(158)met and fibromyalgia. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 27, n. 5, p. S51-S56, 2009.

COHEN, H.; NEUMANN, L.; SHORE, M.; AMIR, M.; CASSUTO, Y.; BUSKILA, D. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 29, n. 4, p. 217-227, 2000.

COLE, C. R.; BLACKSTONE, E. H.; PASHKOW, F. J.; SNADER, C. E.; LAUER, M. L. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. **The New England Journal of Medicine**, v. 341, p. 1351–1357, 1999.

COOK, D. B.; LANGE, G.; CICCONE, D. S.; LIU, W. C.; STEFFENER, J.; NATELSSON, B. H. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. **Journal of Rheumatology**, v. 31, n. 2, p. 364–378, 2004.

CROFFORD, L. J.; PILLEMER, S. R.; KALOGERAS, K. T.; CASH, J. M.; MICHELSON, D.; KLING, M. A.; STERNBERG, E. M.; GOLD, P. W.; CHROUSOS, G. P.; WILDER, R. L. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. **Arthritis and Rheumatism**, v. 37, n. 11, p. 1583-1592, 1994.

CYGANKIEWICZ, I.; ZAREBA, A. W. Heart rate variability. In: LOZANO, A. M.; HALLETT, M. **Handbook of Clinical Neurology**. 3. ed. ELSEVIER, 2013. cap. 31. p. 379-393.

D'AGOSTO, T.; PEÇANHA, T.; BARTELS, R.; MOREIRA, D. N.; SILVA, L. P.; NÓBREGA, A. C. L.; LIMA, J. R. P. Cardiac autonomic responses at onset of exercise: effects of aerobic fitness. **International Journal of Sports Medicine**. v. 35, n. 10, p. 879-885, 2014.

DE-SÁ, J. C. F.; CALDAS-COSTA, E.; DA-SILVA, E.; DANTAS-AZEVEDO, G. Variabilidade da frequência cardíaca como método de avaliação do sistema nervoso autônomo na síndrome dos ovários policísticos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 35, n. 9, p. 421-426, 2013.

DOREY, T.W.; O'BRIEN, M. W.; KIMMERLY, D. S. The influence of aerobic fitness on electrocardiographic and heart rate variability parameters in young and older adults. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 217, p. 66-70, 2019.

FAYAS, A.; AVIS, S.; PANESAR, S. S.; LANGFORD, R. M.; DONALDSON, L. J. Assessing the relationship between chronic pain and cardiovascular disease. **A systematic review and meta-analysis. Scandinavian Journal of Pain**, v. 13, p. 76-90, 2016.

FIGUEROA, A.; KINGSLEY, J. D.; MC-MILLAN, V.; PANTON, L. B. Resistance exercise training improves heart rate variability in women with fibromyalgia. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 28, n. 1, p. 49-54, 2008.

FINAN, P. H.; ZAUTRA, A. J.; DAVIS, M. C.; LAMERY-CHALFANT, K.; COUVAULT, J.; TENNEN, H. Genetic influences on the dynamics of pain and affect in fibromyalgia. **Health Psychology**, v. 29, n. 2, p. 134-142, 2010.

FISHER, J. P. Autonomic control of the heart during exercise in humans: role of skeletal muscle afferents. **Experimental Physiology**, v. 99, n. 2, p. 300-305, 2014.

FUKUMA, N.; OIKAWA, K.; AISU, N.; KATO, K.; KIMURA-KATO, Y. K.; TUCHIDA, T.; MABUCHI, K.; TAKANO, T. Impaired baroreflex as a cause of chronotropic incompetence during exercise via autonomic mechanism in patients with heart disease. **International Journal of Cardiology**, v. 97, n. 3, p. 503-508, 2004.

FURLAN, R.; COLOMBO, S.; PEREGO, F.; ATZENI, F.; DIANA, A.; BARBIC, F.; PORTA, A.; PACE, F.; MALLIANI, A.; SARZI-PUTTINI, P. Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. **The Journal of Rheumatology**, v. 32, n. 9, p. 1787-1793, 2005.

GIOVENGO, S. L.; RUSSELL, I. J.; LARSON, A. A. Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. **Journal of Rheumatology**, v. 26, n. 7, p. 1564-1569, 1999.

GISKE, L.; VOLLESTAD, N. K.; MENGSHOEL, A. M.; JENSEN, J.; KNARDAHL, S.; ROE, C. Attenuated adrenergic responses to exercise in women with fibromyalgia – A controlled study. **European Journal of Pain**, v. 12, p. 351-360, 2008.

GLADWELL, V. F.; COOTE, J. H.; Heart rate at the onset of muscle contraction and during passive muscle stretch in humans: a role for mechanoreceptors. **The Journal of Physiology**, v. 540, p. 1095-1102, 2002.

GÓES, S. M.; LEITE, N.; SHAY, B. L.; HOMANN, D.; STEFANELLO, J. M.; RODACKI, A. L. Functional capacity, muscle strength and falls in women with fibromyalgia. **Clinical Biomechanics (Bristol, Avon)**, v. 27, n. 6, p. 578-583, 2012.

GOREN, A.; GROSS, H. J.; KENZOU-FUJI, R.; PANDEY, A.; MOULD-QUEVEDO, J. Prevalence of pain awareness, treatment, and associated health outcomes across different conditions in Brazil. **Revista Dor**, v. 13, n. 4, p. 308-319, 2012.

GURSOY, S.; ERDAL, E.; HERKEN, H.; MADENCI, E.; ALASEHIRLI, B.; ERDAL, N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. **Rheumatology International**, v. 23, n. 3, p. 104-107, 2003.

GRACEY, R. H.; PETZKE, F.; WOLF, J. M.; CLAUW, D. J. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. **Arthritis and Rheumatism**, v. 46, n. 5, p. 1333-1343, 2002.

GRANADOS, Y.; CEDENO, L.; ROSILLO, C.; BERBIN, S.; AZOCAR, M.; MOLINA, M. E.; LARA, O.; SANCHEZ, G.; PELÁEZ-BALLESTAS, I. Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in an urban community in Monagas State, Venezuela: a COPCORD study. **Clinical Rheumatology**, v. 34, n. 5, p. 871–877, 2015.

GRANT, C. C.; MURAY, C.; JANSE-VAN-RENSBURG, D. C.; FLETCHER, L. A comparison between heart rate and heart rate variability as indicators of cardiac health and fitness. **Frontiers in Physiology**, v. 4, n. 337, p. 1-5, 2013.

HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: ELSEVIER, 2011. 1173 p.

HAUSER, W.; ABLIN, J.; FITZCHARLES, M. A.; LITTLE-JOHN, G.; LUCIANO, J. V.; USUI, C.; WALITT, B. Fibromyalgia. **Nature Reviews: Disease Primers**, v. 1, p. 1-16, 2015.

HARRIS, R. E.; SUNDGREN, P. C.; CRAIG, A. D.; KIRSHENBAUM, E.; SEN, A.; NAPADOW, V.; CLAUW, D. J. Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. **Arthritis and Rheumatism**, v. 60, n. 10, p. 3146-3152, 2009.

HILLEBRAND, S.; GAST, K. B.; DE-MUTSERT, R.; SWENNE, C. A.; JUKEMA, J. W.; MIDDELDORP, S.; ROSENDAAL, F. R.; DEKKERS, O. M. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression. **Europace**, v. 15, n. 5, p. 742-749, 2013.

HSIEH, L. F.; CHIEN, H. L.; CHUANG, C. C.; BAI, C. H. Aerobic capacity is reduced in Chinese women with primary fibromyalgia syndrome. **Journal of Musculoskeletal Pain**, v. 18, n. 3, p. 216-225, 2010.

ICHESCO, E.; PUIU, T.; HAMPSON, J. P.; KAIRYS, A. E.; CLAUW, D. J.; HARTE, S. E.; PELTIER, S. J.; HARRIS, R. E.; SCHMIDT-WILCKE. Altered fMRI resting-state connectivity in individuals with fibromyalgia on acute pain stimulation. **European Journal of Pain**, v. 20, n. 7, p. 1079-1089, 2016.

IMAI, K., SATO, H., HORI, M., KUSUOKA, H., OZAKI, H., YOKOYAMA, H., TAKEDA, H., INOUE, M., KAMADA, T. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 24, n. 6, p. 1529-1535, 1994.

JACOMINI, L. C. L.; DA-SILVA, N. A. Disautonomia: um conceito emergente na Síndrome da Fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 47, n. 5, p. 354-361, 2007.

JAE, S. Y.; FERNHALL, B.; HEFFERNAN, K. S.; KANG, M.; LEE, M. K.; CHOI, Y. H.; PARK, W. H. Chronotropic response to exercise testing is associated with carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. **European Heart Journal**, v. 27, n. 8, p. 954-959, 2006.

JANIG, W. Autonomic Nervous System. In: SCHMIDT, R. F.; THEWS, G. **Human Physiology**. 1. ed. SPRINGER, 1989. cap. 16, p. 333-370.

JAVORKA, M.; ZILA, I.; BALHÁREK, T.; JAVORKA, K. On- and off-responses of heart rate to exercise – relations to heart rate variability. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 23, n. 1, p. 1-8, 2003.

KADETOFF, D.; KOSEK, E. Evidence of reduced sympatho-adrenal and hypothalamic-pituitary activity during static muscular work in patients with fibromyalgia. **Journal of Rehabilitation Medicine**, v. 42, p. 765-772, 2010.

KADETOFF, D.; LAMPA, J.; WESTMAN, M.; ANDERSSON, M.; KOSEK, E. Evidence of central inflammation in fibromyalgia-increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels. **Journal of Neuroimmunology**, v. 242, p. 33-38, 2012.

KAIKKONEN, P.; NUMMELA, A.; RUSKO, H. Heart rate variability dynamics during early recovery after different endurance exercises. **European Journal of Applied Physiology**, v. 102, n. 1, p. 79-86, 2007.

KANG, J. J.; KIM, J. K.; HONG, S. H.; LEE, C. H.; CHOI, R. Y. Heart rate variability for quantification of autonomic dysfunction in fibromyalgia. **Annals of rehabilitation medicine**, v. 40, n. 2, p. 301-309, 2016.

KANNANKERIL, P. J.; LE, F. K.; KADISH, A. H.; GOLDBERGER, J. J. Parasympathetic effects on heart rate recovery after exercise. **Journal of Investigation Medicine**, v. 52, p. 394-401, 2004.

KAYO, A. H.; PECCIN, M. S.; SANCHES, C. M.; TREVISANI, V. F. Effectiveness of physical activity in reducing pain in patients with fibromyalgia: a blinded randomized clinical trial. **Rheumatology International**, v. 32, n. 8, p. 2285-2292, 2012.

KINGSLEY, J. D.; PANTON, L. B.; MC-MILLAN, V.; FIGUEROA, A. Cardiovascular autonomic modulation after acute resistance exercise in women with fibromyalgia. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 90, n. 9, p. 1628-1634, 2009.

KULSHRESHTHA, P.; DEEPAK, K. K. Autonomic nervous system profile in fibromyalgia patients and its modulation by exercise: a mini review. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 33, n. 2, p. 83-91, 2013.

KULSHRESHTA, P.; GUPTA, R.; YADAV, R. K.; BIJLANI, R. L.; DEEPAK, K. K. A comprehensive study of autonomic dysfunction in the fibromyalgia patients. **Clinical Autonomic Research**, v. 22, n. 3, p. 117-122, 2012.

LANGE, E.; MANNERKORPI, K.; CIDER, A.; ARCHER, T.; WENTZ, K. Physiological adaptation in women presenting fibromyalgia: comparison with healthy controls. **Clinical and Experimental Psychology**, v. 3, n. 1, p. 1-8 2017.

LAUER, M. S. Chronotropic incompetence: ready for prime time. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 44, n. 2, p. 431-432, 2004.

LAUER, M. S.; FRANCIS, G. S.; OKIN, P. M.; PASHKOW, F. J.; SNADER, C. E.; MARWICK, T. H. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. **JAMA**, v. 281, n. 6, p. 524-529, 1999.

LAWSON, K. Potential drug therapies for the treatment of fibromyalgia. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 25, n. 9, p. 1071-1081, 2016.

LERMA, C.; MARTINEZ, A.; RUIZ, N.; VARGAS, A.; INFANTE, O. Nocturnal heart rate variability parameters as potential fibromyalgia biomarker: correlation with symptoms severity. **Arthritis Research and Therapy**, v. 13, n. 6, p. 1-9, 2011.

LITTLE-JOHN, G.; GUYMER, E. Neurogenic inflammation in fibromyalgia. **Seminars in Immunopathology**, v. 40, n. 3, p. 291-300, 2018.

MAIA, M. M.; GUALANO, B.; SÁ-PINTO, A. L.; SALLUM, A. M. E.; PEREIRA, R. M. R.; LEN, C. A.; TERRERI, M. T. A.; BARBOSA, C. M.; ROSCHEL, H.; SILVA, C. A. Juvenile fibromyalgia syndrome: Blunted heart rate response and cardiac autonomic dysfunction at diagnosis. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 46, n. 3, p. 338-343, 2016.

MARTINMAKI, K.; RUSKO, H. Time-frequency analysis of heart rate variability during immediate recovery from low and high intensity exercise. **European Journal of Applied Physiology**, v. 102, n. 3, p. 353-360, 2008.

MARQUES, A. P.; ESPÍRITO-SANTO, A. S.; ASSUMPÇÃO-BERSSANETI, A.; AKEMI-MATSUTANI, L.; LEE-KING-YUAN, S. A prevalência da fibromialgia: atualização da revisão de literatura. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 4, p. 356-363, 2017.

MC-CORRY, L. K. Physiology of the autonomic nervous system. **American Journal of Pharmaceutical Education**, v. 71, n. 4, p. 1-11, 2007.

MARTIN, D.; SLETTEN, C.; WILLIAMS, B.; BERGER, I. Improvement in fibromyalgia symptoms with acupuncture: results of a randomized controlled trial. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 81, p. 749–757, 2006.

MARTINEZ-LAVIN, M.; HERMOSILLO, A. G.; ROSAS, M.; SOTO, M. E. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. **Arthritis and Rheumatology**, v. 41, n. 11, p. 1966-1971, 1998.

MAS, A. J.; CARMONA, L.; VALVERDE, M.; RIBAS, B.; EPISER study group. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 26, n. 4, p. 519-526, 2008.

MASSARO, S.; PECCHIA, L. Heart rate variability (HRV) analysis: a methodology for organizational neuroscience. **Organizational Research Methods**, v. 22, n. 1, p. 1-40, 2019.

MATSUDA, J. B.; BARBOSA, F. R.; FERNANDES-MOREL, L. J.; FRANÇA, S. C.; ZINGARETTI, S. M.; DA-SILVA, L. M.; SOARES-PEREIRA, A. M.; MARINS, M. FACHIN, A. L. Polimorfismos dos genes do receptor de serotonina (5-HT_{2A}) e da catecol-O-metiltransferase (COMT): fatores desencadeantes da fibromialgia? **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 2, p. 141-149, 2010.

MEEUS, M.; GOUBERT, D.; DE-BACKER, F.; STRUYF, F.; HERMANS, L.; COPPIETERS, I.; DE-WANDELE, I.; DA-SILVA, H.; CALDERS, P. Heart rate variability in patients with fibromyalgia and patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 43, n. 2, p. 279-287, 2013.

MICHAEL, S.; GRAHAM, K. S.; DAVIS, G. M. Cardiac autonomic responses during exercise and post-exercise recovery using heart rate variability and systolic time intervals - a review. **Frontiers in Physiology**, v. 29, n. 8, p. 1-19, 2017.

OZGOCMEN, S.; OZYURT, H.; SOGUT, S.; AKYOL, O. Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: the potential role of oxidative stress and nitric oxide. **Rheumatology International**, v. 26, n. 7, p. 585-597, 2006.

PAIVA, E. S.; HEYMAN, R. E.; REZENDE, M. C.; HELFESNSTEIN, M.; MARTINEZ, J. E.; PROVENZA, J. R.; RANZOLIN, A.; DE-ASSIS, M. R.; PASQUALIN, V. D.; BENNETT, R. M. A Brazilian Portuguese version of the Revised

Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): a validation study. **Clinical Rheumatology**, v. 32, p. 1199–1206, 2013.

PAOLILLO, S.; AGOSTONI, P.; DE-MARTINO, F.; FERRAZZANO, F.; MARSICO, F.; GARGIULO, P.; PIROZZI, E.; MARCIANO, C.; DELLEGROTTAGLIE, S.; PERRONE-FILARDI, P. Heart rate during exercise: mechanisms, behavior, and therapeutic and prognostic implications in heart failure patients with reduced ejection fraction. **Heart Failure Reviews**, v. 23, n. 4, p. 537-545, 2018.

PEÇANHA, T.; SILVA-JÚNIOR, N. D.; FORJAZ, C. L. Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 34, n. 5, p. 327-339, 2013.

PENTILLA, J.; HELMINEN, A.; JARTTI, T.; KUUSELA, T.; HUIKURI, H. V.; TULPPO, M. P.; COFFENG, R.; SCHEININ, H. Time domain, geometrical and frequency domain analysis of cardiac vagal outflow: effects of various respiratory patterns. **Clinical Physiology**, v. 21, n. 3, p. 365-476, 2001.

PIERPONT, G. L.; STOLPMAN, D. R.; GORNICK C. C. Heart rate recovery post-exercise as an index of parasympathetic activity. **Journal of the Autonomic Nervous System**, v. 80, n. 3, p. 169–174, 2000.

QUEIROZ, L. P. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. **Current Pain and Headache Reports**, v. 356, n. 8, p. 1-6, 2013.

RAJENDRA-ACHAYRA, U.; JOSEPH, P. K.; KANNATHAL, N.; LIM, C. M.; SURI, J. S. Heart rate variability: a review. **Medical and Biological Engineering and Computing**, v. 44, n. 12, p. 1031-1051, 2006.

RAMSBOTTOM, R.; CURRIE, J.; GILDER, M. Relationships between components of physical activity, cardiorespiratory fitness, cardiac autonomic health, and brain-derived neurotrophic factor. **Journal of Sports Sciences**, v. 28, n. 8, p. 843-849, 2010.

RECLA, J. M. New and emerging therapeutic agents for the treatment of fibromyalgia: an update. **Journal of Pain Research**, v. 23, n. 3, p. 89-103, 2010.

REYES-DEL-PASO, G. A.; GARRIDO, S.; PULGAR, A.; DUSCHEK, S. Autonomic cardiovascular control and responses to experimental pain stimulation in fibromyalgia syndrome. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 72, n. 1, p. 125–134, 2011.

RIBEIRO, R. P. C.; ROSHEL, H.; ARTIOLI, G. G.; DASSOUKI, T.; PERANDINI, L. A.; CALICH, A. L.; DE-SÁ-PINTO, A. L.; LIMA, F. R.; BONFÁ, E.; GUALANO, B. Cardiac autonomic impairment and chronotropic incompetence in fibromyalgia. **Arthritis Research and Therapy**, v. 13, n. 6, p. 1-5, 2011.

ROOKS, D. S. Fibromyalgia treatment update. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 19, p. 111-117, 2007.

RUSSELL, I. J.; ORR, M. D.; LITTMAN, B.; VIPRAIO, G. A.; ALBOUKREK, D.; MICHALEK, J. E.; LOPEZ, Y.; MAC-KILLIP, F. Elevated cerebrospinal fluid levels of

substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. **Arthritis and Rheumatism**, v. 37, n. 11, p. 1593-1601, 1994.

RUSSELL, I. J.; VAEROY, H.; JAVORS, M.; NYBERG, F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 35, n. 5, p. 550-556, 1992.

SAÑUDO, B.; GALIANO, D.; CARRASCO, L.; BLAGOJEVIC, M.; DE-HOYO, M.; SAXTON, J. Aerobic exercise versus combined exercise therapy in women with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. **Archives of Physical Medicine Rehabilitation**, v. 91, n. 12, p. 1838-1843, 2010.

SARCHIELLI, P.; MANCINI, M. L.; FLORIDI, A.; COPPOLA, F.; ROSSI, C.; NARDI, K.; ACCIARRESI, M.; PINI, L. A.; CALABRESI, P. Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: evidence from primary fibromyalgia syndrome. **The Journal of Pain**, v. 8, n. 9, p. 737-745, 2007.

SCHACHTER, C. L.; BUSCH, A. J.; PELOSO, P. M.; SHEPPARD, M. S. Effects of short versus long bouts of aerobic exercise in sedentary women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. **Physical Therapy**, v. 83, n. 4, p. 340-358, 2003.

SENNA, E. R.; DE-BARROS, A. L.; SILVA, E. O.; COSTA, I. F.; PEREIRA, L. V.; CICONELLI, R. M.; FERRAZ, M. B. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **Journal of Rheumatology**, v. 31, n. 3, p. 594-597, 2004.

SILVA, L. R. B. E.; ZAMUNÉR, A. R.; GENTIL, P.; ALVES, F. M.; LEAL, A. G. F.; SOARES, V.; SILVA, M. S.; VIEIRA, M. F.; SIMÕES, K.; PEDRINO, G. R.; REBELO, A. C. S. Cardiac autonomic modulation and the kinetics of heart rate responses in the on- and off transient during exercise in women with metabolic syndrome. **Frontiers in Physiology**, v. 8, p. 1-9, 2017.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 5 ed. Porto Alegre – RS: ARTMED, 2010. 989 p.

STAUD, R. Autonomic dysfunction in fibromyalgia syndrome: postural orthostatic tachycardia. **Current Rheumatology Reports**, v. 10, p. 463–466, 2008a.

STAUD, R. Heart rate variability as a biomarker of fibromyalgia syndrome. **Future Rheumatology**, v. 3, p. 475–483, 2008b.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **European Heart Journal**, v. 17, n. 3, p. 354-381, 1996.

THAYER, J. F.; YAMAMOTO, S. S.; BROSSCHOT, J. F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. **International Journal of Cardiology**, v. 141, n. 2, p. 122-131, 2010.

THOMPSON, P. D.; FRANKLIN, B. A.; BALADY, G. J.; BLAIR, S. N.; CORRADO, D.; ESTES, N. A.; FULTON, J. E.; GORDON, N. F.; HASKELL, W. L.; LINK, M. S.;

MARON, B. J.; MITTLEMAN, M. A.; PELLICCIA, A.; WENGER, N. K.; WILLICH, S. N.; COSTA, F. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. **Circulation**, v. 115, n. 17, p. 2358-2368, 2011.

TOPAL, G.; DONMEZ, A.; DOGAN, B. S.; KUCUR, M.; CENGIZ, D. T.; BERKOZ, F. B.; ERDOGAN, N. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels are increased in patients with fibromyalgia: correlation with tumor necrosis factor- α (TNF- α) and 8-iso-prostaglandin F_(2 α) (8-iso-PGF_(2 α)). **Clinical Biochemistry**, v. 44, p. 364-367, 2011.

TORPY, D. J.; PAPANICPOLAOU, D. A.; LOTSIKAS, A. J.; WILDER, R. L.; CHROUSOS, G. P.; PILLEMER, S. R. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. **Arthritis and Rheumatism**, v. 43, n. 4, p. 872-880, 2000.

UGURLU, F. G.; SEZER, N.; AKTEKIN, L.; FIDAN, F.; TOK, F.; AKKUS, S. The effects of acupuncture versus sham acupuncture in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled clinical trial. **Acta Reumatologica Portuguesa**, v. 42, n. 1, p. 32-37, 2017.

VALIM, V.; LOIVEIRA, L. M.; SUDA, A. L.; SILVA, L. E.; FARO, M.; NETO, T. L.; FELDMAN, D.; NATOUR, J. Peak oxygen uptake and ventilatory anaerobic threshold in fibromyalgia. **Journal of Rheumatology**, v. 29, n. 2, p. 353-357, 2002.

VALKEINEN, H.; HAKKINEN, A.; ALLEN, M.; HANNONEN, P.; KUKKONEN-HARJULA, K.; HAKKINEN, K. Physical fitness in postmenopausal women with fibromyalgia. **International Journal of Sports Medicine**, v. 29, n. 5, p. 408-413, 2008.

VAN-DENDEREN, J. C.; BOERSMA, J. W.; ZEINSTRA, P.; HOLLANDER, A. P.; VAN-NEERBOS, B. R. Physiological effects of exhaustive physical exercise in primary fibromyalgia syndrome (PFS): is PFS a disorder of neuroendocrine reactivity? **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 21, p. 35-37, 1992.

VANDERLEI, L. C. M.; PASTRE, C. M.; HOSHI, R. A.; CARVALHO, T. D.; GODOY, M. F. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 24, n. 2, p. 205-221, 2009.

VINCENT, A.; LAHR, B. D.; WOLFE, F.; CLAUW, D. J.; WHIPPLE, M. O.; OH, T. H.; BARTON, D. L.; ST-SAUVER, J. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. **Arthritis Care and Research**, v. 65, n. 5, p. 786-92, 2013.

WILLIAMSON, J. W. The relevance of central command for the neural cardiovascular control of exercise. **Experimental Physiology**, v. 95, n. 11, p. 1043-1048, 2010.

WOLFE, F.; CLAUW, D. J.; FITZCHATLES, M. A.; GOLDENBERG, D. L.; HAUSER, W.; KATZ, R. L.; MEASE, P. J.; RUSSELL, A. S.; WALITT, B. Revisions to the

2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 46, n. 3, p. 319-329, 2016.

ZAKYNTHINAKI, M. Modelling Heart Rate Kinetics. **PLoS One**, v. 10, n. 4, p. 1-26, 2015.

ZHUANG, Y.; XING, J. J.; LI, J.; ZENG, B. Y.; LIANG, F. R. History of acupuncture research. **International Review of Neurobiology**, v. 111, p. 1-23, 2013.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
PONTA GROSSA - UEPG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise da capacidade funcional e da resposta autonômica cardíaca de pacientes com fibromialgia em repouso, durante e após teste incremental de esforço máximo.

Pesquisador: Nilo Massaru Okuno

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 98157018.1.0000.0105

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Ponta Grossa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.896.943

Apresentação do Projeto:

Análise da capacidade funcional e da resposta autonômica cardíaca de pacientes com fibromialgia em repouso, durante e após teste incremental de esforço máximo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar a capacidade funcional e as respostas autonômicas cardíacas em repouso, durante e após teste incremental de esforço máximo em pacientes com fibromialgia.

Objetivo Secundário:

- Comparar o equilíbrio, a flexibilidade, e o desempenho nos testes de sentar e levantar e da cadeira e caminhada de 6 minutos entre pacientes com fibromialgia e indivíduos saudáveis;- Comparar a VFC de repouso e o limiar de VFC durante um teste incremental de esforço máximo entre pacientes com fibromialgia e indivíduos saudáveis;- Comparar a recuperação da VFC e cinética-off da FC após um teste incremental de esforço máximo entre pacientes com fibromialgia e indivíduos saudáveis.

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 116-B
Bairro: Uvaranas **CEP:** 84.030-900
UF: PR **Município:** PONTA GROSSA
Telefone: (42)3220-3108 **E-mail:** coep@uepg.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA - UEPG



Continuação do Parecer: 2.896.943

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

desconforto devido ao esforço físico durante o teste incremental e nos testes funcionais.

Benefícios:

- obter índices fisiológicos que são frequentemente utilizados por indivíduos que visam a manutenção da saúde; - prover informações sobre a saúde cardiovascular de pacientes com Fibromialgia; - proporcionar uma orientação e prescrição de atividades físicas mais adequada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Serão selecionados para participar do estudo quarenta mulheres de meia idade (entre 30 a 50 anos) que não realizavam atividades físicas regulares

nos últimos seis meses. Elas serão divididas em dois grupos: mulheres com diagnóstico clínico de Fibromialgia (GSF; n=20) e mulheres saudáveis

não portadoras de Fibromialgia (GC; n=20). O protocolo experimental consistirá em dois encontros: 1) avaliação antropométrica, avaliação da

composição corporal e testes funcionais; e 2) teste incremental com registro da VFC. Os participantes serão divididos em dois grupos, nos quais as

avaliações serão conduzidas da mesma maneira: mulheres com diagnóstico clínico de Fibromialgia (GSF; n=20) e mulheres saudáveis não

portadoras de Fibromialgia (GC; n=20).

Na primeira visita será realizada a avaliação antropométrica (massa corporal, estatura, e circunferências corporais), avaliação da composição

corporal (percentual de gordura e ASTC) e os testes funcionais (sentar e levantar da cadeira, equilíbrio e flexibilidade). Na segunda visita, a VFC

será registrada em repouso, durante o teste incremental de esforço máximo e nos 10 minutos de recuperação após o exercício.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

em anexo e de acordo com as normas da resolução 466/2012

Recomendações:

Solicita-se que ao final do projeto seja enviado o relatório final por notificação via plataforma brasil para evitar pendências

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvarararas, Bloco M, Sala 116-B
 Bairro: Uvarararas CEP: 84.030-900
 UF: PR Município: PONTA GROSSA
 Telefone: (42)3220-3108 E-mail: coop@uepg.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA - UEPG



Continuação do Parecer: 2.896.943

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1145524.pdf	13/08/2018 14:22:27		Acelto
Folha de Rosto	scanner.pdf	13/08/2018 14:18:56	Nilo Massaru Okuno	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	02/08/2018 11:51:27	Nilo Massaru Okuno	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.doc	02/08/2018 11:49:52	Nilo Massaru Okuno	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PONTA GROSSA, 16 de Setembro de 2018

Assinado por:
ULISSES COELHO
(Coordenador)

Endereço: Av. Gen. Carlos Cavalcanti, nº 4748. UEPG, Campus Uvaranas, Bloco M, Sala 116-B
Bairro: Uvaranas CEP: 84.030-900
UF: PR Município: PONTA GROSSA
Telefone: (42)3220-3108 E-mail: coep@uepg.br

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa:

“ANÁLISE DA CAPACIDADE FUNCIONAL E DA RESPOSTA AUTONÔMICA CARDÍACA DE PACIENTES COM FIBROMIALGIA EM REPOUSO, DURANTE E APÓS TESTE INCREMENTAL DE ESFORÇO MÁXIMO”

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo a participar da pesquisa **“ANÁLISE DA CAPACIDADE FUNCIONAL E DA RESPOSTA AUTONÔMICA CARDÍACA DE PACIENTES COM FIBROMIALGIA EM REPOUSO, DURANTE E APÓS TESTE INCREMENTAL DE ESFORÇO MÁXIMO”**, realizada no **“Laboratório de Avaliação Física”**. O objetivo da pesquisa é “verificar a capacidade funcional e as respostas autonômicas cardíacas em repouso, durante após teste incremental de esforço máximo em pacientes com fibromialgia”. A sua participação é muito importante e ela se daria da seguinte forma: Durante a primeira visita será realizada a avaliação antropométrica do participante (massa corporal, estatura, e circunferências corporais) e a avaliação da composição corporal (percentual de gordura). Além disso também serão realizados os testes de capacidade funcional (sentar e levantar da cadeira, equilíbrio, flexibilidade e resistência cardiorrespiratória). Na segunda visita, a VFC será registrada em repouso, durante um teste incremental em esteira ergométrica e nos 10 minutos de recuperação após o teste incremental.

Os possíveis riscos: **desconforto devido ao esforço físico durante o teste incremental e nos testes funcionais.**

Os benefícios esperados são: - **obter índices fisiológicos que são frequentemente utilizados por indivíduos que visam a manutenção da saúde;** - **prover informações sobre a saúde cardiovascular de pacientes com Fibromialgia;** - **proporcionar uma orientação e prescrição de atividades físicas mais adequada.**

Recomendamos a você que, antecedente ao teste, deverá ser feito jejum de grandes refeições (exemplo: almoço) de aproximadamente 2 horas para diminuir os riscos de desconforto. Ao sinal de qualquer sintoma de desconforto, durante qualquer fase do estudo, os procedimentos serão interrompidos.

Os pesquisadores responsáveis estarão à disposição para o esclarecimento de quaisquer dúvidas sobre os procedimentos, riscos e benefícios proporcionados pelo estudo. Caso ocorra a necessidade de atendimento médico, você será encaminhado para atendimento no Ambulatório Universitário ou no Hospital Universitário com acompanhamento dos responsáveis. Informamos que o senhor(a) não pagará nem será remunerado por sua participação.

Caso você tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos pode nos contatar (**Prof. Dr. Nilo Massaru Okuno, R. Carlos de Carvalho, nº 15 – Uvaranas, (42) 99990-7606, nilookuno@yahoo.com.br**), ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Ponta Grossa, na Avenida General Carlos Cavalcanti, nº 4748, ou no telefone (42) 3220-3108. Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida e assinada entregue a você.

Ponta Grossa, ____ de _____ de 201__.

Prof. Dr. Nilo Massaru Okuno
RG: 8.357.196-9

_____ (nome por extenso do voluntário), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): _____

Data: _____