

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA**

**CAROLINA PIERONI ANDRADE**

**EFEITOS DA HIDROTERAPIA SOBRE O SISTEMA**  
**CARDIORRESPIRATÓRIO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM**  
**MULHERES COM SÍNDROME FIBROMIÁLGICA**

**SÃO CARLOS**

**2018**

**CAROLINA PIERONI ANDRADE**

**EFEITOS DA HIDROTERAPIA SOBRE O SISTEMA  
CARDIORRESPIRATÓRIO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM  
MULHERES COM SÍNDROME FIBROMIÁLGICA**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Doutora em Fisioterapia. Área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia.

**Orientadora:** Profa. Dra. Ester da Silva  
**Co-orientador:** Antonio Roberto Zamunér

**SÃO CARLOS**

**2018**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**


Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia

---

**Folha de Aprovação**


---

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Tese de Doutorado da candidata Carolina Pieroni Andrade, realizada em 11/01/2018:




---

Prof. Dra. Ester da Silva  
UFSCar



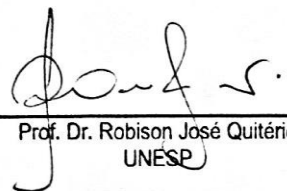
---

Prof. Dra. Vandeni Clarice Kunz  
UNASP




---

Prof. Dra. Ana Cristina Silva Rebelo  
UFG



---

Prof. Dr. Robison José Quitério  
UNESP



---

Prof. Dr. Rodrigo Polaquini Simões  
UFSCar

Investigação conduzida no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular/Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico da Universidade Federal de São Carlos, com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processos nº 2011/22122-5, 2013/17504-1 e 2015/23449-9 e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), protocolo: 483032/2012-3 e 307187/2013-6.

## DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a Deus, por ser essencial em minha vida, autor do meu destino, meu guia, socorro presente em todos os momentos difíceis.

## AGRADECIMENTOS

À Deus por me manter viva e fiel à vida honesta de trabalho e estudos e por colocar em minha vida pessoas fundamentais para a realização de tantas conquistas.

Aos meus pais, Ivo e Cláudia, meus irmãos, Murilo e Iago e meus avós, Daniel e Jandira pelo amor incondicional, pelo apoio e coragem que sempre me transmitiram. Obrigada por não medirem esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

Ao meu marido Adalberto Costa, pessoa com quem amo partilhar a vida. Me deu força e coragem, me apoiando nos momentos de dificuldades, compreendendo as ausências e sendo fundamental para a elaboração desse trabalho.

À Profa. Dra. Ester da Silva, por seus ensinamentos, paciência e confiança em meu potencial. Obrigada por todas as oportunidades que você me deu, sempre me fazendo acreditar que eu sou capaz. Obrigada por tudo ao longo desses 9 anos de convivência e de amizade desde a graduação.

Ao meu co-orientador e amigo Antonio Roberto Zamunér. Para mim, é um imenso orgulho tê-lo como co-orientador durante esses quase cinco anos. Muito obrigada pela paciência, por seus eternos ensinamentos e pela sua amizade. Muito obrigada por acreditar no meu potencial e por me apresentar ao Prof. Dr. Raffaello Furlan, serei eternamente grata por tudo o que você me proporcionou.

À Profa. Dra. Aparecida Maria Catai por me acolher em seu laboratório possibilitando a realização desse trabalho e pelas contribuições intelectuais.

Ao Prof. Dr. Furlan, que me aceitou em seu laboratório durante o período do estágio em Milão na Itália. Muito obrigada pela atenção dedicada, pelos ensinamentos transmitidos e por ser um dos responsáveis em possibilitar uma das maiores experiências que vou levar por toda a vida.

Ao Prof. Dr. Alberto Porta por toda a colaboração, pelas contribuições intelectuais sem as quais este trabalho não teria sido realizado e pela paciência ao longo do desenvolvimento do trabalho.

À Profa. Dra. Franca Barbic pela amizade, companheirismo, pelas contribuições intelectuais e por todo o conhecimento transmitido.

Agradeço também aos amigos italianos, que gentilmente me receberam e com quem tenho aprendido muito: Dana, Andrea, Beatrice, Vlasta, Luca e em especial a Maura Minonzio. Grazie mille!

À Profa. Dra. Tania de Fatima Salvini e Profa. Dra. Patricia Driusso, por compor a equipe do projeto de pesquisa temático aprovado pela FAPESP.

À Nayara Yamada Tamburus, Meire Forti, Thalita Fonseca de França e Ramona Cabiddu pela amizade e por toda ajuda ao longo desse estudo. Obrigada por estarem ao meu lado nos momentos de trabalho e diversão.

À profa. Dra. Eloísa Tudella e seus alunos, que nos acolheram e nos proporcionaram um espaço físico para desenvolver os trabalhos, de forma harmoniosa e produtiva. Obrigada pela amizade.

Manifesto aqui a minha gratidão à todos os professores do Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da UFSCar e aos funcionários da secretaria do PPG-Ft.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (processo: #2011/22122-5 e #2013/17504-1) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (processo: 307187/2013-6) pelo imprescindível auxílio financeiro, sem o qual seria impossível a realização desse trabalho.

À todas as voluntárias que participaram do presente estudo.

Por fim, agradeço à todas as pessoas que participaram do trabalho ou da minha vida, contribuindo para eu me tornasse a pessoa que sou e conseguisse chegar até aqui.

“Que o teu trabalho seja perfeito para que,  
mesmo depois da tua morte, ele permaneça.”

Leonardo da Vinci



## LISTA DE ABREVIATURAS

AF <sub>RR</sub>	Alta frequência dos intervalos RR
ACR	Colégio Americano de Reumatologia
AF	Drogas anti-inflamatórias
ANCOVA	Análise de covariância
ANOVA	Análise de variância
BF <sub>RR</sub>	Baixa frequência dos intervalos RR
BF <sub>RR</sub> /AF <sub>RR</sub>	Razão BF/AF
BF <sub>SAP</sub>	Baixa frequência da pressão arterial sistólica
CCI	Coefficiente de correlação intraclasse
DP	Desvio padrão
ECG	Eletrocardiograma
EPM	Erro padrão da medida
EVA	Escala visual analógica
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
GC	Grupo controle
GT	Grupo treinado
IAB	Inventário de ansiedade de Beck
IDB	Inventário de depressão de Beck
IMC	Índice de massa corpórea
iPAQ	Questionário internacional de atividade física
IQSP	Índice de qualidade de sono de Pittsburgh
K <sup>2</sup>	Função de coerência ao quadrado
K <sub>CL</sub>	Ganho da via mecânica de <i>feedforward</i>
LAV	Limiar de anaerobiose ventilatório
LB	Linha de base
LB1	Primeira linha de base
LB2	Segunda linha de base
LDP	Limiar de dor à pressão
MCM	Massa corporal magra
MCT	Massa corporal total
MMD <sub>95</sub>	Mudança mínima detectável

NA	Drogas analgésicas
OMS	Organização Mundial da Saúde
ON	Oxido nítrico
ORTO	Postura ortostática
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PAS→RR	Causalidade unidirecional da PAS para RR
Pós	Após 16 semanas de TFA ou <i>follow up</i>
Pós16	Após 16 semanas de TFA ou <i>follow up</i>
PRÉ	Linha de base
PSE	Percepção subjetiva do esforço
PSE-D	PSE para dispneia
PSE-M	percepção subjetiva do esforço muscular de membros inferiores
PSE-MMII	PSE para fadiga em membros inferiores
PSE-R	percepção subjetiva do esforço respiratório
QIF	Questionário sobre o impacto da fibromialgia
RC	Razão de causalidade
RC	Razão de causalidade
RC <sub>PAS→RR</sub>	Causalidade unidirecional da PAS para os RR
RC <sub>RESP→PAS</sub>	Causalidade unidirecional da RESP para a PAS
RC <sub>RESP→RR</sub>	Causalidade unidirecional da RESP os RR
RC <sub>RR→PAS</sub>	Causalidade unidirecional dos RR para a PAS
RER	Razão de trocas gasosas
RESP	Série temporal de respiração
RM	Drogas relaxante muscular
RPM	Rotações por minuto
RR	Intervalos R-R
RR→PAS	Causalidade unidirecional de RR para PAS
SBR	Sensibilidade barorreflexa
SF-36	Questionário <i>Short Form 36</i>
SFM	Síndrome fibromiálgica
TECP	Teste de esforço cardiopulmonar
TFA	Treinamento físico aquático

TMB	Taxa metabólica basal
u.n.	Unidades normalizadas
VCO <sub>2</sub>	Produção de dióxido de carbono
VE	Ventilação
VO <sub>2</sub>	Consumo de oxigênio
VO <sub>2</sub>	Consumo de oxigênio
VO <sub>2máx</sub>	Consumo de oxigênio máximo
VO <sub>2PICO</sub>	Consumo de oxigênio no pico do TECP
$\alpha_{AF}$	SBR estimada pelo método espectral na banda de alta frequência
$\alpha_{BF}$	SBR estimada pelo método espectral na banda de baixa frequência
$\alpha_{CL}$	SBR estimada pelo método <i>model-based causal closed loop</i>
$\alpha_{SEQ}$	SBR estimada pelo método de sequência no domínio do tempo
$\mu_{FC}$	Média da FC
$\mu_{PAS}$	Média da série temporal da PAS
$\mu_{RR}$	Média da série temporal dos intervalos R-R
$\sigma^2_{FC}$	Variância da FC
$\sigma^2_{PAS}$	Variância da PAS
$\sigma^2_{PAS}$	Variância da PAS
$\sigma^2_{RR}$	Variância da série temporal dos intervalos R-R

## RESUMO

---

A disfunção autonômica exerce importante papel na sintomatologia da síndrome fibromiálgica (SFM), caracterizada por hiperatividade simpática em repouso, alta prevalência de síncope e pré síncope e aumento exacerbado da frequência cardíaca (FC) frente ao esforço físico. Além disso, estudos têm mostrado que essa síndrome apresenta etiologia multifatorial caracterizada por outras manifestações clínicas e baixa capacidade em realizar atividades físicas o que contribui para a baixa capacidade funcional aeróbia, e conseqüentemente piora a sensibilidade dolorosa e a qualidade de vida. Assim, visando elucidar esses aspectos, foram desenvolvidos quatro estudos sobre as disfunções supracitadas. O **Estudo I**, intitulado “**Confiabilidade da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica em mulheres com síndrome fibromiálgica**”. Esse estudo teve como objetivo investigar a confiabilidade absoluta e relativa dos índices espectrais da modulação autonômica cardiovascular, na posição supina, em mulheres com SFM. Os resultados mostraram boa confiabilidade relativa, o que sugere que os índices podem ser úteis como parâmetros para quantificar se a variação modulação autonômica cardiovascular foi consistente e precisa no reteste, além de agregar informações cruciais para a pesquisa e avaliação clínica em pacientes com SFM. A partir dos resultados da confiabilidade do Estudo I, foi realizado o **Estudo II**, intitulado “**Controle autonômico cardiovascular e sensibilidade barorreflexa após o treinamento físico aquático em mulheres com fibromialgia: estudo clínico randomizado controlado**”. Esse estudo teve como objetivo avaliar o efeito do Treinamento físico aquático (TFA) no controle autonômico cardiovascular e na sensibilidade barorreflexa (SBR) em mulheres com SFM. Após o TFA, na postura supina, o grupo treinado (GT) apresentou aumento do índice  $AF_{RR}$  (u.n.) ( $p=0,01$ ) e redução dos valores de  $BF_{RR}/AF_{RR}$  ( $p=0,03$ ) e  $BF_{PAS}$  ( $p=0,04$ ) comparado ao grupo controle (GC). Além disso, o GT apresentou aumento dos índices da SBR comparado ao GC na postura supina ( $p<0,05$ ) e durante a mudança ortostática ativa. Tendo em vista que o TFA programado em intensidade individualizada, baseado no limiar de anaerobiose, contribuiu para o aumento da modulação vagal e redução da simpática e melhora da BRS, visamos dar continuidade ao estudo para investigar se o TFA poderia contribuir para a melhora de outras variáveis, como o consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) relativo

à massa corporal magra (MCM). Assim, foi realizado o **Estudo III** intitulado “**Consumo de oxigênio e composição corporal após treinamento físico aquático em mulheres com fibromialgia: Estudo randomizado e controlado**”. O TFA, com intensidades padronizadas, não promoveu mudanças significativas na composição corporal, mas foi eficaz em promover aumento do VO<sub>2</sub> no pico do TECP em mulheres com SFM. Além disso, o VO<sub>2</sub> relativo à MCM refletiu mais adequadamente as modificações da capacidade funcional aeróbia no nível do limiar de anaerobiose ventilatório (LAV) frente o TFA. Tendo em vista essas adaptações, consideramos importante verificar se elas se mantiveram após 16 semanas de interrupção do TFA. Assim, foi desenvolvido o **Estudo IV**, intitulado “**Efeitos do treino e destreino aquático em mulheres com fibromialgia: estudo clínico randomizado controlado**”. Cujo o objetivo foi avaliar a associação entre a magnitude da melhora do VO<sub>2</sub> relativo à MCM e a sintomatologia clínica, após o TFA, bem como avaliar o efeito do TFA e do destreino sobre VO<sub>2</sub> relativo à MCM e à sintomatologia clínica em mulheres com SFM. O GT apresentou aumento do VO<sub>2</sub> relativo à MCM ( $p < 0,05$ ), além de aumento no limiar de dor à pressão (LDP) e escala visual analógica (EVA) bem estar e menor EVA dor e menor impacto da fibromialgia na qualidade de vida (QIF) ( $p < 0,05$ ). Não foram observadas correlações significativas entre essas variáveis após o TFA. Após o período de 16 semanas de destreino, houve redução dessas variáveis próximo aos valores basais ( $p > 0,05$ ). Esses resultados, sugerem que o TFA deva ser realizado continuamente visando a melhora da sintomatologia clínica e aumento da capacidade funcional aeróbia em mulheres com SFM.

**Descritores:** Síndrome Fibromiálgica, confiabilidade, controle autonômico cardiovascular, sensibilidade barorreflexa, treinamento físico aquático, aptidão cardiovascular, composição corporal, sintomas clínicos.

## ABSTRACT

---

Fibromyalgia syndrome (FMS) has multifactorial etiology characterized by various clinical manifestations and low ability to perform physical activities which contributes to low aerobic functional capacity, and consequently worsens pain sensitivity and quality of life. In addition, studies have shown that autonomic dysfunction plays an important role in FMS. Thus, the present thesis consisted of three studies in order to elucidate unknown aspects regarding the aforementioned dysfunctions. The **Study I**, entitled **Reliability of heart period and systolic arterial pressure variabilities in women with fibromyalgia syndrome**", aimed to define absolute and relative reliability of spectral indices of cardiovascular autonomic control in the supine position in women with FMS. The results presented good relative reliability, indicating that the indices can be useful as parameters to quantify if a variation was consistent and accurate in the retest besides adding crucial information for clinical research and clinical evaluation of FMS patients. The **Study II**, entitled "**Cardiovascular autonomic control and baroreflex sensitivity after aquatic physical training in women with fibromyalgia: a randomized controlled clinical trial**", aimed to evaluate the effect of aquatic physical training (APT) on cardiovascular autonomic control and baroreflex sensitivity (BRS) in women with FMS. After the APT, in supine position, training group (TG) showed a cardiovascular autonomic profile characterized by higher values of HF<sub>RR</sub> (nu) ( $p=0.01$ ) and lower values of LF<sub>RR</sub>/HF<sub>RR</sub> ( $p=0.03$ ) and LF<sub>SAP</sub> ( $p=0.04$ ) compared to control group (CG). In addition, the indexes of BRS resulted increased in TG compared to CG both in supine ( $p=0.05$ ) and during standing ( $p=0.03$ ). The **Study III**, entitled "**Oxygen uptake and body composition after aquatic physical training in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial**", aimed to investigate whether APT can help improve body composition and increase the aerobic functional capacity in women with FMS, and whether oxygen uptake ( $VO_2$ ) related to lower body mass (LBM) can better quantify the functional capacity of this population. APT with standardized intensities did not cause significant changes in body composition, but was effective in promoting increased  $VO_2$  at peak CPET in women with FMS. However,  $VO_2$  related to LBM more accurately reflected changes in aerobic functional capacity at ventilatory anaerobic threshold (VAT) level after to APT. The **Study IV**, entitled "**Effects of aquatic training and detraining on women with fibromyalgia: controlled randomized clinical trial**" aimed to evaluate variables  $VO_2$  relative to LBM and clinical symptomatology in women with FMS submitted to APT and after 16 weeks of detraining period, and to evaluate the association between the magnitude of  $VO_2$  improvement relative to LBM and clinical symptomatology. After APT, TG presented an increase in  $VO_2$  relative to LBM ( $p < 0.05$ ), in addition to an increase in pressure pain threshold (PPT) and visual analogue scale (VAS) well-being and lower VAS pain and Fibromyalgia Impact Questionnaire score (FIQ) ( $p < 0.05$ ). However, these improvements were not maintained after the 16-week detraining period ( $p > 0.05$ ). In addition, no significant correlations were observed between improvement of clinical manifestations and increased  $VO_2$  relative to LBM after APT ( $p > 0.05$ ).

**Keywords:** Fibromyalgia syndrome, reliability, cardiovascular autonomic control, baroreflex sensitivity, aquatic physical training, cardiorespiratory fitness, body composition, clinical symptoms.

## LISTA DE FIGURAS

---

### METODOLOGIA

- Figura 1:** Fluxograma das participantes ao longo do estudo. SFM: síndrome fibromiálgica. As avaliações na linha de base deram origem ao Estudo I. As avaliações do Pós16, deram origem ao Estudo II e III. O fluxograma geral representa o fluxo das participantes ao longo do Estudo IV. 33
- Figura 2:** Linha do tempo mostrando as avaliações dos grupos controle (GC) e com síndrome fibromiálgica (SFM) ao longo do estudo. TFA= treinamento físico aquático. 34
- Figura 3:** Ilustração da detecção dos intervalos RR (RRi), da pressão arterial sistólica (PASi), da pressão arterial diastólica (PADi) e da respiração (RESPI). ECG: eletrocardiograma; PA: pressão arterial. 37
- Figura 4:** Modelo linear model-based causal closed-loop explicando o processo autorregressivo multivariado. Os efeitos da respiração (RESP) são modelados e os mecanismos em circuito fechado são considerados. A influência causal da pressão arterial sistólica (PAS) nos intervalos RR (RR) são descritos pelo bloco  $\alpha_{CL}$ . Portanto, o ganho derivado dos mecanismos barorreflexos, computado por meio da resposta dos RR subsequente ao aumento artificial da PAS no bloco  $\alpha_{CL}$ , depende apenas das variações da PAS (i.e., sensibilidade barorreflexa, SBR).  $W_{RR}$ : possíveis ruídos na aquisição dos RR;  $W_{PAS}$ : possíveis ruídos na aquisição da PAS;  $RESP_{RR}$ : efeito direto da respiração nos RR;  $RESP_{PAS}$ , efeito direto da respiração na PAS;  $\alpha_{CL}$ : via barorreflexa da PAS para RR;  $K_{CL}$ : via mecânica de feedforward dos RR para a PAS. 44
- Figura 5:** Ilustração do TFA. (A) aquecimento; (B) protocolo de exercícios: exercícios de membros inferiores sentadas em flutuadores, saltos sobre uma cama elástica; exercícios em bicicleta aquática; (C) exercício resistido de membros superiores com flutuadores; (D) relaxamento com auxílio do espaguete. 47
- Figura 6:** A) Ilustração do Cicloergômetro aquático (Hidrocycle®); B) canaletas abertas (menor resistência); C) canaletas fechadas (maior resistência) maior arrasto de água. 48

### ESTUDO I

- Figura 1:** Representação do gráfico de Bland-Altman plots da diferença entre a variabilidade dos índices da FC e da pressão arterial sistólica (PAS) obtidas na linha de base 1 (LB1) e na linha de base 2 (LB2). A diferença entre a LB1 e LB2, plotando a 65

diferença da média dos intervalos RR (a), a razão  $BF_{FC}/AF_{FC}$  (b) variabilidade da PAS (c), e o componente de BF da variabilidade da PAS ( $BF_{PAS}$ ) (d). A ausência de mudança sistemática entre as linhas de base é confirmada pela simetria dos dados sobre a linha zero.

## ESTUDO II

- Figura 1:** Fluxograma das pacientes que participaram do estudo. GC= grupo controle; GT= grupo treinado. 82
- Figura 2:** Variações dos índices da sensibilidade barorreflexa (SBR) da postura supina para a postura ortostática na linha de base (PRÉ) e após 16 semanas (PÓS) do grupo controle (GC) e do grupo treinado (GT). Os gráficos de barras mostram os resultados das variáveis  $\alpha_{BF}$  (A),  $\alpha_{AF}$  (B),  $\alpha_{SEQ}$  (C),  $\alpha_{CL}$  (D),  $K_{CL}$  (E),  $RC_{RR \rightarrow PAS}$  (F),  $RC_{PAS \rightarrow RR}$  (G),  $RC_{RESP \rightarrow RR}$  (H) e  $RC_{RESP \rightarrow PAS}$  (I). Dados expressos em média  $\pm$  EPM. \*  $p < 0,05$  vs GT pré; #  $p < 0,05$  vs GC pós. 88

## ESTUDO III

- Figura 1:** Fluxograma do estudo. 109
- Figura 2:** Consumo de oxigênio ( $VO_2$ ,  $mL/kg^{-1}/min^{-1}$ ) relativo à massa corporal total (MCT) e à massa corporal magra (MCM), obtidas no limiar de anaerobiose ventilatório (LAV) (A) e no pico do exercício do TECP (Pico), (B), de ambos os grupos (GT e GC) na linha de base (Pré) e após 16 semanas (Pós). 113
- \* Diferença estatisticamente significativa entre  $VO_2$  relativo à MCT vs.  $VO_2$  relativo à MCM (Pré em ambos os grupos) ( $P < 0,05$ ); \*\* Diferença estatisticamente significativa entre  $VO_2$  relativo à MCT vs.  $VO_2$  relativo à MCM (Pós em ambos os grupos) ( $P < 0,05$ ); # Diferença estatisticamente significativa entre Pré vs. Pós (intragrupo) ( $P < 0,05$ ); § Diferença estatisticamente significativa entre GT vs. GC (intergrupo) ( $P < 0,05$ ).

## ESTUDO IV

- Figura 1:** Fluxograma das pacientes que participaram do estudo. 136



- Figura 2:** Consumo de oxigênio ( $VO_2$ ,  $mL/kg^{-1}/min^{-1}$ ) relativo à massa corporal magra (MCM), obtidas no limiar de anaerobiose ventilatório (LAV) (A) e no pico do exercício do TECP (Pico), (B), de ambos os grupos (GT e GC) na linha de base (Pré), após 16 semanas de TFA (Pós16) e após 32 semanas de acompanhamento (Pós32). 138
- \* Diferença estatisticamente significativa entre Pré vs. Pós16 (intragrupo); entre Pós16 vs. Pós32 (intragrupo) e entre GT vs. GC (intergrupo) ( $p < 0,05$ ).
- Figura 3:** Correlação entre a variação ( $\Delta$ Pós – Pré) do consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) relativo à massa corporal magra (MCM) no limiar de anaerobiose ventilatório (LAV) e no pico do TECP e as manifestações clínicas ( $\Delta$ Pós – Pré) da SFM.  $\Delta VO_2$  relativo à MCM no LAV e no limiar de dor à pressão ( $\Delta$ LDP) (a); escala visual analógica ( $\Delta$ EVA) dor (c).  $\Delta VO_2$  relativo à MCM no pico do TECP e no  $\Delta$ LDP (b) e na  $\Delta$ EVA dor (d). 146
- Figura 4:** Correlação entre a variação ( $\Delta$ Pós – Pré) do consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) relativo à massa corporal magra (MCM) no limiar de anaerobiose ventilatório (LAV) e no pico do TECP e as manifestações clínicas ( $\Delta$ Pós – Pré) da SFM.  $\Delta VO_2$  relativo à MCM no LAV e na escala visual analógica ( $\Delta$ EVA) bem estar (a); e na pontuação do questionário sobre impacto da fibromialgia ( $\Delta$ QIF) (c).  $\Delta VO_2$  relativo à MCM no pico do TECP e na  $\Delta$ EVA bem estar (b) e na pontuação do  $\Delta$ QIF (d). 147

## LISTA DE TABELAS

---

### METODOLOGIA

<b>Tabela 1:</b>	Variáveis coletadas durante o treinamento. Média $\pm$ DP das 32 sessões de hidroterapia do GT (n=27).	46
------------------	--	----

### ESTUDO I

<b>Tabela 1:</b>	Características clínicas da população estudada. n=24.	62
<b>Tabela 2:</b>	Variáveis hemodinâmicas e índices espectrais do controle autonômico cardiovascular na posição supina na linha de base 1 e linha de base 2.	63
<b>Tabela 3:</b>	Confiabilidade absoluta e relativa dos intervalos RR dos índices da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica (PAS).	64

### ESTUDO II

<b>Tabela 1.</b>	Idade, variáveis antropométricas, clínicas, hemodinâmicas e respiratória em repouso do grupo controle (GC) e grupo síndrome fibromiálgica (SFM). Os dados estão apresentados em $\pm$ DP, ou contagem (porcentagem).	83
<b>Tabela 2a.</b>	Variações da linha de base (PRÉ) para pós 16 semanas (PÓS) dos índices do controle autonômico cardiovascular da postura supina do grupo treinado (GT) e do grupo controle (GC). Dados expressos em média $\pm$ DP.	84
<b>Tabela 2b.</b>	Variações da linha de base (PRÉ) para pós 16 semanas (PÓS) dos índices da sensibilidade baroreflexa (SBR) da postura supina do grupo treinado (GT) e do grupo controle (GC). Dados expressos em média $\pm$ DP.	85
<b>Tabela 3a.</b>	Variações dos índices do controle autonômico cardiovascular da postura supina para a postura ortostática do grupo treinado (GT) na linha de base (PRÉ) e após 16 semanas (PÓS). Dados expressos em média $\pm$ DP.	86
<b>Tabela 3b.</b>	Variações dos índices do controle autonômico cardiovascular da postura supina para a postura ortostática do grupo controle (GC) na linha de base (PRÉ) e após 16 semanas (PÓS). Dados expressos em média $\pm$ DP.	86

### ESTUDO III

<b>Tabela 1:</b>	Características clínicas da população estudada.	110
<b>Tabela 2:</b>	Variáveis da composição corporal, cardiorrespiratórias e metabólicas obtidas no limiar de anaerobiose ventilatório e no pico do exercício do teste de exercício cardiopulmonar, de ambos os grupos (GT e GC).	112

### ESTUDO IV

<b>Tabela 1:</b>	Características clínicas da população estudada.	137
<b>Tabela 2:</b>	Variáveis clínicas: limiar de dor a pressão (LDP), EVA dor, EVA fadiga e EVA bem-estar e questionários de ambos os grupos (GT e GC) no pré, após 16 semanas de TFA (Pós16) e após 16 semanas de acompanhamento (Pós32).	142
<b>Tabela 3:</b>	Correlação entre o consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) relativo à massa corporal magra (MCM) no limiar de anaerobiose ventilatório (LAV) e no pico do TECP e as manifestações clínicas da SFM na linha de base.	144

## SUMÁRIO

1. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	23
2. METODOLOGIA.....	31
2.1. Aspectos éticos do estudo.....	31
2.2. Casuística.....	31
2.3. Planejamento geral dos estudos e procedimentos experimentais	34
2.3.1. Desenho do estudo.....	34
2.3.2. Avaliação clínica.....	35
2.3.3. Teste ergométrico clínico.....	35
2.3.4. Procedimentos gerais para as avaliações.....	35
2.3.5. Avaliação cardiorrespiratória.....	36
2.3.6. Características clínicas.....	37
2.3.7. Avaliação da composição corporal.....	39
2.3.8. Teste de esforço cardiopulmonar (TECP).....	39
2.3.9. Procedimentos para a randomização.....	41
2.4. Procedimentos de análise dos dados.....	41
2.4.1. Análise espectral da variabilidade dos RR e da PAS.....	41
2.4.2. Avaliação da sensibilidade barorreflexa (SBR) e análise da causalidade.....	42
2.4.2.1 Avaliação da SBR no domínio do tempo.....	42
2.4.2.2 Avaliação da SBR no domínio da frequência.....	42
2.4.2.3 SBR e ganho da via mecânica de feedforward calculados pelo model based causal closed loop.....	43
2.4.2.4 Índices de causalidade de Granger.....	44
2.5. Programa de TFA.....	45

2.6. Período do destreino.....	48
2.7. Análise estatística.....	48
REFERÊNCIAS.....	49
3. ESTUDO I.....	55
RESUMO.....	56
INTRODUÇÃO.....	58
MATERIAIS E MÉTODOS.....	59
RESULTADOS.....	61
DISCUSSÃO.....	66
CONCLUSÃO.....	69
REFERÊNCIAS.....	71
4. ESTUDO II.....	73
RESUMO.....	74
INTRODUÇÃO.....	75
MÉTODOS.....	76
RESULTADOS.....	81
DISCUSSÃO.....	88
REFERÊNCIAS.....	93
5. ESTUDO III.....	98
RESUMO.....	99
INTRODUÇÃO.....	101
MATERIAIS E MÉTODOS.....	102
RESULTADOS.....	108
DISCUSSÃO.....	114
CONCLUSÕES.....	117
REFERÊNCIAS.....	118
6. ESTUDO IV.....	123

RESUMO.....	124
INTRODUÇÃO.....	126
MÉTODOS.....	128
RESULTADOS.....	135
DISCUSSÃO.....	147
CONCLUSÃO.....	151
REFERÊNCIAS.....	152
<b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS</b>	
FUTUROS.....	160
<b>8. ATIVIDADES REALIZADAS DURANTE O DOUTORADO....</b>	
ANEXO I.....	172
ANEXO II.....	173
ANEXO III.....	174
ANEXO IV.....	175
ANEXO V.....	176
ANEXO VI.....	177
ANEXO VII.....	180
ANEXO VIII.....	183
ANEXO IX.....	185
ANEXO X.....	186
ANEXO XI.....	187
ANEXO XII.....	190
ANEXO XIII.....	192
ANEXO XIV.....	193
ANEXO XV.....	194
ANEXO XVI.....	195

ANEXO XVII.....	196
ANEXO XVIII.....	197
ANEXO XIX.....	198
ANEXO XX.....	199
ANEXO XXI.....	201
ANEXO XXII.....	202
ANEXO XXIII.....	203
ANEXO XXIV.....	204
ANEXO XXV.....	205

## **1. CONTEXTUALIZAÇÃO**

---

O reconhecimento da fibromialgia como síndrome, ocorreu após a descrição e caracterização do quadro clínico dos pacientes por Yunus et al. em 1981. Entretanto, existia certa subjetividade do julgamento clínico devido à ausência de um marcador clínico ou laboratorial específico (Yunus et al. 1981). A fim de homogeneizar o diagnóstico clínico nessa população, em 1990 surgiram os primeiros critérios de classificação pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR), definindo a síndrome fibromiálgica (SFM) como uma patologia que se caracteriza por dor crônica (no mínimo três meses) difusa, não inflamatória, com no mínimo 11 *tender points* ativos dos 18 *tender points* propostos para avaliação (Wolfe, 1990).

Apesar dos grandes avanços na comunidade científica com o uso desses critérios, em 2010 o ACR elaborou novos critérios para o diagnóstico da SFM, e passou a considerar a presença de outros sintomas durante a avaliação diagnóstica, como rigidez matinal, distúrbios do sono, fadiga, dificuldades cognitivas, presença de sintomas somáticos, entre outros (Wolfe, 2010). Nesse contexto, os novos critérios excluíram a palpação dos pontos dolorosos, tendo em vista que muitos médicos não tinham treinamento adequado para reconhecê-los. Segundo a última recomendação da Sociedade Brasileira de Reumatologia, o diagnóstico da SFM pode ser feito sem o uso dos critérios da ACR 1990, entretanto sua aplicação junto aos critérios de 2010 aumenta a acurácia diagnóstica (Heymann et al., 2017).

Com relação aos dados epidemiológicos, sabe-se que houve aumento expressivo da prevalência da SFM na população brasileira, totalizando 2% da população geral (Goren et al., 2012). Acredita-se que fatores sócio-econômico-culturais tenham influência na sua prevalência. Nesse sentido, desde o reconhecimento da SFM até a atualidade, uma das questões da comunidade



científica é a compreensão dos fatores etiológicos e fisiopatológicos (Fitzcharles et al., 2014; Marques et al., 2017).

Evidências sugerem que a SFM apresenta etiologia multifatorial caracterizada por diversas manifestações clínicas como alta prevalência de síncope e pré síncope, taquicardia ao esforço físico, dor musculoesquelética crônica e difusa, fadiga, sono não reparador e baixa capacidade em realizar atividades físicas (Fitzcharles et al., 2016; Wolfe, 1990, Häuser, 2010; Valim et al., 2002; Zamunér et al., 2015a). Além disso, estudos epidemiológicos têm mostrado maior prevalência de sobrepeso e obesidade nesse grupo populacional quando comparado à população geral, o que contribui para piora da sensibilidade dolorosa, da qualidade de vida, da capacidade funcional aeróbia e da capacidade em realizar atividades físicas (Valim et al., 2002; Zamunér et al., 2015b; Mork et al., 2010; Aparicio et al., 2011; Segura-Jimenez et al., 2015; Heymann et al., 2017).

As alterações relacionadas ao sistema nervoso central constituem os principais fatores etiológicos (Haas et al., 2010), enquanto outras apontam para as alterações relacionadas ao controle autonômico cardiovascular. Segundo Abeles et al. (2007), as alterações da dor relacionadas com o mecanismo central envolvem uma intensificação das informações sensoriais com conseqüente deficiência da inibição do mecanismo de dor, anormalidades de neurotransmissores, anormalidades neuro humorais e comorbidades psiquiátricas. Por outro lado, segundo Martinez-Lavin e Vargas (2009) e Furlan (2005), alterações relacionadas ao controle autonômico cardiovascular podem explicar os diversos sintomas presentes na SFM, tais como hipotensão e taquicardia ortostática, além de distúrbios do sono devido à hiperatividade simpática durante a noite (Jacomini e Silva, 2007). Esses sintomas podem ser

confirmados pela prevalência da modulação simpática cardíaca (Zamunér 2015a; Furlan 2005; Martinez-Martinez 2014) e baixa sensibilidade barorreflexa (SBR) em repouso (Zamunér 2015a), além de limitado aumento da atividade simpática aos vasos, reduzida retirada vagal e comprometimento na SBR durante o estímulo ortostático (Zamunér 2015a; Furlan 2005).

Baseado no exposto, alguns autores propõem que a disfunção autonômica, comum em pacientes com SFM, talvez exerça papel central na patogênese dessa doença. Assim, as análises da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e da pressão arterial sistólica (PAS) têm sido empregadas a fim de fornecer melhor compreensão sobre o controle autonômico cardiovascular nessa população (Haüser et al., 2010; Zamunér et al., 2015b; Mork et al., 2010).

A análise das variabilidades da FC e da PAS são os métodos não invasivos mais usuais para quantificar a modulação autonômica simpática e parassimpática cardíaca (Aparicio et al., 2011; Meeus et al., 2013) e a modulação simpática vasomotora (Zamunér, 2015a, Mork 2010), respectivamente. A VFC tem sido utilizada como variável de desfecho em muitos estudos para avaliar a efetividade de diferentes tipos de terapias em pacientes com SFM (Segura-Jimenez 2015, Carbonell-Baeza 2011). No entanto, nenhum estudo havia avaliado a confiabilidade dos parâmetros da variabilidade da FC e da PAS nessa população, o que nos motivou a realizar o primeiro estudo que compõe a tese. A análise da confiabilidade teste-reteste é clinicamente relevante para fornecer parâmetros que possam ser utilizados como referência a clínica para considerar mudanças relacionadas ao controle autonômico cardiovascular em mulheres com SFM (Bardal et al., 2015).

Tem sido hipotetizado que a disfunção autonômica cardiovascular e a baixa capacidade funcional aeróbia em pacientes com SFM estão associadas

(Kulshreshtha e Roeleveld, 2013). A partir desse pressuposto, alguns estudos têm buscado avaliar o efeito do treinamento físico como tratamento não farmacológico sobre a função autonômica cardíaca e o consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) relativo à massa corporal total (MCT) na SFM (Zamunér et al., 2015b; Sañudo et al., 2015). No entanto, Cicoira et al. (2001) sugerem que a correção do  $VO_2$  seria mais adequada se realizada pela massa corporal magra (MCM), uma vez que a utilização do  $O_2$  ocorre nos músculos em atividade, para suprir suas demandas energéticas durante a contração muscular.

Dentre as diversas propostas de tratamentos disponíveis, destacam-se os exercícios aeróbios e a hidroterapia de baixa a moderada intensidade como recursos efetivos em melhorar a função autonômica cardíaca, a capacidade funcional aeróbia, alguns sintomas como dor, fadiga, número de *tender points* ativos e qualidade de vida (Zamunér et al., 2015b; Sañudo 2015; Langhorst, 2009; Bardal et al., 2015; Busch et al., 2008; Häuser et al., 2010; Rooks et al., 2002), além de aumentar a MCM (Karper, 2013) e reduzir a massa gorda (Latorre et al., 2013; Aparicio et al., 2015).

Alguns estudos referem que exercícios aeróbios de alta intensidade (90-95% da  $FC_{máx}$ ) é mais efetivo em termos de ganho da capacidade funcional aeróbia comparado aos exercícios de baixa a moderada intensidade (Cornish et al., 2011; Guiraud et al., 2012; Elliott et al., 2015). No entanto a intensidade do exercício baseado na resposta da FC atingida no limiar de anaerobiose ventilatório (LAV), tem mostrado ser efetivo em melhorar a capacidade funcional aeróbia, por ser um parâmetro que reflete a transição aeróbio-anaeróbio (Sirol et al., 2005; Pithon et al., 2006). Segundo esses autores, a intensidade do exercício obtida no LAV durante um TECP, do tipo rampa, quando utilizada em carga constante, por 5 min ou mais, a resposta da FC está em torno de 20% acima da

obtida no LAV. Para iniciar o treinamento com uma FC similar a atinda no LAV do TECP a intensidade do exercício deve ser 20% inferior a essa. Assim, a sobrecarga imposta ao organismo para que ocorra adaptações pode ser em 20% abaixo do nível de intensidade do LAV, no nível do LAV e 10% acima. Baseando-se neste parâmetro, podem ser obtidas informações sobre a demanda metabólica durante o exercício e usá-lo para determinar e prescrever a intensidade do exercício com segurança e objetividade (Wasserman et al., 1999; Fletcher et al., 2001, Zamunér et al., 2013; Tamburús et al., 2016). Além disso, preconiza-se exercícios de baixa a moderada intensidade em detrimento aos de alta intensidade para pacientes com SFM, uma vez que esses pacientes raramente conseguem realizar exercícios de alta intensidade devido as suas limitações físicas como dor e fadiga (Valim et al., 2005, Heyman et al.2017), favorecendo a aderência aos protocolos de tratamento.

Ao nosso conhecimento, nenhum estudo avaliou se os ganhos de  $VO_2$  relativo à MCM, obtido a partir do teste de esforço cardiopulmonar (TECP), se mantém após um período de igual destreino. Além disso, os estudos que relataram o tempo de duração da melhora clínica promovida pelo exercício aquático em pacientes com SFM são controversos. Sañudo et al. (2012) e Gowans et al. (2004) observaram que as melhoras da capacidade funcional, da gravidade de sintomas depressivos, da qualidade de vida e do impacto da fibromialgia na qualidade de vida promovida pelo treinamento físico combinado e aeróbio, respectivamente, se mantiveram após 6 meses de destreino. Em contrapartida, Tomas-Carus et al. (2007) relataram que a melhora promovida após 12 semanas de exercícios aquáticos na qualidade de vida, capacidade funcional aeróbia e impacto da fibromialgia na qualidade de vida em mulheres com SFM não se mantiveram após 12 semanas do período de destreino.

St-Amand et al. (2012) também observaram que após 12 semanas de destreino, seguinte a um programa de 12 semanas de exercícios aeróbios, houve redução do  $VO_{2MÁX}$  relativo à MCT. Além disso, Murias et al. (2016) observaram redução do  $VO_{2MÁX}$  relativo à MCT após apenas 14 dias de interrupção de um programa de exercícios aeróbios de 8 sessões.

Ressalta-se que elucidar esse aspecto é de grande relevância clínica, uma vez que permite esclarecer se o princípio da reversibilidade do exercício físico também se aplica à sintomatologia clínica em mulheres com SFM.

Nesse contexto, faz-se necessário abordar os efeitos do treino e do destreino na SFM, uma vez que ainda são incipientes os ensaios clínicos controlados randomizados para avaliar a efetividade de um protocolo de TFA baseado na resposta da FC atingida no limiar de anaerobiose ventilatório (LAV), do TECP, sobre o controle autonômico cardiovascular, a SBR, as alterações cardiorrespiratórias, a composição corporal e as manifestações clínicas em mulheres com SFM.

A associação da capacidade funcional aeróbia com a sintomatologia clínica em mulheres com SFM não está bem estabelecida. Alguns estudos transversais mostraram associações significantes entre a capacidade funcional aeróbia e sintomatologia clínica em mulheres com SFM, como o *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (QIF), Inventário de depressão de Beck (IBD), Índice da Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP), componente 'Limitação por aspecto físico' e 'Limitação por aspectos emocionais' do questionário SF-36 (Carbonell-Baeza et al., 2011; Soriano-Maldonado et al., 2015b; Soriano-Maldonado et al., 2015a). Em contrapartida, vale ressaltar que esses estudos não avaliaram o efeito de nenhum tipo de tratamento para esses pacientes, podendo ser um viés no entendimento de como essas variáveis se comportam ao longo do tempo.

No entanto, estudos prévios que envolveram mulheres com SFM em programas de exercícios físicos aquáticos, não identificaram associação entre melhora clínica e o aumento do  $VO_2$  corrigido pela MCT (Valim et al., 2002; Zamunér et al., 2015b; Hooten et al., 2012).

Diante dessa contextualização, este trabalho foi planejado em quatro estudos. O **Estudo I**, intitulado “**Confiabilidade da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica em mulheres com síndrome fibromiálgica**”, teve como objetivo definir a confiabilidade absoluta e relativa dos índices espectrais do controle autonômico cardiovascular na posição supina, em mulheres com SFM.

Artigo publicado: Apêndice I.

A partir dos resultados da análise de confiabilidade foi possível observar que os dados do teste e reteste apresentaram informações consistente e precisas dos parâmetros de quantificação da variação do controle autonômico cardiovascular. A partir desse estudo, foi desenvolvido o **Estudo II**, intitulado “**Controle autonômico cardiovascular e sensibilidade barorreflexa após o treinamento físico aquático em mulheres com fibromialgia: estudo clínico randomizado controlado**”. Esse estudo teve como objetivo investigar o efeito do TFA sobre o controle autonômico cardiovascular e da sensibilidade barorreflexa (SBR) em mulheres com SFM.

Artigo submetido: Apêndice II.

A partir dos resultados do Estudo II, uma vez que a resposta da FC apresenta relação linear com o  $VO_2$ , e que a variabilidade da FC apresenta correlação positiva e moderada entre o  $VO_{2\text{pico}}$  e alta frequência (AF), e correlação negativa e moderada entre baixa frequência em unidades normalizadas (BFun) e BF/AF (Tamburús et al., 2014), identificamos a

necessidade de desenvolver o **Estudo III**, intitulado “**Consumo de oxigênio e composição corporal após treinamento físico aquático em mulheres com fibromialgia: Estudo randomizado e controlado**”. O objetivo desse estudo foi investigar se o TFA pode contribuir para a melhora da composição corporal e aumento da capacidade funcional aeróbia em mulheres com SFM, e se o  $VO_2$  relativo à MCM pode melhor quantificar a capacidade funcional dessa população.

Artigo publicado: Apêndice III.

Para esclarecer se os ganhos promovidos pelo TFA são mantidos após a cessação do mesmo, foi desenvolvido o **Estudo IV** intitulado “**Efeitos do treino e destreino aquático em mulheres com fibromialgia: estudo clínico randomizado controlado**”. Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do destreino, após 16 semanas do final do TFA, com enfoque nas características clínicas (i.e. dor, qualidade de vida, ansiedade, depressão, etc.) e verificar se existe associação entre o  $VO_2$  relativo a MCM e os sintomas clínicos em mulheres com SFM.

Artigo submetido: Apêndice IV.

## **2. METODOLOGIA**

---

### **2.1. Aspectos éticos do estudo**

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (CEP-UFSCar) sob o número CAAE 02271312.7.0000.5504, aprovado pelo parecer 112.508 (ANEXO I). O estudo também se encontra registrado no ClinicalTrials.gov sob número NTC01839305. As voluntárias foram informadas e esclarecidas a respeito dos objetivos e sobre os procedimentos experimentais deste estudo. Foram estudadas somente as voluntárias que consentiram em participar do estudo e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

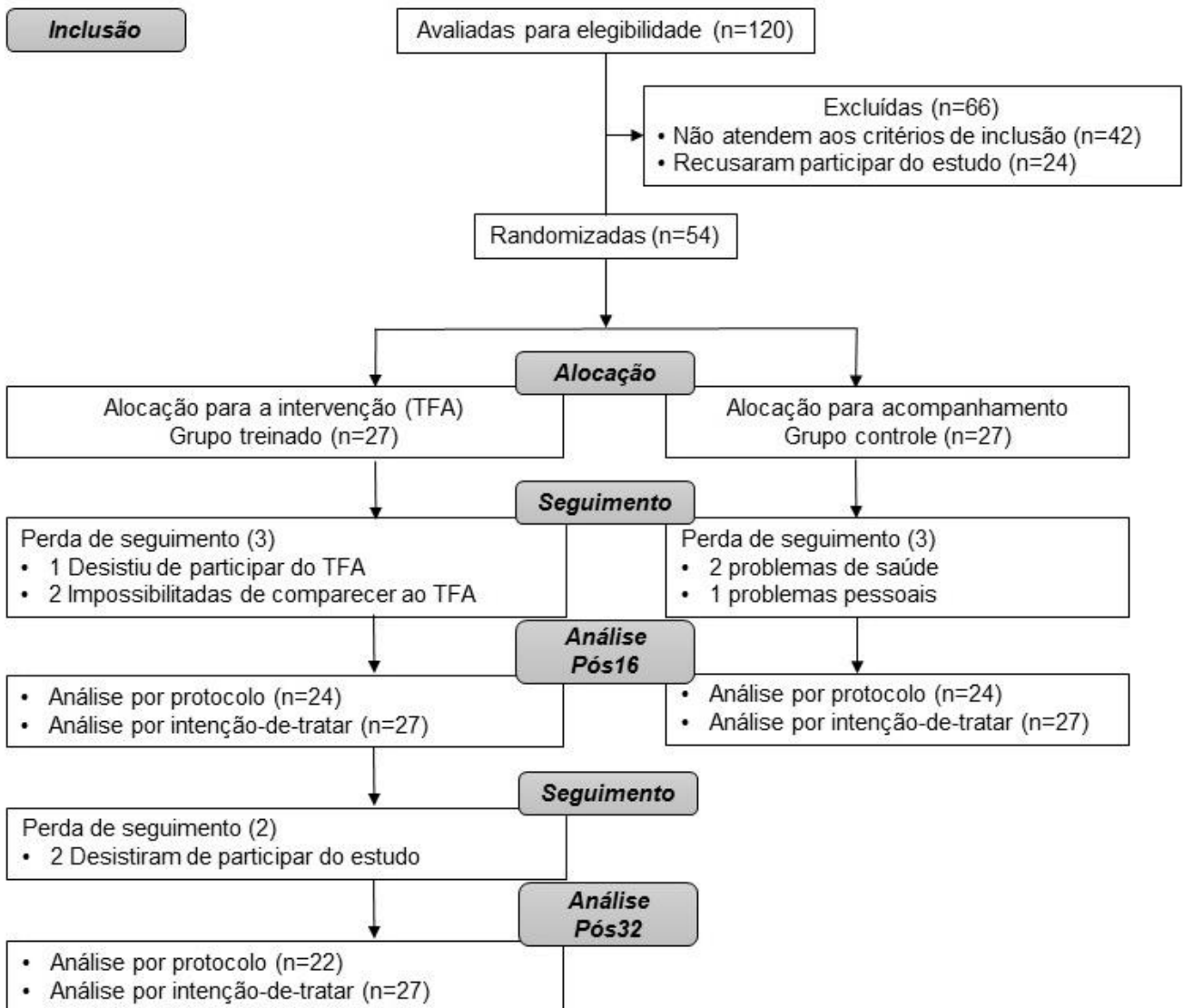
## **2.2. Casuística**

Cento e vinte mulheres foram recrutadas na comunidade local por meio de cartazes e panfletos distribuídos em pontos estratégicos da cidade (clínicas e consultórios de reumatologia, ortopedia e fisioterapia), e também através da nossa base de dados de pacientes com SFM. Dessas, 54 foram elegíveis, concordaram em participar do estudo e foram submetidas às avaliações da linha de base. As avaliações da linha de base deram origem ao Estudo I. Vinte e quatro participantes completaram todas as etapas do projeto e compuseram a amostra dos Estudos II, III e IV. O fluxograma geral das participantes durante o estudo está apresentado na figura 1.

Para atender aos critérios de inclusão e exclusão, Todas as participantes deveriam apresentar diagnóstico clínico de SFM, realizado por um médico reumatologista, de acordo com os critérios estabelecidos pelo ACR (Wolfe, 1990; Wolfe et al., 2010). As participantes tinham idade entre 30-60 anos e baixo nível de atividade física segundo o questionário internacional de atividade física (Craig et al., 2003). Foram excluídas as voluntárias que apresentaram doenças sistêmicas não controladas (e.g., diabetes mellitus, hipertensão arterial



sistêmica), alterações musculoesqueléticas que poderiam interferir diretamente nas avaliações (e.g., doenças articulares em níveis avançados), anormalidades do sistema cardiovascular e presença de infecções e alguma outra doença reumática (e.g. osteoartrite, doença do tecido conjuntivo, artrite reumatoide). Além disso, foram excluídas as voluntárias que faziam uso de estrogênio ou progesterona. Nenhuma das participantes ingeriram qualquer medicação que pudesse alterar a atividade autonômica pelo menos 4 semanas antes do estudo.

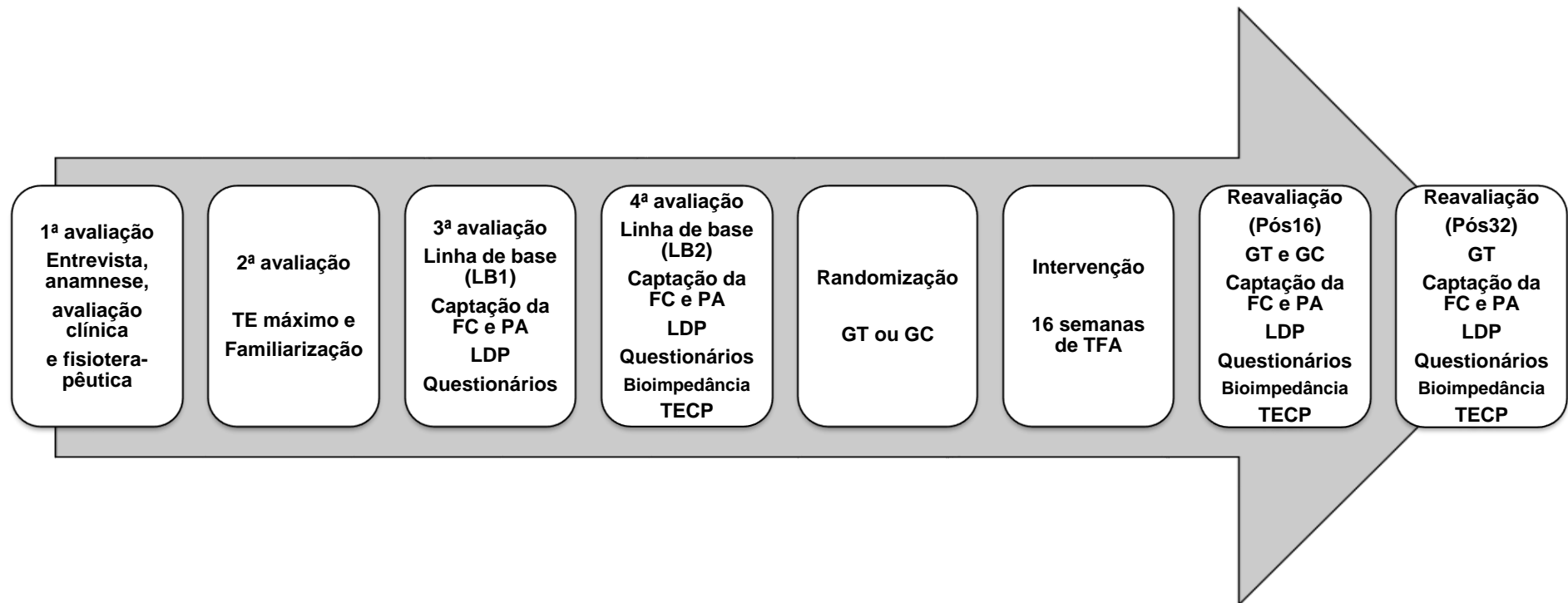


**Figura 1.** Fluxograma das participantes ao longo do estudo. SFM: síndrome fibromiálgica. As avaliações na linha de base deram origem ao Estudo I. As avaliações do Pós16, deram origem ao Estudo II e III. O fluxograma geral representa o fluxo das participantes ao longo do Estudo IV.

## 2.3. Planejamento geral dos estudos e procedimentos experimentais

### 2.3.1. Desenho do estudo

O Estudos I foi estudo transversal do tipo caso-controle. Os Estudos II, III e IV possuem o desenho de um ensaio clínico randomizado e controlado. Na figura 2 está apresentada a linha do tempo comum aos estudos I, II, III e IV.



**Figura 2.** Linha do tempo mostrando as avaliações dos grupos controle (GC) e com síndrome fibromiálgica (SFM) ao longo do estudo. TFA= treinamento físico aquático.

### **2.3.2. Avaliação clínica**

Todas as voluntárias foram submetidas à avaliação clínica e fisioterapêutica que consistiu de anamnese, avaliação antropométrica, aferição da FC, pressão arterial (PA), frequência respiratória (FR), eletrocardiograma (ECG) de repouso, avaliação postural e avaliação dos tender points (Wolfe 1990).

### **2.3.3. Teste ergométrico clínico**

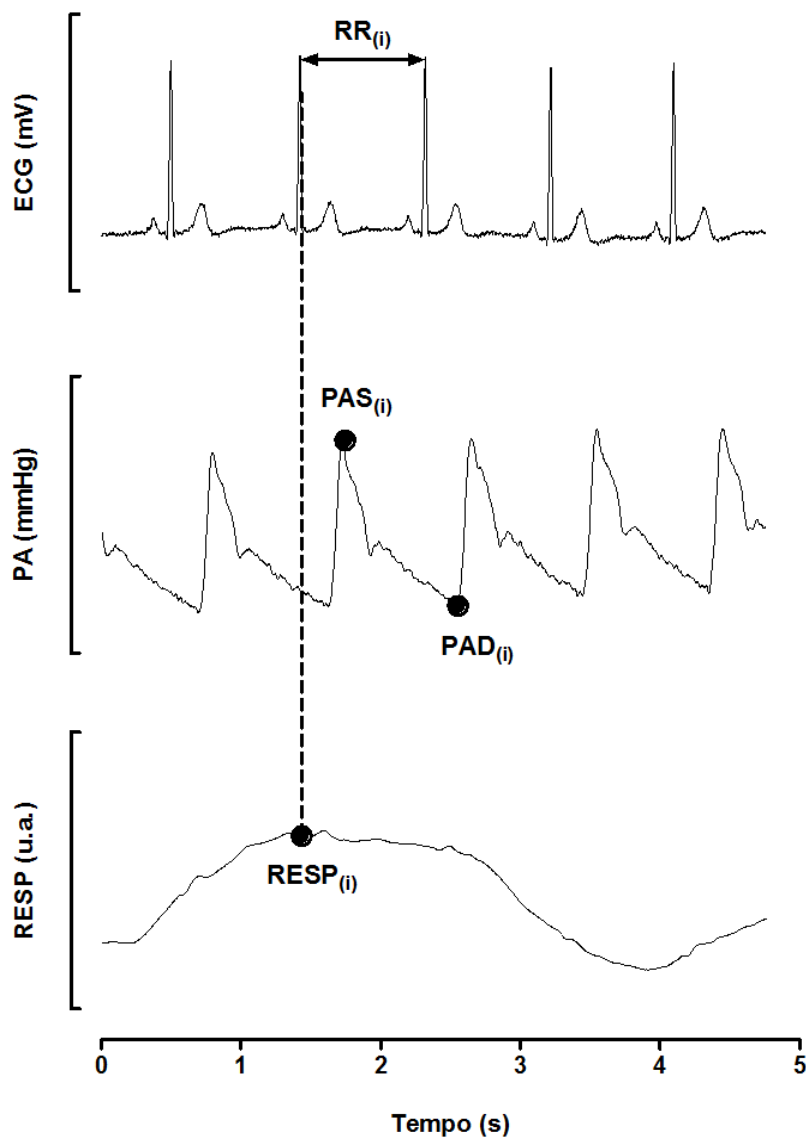
O teste ergométrico foi realizado em esteira, segundo o protocolo de Balke, para todas as voluntárias, o qual teve como objetivo avaliar as condições clínicas e cardiológicas frente ao exercício físico, servindo também como critério de exclusão caso a voluntária apresentasse anormalidades (alterações eletrocardiográficas, da PA e arritmias).

### **2.3.4. Procedimentos gerais para as avaliações**

Os procedimentos foram realizados no período da manhã (entre 8:00 e 12:00) para minimizar influências das variações circadianas. As voluntárias foram instruídas a utilizarem roupas confortáveis, a não ingerir bebidas alcoólicas e/ou estimulantes (café, chás, energéticos, e outros), evitar refeições pesadas e fazer uma refeição bem leve pelo menos duas horas antes dos testes, e não praticar exercícios extenuantes 72 h antes das avaliações. Todos os procedimentos foram realizados em laboratório com temperatura e umidade controladas. A temperatura foi mantida entre 22°C e 24°C e a umidade relativa do ar entre 40% e 60%. A preparação e organização da sala, dos equipamentos e materiais foram realizadas com uma hora de antecedência à chegada da voluntária.

### **2.3.5. Avaliação cardiorrespiratória**

Na primeira e segunda linha de base (LB1 e LB2), foram realizadas a captação da FC e dos intervalos RR a partir do eletrocardiograma, (BioAmp FE132, ADInstruments, Austrália), a frequência respiratória (FR) e a pressão arterial (PA), não invasiva batimento a batimento (Finometer Pro, Finapres Medical Systems Ohmeda, Amsterdam, Holanda) registrados simultaneamente. O sinal da PA foi calibrado em cada sessão por meio de um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio a cada 2 min durante os experimentos. Na figura 3 estão representados os sinais integrados, os quais foram digitalizados usando um dispositivo comercial (BioAmp Power Lab, AD Instruments, Austrália), com taxa de amostragem de 1000 Hz. FC. A aquisição dos dados foi realizada durante 15 min com as voluntárias em repouso na postura supina e ortostática realizadas com intervalo de 15 dias entre cada avaliação.



**Figura 3.** Ilustração da detecção dos intervalos RR ( $RR_{(i)}$ ), da pressão arterial sistólica ( $PAS_{(i)}$ ), da pressão arterial diastólica ( $PAD_{(i)}$ ) e da respiração ( $RESP_{(i)}$ ). ECG: eletrocardiograma; PA: pressão arterial.

### 2.3.6. Características clínicas

Nas LB1 e LB2 também foram realizadas as avaliações de manifestações clínicas a partir a aplicação dos questionários.

A intensidade da dor, fadiga e bem-estar foi avaliada pela escala visual analógica (EVA) de 0 a 100 mm. O limiar de dor à pressão (LDP) foi determinado nos 18 tender points descritos por Wolfe et al. (1990), por meio de um algômetro

digital (OE-220: Tissue Hardness Meter & Algometer, Ito Co., Japan). Os tender points foram considerados ativos quando o LDP relatado pela participante foi menor que 4 kgf (Wolfe et al. 1990). A média do LDP medido nos 18 tender points foi considerada para análise.

O impacto da fibromialgia na qualidade de vida foi avaliado por meio do QIF, no qual a pontuação varia de 0 a 100. Quanto maior a pontuação, maior o impacto da SFM na qualidade de vida dos indivíduos (Marques et al. 2006).

Para avaliar a presença e gravidade de sintomas de depressão e ansiedade foram utilizados o Inventário de depressão de Beck (IDB) (Gorenstein et al., 1996) e o inventário de ansiedade de Beck (IAB) (Cunha, 2001), respectivamente.

A qualidade de vida foi avaliada por meio do questionário Short Form 36 (SF-36), dividido oito domínios (capacidade funcional, aspecto físico, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspecto social, aspecto emocional e saúde mental). O escore de cada domínio varia de 0 (pior estado) a 100 (melhor estado) (Ciconelli, et al. 1999).

A qualidade do sono foi avaliada pelo o IQSP (Bertolazi et al., 2011), no qual permite avaliar a qualidade e os distúrbios do sono presentes no período de um mês anterior à data de sua aplicação. O IQSP é composto por 19 itens, agrupados em sete componentes, cada qual pontuado em uma escala de 0 a 3. Os componentes são respectivamente: (1) a qualidade subjetiva do sono; (2) a latência do sono; (3) a duração do sono; (4) a eficiência habitual do sono; (5) as alterações do sono; (6) o uso de medicações para o sono e (7) a disfunção diurna. Os escores dos sete componentes são somados para conferir uma pontuação global do IQSP, a qual varia de 0 a 21. Pontuações de 0 a 4 indicam

boa qualidade do sono, de 5 a 10 indicam qualidade ruim e acima de 10 indicam distúrbio do sono (Bertolazi et al., 2011).

### **2.3.7. Avaliação da composição corporal**

Na LB2 foi realizada a avaliação da composição corporal utilizando o analisador tetrapolar Biodynamics® modelo 310 (Biodynamics Corporation, Seattle, WA, Estados Unidos), segundo a técnica de corpo inteiro (mão-pé), usando frequência única (50 kHz, 800 µA). As voluntárias foram instruídas a remover todos os acessórios de metal, esvaziar a bexiga antes do teste, não comer ou beber nada durante 4 horas antes da avaliação. As voluntárias também foram instruídas a não realizar qualquer exercício físico e não consumir álcool durante 48 horas antes da avaliação (Heyward e Stolarczyk, 2000; Rechl, 2008). Quatro eletrodos foram colocados na superfície dorsal da mão, pulso, pé e tornozelo do hemicorpo direito (Heyward e Stolarczyk, 2000; Lukaski et al., 1986). Durante a medição, as voluntárias permaneceram em decúbito dorsal sobre uma superfície não condutora. Os resultados da mensuração foram apresentados em: MCT (kg), percentual de massa gorda (%), massa gorda (kg), MCM (kg), água corporal total (L) e taxa metabólica basal (TMB) (Kcal). A estatura (cm) foi mensurada por meio de um estadiômetro.

### **2.3.8. Teste de esforço cardiopulmonar (TECP)**

Na LB2 as voluntárias também foram submetidas ao TECP.

O protocolo do TECP foi contínuo do tipo rampa, realizado em cicloergômetro com frenagem eletromagnética (Quinton Corival 400, Seattle, WA, EUA) e com o assento ajustado para permitir cerca de 5 a 10° de flexão do joelho. As voluntárias foram orientadas a manter a cadência de pedaladas em



60 rotações por minuto (rpm) e a não realizar contração isométrica de membros superiores durante o teste.

O TECP consistiu de 1 min em repouso na posição sentada no cicloergômetro, seguido por 4 min de aquecimento com intensidade de 4 W de potência. Em seguida iniciou-se o incremento de potência até a exaustão física (pico do exercício), definida como o momento em que as voluntárias foram incapazes de manter as pedaladas em 60 rpm, ou até a manifestação de algum sintoma limitante (e.g. dor, tontura, náusea) ou fadiga respiratória (Zamunér et al., 2011).

Os incrementos de potência foram determinados para cada voluntária de acordo com a fórmula proposta por Wasserman et al. (Wasserman, 1999):

$$Potência (W) = \frac{\{[(estatura - idade). 14] - [150 + (6 . massa corporal)]\}}{100}$$

Durante o TECP, o eletrocardiograma e a FC foram registrados batimento a batimento em tempo real por meio de um eletrocardiógrafo CardioPerfect® (Welch Allyn CardioPerfect Workstation, Skaneateles Falls, NY). As variáveis VO<sub>2</sub> em unidades absolutas e VO<sub>2</sub> relativo à MCT foram obtidas respiração a respiração durante todo o TECP, por meio de um sistema de medição de gases expirados (Ultima PFX system, Medical Graphics, St Paul, MN) devidamente calibrado antes de cada teste.

Ao término do TECP, três observadores devidamente treinados identificaram o LAV por meio do método visual gráfico para estimar o aumento desproporcional das variáveis ventilatórias e metabólicas durante o exercício incremental dinâmico (Zamunér et al., 2013). O critério adotado foi a perda do paralelismo entre o VO<sub>2</sub> e a produção de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>) (Zamunér

et al., 2013). A correção do  $VO_2$  relativo a MCM foi obtida a partir da razão entre  $VO_2$  ( $mL/min^{-1}$ ) e MCM no LAV e no pico do TECP.

### **2.3.9. Procedimentos para a randomização**

Após a realização das LB1 e LB2, as voluntárias com SFM foram randomizadas em grupo treinado (GT) ou grupo controle (GC), por uma pessoa não envolvida no estudo e cega às informações dos pacientes, que forneceu aos pesquisadores a alocação dos grupos. Para a randomização foram utilizados envelopes opacos, preparados previamente e designados por números aleatórios gerados a partir do website <http://www.randomization.com>, o qual criou uma sequência de randomização com proporção de 1:1, realizada após as avaliações na linha de base.

As voluntárias que foram alocadas no GT receberam as orientações em relação ao TFA e as alocadas no GC receberam as orientações para a manutenção de suas atividades de vida diária.

## **2.4. Procedimentos de análise dos dados**

### **2.4.1. Análise espectral da variabilidade dos RR e da PAS**

Foi utilizada a metodologia autorregressiva para análise espectral das variabilidades dos intervalos RR (RR), PAS e respiração (RESP) (Akaike, 1974). Os dois principais componentes oscilatórios das séries dos intervalos RR com uma frequência central, uma em alta frequência ( $AF_{RR}$ ; acima de 0,14 Hz), é um índice eferente da modulação vagal cardíaca, o segundo é de baixa frequência ( $BF_{RR}$ ; entre 0,04 e 0,14 Hz), é um índice que predominantemente reflete a modulação eferente simpática cardíaca (Barbic et al., 2007).  $AF_{RR}$  e  $BF_{RR}$  foram expressos em unidades absolutas e unidades normalizadas (u.n.) (Barbic et al., 2007). A razão  $BF_{RR}/AF_{RR}$  é um índice que reflete a modulação simpátovagal de

descarga do nodo sinu-atrial (Barbic et al., 2007; Task Force, 1996; Furlan et al., 2000). O componente oscilatório obtido a partir da variabilidade da PAS ( $BF_{PAS}$ ; entre 0,04 e 0,14 Hz), expresso em unidades absolutas, é um índice que reflete a modulação simpática vasomotora. De acordo com Andrade et al., (2016) os índices espectrais são confiáveis para avaliar o controle autonômico cardiovascular em mulheres com SFM.

## **2.4.2. Avaliação da sensibilidade barorreflexa (SBR) e análise da causalidade**

### **2.4.2.1. Avaliação da SBR no domínio do tempo**

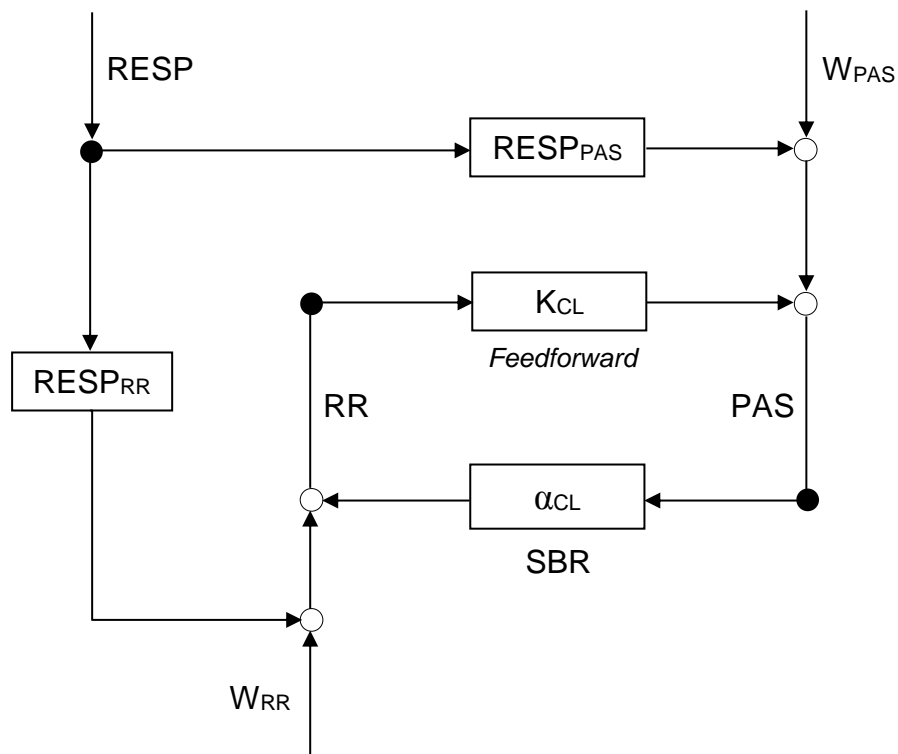
A avaliação da SBR no domínio do tempo foi baseada na detecção de sequências espontâneas (Zamunér et al., 2015a; Bertinieri et al., 1985). A identificação das sequências barorreflexas foram definidas de 3 ou mais valores de intervalos RR e PAS que apresentaram aumentos (sequências positivas) ou reduções (sequências negativas) simultâneas, detectadas nas séries dos RR e PAS. A SBR computada pela técnica de sequências barorreflexas foi representada como  $\alpha_{SEQ}$ .

### **2.4.2.2. Avaliação da SBR no domínio da frequência**

A SBR foi estimada pelo índice  $\alpha_{BF}$ , pela raiz quadrada da razão entre a potência do componente espectral da BF dos intervalos RR e variabilidade da PAS. Similarmente, o índice  $\alpha_{AF}$  foi calculado com a raiz quadrada da razão entre a potência do componente espectral da AF dos intervalos RR e da PAS (Pagani et al., 1988). Para estimação confiável da SBR, a função de coerência ao quadrado ( $K^2$ )  $> 0,5$  entre os componentes oscilatórios das variabilidades dos RR e PAS respectivamente nas bandas de BF e AF foram verificadas (Pagani et al., 1988).

### **2.4.2.3. SBR e ganho da via mecânica de *feedforward* calculados pelo *model based causal closed loop***

De acordo com Porta et al., (2013) o modelo da estimação da SBR e o ganho da via mecânica de *feedforward* descreve a relação em circuito fechado entre as séries temporais dos RR e da PAS, considerando os efeitos da RESP em ambas as séries (Porta et al., 2013). Resumidamente, o método *model-based causal closed loop* observa a resposta da relação entre PAS e RR induzida por uma rampa artificial unitária da PAS. O *slope* correspondente ao incremento dos intervalos RR foi considerado como estimativa da SBR, indicado por  $\alpha_{CL}$ . Valores maiores que 0 ocorrem quando a variação RR tem o mesmo sinal da variação da PAS, o que é esperado quando se tem um mecanismo barorreflexo ativo. Por outro lado, valores menores que 0 ocorrem somente no caso de ativação de mecanismos não barorreflexos. O valor do primeiro coeficiente de regressão no sentido causal dos intervalos RR para PAS foi considerado como índice de quantificação do ganho da via mecânica de *feedforward* dos intervalos RR para PAS, indicado como  $K_{CL}$  (Porta et al., 2013).



**Figura 4.** Modelo linear *model-based causal closed-loop* explicando o processo autorregressivo multivariado. Os efeitos da respiração (RESP) são modelados e os mecanismos em circuito fechado são considerados. A influência causal da pressão arterial sistólica (PAS) nos intervalos RR (RR) são descritos pelo bloco  $\alpha_{CL}$ . Portanto, o ganho derivado dos mecanismos barorreflexos, computado por meio da resposta dos RR subsequente ao aumento artificial da PAS no bloco  $\alpha_{CL}$ , depende apenas das variações da PAS (i.e., sensibilidade barorreflexa, SBR).  $W_{RR}$ : possíveis ruídos na aquisição dos RR;  $W_{PAS}$ : possíveis ruídos na aquisição da PAS;  $RESP_{RR}$ : efeito direto da respiração nos RR;  $RESP_{PAS}$ , efeito direto da respiração na PAS;  $\alpha_{CL}$ : via barorreflexa da PAS para RR;  $K_{CL}$ : via mecânica de *feedforward* dos RR para a PAS.

#### 2.4.2.4. Índices de causalidade de Granger

A abordagem da causalidade de Granger (Zamunér 2015a; Porta et al., 2013; Porta et al., 2012) foi utilizada para avaliar, por meio do cálculo da razão de causalidade (RC), a força da relação causal da PAS para os RR (RC PAS→RR) via de *feedback* barorreflexa, dos RR para a PAS (RC RR→PAS) via mecânica de *feedforward*. A força da relação causal de RESP para a PAS (RC RESP→PAS) e da RESP para os RR (RC RESP→RR) foram computadas como índices dos acoplamentos vaso-respiratório e cardio-respiratório. Estas abordagens (Zamunér 2015a; Porta et al., 2013; Porta et al., 2012) sugerem que a PAS causa RR (i.e., a série da PAS tem uma relação causal que influencia a

variação dos RR) se a dinâmica RR pode ser melhor predita em  $\Omega=\{RR, PAS, RESP\}$  do que em  $\Omega$  após exclusão da PAS (i.e.,  $\Omega \setminus PAS=\{RR,RESP\}$ ) (Crescêncio et al., 2013). A quantificação da relação causal no sentido dos intervalos RR para a PAS foi obtida simplesmente revertendo os papéis entre intervalos RR e a PAS. A inclusão da RESP no conjunto de séries é necessária para avaliar a relação causal entre intervalos RR e PAS, uma vez que a RESP afeta tanto a PAS como os intervalos RR (Zamunér 2015a; Porta et al., 2013; Porta et al., 2012). Uma abordagem semelhante foi avaliada para derivar índices dos acoplamentos vaso-respiratórios e cardio-respiratórios, pelo modelamento da relação da RESP para PAS e intervalos RR respectivamente. Os marcadores da RC não apresentam dimensões. Quanto mais negativo o índice, maior a contribuição da causa na predição do efeito, mais importante é o envolvimento do mecanismo de controle na modificação da variável alvo.

## **2.5. Programa de TFA**

O programa de TFA foi realizado em piscina aquecida ( $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ). O protocolo foi composto por 32 sessões de 45 min, duas vezes por semana (dias alternados) durante 16 semanas. As sessões foram realizadas em grupos de até 5 mulheres e foram supervisionadas por três fisioterapeutas. O protocolo incluiu as seguintes fases: 1) Aquecimento (10 min): alongamento dos músculos dos membros inferiores, superiores e da região cervical; exercícios de caminhada e de deslocamento lateral (5 min), 2) Protocolo de exercício (30 min): exercícios aeróbios em três percentuais da FC atingida no LAV: nível 1: exercícios de membros inferiores sentadas em flutuadores, simulando exercícios de bicicleta (5 min) em 80% da FC do LAV; nível 2: saltos sobre uma cama elástica (Polimet®, Boituva - SP) (10 min) em 110% da FC do LAV; nível 3: exercícios

em bicicleta aquática com regulagem da resistência (Hidrocycle®, Juíz de Fora, MG) em 100% da FC do LAV (10 min). Ao final do protocolo, exercícios resistidos de membros superiores utilizando flutuadores (5 min); 5) Relaxamento (5 min): As voluntárias utilizavam dispositivos flutuantes, a fim de ajudar a permanecerem na posição mais confortável possível. A progressão dos exercícios aeróbios foi ajustada ao longo das sessões, de modo a manter a FC e a percepção subjetiva do esforço (PSE) atingidas no nível do LAV do TECP.

Em todas as sessões a PA (método auscultatório), a FC (monitor Polar® modelo FT1, Electro Oy, Finlândia), a PSE (Borg CR-10) foram avaliadas durante cada sessão.

**Tabela 1:** Variáveis coletadas durante o treinamento. Média  $\pm$ DP das 32 sessões de hidroterapia do GT (n=27).

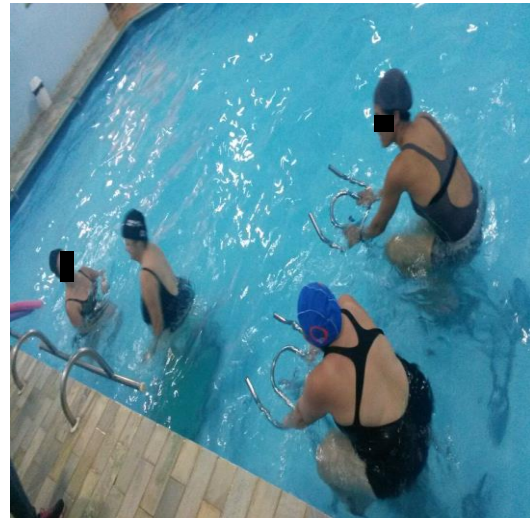
Variáveis	REPOUSO	DURANTE O EXERCÍCIO			REPOUSO
	INICIAL	80% da FC	110% da FC	100% da FC	FINAL
		do LAV	do LAV	do LAV	
<b>FC</b>	85 $\pm$ 6	90 $\pm$ 7	123 $\pm$ 10	112 $\pm$ 9	84 $\pm$ 5
<b>PAS</b>	110 $\pm$ 7	110 $\pm$ 8	150 $\pm$ 9	140 $\pm$ 9	110 $\pm$ 8
<b>PAD</b>	70 $\pm$ 5	70 $\pm$ 3	90 $\pm$ 2	80 $\pm$ 2	74 $\pm$ 5
<b>BORG-M</b>	-----	3 $\pm$ 1,5	7 $\pm$ 3	5 $\pm$ 2,5	-----
<b>BORG-R</b>	-----	2 $\pm$ 2	6 $\pm$ 2	4,5 $\pm$ 2	-----

LAV: limiar anaeróbio ventilatório; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica; BORG-M: percepção subjetiva do esforço muscular; BORG-R: percepção subjetiva do esforço respiratório.

(A)



(B)



(C)

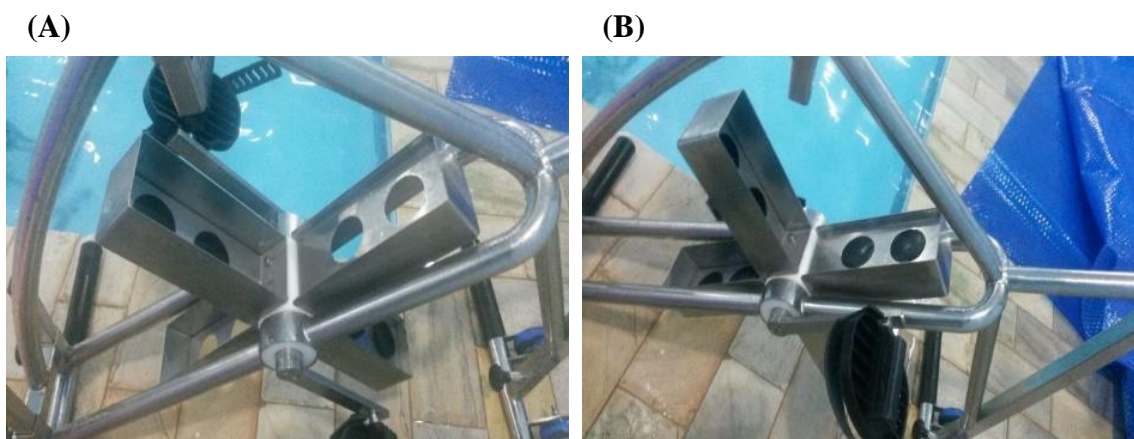


(D)



**Figura 5.** Ilustração do TFA. (A) aquecimento; (B) protocolo de exercícios: exercícios de membros inferiores sentadas em flutuadores, saltos sobre uma cama elástica; exercícios em bicicleta aquática; (C) exercício resistido de membros superiores com flutuadores; (D) relaxamento com auxílio do espaguete.





**Figura 6.** Ilustração das canaletas de ajustes da intensidade da carga do TFA da bicicleta aquática. A) canaletas abertas (menor resistência); B) canaletas fechadas (maior resistência).

## **2.6. Período do destreino**

Após a interrupção do TFA, as voluntárias foram orientadas a manterem suas atividades de vida diária. Durante as 16 semanas do período de destreino, foi mantido o contato com as voluntárias do GT (via telefone), para acompanhar as atividades físicas que vinham sendo realizadas pelas mesmas. Após esse período foi avaliado o nível de atividade física pelo *iPAQ Short Form* (Craig, 2003). Duas voluntárias mantiveram o TFA e foram excluídas. Assim 22 voluntárias participaram da quinta avaliação que constou das mesmas avaliações da LB2. Para o GC foram mantidos os mesmos valores da quarta avaliação.

## **2.7. Análise estatística**

As análises dos dados serão apresentadas de acordo com cada estudo na sessão resultados.

## REFERÊNCIAS

- ABELES, A. M.; PILLINGER, M. H.; SOLITAR, B. M.; ABELES, M. Narrative Review: The Pathophysiology of Fibromyalgia. *Annals of Internal Medicine*. v. 146, n. 10, p. 726-734, 2007.
- AGNOL, L. D.; MARTELETE, M. Hidroterapia no tratamento de pacientes com fibromialgia. *Revista Dor*. v. 10, n. 3, p. 250-254, 2009.
- AKAIKE, H. A. New look at the statistical novel identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*. v. 19, p. 716–723, 1974.
- ANDRADE, C. P.; ZAMUNÉR, A. R.; FORTI, M.; FRANÇA, T. F.; SILVA, E. Reliability of heart period and systolic arterial pressure variabilities in women with fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol*. v. 35, n. 9, p. 2347-52, 2016.
- APARICIO, V. A.; ORTEGA, F. B.; HEREDIA, J. M.; CARBONELL-BAEZA, A.; DELGADO-FERNÁNDEZ, M. Analysis of the body composition of Spanish women with fibromyalgia. *Reumatol Clin*. v. 7, p. 7-12, 2011.
- BARBIC, F.; PEREGO, F.; CANESI, M.; GIANNI, M.; BIAGIOTTI, S.; COSTANTINO, G. Early abnormalities of vascular and cardiac autonomic control in Parkinson's disease without orthostatic hypotension. *Hypertension*. v. 49, p. 120–126, 2007.
- BARDAL, E. M.; ROELEVELD, K.; MORK, P. J. Aerobic and cardiovascular autonomic adaptations to moderate intensity endurance exercise in patients with fibromyalgia. *J Rehabil Med*. v. 47, p. 639-46, 2015.
- BASTOS, C. C.; OLIVEIRA, E. M. Síndrome da fibromialgia: tratamento em piscina aquecida. *Lato & Sensu*. v. 10, n. 1, p. 3-5, 2003.
- BERTINIERI, G.; DI RIENZO, M.; CAVALLAZZI, A.; FERRARI, A. U.; PEDOTTI, A.; MANCIA, G. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. *J Hypertens Suppl* 3:S79-S81, 1985.
- BERTOLAZI AN, FAGONDES SC, HOFF LS et al.: Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med* v. 12, n. 1, p. 70-75, 2011.
- BUSCH, A. J.; BARBER, K. A.; OVEREND, T. J.; BOMBARDIER, C. Exercise for fibromyalgia: A systematic review. *J Rheumatol*. v. 35, n. 6, p. 1130-1144, 2008.
- CARBONELL-BAEZA, A.; APARICIO, V, A.; ORTEGA, F. B.; CUEVAS, A. M.; ALVAREZ, I. C.; RUIZ, JR.; et al. Does a 3-month multidisciplinary intervention improve pain, body composition and physical fitness in women with fibromyalgia? *Br J Sports Med* v. 45, p. 1189-1195, 2011a.
- CARBONELL-BAEZA, A.; APARICIO, V. A.; ORTEGA, F. B.; CUEVAS, A. M.; ALVAREZ, I. C.; RUIZ, J. R.; et al. Does a 3-month multidisciplinary intervention improve pain, body composition and physical fitness in women with fibromyalgia? *Br J Sports Med*. v. 45, p. 1189-95, 2011.

CICOIRA, M.; ZANOLLA, L.; FRANCESCHINI, L.; ROSSI, A.; GOLIA, G.; ZAMBONI, M.; et al. Skeletal muscle mass independently predicts peak oxygen consumption and ventilatory response during exercise in noncachectic patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* v. 37, p. 2080-5, 2001.

CICONELLI, R. M.; FERRAZ, M. B.; SANTOS, W.; MEINÃO, I; QUARESMA, M. R.: Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure. *Braz J Rheumatol.* v. 39, p. 143-150, 1999.

CRAIG, C. L.; MARSHALL, A. L.; SJÖSTRÖM, M.; BAUMAN, A. E.; BOOTH, M. L.; AINSWORTH, B. E.; et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* v. 35, p. 1381-5, 2003.

CRESCÊNCIO, J. C.; MARTINS, L. E.; MURTA, J. R.; ANTLOGA, C. M.; KOZUKI, R. T.; SANTOS, M. D. B.; et al. Measurement of anaerobic threshold during dynamic exercise in healthy subjects: Comparison among visual analysis and mathematical models. *Computing in Cardiology.* v. 30, n. 4, p. 801-804, 2003.

CORNISH, A. K.; BROADBENT, S.; CHEEMA, B. S. Interval training for patients with coronary artery disease: a systematic review. *Eur J Appl Physiol.* v. 111, n. 4, p. 579-89, 2011.

CUNHA JA. Manual da versão em português das escalas Beck [Manual of the Portuguese version of the Beck scales]. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.

ELLIOTT, A. D.; RAJOPADHYAYA, K.; BENTLEY, D. J.; BELTRAME, J. F.; AROMATARIS, E. C. Interval training versus continuous exercise in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Heart Lung* v. 24, n. 2, p. 149-57; 2015

FITZCHARLES, M. A.; RAMPKAKAKIS, E.; STE-MARIE, P. A.; SAMPALIS, J. S.; SHIR, Y. The association of socioeconomic status and symptom severity in persons with fibromyalgia. *The Journal of rheumatology.* v. 41, p. 1398–404. 2014.

FITZCHARLES, M. A.; STE-MARIE, P. A.; RAMPKAKAKIS, E., et al. Disability in Fibromyalgia Associates with Symptom Severity and Occupation Characteristics. *J Rheumatol.* v. 43, n. 5, p. 931-6, 2016.

FLETCHER, G. F.; BALADY, G. J.; AMSTERDAM, E. A. CHAITMAN, B.; ECKEL R.; FLEG, J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* v. 104, n. 14, p. 1694-740, 2001.

Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Froelicher VF, Leon AS, Piña IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T.

FURLAN, R.; COLOMBO, S.; PEREGO, F.; et al. Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol.* v. 32, p. 1787-1793, 2005.

FURLAN, R.; PORTA, A.; COSTA, F.; TANK, J.; BAKER, L.; SCHIAVI, R., et al. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. *Circulation*. v. 29, n. 8, p. 886–892, 2000.

GOREN, A.; GROSS, H. J.; FUJII, R. K.; PANDEY, A.; MOULD-QUEVEDO, J. Prevalência da percepção e do tratamento da dor e de seus resultados de saúde em diferentes condições do Brasil. *Revista Dor*. v. 13, p. 308–19, 2012.

GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res*. v. 29, n. 4, p. 453-457, 1996.

GOWANS, S. E.; DEHUECK, A.; VOSS, S.; SILAJ, A.; ABBEY, S. E. Six-month and one-year followup of 23 weeks of aerobic exercise for individuals with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. v. 51, n. 6, p. 890-8, 2004.

GUIRAUD, T.; NIGAM, A.; GREMEAUX, V.; MEYER, P.; JUNEAU, M.; BOSQUET, L. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. *Sports Med*. v. 42, n. 7, p. 587-605, 2012.

HAAS, L.; PORTELA, L. V.; BÖHMER, A. E.; OSES, J. P.; LARA, D. R. Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with fibromyalgia. *Neurochemical Research*. v. 35; p. 830-834, 2010.

HÄUSER, W.; KLOSE, P.; LANGHORST, J.; MORADI, B.; STEINBACH, M.; SCHILTENWOLF, M.; et al. Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther*. v. 12, n. 3, p. R79, 2010.

HAÜSER, W.; THIEME, K.; TURK, D. C. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome – A systematic review. *Eur J Pain*. v. 14, p. 5-10, 2010.

Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, v. 93, n. 6, p. 1043-65, 1996.

HEYWARD, V. H.; STOLARCZYK, L. M. Avaliação da composição corporal aplicada. 1th ed., São Paulo, Manole, 2000.

HOOTEN, W. M.; QU, W.; TOWNSEND, C. O.; JUDD, J. W. Effects of strength vs aerobic exercise on pain severity in adults with fibromyalgia: a randomized equivalence trial. *Pain* v. 153, p. 915–923, 2012.

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

KARPER, W. B. Exercise effects on two men with fibromyalgia syndrome - an update. *American Journal of Men's Health*. v. 7, p. 37-41, 2013.

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

LANGHORST, J.; MUSIAL, F.; KLOSE, P.; HÄUSER, W. Efficacy of hydrotherapy in fibromyalgia syndrome--a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Rheumatol*. v. 48, p. 1155-9, 2009.

LATORRE, P. A.; SANTOS, M. A.; HEREDIA-JIMENEZ, J. M.; DELGADO-FERNÁNDEZ, M.; SOTO, V. M.; MAÑAS, A.; et al. Effect of a 24-week physical training programme (in water and on land) on pain, functional capacity, body composition and quality of life in women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. v. 31, p. (Suppl 79):S72-S80, 2013.

LUKASKI, H. C.; BOLONCHUK, W. W.; HALL, C. B.; CLINT, B. H.; WILLIAM, A. S. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol*. v. 60, p. 1327-32, 1986.

MARQUES, A. P.; SANTO, A. S. E.; BERSSANETI, A. A.; MATSUTANI, L. A.; YUAN, S. L. K. A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. *Rer bras reumatol*. v. 57, n. 4, p. 356–363, 2017.

Marques, A. P.; Santos, A. M. B.; Assumpção, A.; Matsutani, L. A.; Lage, L. V.; Pereira, C. A. B. Validation of the Brazilian version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). *Brazilian Journal of Rheumatology*. v. 46, p. 24-31, 2006.

MARTINEZ-LAVIN, M.; VARGAS, A. Complex Adaptive Systems Allostasis in Fibromyalgia. *Rheumatic Diseases Clinics North America*. v. 35, n. 2, p. 285-298, 2009.

MARTINEZ-MARTINEZ, L. A.; MORA, T.; VARGAS, A.; FUENTES-INIESTRA, M.; MARTÍNEZ-LAVÍN, M. Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: a review of case-control studies. *J Clin Rheumatol*. v. 20, n. 3, p. 146-50, 2014.

MEEUS, M.; GOUBERT, D.; DE BACKER, F.; STRUYF, F.; HERMANS, L.; COPPIETERS, I., et al. Heart rate variability in patients with fibromyalgia and patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. v. 43, n. 2, p. 279-87, 2013.

MORK, P. J.; VASSELJEN, O.; NILSEN, T. I. Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: longitudinal data from the Norwegian Nord-Trøndelag Health Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. v. 62, p. 611-7, 2010.

MURIAS, J. M.; EDWARDS, J. A.; PATERSON, D. H. Effects of short-term training and detraining on VO<sub>2</sub> kinetics: Faster VO<sub>2</sub> kinetics response after one training session. *Scand J Med Sci Sports*. v. 26, n. 6, p. 620-9, 2016.

PAGANI, M.; SOMERS, V.; FURLAN, R.; DELL'ORTO, S.; CONWAY, J.; BASELLI, G.; et al. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension*. v. 12, n. 6, p. 600-610, 1988.

PORTA, A.; BARI, V.; BASSANI, T.; et al. Model-based causal closed-loop approach to the estimate of baroreflex sensitivity during propofol anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass graft. *J Appl Physiol*. v. 115, n. 7, p. 1032-1042, 2013.

PORTA, A.; BARI, V.; BASSANI, T.; MARCHI, A.; PISTUDDI, V.; RANUCCI, M. Accounting for respiration is necessary to reliably infer Granger causality from cardiovascular variability series. *IEEE Trans Biomed Eng*. v. 59, n. 3, p. 832-841. 2012.

RECHI, C. R.; CORDEIROI, B. A.; PETROSKI, E. L.; VASCONCELOS, F. A. Validation of bioelectrical impedance for the prediction of fat-free mass in brazilian elderly subjects. *IV Arq Bras Endocrinol Metab*. v. 52, p. 1163-71, 2008.

ROOKS, D. S.; SILVERMAN, C. B.; KANTROWITZ, F. G. The effects of progressive strength training and aerobic exercise on muscle strength and cardiovascular fitness in women with fibromyalgia: A Pilot Study. *Arthritis Care Res*. v. 47, n. 1, p. 22-28, 2002.

SAÑUDO, B.; CARRASCO, L.; DE HOYO, M.; FIGUEROA, A.; SAXTON, J. M. Vagal modulation and symptomatology following a 6-month aerobic exercise program for women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. v. 33, n. 1, p. S41-5, 2015.

SAÑUDO, B.; CARRASCO, L.; DE HOYO, M.; MCVEIGH, J. G. Effects of exercise training and detraining in patients with fibromyalgia syndrome: a 3-yr longitudinal study. *Am J Phys Med Rehabil*. v. 91, n. 7, p. 561-9, 2012.

SEGURA-JIMENEZ, V.; APARICIO, V. A.; ALVAREZ-GALLARDO, I. C.; CARBONELL-BAEZA, A.; TORNERO-QUINONES, I.; DELGADO-FERNANDEZ M. Does body composition differ between fibromyalgia patients and controls? the al-Ándalus project. *Clin Exp Rheumatol*. v. 33, p. S25-S32, 2015.

SORIANO-MALDONADO, A., HENRIKSEN, M., SEGURA-JIMENEZ, V., APARICIO, V.A., CARBONELL-BAEZA, A., DELGADO-FERNANDEZ, et al. Association of physical fitness with fibromyalgia severity in women: The al-Andalus project. *Arch Phys Med Rehabil* v. 96, p. 1599–1605, 2015a.

SORIANO-MALDONADO, A.; ORTEGA, F. B.; MUNGUÍA-IZQUIERDO, D. Association of cardiorespiratory fitness with pressure pain sensitivity and clinical pain in women with fibromyalgia. *Rheumatol Int*. v. 35, n. 5, p. 899-904, 2015b.

ST-AMAND, J.; YOSHIOKA, M.; NISHIDA, Y.; TOBINA, T.; SHONO, N.; TANAKA, H. Effects of mild-exercise training cessation in human skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol*. v. 112, n. 3, p. 853-69, 2012.

TAMBURÚS, N. Y.; REBELO, A. C. S.; CÉSAR, M. C.; CATAI, A. M.; TAKAHASHI, A. C. M.; ANDRADE, C. P.; et al. Relação entre a variabilidade da

frequência cardíaca e VO<sub>2</sub> pico em mulheres ativas. Rev Bras Med Esporte [online] v. 20, n. 5, p. 354-358, 2014.

TOMAS-CARUS, P.; HÄKKINEN, A.; GUSI, N.; LEAL, A.; HÄKKINEN, K.; ORTEGA-ALONSO, A. Aquatic training and detraining on fitness and quality of life in fibromyalgia. Med Sci Sports Exerc. v. 39, n. 7, p. 1044-50, 2007.

VALIM, V.; OLIVEIRA, L. M.; SUDA, A. L.; et al.: Peak oxygen uptake and ventilatory anaerobic threshold in fibromyalgia. J Rheumatol. v. 29, p. 353-357, 2002.

WASSERMAN, K.; HANSEN, J. E.; SUE, D.; STRINGER, W.; WHIPP, B.; et al. Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia: Williams and Wilkins; 1999.

WOLFE, F.; CLAUW, D. J.; FITZCHARLES, M. A.; GOLDENBERG, D. L.; KATZ, R. S.; MEASE, P.; et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care & Research. v. 65, n. 5, p. 600-610, 2010.

WOLFE, F.; SMYTHE, H. A.; YUNUS, M. B.; BENNETT, R. M.; BOMBARDIER, C.; GOLDENBERG, D. L.; et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis & Rheumatism. v. 33, n. 2, p. 160-172, 1990.

YUNUS, M. B.; MASI, A. T.; CALABRO, J. J.; et al. Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls Seminars in Arthritis and Rheumatism. v. 11, p. 151-171, 1981.

ZAMUNÉR, A. R.; ANDRADE, C. P.; FORTI, M.; MARCHI, A.; MILAN, J.; AVILA, M. A.; et al. Effects of a hydrotherapy programme on symbolic and complexity dynamics of heart rate variability and aerobic capacity in fibromyalgia patients. Clin Exp Rheumatol. v. 33, n. 1, p. S73-81 b. 2015b.

ZAMUNÉR, A. R.; CATAI, A. M.; MARTINS, L. E.; SAKABE, D. I.; SILVA, E. Identification and agreement of first turn point by mathematical analysis applied to heart rate, carbon dioxide output and electromyography. Braz J Phys Ther v. 17, p. 614-22, 2013.

ZAMUNÉR, A. R.; MORENO, M. A.; CAMARGO, T. M.; GRAETZ, J. P.; REBELO, A. C. S.; TAMBURÚS, N. Y.; et al. Assessment of Subjective Perceived Exertion at the Anaerobic Threshold with the Borg CR-10 Scale. J Sports Sci Med v. 10, p. 130-6, 2011.

ZAMUNÉR, A. R.; PORTA, A.; ANDRADE, C. P.; MARCHI, A.; FORTI, M.; FURLAN, R., et al. Cardiovascular control in women with fibromyalgia syndrome: do casual methods provide non redundant information compared to more traditional approaches?. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 309: R79-R84. 2015a.

## APÊNDICE I

### 3. ESTUDO I

(Versão em português apresentada nas normas da revista submetida)

---

#### **Confiabilidade da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica em mulheres com síndrome fibromiálgica**

**Autores:** Carolina Pieroni Andrade, Antonio Roberto Zamunér, Meire Forti, Thalita Fonseca de França, Ester da Silva

**Periódico:** Manuscrito publicado na revista *Clinical Rheumatology* (Fator de Impacto: 2.36). ANEXO II.



## Resumo

O objetivo deste estudo é definir a confiabilidade absoluta e relativa dos índices espectrais do controle autonômico cardiovascular na posição supina, em mulheres com síndrome fibromiálgica (SFM). Vinte e três mulheres com SFM (idade  $48 \pm 7$  anos) participaram do estudo. ECG, pressão arterial e respiração foram continuamente registrados em todas as participantes em repouso na linha de base LB1 e após 15 dias da LB1 (LB2). A análise espectral fornece dois componentes oscilatórios: baixa frequência (BF, 0,04-0,15 Hz) e alta frequência (AF, 0,15-0,4 Hz) para a variabilidade da frequência cardíaca (FC) e o componente oscilatório de BF para a variabilidade da pressão artéria (BF<sub>PAS</sub>). A confiabilidade absoluta e relativa foram avaliadas por 95% do limite da variação randômica e o coeficiente de correlação intraclassa (CCI), respectivamente. Nenhuma diferença significativa foram observadas entre LB1 e LB2 para os índices espectrais das variabilidades da FC e PAS. O limite de 95% da variação randômica indicou que as repetições das medidas foram entre 22% maior e 0,2% menor (parâmetro mais confiável; média da variabilidade da FC) e 912,9% maior e 0,2% menor (parâmetro menos confiável; BF<sub>PAS</sub>) do que a LB1. Por outro lado, o índice da confiabilidade relativa (CCI) variou de 0,23 a 0,70 indicando boa confiabilidade. Os índices espectrais do controle autonômico cardiovascular em mulheres com SFM parecem apresentar boa confiabilidade relativa. Portanto, estes índices podem ser úteis como parâmetros para quantificar se uma variação foi consistente e precisa no reteste além de agregar informações cruciais para a pesquisa e avaliação clínica em pacientes com SFM.

**Palavras-chaves:** Fibromialgia · Variabilidade da frequência cardíaca ·  
Confiabilidade · Pressão arterial sistólica

\*Correspondência do autor em: Rodovia Washington Luís, Km 235, s/n - Jardim  
Guanabara, São Carlos, São Paulo, Brasil. Tel.: +55 1633066705  
Endereço de e-mail: carolina-pieroni@hotmail.com (C.P.Andrade)

## **Introdução**

Pacientes com síndrome fibromiálgica (SFM) apresentam alterações do perfil autonômico cardiovascular [1-3] caracterizado por hiperatividade simpática em repouso e atenuado aumento da modulação simpática durante o estímulo ortostático [4-5]. Assim, as análises da variabilidade da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial sistólica (PAS) têm sido empregadas a fim de fornecer melhor compreensão sobre o controle autonômico cardiovascular nessa população [2, 4, 5].

A análise das variabilidades da FC e da PAS são os métodos não invasivos mais usuais para quantificar a modulação autonômica simpática e parassimpática cardíaca [6] e a modulação simpática vasomotora [4, 5], respectivamente. A variabilidade dos índices da FC tem sido utilizada como variável de desfecho em muitos estudos para avaliar a efetividade de diferentes tipos de terapias pacientes com SFM [7,8]. No entanto, nenhum estudo avaliou a confiabilidade dos parâmetros da variabilidade da FC e da PAS nessa população. A confiabilidade teste-reteste em mulheres com SFM é relevante para fornecer parâmetros que possam ser utilizados como referência para considerar mudanças relacionadas ao controle autonômico cardiovascular como clinicamente relevantes [9].

Assim, a fim de avaliar se a análise variabilidade da FC e da PAS podem fornecer índices confiáveis para comparar o perfil autonômico cardiovascular em diferentes condições (i.e., tratamentos, resposta a diferentes estímulos, etc.), o presente estudo teve como objetivo avaliar a confiabilidade absoluta e relativa dos índices da variabilidade da FC e da PAS em mulheres com SFM.

## **Materiais e métodos**

Vinte e três voluntárias ( $48 \pm 7$  anos) com diagnóstico clínico de SFM [10] foram incluídas no estudo. Voluntárias com alterações hepáticas, musculoesqueléticas, pulmonar, doenças cardíacas, diabetes e infecções não foram incluídas no estudo. Além disso, nós excluimos pacientes que faziam uso de estrogênio e progesterona.

O estudo foi realizado de acordo com a declaração Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (protocolo 112.508). Todas as voluntárias assinaram o termo de consentimento antes da avaliação.

## **Protocolo do estudo**

Todas as voluntárias foram avaliadas no período da manhã (entre 07:30 e 12:00 h). A temperatura ambiente foi mantida a entre 22 a 24°C e a umidade relativa do ar entre 40 e 60%. As voluntárias foram familiarizadas com o protocolo experimental e instruídas a realizar refeição leve 2 h antes do experimento. As voluntárias também foram orientadas a não consumir bebidas estimulantes (i.e., café, chá, energéticos etc.) e alcoólicas 24 h antes das avaliações, bem como não realizar exercício físico extenuante por 48 h antes do experimento.

Após 15 dias da realização da primeira linha de base (LB1), os procedimentos experimentais foram repetidos (LB2). A dosagem dos fármacos foi mantida constante durante o estudo, para a LB1 e LB2. Nenhuma das participantes fizeram uso de medicações que pudessem alterar a atividade autonômica pelo menos 4 semanas antes do estudo.

## **Análise do perfil autonômico cardiovascular**

Antes do início da coleta as voluntárias foram orientadas a permanecer em repouso (posição supina) por aproximadamente 20 min, para estabilização das variáveis hemodinâmicas. A aquisição dos dados foi realizada durante 15 min com as voluntárias em repouso na postura supina.

Eletrocardiograma, (BioAmp FE132, ADInstruments, Austrália) e a pressão arterial (PA) não invasiva batimento a batimento (Finometer Pro, Finapres Medical Systems Ohmeda, Amsterdam, Holanda) foram registrados simultaneamente. O sinal da PA foi calibrado em cada sessão por meio de um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio a cada 2 min durante os experimentos. Os sinais foram integrados e digitalizados usando um dispositivo comercial (BioAmp Power Lab, AD Instruments, Austrália), com taxa de amostragem de 1000 Hz.

### **Extração das séries temporais da frequência cardíaca e pressão arterial sistólica**

Os métodos para a extração da série temporal da FC e PAS já foram descritos em detalhes anteriormente [5,11]. Sequências estacionárias de 256 pontos consecutivos da FC e PAS foram selecionadas para todas as voluntárias.

### **Análise espectral**

A metodologia autorregressiva foi previamente descrita em detalhes [12]. Dois principais componentes oscilatórios da variabilidade da FC são a alta frequência (AF) densidade espectral de potência (índice eferente da modulação vagal cardíaca) e a baixa frequência (BF) (índice que reflete predominantemente a modulação simpática cardíaca) [13]. A razão  $BF_{FC}/AF_{FC}$ , um índice que não detecta mudanças recíprocas nas modulações simpáticas e vagal de descarga do nó sinoatrial, [13, 14] também foi calculada. O componente oscilatório de BF

da PAS foi expresso em unidades absolutas e é um índice da modulação simpática da atividade vasomotora [13].

### **Análise estatística**

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. O teste t de Student para amostras pareadas foi realizado para avaliar as diferenças dos valores médios da variabilidade da FC e da PAS entre a LB1 e a LB2. A análise visual dos gráficos de Bland-Altman [15] foi utilizada para verificar mudanças sistemáticas entre a LB1 e a LB2. O nível de significância estatística foi estabelecido em 5%.

A confiabilidade absoluta foi avaliada por meio do erro padrão da medida (EPM), calculado como:  $EPM = DP \cdot \sqrt{(1 - CCI)}$  [16], onde DP representa a média do desvio padrão obtido na LB1 e LB2.

A mudança mínima detectável ( $MMD_{95}$ ) foi calculada como:  $MMD_{95} = EPM \cdot 1,96 \cdot \sqrt{2}$  [17].

A confiabilidade relativa foi avaliada pelo coeficiente de correlação intraclasse (CCI).  $CCI \geq 0,75$  foi classificado como “excelente confiabilidade”, CCI de 0,4 a 0,74 foi classificado como “boa confiabilidade” e  $CCI < 0,4$  foi classificado como “baixa confiabilidade” [17].

A média e a variância da FC e PAS foram indicadas como  $\mu_{FC}$ ,  $\mu_{PAS}$ ,  $\sigma^2_{FC}$  e  $\sigma^2_{PAS}$  expressas em ms, mmHg,  $ms^2$  e  $mmHg^2$ , respectivamente.

### **Resultados**

Os dados clínicos das participantes estão apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1:** Características clínicas da população estudada. n=24.

Variáveis	N = 23
Idade (anos)	48 ± 7
Índice de massa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 2
Frequência cardíaca	77 ± 10
Pressão arterial sistólica (mmHg)	115 ± 11
Pressão arterial diastólica (mmHg)	74 ± 8
Tempo do diagnóstico (anos)	10 ± 4
Medicamentos	
Ansiolíticos (n/%)	6 (26)
Antidepressivos (n/%)	6 (26)
AF, AN, RM (*) (n/%)	21 (91)
Anti-ulcerosos (n/%)	
Pós menopausa ( %)	15 (65)

Os dados estão apresentados em média ± desvio padrão, ou porcentagem. (\*) AF drogas anti-inflamatórias, AN drogas analgésicas, RM drogas relaxante muscular.

Os índices da variabilidade da FC e da PAS obtidas nas duas linhas de base estão apresentadas na Tabela 2. Nenhuma diferença significativa foram encontradas entre a LB1 e LB2 para os índices da variabilidade da FC e da PAS ( $p>0,05$ ).

**Tabela 2:** Variáveis hemodinâmicas e índices espectrais do controle autonômico cardiovascular na posição supina na linha de base 1 e linha de base 2.

	Linha de base 1	Linha de base 2	Diferença (Linha de base 2 – Linha de base 1)	P-valor
<b>Frequência cardíaca</b>				
$\mu_{FC}$ (ms)	927 ± 94	896 ± 117	-31 ± 81	0,07
$\sigma^2_{FC}$ (ms <sup>2</sup> )	1676 ± 1225	1548 ± 1815	-128 ± 1653	0,71
$BF_{FC}$ (ms <sup>2</sup> )	565 ± 675	528 ± 1152	-37 ± 1090	0,87
$AF_{FC}$ (ms <sup>2</sup> )	443 ± 332	557 ± 704	114 ± 579	0,35
$AF_{FC}$ (n.u.)	45 ± 15	51 ± 18	6 ± 15	0,07
$BF_{FC}/AF_{FC}$	1,32 ± 0,92	1,38 ± 1,99	-0,06 ± 1,45	0,83
<b>PAS</b>				
$\mu_{PAS}$ (mmHg)	122 ± 15	119 ± 12	-2 ± 10	0,25
$\sigma^2_{PAS}$ (mmHg <sup>2</sup> )	27 ± 19	23 ± 15	-4 ± 19	0,29
$BF_{PAS}$ (mmHg <sup>2</sup> )	7,18 ± 6,32	6,84 ± 6,75	0,33 ± 8,18	0,84

Dados então apresentados em média ± desvio padrão. *p* valor para as comparações entre a LB1 e LB2.

*u.n.* unidades normalizadas,  $\mu_{FC}$  média da frequência cardíaca,  $\sigma^2_{FC}$  variância da frequência cardíaca,  $BF_{FC}$  componente de baixa frequência da frequência cardíaca,  $AF_{FC}$  componente de alta frequência da frequência cardíaca, *PAS* pressão arterial sistólica,  $\mu_{PAS}$  média da pressão arterial sistólica,  $\sigma^2_{PAS}$  variância da pressão arterial sistólica,  $BF_{PAS}$  componente de baixa frequência da pressão arterial sistólica.



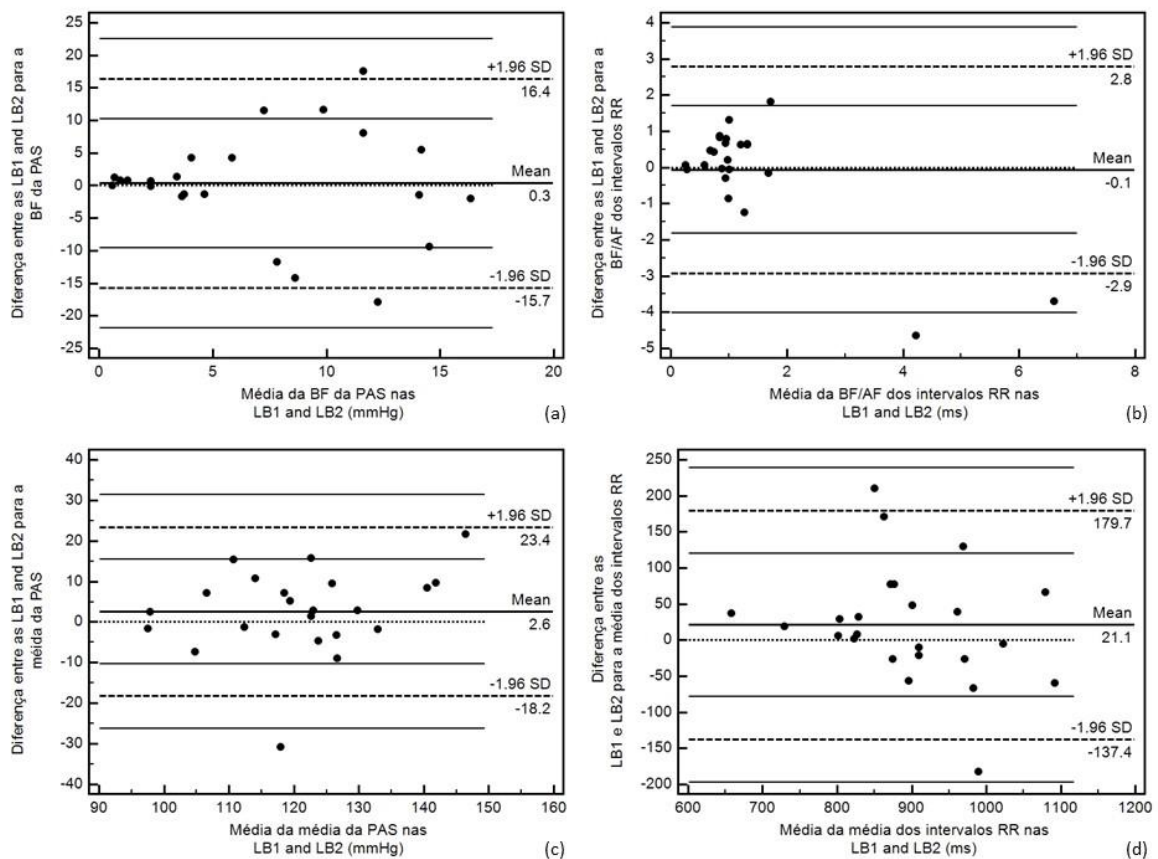
**Tabela 3** Confiabilidade absoluta e relativa dos intervalos RR dos índices da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica (PAS).

Parâmetros	Confiabilidade absoluta		Confiabilidade relativa
	EPM	MMD <sub>95</sub>	Coefficiente de correlação intraclasse (95% IC)
Variabilidade da frequência cardíaca			
$\mu_{FC}$ (ms)	60,16	166,77	0,68 (0,39-0,85)
$\sigma^2_{FC}$ (ms <sup>2</sup> )	1137,46	3152,88	0,44 (0,05-0,71)
BF <sub>FC</sub> (ms <sup>2</sup> )	736,48	2041,43	0,35 (-0,05-0,66)
AF <sub>FC</sub> (ms <sup>2</sup> )	387,63	1074,47	0,44 (0,06-0,72)
AF <sub>FC</sub> (n.u.)	11,74	32,55	0,54 (0,19-0,77)
BF <sub>FC</sub> /AF <sub>FC</sub>	0,95	2,64	0,57 (0,23-0,79)
Variabilidade da PAS			
$\mu_{PAS}$ (mmHg)	7,54	20,92	0,70 (0,86-0,42)
$\sigma^2_{PAS}$ (mmHg <sup>2</sup> )	13,65	37,85	0,36 (-0,03-0,67)
BF <sub>PAS</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	5,73	15,89	0,23 (-0,17-0,58)

Coefficiente de correlação intraclasse  $\geq 0,75$  foi classificado como “excelente confiabilidade”; CCI of 0,4 a 0,74 foi classificado como “boa confiabilidade”, e CCI  $<0,4$  foi classificado como “baixa confiabilidade”. EPM erro padrão da média, MMD<sub>95</sub> mudança mínima detectável, IC intervalo de confiança,  $\mu_{FC}$  média da frequência cardíaca,  $\sigma^2_{FC}$  variância da frequência cardíaca, BF<sub>FC</sub> componente de baixa frequência da frequência cardíaca, AF<sub>FC</sub> componente de alta frequência da frequência cardíaca, PAS pressão arterial sistólica,  $\mu_{PAS}$  média da pressão arterial sistólica,  $\sigma^2_{PAS}$  variância da pressão arterial sistólica, BF<sub>PAS</sub> componente de baixa frequência da pressão arterial sistólica.

A Figura 1 ilustra, por meio do gráfico de Bland-Altman, a concordância entre as avaliações realizadas na LB1 e LB2 para os índices da variabilidade da FC e da PAS. Para as variáveis  $\mu_{FC}$  (Fig. 1a),  $\sigma^2_{FC}$ , BF<sub>FC</sub> (não representada graficamente), e razão BF<sub>FC</sub>/AF<sub>FC</sub> (Fig. 1b), foram encontrados dois valores fora dos limites de concordância de 95%, com viés de 21,1 ms, 128 ms, 37,5 ms<sup>2</sup>, e -0.1, respectivamente. Para a variável AF<sub>FC</sub> em unidades absolutas (não representada graficamente), apenas um valor encontrou-se fora dos limites de concordância de 95% (de 1022,3 a -1250,3), com viés de -114 ms<sup>2</sup>. Já para a

variável  $AF_{FC}$  (un) (não representada graficamente), não foram encontrados valores fora dos limites de concordância de 95% (de 21,1 a -1,96 un) e apresentou viés de -7,9 un. A  $\mu_{PAS}$  (Fig. 1c) e  $\sigma^2_{PAS}$  (não representada graficamente) apresentaram apenas um valor fora dos limites de concordância de 95%, com viés de 2,6 e 4,4  $\text{mmHg}^2$ , respectivamente. Para o índice  $BF_{PAS}$  (Fig. 1d) não foi encontrado nenhum valor fora dos limites de concordância de 95%, com viés de 0,3  $\text{mmHg}^2$ . Portanto, gráficos de Bland-Altman confirmaram que não houve nenhuma mudança sistemática de teste-reteste para as variáveis.



**Fig 1.** Representação do gráfico de Bland-Altman plots da diferença entre a variabilidade dos índices da FC e da pressão arterial sistólica (PAS) obtidas na linha de base 1 (LB1) e na linha de base 2 (LB2). A diferença entre a LB1 e LB2, plotando a diferença da média dos intervalos RR (a), a razão  $BF_{FC}/AF_{FC}$  (b) variabilidade da PAS (c), e o componente de BF da variabilidade da PAS ( $BF_{PAS}$ ) (d). A ausência de mudança sistemática entre as linhas de base é confirmada pela simetria dos dados sobre a linha zero.

### **Confiabilidade dos índices da variabilidade da FC**

A confiabilidade absoluta e relativa dos índices da variabilidade da FC estão apresentadas na Tabelas 3. Foi observada pobre confiabilidade absoluta para os índices da variabilidade da FC, tendo em vista os altos valores de EPM e da  $MMD_{95}$ .

Os resultados do CCI indicaram boa confiabilidade relativa para os índices da variabilidade da FC incluindo  $\mu_{FC}$ ,  $\sigma^2_{FC}$ ,  $AF_{FC}$  ( $ms^2$ ),  $AF_{FC}$  (un) e razão  $BF_{FC}/AF_{FC}$ . Foi observada baixa confiabilidade relativa apenas para  $BF_{FC}$ .

### **Confiabilidade dos índices da variabilidade da PAS**

Pobre confiabilidade absoluta foi observada para os índices da variabilidade da PAS, tendo em vista os altos valores de EPM e da  $MMD_{95}$ .

A variável com melhor confiabilidade absoluta foi a  $\mu_{PAS}$ , sendo a LB2 apenas 1,3 % menor que a LB1. Já a variável com pior confiabilidade absoluta foi a  $BF_{PAS}$ , sendo que a LB2 foi 67,8 % maior que a LB1.

Os parâmetros da variabilidade da PAS revelaram boa confiabilidade para a  $\mu_{PAS}$  (CCI = 0,70). No entanto, a  $\sigma^2_{PAS}$  e o índice  $BF_{PAS}$  apresentaram baixa confiabilidade relativa (CCI = 0,36 e 0,23, respectivamente).

### **Discussão**

O principal resultado deste estudo foi a boa confiabilidade relativa para a maioria dos índices avaliados, especialmente os índices  $BF_{FC}/AF_{FC}$  e  $AF_{FC}$ , que tem grande implicação clínica e tem sido amplamente utilizado em estudos de modulação autonômica cardíaca de pacientes com SFM.

### **Confiabilidade absoluta**

A confiabilidade absoluta revelou grande variabilidade intra-sujeito para os índices da variabilidade da FC e da PAS. Esse achado sugere grande amplitude dos limites que estabelecem a variação mínima para que uma mudança seja considerada clinicamente relevante no retest.

O EPM é considerado o principal índice de confiabilidade absoluta, o qual indica a extensão da variação de determinada variável de desfecho em condição de teste-reteste [17]. Por exemplo, no presente estudo o EPM para a  $\mu_{RR}$  foi de 60 ms. Assim, se um indivíduo apresentar  $\mu_{FC}$  de 1000 ms, pode-se dizer que há 68% de confiança que seus valores reais estarão entre 940 ms e 1060 ms.

Além do EPM, o  $MMD_{95}$ , o qual fornece os limites dentro dos quais uma verdadeira mudança deverá ocorrer no reteste, ao nível de confiança de 95%, também foi calculada [9]. Assim, variações maiores que esses limites indicam que uma mudança real ocorreu. Por exemplo, a  $MMD_{95}$  da  $\mu_{FC}$  foi de 166 ms no presente estudo. Portanto, se um indivíduo apresentar  $\mu_{FC}$  de 1000 ms na linha de base, estamos 95% confiantes de que uma mudança clinicamente relevante ocorreu, caso o indivíduo apresente no reteste valores maiores que 1166 ms ou menores que 834 ms [17].

Os resultados do presente estudo revelaram grande amplitude da  $MMD_{95}$  para os índices da variabilidade da FC e PA, indicando pobre confiabilidade absoluta. Estes resultados concordam com os resultados reportados por Sacre et al. [18], que referiram pobre confiabilidade absoluta para a variabilidade da FC em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2. No entanto, os fatores que contribuem para tais achados em mulheres com SFM não são claros. Uma possível explicação pode ser atribuída ao fato da variabilidade da FC ser inerente as variações psicológicas (e.g. estado de alerta e atividade mental), associadas

ao fato de que pacientes com SFM apresentam períodos de exacerbações da doença, denominadas “*flares*”. Dentre as principais causas de *flares* destacam-se o estresse (e.g. estresse no trabalho, eventos cotidianos, prazos, preocupações familiares, tristeza, etc.), as atividades repetitivas (e.g. atividades laborativas, sociais etc), a má qualidade do sono e as mudanças climáticas [16]. Assim, considerando que esses fatores são subjetivos e de difícil controle, porém inerentes a qualquer indivíduo, eles podem ter contribuído para a pobre confiabilidade absoluta observada no presente estudo.

### **Confiabilidade relativa**

Os resultados do presente estudo revelaram boa confiabilidade relativa para todos os índices da variabilidade da FC e da PAS, com exceção dos índices  $BF_{FC}$ ,  $\sigma^2_{PAS}$  e  $BF_{PAS}$ . Assim, apesar da baixa confiabilidade absoluta, a variabilidade da FC e PAS mostraram ser ferramentas confiáveis para avaliar a função autonômica cardiovascular em mulheres com SFM, particularmente em estudos transversais.

A razão para a baixa confiabilidade relativa dos índices  $BF_{FC}$ ,  $\sigma^2_{PAS}$  e  $BF_{PAS}$  não é clara. Entretanto, estudos prévios também observaram baixa confiabilidade relativa para os índices de  $BF_{FC}$  da variabilidade da FC, apesar da boa confiabilidade para os demais índices [19]. Uma possível explicação para a boa confiabilidade para os índices obtidos nas bandas de AF pode ser atribuída ao fato de estar diretamente relacionadas à respiração, a qual não apresentou alteração significativa entre as LB1 e LB2 (estando sempre entre 12 a 24 rpm). Por outro lado, os índices espectrais na banda de  $BF_{FC}$ , mais associados a modulação simpática, podem ter sido influenciados pelos “*flares*” e pelas flutuações de sintomas somáticos e psicológicos. Indubitavelmente, uma

possível influência dos efeitos centrais associados à dor em pacientes com SFM deve ser considerada. Zamunér et al. [20] mostraram que a intensidade da dor está correlacionada linearmente com os índices  $BF_{FC}/AF_{FC}$  e  $BF_{PAS}$ , sugerindo que quanto maior a atividade simpática para o coração e os vasos, maior a magnitude da dor crônica. No entanto, no presente estudo, as pacientes com SFM não apresentaram diferenças significativas para o questionário QIF e EVA (dor) entre as LB1 e LB2.

### **Conclusão**

Os resultados do presente estudo sugerem que a análise espectral da variabilidade da FC e da PAS em mulheres com SFM apresentaram pobre confiabilidade absoluta, caracterizada pela grande variação de teste-reteste. No entanto, foi encontrada boa confiabilidade relativa para a maior parte dos índices, mostrando que a análise da variabilidade da FC e da PAS é confiável para essa população, principalmente para estudos transversais. Além disso, os achados do presente estudo mostram a importância da realização de mais de uma linha de base em estudos longitudinais.

### **Agradecimentos**

Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), protocolo: #2011/22122-5 e #2013/17504-1 e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), protocolo: 483032/2012-3 e 307187/2013-6.

### **Conformidade com os padrões éticos**

O estudo foi realizado de acordo com a declaração de Helsinki e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (Protocolo número: 112.508). Todos os participantes deram o seu consentimento informado antes da inscrição.

### **Declarações**

Nenhum.

## Referências

1. Martínez-Lavin M, Hermosillo AG, Mendoza C, Ortiz R, Cajigas JC, Pineda C et al (1997) Orthostatic sympathetic derangement in subjects with fibromyalgia. *J Rheumatol* 24:714–718
2. Reyes del Paso GA, Garrido S, Pulgar A, Martín-Vázquez M, Duschek S (2010) Aberrances in autonomic cardiovascular regulation in fibromyalgia syndrome and their relevance for clinical pain reports. *Psychosom Med* 72:462–470
3. Zamunér AR, Forti M, Andrade CP, Avila MA, Silva E (2015). Respiratory sinus arrhythmia and its association with pain in women with fibromyalgia syndrome.[Epub ahead of print]. a.
4. Furlan R, Colombo S, Perego F, Atzeni F, Diana A, Barbic F et al (2005) Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 32:1787–1793
5. Zamunér AR, Porta A, Andrade CP, Marchi A, Forti M, Furlan R (2015) Cardiovascular control in women with fibromyalgia syndrome: do casual methods provide non redundant information compared to more traditional approaches?. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Epub ahead of print]. c.
6. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ (1981) Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213:220–222
7. Figueroa A, Kingsley JD,McMillan V, Panton LB (2008) Resistance exercise training improves heart rate variability in women with fibromyalgia. *Clin Physiol Funct Imaging* 28:49–54
8. Zamunér AR, Andrade CP, Forti M, Marchi A, Milan J, Avila M (2015) Effects of a hydrotherapy programme on symbolic and complexity dynamics of heart rate variability and aerobic capacity in fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol* 33:73–81 b
9. Pinna G, Maestri R, Torunski A, Danilowicz-Szymanowicz L, Szwoch D, Rovere L (2007) Heart rate variability measures: a fresh look at reliability. *Clin Sci* 113:131–140
10. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 33:160–172
11. Porta A, Faes L, Bari V, Marchi A, Bassani T, Nollo G (2014) Effect of age on complexity and causality of the cardiovascular control: comparison between model-based and model-free approaches. *PLoS One* 24:1–14



12. Akaike HA (1974) New look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control* 19:716–723
13. Barbic F, Perego F, Canesi M, Gianni M, Biagiotti S, Costantino G (2007) Early abnormalities of vascular and cardiac autonomic control in Parkinson's disease without orthostatic hypotension. *Hypertension* 49:120–126
14. Furlan R, Porta A, Costa F, Tank J, Baker L, Schiavi R, Robertson D, Malliani A, Mosqueda-Garcia R (2000) Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. *Circulation* 29:886–892
15. Bland JM, Altman DG (1999) Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 8:135–160
16. Vincent A, Whipple MO, Rhudy LM (2015) Fibromyalgia flares: a qualitative analysis. *Pain Med* 13:1–6
17. Carbonell-Baeza A, Álvarez-Gallardo IC, Segura-Jiménez V, Castro-Piñero J, Ruiz JR, Delgado-Fernández M (2014) Reliability and feasibility of physical fitness tests in female fibromyalgia patients. *Int J Sports Med* 36:157–162
18. Sacre JW, Jellis CL, Marwick TH, Coombes JS (2011) Reliability of heart rate variability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Med* 29:e33–e40
19. Kobayashi H, Park BJ, Miyazaki Y (2012) Normative references of heart rate variability and salivary alpha-amylase in a healthy young male population. *J Physiol Anthropol* 31:9
20. Zamuner AR, Barbic F, Dipaola F, Bulgheroni M, Diana A, Atzeni F (2015) Relationship between sympathetic activity and pain intensity in fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 33:53–57

## APÊNDICE II

### 4. ESTUDO II

(Versão em português apresentada nas normas da revista submetida)

---

**Controle autonômico cardiovascular e sensibilidade barorreflexa após o treinamento físico aquático em mulheres com fibromialgia: estudo clínico randomizado controlado**

**Autores:** Carolina Pieroni Andrade, Antonio Roberto Zamunér, Meire Forti, Alberto Porta, Andrea Marchi, Raffaello Furlan, Franca Barbic, Aparecida Maria Catai, Ester da Silva

**Periódico:** Manuscrito submetido na revista *Brasilian Journal of Rheumatology* (Fator de Impacto: 1,17). ANEXO III.

## RESUMO

**Objetivo.** Avaliar o efeito do treinamento físico aquático (TFA) no controle autonômico cardiovascular e na sensibilidade barorreflexa (SBR) em mulheres com síndrome fibromiálgica (SFM).

**Métodos.** Cinquenta e quatro mulheres com SFM foram distribuídas aleatoriamente em grupo treinado (GT=27) ou grupo controle (GC=27). O GT foi submetido a um programa de TFA, realizado duas vezes por semana, durante 16 semanas. Nenhum tipo de treinamento físico foi realizado pelo GC no mesmo período. Com base no batimento a batimento, nós registramos a frequência cardíaca (RR), a pressão arterial sistólica (PAS), a atividade respiratória (RESP) e computamos os índices autonômicos cardíacos e a SBR na postura supina e durante a mudança ortostática ativa.

**Resultados.** Após o TFA, na postura supina, o GT apresentou o perfil autonômico cardiovascular caracterizado por altos valores de  $AF_{RR}$  (u.n.) ( $p=0,01$ ) e baixos valores de  $BF_{RR}/AF_{RR}$  ( $p=0,03$ ) e  $BF_{PAS}$  ( $p=0,04$ ) comparado ao GC. Além disso, os índices da SBR resultaram em aumento no GT comparado ao GC na postura supina ( $p=0,05$ ) e durante a mudança ortostática ativa.

**Conclusão.** Dezesesseis semanas de TFA com intensidades padronizadas, foi efetivo em produzir mudança no controle autonômico cardiovascular no sentido de aumentar a modulação vagal cardíaca e reduzir a modulação simpática cardiovascular, além de aumentar a SBR.

## Introdução

A síndrome fibromiálgica (SFM) é caracterizada por dor crônica generalizada e/ou múltiplos *tender points* a exame<sup>1</sup>, associado com outros sintomas como fadiga, perda ou distúrbios do sono (despertar não reparador), rigidez, depressão, e problemas cognitivos.<sup>2</sup> Finalmente, a intolerância ortostática com alta prevalência de síncope e pré síncope presentes em pacientes com SFM pioram a qualidade de vida geral e impacta negativamente a performance no trabalho.<sup>3</sup>

Além disso, pacientes com SFM apresentam alterações do controle autonômico cardiovascular, evidenciadas tanto em repouso, quanto em resposta ao estímulo ortostático.<sup>4-8</sup> Em repouso, pacientes com SFM são caracterizados por prevalência na modulação simpática cardíaca,<sup>8,9-11</sup> e baixa sensibilidade barorreflexa (SBR).<sup>8</sup> Durante o estímulo ortostático, pacientes com SFM apresentam limitado aumento da atividade simpática direta aos vasos e reduzida retirada vagal.<sup>9</sup> Além disso, comprometimento na SBR tem sido descritos em pacientes com SFM, durante o estímulo ortostático<sup>8</sup> e doloroso.<sup>6</sup> Tais condições podem gerar importantes repercussões clínicas como a hipotensão ortostática e intolerância ortostática frequentemente caracterizadas por exagerada taquicardia ortostática,<sup>4,9,10</sup> comprometendo significativamente a qualidade de vida desses pacientes.

Tem sido hipotetizado que o desarranjo autonômico cardiovascular em pacientes com SFM pode estar associado ao descondicionamento físico.<sup>12</sup> Partindo desse pressuposto, alguns estudos têm buscado avaliar o efeito do tratamento não farmacológico, como o exercício físico, sobre a função autonômica cardíaca desses pacientes e sua relação com as manifestações

clínicas.<sup>13,14</sup> Dentre as intervenções propostas se destacam os exercícios aeróbios e a hidroterapia,<sup>13-21</sup> os quais foram efetivos em melhorar a função autonômica cardíaca, a aptidão física e sintomas como dor, fadiga, número de *tender points* ativos e qualidade de vida.<sup>13,17,20,22</sup> No entanto, ainda são incipientes os ensaios clínicos controlados randomizados para avaliar a efetividade de um protocolo de treinamento físico aquático (TFA) sobre o controle autonômico cardiovascular e a SBR.

No presente estudo, nós testamos a hipótese de que o TFA poderá reduzir a predominância simpática cardiovascular comumente descrito em pacientes com SFM na posição supina e melhorar a resposta autonômica cardiovascular ao estímulo gravitacional pelas mudanças dos mecanismos barorreflexo que controlam o sistema cardiovascular.

## **Métodos**

### *Desenho do estudo e participantes*

Este estudo foi um ensaio clínico randomizado controlado realizado no XXXXXXXX. As participantes foram recrutadas por meio de cartazes e panfletos distribuídos em pontos estratégicos da cidade (clínicas e consultórios de reumatologia, ortopedia e fisioterapia) entre Dezembro de 2013 e Dezembro de 2014. Cento e vinte mulheres com diagnóstico clínico de SFM foram entrevistadas, sendo que 54 foram consideradas elegíveis e aceitaram participar do estudo. Todas as participantes deveriam apresentar diagnóstico clínico de SFM, realizado por um médico reumatologista, de acordo com os critérios estabelecidos pelo *American College of Rheumatology*.<sup>1,2</sup> As participantes tinham idade entre 30-60 anos e baixo nível de atividade física segundo o Questionário Internacional de atividades física. Critérios de exclusão: Pacientes

que apresentavam doenças sistêmicas não controladas (e.g., diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica), alterações musculoesqueléticas que poderiam interferir diretamente nas avaliações (e.g., doenças articulares em níveis avançados), presença de infecções e quaisquer outras doenças reumáticas (por exemplo, osteoartrite, doença do tecido conjuntivo, artrite reumatóide) foram excluídas no estudo. Além disso, foram excluídas as voluntárias que faziam uso de estrogênio ou progesterona. Nenhuma das participantes ingeriram qualquer medicação que pudesse alterar a atividade autonômica pelo menos 4 semanas antes do estudo.

A randomização foi realizada por meio de uma sequência numérica com uma proporção de 1:1, gerada de forma aleatória a partir do website <http://www.randomization.com>, por uma pessoa não envolvida no estudo. Os números de alocação foram colocados sequencialmente em envelopes opacos, selado, pela mesma pessoa que gerou a sequência numérica. Assim, as participantes envolvidas no estudo foram distribuídas aleatoriamente em grupo treinado (GT, n= 27), que receberam o TFA, ou grupo controle (GC= 27), que receberam orientações para a manutenção das atividades diárias.

Todas as participantes leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes da participação no estudo, o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (número protocolo 112.508) e registrado no ClinicalTrials.gov sob o número NTC01839305.

#### *Procedimentos experimentais e variáveis registradas*

Após as avaliações de linha de base, uma pessoa não envolvida no estudo e cega à informação das pacientes realizou a randomização e forneceu aos pesquisadores a alocação das voluntárias.

Os procedimentos experimentais, as variáveis registradas e a capacidade funcional aeróbia, avaliada a partir do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) já foram descritos anteriormente.<sup>33</sup> Após 16 semanas (PÓS), o protocolo experimental, realizado antes do tratamento, foi repetido

### **1. Análise espectral da variabilidade dos RR e da PAS**

A metodologia autorregressiva para análise espectral das variabilidades dos RR, PAS e RESP já foram descritas anteriormente.<sup>24</sup> Os dois principais componentes oscilatórios das séries dos intervalos RR com uma frequência central, uma em alta frequência ( $AF_{RR}$ ; acima de 0,14 Hz), é um índice eferente da modulação vagal cardíaca, o segundo é de baixa frequência ( $BF_{RR}$ ; entre 0,04 e 0,14 Hz), é um índice que predominantemente reflete a modulação eferente simpática cardíaca.<sup>25</sup>  $AF_{RR}$  e  $BF_{RR}$  foram expressos em unidades absolutas e unidades normalizadas (u.n.).<sup>25</sup> A razão  $BF_{RR}/AF_{RR}$  é um índice instantâneo da modulação simpatovagal de descarga no nodo sinu-atrial.<sup>25-27</sup> O componente oscilatório obtido a partir da variabilidade da PAS ( $BF_{PAS}$ ; entre 0,04 e 0,14 Hz), expresso em unidades absolutas, é um índice da modulação simpática vasomotora. De acordo com Andrade *et al.*,<sup>28</sup> os índices espectrais são confiáveis para avaliar o controle autonômico cardiovascular em mulheres com SFM.

### **2. Avaliação da sensibilidade barorreflexa (SBR) e análise da causalidade**

#### **2.1. Avaliação da SBR no domínio do tempo**

A avaliação da SBR no domínio do tempo baseada na detecção de sequências espontâneas.<sup>8,29</sup> A identificação das sequências barorreflexas foram definidas de 3 ou mais valores de intervalos RR e PAS que apresentaram

aumentos (sequências positivas) ou reduções (sequências negativas) simultâneas, detectadas nas séries dos RR e PAS. A SBR computada pela técnica de sequências barorreflexas foi representada como  $\alpha_{SEQ}$ .

## 2.2. Avaliação da SBR no domínio da frequência

A SBR foi estimada pelo índice  $\alpha_{BF}$ , pela raiz quadrada da razão entre a potência do componente espectral da BF dos intervalos RR e variabilidade da PAS. Similarmente, o índice  $\alpha_{AF}$  foi calculado com a raiz quadrada da razão entre a potência do componente espectral da AF dos intervalos RR e variabilidade da PAS.<sup>30</sup> Para estimação confiável da SBR, como função de coerência ao quadrado ( $K^2$ ) > 0,5 entre os componentes oscilatórios das variabilidades dos RR e PAS respectivamente nas bandas de BF e AF foram verificadas.<sup>30</sup>

## 2.3. SBR e ganho da via mecânica de feedforward calculados pelo *model-based causal closed loop*

De acordo com Porta *et al.*,<sup>31</sup> o modelo da estimação da SBR e o ganho da via mecânica de *feedforward* descreve a relação em circuito fechado entre as séries temporais dos RR e da PAS, considerando os efeitos da RESP em ambas as séries.<sup>31</sup> Resumidamente, o método *model-based causal closed loop* observa a resposta da relação entre PAS e RR induzida por uma rampa artificial unitária da PAS. O *slope* correspondente ao incremento dos RR foi considerado como estimativa da SBR, indicado por  $\alpha_{CL}$ . Valores maiores que 0 ocorrem quando a variação RR tem o mesmo sinal da variação da PAS, o que é esperado quando se tem um mecanismo barorreflexo ativo. Por outro lado, valores menores que 0 ocorrem somente no caso de ativação de mecanismos não barorreflexos. O valor do primeiro coeficiente de regressão no sentido causal dos RR para PAS foi



considerado como índice de quantificação do ganho da via mecânica de *feedforward* do RR para PAS, indicado como  $K_{CL}$ .<sup>31</sup>

#### 2.4. Índices de causalidade de Granger

A abordagem da causalidade de Granger<sup>8,31,32</sup> foi utilizada para avaliar, por meio do cálculo da razão de causalidade (RC), a força da relação causal da PAS para os RR ( $RC_{PAS \rightarrow RR}$ ) via de *feedback* barorreflexa, dos RR para a PAS ( $RC_{RR \rightarrow PAS}$ ) via mecânica de *feedforward*. A força da relação causal de RESP para a PAS ( $RC_{RESP \rightarrow PAS}$ ) e da RESP para os RR ( $RC_{RESP \rightarrow RR}$ ) foram computadas como índices dos acoplamentos vaso-respiratório e cardio-respiratório. Estas abordagens<sup>8,31,32</sup> sugerem que a PAS causa RR (i.e., a série da PAS tem uma relação causal que influencia a variação dos RR) se a dinâmica RR pode ser melhor predita em  $\Omega = \{RR, PAS, RESP\}$  do que em  $\Omega$  após exclusão da PAS (i.e.,  $\Omega \setminus PAS = \{RR, RESP\}$ ).<sup>33</sup> A quantificação da relação causal no sentido dos RR para a PAS foi obtida simplesmente revertendo os papéis entre RR e PAS. A inclusão da RESP no conjunto de séries é necessária para avaliar a relação causal entre RR e PAS, uma vez que a RESP afeta tanto a PAS como os RR.<sup>8,31,32</sup> Uma abordagem semelhante foi avaliada para derivar índices dos acoplamentos vaso-respiratórios e cardio-respiratórios, pelo modelamento da relação da RESP para PAS e RR respectivamente. Os marcadores da RC não apresentam dimensões. Quanto mais negativo o índice, maior a contribuição da causa na predição do efeito, mais importante é o envolvimento do mecanismo de controle na modificação da variável alvo.

### 3. Programa de Treinamento Físico Aquático individualizado (TFA)

O programa de TFA foi realizado em piscina aquecida ( $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ). O protocolo foi composto por 32 sessões de 45 min, duas vezes por semana (dias

alternados) durante 16 semanas. As sessões foram realizadas em grupos de até 5 mulheres e foram supervisionadas por três fisioterapeutas. O protocolo já foi descrito anteriormente.<sup>23</sup>

A pressão arterial (PA) braquial, a frequência cardíaca (FC) (monitor Polar® modelo FT1, Electro Oy, Finlândia) e a percepção subjetiva do esforço (PSE) (Borg CR-10) foram avaliadas durante cada sessão do TFA.

#### *Análise estatística*

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado utilizando o software GPower (versão 3.1), com base em um estudo piloto (n=10). Para a análise, foi considerada a variável  $\alpha_{SEQ}$  da SBR com tamanho de efeito = 0,74. Para um nível de significância de 5% e *power* de 80% foram sugeridos 20 participantes em cada grupo.

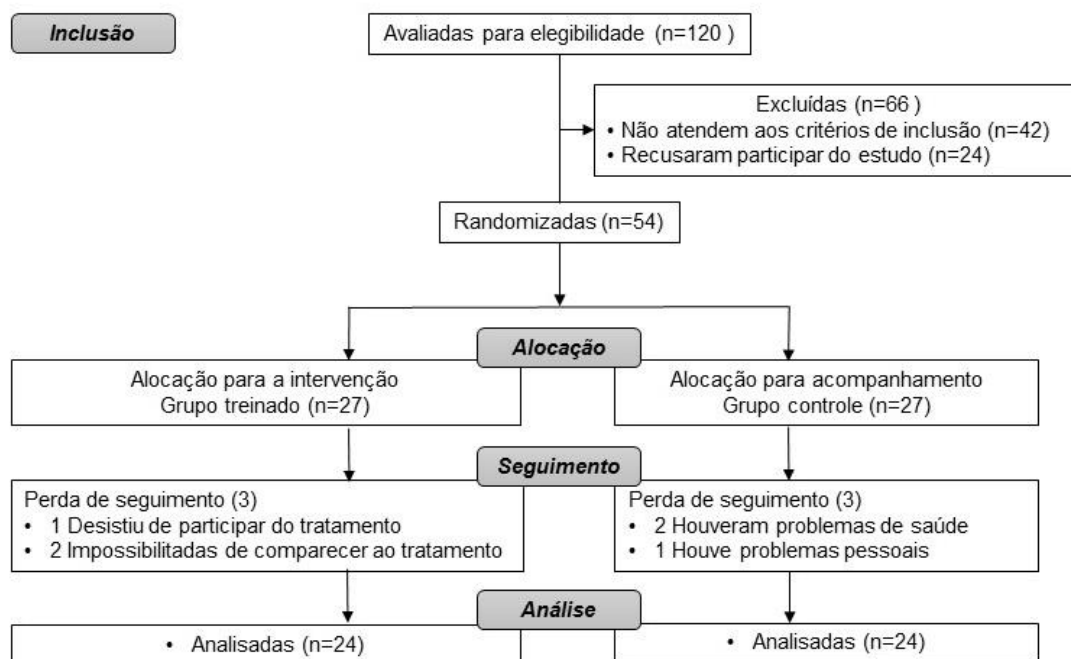
Para avaliar a distribuição dos dados foi aplicado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Foi utilizado o Teste T de *Student* para amostras independentes para as comparações intergrupos (GC x GT) relacionadas às variáveis hemodinâmicas e idade. O teste de qui quadrado foi utilizado para analisar a diferença entre os grupos relacionada à proporção das medicações. Para as comparações intragrupos (i.e. linha de base x PÓS e postura supina x ortostática) foi utilizado o Teste T de *Student* para amostras pareadas. As análises foram realizadas no software SPSS versão 20.0. O nível de significância foi estabelecido em 5%.

## **Resultados**

### *Participantes e características basais*

A Figura 1 apresenta o fluxograma das pacientes ao longo do estudo. Cinquenta e quatro mulheres foram consideradas elegíveis e concordaram

participar do estudo. Três voluntárias do GT desistiram de participar do TFA e 3 voluntárias do GC não quiseram realizar as reavaliações. Assim, 24 mulheres do GT e 24 mulheres do GC completaram todas as etapas do estudo.



**Fig. 1:** Fluxograma das pacientes que participaram do estudo. GC= grupo controle; GT= grupo treinado.

Os dados referentes à Idade, variáveis antropométricas, clínicas, hemodinâmicas e parâmetros respiratórios das participantes estão apresentados na Tabela 1. Nenhuma diferença significativa foi observada entre o GT e GC referente à idade, índice de massa corpórea (IMC), número de mulheres na pós-menopausa, tempo do diagnóstico, escala visual analógica referente à dor (EVA dor), número de *tender points* ativos, limiar de dor à pressão, medicamentos, RR, PAS, PA diastólica (PAD) e respiração obtidas na linha de base ( $p>0,05$ ).

Os dados clínicos concordam com os critérios para a classificação da SFM estabelecidos pelo American College of Rheumatology,<sup>1,2</sup> nos quais incluem dor generalizada, observada pelos altos scores da EVA dor e baixo limiar de dor à pressão, em combinação com hipersensibilidade (LDP < 4kgf) em 11 ou mais dos 18 *tender points*.<sup>1</sup>

**Tabela 1:** Idade, variáveis antropométricas, clínicas, hemodinâmicas e respiratória em repouso do grupo controle (GC) e grupo treinado (GT). Os dados estão apresentados em  $\pm$  DP, ou contagem (porcentagem).

	GC (N=24)	GT (N=24)
<b>Idade (anos)</b>	46 $\pm$ 8	48 $\pm$ 8
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	28 $\pm$ 4	27 $\pm$ 3
<b>Pós menopausa (n / %)</b>	4 (16)	5 (20)
<b>Duração do diagnóstico (anos)</b>	10 $\pm$ 6	10 $\pm$ 5
<b>EVA dor, (0-10 cm)</b>	5,8 $\pm$ 2,8	5,4 $\pm$ 2,1
<b>Tender points</b>	17,1 $\pm$ 2,0	17,3 $\pm$ 1,8
<b>Limiar de dor à pressão (kg/cm<sup>2</sup>)</b>	2,1 $\pm$ 0,6	2,1 $\pm$ 0,6
<b>Medicações</b>		
<b>Ansiolíticos (n/%)</b>	2 (7)	3 (11)
<b>Antidepressivos (n/%)</b>	10 (37)	8 (29)
<b>AF (n/%)</b>	16 (59)	16 (59)
<b>RR (ms)</b>	865 $\pm$ 83	870 $\pm$ 112
<b>PAS (mmHg)</b>	125,8 $\pm$ 23	125,3 $\pm$ 19
<b>PAD (mmHg)</b>	78 $\pm$ 9	77 $\pm$ 6
<b>Resp (ciclos/min)</b>	18 $\pm$ 2	18 $\pm$ 2

IMC: índice de massa corpórea; VAS= escala visual analógica;(\*), AF: drogas anti-inflamatórias; AN: drogas analgésicas; RM: drogas relaxante muscular; RR= intervalo RR; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; Resp= respiração.

#### *Efeitos do TFA no controle autonômico cardiovascular na postura supina*

Variações nos índices do controle autonômico cardiovascular observados a partir do Pré para Pós na postura supina do GT e GC estão apresentadas na tabela 2(a). Nota-se que o TFA induziu um significativo aumento no índice normalizado da modulação vagal cardíaca (AF<sub>RR</sub> u.n.; p = 0,01) e significativa redução do índice da modulação simpato-vagal (BF<sub>RR</sub>/AF<sub>RR</sub>, p = 0,03)

comparado ao GC que permaneceram sem treinamento. Além disso, o GT apresentou significativa redução do índice do controle vasomotor simpático ( $BF_{PAS}$ ,  $p = 0,04$ ) comparado ao GC.

**Tabela 2a:** Variações da linha de base (PRÉ) para pós 16 semanas (PÓS) dos índices do controle autonômico cardiovascular da postura supina do grupo treinado (GT) e do grupo controle (GC). Dados expressos em média  $\pm$  DP.

	Supino	
	GC $\Delta$ (PÓS-PRÉ)	GT $\Delta$ (PÓS-PRÉ)
<b>RR</b>		
$\mu_{RR}$ (ms)	-29,8 $\pm$ 90,2	7,8 $\pm$ 98,2
$\sigma^2_{RR}$ (ms <sup>2</sup> )	51,8 $\pm$ 86,6	220,2 $\pm$ 101,3
$BF_{RR}$ (ms <sup>2</sup> )	46,9 $\pm$ 458,8	-225,3 $\pm$ 720,1
$BF_{RR}$ (u.n.)	-1,8 $\pm$ 25,7	-15,6 $\pm$ 31,4
$AF_{RR}$ (ms <sup>2</sup> )	24,8 $\pm$ 286,9	150,4 $\pm$ 510,8
$AF_{RR}$ (u.n.)	-2,9 $\pm$ 21,0	16,1 $\pm$ 30,7*
$AF_{freq}$ (Hz)	0,00 $\pm$ 0,04	0,00 $\pm$ 0,16
$BF_{RR}/AF_{RR}$	1,06 $\pm$ 4,51	-1,19 $\pm$ 1,82*
<b>PAS</b>		
$\mu_{PAS}$ (mmHg)	-5,7 $\pm$ 21,4	-4,9 $\pm$ 15,4
$\sigma^2_{PAS}$ (mmHg <sup>2</sup> )	2,6 $\pm$ 35,7	1,5 $\pm$ 15,9
$BF_{PAS}$ (mmHg <sup>2</sup> )	-1,12 $\pm$ 14,7	-2,03 $\pm$ 7,61*

\*  $p < 0,05$ . Supino= postura supina; GC= grupo controle; GT= grupo treinado; RR= intervalo RR;  $\mu_{RR}$ = média dos intervalos RR;  $\sigma^2_{RR}$ = variância dos intervalos RR; BF= componente de baixa frequência; u.n.= unidades normalizadas; AF= componente de alta frequência; PAS= pressão arterial sistólica;  $\mu_{PAS}$ = média da PAS;  $\sigma^2_{PAS}$ = variância da PAS.

#### *Efeitos do TFA na Sensibilidade Barorreflexa e nos Índices da Causalidade na postura supina*

As mudanças dos índices da SBR na postura supina do GT e GC observados a partir do Pré para o Pós, estão apresentados na tabela 2 (b). O GT apresentou aumento do índice  $\alpha_{SEQ}$  comparado ao GC ( $p = 0,05$ ). Não foram observadas diferenças significantes para outros índices da SBR e da causalidade.

**Tabela 2b:** Variações da linha de base (PRÉ) para pós 16 semanas (PÓS) dos índices da sensibilidade barorreflexa (SBR) da postura supina do grupo treinado (GT) e do grupo controle (GC). Dados expressos em média  $\pm$  DP.

	Supina	
	GC $\Delta$ (PÓS-PRÉ)	GT $\Delta$ (PÓS-PRÉ)
<b>SBR</b>		
$\alpha_{BF}$ (ms/mmHg)	-1,20 $\pm$ 5,64	0,44 $\pm$ 8,50
$\alpha_{AF}$ (ms/mmHg)	1,20 $\pm$ 6,04	4,16 $\pm$ 10,47
$\alpha_{SEQ}$ (ms/mmHg)	-2,67 $\pm$ 8,62	1,81 $\pm$ 8,81*
$\alpha_{CL}$ (ms/mmHg)	-0,24 $\pm$ 5,08	-0,08 $\pm$ 4,11
$K_{CL}$ (mmHg/s)	6,47 $\pm$ 19,25	-4,04 $\pm$ 23,10
$RC_{RR \rightarrow PAS}$	0,00 $\pm$ 0,21	-0,07 $\pm$ 0,34
$RC_{PAS \rightarrow RR}$	-0,01 $\pm$ 0,45	-0,03 $\pm$ 0,55
$RC_{RESP \rightarrow RR}$	0,00 $\pm$ 0,15	0,01 $\pm$ 0,30
$RC_{RESP \rightarrow PAS}$	0,02 $\pm$ 0,14	0,02 $\pm$ 0,22

\*  $p < 0,05$ . Supina= posição supina; GC = grupo controle; GT = grupo treinado; SBR= sensibilidade barorreflexa;  $\alpha_{BF}$ = SBR estimada pelo método spectral na banda de baixa frequência;  $\alpha_{HF}$ = SBR estimada pelo método spectral na banda de alta frequência;  $\alpha_{SEQ}$ = SBR estimada pelo método de sequência;  $\alpha_{LF}$ = SBR estimada pelo método spectral na banda de baixa frequência;  $\alpha_{CL}$ = SBR estimada pelo método *model-based closed-loop*;  $K_{CL}$ = ganho da via mecânica de *feedforward*;  $CR_{RR \rightarrow PAS}$ = razão de causalidade da série de intervalos RR para a série de pressão arterial sistólica (PAS);  $CR_{PAS \rightarrow RR}$ = razão de causalidade da série de PAS para a série de intervalos RR;  $CR_{RESP \rightarrow RR}$ = razão de causalidade da RESP para a série de intervalos RR;  $CR_{RESP \rightarrow PAS}$ = razão de causalidade da RESP para a série da PAS.

**Efeitos do TFA na resposta autonômica cardiovascular ao estímulo ortostático**

Nas tabelas 3a e 3b, estão apresentadas as mudanças dos índices autonômico cardiovascular induzido pelo estímulo ortostático no Pré e Pós no GT e GC respectivamente. Como esperado, nenhuma diferença significativa foi observado nos índices autonômico cardiovascular durante o ortostatismo antes e após as 16 semanas de *follow-up* no GC. Ao contrário, no Pós, o GT apresentou maior redução do índice de modulação vagal cardíaca ( $AF_{RR}$  u.n.;  $p = 0,05$ ) e significativo aumento do índice de modulação simpática cardíaca ( $BF_{RR}$  u.n.;  $p < 0,01$ ) durante o ortostatismo comparado ao Pré.

**Tabela 3a:** Variações dos índices do controle autonômico cardiovascular da postura supina para a postura ortostática do grupo treinado (GT) na linha de base (PRÉ) e após 16 semanas (PÓS). Dados expressos em média  $\pm$  DP.

	GT	
	PRÉ $\Delta$ (ORTO-SUPINO)	PÓS $\Delta$ (ORTO-SUPINO)
<b>RR</b>		
$\mu_{RR}$ (ms)	-110,1 $\pm$ 126,1	-100,0 $\pm$ 60,7
$\sigma^2_{RR}$ (ms <sup>2</sup> )	-374,6 $\pm$ 676,5	-416,9 $\pm$ 897,3
<b>BF<sub>RR</sub></b> (ms <sup>2</sup> )	-250,2 $\pm$ 616,4	-16,6 $\pm$ 335,8
<b>BF<sub>RR</sub></b> (u.n.)	4,3 $\pm$ 26,0	21,0 $\pm$ 37,3*
<b>AF<sub>RR</sub></b> (ms <sup>2</sup> )	-204,2 $\pm$ 292,1	-359,9 $\pm$ 315,5
<b>AF<sub>RR</sub></b> (u.n.)	-9,4 $\pm$ 21,4	-29,0 $\pm$ 27,3*
<b>AF<sub>freq</sub></b> (Hz)	-0,01 $\pm$ 0,05	0,02 $\pm$ 0,20
<b>BF<sub>RR</sub>/AF<sub>RR</sub></b>	1,21 $\pm$ 2,42	3,48 $\pm$ 5,36
<b>PAS</b>		
$\mu_{PAS}$ (mmHg)	-3,2 $\pm$ 13,6	2,8 $\pm$ 42,3
$\sigma^2_{PAS}$ (mmHg <sup>2</sup> )	5,4 $\pm$ 23,7	1,45 $\pm$ 24,9
<b>BF<sub>PAS</sub></b> (mmHg <sup>2</sup> )	6,6 $\pm$ 12,2	9,4 $\pm$ 17,3

\* p < 0,05. GT= grupo treinado; ORTO= postura ortostática; SUPINO= posição supina; RR= intervalo RR;  $\mu_{RR}$ = média dos intervalos RR;  $\sigma^2_{RR}$ = variância dos intervalos RR; BF= componente de baixa frequência; u.n.= unidades normalizadas; AF= componente de alta frequência; PAS= pressão arterial sistólica;  $\mu_{PAS}$ = média da PAS;  $\sigma^2_{PAS}$ = variância da PAS.

**Tabela 3b:** Variações dos índices do controle autonômico cardiovascular da postura supina para a postura ortostática do grupo controle (GC) na linha de base (PRÉ) e após 16 semanas (PÓS). Dados expressos em média  $\pm$  DP.

	GC	
	PRÉ $\Delta$ (ORTO-SUPINO)	PÓS $\Delta$ (ORTO-SUPINO)
<b>RR</b>		
$\mu_{RR}$ (ms)	-90,19 $\pm$ 88,6	-93,7 $\pm$ 115,6
$\sigma^2_{RR}$ (ms <sup>2</sup> )	-347,4 $\pm$ 699,6	-370,6 $\pm$ 982,6
<b>BF<sub>RR</sub></b> (ms <sup>2</sup> )	-66,8 $\pm$ 340,7	-104 $\pm$ 524,7
<b>BF<sub>RR</sub></b> (u.n.)	3,0 $\pm$ 24,9	6,6 $\pm$ 30,5
<b>AF<sub>RR</sub></b> (ms <sup>2</sup> )	-155,7 $\pm$ 228,4	-204,8 $\pm$ 324,2
<b>AF<sub>RR</sub></b> (u.n.)	-6,32 $\pm$ 22,9	-10,1 $\pm$ 17,4
<b>AF<sub>freq</sub></b> (Hz)	0,00 $\pm$ 0,04	0,00 $\pm$ 0,04
<b>BF<sub>RR</sub>/AF<sub>RR</sub></b>	0,83 $\pm$ 2,31	0,86 $\pm$ 5,9
<b>PAS</b>		
$\mu_{PAS}$ (mmHg)	2,48 $\pm$ 28,4	1,54 $\pm$ 13,1
$\sigma^2_{PAS}$ (mmHg <sup>2</sup> )	4,03 $\pm$ 21,3	-3,8 $\pm$ 39,4
<b>LF<sub>PAS</sub></b> (mmHg <sup>2</sup> )	4,96 $\pm$ 18,0	2,26 $\pm$ 17,0

\* p < 0,05. GC= grupo controle; ORTO= postura ortostática; SUPINO= posição supina; \* p < 0,05. Supino= postura supina; GC= grupo controle; GT= grupo treinado; RR= intervalo RR;  $\mu_{RR}$ = média

dos intervalos RR;  $\sigma^2_{RR}$ = variância dos intervalos RR; BF= componente de baixa frequência; u.n.= unidades normalizadas; AF= componente de alta frequência; PAS= pressão arterial sistólica;  $\mu_{PAS}$ = média da PAS;  $\sigma^2_{PAS}$ = variância da PAS.

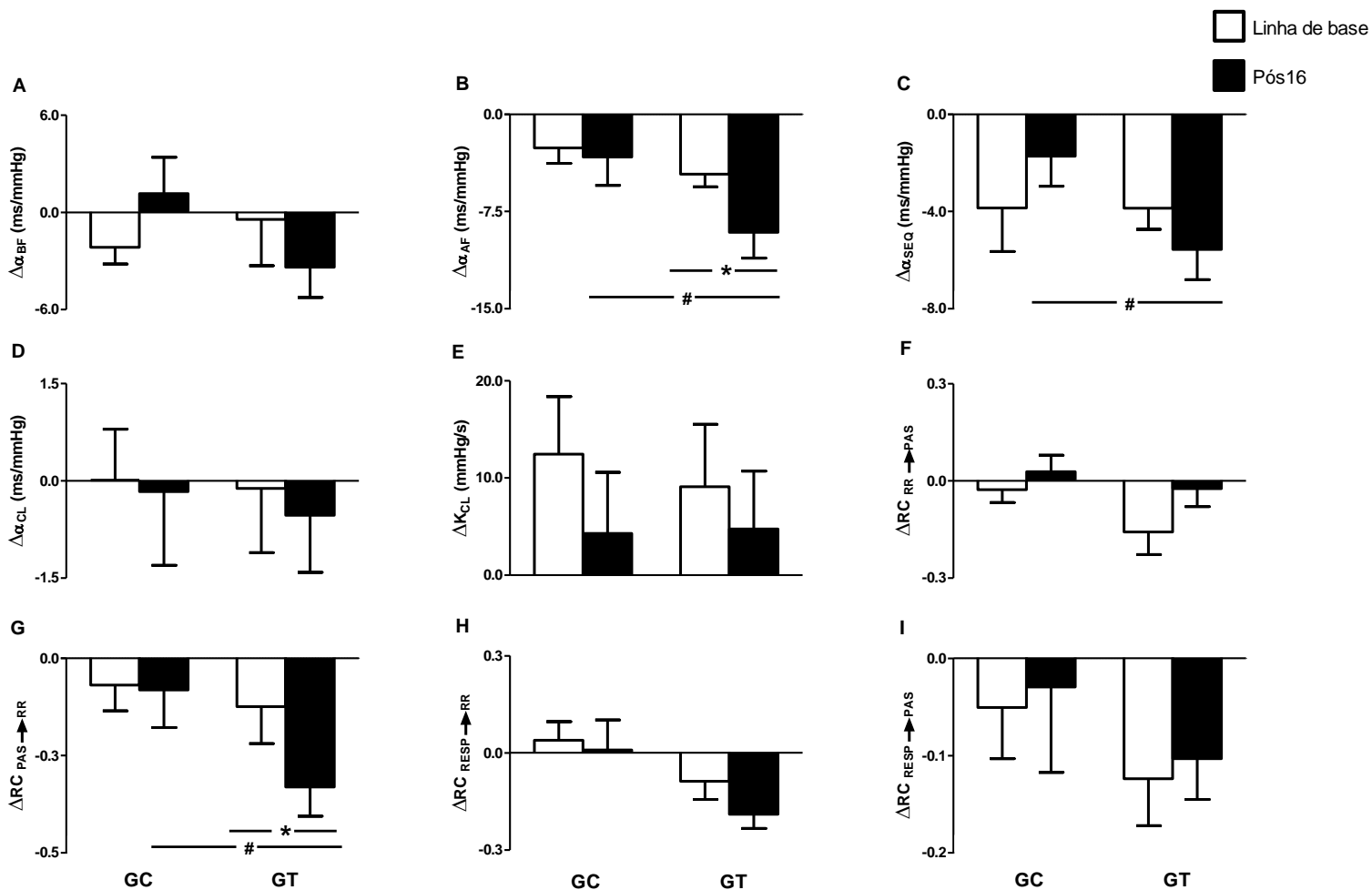
### *Efeitos do TFA na SBR e nos índices da Causalidade durante o estímulo ortostático*

Na figura 2, estão apresentadas as mudanças da SBR e dos índices da causalidade a partir da postura supina para a ortostática ativa do GT e do GC. No Pós, o GT apresentou maior redução dos valores do índice  $\alpha_{BF}$  a partir da postura supina para a ortostática ativa comparado ao Pré, embora não seja significativo (Figura 2A). No GC não houve mudanças no índice  $\alpha_{BF}$ , mas um inesperado discreto aumento a partir da postura supina para a ortostática ativa foi observado no Pós comparado ao Pré. Além disso, no Pós, o GT apresentou uma esperada redução do índice  $\alpha_{AF}$  durante o ortostatismo e a redução dos valores do índice  $\alpha_{AF}$  foi observada a partir da postura supina para a ortostática e entre Pré e Pós no GC (Figura 2B).

Da mesma forma que o observado para o índice  $\alpha_{AF}$ , o GT, como esperado, apresentou redução do  $\alpha_{SEQ}$  durante o ortostatismo no Pós, sendo parcialmente restaurado, e a redução do  $\alpha_{SEQ}$  a partir da postura supina para a ortostática foi maior comparado ao GC (Figura 2C).

Finalmente, considerando os índices da causalidade, o GT apresentou maior redução do  $\Delta RC_{PAS \rightarrow RR}$  no Pós comparado ao Pré e os valores da  $\Delta RC_{PAS \rightarrow RR}$  no Pós foram menores comparado ao GC ( $p=0,05$ ) (Figura 2G). Nenhuma diferença significativa foi observada nas mudanças induzidas pelo ortostatismo para os outros índices da SBR e da causalidade entre o GC e GT, ambos no Pré e no Pós.





**Fig. 2:** Variações dos índices da sensibilidade barorreflexa (SBR) da postura supina para a postura ortostática na linha de base (PRÉ) e após 16 semanas (PÓS) do grupo controle (GC) e do grupo treinado (GT). Os gráficos de barras mostram os resultados das variáveis  $\alpha_{BF}$  (A),  $\alpha_{AF}$  (B),  $\alpha_{seq}$  (C),  $\alpha_{CL}$  (D),  $K_{CL}$  (E),  $RC_{RR \rightarrow PAS}$  (F),  $RC_{PAS \rightarrow RR}$  (G),  $RC_{RESP \rightarrow RR}$  (H) e  $RC_{RESP \rightarrow PAS}$  (I). Dados expressos em média  $\pm$  EPM. \*  $p < 0,05$  vs GT pré; #  $p < 0,05$  vs GC pós.

## Discussão

Os principais resultados deste ensaio clínico randomizado controlado mostraram que 16 semanas de TFA foi efetivo em melhorar a modulação autonômica cardiovascular em pacientes com SFM, tanto na posição supina, como ao estímulo ortostático ativo. Indubitavelmente, o programa de TFA produziu redução da hiperatividade simpática cardiovascular e aumentou a

modulação vagal cardíaca na postura supina. Além disso, o TFA restaurou parcialmente ativação fisiológica simpática cardiovascular durante o estímulo ortostático ativo. Essas mudanças, foram associadas com o aumento da SBR na postura supina e com uma restaurada redução dos índices da SBR durante o estímulo ortostático ativo. As análises de causalidade da SBR, mostrou que o mecanismo prevalente envolvido em tal melhora, é o controle barorreflexo cardíaco.

Os resultados do presente estudo estão de acordo com estudos prévios,<sup>13,14,36</sup> nos quais também mostraram efeitos positivos da hidroterapia e de exercícios aeróbios sobre o controle autonômico cardiovascular em mulheres com SFM. Zamunér *et al.*<sup>13</sup> referem que 16 semanas de hidroterapia, foram suficientes para a diminuição na modulação simpática cardíaca, aumento na modulação vagal cardíaca na posição supina, além de melhora da resposta autonômica cardiovascular ao estímulo ortostático. Similimente, Sañudo *et al.*<sup>14</sup> observaram que após um programa de exercícios aeróbios de 24 semanas, duas vezes por semana, mulheres com SFM também apresentaram redução na modulação simpática cardíaca e aumento da modulação vagal cardíaca em repouso. Os autores supracitados atribuíram à melhora as adaptações bioquímicas, estruturais, metabólicas, hormonais e neurais,<sup>13,14</sup> como melhora da elasticidade muscular, recrutamento e sincronização das unidades motoras ou redução da co-contração dos músculos antagonistas.<sup>37</sup>

No presente estudo, a melhora do perfil autonômico cardiovascular evidenciada pela redução da hiperatividade simpática (aumento do índice de  $AF_{RR}$  u.n. e redução dos índices  $BF_{RR}/AF_{RR}$  e  $BF_{PAS}$ ), indizadas pelo programa de TFA, pode ser atribuída às adaptações centrais e periféricas promovidas pelo

TFA. As adaptações central leva ao aumento do volume sistólico, devido ao aumento do tamanho do ventrículo esquerdo, contratilidade miocárdica e do volume sistólico final<sup>37,38</sup> e adaptações periféricas, que pode ser evidenciado pelo aumento das enzimas oxidativas ao nível muscular, aumento da capacidade e densidade mitocondrial, aumento da densidade capilar, aumento da troca gasosa e uso de substratos no tecido muscular.<sup>37</sup>

Assim, a redução da hiperatividade simpática geral na postura supina, permite uma resposta mais apropriada ao estímulo ortostático. Indubitavelmente, o programa de TFA contribuiu para que houvesse uma restauração parcial da atenuada melhora nas respostas da atividade simpática no coração e nos vasos e uma reduzida retirada vagal cardíaca previamente descrita em pacientes com SFM durante o estímulo ortostático.<sup>9</sup> Tais adaptações foram confirmadas pelo aumento do índice de  $BF_{RR}$  e redução do índice de  $AF_{RR}$  em u.n. evidenciados ao estímulo ortostático após o TFA nas pacientes.

A hiperatividade simpática em pacientes com SFM<sup>9</sup> pode contribuir para a redução da SBR descrita em pacientes com SFM por Zamunér et al.<sup>8</sup> O comprometimento da via aferente inibitória dos barorreceptores arteriais e cardiopulmonar para o tronco cerebral, poderia por sua vez, manter por um círculo vicioso da hiperatividade simpática descrita em pacientes com SFM. O programa de TFA foi efetivo em diminuir a modulação simpática cardiovascular, enquanto que na postura supina, pode ter promovido uma melhora no aumento da SBR cardíaca nas voluntárias do presente estudo.<sup>8,38,37</sup> De fato, o GT mostrou aumento do índice  $\alpha_{AF}$  após o TFA comparado ao PRE, e que não pôde ser observado no GC.

Outro potencial mecanismo a ser considerada sobre o aumento da SBR promovida pelo TFA, é o efeito da padronização do exercício na complacência arterial,<sup>39,40</sup> induzido pelo estresse-induzido na auto-regulação da síntese de óxido nítrico (ON) endotelial. O ON é um potente vasodilatador, melhorando a função endotelial, aumentando a complacência arterial e diminuindo a resistência vascular periférica, além de exercer um efeito facilitador na via aferente barorreflexa e aumenta a atividade vagal neuronal central e periférica.<sup>37,39,40</sup>

Finalmente, a partir do conceito mecano elástico, a melhora da SBR induzida pelo TFA pode ser devida parcialmente ao aumento da sensibilidade do nervo depressor aórtico. Na presença de um aumento da complacência arterial, no local da inserção dos receptores aferentes, há um aumento na descarga aferente do nervo depressor aórtico, contribuindo para a melhora no fluxo aferente para o núcleo do trato solitário, e, conseqüentemente, ao aumento da SBR.<sup>41,42</sup>

#### *Papel da padronização da intensidade individual do programa de TFA*

No presente estudo, nós usamos pela primeira vez um programa de TFA individualizado, baseando a intensidade do exercício utilizando como referência principal a FC obtida no LAV. Essa abordagem pode explicar o papel efetivo nas mudanças do perfil autonômico cardiovascular e na SBR na postura supina e em resposta ao estímulo gravitacional. Esse aspecto do presente estudo deve ser ressaltado, uma vez que a maioria dos estudos que propuseram TFA para pacientes com SFM não padronizaram a prescrição do treinamento físico e nem

controlaram a intensidade do esforço realizado<sup>14,43-45</sup> e isso pode explicar os diferentes resultados observados.

#### *Efeitos da padronização individualizada do programa de TFA na SBR e nos índices da causalidade*

A ausência de significância de  $RC_{RR \rightarrow PAS}$  indica que não houve a influência da via mecânica *feedforward*, sugerindo que não houve efeito das propriedades mecânicas do coração, contratilidade cardíaca e escoamento diastólico (diastolic runoff) em mulheres com SFM após o TFA. Portanto, pode-se assumir que a melhora do barorreflexo cardíaco avaliados tanto no domínio da frequência como no domínio do tempo, indicados pelo aumento de  $\alpha_{HF}$  e  $\alpha_{SEQ}$  respectivamente após o TFA na postura supina, é devido à melhora do controle barorreflexo cardíaco, como indicado pelo efeito do TFA em  $RC_{PAS \rightarrow RR}$ . Indubitavelmente, o aumento da força da relação causal no sentido da PAS influenciando RR em resposta ao estímulo ortostático é significativo no GT.<sup>8,46</sup> O mesmo não pôde ser observado para os demais índices, como  $\alpha_{BF}$  e  $\alpha_{CL}$ . A divergência destes resultados, podem ser explicados dado que os índices tradicionais podem ter um poder limitado em identificar as influências causais e explicar os efeitos confundidores da respiração nas interações RR-PAS.<sup>8</sup>

A ausência de significância entre  $RC_{RESP \rightarrow PAS}$  e  $RC_{RESP \rightarrow RR}$  sugere que não houve influências da RESP para a PAS e nem da RESP para os RR. A explicação para a ausência de diferenças significativas dos índices de causalidade da RESP para a PAS e da RESP para RR, pode indicar que os acoplamentos vaso-respiratório e cardio-respiratório não foram afetados pelo TFA. Embora a falta de melhora da relação mecânica da RESP para a PAS

possa ser esperada, a ausência da melhora da RESP para os RR é surpreendente, dado que essa relação deve estar sob controle vagal.<sup>8,46</sup> Porta et al.<sup>46</sup> também não encontraram diferenças significantes para esta variável com idosos. Uma possível explicação para ambos os casos seria o excesso de ativação simpática e o desacoplamento entre a atividade respiratória e o fluxo vagal, comumente observado em pacientes com SFM.<sup>8</sup>

Baseado nos resultados do presente estudo, podemos concluir que 16 semanas de TFA com intensidades padronizadas, foi efetivo para melhorar a modulação autonômica cardiovascular e o controle barorreflexo cardíaco em mulheres com SFM.

## Referências

1. Wolfe F, Smith HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, *et al.* The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33(2): 160-172.
2. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, *et al.* The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(5): 600-610.
3. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Rampakakis E, Sampalis JS, Shir Y. Disability in Fibromyalgia Associates with Symptom Severity and Occupation Characteristics. *J Rheumatol* 2016; 43(5): 931-6.
5. 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. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29(4): 217-27.
6. Reyes Del Paso GA, Garrido S, Pulgar A, Martín-Vázquez M, Duschek S. Aberrances in autonomic cardiovascular regulation in fibromyalgia syndrome and their relevance for clinical pain reports. *Psychosom Med* 2010; 72(5): 462–470
7. Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum* 1998; 41(11): 1966-71.

7. Meeus M, Goubert D, De Backer F, Struyf F, Hermans L, Coppieters I, *et al.* Heart rate variability in patients with fibromyalgia and patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43(2): 279-87.
8. Zamunér AR, Porta A, Andrade CP, Marchi A, Forti M, Furlan R, *et al.* Cardiovascular control in women with fibromyalgia syndrome: do casual methods provide non redundant information compared to more traditional approaches?. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015; 309: R79-R84.
9. Furlan R, Porta A, Costa F, Tank J, Baker L, Schiavi R, *et al.* Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 2005; 32(9): 1787-93.
10. Jacomini LCLI, Silva NA. Disautonomia: um conceito emergente na síndrome da fibromialgia. *Rev. Bras. Reumatol.* 2007; 47(5): 354-361.
11. Martínez-Martínez LA, Mora T, Vargas A, Fuentes-Iniestra M, Martínez-Lavín M. Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: a review of case-control studies. *J Clin Rheumatol* 2014; 20(3): 146-50.
12. Kulshreshtha P, Deepak KK. Autonomic nervous system profile in fibromyalgia patients and its modulation by exercise: a mini review. *Clin Physiol Funct Imaging* 2013; 33(2): 83–91.
13. Zamunér AR, Andrade CP, Forti M, Marchi A, Milan J, Avila MA, *et al.* Effects of a hydrotherapy programme on symbolic and complexity dynamics of heart rate variability and aerobic capacity in fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(1): S73-81 b.
14. Sañudo B, Carrasco L, De Hoyo M; Figueroa A, Saxton JM. Vagal modulation and symptomatology following a 6-month aerobic exercise program for women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(1): S41-5.
15. Bastos CC, Oliveira EM. Síndrome da fibromialgia: tratamento em piscina aquecida. *Lato & Sensu* 2003; 4(1):3-5.
17. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Bombardier C. Exercise for fibromyalgia: A systematic review. *J Rheumatol* 2008; 35(6):1130-1144.
16. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord* 2007; 8: 27.
18. McVeigh JG, Mcgaughey H, Hall M, Kane P. The effectiveness of hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Rheumatol Int* 2008; 29(2): 119-30.
19. Langhorst J, Musial F, Klose P, Häuser W. Efficacy of hydrotherapy in fibromyalgia syndrome--a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(9): 1155-9.

20. Häuser W, Klose P, Langhorst J, Moradi B, Steinbach M, Schiltenswolf M, *et al.* Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(3):R79.
21. Fontenele JB, Felix FH. Exercise for fibromyalgia: evidence for an integrated modulation of autonomic and nociception neural regulation. *Rheumatol Int* 2012; 32(12): 4075-6.
22. Rooks DS, Silverman CB, Kantrowitz FG. The effects of progressive strength training and aerobic exercise on muscle strength and cardiovascular fitness in women with fibromyalgia: A Pilot Study. *Arthritis Care Res* 2002; 47(1):22-28.
23. Andrade CP, Zamunér AR, Forti M, França TF, Tamburús NY, Silva E. Oxygen uptake and body composition after aquatic physical training in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2017; [Epub ahead of print].
24. Akaike, HA: New look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control* 1974; 19(6): 716-723.
25. Barbic F, Perego F, Canesi M, Gianni M, Biagiotti S, Costantino G, *et al.* Early abnormalities of vascular and cardiac autonomic control in Parkinson's disease without orthostatic hypotension. *Hypertension* 2007; 49(1):120–126
26. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93(6): 1043-65.
27. Furlan R, Porta A, Costa F, Tank J, Baker L, Schiavi R, *et al.* Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. *Circulation* 2000; 29(8):886–892.
28. Andrade CP, Zamunér AR, Forti M, de França TF, da Silva E. Reliability of heart period and systolic arterial pressure variabilities in women with fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol* 2016; 35(9): 2347-52.
29. Bertinieri G, Di Rienzo M, Cavallazzi A, Ferrari AU, Pedotti A, Mancia G. A new approach to analysis of the arterial baroreflex. *J Hypertens Suppl* 1985; 3:S79-S81.
30. Pagani M, Somers V, Furlan R, Dell'Orto S, Conway J, Baselli G, *et al.* Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension* 1988; 12(6):600-610.
31. Porta A, Bari V, Bassani T, *et al.* Model-based causal closed-loop approach to the estimate of baroreflex sensitivity during propofol anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass graft. *J Appl Physiol* 2013; 115(7):1032-1042 b.



32. Porta A, Bari V, Bassani T, Marchi A, Pistuddi V, Ranucci M. Accounting for respiration is necessary to reliably infer Granger causality from cardiovascular variability series. *IEEE Trans Biomed Eng* 2012; 59(3): 832-841.
33. Crescêncio JC, Martins LE, Murta Jr, CM Antloga, RT Kozuki, MDB Santos, *et al.* Measurement of anaerobic threshold during dynamic exercise in healthy subjects: Comparison among visual analysis and mathematical models. *Computing in Cardiology* 2003; 30(4): 801-804.
34. Higa MN, Silva E, Neves VF, Catai AM, Gallo L Jr, Silva de Sá MF. Comparison of anaerobic threshold determined by visual and mathematical methods in healthy women. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2007; 40(4): 501- 508.
35. Zamunér AR, Catai AM, Martins LE, Sakabe DI, Da Silva E. Identification and agreement of first turn point by mathematical analysis applied to heart rate, carbon dioxide output and electromyography. *Braz J Phys Ther* 2013; 17(6): 614-622.
36. Assis MR, Silva LE, Alves AM, Pessanha AP, Valim V, Feldman D, *et al.* A randomized controlled trial of deep water running: clinical effectiveness of aquatic exercise to treat fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2006; 55(1): 57-65.
37. Tamburús NY, Rebelo ACS, César MC, Catai AM, Takahashi ACM, Andrade CP, *et al.* Relação entre a variabilidade da frequência cardíaca e VO<sub>2</sub> pico em mulheres ativas. *Rev Bras Med Esporte [online]* 2014; 20(5): 354-358.
38. Nolan RP, Jong P, Barry-Bianchi SM, Tanaka TH, Floras JS. Effects of drug, biobehavioral and exercise therapies on heart rate variability in coronary artery disease: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15(4):386-396.
39. Tanaka H, Dinunno F, Monahan K, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation* 2000; 102(11): 1270–1275.
40. Monahan KD, Dinunno FA, Seals DR, Clevenger CM, Desouza CA, Tanaka H. Age associated changes in cardiovagal baroreflex sensitivity are related to central arterial compliance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281(1): H284–H289
41. Silva GJJ, Brum PC, Negrão CE, Krieger EM. Acute and chronic effects of exercise on baroreflex in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 30(3 Pt 2): 714–719.
42. Brum PC, Silva GJJ, Moreira ED, Ida F, Negrão CE, Krieger EM. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 36(6): 1018–1022.
43. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Bombardier C. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4(3): CD003786.

44. Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Peloso PM, Barber KA. Exercise therapy for fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15(5): 358–367.
45. Bardal EM, Roeleveld K, Mork PJ. Aerobic and cardiovascular autonomic adaptations to moderate intensity endurance exercise in patients with fibromyalgia. *J Rehabil Med*. 2015; 47(7): 639-46.
46. Porta A, Faes L, Bari V, Marchi A, Bassani T, Nollo G, *et al*. Effect of age on complexity and causality of the cardiovascular control: comparison between model-based and model-free approaches. *PLoS One* 2014; 9(2): 1-14.

## APÊNDICE III

### 5. ESTUDO III

(Versão em português apresentada nas normas da revista submetida)

---

**Consumo de oxigênio e composição corporal após treinamento físico aquático em mulheres com fibromialgia: Estudo randomizado e controlado**

**Autores:** Carolina Pieroni Andrade, Antonio Roberto Zamunér, Meire Forti, Nayara Yamada Tamburús, Thalita Fonseca França, Ester da Silva.

**Periódico:** Manuscrito aceito na revista *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* (Fator de Impacto: 2,063). ANEXO IV.

## RESUMO

**Contextualização:** O treinamento físico aquático (TFA) tem sido fortemente recomendado para melhora da sintomatologia na síndrome fibromiálgica. Porém ainda não estão claros seus efeitos sobre a composição corporal e se a massa corporal magra (MCM) influencia diretamente na capacidade funcional aeróbia desta população.

**Objetivos:** Investigar se o TFA pode contribuir para a melhora da composição corporal e aumento da capacidade funcional aeróbia em mulheres com SFM, e se o consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) relativo à MCM pode melhor quantificar a capacidade funcional dessa população.

**Desenho:** Estudo clínico randomizado controlado.

**Local:** Universidade Federal de São Carlos.

**População:** Cinquenta e quatro mulheres com SFM foram distribuídas aleatoriamente em grupo treinado (GT, N.=27) ou grupo controle (GC, N.==27).

**Métodos:** Todas as mulheres foram submetidas ao teste de esforço cardiopulmonar (TECP) para avaliação do consumo de oxigênio no limiar de anaerobiose ventilatório (LAV) e no pico do exercício, e da avaliação da composição corporal. O GT foi submetido a um programa de TFA, realizado duas vezes por semana, durante 16 semanas. A intensidade do exercício foi adaptada ao longo das sessões, de modo a manter a frequência cardíaca e a percepção subjetiva do esforço atingida no LAV.

**Resultados:** Após o TFA, a composição corporal não diferiu significativamente em ambos os grupos (GT e GC). No LAV apenas o GT, apresentou aumento do consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) relativo à MCM, já no pico do TECP o  $VO_2$  em unidades absolutas,  $VO_2$  relativo à massa corporal total (MCT),  $VO_2$  relativo à

MCM e a potência apresentaram diferenças significativas. Foi observada diferença significativa entre  $VO_2$  relativo à MCT e  $VO_2$  relativo à MCM da linha de base e após 16 semanas de acompanhamento, tanto no LAV quanto no pico do TECP em ambos os grupos. Foi observada diferença significativa entre o  $VO_2$  relativo à MCT e o  $VO_2$  relativo à MCM no LAV e no pico do TECP em ambos os grupos na linha de base e após as 16 semanas de acompanhamento.

**Conclusão:** O TFA, com intensidades padronizadas, não promoveu mudanças significativas na composição corporal, mas foi eficaz em promover aumento do  $VO_2$  no pico do TECP em mulheres com SFM. Porém, o  $VO_2$  relativo à MCM refletiu mais adequadamente as modificações da capacidade funcional aeróbia no nível do LAV frente o TFA.

**Impacto na reabilitação clínica:** O TFA, com intensidades padronizadas no nível do LAV, é de grande interesse, uma vez que o LAV reflete melhor a capacidade funcional aeróbia de pacientes com SFM do que o  $VO_2$  máximo.

**Palavras chaves:** fibromialgia, aptidão cardiorrespiratória, composição corporal, terapia de exercícios.

## **Introdução**

A síndrome fibromiálgica (SFM) apresenta etiologia multifatorial caracterizada por diversas manifestações clínicas como dor musculoesquelética crônica e difusa, fadiga e sono não reparador com prejuízo físico e psicológico aos seus portadores (Wolfe, 1990, Häuser 2010). Além disso, estudos epidemiológicos têm mostrado maior prevalência de sobrepeso e obesidade nesse grupo populacional, quando comparado à população geral, o que contribui para piora da sensibilidade dolorosa, da qualidade de vida, da capacidade funcional aeróbia e da capacidade em realizar atividades físicas (Valim, 2002; Zamunér, 2015; Mork 2010; Aparicio 2011; Segura-Jimenez, 2015).

Dentre os tratamentos disponíveis para a SFM, as opções não farmacológicas, com destaque aos exercícios aeróbios e a hidroterapia, têm sido fortemente recomendados por promoverem melhora da sintomatologia clínica, da capacidade funcional aeróbia (Carbonell-Baeza 2011; Bardal, 2015; Zamunér 2015; Sevimli 2015), aumento da massa corporal magra (MCM) (Karper 2013) e redução da massa gorda (Latorre, 2013; Aparicio et al. 2015). Pacientes com SFM apresentam boa tolerância e aderência aos treinamentos envolvendo exercícios físico de baixa intensidade (McVeigh, 2008; Langhorst, 2009). Porém, os estudos envolvendo treinamento físico aeróbio em meio aquático com intensidades moderadas controladas a partir de da escala de percepção de esforço de Borg ou pelo método da frequência cardíaca (FC) de reserva, tem apresentado resultados mais satisfatórios (Carbonell-Baeza 2011; Sevimli 2015; Latorre, 2013; Vural 2014;). Entretanto, não há relatos, na literatura pesquisada, uma proposta de treinamento envolvendo exercícios físico aeróbios em meio

aquático baseado na resposta da FC atingida no limiar de anaerobiose ventilatório (LAV), do teste de esforço cardiopulmonar (TECP).

Outro aspecto importante que deve ser ressaltado, é que a capacidade funcional aeróbia tem sido comumente avaliada, a partir das variáveis ventilatórias obtidas tanto no LAV como no pico do esforço do TECP. O consumo de oxigênio ( $VO_2$ ), é quantificado pela massa corporal total (MCT) e pela MCM (Wasserman, 1999). Contudo, durante o TECP as respostas ventilatórias relacionadas ao  $VO_2$  provêm quase que exclusivamente dos músculos em atividade (Cicoira M, 2001; Fleg, 1988). Portanto, Cicoira et al. sugerem que a correção do  $VO_2$  seria mais adequada se realizada pela MCM, ou seja, a massa corporal livre de tecido adiposo na quantificação do  $VO_2$ .

Apesar dos resultados clínicos satisfatórios, os efeitos do TFA ainda são questionados, se são decorrentes das adaptações musculares que contribuem para reduzir a fraqueza muscular ou pela maior oferta de oxigênio para a musculatura em atividade.

Dessa forma, é fundamental que o  $VO_2$  seja quantificado tanto pela MCT como pela MCM.

Assim, tendo em vista que mulheres com SFM podem apresentar predomínio da massa corporal gorda e baixa capacidade funcional aeróbia, o objetivo do presente estudo foi testar a hipótese de que o TFA pode contribuir para melhora da composição corporal e aumento do  $VO_2$  relativo à MCM em mulheres com SFM.

## **Materiais e Métodos**

Este estudo foi um ensaio clínico randomizado controlado realizado na Universidade Federal de São Carlos, São Paulo, Brasil. As participantes foram

recrutadas por meio de cartazes e panfletos distribuídos em pontos estratégicos da cidade (clínicas e consultórios de reumatologia, ortopedia e fisioterapia) entre dezembro de 2013 a dezembro de 2014. Cento e vinte mulheres com diagnóstico clínico de SFM foram entrevistadas, sendo que 54 foram consideradas elegíveis e aceitaram participar do estudo. Todas as participantes deveriam apresentar diagnóstico clínico de SFM, realizado por um médico reumatologista, de acordo com os critérios estabelecidos pelo *American College of Rheumatology* (Wolfe, 1990; Wolfe et al., 2010). As participantes tinham idade entre 30-60 anos e baixo nível de atividade física segundo o questionário internacional de atividade física (Craig, 2003). Foram excluídas as voluntárias que apresentaram doenças sistêmicas não controladas (e.g., diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica), alterações musculoesqueléticas que poderiam interferir diretamente nas avaliações (e.g., doenças articulares em níveis avançados), anormalidades do sistema cardiovascular e presença de infecções e alguma outra doença reumática (e.g. osteoartrite, doença do tecido conjuntivo, artrite reumatoide).

A randomização foi realizada por meio de uma sequência numérica com uma proporção de 1:1, gerada de forma aleatória a partir do website <http://www.randomization.com>. Assim, as participantes envolvidas no estudo foram distribuídas aleatoriamente em grupo treinado (GT, N.= 27), que receberam o TFA ou grupo controle (GC, N.= 27), que receberam orientações para a manutenção das atividades diárias.

Todas as participantes leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes da participação no estudo, o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (número protocolo 112.508) e registrado no [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) sob o número NTC01839305.



### *Medidas de desfechos*

O desfecho primário foi verificar os efeitos do TFA sobre o consumo de oxigênio e a composição corporal em mulheres com SFM. O desfecho secundário foi determinar se o  $VO_2$  relativo à MCM poderia ser melhor predito a respeito do  $VO_2$  relativo à MCT nessa população.

### *Medidas*

Os experimentos foram realizados em 4 etapas. Na primeira etapa, foi realizada avaliação clínica e fisioterapêutica nas quais foram verificados o número de tender points ativos e anamnese. Na segunda etapa, foi realizada a familiarização com os equipamentos e protocolo experimental para reduzir a ansiedade e foi realizado o teste de esforço máximo de avaliação cardiovascular. Na terceira etapa (linha de base), foi realizada avaliação da composição corporal e da capacidade funcional aeróbia a partir do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) submáximo. Na quarta etapa após 16 semanas de seguimento (pós) foram repetidos os protocolos experimentais da terceira etapa.

Todas as voluntárias foram avaliadas no período da manhã (entre 07:30 a.m. e 12:00 p.m.). A temperatura ambiente foi mantida entre 22 e 24°C e a umidade relativa do ar entre 40% e 60%. Após as avaliações da linha de base, uma pessoa não envolvida no estudo e cega às informações das pacientes realizou a randomização e forneceu aos pesquisadores a alocação dos grupos.

### *Avaliação da composição corporal*

Foi utilizado o analisador tetrapolar Biodynamics® modelo 310 (Biodynamics Corporation, Seattle, WA, Estados Unidos) para a avaliação da composição corporal, segundo a técnica de corpo inteiro (mão-pé), usando frequência única (50 kHz, 800  $\mu$ A). As voluntárias foram instruídas a remover

todos os acessórios de metal, esvaziar a bexiga antes do teste, não comer ou beber nada durante 4 horas antes da avaliação. As voluntárias também foram instruídas a não realizar qualquer exercício físico e não consumir álcool durante 48 horas antes da avaliação (Heyward e Stolarczyk, 2000; Rechl, 2008). Quatro eletrodos foram colocados na superfície dorsal da mão, pulso, pé e tornozelo do hemitorço direito (Heyward e Stolarczyk, 2000; Lukaski, 1986). Durante a medição, as voluntárias permaneceram em decúbito dorsal sobre uma superfície não condutora. Os resultados da mensuração foram apresentados em: MCT (kg), percentual de massa gorda (%), massa gorda (kg), MCM (kg), água corporal total (L) e taxa metabólica basal (TMB) (Kcal). A estatura (cm) foi mensurada por meio de um estadiômetro.

#### *Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)*

As voluntárias foram instruídas a realizar refeição leve 2 h antes do TECP. O protocolo do TECP foi contínuo do tipo rampa, realizado em cicloergômetro com frenagem eletromagnética (Quinton Corival 400, Seattle, WA, EUA) e com o assento ajustado para permitir cerca de 5 a 10° de flexão do joelho. As voluntárias foram orientadas a manter a cadência de pedaladas em 60 rotações por minuto (rpm) e a não realizar contração isométrica de membros superiores durante o teste.

O TECP consistiu de 1 min em repouso na posição sentada no cicloergômetro, seguido por 4 min de aquecimento com intensidade de 4 W de potência. Em seguida iniciou-se o incremento de potência até a exaustão física (pico do exercício), definida como o momento em que as voluntárias foram incapazes de manter as pedaladas em 60 rpm, ou até a manifestação de algum

sintoma limitante (e.g. dor, tontura, náusea) ou fadiga respiratória (Zamunér, 2011).

Os incrementos de potência foram determinados para cada voluntária de acordo com a fórmula proposta por Wasserman et al. (Wasserman, 1999):

$$Potência (W) = \frac{\{[(estatura - idade). 14] - [150 + (6 . massa corporal)]\}}{100}$$

Durante o TECP, o eletrocardiograma e a FC foram registrados batimento a batimento em tempo real por meio de um eletrocardiógrafo CardioPerfect® (Welch Allyn CardioPerfect Workstation, Skaneateles Falls, NY).

Ao término do TECP, três observadores devidamente treinados identificaram o LAV por meio do método visual gráfico para estimar o aumento desproporcional das variáveis ventilatórias e metabólicas durante o exercício incremental dinâmico (Zamunér, 2013). O critério adotado foi a perda do paralelismo entre o VO<sub>2</sub> e a produção de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>) (Zamunér, 2013).

#### *Variáveis ventilatórias e metabólicas*

As variáveis VO<sub>2</sub> em unidades absolutas e VO<sub>2</sub> relativo à MCT foram obtidas respiração a respiração durante todo o TECP, por meio de um sistema de medição de gases expirados (Ultima PFX system, Medical Graphics, St Paul, MN) devidamente calibrado antes de cada teste. A correção do VO<sub>2</sub> relativo a MCM foi obtida a partir da razão entre VO<sub>2</sub> (mL/min<sup>-1</sup>) e MCM.

#### *Programa de TFA*

O programa de TFA foi realizado em piscina aquecida (30°C ± 2°C). O protocolo foi composto por 32 sessões de 45 min, duas vezes por semana (dias alternados) durante 16 semanas. As sessões foram realizadas em grupos de até 5 mulheres e foram supervisionadas por três fisioterapeutas. O protocolo incluiu

as seguintes fases: 1) Aquecimento (10 min): alongamento dos músculos dos membros inferiores, superiores e da região cervical; exercícios de caminhada e de deslocamento lateral (5 min), 2) Protocolo de exercício (30 min): exercícios aeróbios em três percentuais da FC atingida no LAV: nível 1: exercícios de membros inferiores sentadas em flutuadores (5 min) em 80% da FC do LAV; nível 2: saltos sobre uma cama elástica (Polimet®, Boituva - SP) (10 min) em 110% da FC do LAV; nível 3: exercícios em bicicleta aquática com regulagem da resistência (Hidrocycle®, Juíz de Fora, MG) em 100% da FC do LAV (10 min). Ao final do protocolo, exercícios resistidos de membros superiores utilizando flutuadores (5 min); 5) Relaxamento (5 min): As voluntárias utilizavam dispositivos flutuantes, a fim de ajudar a permanecerem na posição mais confortável possível. A progressão dos exercícios aeróbios foi ajustada ao longo das sessões, de modo a manter a FC e a percepção subjetiva do esforço (PSE) atingidas no nível do LAV do TECP

Em todas as sessões a PA (método auscultatório), a FC (monitor Polar® modelo FT1, Electro Oy, Finlândia), a PSE (Borg CR-10) foram avaliadas durante cada sessão.

#### *Análise estatística*

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado utilizando o software GPower v. 3.1, com base em um estudo piloto (N.=20). Para a análise, o tamanho do efeito 0,70 foi obtido para a variável VO<sub>2</sub> relativo à MCT. O tamanho da amostra sugerido foi de 20 participantes em cada grupo. O nível de significância foi estabelecido em 5% com *power* de 80%.

A análise por intenção de tratar foi realizada utilizando o método *multipleimputation* para imputar os valores para todos os dados em falta (Araujo,

2012). A análise utilizando apenas os pacientes com dados completos também foi realizada (análise por protocolo).

Para avaliar a distribuição dos dados foi aplicado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Para as comparações intergrupos (GC x GT) relacionadas às variáveis hemodinâmicas e idade foi utilizado o Teste T de Student para amostras independentes. A análise de variância (ANOVA) *two-way* com medidas repetidas foi utilizada para avaliar a diferença entre os grupos GT e GC ao longo das 16 semanas de acompanhamento para as variáveis da composição corporal e do TECP. Quando houve interação significativa, a análise dos efeitos principais foi desconsiderada e foi realizado o teste de comparações múltiplas com ajuste de Bonferroni.

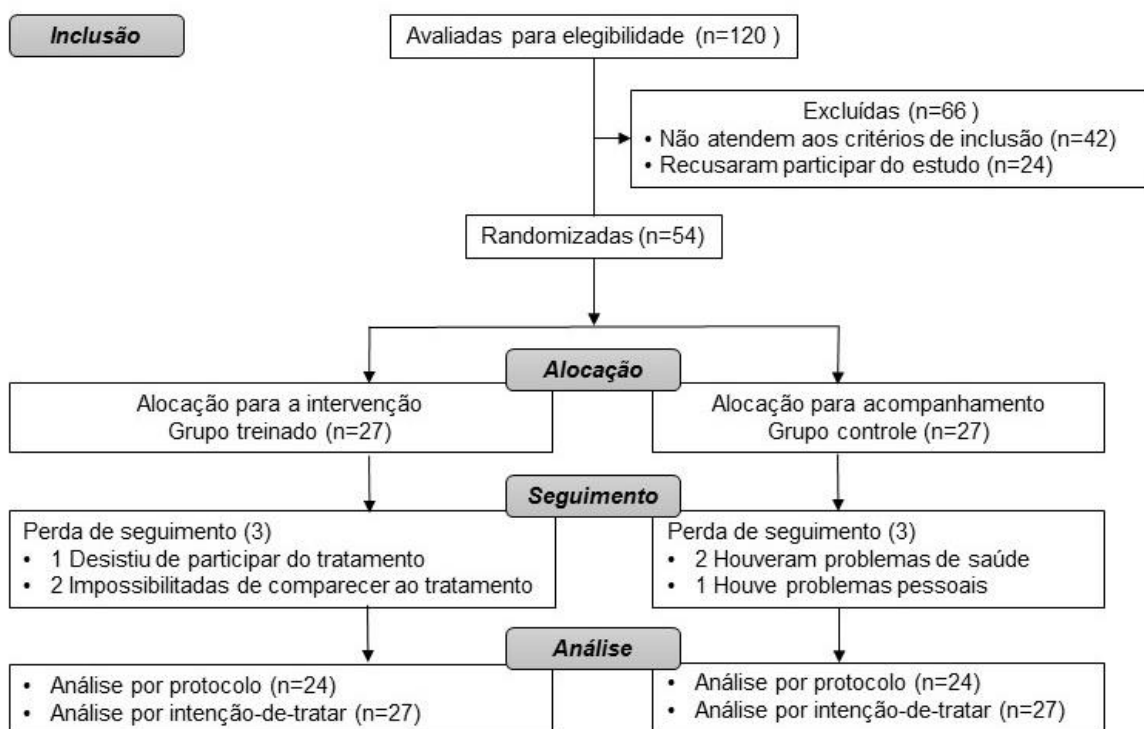
Para controlar um possível efeito de variáveis confundidoras, foi realizada a análise de covariância (ANCOVA) considerando como covariáveis as variáveis  $VO_2$  relativo à MCT e  $VO_2$  relativo à MCM, uma vez que apresentaram diferença significativa entre os grupos na linha de base.

As análises foram processadas usando o software SPSS v. 20.0. O nível de significância foi estabelecido em 5%.

## **Resultados**

### *Participantes e características basais*

A Figura 1 apresenta o fluxograma das pacientes ao longo do estudo. Cinquenta e quatro mulheres foram consideradas elegíveis e concordaram participar do estudo. Porém, três voluntárias do GT desistiram de participar do TFA e 3 voluntárias do GC não quiseram realizar as reavaliações. Assim, 24 mulheres do GT e 24 mulheres do GC completaram todas as etapas do estudo e foram consideradas para a análise por-protocolo.



**Figura 1.** Fluxograma do estudo.

Tanto na análise por protocolo como na análise por intenção-de-tratar não houve diferenças significativas para as variáveis referentes à composição corporal, variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas obtidas no nível do LAV e no pico do TECP entre os grupos estudados ( $p > 0,05$ ). Assim, os resultados foram apresentados somente a partir da análise por intenção-de-tratar.

As características da linha de base das voluntárias estudadas estão apresentadas na Tabela I.

**Tabela 1:** Características clínicas da população estudada.

Características dos pacientes	Grupo treinado (N.=27)	Grupo controle (N.=27)
Idade, anos	48±8	47±8
PAS, mmHg	121±12	121±11
PAD, mmHg	78±6	75±2
FC, bpm	77±9	73±10
Duração do diagnóstico, anos	9±5	10±5
<b>Medicações, N. (%)</b>		
<b>Ansiolíticos</b>	3 (14%)	2 (7%)
<b>Antidepressivos</b>	8 (29%)	12 (44%)
<b>AF</b>	2 (7%)	0 (0%)
<b>AN</b>	17 (62%)	17 (62%)
<b>RM</b>	15 (55%)	16 (59%)

Dados estão apresentados como média ± desvio padrão, ou contagem (porcentagem).

AF=drogas antiinflamatórias, AN=drogas analgésicas, RM=drogas relaxante muscular.

### *Composição corporal e variáveis obtidas no TECP*

Na Tabela II estão expressos os valores das variáveis referentes à composição corporal, variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas obtidas no nível do LAV e no pico do TECP. O  $VO_2$  foi apresentado em unidades absolutas (L.min), unidades relativas à MCT ( $mL/kg^{-1}/min^{-1}$ ) e unidades relativas à MCM ( $mL/kgMCM^{-1}/min^{-1}$ ).

Não houve interação significativa para as variáveis relacionadas à composição corporal. Foi observada interação significativa entre grupo e tratamento para a variável  $VO_2$  relativo à MCM ( $F_{(1,27)} = 2,84$ ;  $p=0,04$ ) no LAV. A análise intragrupo revelou que o GT apresentou aumento do  $VO_2$  relativo à MCM ( $p=0,04$ ) no LAV após 16 semanas de TFA. Também foi evidenciado maior  $VO_2$

relativo à MCM ( $p=0,04$ ) no LAV do GT, quando comparado ao GC após as 16 semanas de acompanhamento. Já para as variáveis cardiorrespiratórias obtidas no pico do TECP foram observadas interações significativas entre grupo e tratamento para as variáveis  $VO_2$  em unidades absolutas ( $F_{(1,27)} = 5,05$ ;  $p=0,02$ ),  $VO_2$  relativo à MCT ( $F_{(1,27)} = 4,96$ ;  $p=0,03$ ), potência ( $F_{(1,27)} = 4,53$ ;  $p=0,03$ ) e  $VO_2$  relativo à MCM ( $F_{(1,27)} = 4,52$ ;  $p=0,03$ ). Com relação aos valores obtidos no pico do TECP, após 16 semanas de TFA, o GT apresentou aumento do  $VO_2$  relativo à MCT ( $p=0,01$ ),  $VO_2$  em unidades absolutas ( $p=0,01$ ), potência ( $p=0,02$ ) e  $VO_2$  relativo à MCM ( $p=0,01$ ). Além disso, os resultados demonstram que o GT apresentou maior  $VO_2$  relativo à MCT ( $p<0,01$ ),  $VO_2$  em unidades absolutas ( $p=0,02$ ), potência ( $p<0,01$ ) e  $VO_2$  relativo à MCM ( $p=0,03$ ) comparado ao GC após as 16 semanas de acompanhamento. As variáveis  $VO_2$ , relativo à MCT e o  $VO_2$  relativo à MCM no pico do TECP, após as 16 semanas de acompanhamento, apresentam diferenças significativas entre os grupos ( $p = 0,05$  e  $p = 0,03$  respectivamente) mesmo após ajuste pela análise de covariância.



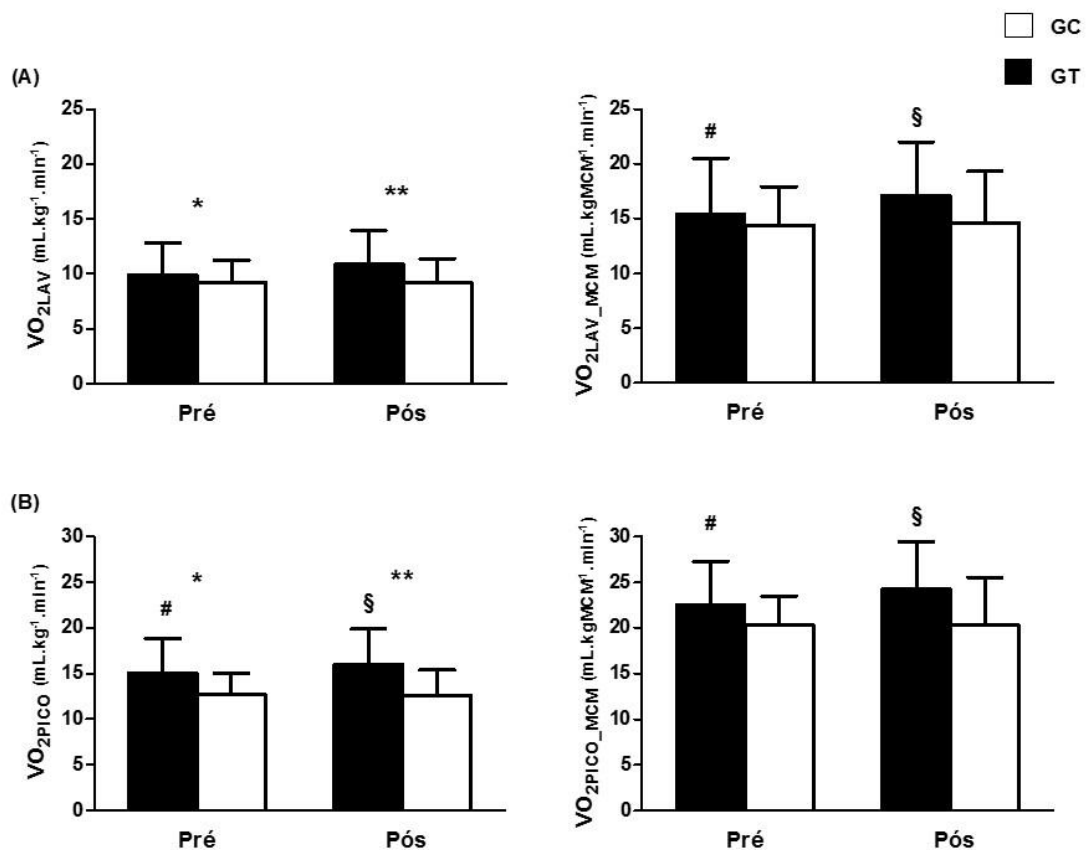
**Tabela 2:** Variáveis da composição corporal, cardiopulmonares e metabólicas obtidas no limiar de anaerobiose ventilatório e no pico do exercício do teste de exercício cardiopulmonar, de ambos os grupos (GT e GC).

	GT		GC		P valor		
	Pré	Pós	Pré	Pós	G	T	I
<b>Composição corporal</b>							
MCT, Kg	71,0±10,3	71,2±9,2	75,7±15,4	75,8±6,9	NS	NS	NS
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	28,4±4,1	28,5±4	30,0±5,3	30,0±5,4	NS	NS	NS
Porcentagem de massa gorda, %	35,8±4,9	35,7±4,6	35,8±4,8	36,6±4,8	NS	NS	NS
Massa gorda, Kg	25,8±6,3	25,8±6,3	27,5±8,6	28,2±9,1	NS	NS	NS
MCM, Kg	44,9±5,3	45,3±4,8	48,1±7,9	47,6±7,2	NS	NS	NS
Água corporal total, L	32,5±3,3	32,5±3,0	34,6±5,7	34,2±5,3	NS	NS	NS
Taxa metabólica basal, Kcal	1369±57	1374±147	1428±180	1446±11	NS	NS	NS
<b>LAV</b>							
FC, bpm	105±12	99±8	103±17	105±11	NS	NS	NS
PAS	147±21	145±19	146±27	148±22	NS	NS	NS
PAD	84±11	84±9	84±10	84±11	NS	NS	NS
PSE-M	3,4±2,4	4,1±3,1	3,3±2,6	4,2±2,5	NS	NS	NS
PSE-R	3,8±3,0	3,6±2,8	3,3±2,3	3,4±2,8	NS	NS	NS
VO <sub>2</sub> (mL/kg <sup>-1</sup> /min <sup>-1</sup> )	9,9±2,9	10,8±3,1	9,2±1,9	9,2±2,1	NS	NS	NS
VO <sub>2</sub> (L/min)	0,68±0,22	0,76±0,24	0,70±0,22	0,66±0,19	NS	NS	NS
VO <sub>2</sub> (mL/kgLBM <sup>-1</sup> /min <sup>-1</sup> )	15,4±5,1	16,7±4,8*†	14,4±3,5	14,6±4,7	NS	0,01	0,04
Potência (W)	42±22	52±19	36±29	44±19	NS	NS	NS
<b>PICO</b>							
FC, bpm	131±17	128±12	126±15	125±10	NS	NS	NS
PAS	165±22	163±22	166±24	165±19	NS	NS	NS
PAD	89±10	89±8	87±8	85±9	NS	NS	NS
PSE-M	6,4±2,9	6,9±2,5	6,4±2,3	6,6±2,1	NS	NS	NS

PSE-R	6,5±2,9	6,4±2,6	6,7±2,6	5,7±2,9	NS	NS	NS
VO <sub>2</sub> (mL/kg <sup>-1</sup> /min <sup>-1</sup> )	15,1±3,8	15,9±3,9 <sup>†</sup>	12,7±2,3	12,6±2,7	p<0.01	NS	0,03
VO <sub>2</sub> (L/min)	1,02±0,24	1,10±0,25 <sup>†</sup>	0,95±0,19	0,93±0,22	0,01	NS	0,02
VO <sub>2</sub> (mL/kgLBM <sup>-1</sup> /min <sup>-1</sup> )	22,5±4,7	24,3±5,1 <sup>†</sup>	20,3±3,2	20,3±5,2	p<0.01	NS	0,03
Potência (W)	75±26	82±20 <sup>†</sup>	65±20	63±18	p<0.01	NS	0,03

Dados representados em média±desvio-padrão. LAV: limiar anaeróbio ventilatório; FC= Frequência cardíaca; PAS= Pressão arterial sistólica; PAD= Pressão arterial diastólica; PSE-M= percepção subjetiva do esforço muscular de membros inferiores; PSE-R= percepção subjetiva do esforço respiratório; VO<sub>2</sub>= Consumo de oxigênio; LBM= lean body mass; G= efeito principal de grupo; T= efeito principal de tratamento: pré vs pós; I= interação entre grupo e tratamento; NS= não significante; \* p < 0,05 vs GT pré; † p < 0,05 vs GC pós.

Foi observada diferença significativa entre VO<sub>2</sub> relativo à MCT e VO<sub>2</sub> relativo à MCM no LAV e no pico do TECP, em ambos os grupos, na linha de base e após 16 semanas de acompanhamento, (Figura 2).



**Figura 2.** Consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>, mL/kg<sup>-1</sup>/min<sup>-1</sup>) relativo à massa corporal total (MCT) e à massa corporal magra (MCM), obtidas no limiar de anaerobiose ventilatório (LAV) (A) e no pico do exercício do TECP (Pico), (B), de ambos os grupos (GT e GC) na linha de base (Pré) e após 16 semanas (Pós).

\* Diferença estatisticamente significativa entre VO<sub>2</sub> relativo à MCT vs. VO<sub>2</sub> relativo à MCM (Pré em ambos os grupos) (P<0,05); \*\* Diferença estatisticamente significativa entre VO<sub>2</sub> relativo à MCT vs. VO<sub>2</sub> relativo à MCM (Pós em ambos os grupos) (P<0,05); # Diferença estatisticamente significativa entre Pré vs. Pós (intragrupo) (P<0,05); § Diferença estatisticamente significativa entre GT vs. GC (intergrupo) (P<0,05).

## **Discussão**

Os principais achados do presente estudo mostram que as mulheres que foram submetidas às 16 semanas de TFA não apresentaram alterações da composição corporal. Porém, apresentaram aumento do VO<sub>2</sub> relativo à MCM no LAV e no pico do TECP e aumento do VO<sub>2</sub> relativo à MCT, do VO<sub>2</sub> absoluto e da potência no pico do TECP.

Nossos achados corroboram os resultados de estudos anteriores, os quais também observaram efeitos positivos do TFA sobre a capacidade funcional aeróbia no pico no TECP em mulheres com SFM (Assis 2006; McVeigh, 2008; Langhorst, 2009; Sevimli 2015; Zamunér et al. 2015). Tem sido referido que o TFA predominantemente aeróbio associado às vantagens ocasionadas pelas propriedades físicas da água (i.e. draga, empuxo) e da temperatura do meio contribui de forma efetiva para o aumento da capacidade funcional aeróbia (Assis 2006; Zamunér et al. 2015; Sevimli 2015).

Além dos fatores supracitados, podemos inferir que a padronização da intensidade do esforço, utilizando como referência principal a FC obtida no LAV, foi eficiente para melhorar a capacidade funcional aeróbia das mulheres com SFM. Esse aspecto do presente estudo deve ser ressaltado, uma vez que a maioria dos estudos que propuseram TFA para pacientes com SFM, não padronizaram o treinamento físico e nem controlaram a intensidade do esforço realizado (Busch, 2007; Busch, 2011).

Nesse sentido, o fato de termos padronizado a intensidade do esforço é de grande interesse, uma vez que o LAV reflete melhor a capacidade funcional aeróbia de pacientes com SFM do que o consumo máximo de oxigênio, já que esses pacientes normalmente não são capazes de realizar exercício máximo durante o TECP (Valim 2002). Além disso, ressalta-se que exercícios de baixa a moderada intensidade devem ser priorizados em detrimento de exercícios de alta intensidade (Busch, 2011), pois favorece a aderência ao protocolo de tratamento associado ao fato de que a melhora da capacidade funcional aeróbia não está associada à melhora clínica (Valim, 2002).

Um achado interessante foi o fato de que somente o  $VO_2$  relativo à MCM mostrou interação significativa no LAV. Dessa forma, podemos referir que esse índice foi mais adequado para quantificar as adaptações promovidas pelo TFA comparado ao  $VO_2$  absoluto e  $VO_2$  relativo à MCT no LAV.

Apesar de não ter sido observado aumento da MCM, essa variável tem um papel importante no  $VO_2$ . Nossos resultados sugerem que o aumento do  $VO_2$  relativo à MCM, tanto no LAV quanto no pico do esforço, pode ser atribuído às adaptações periféricas, as quais podem incluir aumento das enzimas oxidativas em nível muscular, aumento da capacidade e densidade mitocondrial, maior densidade capilar, aumento das trocas gasosas, utilização de substrato no tecido muscular e força muscular (Jones 2000, Tamburús 2014), uma vez que a fadiga periférica é a principal limitação durante testes de esforço máximo e submáximo, em mulheres com SFM.

Deste modo, a correção do  $VO_2$  pela MCM permite obter valores mais fidedignos para a avaliação da capacidade funcional aeróbia do que os valores do  $VO_2$  relativo à MCT, principalmente no que concerne às respostas periféricas

que levam ao aumento do  $VO_2$ , podendo ser útil para avaliar a efetividade de programas de TFA.

Com relação à composição corporal, os resultados do presente estudo corroboram os resultados encontrados por outros autores que não encontraram diferenças significativas para as variáveis MCT, IMC e MCM em mulheres com SFM, após 12 e 24 semanas respectivamente de um programa de treinamento combinado, que incluía exercícios aeróbios em piscina aquecida, terapia psicológica (Carbonell-Baeza et al. 2011), e exercícios no solo (Latorre et al 2013).

Por outro lado, Aparicio et al. (2015) reportaram, em um estudo piloto com mulheres com SFM, que 9 semanas de treinamento físico em piscina aquecida, que incluía exercícios aeróbios de moderada intensidade, foram suficientes para reduzir significativamente o percentual de massa gorda e IMC nessa população.

Vale ressaltar que os resultados do presente estudo revelaram que a média do IMC das mulheres com SFM de ambos os grupos estavam acima dos valores recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), tanto na linha de base como após as 16 semanas. No entanto, está bem documentado na literatura que mulheres com SFM apresentam maiores valores de IMC e percentual de massa gorda comparados aos valores apresentados por mulheres saudáveis (Aparicio, 2011; Lobo et al., 2014).

#### *Limitações do estudo*

Apesar dos achados interessantes, mais pesquisas são necessárias a fim de determinar se programas com maior duração (mais de 16 semanas), maior frequência (mais de 2 sessões/semana) e se o controle dos

hábitos alimentares, são efetivos para promoverem mudanças benéficas relacionadas à composição corporal em mulheres com SFM.

### **Conclusões**

Podemos concluir que 16 semanas de TFA, com intensidades padronizadas, não promoveu mudanças significativas na composição corporal, mas foi eficaz em promover aumento do  $VO_2$  no pico do TECP em mulheres com SFM. Porém, o  $VO_2$  relativo à MCM refletiu mais adequadamente as modificações da capacidade funcional aeróbia no nível do LAV frente o TFA.

### **Agradecimentos**

Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo: #2011/22122-5 e #2013/17504-1 e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo: 307187/2013-6.

## Referências

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, *et al.* The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
2. Haüser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome – A systematic review. *Eur J Pain* 2010;14:5-10.
3. Valim V, Oliveira LM, Suda AL, Silva LE, Faro M, Neto TL, *et al.* Peak oxygen uptake and ventilatory anaerobic threshold in fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002;29:353-7.
4. Zamunér AR, Andrade CP, Forti M, Marchi A, Milan J, Avila MA, *et al.* Effects of a hydrotherapy programme on symbolic and complexity dynamics of heart rate variability and aerobic capacity in fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:S73-S81.
5. Mork PJ, Vasseljen O, Nilsen TI. Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: longitudinal data from the Norwegian Nord-Trondelag Health Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:611-7.
6. Aparicio VA, Ortega FB, Heredia JM, Carbonell-Baeza A, Delgado-Fernández M. Analysis of the body composition of Spanish women with fibromyalgia. *Reumatol Clin* 2011;7:7-12.
7. Segura-Jimenez V, Aparicio VA, Alvarez-Gallardo IC, Carbonell-Baeza A, Tornero-Quinones I, Delgado-Fernandez M. Does body composition differ between fibromyalgia patients and controls? the al-Ándalus project. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:S25-S32.

8. Carbonell-Baeza A, Aparicio VA, Ortega FB, Cuevas AM, Alvarez IC, Ruiz JR, *et al.* Does a 3-month multidisciplinary intervention improve pain, body composition and physical fitness in women with fibromyalgia? *Br J Sports Med* 2011;45:1189-95.
9. Bardal EM, Roeleveld K, Mork PJ. Aerobic and cardiovascular autonomic adaptations to moderate intensity endurance exercise in patients with fibromyalgia. *J Rehabil Med* 2015;47:639-46.
10. Sevimli D, Kozanoglu E, Guzel R, Doganay A. The effects of aquatic, isometric strength-stretching and aerobic exercise on physical and psychological parameters of female patients with fibromyalgia syndrome. *J Phys Ther Sci* 2015;27:1781-86.
11. Karper WB: Exercise effects on two men with fibromyalgia syndrome - an update. *American Journal of Men's Health*. 2013;7:37-41.
12. Latorre PA, Santos MA, Heredia-Jimenez JM, Delgado-Fernández M, Soto VM, Mañas A, *et al.* Effect of a 24-week physical training programme (in water and on land) on pain, functional capacity, body composition and quality of life in women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(Suppl 79):S72-S80.
13. Aparicio VA, Andrade A, Camiletti-Moiróna D, Borges-Cosicb M, Peces-Ramaa AR, Segura-Jiménez V, *et al.* Effectiveness of an exercise intervention on body composition and physical fitness in midlife women: the FLAMENCO project. *Rev Andal Med Deporte* 2015;8:20.
14. McVeigh JG, McGaughey H, Hall M, Kane P. The effectiveness of hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Rheumatol Int* 2008;29:119-30.



15. Langhorst J, Musial F, Klose P, Häuser W. Efficacy of hydrotherapy in fibromyalgia syndrome--a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Rheumatol* 2009;48:1155-9.
16. Vural M, Berkol TD, Erdogdu Z, Pekedis K, Kuçukserat B, Aksoy C. Exercise Program and the Personality Characteristics of Patients with Fibromyalgia Syndrome: A Pilot Study. *J Phys Ther Sci* 2014;26:1561-5.
17. Wasserman K, Hansen JE, Sue D, Stringer W, Whipp B, *et al.* Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia: Williams and Wilkins; 1999.
18. Cicoira M, Zanolla L, Franceschini L, Rossi A, Golia G, Zamboni M, *et al.* Skeletal muscle mass independently predicts peak oxygen consumption and ventilatory response during exercise in noncachectic patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2080-5.
19. Fleg JL, Lakatta EG. Role of muscle loss in the age-associated reduction in  $VO_2$  max. *J Appl Physiol* 1988;65:1147-51.
20. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, *et al.* The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:600-10.
21. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, *et al.* International Physical Activity Questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1381-5.
22. Heyward VH, Stolarczyk LM. Avaliação da composição corporal aplicada. 1th ed., São Paulo, Manole, 2000.

23. Rechi CR, Cordeiro BA, Petroski EL, Vasconcelos FA. Validation of bioelectrical impedance for the prediction of fat-free mass in Brazilian elderly subjects. *IV Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52:1163-71.
24. Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, Clint BH and William AS. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol*. 1986;60:1327-32.
25. Zamunér AR, Moreno MA, Camargo TM, Graetz JP, Rebelo ACS, Tamburús NY, *et al*. Assessment of Subjective Perceived Exertion at the Anaerobic Threshold with the Borg CR-10 Scale. *J Sports Sci Med* 2011;10:130-6.
26. Zamunér AR, Catai AM, Martins LE, Sakabe DI, Silva E. Identification and agreement of first turn point by mathematical analysis applied to heart rate, carbon dioxide output and electromyography. *Braz J Phys Ther* 2013;17:614-22.
27. Araujo ZTS, Nogueira PAMS, Cabral EEA, Santos PL, Silva IS, Ferreira GM. Effectiveness of low-intensity aquatic exercise on COPD: A randomized clinical trial. *Resp Med* 2012;106:1535-43.
28. Assis MR, Silva LE, Alves AM, Pessanha AP, Valim V, Feldman D, *et al*. A randomized controlled trial of deep water running: clinical effectiveness of aquatic exercise to treat fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2006;55:57-65.
29. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Bombardier C. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD003786.
30. Busch AJ, Webber SC, Brachaniec M, Bidonde J, Bello-Haas VD, Danyliw AD. *et al*. Exercise therapy for fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:358-67.

31. Jones AM, Carter H. The effect of endurance training on parameters of aerobic fitness. *Sports Med* 2000;29:373-86.
32. Tamburús NY, Rebelo AC, César MC, Catai AM, Takahashi ACM, Andrade CP, *et al.* Relação entre a variabilidade da frequência cardíaca e  $VO_{2\text{pico}}$  em mulheres ativas. *Rev Bras Med Esporte* 2014;20:354-8.
33. Lobo MM, Paiva EDOS S, Andretta A, Schieferdecker ME. Body composition by dual-energy X-ray absorptiometry in women with fibromyalgia. *Rev Bras Reumatol* 2014;54:273-8.

## APÊNDICE IV

### 6. ESTUDO IV

(Versão em português apresentada nas normas da revista submetida)

---

**Efeitos do treino e destreio aquático em mulheres com fibromialgia:  
estudo clínico randomizado controlado**

**Autores:** Carolina Pieroni Andrade, Antonio Roberto Zamunér, Meire Forti,  
Nayara Yamada Tamburús, Ester da Silva.

**Periódico:** Manuscrito submetido à revista *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* (Fator de Impacto: 2,063). ANEXO V.

## RESUMO

**CONTEXTUALIZAÇÃO:** O treinamento físico aquático (TFA) promove melhora da sintomatologia clínica e da capacidade funcional aeróbia em mulheres com síndrome fibromiálgica (SFM). No entanto, são controversos os estudos que referem a manutenção das adaptações obtidas a partir do TFA, após um período de destreino.

**OBJETIVOS:** Avaliar as variáveis consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) relativo à massa corporal magra (MCM) e sintomatologia clínica em mulheres com SFM submetidas ao TFA e após 16 semanas do período de destreino, e avaliar a associação entre a magnitude da melhora do  $VO_2$  relativo à MCM e a sintomatologia clínica.

**DESENHO:** Estudo clínico randomizado controlado cegado.

**POPULAÇÃO:** Cinquenta e quatro mulheres com SFM foram distribuídas aleatoriamente em grupo treinado (GT=27) ou grupo controle (GC=27).

**MÉTODOS:** Todas as mulheres foram submetidas ao teste de esforço cardiopulmonar (TECP) e avaliação da composição corporal para estimar o  $VO_2$  e a MCM respectivamente, e a avaliação dos sintomas clínicos antes, após 16 semanas do treino e do destreino. O GT foi submetido a um programa de TFA, realizado duas vezes por semana, durante 16 semanas.

**RESULTADOS:** Após o TFA, o GT apresentou aumento do  $VO_2$  relativo à MCM ( $p < 0,05$ ), além de aumento no limiar de dor à pressão (LDP) e escala visual analógica (EVA) bem estar e menor EVA dor e *Questionário sobre o impacto da fibromialgia* (QIF) ( $p < 0,05$ ). No entanto, essas melhorias não se mantiveram após o período de 16 semanas de destreino ( $p > 0,05$ ). Além disso, não foram observadas correlações significativas entre a melhora das manifestações clínicas e o aumento do  $VO_2$  relativo à MCM após o TFA ( $p > 0,05$ ).

**CONCLUSÃO:** O TFA contribuiu tanto para o aumento do  $VO_2$  no LAV e no pico do TECP, como para a melhora da sintomatologia clínica, porém, não estão associadas. No entanto, após 16 semanas de destreino houve redução dessas variáveis próximo aos valores basais.

**IMPACTO NA REABILITAÇÃO CLÍNICA:** Os resultados do presente estudo sugerem que o TFA deve ser realizado continuamente visando a melhora da

sintomatologia clínica e aumento da capacidade funcional aeróbia de mulheres com SFM.

**Palavras chaves:** síndrome fibromiálgica, aptidão cardiorrespiratória, sintomas clínicos, treinamento físico aeróbio, fisioterapia.

## Introdução

As manifestações clínicas em portadores de síndrome fibromiálgica (SFM) são caracterizadas por dor musculoesquelética crônica e difusa, fadiga e sono não reparador com prejuízo físico, psicológico e social (Wolfe et al., 1990; Häuser et al., 2010; Heymann, et al. 2017). Além disso, estudos têm mostrado que essa população apresenta baixa capacidade em realizar atividades físicas o que contribui para a baixa capacidade funcional aeróbia, e conseqüentemente, piora a sensibilidade dolorosa e a qualidade de vida (Valim et al., 2002; Zamunér et al., 2015 b; Mork et al., 2010; Aparicio et al., 2011; Segura-Jimenez et al., 2015).

Atualmente, o manejo clínico da SFM se faz por meio abordagens farmacológicas e não farmacológicas (Arnold et al., 2017). Dentre os não farmacológicos o treinamento físico aquático (TFA) individualizado é fortemente recomendado por promover melhora da capacidade funcional aeróbia (Carbonell-Baeza et al., 2011 a; Bardal et al., 2015; Zamunér et al., 2015; Sevimli et al., 2015; Andrade et al., 2017), alívio da dor, da fadiga e dos distúrbios do sono, e melhora dos aspectos psicológico e social (Carbonell-Baeza et al., 2011 a; Bardal et al., 2015; Zamunér et al., 2015; Sevimli et al., 2015).

No entanto, ao nosso conhecimento, nenhum estudo avaliou se a melhora capacidade funcional aeróbia, quantificada pelo aumento do consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) relativo à massa corporal magra (MCM) obtida a partir do TFA, se mantém após um período de destreino. Além disso, os estudos que relataram o tempo de duração da melhora clínica promovida pelo exercício aquático nessa população são controversos. Sañudo et al. (2012) e Gowans et al. (2004) observaram que a melhora da capacidade funcional, da gravidade de sintomas depressivos, da qualidade de vida e do impacto da fibromialgia na qualidade de

vida promovida pelo treinamento físico combinado e aeróbio respectivamente, se manteve após 6 meses de destreino. Em contrapartida, Tomas-Carus et al. (2007) relataram que a melhora promovida após 12 semanas de exercícios aquáticos na qualidade de vida, capacidade funcional aeróbia e impacto da fibromialgia na qualidade de vida em mulheres com SFM não se mantiveram após 12 semanas do período de destreino. Nesse sentido, Murias et al. (2016) e Amand et al. (2012) observaram que após 14 dias e 12 semanas de destreino, respectivamente, houve redução do  $VO_{2MÁX}$  relativo à massa corporal total (MCT) após um programa de exercícios aeróbios.

Elucidar esse aspecto é de grande relevância clínica, uma vez que permite esclarecer se o princípio da reversibilidade do exercício físico também se aplica à sintomatologia clínica em mulheres com SFM. Nesse contexto, faz-se necessário abordar os efeitos do treino e do destreino após o TFA nessa população.

A associação da capacidade funcional aeróbia e da sintomatologia clínica em mulheres com SFM não está bem estabelecida. Alguns estudos mostraram que a capacidade funcional aeróbia está inversamente associada aos níveis de ansiedade (Gavi et al., 2014; Córdoba-Torrecilla et al., 2016) e limiar de dor à pressão (LDP) (Carbonell-Baeza et al., 2011 b; Soriano-Maldonado et al., 2015b). Por outro lado, outros estudos relataram que não há associação entre essas variáveis (Munguiza-Izquierdo et al., 2008); Hooten et al., 2013) e nem com a escala visual analógica (EVA) dor (Soriano-Maldonado et al., 2015b). Zamunér et al. (2015) e Valim et al. (2002) mostraram que a magnitude da melhora da sintomatologia clínica e do  $VO_2$  relativo à MCT não estão associados.



Assim, tendo em vista que mulheres com SFM apresentam melhora do VO<sub>2</sub> relativo à MCM após um programa de TFA individualizado (Andrade et al., 2017a), mas que ainda pouco se sabe sobre os efeitos após um período de destreino, os objetivos do presente estudo foram: 1) Avaliar as variáveis VO<sub>2</sub> relativo à MCM e sintomatologia clínica em mulheres com SFM após o TFA e após um período de 16 semanas do destreino; 2) Avaliar a associação entre a magnitude da melhora do VO<sub>2</sub> relativo à MCM e a sintomatologia clínica nessa população.

## **Métodos**

### *Desenho do estudo e participantes*

Ensaio clínico randomizado controlado cego realizado no departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos. As participantes foram recrutadas por meio de cartazes e panfletos distribuídos em pontos estratégicos da cidade (clínicas e consultórios de reumatologia, ortopedia e fisioterapia) entre dezembro de 2013 a dezembro de 2014. Cento e vinte mulheres com diagnóstico clínico de SFM foram entrevistadas, sendo que 54 foram consideradas elegíveis e aceitaram participar do estudo. Todas as participantes deveriam apresentar diagnóstico clínico de SFM, realizado por um médico reumatologista, de acordo com os critérios estabelecidos pelo *American College of Rheumatology* (Wolfe, 1990; 2010). As participantes tinham idade entre 30-60 anos e baixo nível de atividade física segundo o questionário internacional de atividade física (iPAQ) (Craig, 2003). Voluntárias que apresentassem doenças cardiovasculares, hipertensão arterial sistêmica, arritmias, diabetes mellitus, alterações musculoesqueléticas e neurológicas que poderiam interferir diretamente nas avaliações (por exemplo, doenças articulares em níveis avançados), presença

de infecções e quaisquer outras doenças reumáticas (por exemplo, osteoartrite, doença do tecido conjuntivo, artrite reumatóide) foram excluídas. As voluntárias foram orientadas a não ingerirem medicamentos ansiolíticos, antidepressivos e relaxante muscular no mínimo 48 horas antes de todas as avaliações.

Após as avaliações da linha de base, foi realizada de forma cegada a randomização por meio de uma sequência numérica com uma proporção de 1:1, gerada de forma aleatória a partir do website <http://www.randomization.com>, por uma pessoa não envolvida no estudo, e forneceu aos pesquisadores em envelopes selados, a alocação do grupo treinado (GT, n= 27), que receberam o TFA e do grupo controle (GC, n= 27), que receberam orientações para a manutenção das atividades diárias.

Todas as participantes leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes da participação no estudo, o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (número protocolo 112.508) e registrado no ClinicalTrials.gov sob o número NTC01839305.

### *Medidas*

Os experimentos foram realizados em 5 etapas. Na primeira etapa, foi realizada avaliação clínica e fisioterapêutica nas quais foram verificados o número de *tender points* ativos e a anamnese. Na segunda etapa foi realizada a familiarização com os equipamentos e protocolo experimental e foi realizado o teste de esforço máximo para avaliação cardiovascular. Na terceira etapa (linha de base) foram aplicados os questionários e avaliados o LDP e a capacidade funcional aeróbia a partir do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) submáximo. Na quarta etapa, após 16 semanas de acompanhamento (Pós16), foram repetidos os protocolos experimentais da terceira etapa. Na quinta etapa,

as voluntárias que receberam intervenção foram submetidas novamente às avaliações da terceira e quarta etapas, porém após um período de 16 semanas sem tratamento, para avaliar o efeito destreino (Pós32).

Todas as voluntárias foram avaliadas no período da manhã (entre 07:30 a.m. e 12:00 p.m.). A temperatura ambiente foi mantida entre 22 e 24°C e a umidade relativa do ar entre 40% e 60%. Após as avaliações da linha de base, foi realizada a randomização de forma cegada, por uma pessoa não envolvida no estudo.

#### *Características clínicas*

A intensidade da dor, fadiga e bem-estar foi avaliada pela EVA de 0 a 100 mm. O LDP foi determinado nos 18 *tender points* descritos por Wolfe et al. (1990), por meio de um algômetro digital (OE-220: Tissue Hardness Meter & Algometer, Ito Co., Japan). Os *tender points* foram considerados ativos quando o LDP relatado pela participante foi menor que 4 kgf (Wolfe et al. 1990). A média do LDP medido nos 18 *tender points* foi considerada para análise.

O impacto da fibromialgia na qualidade de vida foi avaliado por meio do Questionário sobre o impacto da fibromialgia (QIF), no qual a pontuação varia de 0 a 100. Quanto maior a pontuação, maior o impacto da SFM na qualidade de vida dos indivíduos (Marques et al 2006).

Para avaliar a presença e gravidade de sintomas de depressão e ansiedade foram utilizados o IDB (Gorenstein et al., 1996) e o inventário de ansiedade de Beck (IAB) (Cunha, 2001), respectivamente.

A qualidade de vida foi avaliada por meio do questionário *Short Form 36* (SF-36), dividido oito domínios (capacidade funcional, aspecto físico, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspecto social, aspecto emocional e saúde mental).

O escore de cada domínio varia de 0 (pior estado) a 100 (melhor estado) (Ciconelli, 1999).

A qualidade do sono foi avaliada pelo o Índice da Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP) (Bertolazi et al., 2011), no qual permite avaliar a qualidade e os distúrbios do sono presentes no período de um mês anterior à data de sua aplicação. O IQSP é composto por 19 itens, agrupados em sete componentes, cada qual pontuado em uma escala de 0 a 3. Os componentes são respectivamente: (1) a qualidade subjetiva do sono; (2) a latência do sono; (3) a duração do sono; (4) a eficiência habitual do sono; (5) as alterações do sono; (6) o uso de medicações para o sono e (7) a disfunção diurna. Os escores dos sete componentes são somados para conferir uma pontuação global do IQSP, a qual varia de 0 a 21. Pontuações de 0 a 4 indicam boa qualidade do sono, de 5 a 10 indicam qualidade ruim e acima de 10 indicam distúrbio do sono (Bertolazi et al., 2011).

As avaliações foram conduzidas por um pesquisador cego ao protocolo experimental, porém com treinamento para aplicação e utilização dos instrumentos.

#### *Avaliação da composição corporal*

A avaliação da composição corporal foi realizada para estimar a MCM conforme protocolo descrito por Andrade et al., 2017. Resumidamente, foi utilizado o analisador tetrapolar Biodynamics® modelo 310 (Biodynamics Corporation, Seattle, WA, Estados Unidos), segundo a técnica de corpo inteiro (mão-pé), usando frequência única (50 kHz, 800 µA). Quatro eletrodos foram colocados na superfície dorsal da mão, pulso, pé e tornozelo do hemisfério direito (Heyward e Stolarczyk, 2000; Lukaski, 1986). Durante a medição, as

voluntárias permaneceram em decúbito dorsal sobre uma superfície não condutora.

### *TECP*

O protocolo do TECP foi contínuo do tipo rampa, realizado em cicloergômetro com frenagem eletromagnética (Quinton Corival 400, Seattle, WA, EUA).

O TECP consistiu de 1 min em repouso na posição sentada no cicloergômetro, seguido por 4 min de aquecimento com intensidade de 4 W de potência. Em seguida iniciou-se o incremento de potência até a exaustão física (pico do exercício), definida como o momento em que as voluntárias foram incapazes de manter as pedaladas em 60 rpm, ou até a manifestação de algum sintoma limitante (e.g. dor, tontura, náusea) ou fadiga respiratória (Wasserman, 1999). As voluntárias foram orientadas a manter a cadência de pedaladas em 60 rotações por minuto (rpm) e a não realizar contração isométrica de membros superiores durante o teste.

Os incrementos de potência foram determinados para cada voluntária de acordo com a fórmula proposta por Wasserman et al. (Wasserman, 1999):

$$Potência (W) = \frac{[(estatura - idade). 14] - [150 + (6 . massa corporal)]}{100}$$

Durante o TECP, o eletrocardiograma e a FC foram registrados batimento a batimento em tempo real por meio de um eletrocardiógrafo CardioPerfect® (Welch Allyn CardioPerfect Workstation, Skaneateles Falls, NY).

Ao término do TECP, três observadores devidamente treinados identificaram o LAV por meio do método visual gráfico para estimar o aumento desproporcional das variáveis ventilatórias e metabólicas durante o exercício incremental dinâmico (Zamunér, 2013). O critério adotado foi a perda do

paralelismo entre o  $VO_2$  e a produção de dióxido de carbono ( $VCO_2$ ) (Zamunér, 2013).

#### *Variáveis ventilatórias e metabólicas*

As variáveis  $VO_2$  em unidades absolutas e  $VO_2$  relativo à MCT foram obtidas respiração a respiração durante todo o TECP, por meio de um sistema de medição de gases expirados (Ultima PFX system, Medical Graphics, St Paul, MN) devidamente calibrado antes de cada teste. A correção do  $VO_2$  relativo a MCM foi obtida a partir da razão entre  $VO_2$  ( $mL/min^{-1}$ ) em unidades absolutas e MCM.

#### *Programa de TFA*

O programa de TFA foi realizado em piscina aquecida ( $30^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$ ). O protocolo foi composto por 32 sessões de 45 min, duas vezes por semana (dias alternados) durante 16 semanas. As sessões foram realizadas em grupos de até 5 mulheres e foram supervisionadas por três fisioterapeutas. O protocolo do TFA já foi descrito em um estudo anterior do nosso grupo de pesquisa (Andrade et al., 2017). A progressão dos exercícios aeróbios foi ajustada ao longo das sessões, de modo a manter a FC e a percepção subjetiva do esforço (PSE) atingidas no nível do LAV identificados no TECP.

Em todas as sessões a PA (método auscultatório), a FC (monitor Polar® modelo FT1, Electro Oy, Finlândia), a PSE (Borg CR-10) foram avaliadas durante cada sessão.

#### *Período do destreino*

Após a interrupção do TFA, as voluntárias foram orientadas a manterem suas atividades de vida diária. Durante as 16 semanas do período de destreino, foi mantido o contato com as voluntárias do GT (via telefone), para

acompanhar as atividades físicas que vinham sendo realizadas pelas mesmas. Após esse período foi avaliado o nível de atividade física pelo iPAQ *Short Form* (Craig, 2003). Duas voluntárias mantiveram o TFA e foram excluídas. Assim 22 voluntárias participaram da quinta avaliação que constou das mesmas avaliações da LB2. Para o GC foram mantidos os mesmos valores da quarta avaliação.

### *Análise estatística*

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado utilizando o software GPower (versão 3.1), com base em um estudo piloto (n=20). Para a análise, o tamanho do efeito = 0,70 foi obtido para a variável VO<sub>2</sub>. O tamanho da amostra sugerido foi de 20 participantes em cada grupo. O nível de significância foi estabelecido em 5% com *power* de 80%.

A análise por intenção de tratar foi realizada utilizando o método *multipleimputation* para imputar os valores para todos os dados em falta (Araujo, 2012). A análise utilizando apenas os pacientes com dados completos também foi realizada (análise por protocolo).

Para avaliar a distribuição dos dados e a homogeneidade de variância foram aplicados os testes de Shapiro-Wilk e de Levene, respectivamente. O pressuposto da esfericidade foi avaliado pelo teste de Mauchly e em caso de violação, foi utilizada a correção de Greenhouse-Geisser. Para as comparações intergrupos (GC x GT) relacionadas às variáveis hemodinâmicas e idade foi utilizado o Teste T de Student para amostras independentes.

A análise de variância (ANOVA) *two-way* mista foi utilizada para avaliar as variáveis dos sintomas clínicos e do TECP dos grupos GT e GC, antes e após as 16 e 32 semanas. Quando houve interação significativa, a análise dos efeitos

principais foi desconsiderada e foi realizado o teste de comparações múltiplas com ajuste de Bonferroni.

A associação entre as variáveis VO<sub>2</sub> relativo à MCM e as características clínicas da SFM foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Pearson. A força da correlação foi classificada segundo os seguintes critérios: 0 sem correlação, 0,1-0,3 fraca, 0,4-0,6 moderada, 0,7-0,9 forte e 1,0 perfeita (Cohen J, 1988). O tamanho do efeito foi calculado pelo coeficiente d de Cohen. Um tamanho de efeito maior que 0,8 foi considerado grande; próximo de 0,5 moderado; e menor que 0,2, pequeno (Cohen J, 1988).

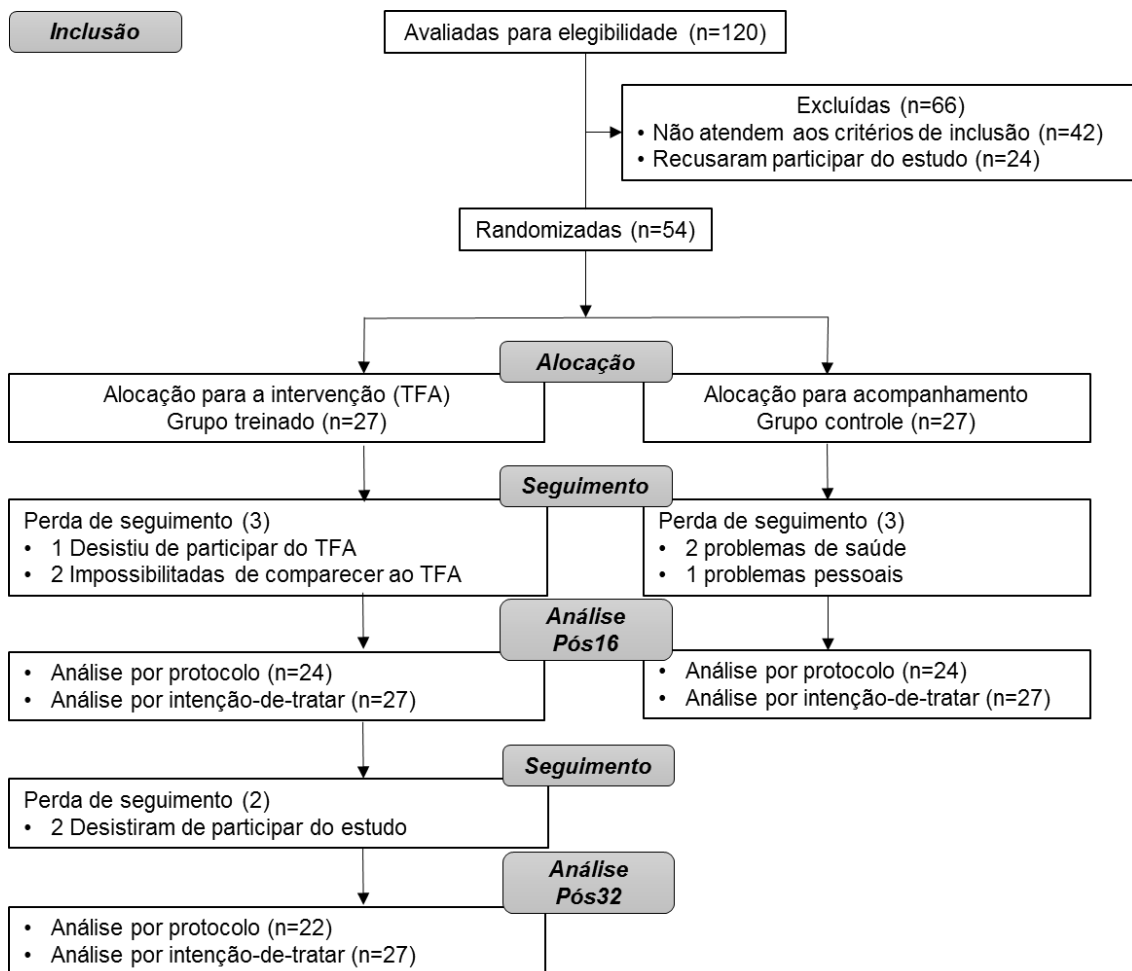
As análises foram processadas usando o software SPSS versão 20.0. O nível de significância foi estabelecido em 5%.

## **Resultados**

### *1) Participantes e características basais*

A Figura 1 apresenta o fluxograma das pacientes ao longo do estudo. Cinquenta e quatro mulheres foram consideradas elegíveis e concordaram participar do estudo. Porém, 3 voluntárias do GT desistiram de participar do TFA e 3 voluntárias do GC não quiseram realizar as reavaliações. Assim, 24 mulheres do GT e 24 mulheres do GC realizaram as reavaliações do Pós16. Duas voluntárias do GT continuaram o TFA e não foram consideradas para as reavaliações do Pós32 semanas. Assim, 22 mulheres do GT e 24 do GC foram consideradas para a análise por-protocolo.





**Fig. 1.** Fluxograma das pacientes que participaram do estudo.

Não houve diferença entre os resultados obtidos pela análise por intenção-de-tratar e pela análise por protocolo. Portanto, foram apresentados apenas os resultados por intenção-de-tratar.

As características da linha de base das voluntárias estudadas estão apresentadas na Tabela 1.

**Tabela 1:** Características clínicas da população estudada.

	<b>GT (N=27)</b>	<b>GC (N=27)</b>
<b>Idade (anos)</b>	48±8	47±8
<b>IMC ( kg/m<sup>2</sup>)</b>	27±3	30±5
<b>PAS (mmHg)</b>	121±12	121±11
<b>PAD (mmHg)</b>	78±6	75±2
<b>FC (bpm)</b>	77±9	73±10
<b>Tempo de diagnóstico (anos)</b>	9±5	10±5
<b>Medicações</b>		
<b>Ansiolíticos (n / %)</b>	3 (11)	2 (7)
<b>Antidepressivos (n / %)</b>	8 (29)	12 (44)
<b>AF (n / %)</b>	2 (7)	0 (0)
<b>AN (n / %)</b>	17 (62)	17 (62)
<b>RM (n / %)</b>	15 (55)	16 (59)

Dados estão apresentados em média ± desvio padrão, ou contagem (porcentagem).  
AF=drogas antiinflamatórias, AN=drogas analgésicas, RM=drogas relaxante muscular.

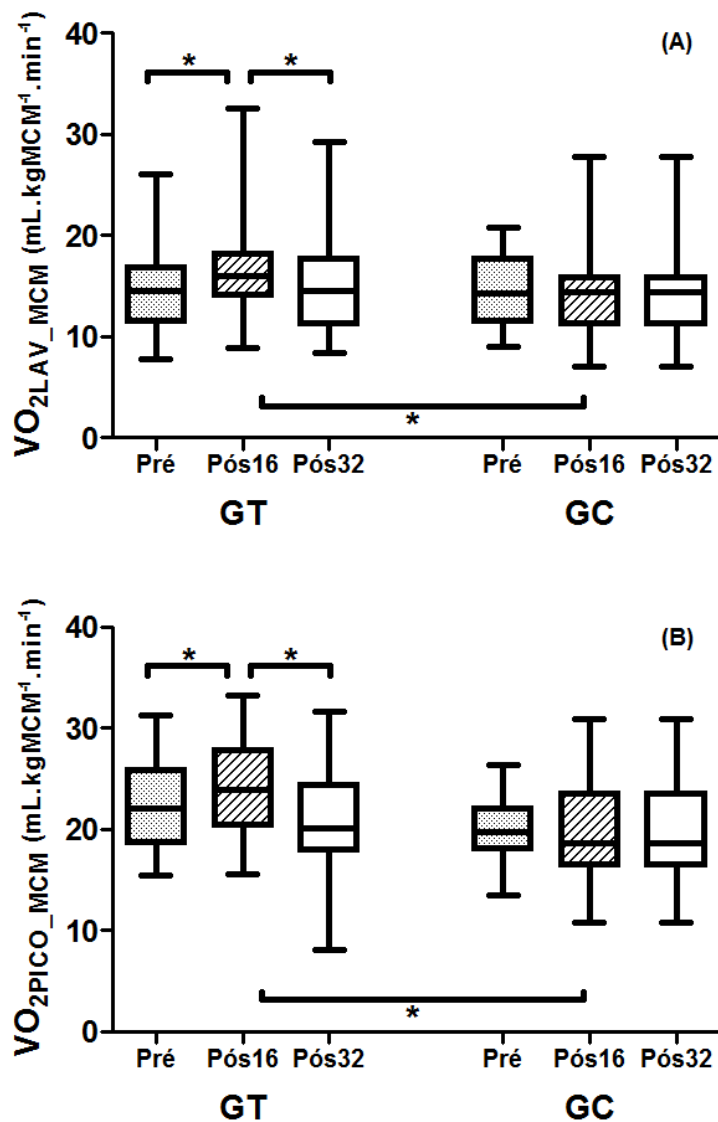
## 2) Efeito do TFA e do destreino no VO<sub>2</sub> relativo à MCM

Na figura 2 (A) e (B) o VO<sub>2</sub> obtido no nível do LAV e no pico do TECP foram apresentados em unidades relativas à MCM (mL.kg<sup>-1</sup> MCM.min<sup>-1</sup>).

Na figura 2(A) foi observada interação significativa entre grupo e tempo para a variável VO<sub>2</sub> relativo à MCM ( $F_{1,27} = 2,06$ ;  $p=0,01$ ) no LAV. A análise intragrupo revelou que o GT apresentou aumento do VO<sub>2</sub> relativo à MCM ( $p=0,04$ ) no LAV após 16 semanas de TFA. Também foi evidenciado maior VO<sub>2</sub> relativo à MCM ( $p<0,01$ ) no LAV do GT, quando comparado ao GC após as 16 semanas de acompanhamento. Após o período do destreino a análise intragrupo revelou que o GT apresentou redução do VO<sub>2</sub> relativo à MCM no LAV ( $p<0,01$ ) após 16 semanas de destreino. Na análise intergrupo do pré treinamento com após o período de destreino não houve diferença significativa para o GT ( $p>0,05$ )

assim como para o GC que não apresentou diferença significativa após o acompanhamento ( $p>0,05$ ).

Na figura 2(B) foi observada interação significativa entre grupo e tempo para a variável  $VO_2$  relativo à MCM obtido no pico do TECP ( $F_{1,27} = 4,30$ ;  $p=0,01$ ). Após 16 semanas de TFA foi observado que o GT apresentou aumento do  $VO_2$  relativo à MCM ( $p=0,04$ ). Além disso, o GT apresentou maior  $VO_2$  relativo à MCM ( $p<0,01$ ) no pico do TECP, comparado ao GC após as 16 semanas de acompanhamento. Após o período do destreino a análise intragrupo revelou que o GT apresentou redução do  $VO_2$  relativo à MCM no pico do TECP ( $p<0,01$ ) após 16 semanas de destreino. Na análise intergrupo do pré treinamento com após o período de destreino não houve diferença significante para o GT ( $p>0,05$ ), assim como, para o GC que não apresentou diferença significativa após o acompanhamento ( $p>0,05$ ).



**Fig. 2.** Consumo de oxigênio ( $VO_2$ , mL/kg<sup>-1</sup>/min<sup>-1</sup>) relativo à massa corporal magra (MCM), obtidas no limiar de anaerobiose ventilatória (LAV) (A) e no pico do exercício do TECP (Pico), (B), de ambos os grupos (GT e GC) na linha de base (Pré), após 16 semanas de TFA (Pós16) e após 32 semanas de acompanhamento (Pós32).

\* Diferença estatisticamente significativa entre Pré vs. Pós16 (intragrupo); entre Pós16 vs. Pós32 (intragrupo) e entre GT vs. GC (intergrupo) ( $p < 0,05$ ).

### 3) Efeito do TFA nas manifestações clínicas

Na tabela 2 estão apresentadas as variáveis clínicas. Foram observadas interações significativas entre grupo e tempo para as variáveis LDP ( $F_{1,27} = 4,02$ ;

$p=0,02$ ), EVA dor ( $F_{1,27} = 4,11$ ;  $p=0,01$ ), EVA bem-estar ( $F_{1,27} = 5,51$ ;  $p<0,01$ ) e QIF ( $F_{1,27} = 3,29$ ;  $p=0,04$ ).

As análises de comparações múltiplas revelaram que após o TFA, o GT apresentou aumento do LDP ( $p=0,05$ ) e do bem-estar ( $p<0,01$ ), e redução do QIF ( $p<0,01$ ) e da EVA dor ( $p=0,05$ ). Na análise intergrupo, o GT apresentou maior LDP ( $p<0,01$ ) e bem-estar ( $p = 0,03$ ), bem como menor QIF ( $p<0,01$ ) e EVA dor ( $p=0,02$ ) comparado ao GC após as 16 e 32 semanas de acompanhamento.

Foi observado efeito principal significativo de tempo para a variável EVA fadiga ( $F_{1,27} = 4,68$ ;  $p=0,03$ ), os componentes “limitação por aspecto físico”, “dor”, “vitalidade” e “saúde mental” do questionário SF-36 ( $F_{1,27} = 4,58$ ;  $p=0,03$ ,  $F_{1,27} = 10,69$ ;  $p<0,01$ ,  $F_{1,27} = 6,21$ ;  $p=0,01$  e  $F_{1,27} = 7,24$ ;  $p=0,01$  respectivamente). Assim, independentemente do grupo, os valores apresentados após 16 semanas de acompanhamento foram menores comparados aos valores obtidos na linha de base. Também foi observado efeito principal significativo de grupo para as variáveis EVA fadiga ( $F_{1,27} = 4,25$ ;  $p=0,04$ ), IAB ( $F_{1,27} = 4,26$ ;  $p=0,04$ ), para os componentes ‘capacidade funcional’ ( $F_{1,27} = 6,14$ ;  $p=0,01$ ), ‘dor’ ( $F_{1,27} = 4,97$ ;  $p=0,03$ ) e ‘vitalidade’ ( $F_{1,27} = 3,71$ ;  $p=0,05$ ) do questionário SF-36. Assim, independentemente do momento avaliado, o GT apresentou menor fadiga, impacto da fibromialgia na qualidade de vida, ansiedade, dor e maior bem-estar, capacidade funcional e vitalidade comparado ao GC.

#### *4) Efeito do destreino nas manifestações clínicas*

As análises de comparações múltiplas revelaram que após o período de destreino, o GT apresentou redução do LDP ( $p<0,01$ ) e do bem-estar ( $p=0,01$ ),

bem como aumento do QIF ( $p < 0,01$ ) e da EVA dor ( $p = 0,02$ ). Na análise intergrupo não houve diferenças significantes para o GT após o período de destreino ( $p > 0,05$ ) e o GC não apresentou diferença significativa após o acompanhamento ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 2:** Variáveis clínicas: limiar de dor a pressão (LDP), EVA dor, EVA fadiga e EVA bem-estar e questionários de ambos os grupos (GT e GC) no pré, após 16 semanas de TFA (Pós16) e após 16 semanas de acompanhamento (Pós32).

	GT			GC			P		
	Pré	Pós16	Pós32	Pré	Pós16	Pós32	G	T	I
<b>LDP (kg/cm<sup>2</sup>)</b>	2,1±0,6	2,3±0,7*	2,0±0,7#	2,1±0,6	1,9±0,6†	1,9±0,6†	NS	NS	0,02
<b>EVA dor (0–10 cm)</b>	5,8±2,7	5,4±2,4*	5,7±1,8#	5,5±2,1	6,4±2,1†	6,4±2,1†	NS	NS	0,01
<b>EVA fadiga (0–10 cm)</b>	4,3±2,6	4,0±2,6	4,7±2,5	4,7±2,5	5,8±2,3	5,8±2,3	0,04	0,03	NS
<b>EVA bem-estar (0–10 cm)</b>	5,5±2,5	6,9±2,3*	6,2±2,0#	5,7±2,1	4,7±2,2†	4,7±2,2†	<0,01	NS	<0,01
<b>QIF (0–100)</b>	60,3±14,7	49,2±14,7*	54,5±15,2#	67,1±10,5	63,8±9,2†	63,8±9,2†	<0,01	<0,01	0,04
<b>IBD (0–21)</b>	18,2±9,6	15,8±9,0	17,5±10,4	20,6±7,4	19,6±8,6	19,6±8,6	NS	NS	NS
<b>IAB (0–21)</b>	16,1±9,1	15,3±9,1	15,1±9,1	21,2±9,1	19,5±9,0	19,5±9,0	0,04	NS	NS
<b>SF – 36</b>									
<b>Capacidade Funcional (0–100)</b>	44,6±17,6	50,5±17,6	47,2±19,1	38,2±13,9	38,0±14,7	38,0±14,7	0,01	NS	NS
<b>Limitação por aspecto físico (0–100)</b>	10,2±28,0	29,8±41,0	24,3±36,4	11,0±25,1	13,8±27,8	13,8±27,8	NS	0,03	NS
<b>Dor (0–100)</b>	31,8±16,3	36,7±41,0	37,7±15,2	25,5±11,0	29,2±12,1	29,2±12,1	0,03	<0,01	NS
<b>Estado geral de saúde (0–100)</b>	43,1±18,9	48,9±21,5	48,0±19,8	44,1±19,9	41,0±20,4	41,0±20,4	NS	NS	NS
<b>Vitalidade (0–100)</b>	33,5±18,6	37,9±22,4	38,8±19,2	25,4±14,7	30,2±15,1	30,2±15,1	0,05	0,01	NS
<b>Aspectos Sociais (0–100)</b>	48,1±17,9	54,3±22,2	47,8±19,0	44,5±20,2	45,4±23,0	45,4±23,0	NS	NS	NS
<b>Limitação por aspectos emocionais (0-100)</b>	24,7±35,3	32,1±40,8	29,6±32,5	18,7±29,4	22,4±35,5	22,4±35,5	NS	NS	NS
<b>Saúde mental (0–100)</b>	48,6±22,1	46,8±23,0	53,7±21,2	37,8±16,0	43,4±17,3	43,4±17,3	NS	0,01	NS
<b>IQSP Total (0–21)</b>	9,4±4,3	8,8±4,4	10,1±3,6	11,0±3,8	11,2±3,3	11,2±3,3	NS	NS	NS

Dados apresentados em média ± desvio-padrão. LDP= limiar de dor à pressão; EVA= escala visual analógica; QIF: impacto da fibromialgia na qualidade de vida; IDB: Inventário de depressão de Beck; IAB: Inventário de ansiedade de Beck; SF-36: qualidade de vida; IQSP: Índice de qualidade de sono de Pittsburgh. G: efeito principal de grupo; T: efeito principal de tempo: pré vs pós; I: interação entre grupo e tempo; NS: não significante; \* p < 0,05 vs GT pré; # p < 0,05 vs GT pós16; † p < 0,05 vs GT pós16.

*5) Correlação entre o VO<sub>2</sub> relativo à MCM e as manifestações clínicas na linha de base*

Na linha de base, foram observadas correlações significativas entre as manifestações clínicas e o VO<sub>2</sub> relativo à MCM no LAV e no pico do TECP de ambos os grupos (n=54). Foi observada correlação negativa fraca entre o VO<sub>2</sub> relativo à MCM no LAV e o QIF (r=-0,27, p=0,04), IDB (r=-0,26, p=0,04) e o IQSP (r=-0,25, p=0,04). Também houve correlação positiva fraca entre o VO<sub>2</sub> relativo à MCM no LAV e o domínio 'limitação por aspectos emocionais' do questionário SF-36 (r=0,28, p=0,03). O VO<sub>2</sub> relativo à MCM no LAV e o domínio 'limitação por aspectos físicos' do questionário SF-36, apresentou correlação positiva moderada (r=0,40, p<0,01) e o VO<sub>2</sub> relativo à MCM no pico do TECP e o QIF apresentou correlação negativa moderada (r=-0,32, p=0,01).



**Tabela 3:** Correlação entre o consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) relativo à massa corporal magra (MCM) no limiar de anaerobiose ventilatório (LAV) e no pico do TECP e as manifestações clínicas da SFM na linha de base II.

	N=54			
	VO <sub>2</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> MCM.min <sup>-1</sup> ) no LAV		VO <sub>2</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> MCM.min <sup>-1</sup> ) no PICO	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>p</i>
LDP (Kg/cm <sup>2</sup> )	-0.12	0.35	-0.24	0.07
EVA dor (0–10 cm)	-0.14	0.29	-0.11	0.39
EVA fadiga (0–10 cm)	-0.04	0.77	-0.08	0.55
EVA bem-estar (0–10 cm)	-0.09	0.49	-0.04	0.77
FIQ (0 – 100)	-0.27	0.04	-0.32	0.01
IBD (0 – 21)	-0.26	0.04	-0.16	0.22
IAB (0 – 21)	-0.18	0.18	-0.13	0.32
SF – 36				
Capacidade Funcional (0 – 100)	0.10	0.44	0.14	0.28
Limitação por aspecto físico (0 – 100)	0.40	0.002	0.12	0.36
Dor (0 – 100)	0.15	0.27	0.05	0.68
Estado geral de saúde (0 – 100)	0.09	0.50	-0.05	0.69
Vitalidade (0 – 100)	0.12	0.37	0.09	0.48
Aspectos Sociais (0 – 100)	0.13	0.32	0.08	0.52
Limitação por aspectos emocionais (0 – 100)	0.28	0.03	0.18	0.18
Saúde mental (0 – 100)	0.20	0.12	-0.08	0.56
IQSP Total (0 – 21)	-0.25	0.04	-0.10	0.61

Dados representados em média±desvio-padrão. EVA= escala visual analógica; FIQ: impacto da fibromialgia na qualidade de vida; IBD: Inventário de depressão de Beck; IAB: Inventário de ansiedade de Beck; SF-36: qualidade de vida; IQSP: Índice de qualidade de sono de Pittsburgh.

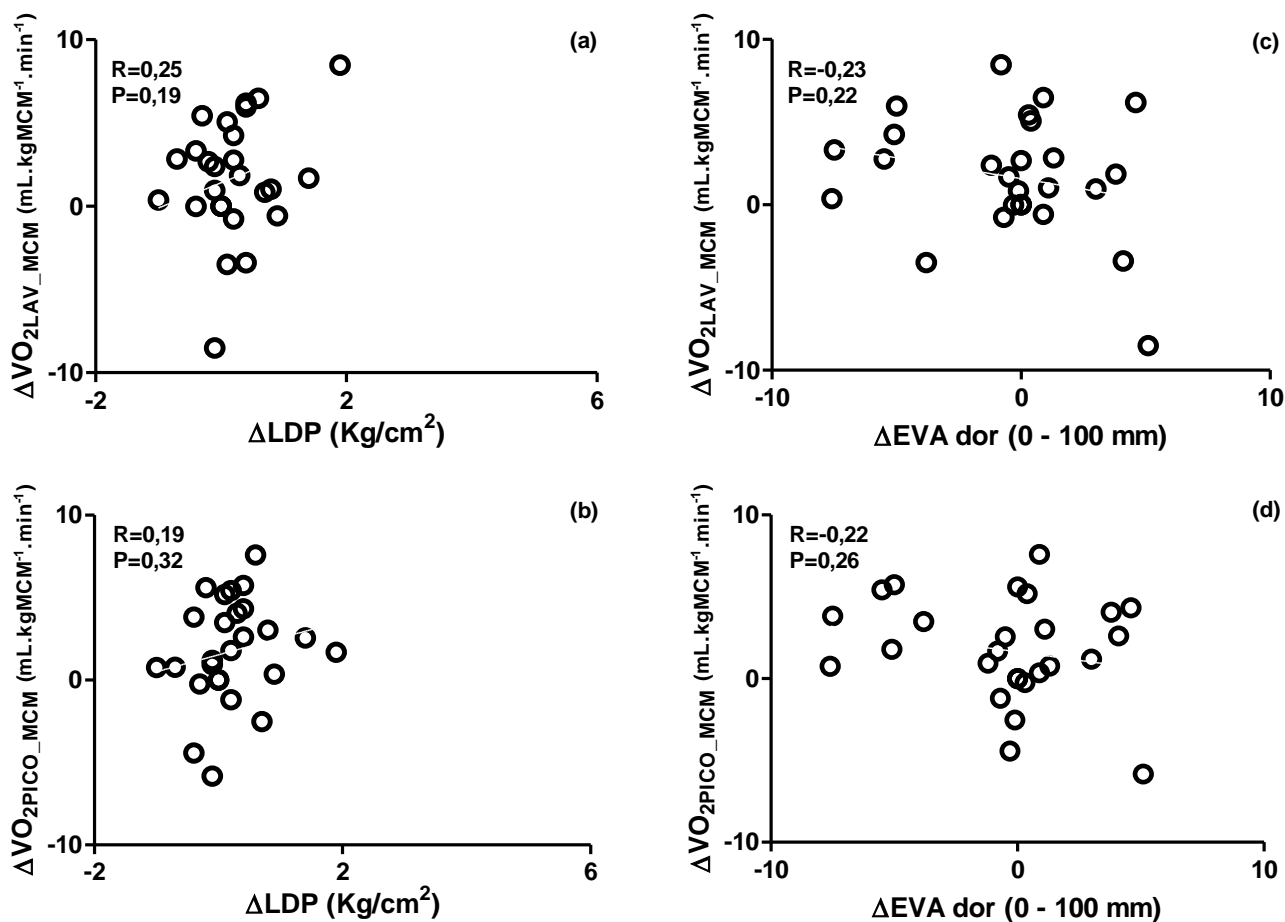
#### 6) Correlação entre o VO<sub>2</sub> relativo à MCM e as manifestações clínicas após o

##### TFA

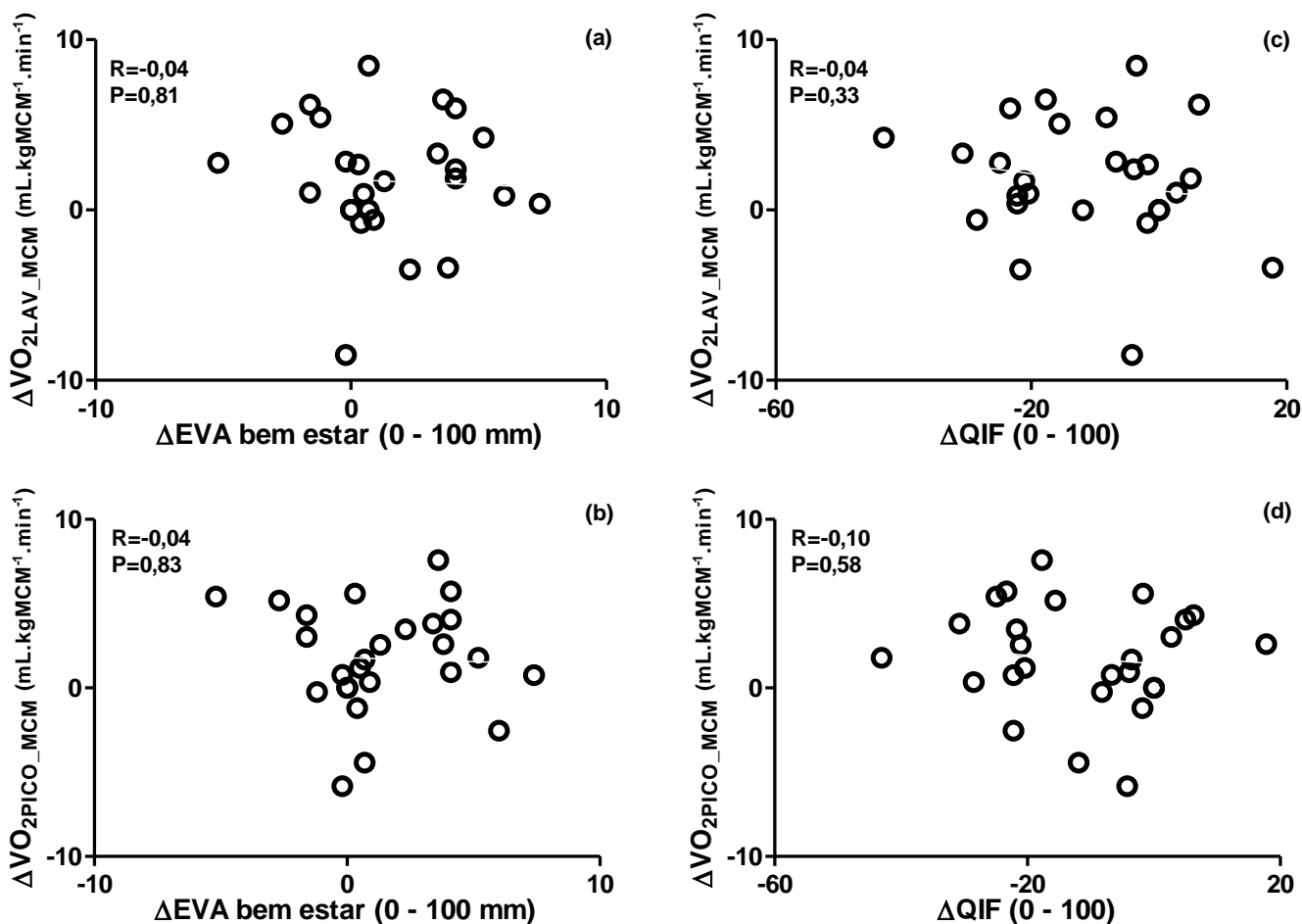
Não foram observadas correlações significativas entre a magnitude da melhora das manifestações clínicas e a magnitude da melhora dos VO<sub>2</sub> relativo à MCM para o GT após o TFA. Nas figuras 3 e 4 estão apresentadas as análises de correlação entre o aumento nos valores do VO<sub>2</sub> relativo à MCM no LAV a redução nos valores do LDP (Fig. 3, a), EVA dor (Fig. 3, c), EVA bem estar (Fig. 4, a) e QIF (Fig. 4, c) e entre o aumento nos valores do VO<sub>2</sub> relativo à MCM no

pico do TECP e a redução nos valores do LDP (Fig. 3, c), EVA dor (Fig. 3, d), EVA bem estar (Fig. 4, c) e QIF (Fig. 4, d).

Também não foram observadas correlações significativas entre o  $VO_2$  relativo à MCM no LAV e pico do TECP e as variáveis clínicas estudadas no período de destreino ( $p>0,05$ ).



**Fig.3:** Correlação entre a variação (ΔPós – Pré) do consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) relativo à massa corporal magra (MCM) no limiar de anaerobiose ventilatório (LAV) e no pico do TECP e as manifestações clínicas (ΔPós – Pré) da SFM. ΔVO<sub>2</sub> relativo à MCM no LAV e no limiar de dor à pressão (ΔLDP) (a); escala visual analógica (ΔEVA) dor (c). ΔVO<sub>2</sub> relativo à MCM no pico do TECP e no ΔLDP (b) e na ΔEVA dor (d).



**Fig.4:** Correlação entre a variação ( $\Delta$ Pós – Pré) do consumo de oxigênio ( $VO_2$ ) relativo à massa corporal magra (MCM) no limiar de anaerbiose ventilatório (LAV) e no pico do TECP e as manifestações clínicas ( $\Delta$ Pós – Pré) da SFM.  $\Delta VO_2$  relativo à MCM no LAV e na escala visual analógica ( $\Delta$ EVA) bem estar (a); e na pontuação do questionário sobre impacto da fibromialgia ( $\Delta$ QIF) (c).  $\Delta VO_2$  relativo à MCM no pico do TECP e na  $\Delta$ EVA bem estar (b) e na pontuação do  $\Delta$ QIF (d).

## Discussão

Os principais resultados do presente estudo mostraram que mulheres com SFM submetidas a 16 semanas de TFA mostraram melhora da capacidade funcional aeróbia e melhora da sintomatologia clínica, como o LDP, EVA dor, EVA bem-estar e QIF. No entanto, essas melhoras não se mantiveram após 16 semanas do período de destreino. Além disso, nossos resultados mostram que

as magnitudes da melhora da sintomatologia clínica não se associam com a melhora da capacidade funcional aeróbia.

Os resultados do presente estudo concordam com estudos anteriores, nos quais mostraram efeitos positivos do TFA na sintomatologia clínica em mulheres com SFM, como redução do número de *tender points* (Munguiza-Izquierdo et al., 2008; Zamunér et al., 2015; McLoughlin et al., 2011b), redução da pontuação do questionário QIF e da EVA dor (Zamunér et al., 2015; McLoughlin et al., 2011b) e melhora da qualidade de vida (Munguiza-Izquierdo et al., 2008; Rahman et al., 2014).

A melhora da sintomatologia clínica e do ganho aeróbio em mulheres com SFM pode ser compreendida pelas adaptações periféricas promovidas pelo exercício aeróbio, as quais podem incluir aumento das enzimas oxidativas em nível muscular, aumento da capacidade e densidade mitocondrial (Cordero et al., 2010) e maior densidade capilar (Morf et al., 2005). Neste contexto, pode-se especular que o aumento da oxigenação muscular, como resultado das adaptações periféricas, pode ter contribuído para o aumento de opióides endógenos (Smith e Lyle, 2006) e conseqüentemente redução da dor (Hooten et al., 2012) e do impacto da SFM na qualidade de vida.

Devemos destacar também, os benefícios agudos durante a realização dos exercícios em meio aquático, como a redução da gravidade, aumento da pressão hidrostática, da circulação e da resistência ao movimento (Mannerkorpi et al., 2005). Esses fatores podem ter contribuído de forma efetiva para a melhora da sintomatologia clínica momentânea, como alívio da dor, da fadiga, e melhora do bem estar.

Apesar dos achados interessantes dos efeitos do TFA, os ganhos obtidos relacionados à melhora da capacidade aeróbia e da sintomatologia não se mantiveram após as 16 semanas do término do TFA e retornaram próximos aos valores basais. Esses resultados corroboram com os estudos de Mujika and Padilla (2001) e Murias et al. (2016) os quais também observaram redução do  $VO_2$  em unidades absolutas no pico do TECP, após 14 dias e 4 semanas de destreino em homens saudáveis, respectivamente. Assim, nossos resultados sugerem que essas perdas estão relacionadas a oferta e utilização de oxigênio para os músculos em atividade. Coyle et al. (1985), referem que após um período de destreino foi observado declínio da atividade enzimática mitocondrial, sem ocorrer mudanças estruturais a níveis muscular e vascular. No estudo de St-Amand et al. (2012), ao avaliarem o efeito do destreino em homens saudáveis observaram alterações dos genes relacionados à fosforilação oxidativa (OxPhos).

Portanto, essas alterações fisiológicas sugerem menor fornecimento de oxigênio ao músculo esquelético, o que pode contribuir para a redução do  $VO_2$  após a cessação do TFA.

Com relação à piora da sintomatologia clínica no período de destreino, nossos resultados podem ser justificados segundo o estudo de Smith e Lyle (2006). Os autores referem que o treinamento físico quando praticado de maneira contínua, estimula a liberação de opióides endógenos e conseqüentemente aumenta o limiar nociceptivo. No entanto, esses benefícios são rapidamente perdidos com o destreino (Smith e Lyle, 2006). Por outro lado, nossos resultados discordaram do estudo de Tomas-Carus (2007), que realizou um programa de exercícios aquáticos predominantemente aeróbios durante 24

semanas e observou a manutenção da redução da dor após 3 meses de destreino. Isso pode ser atribuído ao programa de treinamento ser de maior duração e de menor período de destreino quando comparado ao nosso estudo, o que pode explicar a diferença entre os resultados encontrados.

Os resultados da linha de base do presente estudo corroboram com os resultados de outros estudos (Carbonell-Baeza et al. 2011; Soriano-Maldonado et al., 2015 a;b; ), os quais observaram associações significantes entre a capacidade funcional aeróbia e sintomatologia clínica em mulheres com SFM, como o QIF, IBD, IQSP, componente 'Limitação por aspecto físico' e 'Limitação por aspectos emocionais' do questionário SF-36. Carbonell-Baeza et al. (2011) observaram que a capacidade funcional aeróbia, avaliada pela distância percorrida no TC6, estava inversamente relacionada à dor, avaliada pelo número de tender points ativos e pelo LDP em mulheres com SFM. Resultados similares foram relatados por Soriano-Maldonado et al., (2015 a;b), nos quais mostraram que a alta aptidão cardiorrespiratória está associada com a baixa sensibilidade dolorosa e baixo impacto da fibromialgia na qualidade de vida, no entanto a aptidão cardiorrespiratória não está associada com a dor avaliada pela EVA dor (Soriano-Maldonado et al., 2015a). Em contrapartida, vale ressaltar que esses estudos não avaliaram o efeito de nenhum tipo de tratamento para esses pacientes, podendo ser um viés no entendimento de como essas variáveis se comportam ao longo do tempo.

No entanto, os resultados do presente estudo após o TFA mostram a falta de associação entre a magnitude da melhora da sintomatologia clínica e da capacidade funcional aeróbia, mesmo após a correção do  $VO_2$  pela MCM. Esses achados concordam com estudos prévios, os quais também não identificaram

associação entre melhora clínica e o aumento do  $VO_2$  corrigido pela MCT após um programa de exercícios (Valim et al., 2002; Hooten et al. 2012; Zamunér et al., 2015). Esse resultado reforça a teoria de que a SFM é mais complexa do que somente as alterações metabólicas e sensoriais, que existe um importante comprometimento das funções comportamentais e cognitivas (Valim, 2002). Tendo em vista esse conceito, faz-se necessário seguir as recomendações propostas pelo American Pain Society (APS) (Buckhardt, 2005) e pela Canadian Pain Society (CPS) (Fitzcharles, 2013), na qual o exercício físico em pacientes fibromiálgicos, deve respeitar a individualidade e ser realizado de acordo com os limites dos pacientes, uma vez que o foco primariamente no aumento do  $VO_2$  não necessariamente irá refletir em melhora clínica.

## **Conclusão**

Podemos concluir que 16 semanas de TFA, foi eficaz em promover aumento do  $VO_2$  no LAV e no pico do TECP e melhora da sintomatologia clínica em mulheres com SFM. Porém, após 16 semanas do período de destreino, houve retorno próximo aos valores basais. Desta maneira, o TFA deve ser realizado continuamente visando a melhora da sintomatologia clínica e aumento da capacidade funcional aeróbia de mulheres com SFM.

### *Limitações do estudo*

Podemos destacar como limitação do estudo, a não possibilidade de reavaliações mensais tanto no período de TFA quanto no período de destreino, por indisponibilidade das voluntárias que participaram do estudo. Isso elucidaria melhor os momentos dos ganhos e perdas das variáveis estudadas.

## **Agradecimentos**



Este estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo: #2011/22122-5 e #2013/17504-1 e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo: 307187/2013-6.

## Referências

Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, *et al.* International Physical Activity Questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1381-1385.

Tamburús NY, Rebelo AC, César MC, Catai AM, Takahashi ACM, Andrade CP, *et al.* Relação entre a variabilidade da frequência cardíaca e  $VO_{2\text{pico}}$  em mulheres ativas. *Rev Bras Med Esporte* 2014;20: 354-358.

Zamunér AR, Moreno MA, Camargo TM, Graetz JP, Rebelo ACS, Tamburús NY, *et al.* Assessment of Subjective Perceived Exertion at the Anaerobic Threshold with the Borg CR-10 Scale. *J Sports Sci Med* 2011;10:130-136.

Wasserman K, Hansen JE, Sue D, Stringer W, Whipp B, *et al.* Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia, Williams and Wilkins, 1999.

Carbonell-Baeza A, Aparicio VA, Ortega FB, Cuevas AM, Alvarez IC, Ruiz JR, *et al.* Does a 3-month multidisciplinary intervention improve pain, body composition and physical fitness in women with fibromyalgia? *Br J Sports Med* 2011;45:1189-1195 a.

Heyward VH, Stolarczyk LM. Avaliação da composição corporal aplicada. 1th ed., São Paulo, Manole, 2000.

Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, Clint BH and William AS. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol.* 1986;60:1327-1332.

Rechi CR, Cordeiro BA, Petroski EL, Vasconcelos FA. Validation of bioelectrical impedance for the prediction of fat-free mass in brazilian elderly subjects. *IV Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52:1163-1171.

Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome – A systematic review. *Eur J Pain* 2010;14: 5-10.

Zamunér AR, Andrade CP, Forti M, Marchi A, Milan J, Avila MA, *et al.* Effects of a hydrotherapy programme on symbolic and complexity dynamics of heart rate variability and aerobic capacity in fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:S73-81.

Segura-Jimenez V, Aparicio VA, Alvarez-Gallardo IC, Carbonell-Baeza A, Tornero-Quinones I, Delgado-Fernandez M. Does body composition differ between fibromyalgia patients and controls? the al-Ándalus project. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:S25-32.

Sevimli D, Kozanoglu E, Guzel R, Doganay A. The effects of aquatic, isometric strength-stretching and aerobic exercise on physical and psychological parameters of female patients with fibromyalgia syndrome. *J Phys Ther Sci* 2015;27:1781-1786.

Lobo MM, Paiva EDOS S, Andretta A, Schieferdecker ME. Body composition by dual-energy x-ray absorptiometry in women with fibromyalgia. *Rev Bras Reumatol* 2014;54:273-278.

Mork PJ, Vasseljen O, Nilsen TI. Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: longitudinal data from the Norwegian Nord-Trøndelag Health Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:611-617.

Cicoira M, Zanolla L, Franceschini L, Rossi A, Golia G, Zamboni M, *et al.* Skeletal muscle mass independently predicts peak oxygen consumption and ventilatory response during exercise in noncachectic patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2080-2085.

Fleg JL, Lakatta EG. Role of muscle loss in the age-associated reduction in VO<sub>2</sub> max. *J Appl Physiol* 1988;65:1147–1151

BardaL EM, Roeleveld K, Mork PJ. Aerobic and cardiovascular autonomic adaptations to moderate intensity endurance exercise in patients with fibromyalgia. *J Rehabil Med* 2015;47:639-646.

Vural M, Berkol TD, Erdogan Z, Pekedis K, Kuçukserat B, Aksoy C. Exercise Program and the Personality Characteristics of Patients with Fibromyalgia Syndrome: A Pilot Study. *J Phys Ther Sci* 2014;26:1561–1565.

Araujo ZTS, Nogueira PAMS, Cabral EEA, Santos PL, Silva IS, Ferreira GM. Effectiveness of low-intensity aquatic exercise on COPD: A randomized clinical trial. *Resp Med* 2012; 106:1535-1543.

Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Bombardier C. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD003786.

Busch AJ, Webber SC, Brachaniec M, Bidonde J, Bello-Haas VD, Danyliw AD. et al. Exercise therapy for fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15: 358–367.

Jones AM, Carter H. The effect of endurance training on parameters of aerobic fitness. *Sports Med* 2000;29:373-86.

Aparicio VA, Ortega FB, Heredia JM, Carbonell-Baeza A, Delgado-Fernández M. Analysis of the body composition of Spanish women with fibromyalgia. *Reumatol Clin* 2011;7:7-12.

Aparicio VA, Andrade A, Camiletti-Moiróna D, et al. Effectiveness of an exercise intervention on body composition and physical fitness in midlife women: the FLAMENCO project. *Rev Andal Med Deporte* 2015;8: 20.

Valim V, Oliveira LM, Suda AL, Silva LE, Faro M, Neto TL, et al. Peak oxygen uptake and ventilatory anaerobic threshold in fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002;29:353-357.

McVeigh JG, McGaughey H, Hall M, Kane P. The effectiveness of hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Rheumatol Int* 2008;29:119-130.

Langhorst J, Musial F, Klose P, Häuser W. Efficacy of hydrotherapy in fibromyalgia syndrome--a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Rheumatol* 2009;48:1155-1159.

Latorre PA, Santos MA, Heredia-Jimenez JM, Delgado-Fernández M, Soto VM, Mañas A, *et al.* Effect of a 24-week physical training programme (in water and on land) on pain, functional capacity, body composition and quality of life in women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(Suppl. 79):S72-80.

Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, *et al.* The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.

Zamunér AR, Catai AM, Martins LE, Sakabe DI, Silva E. Identification and agreement of first turn point by mathematical analysis applied to heart rate, carbon dioxide output and electromyography. *Braz J Phys Ther* 2013;17:614-622.

Karper WB: Exercise effects on two men with fibromyalgia syndrome - an update. *American Journal of Men's Health*. 2013;7:37-41.

Cohen J: The concepts of power analysis. In: COHEN J (Ed.). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 1988: 1-17.

Hooten WM, Rosenberg CJ, Eldrige JS, Qu W (2013) Knee extensor strength is associated with pressure pain thresholds in adults with fibromyalgia. *PLoS One* 8:e59930. doi:10.1371/journal.pone.0059930

Carbonell-Baeza A, Aparicio VA, Sjöström M, Ruiz JR, Delgado-Fernández M (2011) Pain and functional capacity in female fibromyalgia patients. *Pain Med* 12:1667–1675. doi:10.1111/j.1526-4637.2011.01239.x b

Morf S, Amann-Vesti B, Forster A, Franzeck UK, Koppensteiner R, Uebelhart D, Sprott H (2005) Microcirculation abnormalities in patients with fibromyalgia—

measured by capillary microscopy and laser fluxmetry. *Arthritis Res Ther* 7:R209–R216

Cordero MD, De Miguel M, Moreno Fernández AM, Carmona López IM, Garrido Maraver J, Cotán D, Gómez Izquierdo L, Bonal P, Campa F, Bullon P, Navas P, Sánchez Alcázar JÁ (2010) Mitochondrial dysfunction and mitophagy activation in blood mononuclear cells of fibromyalgia patients: implications in the pathogenesis of the disease. *Arthritis Res Ther* 12:R17. doi:10.1186/ar2918

Børsheim E, Bahr R (2003) Effect of exercise intensity, duration and mode on post-exercise oxygen consumption. *Sports Med* 33:1037–1060

Hooten WM, Qu W, Townsend CO, Judd JW (2012) Effects of strength vs aerobic exercise on pain severity in adults with fibromyalgia: a randomized equivalence trial. *Pain* 153:915–923. doi:10.1016/j.pain.2012.01.020

McLoughlin, M.J., Stegner, A.J., Cook, D.B. (2011b). The relationship between physical activity and brain responses to pain in fibromyalgia. *J Pain* 12, 640–651.

Rahman, A., Underwood, M., Carnes, D. (2014). Fibromyalgia. *BMJ* 348, g1224.

Soriano-Maldonado, A., Henriksen, M., Segura-Jimenez, V., Aparicio, V.A., Carbonell-Baeza, A., Delgado-Fernandez, M., Amris, K., Ruiz, J.R. (2015a). Association of physical fitness with fibromyalgia severity in women: The al-Andalus project. *Arch Phys Med Rehabil* 96, 1599–1605.

Jarosz, P.A., Davis, J.E., Yarandi, H.N., Farkas, R., Feingold, E., Shippings, S.H., Smith, A.L., Williams, D. (2014). Obesity in urban women: Associations with sleep and sleepiness, fatigue and activity. *Women's Heal Issues* 24, e447–e454.

Lim, W., Hong, S., Nelesen, R., Dimsdale, J.E. (2005). The association of obesity, cytokine levels, and depressive symptoms with diverse measures of fatigue in healthy subjects. *Arch Intern Med* 165, 910–915.

Gavi, M. B. R. O., Vassalo, D. V., Amaral, F. T., Macedo, D. C. F., Gava, P. L., Dantas, E. M., & Valim, V. (2014). Strengthening exercises improve symptoms

and quality of life but do not change autonomic modulation in fibromyalgia: A randomized clinical trial. *PLoS ONE*, 9(3), E90767.

Soriano-Maldonado A, Ortega FB, Munguía-Izquierdo D. Association of cardiorespiratory fitness with pressure pain sensitivity and clinical pain in women with fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2015b May;35(5):899-904. doi: 10.1007/s00296-014-3203-z. Epub 2014 Dec 31.

Munguía-Izquierdo, D., & Legaz-Arrese, A. (2008). Assessment of the effects of aquatic therapy on global symptomatology in patients with fibromyalgia syndrome: A randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 89(12), 2250–2257.

Córdoba-Torrecilla S, Aparicio VA, Soriano-Maldonado A, Estévez-López F, Segura-Jiménez V, Álvarez-Gallardo I, Femia P, Delgado-Fernández M. Physical fitness is associated with anxiety levels in women with fibromyalgia: the al-Ándalus project. *Qual Life Res*. 2016 Apr;25(4):1053-8. doi: 10.1007/s11136-015-1128-y. Epub 2015 Sep 8.

MANNERKORPI, K. Exercise in fibromyalgia. *Curr. Opin. Rheumatol*. 17:190–194, 2005.

SMITH, M. A., and M. A. LYLE. Chronic exercise decreases sensitivity to mu opioids in female rats: correlation with exercise output. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 85:12–22, 2006.

St-Amand J, Yoshioka M, Nishida Y, Tobina T, Shono N, Tanaka H. Effects of mild-exercise training cessation in human skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol*. 2012 Mar;112(3):853-69. doi: 10.1007/s00421-011-2036-7. Epub 2011 Jun 17.

Murias JM, Edwards JA, Paterson DH. Effects of short-term training and detraining on VO<sub>2</sub> kinetics: Faster VO<sub>2</sub> kinetics response after one training session. *Scand J Med Sci Sports*. 2016 Jun;26(6):620-9. doi: 10.1111/sms.12487. Epub 2015 May 6.

José Ramón Alvero-Cruz<sup>1,3</sup>, Mauro Ronconi<sup>1</sup> , Jerónimo C. García Romero<sup>1</sup> , Margarita Carrillo de Albornoz Gil<sup>1</sup> , Manuel Jiménez López<sup>4</sup>, Lorena Correas

Gómez<sup>2</sup> y Elvis A. Carnero<sup>2</sup>. Cambios de la composición corporal tras un periodo de desentrenamiento deportivo. *Nutr Hosp* 34 (3), 632-638. 2017 Jun 05.

Coyle EF, Martin WH 3rd, Bloomfield SA, Lowry OH, Holloszy JO (1985) Effects of detraining on responses to submaximal exercise. *J Appl Physiol* 59:853–859

Heymann RE, et al. Novas diretrizes para o diagnóstico da fibromialgia. *Rev Bras Reumatol*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2017.05.006>

Marques AP, Santos AMB, Assumpção A, Matsutani LA, Lage LV, Pereira CAB. Validation of the Brazilian version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). *Brazilian Journal of Rheumatology*. 2006; 46:24-31.

Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res*. 1996; 29(4):453-457.

Cunha JA. Manual da versão em português das escalas Beck [Manual of the Portuguese version of the Beck scales]. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.

Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR: Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure. *Braz J Rheumatol* 1999, 39:143-150.

Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS et al.: Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med* 2011, 12(1):70-75.

Gowans SE, Dehueck A, Voss S, Silaj A, Abbey SE. Six-month and one-year followup of 23 weeks of aerobic exercise for individuals with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2004 Dec 15;51(6):890-8.

Arnold LM, Clauw DJ. Challenges of implementing fibromyalgia treatment guidelines in current clinical practice. *Postgrad Med*. 2017 Sep;129(7):709-714. doi: 10.1080/00325481.2017.1336417. Epub 2017 Jun 19.

C.S. Buckhardt, D. Goldenberg, L. Crofford, R. Gerwin, S. Gowens, K. Jackson, P. Kugel, W. McCarberg, N. Rudin, L. Schanberg, A.G. Taylor, J. Taylor, D. Turk Guideline for the management of fibromyalgia syndrome pain in adults and

children (Clinical practice guideline; no.4) American Pain Society, Glenview, IL (2005)

M.A. Fitzcharles, P.A. Ste-Marie, D.L. Goldenberg, J.X. Pereira, S. Abbey, M. Choinière, G. Ko, D.E. Moulin, P. Panopalis, J. Proulx, Y. Shir, the National Fibromyalgia Guideline Advisory Panel 2012 Canadian guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: Executive summary Pain Res Manag, 18 (2013), pp. 119-126



## **7. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS**

---

Os estudos apresentados contribuíram para uma abordagem mais precisa tanto nas avaliações como para as intervenções em pacientes com SFM.

A análise espectral da variabilidade da FC e da PAS em mulheres com SFM apresentaram boa confiabilidade relativa para a maior parte dos índices, o que denota que a análise da variabilidade da FC e da PAS é confiável para analisar as condições da modulação autonômica cardiovascular dessa população, principalmente em estudos transversais. Além disso, os achados do presente estudo mostram a importância da realização de mais de uma linha de base em estudos longitudinais. O que fortalece nas investigações o uso da variabilidade da FC e da PAS para avaliação do controle autonômico cardiovascular, em relação ao progresso e efetividade de uma determinada terapia, em pacientes com SFM.

Ressalta-se a importância da padronização da intensidade do esforço durante o TFA, utilizando como referência principal a FC obtida no LAV, do TECP. Nesse aspecto, o protocolo proposto mostrou ser eficaz em melhorar o controle autonômico cardiovascular, a SBR, a capacidade funcional aeróbia relativa à MCM e a sintomatologia clínica em mulheres com SFM. No entanto, as 16 semanas de TFA, não promoveram mudanças significativas na composição corporal. Porém, após 16 semanas do período de destreino, houve retorno próximo aos valores basais tanto para as variáveis  $VO_2$  no LAV e no pico do TECP quanto para as variáveis da sintomatologia clínica. Desta maneira, podemos enfatizar que o TFA deve ser realizado continuamente visando a melhora da sintomatologia clínica e aumento da capacidade funcional aeróbia de mulheres com SFM.

Como desdobramentos futuros, consideramos:

- Avaliações das variáveis PAS, FC e sintomas como dor, fadiga e bem estar obtidas durante as sessões do TFA.
- Comparação das variáveis cardiorrespiratórias obtidas do protocolo de TFA desse estudo com os dados de estudo anterior realizado em nosso laboratório.

Limitações do estudo:

- Introduzir avaliações periódicas do TECP a cada mês do TFA, a fim de otimizar a reprogramação do TFA.
- Impossibilidade de avaliar o efeito agudo do destreino devido a indisponibilidade das voluntárias que participaram do estudo.
- Contra indicação da suspensão das medicações que pudessem interferir sintomas como dor, fadiga, ansiedade e depressão das voluntárias do GT, durante o TFA.

## 8. ATIVIDADES REALIZADAS DURANTE O DOUTORADO

---

Durante o período de realização do Doutorado Direto (março de 2013 à janeiro de 2018) foram desenvolvidas atividades sob responsabilidade da Profa. Dra. Ester da Silva e também atividades sob responsabilidade do Prof. Dr. Raffaello Furlan durante o período da Bolsa Estágio Pesquisa no Exterior (BEPE), realizado na *Università degli Studi di Milano*, em Milão, Itália.

### 1. Atividades desenvolvidas sob responsabilidade da Profa. Dra. Ester da Silva

#### 1.1. Realização das seguintes disciplinas:

- Avaliação e Intervenção da Fisioterapia na Saúde do Idoso. 1º semestre – 6 créditos – conceito A;
- Quantifying Complexity Of The Cardiovascular Control Via Spontaneous Variability Of Physiological Variables. 1º semestre – 1 crédito – conceito A;
- Cardiovascular Variability: From Mathematical Models To Physiological And Clinical Applications. 1º semestre – 1 crédito – conceito A;
- Introdução à Bioestatística. 1º semestre – 6 créditos – conceito A;
- Plasticidade dos Músculos Esqueléticos: Implicações Para a Fisioterapia. 1º semestre – 6 créditos – conceito A;
- Fisiologia do Exercício Aplicada à Fisioterapia Cardiovascular. 1º semestre – 10 créditos – conceito A;
- Diabetes Mellitus e Exercício Físico. 4 créditos – conceito A;

- Processos de Avaliação Funcional Respiratória e Intervenção Fisioterapêutica Tóraco-Pulmonar. 10 créditos – conceito A;
- Ecg Analysis And Clinical Indications For Cardiopulmonary Exercise Testing. 1 crédito – conceito A;
- Exame de proficiência em Inglês.

## **1.2. Participação em eventos científicos**

1.2.1. XXXI Congresso Brasileiro de Reumatologia. Belo Horizonte, MG, Brasil. 2014. (ANEXO VI).

1.2.2. 9º International Society for Autonomic Neuroscience (ISAN). Stresa. Itália. 2015. (ANEXO VII).

1.2.3. 7th ICOH International Conference on Work Environment and Cardiovascular Diseases. Varese, Itália. 2017. (ANEXO VIII).

1.2.4. Workshop: Cardiovascular Autonomic Nervous System: A Link Between Occupational Environment and Cardiovascular Health and Disease. Varese, Itália. 2017. (ANEXO IX).

1.2.5. 13º Congresso Brasileiro de Dor (CBDor). Natal, RN, Brasil. 2017. (ANEXO X).

## **1.3. Trabalhos publicados em anais de eventos**

1.3.1. ANDRADE, CP; ZAMUNÉR, AR; FORTI, M; SILVA, E. Impacto da síndrome fibromiálgica na qualidade de vida: relação com a capacidade funcional aeróbia. In: XXXI Congresso Brasileiro de Reumatologia. 2014, Belo Horizonte. Suplemento da Revista Brasileira de Reumatologia, 2014. v.54. p. 48.

- 1.3.2. FORTI, M; ZAMUNÉR, AR; ANDRADE, CP; SILVA, E. Avaliação da força muscular respiratória e da mobilidade tóracoabdominal em mulheres com síndrome fibromiálgica. In: XXXI Congresso Brasileiro de Reumatologia. 2014, Belo Horizonte. Suplemento da Revista Brasileira de Reumatologia, 2014. v.54. p. 47.
- 1.3.3. ANDRADE, CP; ZAMUNÉR, AR; FORTI, M; CATAI, AM; DRIUSSO, P; SILVA, E. Association between baroreflex function and pressure pain threshold in women with fibromyalgia. In: 2014 8th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 2014, Trento. 2014 8th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 2014. p. 211. (ANEXO XI).
- 1.3.4. ZAMUNÉR, AR; ANDRADE, CP; FORTI, M; DRIUSSO, P; CATAI, AM.; FURLAN, R; SILVA, E. Cardiovascular autonomic control and its relationship with the quality of life in patients with fibromyalgia: Preliminary study. In: 2014 8th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 2014, Trento. 2014 8th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), 2014. p. 133.
- 1.3.5. ANDRADE, CP; ZAMUNÉR, AR; FORTI, M; CATAI, AM; PORTA, A; SILVA, E. Effects of a hydrotherapy program on baroreflex sensitivity in women with fibromyalgia syndrome. In: 9th Meeting of the ISAN, 2015, Stresa - MI, Itália. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical, 2015. v. 192. p. 86-86. Este trabalho foi apresentado em pôster.

- 1.3.6. ZAMUNÉR, AR; PORTA, A; ANDRADE, CP; MARCHI, A; FORTI, M; FURLAN, R; BARBIC, F; CATAI AM; SILVA, E. Is the strength of the baroreflex involvement during orthostatic position related to the impact of fibromyalgia on quality of life? In: 9th Meeting of the ISAN, 2015, Stresa - MI, Itália. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical, 2015. v. 192. p. 87-87. Este trabalho foi apresentado em pôster.
- 1.3.7. ANDRADE, C.P., ZAMUNÉR, A.R., FORTI, M., FURLAN, R., BARBIC, F., MINONZIO, M., SILVA, E. Effects of aquatic physical training on cardiac autonomic control and pain in women with fibromyalgia. In: 7th ICOH International Conference on Work Environment and Cardiovascular Diseases. Varese – Itália. 3-5 de maio de 2017.
- 1.3.8. ANDRADE, C.P., BARBIC, F., FERRETTI, G., MINONZIO, M., SHIFFER, D.A., ZAMUNÉR, A.R., SILVA, E., FURLAN, R. Effect of posture on cardiovascular autonomic control responses to exercise in postural orthostatic tachycardia syndrome. In: 7th ICOH International Conference on Work Environment and Cardiovascular Diseases. Varese – Itália. 3-5 de maio de 2017.
- 1.3.9. TAMBURUS, N.Y., KUNZ, V.C., ZAMUNER, A.R., ANDRADE, C.P., SILVA, E. Efeito do treinamento físico intervalado sobre a frequência cardíaca de recuperação de pacientes com doença arterial coronariana. In: XXXVIII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. São Paulo. 15-17 de junho de 2017. (ANEXO XII).

- 1.3.10. ANDRADE, C.P., ZAMUNÉR, A.R., FORTI, M., SILVA, E. O ganho aeróbio e a melhora da dor em mulheres com síndrome fibromiálgica após treinamento físico aquático não estão associados. In: 13º Congresso Brasileiro de Dor (CBDor). Natal – RN. 12-15 de setembro de 2017.

**1.4. Publicações relacionadas ao tema do projeto temático: Estudo das adaptações biomecânicas, sensoriais, cardiorrespiratórias e da qualidade de vida associadas à intervenção fisioterapêutica na síndrome fibromiálgica (FAPESP- nº 2011/22122-5)**

- 1.4.1. ZAMUNÉR, A. R.; ANDRADE, C. P.; FORTI, M.; MARCHI, A.; MILAN, J. C.; CATAI, A. M.; PORTA, A.; SILVA, E. Effects of a hydrotherapy program on symbolic and complexity dynamics of heart rate variability and aerobic capacity in fibromyalgia patients. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2015]; 33: 73-81. (ANEXO XIII).
- 1.4.2. ZAMUNÉR, A.R.; PORTA, A.; ANDRADE, C. P.; MARCHI, A.; FORTI, M.; FURLAN, R.; BARBIC, F.; CATAI, A. M.; SILVA, E. Cardiovascular control in women with fibromyalgia syndrome: do casual methods provide non redundant information compared to more traditional approaches. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2015. DOI: 10.1152/ajpregu.00012.2015. (ANEXO XIV).
- 1.4.3. ZAMUNÉR, A. R.; FORTI, M.; ANDRADE, C. P.; Avila, M. A.; SILVA, E. Respiratory sinus arrhythmia and its association with pain in women with fibromyalgia syndrome 2015. *Pain Pract.* 2016. DOI: 10.1111/papr.12321. (ANEXO XV).

- 1.4.4. FORTI, M; ZAMUNÉR, AR; ANDRADE, CP; SILVA, E. Lung function, respiratory muscle strength and thoracoabdominal mobility in women with fibromyalgia syndrome: association with clinical manifestations. *Respiratory Care*, Fator de Impacto: 2,057, v.61, p.1384-90, 2016. (ANEXO XVI).
- 1.4.5. ANDRADE, C.P.; ZAMUNÉR, A.R.; FORTI, M.; FRANÇA, T.F.; SILVA, E. Reliability of heart period and systolic arterial pressure variabilities in women with fibromyalgia syndrome. *Clinical Rheumatology (Printed)*. Fator de Impacto: 2,0420, v.35, p.2347 - 2352, 2016. (ANEXO II).
- 1.4.6. ANDRADE, C.P., ZAMUNÉR, A.R., FORTI, M., FRANÇA, T.F., TAMBURÚS, N.Y., SILVA, E. Oxygen uptake and body composition after aquatic physical training in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017 Apr 4. doi: 10.23736/S1973-9087.17.04543-9. [Epub ahead of print]. (ANEXO IV).
- 1.4.7. ZAMUNÉR, A.R., PORTA, A., ANDRADE, C.P., FORTI, M., MARCHI, A., FURLAN, R., BARBIC, F., CATAI, A.M., SILVA, E. The degree of cardiac baroreflex involvement during active standing is associated with the quality of life in fibromyalgia patients. *PLoS One*. 2017 Jun 14;12(6):e0179500. doi: 10.1371/journal.pone.0179500. eCollection 2017. (ANEXO XVII).
- 1.4.8. ANDRADE, C.P., ZAMUNÉR, A.R., FORTI, M., FRANÇA, T.F., SILVA, E. The Borg CR-10 scale is suitable to quantify aerobic



exercise intensity in women with fibromyalgia syndrome. *Fisioterapia e Pesquisa*. 24(3):1-6. (ANEXO XVIII).

### **1.5. Outras publicações no período não relacionadas à dissertação**

1.5.1. TAMBURÚS, N.Y., REBELO, A.C.S., CÉSAR, M.C., CATAI, A.M., TAKAHASHI, A.C.M., ANDRADE, C.P., PORTA, A., SILVA, E. Relação entre a variabilidade da frequência cardíaca e  $VO_{2\text{pico}}$  em mulheres ativas. *Rev Bras Med Esporte – Vol. 20, No 5 – Set/Out, 2014*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1517-8692201420050201>. (ANEXO XIX).

### **1.6. Artigos submetidos em revistas de política editorial**

1.6.1. ANDRADE, C.P., ZAMUNÉR, A.R., FORTI, M., TAMBURÚS, N.Y., SILVA, E. Effects of aquatic training and detraining in women with fibromyalgia: a randomized controlled clinical trial. Submetido na revista: *Eur J Phys Rehabil Med*. (ANEXO V).

## **2. Atividades desenvolvidas sob responsabilidade do Prof. Dr. Raffaello Furlan durante a Bolsa Estágio Pesquisa no Exterior (BEPE)**

No período de março de 2016 a dezembro de 2016 foi concedida a Bolsa Estágio Pesquisa no Exterior (BEPE), realizado na *Università degli Studi di Milano*, que contou com a orientação do Prof. Dr. Raffaello Furlan e a colaboração da Profa. Dra. Franca Barbic e do Prof. Dr. Alberto Porta. Foram realizadas as seguintes atividades:

### **2.1. Embasamento teórico para análise do controle autonômico cardiovascular com os métodos lineares e não lineares.**

**2.2. Estimaco da SBR em mulheres com SFM usando métodos no lineares (método MF).**

**2.3. Anlise estatística dos dados.**

**2.4. Elaboraco de manuscritos para revistas de seletiva política editorial.**

**2.5. Aprendizado e aplicaco do método *Tilt-test* utilizado nos protocolos experimentais e para a investigaco de síncope, pr-síncopes, tonturas, palpitaes relacionadas ao ortostatismo e quadros disautonmicos.**

**2.6. Participaco nos projetos: “Effects of the feet mechanical stimulation on the cardiovascular autonomic profile and the hemodynamics in patients with Parkinson’s disease” e “Effects of exercise on cardiovascular autonomic profile of patients with Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS). Supine and upright cycle ergometer exercise in neural condition and during Lower Body Negative Pressure.”**

**2.7. Participaco em eventos científicos**

2.7.1. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 8-11 de Junho 2016, Londres, UK. (ANEXO XX).

2.7.2. 13° Corso di Aggiornamento Multidisciplinare in Cardiologia 8° Corso Teorico e Pratico Multidisciplinare sulla Sincopa. Santa Margherita Ligure - Itlia (2016). (ANEXO XXI).

2.7.3. Corso GIMSI di Competence di Base sulla Sincopa. Bergamo – Itlia (2016). (ANEXO XXII).

2.7.4. Convegno GIMSI Nord Italia. Bergamo – Itália (2016). (ANEXO XXIII).

2.7.5. Il Coraggio del Medico: dal paziente alla Società Civile. Università degli Studi di Milano, UNIMI. Milão – Itália (2016). (ANEXO XXIV).

## **2.8. Preparação de resumos para apresentação em eventos científicos.**

### **2.9. Trabalhos publicados em anais de eventos**

2.9.1. ZAMUNER, A.R., ANDRADE, C.P., FORTI, M., SILVA, E. Blunted cardiac autonomic response to the active standing is related to the impact of fibromyalgia on quality of life. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR). In: Annals of the Rheumatic Diseases, v.75, Suppl 2. p.1276 – 1276, 2016, London-UK). (ANEXO XXV).

2.9.2. ANDRADE, C.P., Zamunér, A.R., Forti, M., Silva, E. Cardiac autonomic response to the orthostatic change in fibromyalgia syndrome. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR). In: Annals of the Rheumatic Diseases, v.75, Suppl 2, p.1276 – 1277, 2016 (London-UK).

2.9.3. BARBIC, F., BULGHERONI, M., MINONZIO, M., ZAMUNÉR, A.R., ANDRADE, C. P., CORATO, M., LALLI, S., DIPAOLA, F., FURLAN, R. Blood pressure decrease after feet mechanical stimulation in parkinson's disease. In: Humanitas Research Day 2016.

2.9.4. BARBIC, F., BULGHERONI, M., MINONZIO, M., ZAMUNÉR, A.R., ANDRADE, C. P., CORATO, M., LALLI, S., DIPAOLA, F., FURLAN, R. Repetitive somato-sensory mechanical stimulation decreases cardiovascular sympathetic activity and blood pressure in Parkinson's disease. In: The American Autonomic Society 2016.

## **2.10. Artigo submetido em revista de política editorial**

- 2.10.1. ANDRADE, C.P., ZAMUNÉR, A.R., FORTI, M., PORTA, A., MARCHI, A., FURLAN, R., BARBIC, F., CATAI, A.M. SILVA, E. Cardiovascular autonomic control and baroreflex sensitivity after aquatic physical training in women with fibromyalgia: a randomized controlled clinical trial. Submetido na revista: Brazilian Journal of Rheumatology. (ANEXO III).

## **2.11. Artigo em preparação**

- 2.11.1. ANDRADE, C.P., SILVA, E., BARBIC, F., FERRETTI, G., ZAMUNÉR, A.R., MINONZIO, M., SHIFFER, D.A., FURLAN, R. Effect of posture on cardiovascular autonomic control responses to exercise in postural orthostatic tachycardia syndrome.

## ANEXO I – Parecer consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SÃO CARLOS/UFSCAR



### PROJETO DE PESQUISA

**Título:** INFLUÊNCIA DA HIDROTERAPIA SOBRE O CONTROLE AUTONÔMICO  
CARDIOVASCULAR E A CAPACIDADE CARDIORRESPIRATÓRIA EM MULHERES COM  
SÍNDROME FIBROMIÁLGICA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 02271312.7.0000.5504

**Pesquisador:** ANTONIO ROBERTO ZAMUNER

**Instituição:** Universidade Federal de São Carlos/UFSCAR

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**Número do Parecer:** 112.508

**Data da Relatoria:** 14/08/2012

**Apresentação do Projeto:**

O projeto é apresentado de forma clara expondo o estado da arte.

**Objetivo da Pesquisa:**

Bem definido

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Bem definido seguindo as recomendações dadas no parecer anterior

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

As recomendações dadas no parecer anterior foram seguidas e tanto o Projeto de pesquisa quanto o TCLE foram reescritos de forma que as questões levantadas foram esclarecidas

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

adequado

**Recomendações:**

Nada a declarar

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Nada a declarar uma vez que as questões levantadas anteriormente foram esclarecidas

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** WASHINGTON LUIZ KM 235

**Bairro:** JARDIM GUANABARA

**CEP:** 13.565-905

**UF:** SP

**Município:** SAO CARLOS

**Telefone:** 1633-5180

**Fax:** 1633-8180

**E-mail:** cephumanos@power.ufscar.br



## BRIEF REPORT

## Reliability of heart period and systolic arterial pressure variabilities in women with fibromyalgia syndrome

Carolina Pieroni Andrade<sup>1</sup> · Antonio Roberto Zamuner<sup>1</sup> · Meire Forti<sup>1</sup> · Thalita Fonseca de França<sup>1</sup> · Ester da Silva<sup>1</sup>

Received: 31 October 2015 / Revised: 9 April 2016 / Accepted: 14 April 2016  
© International League of Associations for Rheumatology (ILAR) 2016

**Abstract** The aim of this study is to define absolute and relative reliability of spectral indices of cardiovascular autonomic control in the supine position in women with fibromyalgia syndrome (FMS). Twenty-three women with FMS (age  $48 \pm 7$  years) took part in the study. ECG, finger blood pressure, and respiration were continuously recorded in all participants at rest in baseline 1 (BL1) and after 15 days from BL1 (BL2). The power spectrum analysis provided two oscillatory components: low frequency (LF, 0.04–0.15 Hz) and high frequency (HF, 0.15–0.4 Hz) from the heart period (HP) variability and the LF oscillatory component from SAP variability ( $LF_{SAP}$ ). Absolute and relative reliability were rated by 95 % of the limit of random variation and intraclass correlation coefficient (ICC), respectively. No significant differences were observed between BL1 and BL2 for the spectral indices of HP and SAP variabilities. The 95 % limit of the random variation of these indices indicated that the values of repeated measurements were between 22 % higher and 0.2 % lower (more reliable parameter; average of HP variability) and 912.9 % higher and 0.2 % lower (less reliable parameter;  $LF_{SAP}$ ) than BL1. Conversely, the index of relative reliability (ICC) ranged from 0.23 to 0.70 indicating a good reliability. The spectral indices of cardiovascular autonomic control in women with FMS seem to present good relative reliability. Therefore, these indices can be useful as parameters to quantify if a variation was consistent and accurate in the

retest besides adding crucial information for clinical research and clinical evaluation of FMS patients.

**Keywords** Fibromyalgia · Heart period variability · Reliability · Systolic arterial pressure

### Introduction

Fibromyalgia syndrome (FMS) patients present alterations in cardiovascular autonomic profile [1–3] characterized by sympathetic overactivity at rest and blunted increase of sympathetic modulation during orthostatic stimulus [4, 5]. Thus, the analysis of heart period (HP) and systolic arterial pressure (SAP) variability has been employed to provide better understanding of cardiovascular autonomic control in this population [2, 4, 5].

HP and SAP variabilities analyses are well known noninvasive methods to quantify the sympathetic and parasympathetic cardiac autonomic modulation [6] and the sympathetic vasomotor modulation [4, 5], respectively. HP variability indices to assess the cardiac autonomic control have been considered as outcomes in several studies aiming to evaluate the effects of different type of therapies in FMS patients [7, 8]. However, no studies have evaluated the reliability of HP and SAP variabilities parameters in this population. The test–retest reliability in women with FMS is relevant to provide parameters that can be used as reference to consider changes related to cardiovascular autonomic control as clinically relevant [9].

Thus, in order to evaluate if HP and SAP variabilities analyses may furnish reliable indices to compare FMS cardiovascular autonomic profile in different conditions (e.g., treatments, response to different stimuli, etc.), this study aimed to evaluate the absolute and relative reliability of HP and SAP variabilities indices in women with FMS.

✉ Carolina Pieroni Andrade  
carolina-pieroni@hotmail.com

<sup>1</sup> Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, Rodovia Washington Luís, Km 235-Jardim Guanabara, São Carlos, São Paulo, Brazil

## ANEXO III- ARTIGO SUBMETIDO NA REVISTA: Brazilian Journal of Rheumatology.

### Manuscript Details

<b>Manuscript number</b>	BJR_2017_157
<b>Title</b>	CARDIOVASCULAR AUTONOMIC CONTROL AND BAROREFLEX SENSITIVITY AFTER AQUATIC PHYSICAL TRAINING IN WOMEN WITH FIBROMYALGIA: A RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL
<b>Short title</b>	Effects of aquatic physical training in FMS
<b>Article type</b>	Original article

### Abstract

Purpose: To evaluate the effect of aquatic physical training (APT) on cardiovascular autonomic control and baroreflex sensitivity (BRS) in women with fibromyalgia syndrome (FMS). Methods: Fifty-four women with FMS were randomly distributed into trained group (TG = 27) or control group (CG = 27). TG was submitted to APT program, performed twice a week for 16 weeks period. No physical training was performed by CG in the same period. On a beat-to-beat basis, we recorded heart period (RR), systolic arterial pressure (SAP), respiratory activity (RESP) and we computed cardiac autonomic indexes and BRS in supine and during active standing. Results: After the APT, in supine position TG showed a cardiovascular autonomic profile characterized by higher values of HFRR (nu) ( $p=0.01$ ) and lower values of LFRR/HFRR ( $p=0.03$ ) and LFSAP ( $p=0.04$ ) compared to CG. In addition, the indexes of BRS resulted increased in TG compared to CG both in supine ( $p=0.05$ ) and during standing ( $p=0.03$ ). Conclusion: Sixteen weeks of APT based on individualized intensity exercise seemed to be effective in producing a shift of cardiovascular autonomic control towards an increase of cardiac vagal and a reduction of cardiovascular sympathetic modulation and to improve BRS.

<b>Keywords</b>	fibromyalgia syndrome; cardiovascular autonomic control; baroreflex sensitivity; aquatic physical training.
<b>Taxonomy</b>	Training, Hydrotherapy, Autonomic Nervous System, Fibromyalgia, Treatment
<b>Corresponding Author</b>	Carolina Andrade
<b>Corresponding Author's Institution</b>	Federal University of São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brazil.
<b>Order of Authors</b>	Carolina Andrade, Antonio Zamunér, Meire Forti, Alberto Porta, Andrea Marchi, Raffaello Furlan, Franca Barbic, Aparecida Catai, Ester Silva
<b>Suggested reviewers</b>	Ramona Cabiddu, Nayara Tamburus, Vlasta Bari

### Submission Files Included in this PDF

#### File Name [File Type]

Cover Letter.doc [Cover Letter]

Title page.docx [Title Page (with Author Details)]

Manuscript.doc [Manuscript File]

## Oxygen uptake and body composition after aquatic physical training in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial

Carolina P. ANDRADE \*, Antonio R. ZAMUNÉR, Meire FORTI, Thalita F. FRANÇA, Nayara Y. TAMBURÚS, Ester SILVA

Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, São Carlos, Brazil

\*Corresponding author: Carolina P. Andrade, Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, Rodovia Washington Luís, km 235, São Carlos, SP 13565-905, Brazil. E-mail: carolina-pieroni@hotmail.com

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** Aquatic physical training (APT) has been strongly recommended to improve symptoms in fibromyalgia syndrome (FMS). However, its effects on body composition and whether lean body mass (LBM) directly influences the aerobic functional capacity of this population are still not clear.

**AIM:** To investigate whether APT can help improve body composition and increase the aerobic functional capacity in women with FMS, and whether oxygen consumption (VO<sub>2</sub>) related to LBM can better quantify the functional capacity of this population.

**DESIGN:** Randomized controlled trial.

**SETTING:** The Federal University of São Carlos, São Paulo, Brazil.

**POPULATION:** Fifty-four women with FMS were randomly assigned to trained group (TG, N.=27) or control group (CG, N.=27).

**METHODS:** All women underwent cardiopulmonary exercise test (CPET) to assess oxygen consumption at ventilatory anaerobic threshold (VAT) and at peak exercise, and also to assess body composition. The TG was submitted to APT program, held twice a week for 16 weeks. The exercise intensity was adapted throughout the sessions in order to keep heart rate and ratings of perceived exertion achieved at VAT.

**RESULTS:** After APT, body composition was not significantly different between groups (TG and CG). In VAT only TG showed increased VO<sub>2</sub> related to LBM, since in peak cardiopulmonary exercise test, VO<sub>2</sub> in absolute units, VO<sub>2</sub> related to total body mass (TBM), VO<sub>2</sub> related to LBM and power showed significant differences. Significant difference between VO<sub>2</sub> related to TBM and VO<sub>2</sub> related to baseline LBM and after 16 weeks of follow-up, both in VAT as in peak CPET in both groups. Significant difference between VO<sub>2</sub> related to TBM and VO<sub>2</sub> related to LBM at VAT and at peak CPET in both groups at baseline and after 16 weeks of follow-up was observed.

**CONCLUSIONS:** APT with standardized intensities did not cause significant changes in body composition, but was effective in promoting increased VO<sub>2</sub> at peak CPET in women with FMS. However, VO<sub>2</sub> related to LBM more accurately reflected changes in aerobic functional capacity at VAT level after to APT.

**CLINICAL REHABILITATION IMPACT:** APT with standardized intensities at VAT level is of great interest, since VAT reflects better aerobic functional capacity of patients with FMS than maximum VO<sub>2</sub>.

(Cite this article as: Andrade CP, Zamunér AR, Forti M, França TF, Tamburús NY, Silva E. Oxygen uptake and body composition after aquatic physical training in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2017;53: . DOI: 10.23736/81973-9087.17.04543-9)

**Key words:** Fibromyalgia - Cardiopulmonary fitness - Body composition - Exercise therapy.

Fibromyalgia syndrome (FMS) has multifactorial etiology characterized by various clinical manifestations such as chronic and diffuse musculoskeletal pain, fatigue and non-restorative sleep with physical and psychological damage to patients.<sup>1, 2</sup> In addition, epidemiological studies have shown higher overweight and obesity prevalence in this population, when compared to the general population, which contributes to worsen-



**ANEXO V- ARTIGO SUBMETIDO NA REVISTA: European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine.**

European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine

European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine  
=====

Title: EFFECTS OF AQUATIC TRAINING AND DETRAINING ON WOMEN WITH FIBROMYALGIA:  
CONTROLLED RANDOMIZED CLINICAL TRIAL  
Paper code: Eur J Phys Rehabil Med-5041  
Submission Date: 2017-10-16 20:35:15  
Article Type: Original Article

Files:

- 1): Manuscript  
Version: 1  
Description: Manuscript  
File format: application/msword
- 2): Tables 1  
Version: 1  
Description: Table 1  
File format: application/msword
- 3): Tables 2  
Version: 1  
Description: Table 2  
File format: application/msword
- 4): Tables 3  
Version: 1  
Description: Table 3  
File format: application/msword
- 5): Figures 1  
Version: 1  
Description: Figure 1  
File format: image/jpeg
- 6): Figures 2  
Version: 1  
Description: Figure 2  
File format: image/jpeg
- 7): Figures 3  
Version: 1  
Description: Figure 3  
File format: image/jpeg
- 8): Figures 4  
Version: 1  
Description: Figure 4  
File format: image/jpeg

## ANEXO VI- Resumo do trabalho publicado no suplemento da Revista Brasileira de Reumatologia

Este trabalho foi apresentado por Carolina Pieroni Andrade em painéis no evento científico "XXXI Congresso Brasileiro de Reumatologia SBR" ocorrido de 01/10/2014 a 01/10/2014 em Belo Horizonte, MG.

**Objetivo:** Avaliar a prevalência e a associação entre fibromialgia (FM) e transtornos gastrointestinais funcionais (TGIF's) em pacientes atendidos em área de atenção básica de saúde. **Método:** Estudo observacional transversal envolvendo 186 pacientes que aguardavam na sala de espera do atendimento de unidades de saúde da família do Recife. A coleta foi realizada através de um questionário, contendo os critérios de classificação para FM e para TGIF's. **Resultados:** Na amostra estudada 89% (166) eram do sexo feminino, a média de idade foi de 41,5 anos ( $\pm 14,278$ ). Quanto aos TGIF's, estes foram observados em 30,7% da amostra, 10,8% dos pacientes apresentavam critérios para SII e 15,1% para constipação funcional. Quando aplicados os critérios para FM, 4,3% dos pacientes foram classificados como portadores da doença. Houve associação estatisticamente significativa entre FM e idade avançada ( $p = 0,013$ ), com a presença de SII ( $p = 0,005$ ) e constipação funcional ( $p = 0,019$ ). **Conclusão:** A frequência de FM e TGIF's não diagnosticados na área de atenção básica da saúde é elevada e existe uma associação significativa entre FM e idade avançada. Além disso, houve associação estatisticamente significativa entre FM, SII e constipação, não tendo sido observadas associações com outras variáveis estudadas.

### 137

#### AVALIAÇÃO DA UTILIDADE DE ESCALAS DE INTENSIDADE DE SINTOMAS EM PACIENTES FIBROMIÁLGICOS

Rafael Coradin, Bruna de Almeida, Ivânio Alves Pereira, Gláucio Ricardo Werner de Castro

Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, SC, Brasil

**Introdução:** A fibromialgia é uma doença caracterizada por dor musculoesquelética difusa associada a diversos sintomas. Seu diagnóstico é clínico, e a avaliação dos sintomas é parte do tratamento. Existem diversos questionários para determinar a intensidade dos sintomas e os escores servem como referência, entretanto, são poucos os estudos que avaliam se a percepção do tratamento é alterada pela aplicação desses questionários. **Objetivo:** Determinar se o conhecimento do resultado da escala de sintomas altera a percepção do fibromiálgico sobre a satisfação no resultado de seu tratamento. **Método:** Estudo de coorte, randomizado, cego, realizado por censo com 28 pacientes de consultório particular em Florianópolis, SC, e Ambulatório de Reumatologia da Universidade do Sul de Santa Catarina - Unisul em Palhoça, SC. A coleta de dados foi através de contato telefônico em três avaliações. As escalas aplicadas foram: Escala Visual Analógica, Inventário de Depressão de Beck, Questionário de Impacto da Fibromialgia (QIF) e Fibromyalgianness. Os dados foram analisados através dos testes exato de Fisher, t de Student e ANOVA com  $p < 0,05$ . Este estudo tem aprovação do CEP da Unisul. **Resultados:** A avaliação do tratamento, na comparação entre os grupos, não resultou em diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos domínios avaliados (comparação, efeito, satisfação e nota). O mesmo ocorreu quando analisados os resultados daqueles participantes com melhora significativa do QIF. **Conclusão:** A informação aos pacientes dos resultados dos questionários de atividades da doença não parece influenciar a percepção sobre os resultados do tratamento.

### 138

#### DETERMINANTES DO TRATAMENTO NA VARIÁVEL DO QUESTIONÁRIO DE IMPACTO DA FIBROMIALGIA (FIQ): UM ESTUDO DE COORTE

Rafael Mendonça da Silva Chaker, Patrícia Viola, Giovani Ferrari, Stephanie Scalco, Ana Laura Didonet Mora, Daniel Zanchet, Iuri Siqueira, Vanessa Hax, Andre Aline Gasparin, Penélope Esther Palominos, Charles Kohem, Odriel André Monticeli, Claiton Viegas Brenol, João Carlos Tavares Brenol, Ricardo Machado Xavier

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

**Objetivo:** Estudar a influência dos diferentes tipos de tratamentos para fibromialgia (FM) na variação do questionário de impacto da fibromialgia (FIQ) entre duas consultas consecutivas. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo incluiu todos pacientes vistos em um ambulatório de Fibromialgia universitário entre janeiro de 2012 e dezembro de 2013. Os dados foram extraídos de prontuários. As medidas de desfecho foram a variação do FIQ (deltaFIQ), doses de amitriptilina, ciclobenzaprina, fluoxetina, duloxetine, pregabalina, dipirona, acetaminofeno e tramadol, além da prática de exercícios físicos e psicoterapia. **Resultados:** Vinte e quatro pacientes tiveram de duas a cinco consultas e eram, em sua maioria, mulheres (100%) de meia-idade ( $53,0 \pm 8,9$  anos), brancas (87%) e casadas (55%). Dados de 38 deltaFIQs foram coletados. O intervalo entre cada visita/consulta (média  $\pm$  DP) era de  $5,0 \pm 3,0$  meses. Os FIQs na primeira e segunda visitas eram de  $77,2 \pm 13,5$  e  $74,4 \pm 17,8$ , respectivamente. Melhoras no FIQ, acompanhadas de uma diferença importante mínima nos sintomas, foram vistas em 26,3% dos casos, em 52,6% dos casos não houve variação do FIQ e em 21,1% houve piora. As intervenções usuais foram amitriptilina (68%), ciclobenzaprina (32%), fluoxetina (71%), dipirona (24%), acetaminofeno (74%), tramadol (26%), exercício físico (66%) e psicoterapia (26%). O FIQ foi igual ou melhor em 100% dos casos em que o exercício físico e a psicoterapia foram iniciados e em 72% dos casos em que qualquer tipo de medicamento foi iniciado. Em equações estimativas gerais, que incluíram as variáveis contínuas com  $p < 0,20$  em variáveis de análise única apenas a amitriptilina ( $B = -0,29$ ,  $p = 0,01$ ) de maneira isolada provocou melhora no FIQ. As medicações sintomáticas, dipirona ( $B = 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) e tramadol ( $B = 0,03$ ,  $p < 0,01$ ) se associaram de maneira independente com piora no FIQ. O incremento na dose de amitriptilina se associou de maneira independente com melhora em alguns itens do FIQ como dor ( $B = -0,02$ ,  $p < 0,01$ ), fadiga ( $B = -0,05$ ,  $p < 0,01$ ), ansiedade ( $B = -0,04$ ,  $P = 0,03$ ) e depressão ( $B = -0,06$ ,  $p < 0,001$ ). **Conclusões:** O início de exercício físico ou psicoterapia como conduta, estabilizou ou melhorou o FIQ entre duas visitas consecutivas. Amitriptilina de maneira independente demonstrou melhora em dor, fadiga, ansiedade e depressão. Referências 1. Ann Rheum Dis. 2008 Apr;67:536-41 2. J Rheumatol. 2009 Jun;36:1304-11.

### 139

#### IMPACTO DA SÍNDROME FIBROMIÁLGICA NA QUALIDADE DE VIDA: RELAÇÃO COM A CAPACIDADE FUNCIONAL AERÓBIA

Carolina Pieroni Andrade, Antonio Roberto Zamunér, Meire Forti, Ester da Silva

Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil

**Introdução:** Estudos demonstram que mulheres com síndrome fibromiálgica (SFM) apresentam baixa capacidade funcional aeróbia, a qual pode ser determinada pelo consumo de oxigênio (VO2) obtido no limiar de anaerobiose ventilatória (LAV) e no pico do exercício. Entretanto há necessidade de investigar a relação do entre o impacto da qualidade de vida e a capacidade funcional aeróbia no LAV. **Objetivos:** Avaliar a relação entre o VO2 no LAV e no pico do teste cardiopulmonar (TECP) com o impacto da SFM na qualidade de vida. **Métodos:** Foram estudadas dez mulheres ( $51,9 \pm 6,9$  anos) com diagnóstico clínico de SFM. As voluntárias foram submetidas ao TECP incremental até a exaustão ou sintoma limitado em cicloergômetro com frenagem eletromagnética (Quinton Corival 400, Seattle, WA, EUA). As variáveis ventilatórias e metabólicas foram captadas simultaneamente durante todo o TECP, respiração a respiração, por meio de um sistema de medidas dos gases expirados (ULTIMA PFX, Medical Graphics, St. Paul, MN, USA). O LAV foi determinado através da análise visual gráfica (perda do paralelismo entre o VO2 e a produção de dióxido de carbono). A avaliação do impacto da SFM na qualidade de vida foi avaliada pelo Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). A análise estatística foi realizada utilizando o software Bioestat (Versão 5.3, PA, Brasil).

Análises  
dados:  
do FIQ  
tou co  
tados  
fibrom  
de vid  
do LAV

### 140

#### MIOSI

Isa  
Da  
Re  
Pa  
Hos  
Pau

#### Introd

por fo  
tipos  
MIOSI  
tar un  
terapi  
com q  
vítima  
Um a  
teralr  
nessa  
ram c  
e em  
de mi  
ossific  
neceu  
até 20  
ção fu  
inicia  
Pacien  
em qu  
cológi  
comat  
rizada  
progre  
tória  
ência  
caract  
nese é  
macró  
que re  
-se su  
reque  
tratan  
grame  
medic  
pia. H  
calcit  
magn  
ao tra

Análise estatística: Teste de correlação de Pearson ( $\alpha = 5\%$ ). **Resultados:** Houve correlação negativa e significativa entre a pontuação do FIQ e o VO2LAV ( $r = -0,64, p = 0,04$ ). Já o VO2 pico não apresentou correlação significativa ( $r = -0,23, p = 0,51$ ). **Conclusão:** Os resultados mostram que quanto maior o VO2LAV, menor o impacto da fibromialgia na qualidade de vida. Isso sugere que as atividades de vida diária dessas voluntárias podem ser orientadas até o nível do LAV.

## 140

## MIOSITE OSSIFICANTE - UM RELATO DE CASO

Isabella Mendes Moraes, Isabela Araújo e Santos,  
Daniel Humberto Cimino Bernardo, Livia Machado Faria,  
Renata Valente Lisboa, Caio Cavalcante Machado, Flavio Calil Petean,  
Paulo Louzada Junior

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

**Introdução:** Miosite ossificante (MO) é uma doença caracterizada por formação óssea heterotópica dentro do músculo. Existem três tipos de MO, sendo a traumática a mais comum. **Objetivo:** Relatar um caso de miosite ossificante pós-traumática com resposta a terapia farmacológica. **Relato de caso:** Paciente masculino, 49 anos, com queixa de dor em quadril direito há 13 anos. Há 14 anos foi vítima de acidente automobilístico, sofrendo múltiplas fraturas. Um ano após evoluiu com dor em quadril direito e joelhos bilateralmente, ritmo mecânico, evoluindo com restrição importante nessas articulações. Realizou exames de imagem que evidenciaram calcificações em cápsula articular em joelhos bilateralmente e em topografia de quadríceps direito. Feita hipótese diagnóstica de miosite ossificante, e um ano após, optado por ressecção das ossificações heterotrópicas em joelhos, com boa resposta. Permaneceu em seguimento com ortopedia, em tratamento conservador, até 2013, quando evoluiu com piora da dor em quadril e da limitação funcional. Foi encaminhado então a reumatologia. Optado por iniciar terapia com bifosfonado e bloqueador do canal de cálcio. Paciente retorna após três meses com melhora importante da dor em quadril e algum ganho funcional após início de terapia farmacológica. **Discussão:** Miosite ossificante é uma lesão pseudossarcomatosa que se forma no processo de cicatrização e é caracterizada por formação metaplásica de osso. Existem três tipos: MO progressiva, MO que não é geneticamente determinado, sem história do trauma e MO e pós-traumática. Normalmente é consequência de lesões de grande grupos musculares. Sua localização mais característica é a região anterior da coxa. O papel chave na patogênese é provavelmente desempenhado pela presença prolongada de macrófagos no tecido muscular alterados pelo trauma e necrose, o que resulta na libertação dos mediadores de osteogênese. Deve-se suspeitar após 10-14 dias do trauma. O diagnóstico definitivo requer a avaliação clínica, exames histológicos e radiológicos. O tratamento MO é baseado na experiência clínica. Para parar o sangramento e inibir a progressão da lesão, devem ser implementadas medidas físicas. Após, são recomendados uso de AINEs e fisioterapia. Há também relatos individuais sobre o uso de bifosfonatos, calcitonina ou varfarina bem injeções como locais de sulfato de magnésio. O tratamento cirúrgico é considerado quando refratário ao tratamento conservador.

## 141

## OCORRÊNCIA DE FIBROMIALGIA EM PACIENTES COM PSORÍASE E DOR CRÔNICA ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO LAURO WANDERLEY (HULW)

Ranulfo Bezerra de M. Neto, Roberta Ismael Machado,  
Germana Ribeiro AC de Lucena, Priscilla Kelly ST Brito,  
Esther Bastos Palitot, Alessandra de Sousa Braz,  
Eutília Andrade M Freire

Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

**Introdução:** A fibromialgia (FM) é definida como uma síndrome dolorosa musculoesquelética crônica, de etiologia não totalmente esclarecida, caracterizada pela presença de dor difusa e pontos hipersensíveis ao exame físico, em geral, acompanhados por fadiga, distúrbios do sono e do humor. Pode ser confundida ou ocorrer concomitantemente a diversas condições clínicas que evoluem com dor crônica. **Objetivo:** Avaliar a ocorrência de FM nos pacientes com psoríase e dor crônica utilizando os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) de 1990 e de 2010. **Metodologia:** Realizou-se um estudo prospectivo de coorte envolvendo pacientes com psoríase, atendidos nos ambulatórios de dermatologia e reumatologia do HULW-UFPB entre outubro de 2013 e junho de 2014. A amostra foi selecionada de forma aleatória, compreendendo pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 e menores de 60 anos, com diagnóstico de psoríase e dor no aparelho locomotor há mais de três meses. Os instrumentos utilizados foram um questionário sociodemográfico, um próprio para avaliação de psoríase e os critérios classificatórios para FM do ACR de 1990 e 2010. **Resultados:** Foram avaliados 85 pacientes portadores de psoríase, captados no ambulatório de dermatologia do HULW: 46 do sexo feminino e 35 do masculino com média de idade de 44,8 anos. Destes, 33 referiram dor crônica e foram encaminhados ao ambulatório de Reumatologia para a confirmação ou não do diagnóstico de FM. Cinco (5/33) do sexo feminino, média de idade compatível com a da amostra (44,6 anos) tiveram o diagnóstico de FM firmado pelos critérios de 1990 e 2010, sendo que duas mulheres (2/33) preencheram apenas os critérios ACR 2010. **Conclusão:** Concluiu-se que, nesta amostra, não houve associação entre as duas doenças avaliadas, entretanto são necessários mais estudos para esclarecer tal relação.

## 142

## PODE O SISTEMA IMUNOLÓGICO SER CONSIDERADO UMA PEÇA-CHAVE NA FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME DA FIBROMIALGIA?

Priscila Conceição Faria, Angélica Cristina Sousa Fonseca,  
Lorena Rodrigues Terra da Silva, Raimisson Vieira Silva,  
Cecília Meireles, Andrei Pereira Pernambuco

Centro Universitário de Formiga, Formiga, MG, Brasil

**Introdução:** A síndrome fibromiálgica é caracterizada pela presença de dor crônica, generalizada e uma constelação de outros sintomas que se associam a dor, como: distúrbios do sono, fadiga, sintomas somáticos e sintomas cognitivos. Acomete preferencialmente as mulheres e sua fisiopatologia ainda não é bem conhecida. Estudos prévios já evidenciaram alterações significativas em alguns marcadores da atividade imunológica em pacientes com fibromialgia. Essas alterações podem sugerir uma desregulação dos mecanismos imunomoduladores em nestes pacientes. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar a população de leucócitos em pacientes com fibromialgia e controles saudáveis. **Metodologia:** Foi realizado um estudo observacional, transversal, com a participação de 26 mulheres com fibromialgia e 15 mulheres saudáveis, com faixa etária e IMC semelhantes. Para obtenção dos dados foi realizado um hemograma completo em um laboratório de análises clínicas. A análise da homogeneidade dos dados foi realizada por meio do teste de Kolmogorov Smirnov e a análise das diferenças intergrupos por meio do teste de T independente para os dados paramétricos e teste de Mann-Whitney para os dados não paramétricos.

## Certificado de apresentação do trabalho no XXXI Congresso Brasileiro de Reumatologia



Certificamos que o trabalho

### **IMPACTO DA SÍNDROME FIBROMIALGICA NA QUALIDADE DE VIDA: RELAÇÃO COM A CAPACIDADE FUNCIONAL AEROBIA**

dos autores: CAROLINA PIERONI ANDRADE; ANTONIO ROBERTO ZAMUNÉR; MEIRE FORTI; ESTER DA SILVA, foi apresentado, na modalidade Pôster, no evento XXXI Congresso Brasileiro Reumatologia ocorrido de 01 a 04 de outubro de 2014 no MinasCentro em Belo Horizonte/MG.

Belo Horizonte, 04 de outubro de 2014

**Maria Vitoria Quintero**  
Presidente do XXXI Congresso Brasileiro de Reumatologia

**Boris Afonso Cruz**  
Presidente da Sociedade Mineira de Reumatologia e Diretor Científico do XXXI Congresso Brasileiro de Reumatologia

Realização:



Promoção:



Gerenciamento:



## Certificado de participação no XXXI Congresso Brasileiro de Reumatologia



Certificamos que

**CAROLINA PIERONI ANDRADE**

participou do evento "XXXI Congresso Brasileiro Reumatologia", realizado de 01 a 04 de outubro de 2014, no MinasCentro em Belo Horizonte/MG.

Carga Horária: 30h

Belo Horizonte, 04 de outubro de 2014

**Maria Vitoria Quintero**  
Presidente do XXXI Congresso Brasileiro  
de Reumatologia

**Boris Afonso Cruz**  
Presidente da Sociedade Mineira de Reumatologia  
e Diretor Científico do XXXI Congresso Brasileiro  
de Reumatologia

Realização:



Promoção:



Gerenciamento:



## ANEXO VII – Resumo do trabalho publicado na International Society of Autonomic Neuroscience (ISAN) 2015, Itália

Este trabalho foi apresentado em painéis no evento científico: 9th Meeting of the ISAN, ocorrido de 26/09/2015 a 29/09/2015 em Stresa, Itália.

86

Abstracts / Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical 192 (2015) 56–141

### P7.10

#### Effects of a hydrotherapy program on baroreflex sensitivity in women with fibromyalgia syndrome

C.P. Andrade<sup>a</sup>, A.R. Zamuner<sup>a</sup>, M. Forti<sup>a</sup>, A.M. Catai<sup>a</sup>,  
A. Porta<sup>b,c</sup>, E. Silva<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, Brazil

<sup>b</sup>Department of Biomedical Sciences for Health, University of Milan

<sup>c</sup>IRCCS Galeazzi Orthopedic Institute Italy

Baroreflex dysfunction has been demonstrated in fibromyalgia syndrome (FMS). However, there are few studies evaluating the effectiveness of hydrotherapy programs on cardiovascular autonomic control in this population. This study evaluates the effects of a 16-week hydrotherapy program on baroreflex sensitivity (BRS) in women with FMS. Eight women with FMS took part in the study. The electrocardiogram, non-invasive finger blood pressure and respiratory activity were continuously recorded for all participants during 15 min in supine and 15 min in orthostatic (active standing) positions, before and after a 16-week hydrotherapy program (Post16). The BRS was estimated via cross-spectral analysis, computed as the square root of the ratio of the low frequency (LF) band power of heart period on the LF power of systolic arterial pressure ( $\alpha_{LF}$ ). The hydrotherapy program comprised 32 sessions of 45 min of pool exercises twice a week, for 16 weeks. At baseline there was no significant difference for the  $\alpha_{LF}$  index between supine and orthostatic positions ( $p > 0.05$ ). At Post16, there was a significant decrease of the  $\alpha_{LF}$  during orthostatic stimulus compared to the supine position ( $p < 0.05$ ). There was no significant difference between baseline and Post16 for  $\alpha_{LF}$  in supine position ( $p > 0.05$ ). However, the  $\alpha_{LF}$  was lower at Post16 during orthostatic posture compared to the baseline ( $p < 0.05$ ). The variation of  $\alpha_{LF}$  between supine and orthostatic postures ( $\Delta\alpha_{LF}$ ) was higher at Post16, compared to the baseline ( $\Delta\alpha_{LF}$  baseline:  $-1.7 \pm 3.5$ ; Post16:  $-6.9 \pm 5.7$ ;  $p < 0.05$ ). A 16-week hydrotherapy program improved the cardiac baroreflex control response to the orthostatic stimulus in women with FMS.

doi:10.1016/j.autneu.2015.07.103

### P7.11

#### Assessing cardiac baroreflex function with carotid neck collar technique in heart failure

C. Fuente Mora<sup>a</sup>, L. Norcliffe-Kaufmann<sup>a</sup>, S.D. Katz<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Neurology

<sup>b</sup>Department of Medicine, NYU medical center, USA

Reduced parasympathetic modulation of heart rate is an independent predictor of mortality in heart failure. It is not known whether enhancing parasympathetic outflow to the heart impacts survival in these patients. Our aim was to evaluate whether the neck collar technique, a non-invasive method of stimulating the carotid baroreceptors, was a reliable and reproducible means to evaluate baroreflex control of heart rate in patients with heart failure. Twenty-five patients (20 males, mean age  $54 \pm 10$ -years) with symptomatic heart failure (NYHA class II-III) were studied on two separate days, one week apart. All were free of cholesterol plaques in the carotid arteries. Blood pressure and RR intervals were measured continuously in the seated position. Graded pressure ( $-70$  to  $+70$  mmHg) was administered to the neck during a held expiration using a custom-designed collar. Maximum change in RR intervals was determined during the onset of neck pressure. Stimulus response curves were plotted for changes in RR intervals against estimated-carotid sinus pressure. The technique was well tolerated and there were no adverse events. The maximal differential, used to estimate baroreflex gain, was tightly correlated between visits 1 and 2 ( $R2 =$

0.8063,  $p < 0.0001$ ). The corresponding "set point" of the reflex was also significantly correlated between visits ( $R2 = 0.3324$   $p = 0.049$ ). To our knowledge, this is the first time the neck collar technique has been validated in a medically fragile population. The technique is safe and reproducible and maybe useful to help understand whether strategies that enhance parasympathetic activity change outcomes in heart failure.

doi:10.1016/j.autneu.2015.07.104

### P7.12

#### Baroreflex sensitivity assessment in patients with type 2 diabetes during orthostatic challenge

A.M. Catai<sup>a</sup>, S.C.G. Moura-Tonello<sup>a</sup>, A. Marchi<sup>c</sup>, C.O. Francisco<sup>a</sup>,

A.A. Fagundes<sup>a</sup>, P.R. dos Santos<sup>a</sup>, R.P. Simões<sup>a</sup>, M.O. Gois<sup>a</sup>, A. Porta<sup>b,d</sup>

<sup>a</sup>Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, São Carlos, Brazil

<sup>b</sup>Department of Biomedical Sciences for Health, IRCCS Galeazzi Orthopedic Institute, University of Milan

<sup>c</sup>Department of Electronics Information and Bioengineering, Politecnico di Milano

<sup>d</sup>Department of Cardiothoracic, Vascular Anesthesia and Intensive Care, IRCCS Policlinico San Donato, Milan, Italy

Background: Type 2 diabetes (DM) is characterized by hyperglycemia, insulin resistance and variable degree of insulin secretory deficiency. Individuals with DM may develop autonomic dysfunction that can be evaluated by baroreflex sensitivity (BRS). Objective: to evaluate baroreflex sensitivity (BRS) in patients with DM compared to control group. Methods: We enrolled 34 patients with DM without cardiovascular neuropathy and 34 healthy subjects (CG). The two groups were age matched. Electrocardiogram and noninvasive finger arterial pressure signals were recorded and sampled at 1 KHz. Each experimental session consisted of 15 minutes at rest (REST) followed by 15 minutes of standing (STAND). Consecutive 256 R-R intervals and systolic arterial pressure peaks were extracted through an automatic software. Time domain assessment of BRS was based on baroreflex sequence that relies on the search for sequences with length of four beats characterized by the contemporaneous increase or decrease of RR and SAP. The slope of the regression line was calculated, averaged over all BRS and was taken as a measure of BRS. Two-way Repeated Measures ANOVA test (One Factor Repetition) was performed. Statistical significance was defined as  $p < 0.05$ . Results: BRS decreased during STAND ( $5.98 \pm 4.87$ ,  $3.99 \pm 2.81$ ; CG vs. DM) compared to REST ( $12.32 \pm 9.23$ ,  $7.02 \pm 5.52$ ; CG vs. DM) in both groups. Furthermore, the DM patients showed a significant lower values of BRS in both experimental sessions compared to CG ones. Conclusions: Although the DM group reacted to postural change the BRS was reset to lower values indicating an impairment of baroreflex control. Financial Support: CAPES/CSF/PVE no. 23038.007721/2013-41; FAPESP nºs. 2010/52070-4 and 2013/07953-3.

doi:10.1016/j.autneu.2015.07.105

### P7.13

#### Relationship between baroreflex sensitivity and hsCRP in natural human aging is dependent of gender

J.C. Milan<sup>a</sup>, F.F. Anibal<sup>b</sup>, N.M. Perseguini<sup>a</sup>, V. Minatel<sup>a</sup>, P.R. Santos<sup>a</sup>,  
C.A. Castro<sup>b</sup>, F.A. Vasilceac<sup>c</sup>, S.M. Mattiello<sup>a</sup>, A.C.M. Takahashi<sup>a</sup>,

A. Porta<sup>d,e</sup>, A.M. Catai<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Department of Physical Therapy



International Society for  
**Autonomic Neuroscience**

established 1995

[www.autonomicneuroscience.info](http://www.autonomicneuroscience.info)

This is to certify that

**Carolina Pieroni Andrade**

---

has attended

**ISAN 2015 Congress**  
**Stresa (Italy), 26<sup>th</sup> – 29<sup>th</sup> September 2015**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Nicola Montano'.

Nicola Montano

Chair of the Local Programme Committee  
On behalf of the LOC and IPC

## ANEXO VIII – Resumo do trabalho apresentado no 7<sup>th</sup> ICOH International Conference on Work Environment and Cardiovascular Diseases. Varese, Itália. 2017.

design. A possible limitation was the underrepresentation of women in the study. However, no different results in men and women were found. Further research is necessary to unravel the role of generic and specific psychosocial job resources in relation to physical demands and complaints. Finally, the need for objective measurements of physical demands is high as it allows a differentiation between different kinds of physical work tasks to be made and to provide insights into the physiological mechanisms.

### Effects of aquatic physical training on cardiac autonomic control and pain in women with fibromyalgia

CP Andrade<sup>1</sup>, AR Zamuner<sup>1</sup>, M Forb<sup>1</sup>, R Furlan<sup>2,3</sup>, F Barbic<sup>2,3</sup>, M Minonzo<sup>2,3</sup> and E Silva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, Brazil

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Humanitas Research Hospital, Italy

<sup>3</sup>Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Italy

**Aim:** Pain is a predictor factor of work disability and is associated with sympathetic overactivity to the heart and vessels in patients with fibromyalgia syndrome (FMS). Aquatic physical training (APT) is known to reduce pain; however, little is known about its effects on cardiac autonomic control. To assess the effects of a 16-week APT on pain and cardiac autonomic modulation in patients with FMS.

**Methods:** Eighteen women with FMS were randomly allocated to a 16-week APT, comprised of two 45-minute sessions per week (trained group, TG, n=8, age 51±7 years) or to 16 weeks of follow-up (control group, CG, n=10, age 47±9 years). APT sessions consisted of warm-up, aerobic exercises, resistance exercises and cool-down. In every participant, we assessed, at baseline and after treatment or follow-up, the pressure pain threshold (PPT) at 18 specific tender points, using a digital algometer. In addition, all participants underwent RR interval recording for 15 minutes in the supine position. Spectral analysis was carried out by applying an autoregressive model in a previously selected RR section. The spectral components were obtained in low frequency (LF, 0.04–0.15 Hz) and high frequency (HF, 0.15–0.4 Hz) bands in absolute units (ms<sup>2</sup>). Then, the LF/HF ratio was calculated to evaluate sympathovagal balance.

**Results:** A significant increase in PPT was observed after the APT in the TG (P=0.04) and remained unchanged after 16 weeks of follow-up in the CG (P=0.45). Results

**Table 1.** Pressure pain threshold and indices of cardiac autonomic control from both groups (trained group and control group) at baseline and Post16.

	Trained group		Control group	
	Baseline	Post16	Baseline	Post16
PPT (kg/cm <sup>2</sup> )	1.96±0.47	2.63±0.86*	1.91±0.47	1.80±0.31
HR (bpm)	68±6	67±6	67±8	70±8
µSAP (mmHg)	109±47	107±11	122±25	123±14
µRR (ms)	872±98	893±98	891±74	855±69
σ <sup>2</sup> <sub>RR</sub> (ms <sup>2</sup> )	936±572	1516±738	1159±487	1399±1163
LF/HF	2.54±2.30	0.53±0.41*	1.79±1.02	1.85±1.69

Data are expressed as mean±SD; PPT: pressure pain threshold; HR: heart rate; Post16: treatment or follow-up; µRR: mean of RR; µSAP: mean of systolic arterial pressure; LF/HF: ratio between low and high frequency components; \*P < 0.05 vs. trained group baseline.

regarding the indices of the cardiac autonomic control are presented in Table 1. The LF/HF ratio significantly decreased in the TG after APT (P=0.03), while it remained unchanged in the CG after 16 weeks of follow-up (P=0.93). No significant differences were observed for the mean RR intervals (µRR), RR variance (σ<sup>2</sup><sub>RR</sub>) and systolic arterial pressure (µSAP) presented no significant differences (P > 0.05).

**Conclusion:** As expected, FMS patients presented low PPT (values lower than 4.0 kg/cm<sup>2</sup>) and cardiac sympathetic overactivity at rest (LF/HF ratio values higher than 1.0). Furthermore, a 16-week APT was effective in enhancing PPT and improving cardiac autonomic control in women with FMS. Thus, considering that pain is a major factor for work disability, and is related to sympathetic overactivity, this treatment approach may be useful in improving work status and reducing absenteeism in this population.

### Health promotion in the workplace: a fitness programme addressed to wellness promotion and disease prevention in employees of a geriatric hospital – INRCA

N Barbini<sup>1</sup>, A Cibelli<sup>2</sup>, R Ansevini<sup>2</sup> and R Squadroni<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Epidemiological Observatory – INRCA, National Institute of Health and Science on Aging, Italy

<sup>2</sup>Rehabilitation Medicine – INRCA, National Institute of Health and Science on Aging, Italy

<sup>3</sup>Polytechnic University of Marche, Ancona, Italy

**Introduction:** It is estimated that heart disease, including stroke and high blood pressure, is responsible for more costs than any other disease. Epidemiological data have shown a relationship between occupational stress and



## Certificado 7<sup>th</sup> ICOH International Conference on Work Environment and Cardiovascular Diseases. (2017)



### ***CERTIFICATE OF ATTENDANCE***

This is to certify that

**CAROLINA PIERONI ANDRADE**

has attended at

**THE 7<sup>th</sup> ICOH INTERNATIONAL CONFERENCE  
ON WORK ENVIRONMENT  
AND CARDIOVASCULAR DISEASES**

**VARESE  
3-5 May 2017**

*The Organizing Secretariat*

ORGANIZING SECRETARIAT



BIO MEDIA srl  
Via L. Terzolo 4, 20126 Milan  
Ph: +39 02 45498282 - Fax +39 02 45498199  
[www.biomedica.net](http://www.biomedica.net)

**ANEXO IX - Certificado de participação do workshop: Cardiovascular Autonomic Nervous System: A Link Between Occupational Environment and Cardiovascular Health and Disease. Varese, Itália. 2017.**



## ANEXO X – Resumo do trabalho apresentado no 13º Congresso Brasileiro de Dor – SBED. Natal-RN, Brasil. 2017

Temas livres do 13º Congresso Brasileiro de Dor  
Natal – 12 a 15/09/2017

segunda junção costovertebral, trapézio, supra-espinal, epicôndilo lateral, glúteo e face medial dos joelhos)-14 pontos. Ansiosa. Sem outras alterações. Exames: laboratório normal, RM da coluna lombosacra. 2015: espondilolite grau 2 em L5/S1. Tratamento: venlafaxina 37,5mg/dia+ciclobenzaprina 10mg/dia; analgésico simples ou AINE se necessário; mudanças de hábito de vida, reabilitação, psicoterapia, educação sobre a doença e acupuntura. Seguimento: discreta melhora nos primeiros 15 dias. Retorno: venlafaxina 75mg/dia+ciclobenzaprina 10mg/dia e medidas não farmacológicas. Após 30 dias, melhora significativa da dor (3/10) e da qualidade do sono. Acompanhamento multidisciplinar mantido.

**DISCUSSÃO:** tratamento com venlafaxina+ciclobenzaprina, proporcionando redução da dor (> 50%), melhora do sono e dos distúrbios de humor. Discussão. Inibidores da recaptação da serotonina e da norepinefrina são mais bem tolerados. Terapia medicamentosa proporciona realização de atividades físicas outrora impedidas pela dor e melhora global da qualidade de vida. Idealmente, o profissional deve construir plano terapêutico individualizado, estabelecendo boa relação médico-paciente.

**REFERÊNCIAS:** 1 Bennett RM.Guidelines for the successful management of fibromyalgia patients.Indian Journal of Rheumatology 9, 2014. 2 Mease PJ et al. Pharmacotherapy of fibromyalgia. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 25.2011. MEASE,PJ.Further Strategies for Treating Fibromyalgia: The Role of Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors.The American Journal of Medicine. Elsevier Inc. 2009.

### O ganho aeróbio e a melhora da dor em mulheres com síndrome fibromiálgica após treinamento físico aquático não estão associados

Carolina Pieroni Andrade, Antonio Roberto Zamuner, Meire Forti, Ester da Silva  
Universidade Federal de São Carlos

**INTRODUÇÃO.** Mulheres com síndrome fibromiálgica (SFM) apresentam baixa capacidade funcional aeróbia e incapacidade em realizar atividades físicas, o que contribui para piora da sensibilidade dolorosa e da qualidade de vida. O treinamento físico aquático (TFA) é fortemente recomendado por promover melhora da sintomatologia em mulheres com SFM. No entanto, não se sabe se o aumento do consumo de oxigênio pico (VO2pico) relativo à massa magra corporal (MMC) está associado com a melhora da dor. Assim, o objetivo do presente estudo foi investigar se o TFA pode contribuir para melhora da dor e se esta melhora pode estar associada ao aumento do VO2 relativo à MMC em mulheres com SFM.

**MÉTODO.** Vinte e sete mulheres com SFM (idade: 48±8 anos) foram submetidas a avaliação: do limiar de dor a pressão (LDP) nos 18 tender points, por meio de um algômetro digital; da intensidade da dor em repouso, por meio da escala visual analógica (EVA) de 100 mm; da composição corporal para estimar a massa magra e ao teste de exercício cardiopulmonar (TECP) para determinação do VO2pico e no limiar aeróbio ventilatório (LAV). Todas as participantes não faziam uso de medicação que pudesse alterar a dor pelo menos 4 semanas antes e durante o estudo. Foram submetidas ao TFA que consistiu de aquecimento, exercícios aeróbios, exercícios resistidos e relaxamento duas vezes por semana, durante 16 semanas, com duração de 45 min cada sessão.

**RESULTADOS.** Na análise por intenção de tratar, foi observado aumento significativo do LDP (p=0,04), do VO2pico (p=0,01) e no LAV (p=0,04) ambos relativos à MMC, além de redução da EVA dor (p=0,04) após o TFA. A análise de correlação não apresentou associação significativa entre o delta (Pós - Pré) do VO2 relativo à MMC no pico e no LAV e o delta do LDP e EVA dor (p>0,05).

**CONCLUSÃO.** Nossos resultados mostram que o TFA foi eficaz em aumentar o ganho aeróbio e o LDP e reduzir a intensidade da dor em mulheres com SFM após o TFA. Entretanto, as variáveis de dor não se

associaram com o VO2pico relativo à MMC e no LAV. Esses resultados sugerem que apesar do TFA ter reduzido a dor dessas mulheres, essa redução não depende da melhora da capacidade funcional aeróbia.

**REFERÊNCIAS:** 1 Valim V et al. Peak oxygen uptake and ventilatory anaerobic threshold in fibromyalgia. J Rheumatol 2002;29:353-357. 2 Zamuner AR et al. Effects of a hydrotherapy programme on symbolic and complexity dynamics of heart rate variability and aerobic capacity in fibromyalgia patients. Clin Exp Rheumatol 2013; 33(1): S73-81h.

### Estimulação magnética transcraniana repetitiva para o tratamento de fibromialgia: uma análise retrospectiva

Levi H Jales Junior, Jessika TS Mata, Julliet NT Tetzeta,

Waleska JSN Freitas, Nilson N Mendes Neto

Universidade Potiguar, Centro Clínico da Dor de Natal, University of California

**INTRODUÇÃO.** Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva (EMTr) é uma técnica promissora de neuromodulação não invasiva que vem sendo usada para tratar pacientes com Fibromiálgica (FM). Este estudo objetiva avaliar a eficácia de EMTr como tratamento para FM em um centro de diagnóstico e tratamento da dor.

**MÉTODO.** Análise retrospectiva foi realizada utilizando prontuários de pacientes tratados durante Janeiro 2015 - Maio 2017. Para serem incluídos nesse estudo, os pacientes deveriam ter recebido EMTr no córtex pré-frontal esquerdo, realizada em 3-4 dias consecutivos com pausa de 2 dias, até atingir um mínimo de 10 sessões. Parâmetros utilizados: frequência (10Hz), ciclos de 10 estímulos com pausa de 20 segundos durante 20 minutos. Limiar motor foi ajustado de acordo com a aceitação de cada paciente. Variáveis como efeitos colaterais, dor, sintomas depressivos, insônia, fadiga e qualidade de vida foram avaliadas após cada sessão.

**RESULTADOS.** Durante o período do estudo 17 pacientes com FM foram tratados com EMTr. 88,2 % eram mulheres. Idade média da amostra foi de 55,7 anos (variando de 31-81 anos). 41,2% relataram melhora significativa da dor após 3 sessão de EMTr. Melhora dos sintomas depressivos foi observado após 3 sessão em 50% dos pacientes. Melhora da insônia foi relatada após 3 sessão em 52,9% dos pacientes. Quanto à fadiga, alívio foi relatado em 35,3% após a 3 sessão. Aumento da qualidade de vida foi visto em 47, 1% dos pacientes após a 3 sessão.

**CONCLUSÃO.** Em nossa experiência, o uso da EMTr sugere ter uma influência significativa na redução da dor difusa em pacientes com FM. Além disso, mostrou-se ser uma boa opção para alívio rápido da sintomatologia visto que a maioria dos pacientes relataram obter alívio dos sintomas após 3 sessão. Foi bem tolerada em com efeitos adversos mínimos; por isso acreditamos ser uma técnica segura. Estudos adicionais são necessários para determinar protocolos ideais para o uso de EMTr no tratamento de FM.

**REFERÊNCIAS:** 1 Krejčík LM et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Fibromyalgia: Systematic Review and Meta-Analysis. Pain Practice 16.3 (2016): 294-304. 2 Fitzgerald BM et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for pain: is it too early to standardise repetitive transcranial magnetic stimulation protocol? Pain 157.5 (2016): 1174-1175.

### Efeito da corrente interferencial associada ao exercício físico no impacto da fibromialgia: ensaio clínico, randomizado, controlado por placebo

Kamilla M Ramos, Juliana A Oliveira, Izabelly L S Nunes,

Josimar M DeSantana

Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Sergipe

**INTRODUÇÃO.** A fibromiálgica (FM) é uma condição debilitante que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Indivíduos acometidos

# ANEXO XI – Resumo do trabalho publicado da 8th Conference of The European Study Group on Cardiovascular Oscillations (Esgco 2014)

Este trabalho foi apresentado por Antonio Roberto Zamunér em painéis no evento científico.

## Association between Baroreflex Function and Pressure Pain Threshold in Women with Fibromyalgia

Carolina Pieroni Andrade\*, Antonio Roberto Zamunér, Meire Forti, Aparecida Maria Catai, Patrícia Driusso, Ester da Silva.

**Abstract:** The aim of this study is to evaluate the relationship between baroreflex function and pain in women with fibromyalgia syndrome (FMS). Ten women with clinical diagnosis of FMS took part in the research. The ECG and blood pressure were continuously recorded on a beat to beat basis in supine and orthostatic postures. Coherence between SAP and RR variability ( $K^2_{SAP-RR}$ ) and baroreflex function (index  $\alpha$ ) were quantified. Pressure pain threshold (PPT) was determined at 18 specific tender points distributed all over the body, using a digital algometer. Correlation analysis showed positive relationship between PPT and  $K^2_{SAP-RR}$  sampled at high frequency (HF) band in the orthostatic posture ( $r = 0.67$ ;  $p = 0.03$ ). This result suggests that the higher is the coupling between SAP and RR series in HF band during orthostatic posture, the higher is the pressure needed to FMS participants to begin feeling pain.

### I. INTRODUCTION

The association between the baroreflex mechanism and its role on the pain modulation has been investigated in fibromyalgia syndrome (FMS) [1], [2]. Studies suggest that reduced baroreflex function may be related to deficient endogenous pain inhibitory systems, contributing to the chronic pain, the hallmark of FMS [3].

In healthy subjects, the pain mechanism occurs through a somatosensory reflex which increases the sympathetic stimulation and, consequently, increases the blood pressure. Therefore, this blood pressure increase triggers the baroreflex mechanism as well as inhibits the pain [1]. This effect is mediated via nucleus tractus solitarius [4] and contributes to maintain the homeostasis [5]. Moreover, it was already shown that cardiovascular oscillations constitute an important source of antinociception [1].

The hypothesis of this study was that the baroreflex function is related to the pain in women with FMS. Thus, the present work aimed to quantify the coherence between systolic arterial pressure (SAP) and RR series, besides evaluating its relationship with the pressure pain threshold (PPT) in women with FMS.

### II. METHODS

Ten women ( $48.2 \pm 10.2$  yr) with clinical diagnosis of FMS, according to the criteria established by the American College of Rheumatology [6], were studied. The study was

Research supported by grant proc. 2013/17504-1 and 2011/22122-5 São Paulo Research Foundation (FAPESP).

C. P. Andrade is from the Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, Brazil (\*corresponding author e-mail: carolinapieroni@hotmail.com).

A. R. Zamunér, M. Forti and E. Silva Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, Brazil.

approved (n° 112.508) by the Ethics Committee of the Federal University of São Carlos, SP, Brazil. All participants signed an informed consent form.

The ECG, RR intervals (BioAmp FE132, ADInstruments, Australia), non-invasive finger blood pressure (Finometer Pro, Finapres Medical Systems Ohmeda, Amsterdam, Netherland) and respiratory activity (Thoracicbelt, Marazza, Monza, Italy) were continuously recorded for all participants, during 15 min in supine posture and 10 min during active standing test.

Cross-spectral analyses of RR, SAP variability and respiration have been previously described in details [7], [8]. From those analyses, squared coherence function ( $K^2_{SAP-RR}$ ) was quantified, computed as the ratio of the SAP-RR cross-spectrum modulus divided by the product of the power spectra of SAP and RR series. The spectral components of the RR and SAP series were obtained by low frequency (LF, 0.04–0.15 Hz) and high frequency bands (HF, 0.15–0.4 Hz) [7]. The respiratory frequency of the subjects varied between 10 and 25 breaths per minute.

The PPT was determined at the 18 tender points established by the American College of Rheumatology for evaluation of FMS using a digital algometer (OE-220: Tissue Hardness Meter & Algometer, Ito Co., Japão). Three series of incremental stimuli ( $0.5 \text{ kg/cm}^2/\text{sec}$ ), with 30 seconds of interval between themselves, were applied [9]. The PPT was defined at the moment in which the participants began feeling pain. The average of the PPT obtained over the 18 tender points was considered for the analysis.

Statistical analysis was performed using the software Bioestat (Version 5.3, PA, Brazil). Paired t-test was applied to compare supine and standing postures. Pearson's correlation coefficient was applied to assess the relationship between cardiovascular variables and PPT. The significance level was set at 5%.

### III. RESULTS

The description of resting levels of SAP was  $113 \pm 9.5$  mmHg, diastolic blood pressure was  $70 \pm 6.0$  mmHg and heart rate was  $71 \pm 9.3$  bpm. The values of cardiovascular coherence and baroreflex function are presented as mean and standard deviation on table 1. No significant differences were observed between supine and standing postures for any of the variables studied ( $p > 0.05$ ). The correlation analysis is shown on table 2. Significant positive relationship between  $K^2_{SAP-RR}$  (HF) and PPT was observed during standing posture ( $r = 0.67$ ,  $p = 0.03$ ).

TABLE I. CROSS-SPECTRAL ANALYSIS OF SAP AND RR SERIES, SUPINE AND STANDING POSTURE

Parameters	N=10	
	Supine	Standing
$K^2_{SAP-RR(LF)}$	$0.63 \pm 0.15$	$0.63 \pm 0.17$
$K^2_{SAP-RR(HF)}$	$0.82 \pm 0.20$	$0.76 \pm 0.20$
Index $\alpha$ LF	$7.12 \pm 4.10$	$7.65 \pm 10.10$
Index $\alpha$ HF	$15.84 \pm 12.10$	$9.2 \pm 7.09$

N: number of voluntary, LF: low frequency, HF: high frequency,  $K^2_{SAP-RR}$ : coherence between SAP variability and RR intervals.

TABLE II. PEARSON'S CORRELATION COEFFICIENT BETWEEN CROSS-SPECTRAL ANALYSIS INDICES AND PRESSURE PAIN THRESHOLD (PPT)

Parameter	Cross-spectral analysis indices	N=10			
		Supine		Standing	
		<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
PPT	$K^2_{SAP-RR(LF)}$	0.42	0.22	0.46	0.17
	$K^2_{SAP-RR(HF)}$	0.25	0.48	0.67	0.03
	Index $\alpha$ LF	0.18	0.61	0.30	0.38
	Index $\alpha$ HF	-0.32	0.36	0.04	0.90

N: number of voluntary, PPT: pressure pain threshold, LF: low frequency, HF: high frequency,  $K^2_{SAP-RR}$ : coherence between SAP variability and RR intervals.

#### IV. DISCUSSION

Surprisingly, the findings of the present study revealed a positive relationship between the PPT and the cardiovascular coherence in the HF during upright position, and not only that but also a tendency towards a positive relationship between PPT and coherence in LF. These findings suggest that the higher is the cardiovascular coherence, the higher is the PPT (i.e. more pressure is needed until the patients to start feeling pain).

These findings are in accordance with the results reported by Duschek et al. [10] and Reyes del Paso et al. [2]. Those authors found an inverse relationship between BRS and the subjective perception of pain measured by ratings of analogue visual scale (AVS). It may reflect a deficient raising pain pathway inhibition from the cardiovascular system, which might contribute to the exacerbated pain sensitivity in FMS patients.

Abnormalities in the baroreflex mechanisms may occur due to alterations in the threshold for baroreceptors activation, which can be associated with central nervous system dysfunctions [1]. Corroborating this assumption, higher blood pressure has been reported in women with FMS [13]. Furthermore, there are some evidences showing that central noradrenergic abnormalities can be related to the diminished baroreflex function in chronic pain [1]. The sensitization of central nociceptive pathways together with deficient pain inhibition mechanism enhances the pain processing and decreases the baroreflex function [2].

It was noticed an absence of significant associations between cardiovascular variables and the PPT, which may be due to the reduced number of subjects studied. Despite of

that, these findings are interesting and might be considered a starting point for future studies, once the cardiovascular parameters could be used as complementary non-invasive prognostic tools in FMS.

#### V. CONCLUSION

In conclusion, a diminished coupling between SAP and RR series during standing posture, seems to be related to a reduced PPT in women with FMS.

#### REFERENCES

- [1] S. Bruehl and O. Y. Chung, "Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain, Neuroscience and Biobehavioral Reviews, vol. 4, pp. 395-414, 2004.
- [2] G. A. Reyes del Paso, S. Garrido, A. Pulgar, S. Duschek, Autonomic cardiovascular control and responses to experimental pain stimulation in fibromyalgia syndrome, Journal of Psychosomatic Research, vol. 70, pp. 125-134, 2011.
- [3] N. Julien, P. Goffaux, P. Arsenault, S. Marchand, Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition, Pain, vol. 114, pp. 295-302, 2005.
- [4] S. A. Aicher, A. Randich, Antinociception and cardiovascular responses produced by electrical stimulation in the nucleus tractus solitarius, nucleus reticularis ventralis, and the caudal medulla, Pain, vol. 42, pp. 103-119, 1990.
- [5] S. Ghione, Hypertension-associated hypalgesia, Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences, Hypertension, vol. 28, pp. 494-504, 1996.
- [6] F. Wolfe, H. A. Smythe, M. B. Yunus, R. M. Bennett, C. Bombardier, D. L. Goldenberg, et al., "The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee," Arthritis Rheum, vol. 33, pp. 160-172, 1990.
- [7] M. Pagani, F. Lombardi, S. Guzzetti, O. Rimoldi, R. Furlan, P. Pizzinelli, G. Sandrone, G. Malfatto, S. Dell'Orto, E. Piccaluga, "Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. Circ Res, vol. 59, pp. 178-193, 1986.
- [8] A. Malliani, M. Pagani, F. Lombardi, S. Cerutti, "Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain," Circulation, vol. 84, pp. 482-492.
- [9] L. S. Chesterton, J. Sim, C. C. Wright, N. E. Foster, Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters, The Clinical Journal of Pain, vol. 23, pp. 760-766, 2007.
- [10] S. Duschek, I. Mück, G. A. Reyes del Paso, Relation between baroreceptor cardiac reflex sensitivity and pain experience in normotensive individuals, International Journal of Psychophysiology, vol. 65, pp. 193-200, 2007.
- [11] M. Pagani, V. Somers, R. Furlan, S. Dell'Orto, J. Conway, G. Baselli, et al., Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension, Hypertension, vol. 12, pp. 600-10, 1988.
- [12] S. Akselrod, D. Gordon, J. B. Madwed, N. C. Snidman, D. C. Shannon, R. J. Cohen, Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis, Am J Physiol, vol. 249, pp. 867-875, 1985.
- [13] K. Hagen, J. A. Zwart, J. Holmen, S. Svebak, G. Bovim, L. J. Stovner, Nord-Trøndelag Health Study. Does hypertension protect against chronic musculoskeletal complaints?, Arch Intern Med., vol. 165, pp. 916-22, 2005.

**Certificado da 8th Conference of The European Study Group on Cardiovascular Oscillations (Esgco 2014)**



## **ANEXO XII – Resumo do trabalho publicado do XXXVIII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP 2017)**

Este trabalho foi apresentado por Nayara Yamada Tamburús em painéis no evento científico.

Efeito do treinamento físico intervalado sobre a frequência cardíaca de recuperação de pacientes com doença arterial coronariana

*Tamburus, NY, Kunz, VC, Zamuner, AR, Andrade, CP, Silva, E  
Universidade Federal de São Carlos - São Carlos - SP - Brasil*

### **FUNDAMENTOS**

A lenta redução da frequência cardíaca (FC), na fase de recuperação pós-esforço físico, é considerado preditor de mortalidade cardiovascular, por estar associado à disfunção autonômica vagal. Porém, há poucas evidências se a recuperação da FC pode ser utilizada como instrumento de avaliação e reavaliação da melhora da modulação autonômica cardíaca durante um programa de treinamento físico para cardiopatas. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos de um programa de treinamento físico intervalado (TFI) sobre a recuperação da FC de pacientes cardiopatas.

### **MÉTODOS**

Trinta e quatro homens (idade média 54,08 anos) com doença arterial coronariana (DAC) foram randomizados em dois grupos: grupo treinado (GT, n= 17) e controle (GC, n= 17). O GT foi submetido a um programa de TFI (intensidade entre 70 a 110% do limiar de anaerobiose ventilatório (LAV)), três vezes por semanas, durante 16 semanas. Todos os pacientes realizaram o teste de esforço cardiopulmonar submáximo em cicloergômetro antes e após 16 semanas. A captação da FC (bpm) foi obtida através de um frequencímetro (Polar® RS800CX; Polar Electro, Oy, Kempele, Finland), batimento a batimento, em repouso (FCrep), durante todo o teste cardiopulmonar e no pós teste até o 6º min. A fase de recuperação foi ativa e a FC de recuperação foi calculada pela diferença entre a FC atingida no pico do exercício físico e no 1º e 3º minuto de recuperação, pós esforço físico. Análise estatística: Análise de variância (ANOVA *two-way*) de medidas repetidas seguido de *post-hoc* de Bonferroni. Nível de significância  $p < 0,05$ .

### **RESULTADOS**

Após o programa de TFI, o consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) atingido no LAV aumentou 21% ( $p = 0,006$ ) no GT, enquanto que no GC não houve mudanças significativas ( $p = 0,08$ ). A recuperação da FC, no primeiro minuto pós-esforço físico, foi mais rápida no GT após o TFI proposto (média 25,3 vs 13,2 bpm no GT e GC, respectivamente,  $p < 0,001$ ). No terceiro minuto pós-esforço físico, a recuperação da FC não diferiu entre o GT e GC (média 12,8 vs 11,8 bpm, respectivamente,  $p > 0,05$ ).

### **CONCLUSÃO**

O TFI proposto foi capaz de aumentar a FC de recuperação no primeiro minuto pós-esforço físico em pacientes com DAC. Considerando que a FC de recuperação pode ser facilmente mensurada e reflete um simples indicador da função autonômica cardíaca, tal instrumento pode ser utilizado para avaliar e reavaliar a evolução dos pacientes envolvidos em programas de Reabilitação Cardíaca.

**Certificado do XXXVIII Congresso da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP 2017)**



**REDUZINDO A MORTALIDADE  
POR DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

XXXVIII CONGRESSO DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO

**CERTIFICADO**

Conferido a Carolina Pieroni Andrade  
Por sua participação na qualidade de CO-AUTOR do trabalho: **Efeito do treinamento físico intervalado sobre a frequência cardíaca de recuperação de pacientes com doença arterial coronariana** apresentado na Sessão de Temas Livres - modalidade **Oral**, no dia **16 de Junho de 2017**.

  
Ibraim Masciarelli Francisco Pinto  
Presidente SOCESP

  
Alvaro Avezum  
Coordenador Científico  
da SOCESP

  
Rui Manuel dos Santos Póvoa  
Presidente do XXXVIII  
Congresso da SOCESP

  
Fernanda Marciano Consolim Colombo  
Coordenadora Científica do  
XXXVIII Congresso da SOCESP

Pontuação CNA 121016: Cardiologia 15 | Cirurgia cardiovascular 10 | Geriatria 10 | Cirurgia geral 5 | Cirurgia torácica 10  
Cirurgia vascular 10 | Clínica médica 10 | Ergometria 10 | Hemodinâmica e cardiologia intervencionista 10 | Eletrofisiologia clínica invasiva 10  
Ecografia vascular com doppler 10 | Medicina de urgência 10 | Angiorradiologia e cirurgia endovascular 10 | Ecocardiografia 10 | Cardiologia pediátrica 10



---

---

## Effects of a hydrotherapy programme on symbolic and complexity dynamics of heart rate variability and aerobic capacity in fibromyalgia patients

---

---

A.R. Zamunér<sup>1</sup>, C.P. Andrade<sup>1</sup>, M. Forti<sup>1</sup>, A. Marchi<sup>2</sup>, J. Milan<sup>1</sup>, M.A. Avila<sup>1</sup>, A.M. Catai<sup>1</sup>, A. Porta<sup>3,4</sup>, E. Silva<sup>1</sup>

---

---

<sup>1</sup>Department of Physical Therapy, University of São Carlos, São Paulo, Brazil;

<sup>2</sup>Department of Electronics Information and Bioengineering, Politécnico di Milano, Milan, Italy;

<sup>3</sup>Department of Biomedical Sciences for Health, University of Milan, Milan, Italy; <sup>4</sup>IRCCS Galeazzi Orthopaedic Institute, Milan, Italy.

Antonio R. Zamunér, PhD  
Carolina P. Andrade, PT  
Meire Forti, PT  
Andrea Marchi, Biomed. engineer  
Juliana Milan, MSc, PT  
Mariana A. Avila, PhD  
Aparecida M. Catai, PhD  
Alberto Porta, PhD  
Ester Silva, PhD

This work should be attributed to the Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, São Carlos, SP, Brazil.

Please address correspondence and reprint requests to:

Antonio Roberto Zamunér, PhD,  
Department of Physical Therapy,  
Federal University of São Carlos,  
Rodovia Washington Luís, km 235,  
São Carlos, SP 13565-905, Brazil.  
E-mail: beto.zam@gmail.com

Received on January 26, 2015; accepted in revised form on February 10, 2015.

Clin Exp Rheumatol 2015; 33 (Suppl. 88): S73-S81.

© Copyright CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2015.

**Key words:** fibromyalgia, hydrotherapy, heart rate control, autonomic nervous system, exercise test, physical therapy

**Funding:** this study was supported by São Paulo Research Foundation (FAPESP), grant no. 2011/22122-5 and by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), grants no. 308348/2009-5 and 307187/2013-6.

**Competing interests:** none declared.

### ABSTRACT

**Objective.** To evaluate the effects of a hydrotherapy programme on aerobic capacity and linear and non-linear dynamics of heart rate variability (HRV) in women with fibromyalgia syndrome (FMS).

**Methods.** 20 women with FMS and 20 healthy controls (HC) took part in the study. The FMS group was evaluated at baseline and after a 16-week hydrotherapy programme. All participants underwent cardiopulmonary exercise testing on a cycle ergometer and RR intervals recording in supine and standing positions. The HRV was analysed by linear and non-linear methods. The current level of pain, the tender points, the pressure pain threshold and the impact of FMS on quality of life were assessed.

**Results.** The FMS patients presented higher cardiac sympathetic modulation, lower vagal modulation and lower complexity of HRV in supine position than the HC. Only the HC decreased the complexity indices of HRV during orthostatic stimulus. After a 16-week hydrotherapy programme, the FMS patients increased aerobic capacity, decreased cardiac sympathetic modulation and increased vagal modulation and complexity dynamics of HRV in supine. The FMS patients also improved their cardiac autonomic adjustments to the orthostatic stimulus. Associations between improvements in non-linear dynamics of HRV and improvements in pain and in the impact of FMS on quality of life were found.

**Conclusion.** A 16-week hydrotherapy programme proved to be effective in ameliorating symptoms, aerobic functional capacity and cardiac autonomic control in FMS patients. Improvements in the non-linear dynamics of HRV were related to improvements in pain and in the impact of FMS on quality of life.

### Introduction

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a multifactorial disease, characterized by chronic widespread pain, stiffness and exaggerated tenderness and sensitivity at 18 specific tender points (1, 2). Although its aetiology and pathophysiology are still unknown, advancements have been made (2, 3) and some studies have suggested that a dysfunction in the autonomic nervous system (ANS) may play an important role and could explain the symptomatology, and the physical and psychological aspects in patients with FMS (4).

Indeed some abnormalities in the ANS have been reported, such as an overall increase in cardiovascular sympathetic activity at rest, blunted sympathetic vascular modulation, impaired cardiac vagal withdrawal during orthostatic stimulus, reduced baroreflex sensitivity and its impaired adjustment during orthostatic challenge, as well as a reduced orthostatic tolerance (5, 6).

Cardiac autonomic control in FMS has been widely studied through heart rate variability (HRV) (5-8), however those studies have predominantly used linear methods of analysis. In addition, its association with clinical features of FMS is still not fully understood. On the other hand, it is known that heart rate (HR) modulation exhibits non-linear dynamics that are difficult to capture using linear methods (9). Therefore, non-linear analyses of HR dynamics have been proposed in order to provide complementary information about the underlying HR regulation mechanisms and to predict a pathological situation and/or a global depression of the organism (10-13).

Another important factor that must be noted, is that FMS patients present a reduced level of aerobic functional capacity (14), which might be due to the

## Cardiovascular control in women with fibromyalgia syndrome: do causal methods provide nonredundant information compared with more traditional approaches?

Antonio Roberto Zamuner,<sup>1</sup> Alberto Porta,<sup>2,3</sup> Carolina Pieroni Andrade,<sup>2</sup> Andrea Marchi,<sup>4</sup> Meire Forti,<sup>1</sup> Raffaello Furlan,<sup>5</sup> Franca Barbic,<sup>5</sup> Aparecida Maria Catai,<sup>1</sup> and Ester Silva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Physical Therapy, Federal University of Sao Carlos, Sao Carlos, Brazil; <sup>2</sup>Department of Biomedical Sciences for Health, University of Milan, Milan, Italy; <sup>3</sup>Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Galeazzi Orthopedic Institute, Milan, Italy; <sup>4</sup>Department of Electronics Information and Bioengineering, Politecnico di Milano, Milan, Italy; and <sup>5</sup>Internal Medicine, Humanitas Research Hospital, Rozzano, Biometra Department, University of Milan, Milan, Italy

Submitted 13 January 2015; accepted in final form 8 April 2015

**Zamuner AR, Porta A, Andrade CP, Marchi A, Forti M, Furlan R, Barbic F, Catai AM, Silva E.** Cardiovascular control in women with fibromyalgia syndrome: do causal methods provide nonredundant information compared with more traditional approaches? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 309: R79–R84, 2015. First published April 22, 2015; doi:10.1152/ajpregu.00012.2015.—The cardiovascular autonomic control and the baroreflex sensitivity (BRS) have been widely studied in fibromyalgia syndrome (FMS) patients through the computation of linear indices of spontaneous heart period (HP) and systolic arterial pressure (SAP) variabilities. However, there are many methodological difficulties regarding the quantification of BRS by the traditional indices especially in relation to the issue of causality. This difficulty has been directly tackled via a model-based approach describing the closed-loop HP-SAP interactions and the exogenous influences of respiration. Therefore, we aimed to assess whether the BRS assessed by the model-based causal closed-loop approach during supine and active standing in patients with FMS could provide complementary information to those obtained by traditional indices based on time and frequency domains. The findings of this study revealed that, at difference with the traditional methods to quantify BRS, the causality analysis applied to the HP, SAP, and respiratory series, through the model-based closed-loop approach, detected lower BRS in supine position, as well as a binned response to the orthostatic stimulus in patients with FMS compared with healthy control subjects. Also, the strength of the causal relation from SAP to HP (i.e., along the cardiac baroreflex) increased during the active standing only in the control subjects. The model-based closed-loop approach proved to provide important complementary information about the cardiovascular autonomic control in patients with FMS.

fibromyalgia; baroreflex; autonomic nervous system; modeling; causality

**FIBROMYALGIA SYNDROME (FMS)** is a noninflammatory syndrome characterized by chronic diffuse musculoskeletal pain, stiffness, and pain hypersensitivity in 18 specific points located in muscles or tendon muscle insertion called tender points (27). Although the painful condition is the main characteristic of this syndrome, advancements regarding the etiology and pathophysiology of FMS have attributed an important role to dysautonomia (i.e., the autonomic nervous system dysfunction) (4, 7, 11, 12, 24, 25).

Address for reprint requests and other correspondence: A. R. Zamuner, Dept. of Physical Therapy, Federal Univ. of Sao Carlos, Rod Washington Luis Km 235, Sao Carlos, SP 13565-905 Brazil (e-mail: beito.zamuner@gmail.com).

The dysautonomia has been widely demonstrated in patients with FMS. Thus, it is known that FMS patients present an alteration of the cardiac autonomic modulation characterized by a high cardiac sympathetic modulation and low cardiac parasympathetic modulation even at rest (4, 7, 11, 12, 24, 25). In addition, despite a normal baroreflex function, a lack of increased sympathetic discharge to vessels and decreased cardiac vagal activity has been reported during the orthostatic stimulus, which may account for the reduced orthostatic tolerance, commonly observed in these patients (7).

Traditionally, the baroreflex sensitivity (BRS) in FMS patients has been studied through the computation of indices derived from spontaneous heart period (HP) and systolic arterial pressure (SAP) variabilities (4, 7, 11, 12, 24, 25). However, these approaches to the quantification of BRS have many methodological drawbacks. The most relevant one is the inability to account for causality, thus merging the feedforward pathway from HP to SAP, which is related more to the mechanical properties of the heart and dynamical properties of circulatory system, to the feedback pathway, which is more related to cardiac baroreflex (18, 23).

In an attempt to overcome this issue, model-based causal closed-loop methods (1, 9, 13, 28), and more recently, a Granger causality approach have been proposed (18, 20, 22). These methods have been shown to provide complementary information to that obtained by traditional indices about the cardiovascular autonomic regulation. This capability has been attributed to their ability to account for both feedforward and feedback pathways, for the effects of respiration, and the issue of causality. Disregarding these factors usually hampers more traditional approaches to the description of the HP-SAP interactions.

Whether patients with FMS present a dysfunction in the baroreflex function is not clear. Reyes del Paso et al. (24) reported an overall reduction in the spontaneous cardiac baroreflex function in patients with FMS assessed by the sequence analysis based on continuous blood pressure and HP series recordings. On the other hand, Furlan et al. (7) did not find any significant differences between patients with FMS and healthy control subjects, thus making controversial the issue of the quantification of BRS in FMS.

Thus, the aim of this study was to assess whether the BRS assessed by the model-based causal closed-loop approach based on spontaneous HP and SAP variabilities during supine and active standing in patients with FMS could provide com-

---

## ORIGINAL ARTICLE

---

# Respiratory Sinus Arrhythmia and its Association with Pain in Women with Fibromyalgia Syndrome

---

Antonio R Zamunér, MSc, PT; Meire Forti, PT; Carolina P Andrade, PT; Mariana Arias Avila, PhD, PT; Ester da Silva, PhD, PT

*Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, São Carlos, Brazil*

### ■ Abstract

**Objectives:** To assess the cardiac autonomic control at rest and during the deep breathing test (DBT) and its association with pain in women with fibromyalgia syndrome (FMS).

**Methods:** The study included 20 women with FMS and 20 healthy women (control group, CG). The pain was quantified by assessing the pressure pain threshold (PPT), VAS of pain, and the pain component of the SF-36 questionnaire. The RR intervals were recorded in the supine position and during the DBT. The heart rate variability (VHR) was measured by methods in the time and frequency domain.

**Results:** The group with FMS had abnormal cardiac autonomic modulation at rest and during DBT, compared to CG ( $P < 0.05$ ). Positive correlations were found between PPT and the EI ratio ( $r = 0.70$ ),  $\Delta FC$  ( $r = 0.66$ ) and power spectrum density (DEP,  $r = 0.56$ ) indices of DBT, as well as between pain component of the SF-36 and the EI ratio ( $r = 0.49$ ),  $\Delta FC$  ( $r = 0.45$ ) and DEP ( $r = 0.50$ ) indices of DBT. Significant correlations were observed between the FIQ questionnaire and the LF/HF ratio index in the supine position and the EI ratio ( $r = -0.63$ ),  $\Delta FC$  ( $r = -0.54$ ), and DEP ( $r = -0.51$ ) indices of DBT.

**Conclusions:** The results of VHR indices during the supine position and the DBT women with FMS suggest impairment

of neurocardiac integrity associated with pain and the impact of FMS on the quality of life. ■

**Key Words:** fibromyalgia, pain, quality of life, autonomic nervous system, heart rate variability, pressure pain threshold, algometry, dysautonomia, deep breathing test

### INTRODUCTION

Fibromyalgia syndrome (FMS) is characterized by chronic widespread pain, stiffness, and exacerbated sensitivity at 18 specific points located all over the body called tender points.<sup>1</sup> The etiology and pathophysiology of the syndrome are not fully understood; however, an important role has been attributed to the autonomic nervous system (ANS). Several studies have proposed that pain and other clinical manifestations such as insomnia, orthostatic hypotension, fatigue, and anxiety, common in patients with FMS, may be explained by autonomic dysfunction, also called dysautonomia.<sup>2-4</sup> Dysautonomia in patients with FMS has been demonstrated mainly by heart variability analysis (HRV), revealing higher sympathetic and lower parasympathetic cardiac autonomic modulation at rest, compared to healthy controls.<sup>5-7</sup> However, the association between symptoms and HRV indices is still incipient in the literature.

The interaction between the autonomic and nociceptive pathways occurs at multiple levels, including periphery, spinal cord dorsal horn, brainstem, and

Address correspondence and reprint requests to: Antonio Roberto Zamunér, MSc, PT, Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, Rodovia Washington Luiz, km 235, São Carlos-SP 13565-905, Brazil. E-mail: beto.zam@gmail.com

Submitted: October 9, 2014; Revision accepted: April 29, 2015  
DOI: 10.1111/papr.12321

## Lung Function, Respiratory Muscle Strength, and Thoracoabdominal Mobility in Women With Fibromyalgia Syndrome

Meire Forti MSc, Antonio R Zamunér PhD, Carolina P Andrade, and Ester Silva PhD

**BACKGROUND:** Fibromyalgia syndrome (FMS) is associated with a variety of symptoms, such as fatigue and dyspnea, which may be related to changes in the respiratory system. The objective of this work was to evaluate pulmonary function, respiratory muscle strength, and thoracoabdominal mobility in women with FMS and its association with clinical manifestations. **METHODS:** The study included 23 women with FMS and 23 healthy women (control group). Pulmonary function, respiratory muscle strength, and thoracoabdominal mobility were assessed in all participants. Clinical manifestations such as number of active tender points, pain, fatigue, well-being, and general pressure pain threshold and pressure pain threshold in regions involved in respiratory function were also assessed. For data analysis, the Mann-Whitney test and Spearman correlation coefficient were used. **RESULTS:** The FMS group showed lower values of maximum voluntary ventilation ( $P = .030$ ), maximal inspiratory pressure ( $P = .003$ ), and circumference at the axillary and xiphoid levels ( $P < .001$  and  $P < .001$ , respectively) as well as higher circumference at the abdominal level ( $P = .005$ ) compared with the control group. However, there was no significant difference between groups for maximum expiratory pressure. In predicted percentage, maximal inspiratory pressure showed significant positive correlation with axillary circumference ( $r = 0.41$ ,  $P = .049$ ) and negative correlation with the number of active tender points ( $r = -0.44$ ,  $P = .031$ ) and fatigue ( $r = -0.41$ ,  $P = .049$ ). **CONCLUSIONS:** Subjects with FMS had lower respiratory muscle endurance, inspiratory muscle strength, and thoracic mobility than healthy subjects. In addition, inspiratory muscle strength was associated with the number of active tender points, fatigue, and axillary mobility. *Key words:* fibromyalgia; respiratory muscle strength; lung function; respiratory function tests; respiratory mechanics; respiratory muscles. [Respir Care 0;0(0):1-9. © 0 Daedalus Enterprises]

### Introduction

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a rheumatic condition of increasing prevalence worldwide,<sup>1</sup> characterized by dif-

fuse chronic pain of non-inflammatory origin and hypersensitivity in specific anatomical sites, called tender points.<sup>2</sup> Although pain in FMS is widespread, the most affected regions are related to respiratory mechanics, such as the upper trapezius muscle, the suboccipital muscles, the anterior cervical region, and the second rib.<sup>3</sup> The literature reports that diseases that promote pain and stiffness of thorax and spine muscles can decrease the functional capacity of muscles involved in breathing, facilitating the development of respiratory disorders.<sup>4</sup>

Thus, the presence of pain in regions related to respiratory mechanics and the presence of symptoms, such as dyspnea and fatigue, have drawn attention to the respiratory evaluation in women with FMS.<sup>5-10</sup> However, the results are still incipient, and some of them are contradictory. Kesiktas et al<sup>10</sup> reported an obstructive respiratory pattern in women with FMS, due to the lower values of

The authors are affiliated with the Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brazil.

This study was supported by São Paulo Research Foundation (FAPESP) Grants 2013/16008-0 and 2011/22122-5 and by National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) Grants 483032/2012-3 and 307187/2013-6. The authors have disclosed no conflicts of interest.

Correspondence: Meire Forti MSc, Department of Physical Therapy, Federal University of São Carlos, Rodovia Washington Luís, Km 235, 13565-905, São Carlos, SP, Brazil. E-mail: me.fisio@hotmail.com.

DOI: 10.4187/respcare.04401

## RESEARCH ARTICLE

## The degree of cardiac baroreflex involvement during active standing is associated with the quality of life in fibromyalgia patients

Antonio Roberto Zamuner<sup>1,2\*</sup>, Alberto Porta<sup>3,4</sup>, Carolina Pieroni Andrade<sup>1</sup>, Meire Forti<sup>1</sup>, Andrea Marchi<sup>5</sup>, Raffaello Furlan<sup>6</sup>, Franca Barbic<sup>5</sup>, Aparecida Maria Catai<sup>1</sup>, Ester Silva<sup>1</sup>

**1** Department of Physical Therapy, Federal University of Sao Carlos, Sao Carlos, Brazil, **2** Department of Physical Therapy, Universidade do Sagrado Coração, Bauru, Brazil, **3** Department of Biomedical Sciences for Health, University of Milan, Milan, Italy, **4** Department of Cardiothoracic, Vascular Anesthesia and Intensive Care, IRCCS Poldinico San Donato, San Donato Milanese, Milan, Italy, **5** Department of Electronics Information and Bioengineering, Politecnico di Milano, Milan, Italy, **6** Internal Medicine, Humanitas Research Hospital, Humanitas University, Rozzano, Italy

\* [beto.zam@gmail.com](mailto:beto.zam@gmail.com)



### OPEN ACCESS

**Citation:** Zamuner AR, Porta A, Andrade CP, Forti M, Marchi A, Furlan R, et al. (2017) The degree of cardiac baroreflex involvement during active standing is associated with the quality of life in fibromyalgia patients. PLOS ONE 12(6): e0179500. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179500>

**Editor:** Claudio Passino, Ospedale del Cuore G Pasquinucci Fondazione Toscana Gabriele Monasterio di Massa, ITALY

**Received:** July 19, 2016

**Accepted:** May 31, 2017

**Published:** June 14, 2017

**Copyright:** © 2017 Zamuner et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding:** This study was supported by Grant 2011/22122-5, São Paulo Research Foundation (FAPESP); Grant 2015/08445-7, São Paulo Research Foundation (FAPESP) to APZ; Grant n° 30718/2013-6, National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) to ES. The funders had no role in study design, data collection

### Abstract

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a rheumatologic disorder characterized by chronic widespread pain, fatigue and other symptoms. Baroreflex dysfunction has been observed in women with FMS. However, it is unknown whether the limited involvement of the baroreflex control during an orthostatic stimulus has some impact on the quality of life of the FMS patient. Therefore, the aim of the study is evaluate the relationship between the quality of life of the FMS patient and indexes of the cardiovascular autonomic control as estimated from spontaneous fluctuations of heart period (HP) and systolic arterial pressure (SAP). We enrolled 35 women with FMS (age:  $48.6 \pm 8.9$  years; body mass index:  $29.3 \pm 4.3$  Kg/m<sup>2</sup>). The electrocardiogram, non-invasive finger blood pressure and respiratory activity were continuously recorded during 15 minutes at rest in supine position (REST) and in orthostatic position during active standing (STAND). Traditional cardiovascular autonomic control markers were assessed along with a Granger causality index assessing the strength of the causal relation from SAP to HP ( $CR_{SAP \rightarrow HP}$ ) and measuring the degree of involvement of the cardiac baroreflex. The impact of FMS on quality of life was quantified by the fibromyalgia impact questionnaire (FIQ) and visual analog score for pain (VAS pain). No significant linear association was found between FIQ scores and the traditional cardiovascular indexes both at REST and during STAND ( $p > 0.05$ ). However, a negative relationship between  $CR_{SAP \rightarrow HP}$  during STAND and FIQ score was found ( $r = -0.56$ ,  $p < 0.01$ ). Similar results were found with VAS pain. In conclusion, the lower the degree of cardiac baroreflex involvement during STAND in women with FMS, the higher the impact of FMS on the quality of life, thus suggesting that Granger causality analysis might be clinically helpful in assessing the state of the FMS patient.

## The Borg CR-10 scale is suitable to quantify aerobic exercise intensity in women with fibromyalgia syndrome

*A escala CR-10 de Borg é apropriada para quantificar a intensidade do exercício aeróbio em mulheres com síndrome de fibromialgia*

*La escala Borg CR-10 es adecuada para cuantificar la intensidad del ejercicio aeróbico en mujeres con síndrome de fibromialgia*

Carolina Pieroni Andrade<sup>1</sup>, Antonio Roberto Zamunér<sup>2</sup>, Meire Forti<sup>3</sup>, Thalita Fonseca de França<sup>4</sup>, Ester da Silva<sup>5</sup>

**ABSTRACT** | Patients with Fibromyalgia syndrome (FMS) report higher ratings of perceived exertion (RPE) compared to healthy individuals for the same exercise intensity; however, to our knowledge, no studies have evaluated RPE at the ventilatory anaerobic threshold (VAT) for this population. This study aimed to assess RPE using the Borg CR-10 scale during a cardiopulmonary exercise test (CPET) in women with FMS. Twenty-four women with FMS and twenty healthy control subjects (HC) voluntarily participated in this study. Near the end of every 1-minute period during CPET, subjects were asked to report their RPE for fatigue in the lower limbs (RPE-L) and dyspnea (RPE-D), respectively, according to the Borg CR-10 scale. FMS subjects showed higher RPE-L and RPE-D compared to HC subjects at free wheel and at the first load increment. However, no significant difference was observed between groups for power output. There was no significant difference between groups for RPE-L and RPE-D reported at VAT and peak CPET. However, FMS subjects showed lower power output compared to HC subjects. The present results showed that FMS subjects present higher RPE compared to HC subjects. However, RPE reported at VAT and at

peak CPET was not different between groups. The Borg CR-10 scale scores obtained at VAT can be used as an additional parameter for prescribing exercise intensity in aerobic training protocols for women with FMS.

**Keywords** | Pain; Physical Fitness; Physical Exertion; Fibromyalgia.

**RESUMO** | Pacientes com síndrome de fibromialgia (FMS) relatam elevados níveis de percepção subjetiva de esforço (RPE) em comparação com indivíduos saudáveis para a mesma intensidade de exercício; no entanto, a nosso conhecimento, nenhum estudo tem avaliado RPE no limiar anaeróbio ventilatório (VAT) para essa população. Este estudo buscou avaliar RPE usando a escala CR-10 de Borg durante um teste de exercício cardiopulmonar (CPET) em mulheres com FMS. Vinte e quatro mulheres com FMS e vinte indivíduos saudáveis funcionando como controle (HC) participaram deste estudo voluntariamente. Perto do final de cada período de 1 minuto durante CPET, os indivíduos foram convidados a relatar sua RPE para fadiga nos membros inferiores (RPE-L) e dispneia (RPE-D), respectivamente, de acordo com a escala CR-10 de Borg. Os indivíduos com FMS mostraram maior RPE-L e RPE-D,

## RELAÇÃO ENTRE A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E $VO_{2PICO}$ EM MULHERES ATIVAS

RELATIONSHIP BETWEEN HEART RATE VARIABILITY AND  $VO_{2PEAK}$  IN ACTIVE WOMEN

RELACIÓN ENTRE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDÍACA Y  $VO_{2PICO}$  EN MUJERES ACTIVAS



ARTIGO ORIGINAL

Nayara Yamada Tamburini<sup>1</sup>  
(Fisioterapeuta)  
Ana Cristina Silva Rebelo<sup>2</sup>  
(Fisioterapeuta)  
Marcelo de Castro César<sup>3</sup> (Médico)  
Aparecida Maria Catal<sup>4</sup>  
(Fisioterapeuta)  
Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi<sup>1</sup> (Fisioterapeuta)  
Carolina Pieroni Andrade<sup>4</sup>  
(Fisioterapeuta)  
Alberto Porta<sup>5</sup>  
(Engenheiro Eletrônico)  
Estor da Silva<sup>1</sup> (Fisioterapeuta)

1. Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brasil.

2. Universidade Federal de Goiás, Departamento de Morfologia, (Campus II) - Goiânia, Goiás, Brasil.

3. Centro de Performance Humana, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba, Piracicaba, São Paulo, Brasil.

4. Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Cardiovascular e Testes Funcionais, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba, Piracicaba, São Paulo, Brasil.

5. Departamento de Ciências Biomédicas, Instituto Ortopédico Galeazzi, Universidade de Milão, Milão, Itália.

**Correspondência:** Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular, Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, Via Washington Luiz, km 235, São Carlos, São Paulo, Brasil. 13565-905. nayaratamburini@hotmail.com

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a associação entre os índices da variabilidade da FC (VFC) e a aptidão cardiorrespiratória. **Métodos:** Sessenta e nove mulheres (idade  $22,1 \pm 3,3$  anos) foram divididas em quatro grupos: treinamento aeróbico (AER,  $n = 15$ ), treinamento de força (FOR,  $n = 13$ ), treinamento combinado (aeróbico e força) (AER+FOR,  $n = 15$ ) e controle (C,  $n = 19$ ). O teste cardiopulmonar foi realizado para avaliar a aptidão cardiorrespiratória a partir do consumo de oxigênio pico ( $VO_{2PICO}$ ). A FC foi coletada em repouso na postura supina. A VFC foi analisada a partir de métodos lineares e não lineares. **Resultados:** Os grupos AER e AER+FOR apresentaram maiores índices da VFC (lineares e não lineares) indicadores da modulação vagal e menores índices da VFC indicadores da modulação simpática, em relação ao grupo C. Os grupos AER e AER+FOR apresentaram maior complexidade e menor regularidade dos intervalos RR e maior  $VO_{2PICO}$  em relação aos grupos FOR e C. O  $VO_{2PICO}$  apresentou correlação com os índices da VFC. **Conclusão:** Este estudo mostrou que o treinamento físico aeróbico e combinado contribuíram significativamente para maior modulação autônoma da FC e aptidão cardiorrespiratória. A modulação autônoma da FC, avaliada a partir de métodos lineares e não lineares, está associada ao maior consumo de oxigênio.

**Palavras-chave:** Exercício, Sistema nervoso autônomo, Consumo de oxigênio.

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the associations between HR variability (HRV) with cardiorespiratory fitness. **Methods:** Sixty-nine women (aged  $22.1 \pm 3.3$ ) were divided into four groups: aerobic training (AER,  $n = 15$ ), strength training (STR,  $n = 13$ ), combined aerobic and strength training (AER+STR,  $n = 15$ ) and controls (C,  $n = 19$ ). Cardiopulmonary exercise testing was performed to measure cardiorespiratory fitness by assessing peak oxygen consumption ( $VO_{2peak}$ ). The HR was recorded at rest in the supine position. The HRV was analyzed by linear and nonlinear methods. **Results:** The AER and AER+STR groups had higher vagal HRV (linear and nonlinear) indicators of vagal modulation and lower indices of HRV indicators of sympathetic modulation, compared to group C. The AER and AER+STR groups showed greater complexity and lower regularity of R-R intervals and higher peak compared to STR and C groups. The  $VO_{2peak}$  was correlated with HRV indices. **Conclusion:** This study showed that aerobic and combined exercise significantly contributed to greater autonomic modulation of HR and cardiorespiratory fitness. The autonomic HR modulation, assessed by linear and nonlinear methods, was associated with a greater oxygen consumption.

**Keywords:** Exercise, Autonomic nervous system, Oxygen consumption.

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la asociación entre los índices de variabilidad de FC (VFC) y la aptitud cardiorrespiratoria. **Métodos:** Sesenta y nueve mujeres (edad  $22,1 \pm 3,3$  años) fueron divididas en cuatro grupos: entrenamiento aeróbico (AER,  $n = 15$ ), entrenamiento de fuerza (FOR,  $n = 13$ ), entrenamiento combinado (aeróbico y fuerza) (AER+FOR,  $n = 15$ ) y control (C,  $n = 19$ ). El test cardiopulmonar fue realizado para evaluar la aptitud cardiorrespiratoria a partir del consumo de oxígeno pico ( $VO_{2PICO}$ ). La FC fue colectada en reposo en la postura supina. La VFC fue analizada a partir de métodos lineales y no lineales. **Resultados:** Los grupos AER y AER+FOR presentaron mayores índices de VFC (lineales y no lineales) indicadores de la modulación vagal y menores índices de VFC indicadores de la modulación simpática, en relación al grupo C. Los grupos AER y AER+FOR presentaron mayor complejidad y menor regularidad de los intervalos RR y mayor  $VO_{2PICO}$  en relación a los grupos FOR y C. O  $VO_{2PICO}$  presentó correlación con los índices de VFC. **Conclusión:** Este estudio mostró que el entrenamiento físico aeróbico y combinado contribuyeron significativamente para mayor modulación autônoma de FC y aptitud cardiorrespiratoria. La modulación autônoma de FC, evaluada a partir de métodos lineales y no lineales, está asociada al mayor consumo de oxígeno.

**Palabras clave:** Ejercicio, Sistema nervoso autônomo, Consumo de oxígeno.

**ANEXO XX:** Certificado de participação e resumo publicado nos anais do congresso EULAR 2016 pela aluna Carolina Pieroni Andrade



## Annual European Congress of Rheumatology «EULAR 2016»

London, United Kingdom, 8-11 June 2016  
ExCeL London

The European League Against Rheumatism

# CERTIFICATE OF ATTENDANCE

We herewith certify that

**CAROLINA PIERONI ANDRADE**

has participated in the

### Annual European Congress of Rheumatology

The EULAR 2016 Congress is accredited by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) to provide the following CME activity for medical specialists. The EACCME is an institution of the European Union of Medical Specialists (UEMS), [www.uems.net](http://www.uems.net).

**The EULAR 2016 congress is designated for a maximum of,  
or up to 18 European CME credits (ECMEC).**

Each medical specialist should claim only those hours of credit that he/she actually spent in the educational activity.

EACCME credits are recognized by the American Medical Association towards the Physician's Recognition Award (PRA). To convert EACCME credit to AMA PRA category 1 credit, contact the AMA.

Gerd R. Burmester  
President of EULAR





Poster Presentations

## FRI0616-HPR Cardiac Autonomic Response To Orthostatic Changes in fibromyalgia Syndrome

C.P. Andrade, A.R. Zamunér, M. Forti, E. Silva

Author Affiliations

### Abstract

**Background** Patients with fibromyalgia syndrome (FMS) have autonomic nervous system (ANS) related disorder<sup>1</sup>. The orthostatic stimulus is an important method for the assessment of neurocardiac integrity<sup>2</sup>. However, little is known about the cardiac autonomic response to the active standing test in women with FMS.

**Objectives** To evaluate the cardiac autonomic control response to the active standing test in women with FMS.

**Methods** Ten women with FMS (FMSG n=10) and ten healthy women (HG n=10) took part in the study. The volunteers were submitted to the recording of RR intervals (RRi) during 15 min in supine and 15 min in orthostatic (active standing) positions. RRi were recorded by a heart rate monitor. The parameters of the frequency domain were determined by the heart rate variability (HRV) spectral analysis, obtained in low frequency (LF, 0.04–0.15 Hz) and high frequency bands (HF, 0.15–0.4 Hz) in normalized units (n.u.) and LF/HF ratio<sup>3</sup>.

**Results** The results are shown in table 1. There were significant group x posture interaction for LF (n.u.) and HF (n.u.). Post hoc analysis revealed that the HG increased LF (n.u.) and decreased the HF (n.u.) during active standing, compared to the supine position. On the other hand, the FMSG presented no significant differences between supine and orthostatic position. Regarding between group comparisons, FMSG presented higher LF (n.u.) and lower HF (n.u.) at supine position.

View this table: [In this window](#) [In a new window](#)

**Table 1.**

Power Spectral Analysis in the HRV of FMSG and HG from supine position to orthostatic (active standing)

**Conclusions** FMSG showed cardiac autonomic dysfunction at supine position, characterized by higher sympathetic and lower parasympathetic cardiac autonomic modulation. In addition, FMSG present a blunted cardiac autonomic control response to the active standing, characterized by a lack of cardiac sympathetic modulation increase and parasympathetic decrease. Therefore, the neurocardiac integrity seems to be compromised in the FMSG.

Zamunér AR, Forti M, Andrade CP, Avila MA, Silva E. Respiratory Sinus Arrhythmia and its Association with Pain in Women with Fibromyalgia Syndrome. 2015 a. [Epub ahead of print].

Furlan R, Colombo S, Perego F, Atzeni F, Diana A, Barbic F, et al. Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. J Rheumatol. 2005;32:1787–1793.

Task Force. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology. Circulation. 1996;93:1043–1065.

**Acknowledgement** This study was supported São Paulo Research Foundation (FAPESP), grants #2011/22122–5, #2013/17504–1 and 2015/23449–9 and by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), grants no. 483032/2012–3 and 307187/2013–6.

**Disclosure of Interest** None declared



### This Article

- Abstract
- PDF
- Services
  - Email this link to a friend
  - Alert me when this article is cited
  - Alert me if a correction is posted
  - Alert me when eletters are published
  - Article Usage Statistics
  - Similar articles in this journal
  - Add article to my folders
  - Download to citation manager
  - Request permissions
  - Add to portfolio
- Responses
  - Submit a response
  - No responses published
- Google Scholar
- PubMed
- Social bookmarking

### Online first Current Most read

- Clinical And Epidemiological Research: Social media use among young rheumatologists and basic scientists: results of an international survey by the Emerging EULAR Network (EMEUNET) (24 Oct 2016)
- Correspondence: HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis: are its days numbered? (24 Oct 2016)
- Correspondence Response: Response to: 'Monocyte type 1 interferon signature in antiphospholipid syndrome is related to pro-inflammatory monocyte subsets, ...' van den Hoogen et al (21 Oct 2016)
- Basic And Translational Research: Differential impact of obesity on the pathogenesis of RA or preclinical models is contingent on the disease status (18 Oct 2016)

**Free sample** This recent issue is free to all users to allow everyone the opportunity to see the full scope and typical content of ARD.  
[View free sample issue >>](#)

Don't forget to sign up for content alerts so you keep up to date with all the articles as they are published.

### Navigate This Article

Login via OpenAthens

Login via your home organisation

Recommend to your Institution

Register to receive email alerts



Impact Factor  
12.384

RMD Open  
Rheumatic & Musculoskeletal Diseases

new

EDITOR-IN-CHIEF:  
Professor  
Bernard Combe

eular

BMJ

BMJ Careers

Consultant in  
Rheumatology  
Riyadh (SA)

**ANEXO XXI:** Comprovante de participação da aluna Carolina Pieroni Andrade no 13° Corso di Aggiornamento Multidisciplinare in Cardiologia 8° Corso Teorico e Pratico Multidisciplinare sulla Sincope.

**tigullio**  
cardiologia **2016**

**7-8 Aprile 2016**  
**Santa Margherita Ligure**

Organizzato da:  
Dipartimento di Cardiologia  
Ospedali del Tigullio - ASL4 Chiavarese  
Centro Prevenzione Malattie Cardiopolmonari  
"Nuccia e Vittore Corbella"

13° Corso di Aggiornamento  
Multidisciplinare in Cardiologia  
8° Corso Teorico e Pratico  
Multidisciplinare sulla Sincope

attestato di partecipazione

**SI ATTESTA CHE**

CAROLINA PIERONI ANDRADE

ha partecipato  
in qualità di partecipante

al **13° Corso di Aggiornamento  
Multidisciplinare in Cardiologia**  
e al **8° Corso Teorico e Pratico  
sulla Sincope**

che si sono svolti  
a Santa Margherita Ligure  
nei giorni 7-8 Aprile 2016

**Dott. Michele Brignole**  
Direttore del Corso



[www.tigulliocardiologia.com](http://www.tigulliocardiologia.com)

**ANEXO XXII:** Comprovante de participação da aluna Carolina Pieroni Andrade no Curso GIMSI di Competence di Base sulla Sincope.



## ATTESTATO DI FREQUENZA

Si attesta che

PIERONI ANDRADE CAROLINA

ha partecipato al

Corso GIMSI di Competence di Base sulla Sincope  
svoltosi a Bergamo il 7 ottobre 2016 in qualità di Discente.

Giulio Masotti  
Presidente GIMSI

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Giulio Masotti', is written below the printed name and title.

Bergamo, 7 ottobre 2016

**ANEXO XXIII:** Comprovante de participação da aluna Carolina Pieroni Andrade no Convegno GIMSI Nord Italia.



## **ATTESTATO DI FREQUENZA**

Si attesta che

***ANDRADE PIERONI CAROLINA***

ha partecipato al

***Convegno  
GIMSI NORD ITALIA  
Bergamo, 8 ottobre 2016***

in qualità di

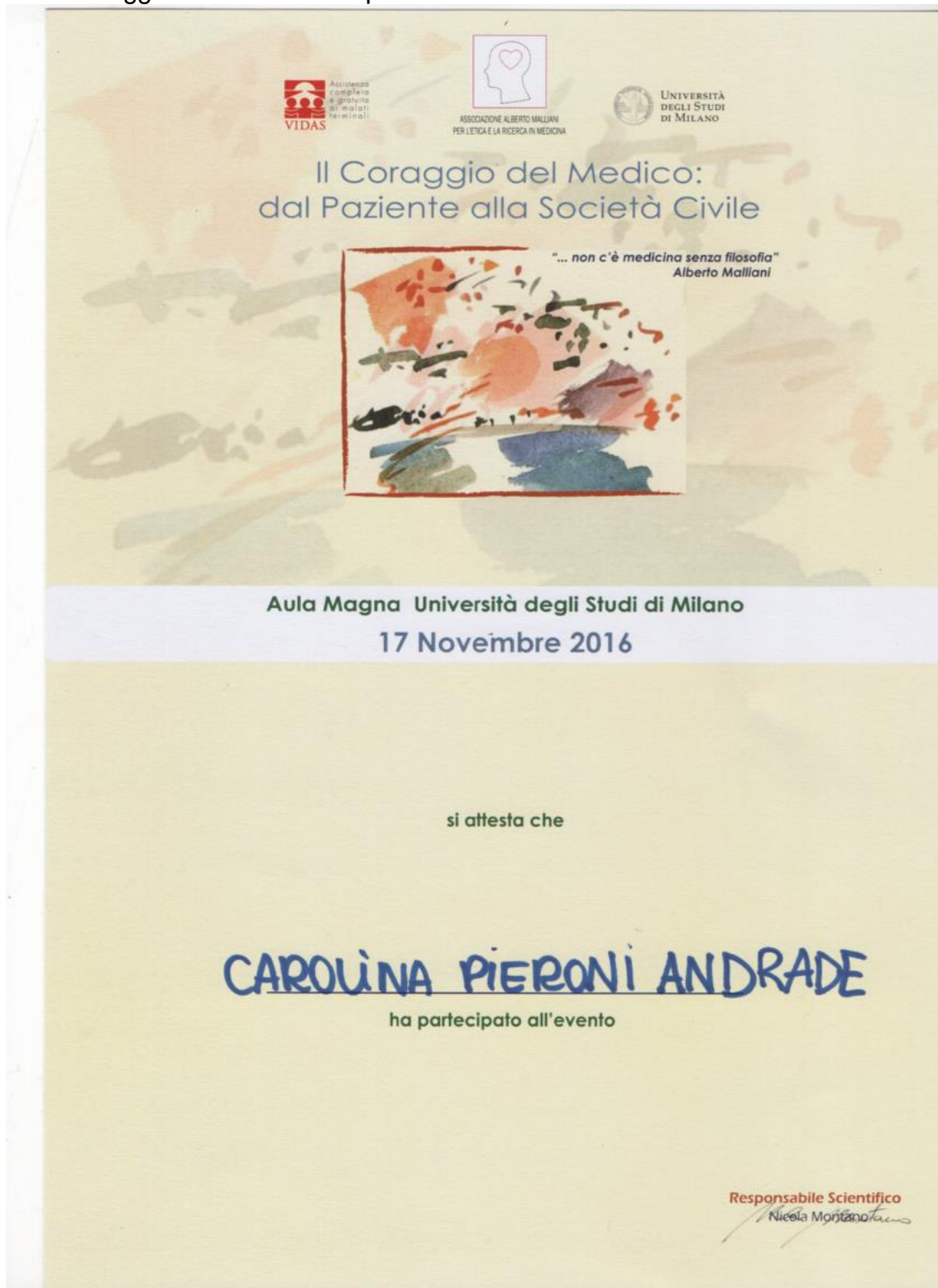
***PARTECIPANTE***

Segreteria Organizzativa e Provider  
ADRIA CONGREX

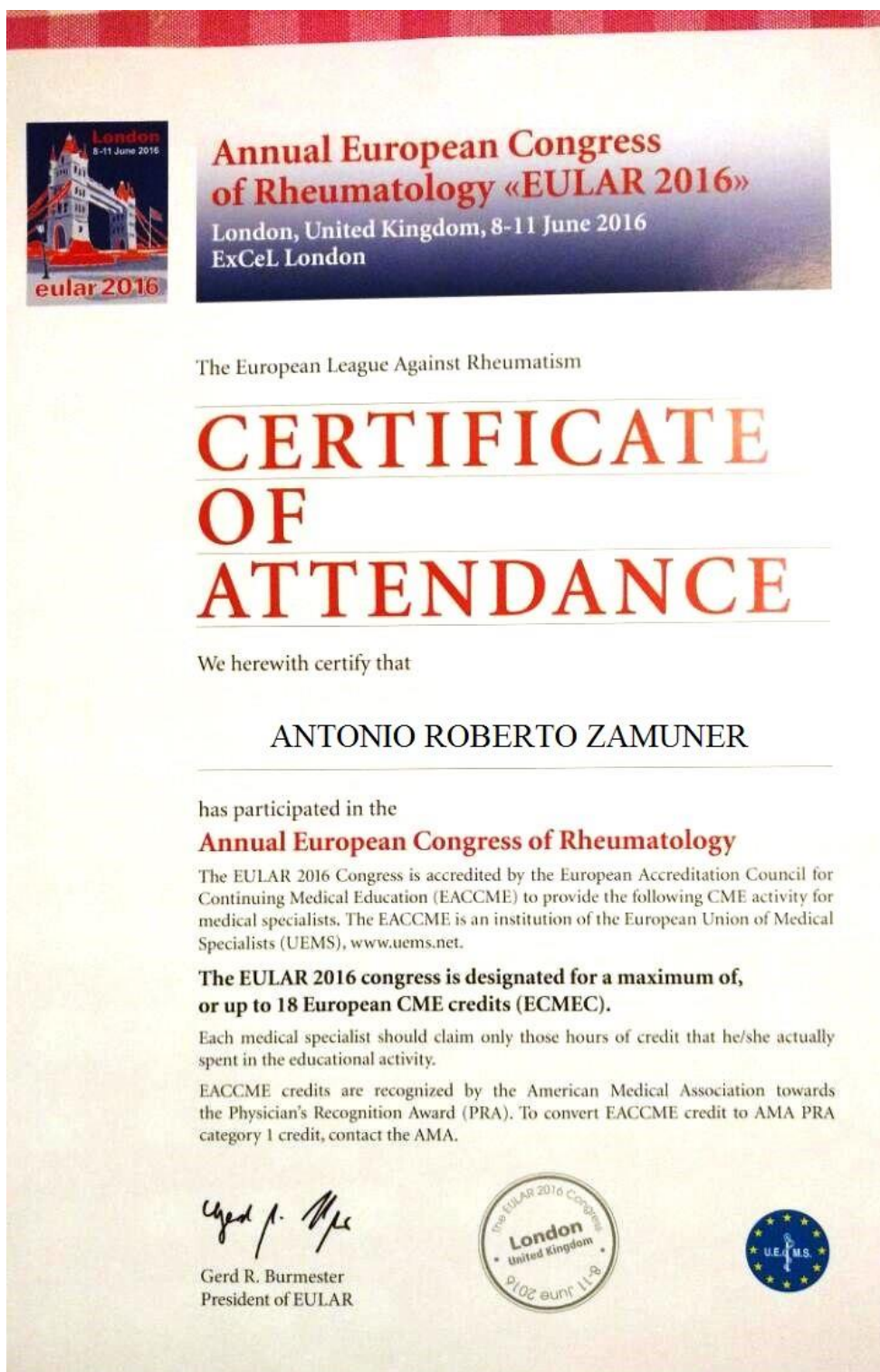
A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Luisa Costa', is positioned below the organizational text.

Bergamo, 8 ottobre 2016

**ANEXO XXIV:** Comprovante de participação da aluna Carolina Pieroni Andrade no Il Coraggio del Medico: dal paziente alla Società Civile.



**ANEXO XXV:** Certificado de participação e resumo publicado nos anais do congresso EULAR 2016 pelo aluno Antonio Roberto Zamuner



Poster Presentations

## FRI0615-HPR Blunted Cardiac Autonomic Response To The Active Standing Is Related To The Impact of Fibromyalgia on Quality of Life

A.R. Zamuner, C.P. Andrade, M. Forti, E. Silva

Author Affiliations

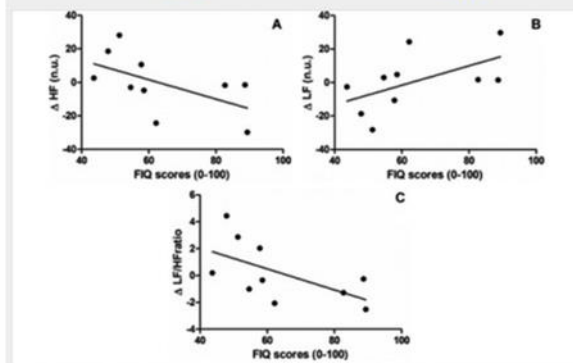
### Abstract

**Background** Several studies have shown that autonomic dysfunction plays an important role in the fibromyalgia syndrome (FMS).<sup>1-3</sup> Recent studies have used the active standing test to assess the cardiovascular autonomic control responses to the orthostatic stimulus in several disorders, including FMS.<sup>4</sup> However, there are few studies correlating symptoms and clinical factors with cardiovascular autonomic dysfunction.

**Objectives** To assess the relationship between the impact of fibromyalgia on quality of life and cardiac autonomic control response to the active standing test.

**Methods** Ten women (47.9±7.3 years old) with clinical diagnosis of FMS took part in the study. Diagnosis followed the criteria established by the American College of Rheumatology.<sup>5</sup> All participants answered the fibromyalgia impact questionnaire (FIQ)<sup>6</sup> and underwent the recording of RR intervals (RRi) using a transmitter belt. The RRi were recorded for 15 min in resting supine position and during 15 min in an orthostatic position reached by active standing. The cardiac autonomic control was assessed by indices computed via spectral analysis of RRi in low frequency (LF, 0.04-0.15 Hz) and high frequency bands (HF, 0.15-0.4 Hz). To quantify the magnitude of cardiac autonomic response to the orthostatic stimulus, the delta between values obtained in supine and standing positions was calculated for all variables. Changes induced by the orthostatic stimulus were evaluated by Wilcoxon test. Spearman's coefficient was used to assess the association between the delta of the HRV indices and the FIQ scores.  $\alpha=5\%$ .

**Results** There were no significant differences between the supine and standing positions in any of the spectral indices. Positive correlation was found between FIQ scores and HF (n.u.) ( $r=0.67$ ,  $p=0.03$ ). Negative correlations were observed between the FIQ scores and LF (n.u.) index ( $r=-0.67$ ,  $p=0.03$ , Figure 1B) and LF/HF ratio ( $r=-0.73$ ,  $p=0.016$ , Figure 1C).



View larger version: [In a new window](#) [Download as PowerPoint Slide](#)

**Conclusions** The results showed that the larger the magnitude of the cardiac autonomic adjustments to the gravitational stimulus, the smaller the impact of FMS on quality of life.

Martinez-Lavin M, Hermosillo AG. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29:197-199.

Furlan R, Colombo S, Perego F, et al. Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2005;32:1787-1793.

Zamuner AR, Forti M, Andrade CP, Avila MA, Silva E. Respiratory sinus arrhythmia and its association with pain in women with fibromyalgia syndrome. 2015. doi:10.1111/papr.12321

Zamuner AR, Porta A, Andrade CP, Marchi A, Forti M, Furlan R, Barbic F, Catai AM, Silva E. Cardiovascular control in women with fibromyalgia syndrome: do causal methods provide nonredundant information compared with more traditional approaches? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015;309:R79-R84. doi:10.1152/ajpregu.00012.2015

Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. Fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990;16:681-698.

Marques AP, Santos AMB, Assumpção A, Matsutani LA, Lage LV, Pereira CAB. Validation of the Brazilian version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). *Braz J Rheumatol.* 2006;46:24-31.

**Acknowledgement** This study was supported São Paulo Research Foundation (FAPESP), grants #2011/22122-5 and #2015/08445-7.

**Disclosure of Interest** None declared



### This Article

- Abstract
- PDF
- Services
  - Email this link to a friend
  - Alert me when this article is cited
  - Alert me if a correction is posted
  - Alert me when eletters are published
  - Article Usage Statistics
  - Similar articles in this journal
  - Add article to my folders
  - Download to citation manager
  - Request permissions
  - Add to portfolio
- Responses
  - Submit a response
  - No responses published

### Citing articles

- + Google Scholar
- + PubMed
- + Social bookmarking

### Online first Current Most read

- Clinical And Epidemiological Research: Social media use among young rheumatologists and basic scientists: results of an international survey by the Emerging EULAR Network (EMEUNET) (24 Oct 2016)
- Correspondence: HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis: are its days numbered? (24 Oct 2016)
- Correspondence Response: Response to: 'Monocyte type 1 interferon signature in antiphospholipid syndrome is related to pro-inflammatory monocyte subsets, hydroxychloroquine and statin use by van den Hoogen et al (21 Oct 2016)
- Basic And Translational Research: Differential impact of obesity on the pathogenesis of RA or preclinical models is contingent on the disease status (18 Oct 2016)

**Free sample** This recent issue is free to all users to allow everyone the opportunity to see the full scope and typical content of ARD.  
[View free sample issue >>](#)

Don't forget to [sign up for content alerts](#) so you keep up to date with all the articles as they are published.

### Navigate This Article

- Top
- Abstract

### Login via OpenAthens

Login via your home organisation

Recommend to your Institution

Register to receive email alerts



Impact Factor  
12.384



26-28 April 2017  
London

Call for Posters  
now open

Share ideas. Inspire.  
Raise your profile.

[FIND OUT MORE](#)



### BMJ Careers

Consultant in Rheumatology  
Riyadh (SA)

We are looking for doctors with three (3) years' post specialist qualification experience and preferably with CCST...

Recruiter: Al Hammadi

[Apply for this job](#)

Consultant - range of specialties  
Cayman Islands (KY)

Work in the gorgeous Cayman Islands - Home of World Famous 7 Mile Beach!

Recruiter: Chrissie Tomlinson Memorial Hospital