



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

**ANTONIO ROBERTO ZAMUNÉR**

**AVALIAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA E EFEITOS DA**  
**HIDROTERAPIA EM MULHERES COM SÍNDROME**  
**FIBROMIÁLGICA**

**SÃO CARLOS**

**2015**

**ANTONIO ROBERTO ZAMUNÉR**

**AVALIAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA E EFEITOS DA  
HIDROTERAPIA 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 Doutor em Fisioterapia. Área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia.

**Orientadora:** Profa. Dra. Ester da Silva

**SÃO CARLOS**

**2015**

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da  
Biblioteca Comunitária/UFSCar**

Z26ac

Zamunér, Antonio Roberto.

Avaliação cardiorrespiratória e efeitos da hidroterapia em mulheres com síndrome fibromiálgica / Antonio Roberto Zamunér. -- São Carlos : UFSCar, 2015.

144 f.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2015.

1. Fisioterapia. 2. Fibromialgia. 3. Dor. 4. Sistema nervoso autônomo. 5. Barorreflexo. I. Título.

CDD: 615.82 (20<sup>a</sup>)



**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 do candidato Antonio Roberto Zamunér, realizada em 27/02/2015:

---

Profa. Dra. Ester da Silva  
UFSCar

---

Profa. Dra. Anielle Cristhine de Medeiros Takahashi  
UFSCar

---

Profa. Dra. Ramona Cabiddu  
UFSCar

---

Prof. Dr. Vitor Engrácia Valenti  
UNESP

---

Prof. Dr. Pedro Dal Lago  
UFCSPA

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), processo nº 2011/22122-5 e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (Bolsa de Doutorado e Bolsa de Doutorado Sanduíche, processo BEX 12833/13-4).

## DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a todas as voluntárias que participaram desse estudo e que me ensinaram que as dores físicas são pequenos obstáculos que compõem os pilares das pontes para o desenvolvimento da alma.

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus por iluminar cada passo e colocar em minha vida pessoas especiais fundamentais para a realização de tantas conquistas, levando ao meu crescimento intelectual e espiritual.

Aos meus pais e minha irmã por todo incentivo, compreensão e por serem responsáveis pela formação do meu caráter. Sou eternamente grato, vocês são minha inspiração.

À minha esposa Fernanda Assis Paes Habechian Zamunér, pelo amor, amizade e companheirismo, estando presente em todos os momentos sempre disposta a me ajudar, compreendendo as ausências e sendo fundamental para a elaboração desse trabalho.

À Sônia, Gaúcho, Antonio lemma e Celina, que sempre me apoiaram, torceram e vibraram com as conquistas. Obrigado por sempre estarem do meu lado.

À Profa. Dra. Ester da Silva. Faltam-me palavras para exprimir toda minha gratidão. São 8 anos de convivência, de aprendizado constante e de amizade que me faz te considerar como uma segunda mãe. Obrigado por todo o conhecimento que adquiri estando ao seu lado, obrigado por todos os ensinamentos, os quais foram muito além do mundo da pesquisa, obrigado por todas as oportunidades que você me deu, obrigado pela confiança em meu potencial, sempre exigindo por acreditar que eu sou capaz, enfim, obrigado por tudo.

À Profa. Dra. Aparecida Maria Catai por me acolher em seu laboratório possibilitando a realização desse trabalho, pelas importantes contribuições intelectuais e por ser uma das responsáveis em possibilitar uma das maiores experiências da minha vida. Muito obrigado Catai.

Ao Prof. Dr. Alberto Porta por ter me apresentado ao Dr. Furlan, possibilitando essa grande experiência que vou levar por toda a minha vida. Muito obrigado por toda a colaboração, paciência e por ter me considerado como mais um de seus alunos, sendo de fato meu co-orientador ao longo desse período.

Ao Prof. Dr. Raffaello Furlan por me acolher em seu laboratório, pela atenção dedicada e pelos ensinamentos transmitidos. Obrigado por me fazer sentir em casa mesmo estando longe.

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

Ao Andrea Marchi pela amizade e paciência para me fazer entender todos os passos das análises utilizadas nesse estudo.

À Mariana Avila e Deborah Colucci pela importante contribuição no desenvolvimento inicial desse estudo, auxiliando na triagem e tratamento das voluntárias.

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

À Profa. Dra. Marlene Aparecida Moreno, por ter me apresentado ao “mundo da pesquisa”, e ter me dado uma oportunidade de conhecer algo o qual quero fazer por toda a vida.

À Nayara Tamburus, Meire Forti e Carolina Andrade, pela amizade e por toda ajuda ao longo desse estudo. Obrigado por estarem ao meu lado nos momentos de trabalho e diversão.

Aos alunos da Profa. Catai, Vinícius Minatel, Natália Perseguini, Camila Pantoni, Rodrigo Simões, Viviane Simões, Cristina de Oliveira, Mariana Gois, Sílvia Moura, Patrícia Santos e em especial a Juliana Milan pela convivência e por sempre se mostrarem disponíveis para ajudar.

À profa. Dra. Eloísa Tudella e seus alunos, em especial à Andréa Baraldi Cunha, que nos acolheram e nos proporcionaram um espaço onde trabalhar, de forma harmoniosa e produtiva. Obrigado pela amizade.

Aos amigos da Itália, Luca Fornia, Valentina Ferpozzi, Gabriella Cerri, Mara Bulgheroni, Gina Cappetta e Pasquale Granata. Obrigado pela amizade e momentos de diversão que ajudaram a amenizar a saudade do Brasil.

À todos os amigos e companheiros que já passaram pelo laboratório em especial Ana Crisitna Rebello, Vandeni Kunz, Roberta Zuttin, Mariana Salviati, Jefferson Kitamura, Tarcísio Nery e Roberta Lopes.

À todos os professores do Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da UFSCar.

Aos funcionários da secretaria do PPG-Ft.

À Capes e a FAPESP pelo auxílio financeiro, sem o qual seria impossível a realização desse trabalho.

À TODAS as voluntárias que participaram do presente estudo.

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.



“A dor é inevitável. O sofrimento é opcional...”

Carlos Drummond de Andrade

## LISTA DE ABREVIATURAS

0V%	Padrão sem variação
1V%	Padrão com uma variação
2VD%	Padrão com duas variações diferentes
2VS%	Padrão com duas variações similares
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AF	Alta frequência
ANOVA	Análise de variância
ASR	Arritmia sinusal respiratória
BF	Baixa frequência
DEP	Densidade do espectro de potência
E/I	Índice razão expiração/inspiração
ECG	Eletrocardiograma
ES	Entropia de Shannon
EVA	Escala visual analógica
FC	Frequência cardíaca
GC	Grupo controle
IAB	Inventário de ansiedade de Beck
IC	Índice de complexidade
IDB	Inventário de depressão de Beck
IMC	Índice de massa corporal
IQSP	Índice de qualidade de sono de Pittsburgh
K <sub>CL</sub>	Ganho da via mecânica de <i>feedforward</i>
LAV	Limiar de anaerobiose ventilatório
LDP	Limiar de dor à pressão
MASR	Manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória
NTS	Núcleo do trato solitário
ORTO	Postura ortostática
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PAS→RR	Causalidade unidirecional da PAS para RR

Pós16	Após 16 semanas de hidroterapia
QIF	Questionário sobre o impacto da fibromialgia
RC	Razão de causalidade
RESP	Série temporal de respiração
RMSSD	Raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos RR subjacentes
RR	Intervalos R-R
RR→PAS	Causalidade unidirecional de RR para PAS
SBR	Sensibilidade barorreflexa
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais
SFM	Síndrome fibromiálgica
SNA	Sistema nervoso autonômico
SUP	Postura supina
TECP	Teste de esforço cardiopulmonar
un	Unidades normalizadas
VCO <sub>2</sub>	Produção de dióxido de carbono
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VO <sub>2</sub>	Consumo de oxigênio
VPA	Variabilidade da pressão arterial
$\alpha_{BF}$	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
$\Delta FC$	Varição da frequência cardíaca entre a inspiração e expiração
$\mu_{RR}$	Média da série temporal dos intervalos R-R
$\sigma^2_{RR}$	Variância da série temporal dos intervalos R-R
$\chi^2$	Teste de qui-quadrado

## RESUMO

---

A síndrome fibromiálgica (SFM) é uma síndrome dolorosa crônica não inflamatória, caracterizada por dores musculoesqueléticas difusas. Avanços têm sido realizados para o entendimento da sua etiologia e fisiopatologia e algumas evidências têm sugerido que a disfunção autonômica exerce importante papel na SFM. Assim, a tese foi composta por três estudos com o intuito de elucidar aspectos ainda desconhecidos sobre o controle autonômico cardiovascular em mulheres com SFM. O **Estudo I**, intitulado “**Arritmia sinusal respiratória e sua associação com a dor em mulheres com síndrome fibromiálgica**”, teve como objetivo avaliar a modulação autonômica da frequência cardíaca (FC) em repouso e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória, bem como avaliar possíveis associações entre os índices autonômicos e a dor em mulheres com SFM. Os resultados sugerem que mulheres com SFM apresentam comprometimento da integridade neurocárdica, a qual está associada à dor e ao impacto na qualidade de vida. O **Estudo II**, intitulado “**Controle cardiovascular em mulheres com síndrome fibromiálgica: os métodos causais fornecem informações complementares aos métodos tradicionais?**”. Esse estudo objetivou avaliar se a aplicação do método *model-based causal closed-loop* na quantificação da sensibilidade barorreflexa, nas posturas supina e ortostática em mulheres com SFM, fornece informações complementares àquelas proporcionadas pelos índices tradicionais baseados nos domínios do tempo e da frequência. O método *model-based causal closed-loop* permitiu obter informações complementares, extremamente relevantes, sobre o controle autonômico cardiovascular, revelando comprometimento da função barorreflexa em pacientes com SFM, em relação ao grupo saudável, em repouso e frente ao estímulo ortostático. O **Estudo III**, intitulado “**Efeitos de um programa de hidroterapia nas dinâmicas simbólicas e de complexidade da variabilidade da frequência cardíaca e na capacidade aeróbia em mulheres com síndrome fibromiálgica**” teve como objetivo verificar a influência da hidroterapia sobre as variáveis cardiorrespiratória e sua relação com a dor e com a qualidade de vida em mulheres com SFM. Um programa de hidroterapia de 16 semanas mostrou ser efetivo em melhorar os sintomas, a capacidade funcional aeróbia e o controle autonômico cardíaco em mulheres com SFM. A melhora na dinâmica não linear da variabilidade da FC se associou com a melhora da dor e do impacto da SFM na qualidade de vida.

**Descritores:** Fibromialgia, dor, dor crônica, sistema nervoso autonômico, controle da frequência cardíaca, barorreflexo, teste de esforço, fisioterapia.

## ABSTRACT

---

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a non-inflammatory chronic pain syndrome characterized by diffuse musculoskeletal pain. Advances have been made in underlying its etiology and pathophysiology and some evidence has suggested 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 autonomic cardiovascular control in women with FMS. The **Study I**, entitled "**Respiratory sinus arrhythmia and its association with pain in women with fibromyalgia syndrome**", aimed to evaluate the autonomic modulation of heart rate (HR) at rest and during the deep breathing test, as well as to evaluate possible associations between cardiac autonomic indices and the pain in women with FMS. The results suggest that women with FMS present compromised neurocardiac integrity, which is associated with the pain and the impact on quality of life. The **Study II**, entitled "**Cardiovascular Control in women with fibromyalgia syndrome: the causal methods provide complementary information to traditional methods?**", aimed to assess whether the baroreflex sensitivity assessed by the model-based causal closed-loop approach based on spontaneous RR and systolic arterial pressure variabilities 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 model-based causal closed-loop method provided complementary information on the cardiovascular autonomic control, revealing reduced baroreflex sensitivity, a reduced strength of the baroreflex control as well as a blunted response to the orthostatic stimulus in FMS patients. The **Study III**, entitled "**Effects of a hydrotherapy program on symbolic dynamics and complexity of heart rate variability and aerobic capacity in women with fibromyalgia syndrome**", aimed to evaluate the effects of a hydrotherapy program on aerobic capacity and linear and non-linear dynamics of heart rate variability in women with FMS. A 16-week hydrotherapy program proved to be effective in improving symptoms, aerobic functional capacity and cardiac autonomic control in women with FMS. The improvement in non-linear dynamics of HR variability was associated with the improvement of pain and the impact of FMS on the quality of life.

**Keywords:** Fibromyalgia, hydrotherapy, control heart rate, autonomic nervous system, stress test, physical therapy

## LISTA DE FIGURAS

---

### METODOLOGIA

- Figura 1:** Fluxograma dos participantes ao longo do estudo. As avaliações na linha de base deram origem ao Estudo I e ao Estudo II. O fluxograma geral representa o fluxo das participantes ao longo do Estudo III. 31
- Figura 2:** Linha do tempo mostrando as avaliações dos grupos controle e com síndrome fibromiálgica ao longo do estudo. 32
- Figura 3:** Ilustração da detecção dos intervalos RR, da pressão arterial sistólica, da pressão arterial diastólica e da respiração. 35
- Figura 4:** Ilustração do registro da frequência cardíaca, batimento a batimento (A) e da densidade espectral de potência durante a manobra de arritmia sinusal respiratória (B). 37
- Figura 5:** Síntese do método da análise simbólica. 39
- Figura 6:** Exemplos de padrões para categoria 0V (A e B), 1V (C e D), 2VS (E e F) e 2VD (G e H). 40
- Figura 7:** Ilustração da distribuição dos padrões determinísticos frequentes da série temporal dos intervalos RR, obtidos na postura supina, em uma voluntária saudável (A) e em uma voluntária com síndrome fibromiálgica (B). 41
- Figura 8:** Modelo linear *model-based causal closed-loop* explicando o processo autorregressivo multivariado. 45
- Figura 9:** Ilustração do protocolo de hidroterapia. (A) movimento de pedalada com auxílio do espaguete; (B) exercício resistido de membros superiores com flutuadores; (C) relaxamento com auxílio do espaguete. 50

### ESTUDO II

- Figura 1:** Ilustração da razão de causalidade da série de pressão arterial sistólica para a série de intervalos RR (A) e da série de RR para a série de pressão arterial sistólica (B) dos grupos controle e com síndrome fibromiálgica durante as posturas supina e ortostática. 91

**Figura 2:** Ilustração do percentual de indivíduos dos grupos controle e com síndrome fibromiálgica apresentando interação causal significativa da série de pressão arterial sistólica para a série de intervalos RR durante as posturas supina e ortostática. 92

### **ESTUDO III**

**Figura 1:** Fluxograma dos participantes ao longo do estudo. 114

**Figura 2:** Características do grupo com síndrome fibromiálgica avaliadas na linha de base e após 16 semanas de hidroterapia. 121

**Figura 3:** Correlação entre os índices da variabilidade da frequência cardíaca e características clínicas da síndrome fibromiálgica. 122

## LISTA DE TABELAS

---

### METODOLOGIA

<b>Tabela 1:</b>	Descrição detalhada do protocolo de hidroterapia.	51
------------------	---	----

### ESTUDO I

<b>Tabela 1:</b>	Características basais do grupo controle e grupo com síndrome fibromiálgica.	65
------------------	--	----

<b>Tabela 2:</b>	Manifestações clínicas do grupo com síndrome fibromiálgica.	66
------------------	---	----

<b>Tabela 3:</b>	Análise da variabilidade da frequência cardíaca na postura supina e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória do grupo controle e grupo com síndrome fibromiálgica.	67
------------------	--	----

<b>Tabela 4:</b>	Coefficiente de correlação de Spearman.	68
------------------	---	----

### ESTUDO II

<b>Tabela 1.</b>	Características clínicas e demográficas dos grupos controle e com síndrome fibromiálgica.	89
------------------	---	----

<b>Tabela 2.</b>	Variáveis hemodinâmica e respiratória dos grupos controle e com síndrome fibromiálgica.	89
------------------	---	----

<b>Tabela 3.</b>	Índices barorreflexos dos grupos controle e com síndrome fibromiálgica nas posturas supina e ortostática.	90
------------------	---	----

### ESTUDO III

<b>Tabela 1:</b>	Variáveis demográficas, hemodinâmica e respiratória em repouso dos grupos controle e síndrome fibromiálgica.	115
------------------	--	-----

<b>Tabela 2:</b>	Análises da variabilidade da frequência cardíaca do grupo controle e do grupo com síndrome fibromiálgica na linha de base.	116
------------------	--	-----



<b>Tabela 3:</b>	Análise da variabilidade da frequência cardíaca do grupo com síndrome fibromiálgica na linha de base e após 16 semanas de hidroterapia.	118
<b>Tabela 4:</b>	Variações nos índices de variabilidade da frequência cardíaca da postura supina para a postura ortostática no grupo com síndrome fibromiálgica.	119
<b>Tabela 5:</b>	Potência, consumo de oxigênio e frequência cardíaca no pico e no limiar de anaerobiose ventilatório obtidos no teste de esforço cardiopulmonar.	120

## SUMÁRIO

1. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	20
REFERÊNCIAS.....	26
2. METODOLOGIA.....	29
2.1. Aspectos éticos do estudo.....	30
2.2. Casuística.....	30
2.3. Planejamento geral dos estudos e procedimentos experimentais.....	32
2.3.1. Desenho do estudo.....	32
2.3.2. Avaliação clínica.....	32
2.3.3. Procedimentos gerais para avaliação das variáveis cardiorrespiratórias.....	33
2.3.4. Registro do eletrocardiograma, da pressão arterial e da atividade respiratória.....	33
2.3.5. Extração das séries temporais.....	34
2.3.6. Análise da variabilidade da frequência cardíaca e sensibilidade barorreflexa.....	35
2.3.6.1. Análise linear da VFC no domínio do tempo.....	36
2.3.6.2. Análise linear da VFC no domínio da frequência.....	36
2.3.6.3. Análise da VFC durante a MASR.....	37
2.3.6.4. Análises não lineares da VFC.....	38
2.3.6.5. Avaliação da SBR no domínio do tempo.....	42
2.3.6.6. Avaliação da SBR no domínio da frequência.....	42
2.3.6.7. SBR e ganho da via mecânica de <i>feedforward</i> calculados pelo <i>model-based causal closed-loop</i> .....	43
2.3.6.8. Índices de causalidade de Granger.....	45
2.4. Teste ergoespirométrico do tipo rampa.....	47

2.5. Avaliação do impacto da SFM na qualidade de vida.....	48
2.6. Avaliação da qualidade de vida.....	48
2.7. Avaliação da depressão.....	49
2.8. Avaliação da ansiedade.....	49
2.9. Avaliação da qualidade do sono.....	49
2.10. Protocolo de hidroterapia.....	50
REFERÊNCIAS.....	52
<b>3. ESTUDO I.....</b>	<b>55</b>
RESUMO.....	56
INTRODUÇÃO.....	57
MÉTODOS.....	59
RESULTADOS.....	65
DISCUSSÃO.....	69
REFERÊNCIAS.....	73
<b>4. ESTUDO II.....</b>	<b>78</b>
RESUMO.....	79
INTRODUÇÃO.....	80
MATERIAIS E MÉTODOS.....	81
RESULTADOS.....	88
DISCUSSÃO.....	93
REFERÊNCIAS.....	98
<b>5. ESTUDO III.....</b>	<b>101</b>
RESUMO.....	102
INTRODUÇÃO.....	103
MÉTODOS.....	105
RESULTADOS.....	113

DISCUSSÃO.....	123
REFERÊNCIAS.....	128
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	133
7. ATIVIDADES REALIZADAS DURANTE O DOUTORADO....	136
ANEXO 1.....	141
ANEXO 2.....	143

## **1. CONTEXTUALIZAÇÃO**

---

## 1. CONTEXTUALIZAÇÃO

A síndrome fibromiálgica (SFM) é uma síndrome dolorosa crônica não inflamatória, caracterizada por dores musculoesqueléticas difusas, rigidez e sensibilidade exacerbada em 18 pontos específicos localizados em músculos ou junções miotendinosas, denominados *tender points* [1]. Além do quadro doloroso, os pacientes costumam apresentar alterações no sistema nervoso central e endócrino, [2] além de queixar-se de fadiga, depressão, distúrbios do sono, rigidez matinal, parestesias de extremidades, sensação subjetiva de edema e distúrbios cognitivos [3,4].

Os primeiros critérios diagnósticos de SFM foram estabelecidos em 1990 pelo *American College of Rheumatology* (ACR) [5]. Segundo os critérios, considerava-se fibromiálgica a pessoa que apresentasse dor em 11 dos 18 *tender points* e dor difusa, definida como dor em ambos os hemisférios, acima e abaixo da cintura e no esqueleto axial, há no mínimo três meses. Devido a dificuldade na avaliação dos *tender points* na prática clínica, novos critérios foram estabelecidos com o intuito de padronizar o diagnóstico clínico, baseando-se nos sintomas dos pacientes [4]. Assim, segundo o ACR os critérios diagnósticos atuais baseiam-se no número de regiões corporais dolorosas e na presença e severidade de sintomas somáticos. Todos os sintomas devem estar presentes há no mínimo três meses e os pacientes não podem possuir outras doenças que justifiquem os sintomas [4,6]. No entanto, a ausência de exame físico nos novos critérios e o fato de que os *tender points* são característicos da SFM [7], faz com que os critérios diagnósticos propostos pelo ACR em 1990 continuem sendo aplicados.

Segundo Queiroz et al., [8] a prevalência de SFM é de 2,7% na população geral adulta, sendo mais prevalente em indivíduos do gênero feminino, acima de 50 anos, com baixo nível de escolaridade e baixo status socioeconômico. No Brasil são escassos os estudos epidemiológicos em relação à SFM, entretanto, o estudo realizado por Senna et al. [9] demonstrou que a SFM na cidade de Montes Claros, representa a segunda doença reumatológica mais frequente, atrás apenas da osteoartrite, tendo uma prevalência de 2,5% na população geral.

Os gastos anuais com o diagnóstico e tratamento da SFM também representam um ônus significativo para os pacientes, família e sociedade. O estudo realizado por Silverman et al. [10] revelou um gasto anual médio com assistência médica de US\$10.716,00 por paciente com SFM nos Estados Unidos. Já o estudo realizado por Sicras-Mainar et al. [11] encontrou um gasto anual médio com assistência médica de €5.010,00 por paciente com SFM na Espanha.

Um dos fatores que contribuem para os gastos exorbitantes com assistência médica nessa população é o fato da etiologia e a fisiopatologia da SFM serem desconhecidas, tratando-se provavelmente de uma síndrome de origem multifatorial [12].

Alguns autores referem que a patogênese da SFM pode estar relacionada à disfunção do sistema nervoso central em regular a sensibilidade dolorosa, o que promove aumento de estímulos nociceptivos oriundos de músculos, ligamentos e articulações [2,13,14]. Entretanto, algumas evidências têm sugerido que a disfunção autonômica, também conhecida como disautonomia, exerce importante papel na fisiopatologia da SFM. Estudos

demonstram que muitos dos sinais e sintomas multissistêmicos presentes nos pacientes com SFM, tais como síndrome de hipotensão ortostática, taquicardia neuromediada, fadiga intensa, insônia, parestesia, cefaleia, ansiedade, ressecamento de mucosa, fenômeno de Raynaud e irritação do intestino podem ser explicados pela disautonomia [15,16]. No entanto, permanece incerto se a disfunção autonômica é causa ou efeito. Alguns estudos apresentam argumentos a favor da disfunção autonômica como causa [17,18]. Martínez-Lavín et al. [18] observaram em indivíduos com SFM resposta positiva ao teste clínico de dor evocada por norepinefrina, o qual é amplamente utilizado para avaliar síndromes dolorosas mantidas por ativação simpática [19,20].

Baseado no exposto, alguns autores propõem que a disfunção autonômica, comum em pacientes com SFM, talvez exerça papel central na patogênese dessa doença. Assim, tem sido utilizada a avaliação não invasiva da variabilidade espontânea da frequência cardíaca (VFC), da variabilidade da pressão arterial e da sensibilidade barorreflexa (SBR), para identificar alterações do controle autonômico cardiovascular em mulheres com SFM [22-26]. Dentre as metodologias de análise, têm sido predominantemente utilizados métodos lineares baseados nos domínios do tempo e da frequência [15,22,23,25,26,31], os quais apresentam algumas limitações. Dentre essas, destaca-se o fato desses métodos não detectarem mudanças não recíprocas nas modulações simpáticas e parassimpáticas, bem como a não consideração da causalidade na avaliação da SBR, ou seja, a interação causal entre a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial sistólica (PAS). Portanto, esses métodos não diferenciam a via de *feedforward* (na qual os intervalos RR



exercem influência causal sobre a PAS e que está mais relacionada às propriedades mecânicas do coração e propriedades dinâmicas do sistema circulatório) da via de *feedback* (mais relacionada ao barorreflexo cardíaco).

Outros fatores importantes a serem ressaltados em pacientes com SFM são a limitação da capacidade funcional aeróbia [27], fadiga intensa e resposta exagerada da FC ao exercício físico, o que comprometem a sua capacidade na realização de atividades físicas.

Portanto, dentre os vários métodos e técnicas de intervenção para o tratamento da SFM, a hidroterapia tem sido recomendada para essa população por promover efeitos benéficos em relação à capacidade funcional e a qualidade de vida, sendo considerada uma técnica segura e eficaz para essa população [28-30]. Porém, muitos resultados ainda são inconclusivos a respeito das adaptações e benefícios promovidos pela hidroterapia, sendo escassa na literatura a abordagem dos mecanismos fisiológicos adaptativos decorrentes do treinamento físico e que possam se correlacionar à melhora dos aspectos clínicos em pacientes com SFM.

Diante dessa contextualização, este trabalho foi planejado em três estudos. No **Estudo I**, intitulado **“Arritmia sinusal respiratória e sua associação com a dor em mulheres com síndrome fibromiálgica”**, visamos identificar se a dor e o impacto da SFM na qualidade de vida estão relacionados com a modulação autonômica cardíaca.

A partir dos resultados obtidos no Estudo I identificamos a necessidade de investigar a integridade dos ajustes autonômicos cardiovasculares e SBR frente ao estímulo ortostático em mulheres com SFM. Para isso foi desenvolvido o **Estudo II**, intitulado **“Controle cardiovascular em mulheres**

**com síndrome fibromiálgica: os métodos causais fornecem informações complementares aos métodos tradicionais nos domínios do tempo e da frequência?”**. Esse estudo objetivou avaliar se a aplicação do método *model-based causal closed-loop* na quantificação da SBR, nas posturas supina e ortostática em mulheres com SFM, fornece informações complementares àquelas proporcionadas pelos índices tradicionais baseados nos domínios do tempo e da frequência.

Com o objetivo de verificar a influência da hidroterapia sobre as variáveis cardiorrespiratória e sua relação com a dor e com a qualidade de vida em mulheres com SFM foi desenvolvido o **Estudo III**, intitulado **“Efeitos de um programa de hidroterapia nas dinâmicas simbólicas e de complexidade da variabilidade da frequência cardíaca e na capacidade aeróbia em mulheres com síndrome fibromiálgica”**.

## REFERÊNCIAS

1. Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M: Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med* 2007, 146:726-734.
2. Bradley LA: Pathophysiology of fibromyalgia. *Am J Med* 2009, 122:S22-S30.
3. Heymann RE, Paiva ES, Helfenstein M et al.: Brazilian consensus on the treatment of fibromyalgia. *Rev Bras Reumatol* 2010, 50:56-66.
4. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA et al.: The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010, 62:600-610.
5. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB et al.: The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990, 33:160-172.
6. Wolfe F, Hauser W: Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. *Ann Med* 2011, 43:495-502.
7. Yunus MB: The prevalence of fibromyalgia in other chronic pain conditions. *Pain Res Treat* 2012, 2012:584573.
8. Queiroz LP: Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2013, 17:356.
9. Senna ER, de Barros AL, Silva EO et al.: Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 2004, 31:594-597.
10. Silverman S, Dukes EM, Johnston SS, Brandenburg NA, Sadosky A, Huse DM: The economic burden of fibromyalgia: comparative analysis with rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 2009, 25:829-840.
11. Sicras-Mainar A, Rejas J, Navarro R et al.: Treating patients with fibromyalgia in primary care settings under routine medical practice: a claim database cost and burden of illness study. *Arthritis Res Ther* 2009, 11:R54.
12. Silverman S, Sadosky A, Evans C, Yeh Y, Alvir JM, Zlateva G: Toward characterization and definition of fibromyalgia severity. *BMC Musculoskelet Disord* 2010, 11:66.
13. Iannuccelli C, Di Franco M, Alessandri C et al.: Pathophysiology of fibromyalgia: a comparison with the tension-type headache, a localized pain syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2010, 1193:78-83.
14. Haas L, Portela LV, Bohmer AE, Oses JP, Lara DR: Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with fibromyalgia. *Neurochem Res* 2010, 35:830-834.

15. Martinez-Lavin M, Hermosillo AG: Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum* 2000, 29:197-199.
16. Jacomini LCL, Silva NA: Dysautonomia: an emerging concept in fibromyalgia syndrome. *Rev Bras Reumatol* 2007, 47:354-361.
17. Martinez-Lavin M, Vargas A: Complex adaptive systems allostasis in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2009, 35:285-298.
18. Martinez-Lavin M: Management of dysautonomia in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002, 28:379-387.
19. Torebjork E, Wahren L, Wallin G, Hallin R, Koltzenburg M: Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. *Pain* 1995, 63:11-20.
20. Ali Z, Raja SN, Wesselmann U, Fuchs PN, Meyer RA, Campbell JN: Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. *Pain* 2000, 88:161-168.
21. Vargas-Alarcon G, Fragoso JM, Cruz-Robles D et al.: Catechol-O-methyltransferase gene haplotypes in Mexican and Spanish patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2007, 9:R110.
22. 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, 41:1966-1971.
23. 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, 29:217-227.
24. Staud R: Heart rate variability as a biomarker of fibromyalgia syndrome. *Fut Rheumatol* 2008, 3:475-483.
25. 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.
26. Reyes Del Paso GA, Garrido S, Pulgar A, Duschek S: Autonomic cardiovascular control and responses to experimental pain stimulation in fibromyalgia syndrome. *J Psychosom Res* 2011, 70:125-134.
27. Valim V, Oliveira LM, Suda AL et al.: Peak oxygen uptake and ventilatory anaerobic threshold in fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002, 29:353-357.
28. Jentoft ES, Kvalvik AG, Mengshoel AM: Effects of pool-based and land-based aerobic exercise on women with fibromyalgia/chronic widespread muscle pain. *Arthritis Rheum* 2001, 45:42-47.

29. Assis MR, Silva LE, Alves AM et al.: A randomized controlled trial of deep water running: clinical effectiveness of aquatic exercise to treat fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2006, 55:57-65.
30. Munguia-Izquierdo D, Legaz-Arrese A: Exercise in warm water decreases pain and improves cognitive function in middle-aged women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2007, 25:823-830.
31. Reyes Del Paso GA, Garrido S, Pulgar A, Martin-Vazquez M, Duschek S: Aberrances in autonomic cardiovascular regulation in fibromyalgia syndrome and their relevance for clinical pain reports. *Psychosom Med* 2010, 72:462-470.



## **2. METODOLOGIA**

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

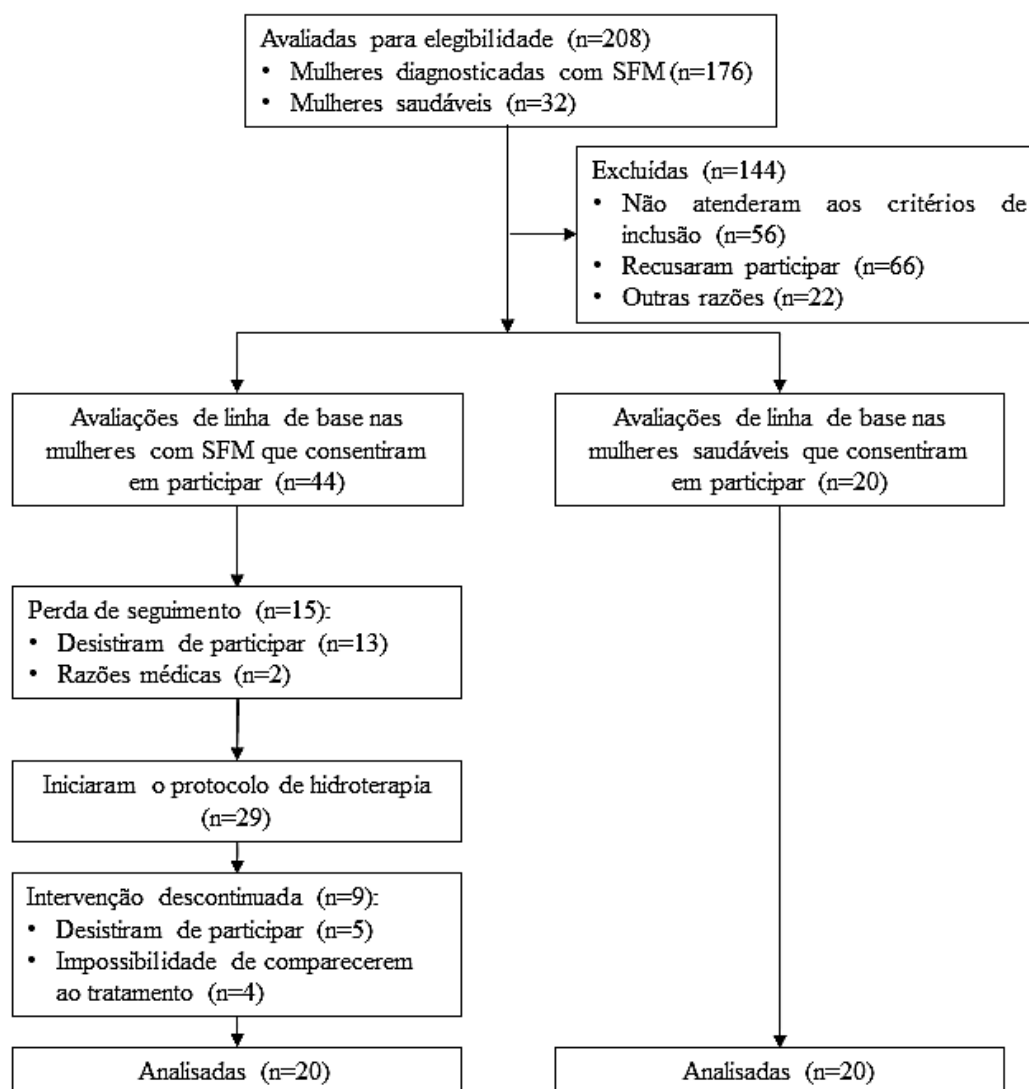
Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos (CEP-UFSCar) sob o número CAAE 02271312.7.0000.5504, aprovado pelo parecer 112.508 (anexo I). O estudo também se encontra registrado no ClinicalTrials.gov sob número NTC01839305. As voluntárias foram informadas 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**

Duzentas e oito mulheres foram recrutadas na comunidade local através da divulgação da pesquisa por panfletos distribuídos nas dependências da universidade, clínicas reumatológicas e ortopédicas, e também através da nossa base de dados de pacientes com SFM e de indivíduos saudáveis. Dessas, 44 mulheres com SFM e 20 mulheres saudáveis foram elegíveis, concordaram em participar do estudo e foram submetidas às avaliações da linha de base. As avaliações da linha de base deram origem aos Estudos I e II. Vinte participantes completaram todas as etapas do projeto e compuseram a amostra do Estudo III. O fluxograma geral das participantes durante o estudo está apresentado na figura 1.

Para atender aos critérios de inclusão as voluntárias não poderiam ter histórico de quaisquer doenças cardiovasculares, respiratórias ou metabólicas, inflamação como causa de dor, disfunção neurológica ou dificuldades na

compreensão das orientações sobre os procedimentos experimentais. As voluntárias também não poderiam ser fumantes, nem realizar atividade física regular segundo o IPAQ, ou fazer uso contínuo de drogas ou álcool. As participantes não poderiam ser usuárias de qualquer medicamento psicotrópico ou outro medicamento conhecido por alterar a atividade autonômica há no mínimo quatro semanas antes do estudo, incluindo drogas anti-hipertensivas, calmantes ou antidepressivos.



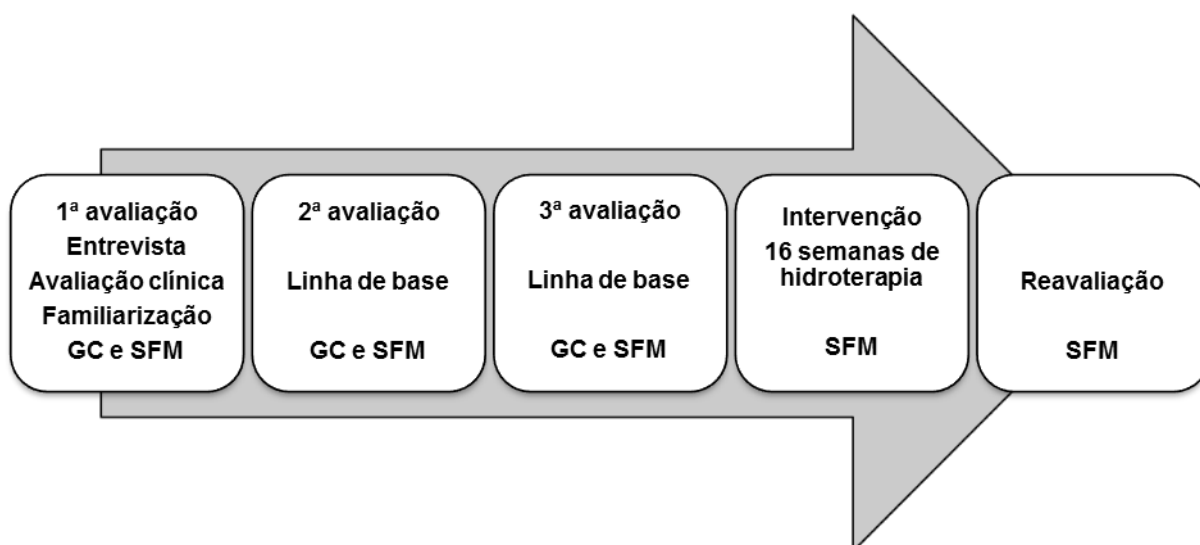
**Figura 1.** Fluxograma dos participantes ao longo do estudo. SFM: síndrome fibromiálgica. As avaliações na linha de base deram origem ao Estudo I e ao Estudo II. O fluxograma geral representa o fluxo das participantes ao longo do Estudo III.



## 2.3. Planejamento geral dos estudos e procedimentos experimentais

### 2.3.1. Desenho do estudo

Os Estudos I e II foram estudos transversais do tipo caso-controle. O Estudo III foi um estudo longitudinal. Na figura 2 está apresentada a linha do tempo do estudo.



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

### 2.3.2. Avaliação clínica

Todas as voluntárias passaram por uma avaliação clínica e fisioterapêutica nas quais foram verificados o número de tender *points* ativos, os critérios de inclusão e exclusão, e a anamnese. Foram realizadas três avaliações da FC e da pressão arterial (PA) sistêmica em três diferentes dias com intervalo de uma semana entre cada avaliação, para se estabelecer a linha de base das voluntárias, assim como promover a familiarização com os procedimentos experimentais. Todas as avaliações foram realizadas novamente ao término da 16ª semana do protocolo de tratamento.

### **2.3.3. Procedimentos gerais para avaliação das variáveis cardiorrespiratórias**

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 alcóolicas 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 do voluntário.

### **2.3.4. Registro do eletrocardiograma (ECG), da PA e da atividade respiratória**

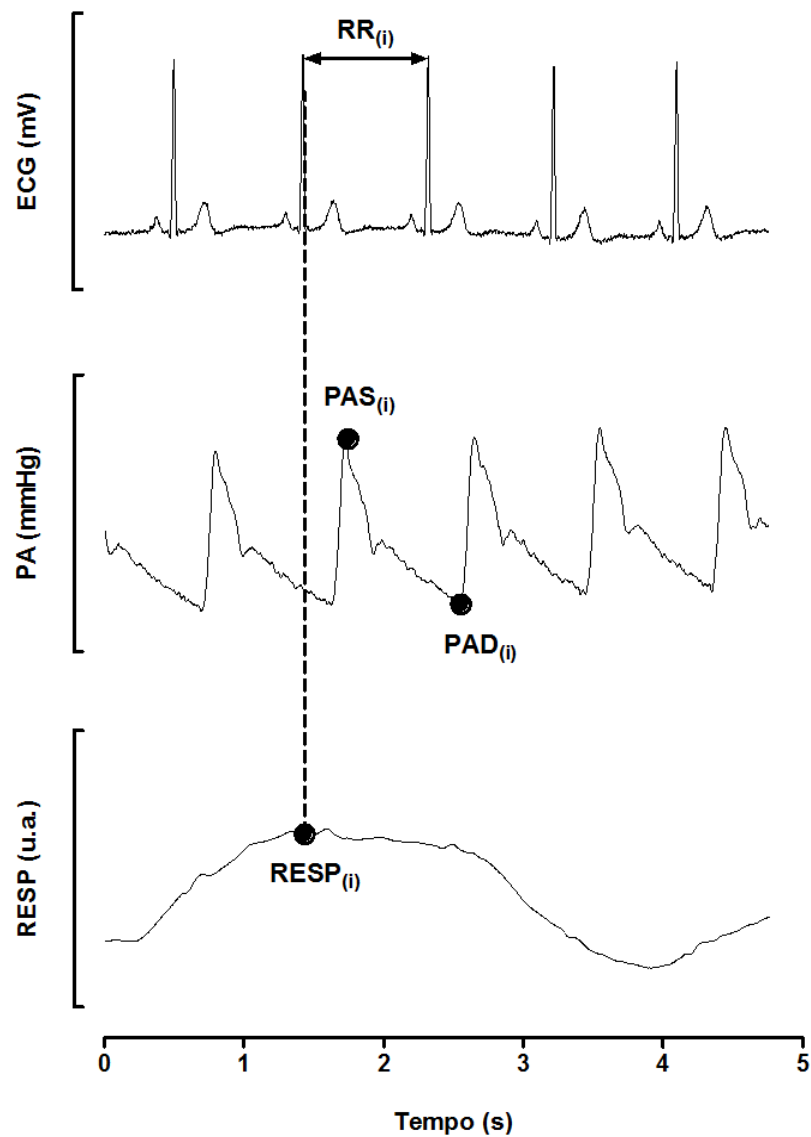
Todas as voluntárias foram submetidas ao registro contínuo do ECG (BioAmp FE132, ADInstruments, Austrália), PA não invasiva pela técnica pletismográfica (Finometer Pro, Finapres Medical Systems Ohmeda, Amsterdã, Holanda) e atividade respiratória por meio de uma cinta respiratória piezoelétrica (Thoracic Belt, Marazza, Monza, Itália). A PA foi calibrada em cada sessão através da aferição regular com um esfigmomanômetro. Os sinais foram digitalizados e integrados usando um dispositivo comercial (BioAmp Power Lab, AD Instruments, Australia) com taxa de amostragem de 1000 Hz.

Antes do início da coleta, as voluntárias permaneceram em repouso por aproximadamente 20 min para que houvesse estabilização da FC e PA em valores basais. O registro ocorreu nas seguintes condições: 1) Repouso na posição supina durante 15 minutos; 2) 4 min de manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (MASR, 5 a 6 ciclos respiratórios por minuto), e 3) repouso na postura ortostática, com 15 min de captação.

As voluntárias foram orientadas a manterem respiração espontânea durante todo o período da coleta nas posturas supina e ortostática. Foram excluídas do estudo as voluntárias que apresentaram frequência respiratória menor que 10 ou maior que 20 respirações por minuto.

### **2.3.5. Extração das séries temporais**

Os picos da onda R foram detectados ao longo do ECG registrado, utilizando interpolação parabólica. A distância temporal entre dois picos consecutivos da onda R foi estimada como o intervalo R-R (RR). O valor máximo da PA dentro do RR foi definido como PAS, e a  $i$ -ésima PAS [i.e.,  $PAS(i)$ ] foi contabilizada dentro do  $i$ -ésimo RR [i.e.,  $RR(i)$ ], onde  $i$  é a contagem do batimento cardíaco. A série respiratória (RESP) foi obtida amostrando o sinal respiratório em correspondência aos picos das ondas R. O  $i$ -ésimo RESP [i.e.,  $RESP(i)$ ] foi contabilizado no primeiro complexo QRS (onda R) delimitando o  $RR(i)$ . Os complexos QRS e os picos da PAS foram cuidadosamente checados para evitar detecção errônea ou perda de batimentos. Assim, as séries  $RR = \{RR(i), i = 1, \dots, N\}$ ,  $PAS = \{PAS(i), i = 1, \dots, N\}$  e  $RESP = \{RESP(i), i = 1, \dots, N\}$  foram extraídas batimento a batimento, onde  $N$  é o comprimento da série (Figura 3).



**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. Análise da VFC e da SBR

Para todas as participantes foram selecionados trechos de 256 medidas consecutivas com maior estabilidade nas séries temporais. Sequências estacionárias sincrônicas de RR, PAS e RESP foram sempre encontradas para análise das posturas supina e ortostática [1].

### 2.3.6.1. Análise linear da VFC no domínio do tempo

A análise da VFC no domínio do tempo foi realizada a partir do índice RMSSD (raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos RR subjacentes), o qual é atribuído à modulação parassimpática cardíaca (equação 1) e do índice SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais), o qual reflete a variabilidade global da FC (equação 2) [1].

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^{N-1} (RR_{j+1} - RR_j)^2} \quad (1)$$

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^N (RR_j - \overline{RR})^2} \quad (2)$$

Onde  $RR_j$  denota o valor do  $j$ -ésimo intervalo RR,  $N$  é o número total de intervalos sucessivos e  $\overline{RR}$  representa a média dos intervalos RR.

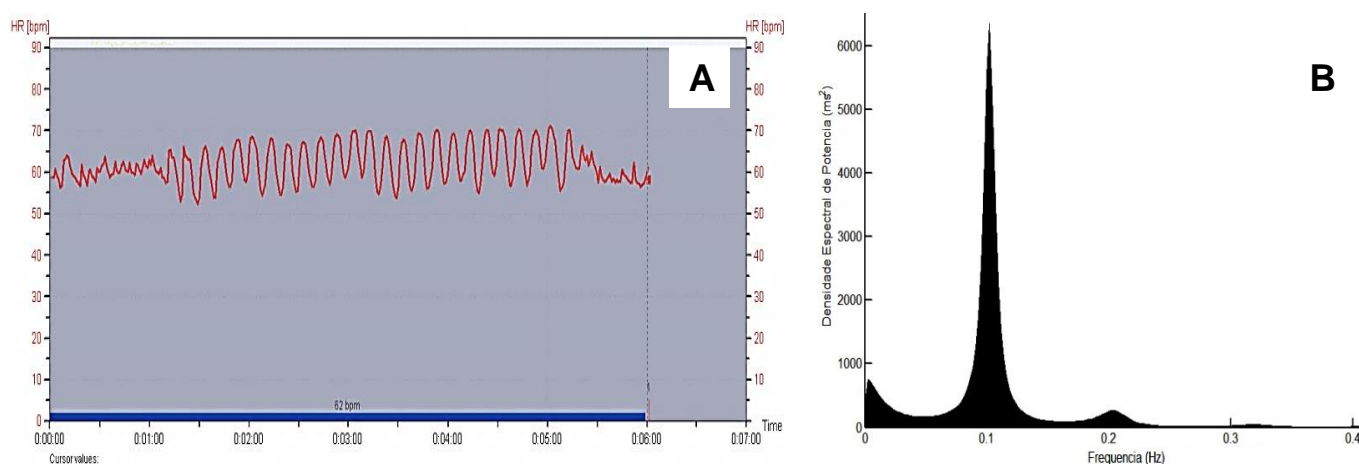
### 2.3.6.2. Análise linear da VFC no domínio da frequência

A análise da VFC no domínio da frequência foi conduzida por meio de um modelo autorregressivo. Os parâmetros do processo autorregressivo foram estimados pelo algoritmo de Levinson Durbin [2]. A ordem do modelo variou entre 12 e 18 e foi otimizada de acordo com o critério de informação de Akaike [3]. Os componentes espectrais foram obtidos nas bandas de baixa frequência (BF, 0,04-0,15 Hz) e alta frequência (AF, 0,15-0,4 Hz) em unidades absolutas ( $ms^2$ ). As unidades normalizadas (un) foram calculadas como a razão das potências absolutas dos componentes de BF e AF com a densidade espectral de potência (DEP), subtraída pelo componente de muito baixa frequência

(0,003-0,04 Hz) e multiplicada por 100. Uma vez que a banda de BF é modulada pelo sistema nervoso autonômico simpático e parassimpático (com predominância simpática), e a banda de alta frequência está associada ao controle vagal cardíaco, a razão BF/AF foi calculada para avaliar o equilíbrio simpatovagal [1].

### 2.3.6.3. Análise da VFC durante a MASR

A série temporal dos RR, coletada durante a MASR, foi analisada por meio do método baseado no domínio da frequência, para confirmar se todas as participantes mantiveram a frequência respiratória entre 5 a 6 ciclos/min (i.e. pico da DEP na frequência de 0.8 a 1.0 Hz) (Figura 4).



**Figura 4.** Ilustração do registro da frequência cardíaca, batimento a batimento (A) e da densidade espectral de potência durante a manobra de arritmia sinusal respiratória (B).

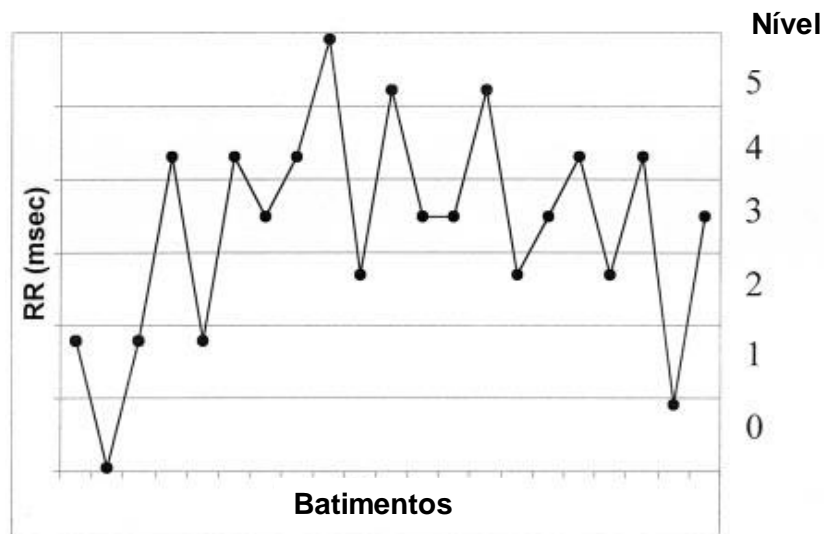
Em seguida, a MASR foi avaliada por índices baseados nos RR e FC. Os índices foram calculados utilizando 10 ciclos respiratórios completos. O índice razão expiração/inspiração (razão E/I) foi calculado a partir da razão entre a média dos maiores RR, obtidos durante a fase expiratória, e a média dos menores RR, obtidos durante a fase inspiratória da MASR. O índice de

variação da FC ( $\Delta FC$ ) foi calculado a partir da diferença entre a média dos valores picos da FC, obtidos durante a fase inspiratória, e a média dos valores mínimos da FC, obtidos durante a fase expiratória da MASR [4,5].

#### **2.3.6.4. Análises não lineares da VFC**

Os métodos não lineares de análise da VFC utilizados no presente estudo compreenderam a análise simbólica [6], a entropia de Shannon (ES) [6] e a entropia condicional corrigida [7].

Na análise simbólica, a série completa dos intervalos RR (ou seja, 256 batimentos) é distribuída uniformemente em 6 níveis e cada batimento recebe um símbolo (de 0 a 5) (Figura 5). Em seguida, os padrões (sequências de 3 símbolos) são construídos a partir da sequência de símbolos e agrupados em 4 famílias referidas como 1) padrões sem variação (0V), 2) padrões com uma variação (1V), 3) padrões com duas variações similares (2VS), e 4) padrões com duas variações diferentes (2VD) (Figura 6). A porcentagem de aparecimento de cada família foi calculada considerando que estudos anteriores [6,8,9] encontraram que o índice 0V% representa a modulação autonômica cardíaca simpática, o índice 1V% representa simultaneamente a modulação autonômica cardíaca vagal e simpática, e os índices 2VS% e 2VD% representam a modulação cardíaca vagal.

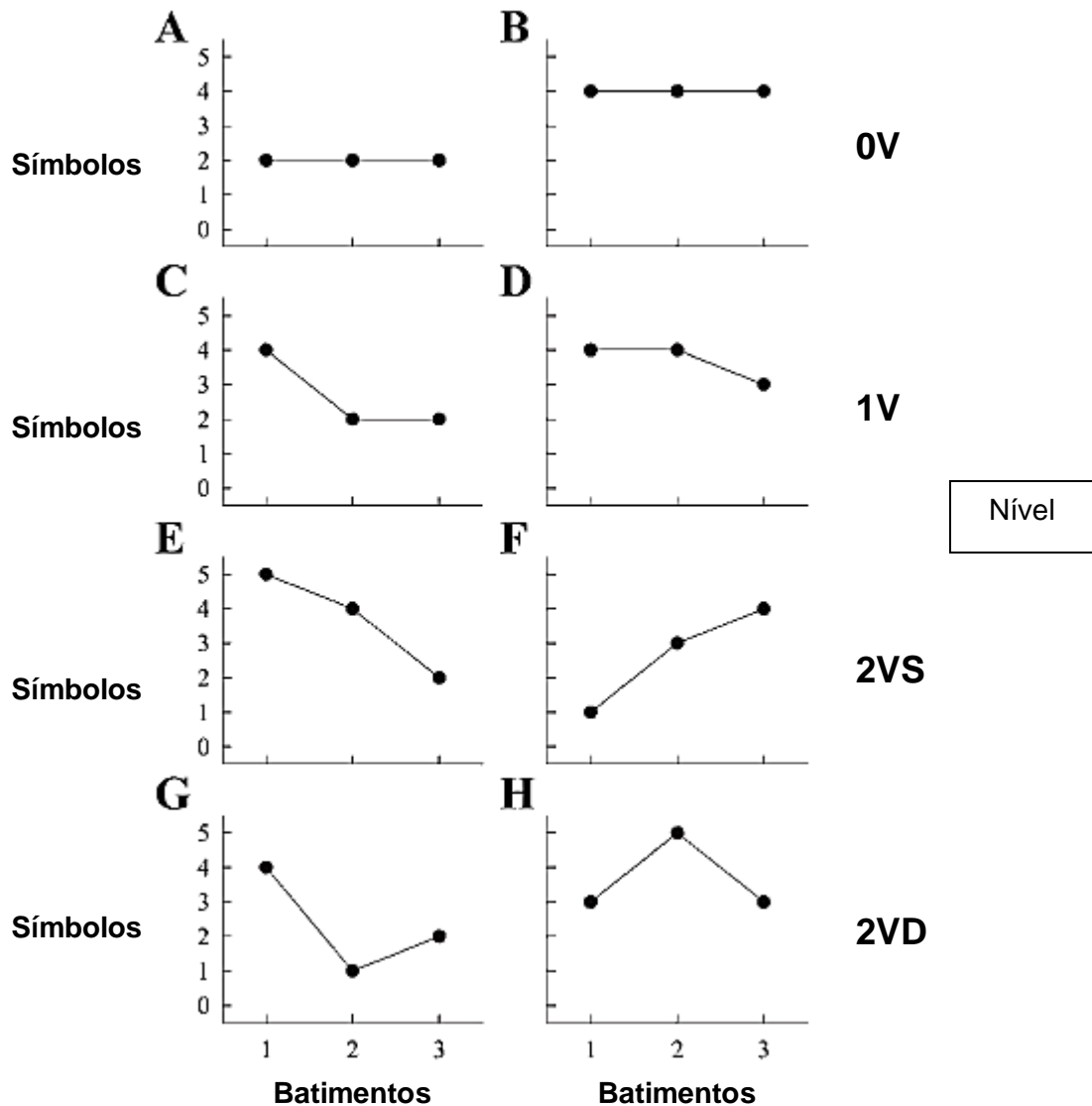


1 0 1 4 1 4 3 4 5 2 5 3 3 5 2 3 4 2 4 0 3 **Símbolos**  
 1 0 1  
 0 1 4  
 1 4 1  
 4 1 4  
 1 4 3  
 4 3 4  
 3 4 5  
 4 5 2  
 5 2 5  
 2 5 3  
 5 3 3  
 3 3 5  
 3 5 2  
 5 2 3  
 2 3 4  
 3 4 2..

**Figura 5.** Síntese do método da análise simbólica. Os intervalos RR foram uniformemente distribuídos em 6 níveis (de 0 a 5). Cada nível foi identificado por um símbolo (número), e estes foram agrupados de 3 em 3 formando padrões simbólicos.

Fonte: Adaptado de Guzzetti et al. [9].



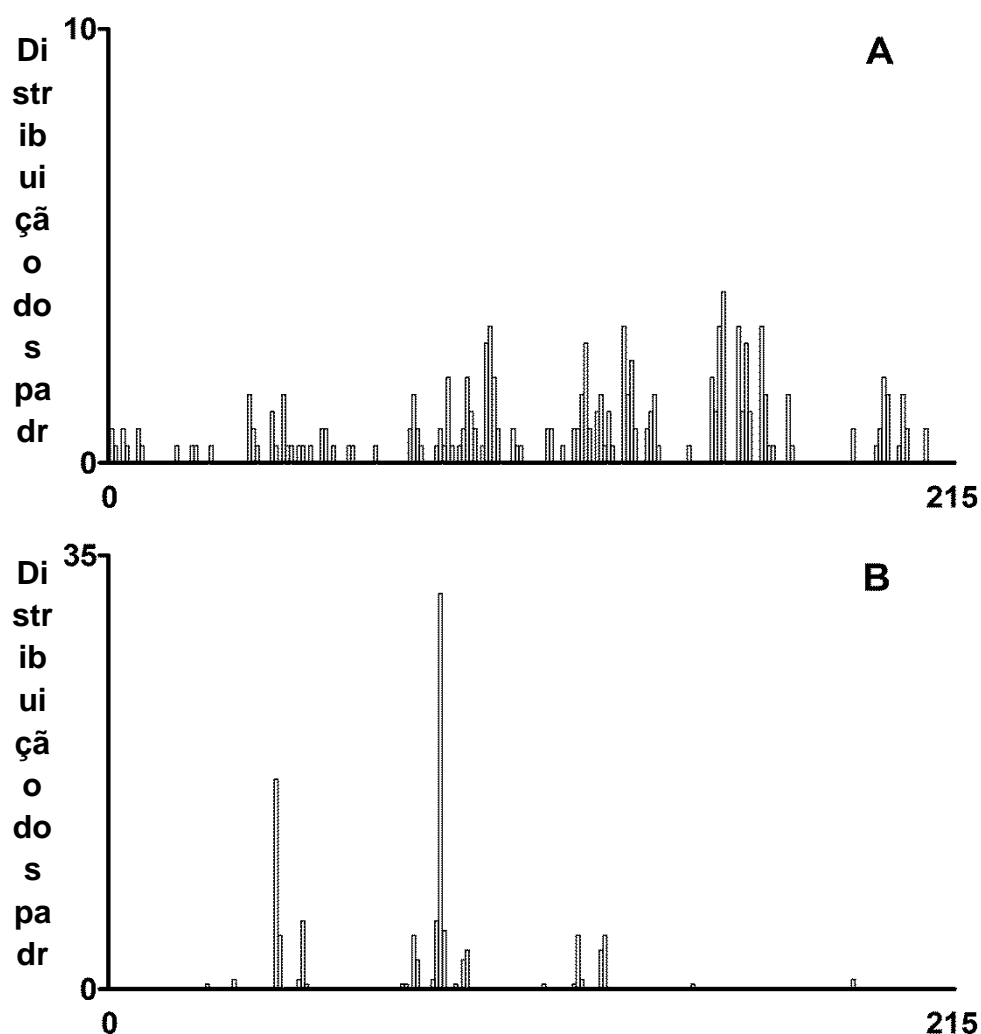


**Figura 6.** Exemplos de padrões para categoria 0V (A e B), 1V (C e D), 2VS (E e F) e 2VD (G e H). 0V: modulação simpática; 1V: modulação simpática e parassimpática; 2VS e 2VD: modulação parassimpática.

Fonte: Adaptado de Porta et al. [10].

A ES e a entropia condicional corrigida refletem a complexidade da série temporal dos RR [6,7]. A ES é uma medida da complexidade da distribuição dos padrões determinísticos frequentes (sequências de três símbolos) obtidos na série temporal dos RR. A presença de picos (relevante para padrões

detectados mais frequentemente) ou vales (relevante para padrões ausentes ou detectados menos frequentemente) na distribuição dos padrões determina a redução da ES. Por outro lado, a ES máxima é obtida quando os padrões são identicamente distribuídos [6]. Um exemplo da distribuição dos padrões em uma voluntária saudável e em uma voluntária do grupo com SFM encontra-se apresentado na Figura 7.



**Figura 7.** Ilustração da distribuição dos padrões determinísticos frequentes da série temporal dos intervalos RR, obtida na postura supina, em uma voluntária saudável (A) e em uma voluntária com síndrome fibromiálgica (B).

A entropia condicional corrigida fornece uma medida de complexidade da relação dinâmica entre padrões que se seguem. No presente estudo foi utilizado o índice de complexidade (IC) fornecido pela entropia condicional corrigida. O valor do índice é 0 se os padrões da série temporal RR for completamente regular (previsível). Entretanto, valores máximos para o IC são obtidos quando não há relação entre os padrões que se seguem, ou seja, quando os padrões da série temporal são completamente aleatórios. Assim, quanto maior o índice, maior a complexidade e menor a regularidade [7].

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

A avaliação da SBR no domínio do tempo foi baseada na detecção de sequências espontâneas de 3 ou mais valores de RR e PAS que apresentaram aumentos (sequências positivas) ou reduções (sequências negativas) simultâneas [11]. Considerou-se que as sequências refletiram a atividade barorreflexa se os seguintes critérios foram atendidos: 1) variação RR > 5 ms; 2) variações da PAS > 1 mmHg; 3) sequências maiores que 4 batimentos. Para cada sequência foi computada uma regressão linear entre RR e PAS, e o *slope* da linha de regressão foi calculado. Em seguida realizou-se a média de todos os *slopes* que apresentaram coeficiente de correlação > 0,85 e o valor final foi considerado como o ganho do controle barorreflexo arterial da FC, representado como  $\alpha_{SEQ}$ .

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

A potência espectral foi estimada por abordagem paramétrica ajustada às séries segundo um modelo autorregressivo previamente descrito [12]. A densidade espectral autorregressiva foi dividida em componentes caracterizados por uma frequência central. Se a frequência central do

componente pertenceu à banda de baixa frequência (BF, de 0,04 a 0,15 Hz) ela foi classificada como BF. A potência BF foi definida como a soma das potências de todos os componentes de BF.

A SBR estimada pelo método espectral foi calculada como a raiz quadrada da razão entre a potência de BF dos RR [ $P_{RR(BF)}$ ] e a potência de BF da PAS [ $P_{PAS(BF)}$ ] [13], sendo representada por  $\alpha_{BF}$  na sequência (equação 3).

$$\alpha_{BF} = \sqrt{\frac{P_{RR(BF)}}{P_{PAS(BF)}}} \quad (3)$$

Como pré-requisito para estimação confiável da SBR, dois parâmetros foram considerados [13]: 1) a correlação RR-PAS deveria ser significativa na banda de BF, i.e., a função de coerência quadrática na banda de BF [ $K^2_{RR-PAS(BF)}$ ], calculado de acordo com a equação 4, deveria ser maior que 0,5; 2) as variações RR deveriam ocorrer após as variações de PAS na banda de BF, i.e., a fase espectral cruzada [ $Ph_{RR-PAS(BF)}$ ] deveria ser menor que 0 segundo a convenção adotada para análise espectral cruzada entre RR e PAS. O cálculo da SBR na banda de alta frequência (AF, de 0,15 a 0,5 Hz) não foi realizado, uma vez que os pré-requisitos para esse cálculo foram atendidos somente em pequena porcentagem dos indivíduos.

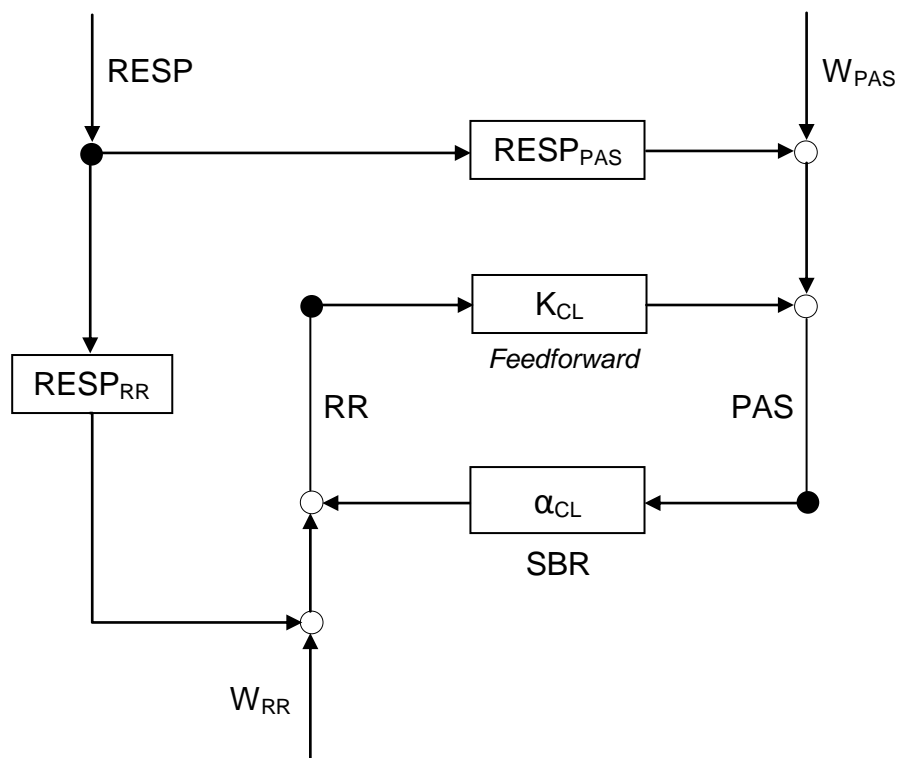
$$K^2_{PAS-RR}(BF) = \frac{|P_{PAS-RR}|^2}{P_{RR}(f) \cdot P_{PAS}(f)} \quad (4)$$

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

A SBR e o ganho da via mecânica de *feedforward* foram estimadas pela metodologia proposta por Porta et al. [14]. Esse modelo descreve a relação em circuito fechado entre as séries temporais dos RR e da PAS, considerando os

efeitos da respiração em ambas as séries. Resumidamente, após a identificação dos coeficientes do modelo autorregressivo multivariado (M) com  $M = 3$  em  $\Omega = \{RR, PAS, RESP\}$ , a alça do *feedback* barorreflexo (no sentido causal da PAS para RR) foi descrita pela regressão dos RR nos valores passados de PAS, enquanto a regressão da PAS no valores passados de RR descreveram a alça da via mecânica de *feedforward* (no sentido causal dos RR para PAS). As duas regressões consideraram as possíveis influências da RESP, assim como os efeitos de memória dos RR e PAS nos seus próprios valores passados.

A SBR foi estimada pelo método *model-based causal closed-loop* observando 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  $\alpha_{CL}$  na sequência. 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  $K_{CL}$  (Figura 8).



**Figura 8.** 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.

### 2.3.6.8. Índices de causalidade de Granger

A abordagem da causalidade de Granger [14-16] foi utilizada para avaliar, por meio do cálculo da razão de causalidade (RC), a força da relação causal da variabilidade da PAS para a variabilidade RR ( $RC_{PAS \rightarrow RR}$ ) e da variabilidade RR para a variabilidade da PAS ( $RC_{RR \rightarrow PAS}$ ) em  $\Omega$ . Nesse contexto, diz-se que a PAS causa RR (i.e., a série da PAS tem relação causal influenciando na variação RR) se a dinâmica RR pode ser melhor predita em

$\Omega = \{RR, PAS, RESP\}$  do que em  $\Omega$  após exclusão da PAS (i.e.,  $\Omega \setminus PAS = \{RR, RESP\}$ ) [17]. A causalidade dos RR na 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 [18,19]. A abordagem de Granger para avaliação da causalidade da PAS para RR já foi previamente descrita em detalhes [14,15]. Resumidamente, a  $RC_{PAS \rightarrow RR}$  é definida como a redução fracionária do erro quadrático médio de predição dos RR devido à introdução da PAS em  $\Omega \setminus PAS$ . Assim, quanto mais negativa a  $RC_{PAS \rightarrow RR}$ , maior a força da relação causal da PAS para os RR (equação 5).

$$RC_{PAS \rightarrow RR} = \frac{\lambda_{RR}^2 |_{\Omega} - \lambda_{RR}^2 |_{\Omega \setminus PAS}}{\lambda_{RR}^2 |_{\Omega \setminus PAS}} \quad (5)$$

Onde  $\lambda_{RR}^2 |_{\Omega \setminus PAS}$  representa o erro de predição quadrático médio avaliado em  $\Omega \setminus PAS$  e foi limitado de 0 a 1, assim como em  $\lambda_{RR}^2 |_{\Omega}$ . A significância da  $RC_{PAS \rightarrow RR}$  foi avaliada comparando o erro quadrático médio de predição dos RR em  $\Omega$  e em  $\Omega \setminus PAS$  através do teste F [20]. Se o valor de F para avaliação da causalidade compatível com o barorreflexo cardíaco, da PAS para o RR, for maior que o valor crítico da distribuição F para um nível de significância de 0,01, a hipótese nula que a PAS não causa RR foi rejeitada e a hipótese alternativa de causalidade unidirecional da PAS para RR, indicada como  $PAS \rightarrow RR$  na sequência, foi aceita (i.e., barorreflexo cardíaco é ativo). A inversão dos papéis da PAS e RR no modelo permitiu o cálculo da  $RC_{RR \rightarrow PAS}$  e o teste da hipótese nula que RR não causa PAS. Se a hipótese nula foi rejeitada, a causalidade unidirecional de RR para PAS, indicada como  $RR \rightarrow PAS$ , foi aceita.

#### 2.4. Teste ergoespirométrico do tipo rampa (TE-R)

Este teste foi realizado com o objetivo de avaliar a capacidade aeróbia funcional das voluntárias, assim como avaliar as respostas cardiorrespiratórias ao exercício.

O teste foi realizado em cicloergômetro de frenagem eletromagnética (QUINTON - CORIVAL 400, Groningen, Holanda) com altura do banco regulada de modo a permitir flexão do joelho de aproximadamente 5°. O protocolo do TE-R consistiu de 60 s de repouso pré-teste com a voluntária sentada no cicloergômetro, iniciando o exercício com carga livre durante 240 s seguido de incremento de potência em Watts/min até a exaustão física.

O incremento de potência durante cada minuto foi estabelecido de acordo com a fórmula descrita por Warsserman et al. [21]:

$$\text{Incremento de potência (W)} = \frac{[(\text{estatura} - \text{idade}) \cdot N - [150 + (6 \cdot \text{massa corporal})]]}{100} \quad (6)$$

Durante o teste o ECG e a FC foram obtidos batimento a batimento. A cada 2 min foram avaliados o esforço percebido pela escala CR10 de Borg (Borg, 1998) e a PA pelo método auscultatório de Korotkoff, utilizando um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (WanMed, São Paulo, SP, Brasil) e um estetoscópio (Littman, St. Paul, MN, USA).

As variáveis ventilatórias e metabólicas foram captadas durante todo o experimento, respiração a respiração, por meio de um sistema de medidas dos gases expirados (CPX/D MedGraphics – Breeze, St. Paul, Minnesota, USA). Os principais parâmetros observados foram a ventilação pulmonar (VE - BTPS l/min), o consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub> em mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>), a produção de dióxido



de carbono ( $VCO_2$  em l/min), a razão de trocas gasosas (RER), os equivalentes ventilatórios para o oxigênio ( $VEO_2$  em l/min) e dióxido de carbono ( $VECO_2$  l/min).

O sistema foi calibrado antes de cada teste, usando uma concentração conhecida de gás padrão. O software utilizado para a captação das variáveis ventilatórias e metabólicas (Breeze Suite 5.3.007) possibilita a plotagem gráfica de todas as variáveis onde cada valor, em função do tempo e em ordem sequencial, corresponde a um valor de médias móveis de oito respirações (médias móveis se deslocando de ciclo a ciclo respiratório), permitindo a visualização do comportamento das curvas ventilatórias.

## **2.5. Avaliação do impacto da SFM na qualidade de vida**

Para avaliar o impacto da SFM na qualidade de vida das voluntárias, foi aplicado o Questionário sobre o Impacto da Fibromialgia (QIF), versão traduzida e validada para o Brasil [22]. O QIF é composto por 19 questões relacionadas à capacidade funcional, situação profissional, bem-estar geral, distúrbios psicológicos e sintomas físicos, organizadas em 10 itens. A pontuação do questionário varia de 0 a 100 e quanto maior o escore, maior é o impacto da SFM na qualidade de vida do indivíduo [22].

## **2.6. Avaliação da qualidade de vida**

Para avaliar a qualidade de vida foi aplicada a versão traduzida para o português e validada para o Brasil do questionário de qualidade de vida SF-36. O SF-36 é um questionário genérico composto por oito dimensões (capacidade funcional, aspecto físico, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspecto social,

aspecto emocional e saúde mental), e o escore de cada dimensão varia de 0 (pior estado) a 100 (melhor estado) [23].

### **2.7. Avaliação da depressão**

A depressão foi avaliada pelo Inventário de Depressão de Beck (BDI) validado para o Brasil [24]. O BDI consiste em 21 itens que incluem sintomas e atitudes. Cada questão é formada por quatro alternativas que descrevem traços que caracterizam o quadro depressivo. As respostas variam entre 0 (ausência de sintomas) a 3 (sintomas depressivos mais acentuados) [24].

### **2.8. Avaliação da ansiedade**

Para determinar a ansiedade foi aplicado o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) validado no Brasil [25]. O BAI é composto por 21 itens e destinado a medir a gravidade dos sintomas de ansiedade [25].

### **2.9. Avaliação da qualidade do sono**

A qualidade do sono foi avaliada pelo o Índice da Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP) traduzido e validado para a população brasileira [26]. O IQSP 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 PSQI, 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 [26].

## 2.10. Protocolo de hidroterapia

O grupo com SFM foi submetido ao protocolo de hidroterapia. A hidroterapia foi realizada duas vezes por semana durante 16 semanas, com aproximadamente 45 min de duração cada sessão. O programa de hidroterapia compreendeu as seguintes fases: 1) Aquecimento (5 min), 2) Exercícios aeróbios e resistidos (30 min), 3) Alongamento (5 min) e 4) Relaxamento (5 min) (Figura 9). Os exercícios foram demonstrados às voluntárias pelo fisioterapeuta, enfatizando que esses deviam ser ajustados individualmente de acordo com o limite de dor e fadiga de cada voluntária.

A FC e a percepção subjetiva do esforço foram monitorizadas durante toda a sessão por meio do Freqüencímetro Polar® modelo FS1 (Electro Oi, Finlândia) e pela escala CR10 de Borg (BORG, 1998), respectivamente, como parâmetro para quantificar a intensidade do esforço, bem como a progressão no decorrer das sessões.



**Figura 9.** Ilustração do protocolo de hidroterapia. (A) movimento de pedalada com auxílio do espaguete; (B) exercício resistido de membros superiores com flutuadores; (C) relaxamento com auxílio do espaguete.

A descrição detalhada do protocolo de hidroterapia está apresentada na tabela 1.

**Tabela 1.** Descrição detalhada do protocolo de hidroterapia

FASE	DESCRIÇÃO	PROGRESSÃO	TEMPO
Aquecimento	Exercícios de caminhada para frente, para trás e lateral, sempre associados à movimentos dos membros superiores, em velocidade confortável para as voluntárias.	----	5 min
Exercícios aeróbios	1) Exercícios de saltos baixos: pequenos saltos dentro da piscina;	1) Aumento na frequência dos saltos	20 min
	2) Marcha dissociada para frente e para trás: deslizamentos dos pés sobre o chão da piscina com dissociação das cinturas pélvica e escapular;	2) Aumento da velocidade e no comprimento dos passos	
	3) Corrida na piscina;	3) Aumento da velocidade da corrida e exercício contra turbulência da água provocada pelo fisioterapeuta	
	4) Bicicleta sobre o espaguete: dois flutuadores em formato de espaguete foram posicionados entre os membros inferiores das voluntárias, permitindo a realização do movimento de pedalada.	4) Aumento da velocidade do movimento de pedalada.	
Exercícios resistidos	Os exercícios foram realizados inicialmente por uma série de até 10 repetições e os grupos musculares foram trabalhados alternadamente em cada sessão. Foram trabalhados os seguintes grupos musculares: flexores, extensores, abdutores e adutores de ombro; flexores e extensores de cotovelo; flexores, extensores, abdutores e adutores de quadril; e flexores e extensores de Joelho.	Aumento do número de séries e repetições até o máximo de três séries de 15 repetições.  Aumento da resistência pela realização de exercícios contra a draga e o empuxo e utilização de dispositivos como flutuadores, palmares, halteres e caneleiras.	10 min
Flexibilidade	Exercícios de alongamento para os grupos musculares trabalhados na sessão. Os alongamentos foram mantidos por 30 segundos.	---	5 min
Relaxamento	As pacientes foram orientadas a adotar a postura de maior conforto dentro da piscina (posição semi-sentada apoiadas com as costas na parede e membros superiores apoiados em flutuadores, ou decúbito dorsal por meio de espaguete nas regiões do pescoço e pregas poplíteas) e instruídas a manter seu corpo e mente relaxados.	---	5 min

## REFERÊNCIAS

1. 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. *Eur Heart J* 1996, 17(3):354-381.
2. Kay SM, Marple SL: Spectrumanalysis: a modern perspective. *Proceedings of the IEEE*. 1981, 69:1380-1418.
3. Akaike H: A new look at the statistical novel identification. *IEEE Transactions on Automatic Control* 1974, 19:716-723.
4. Melo RC, Santos MDB, Silva E et al.: Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. *Braz J Med Biol Res* 2005, 38(9):1331-1338.
5. Reis MS, Arena R, Archiza B, Toledo CF, Catai AM, Borghi-Silva A: Deep breathing heart rate variability is associated with inspiratory muscle weakness in chronic heart failure. *Physiother Res Int* 2014, 19:16-24.
6. Porta A, Guzzetti S, Montano N: Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng* 2001, 48(11):1282-1291.
7. Porta A, Baselli G, Liberati D et al.: Measuring regularity by means of a corrected conditional entropy in sympathetic outflow. *Biol Cybern* 1998, 78(1):71-78.
8. Guzzetti S, Mezzetti S, Magatelli R et al.: Linear and non-linear 24 h heart rate variability in chronic heart failure. *Auton Neurosci* 2000, 86(1-2):114-119.
9. Guzzetti S, Borroni E, Garbelli PE et al.: Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation* 2005, 112(4):465-470.
10. Porta A, Tobaldini E, Guzzetti S, Furlan R, Montano N, Gneccchi-Ruscione T: Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007, 293(1):H702-H708.
11. 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.

12. Porta A, Castiglioni P, Bari V et al.: M K-nearest-neighbor conditional entropy approach for the assessment of the short-term complexity of cardiovascular control. *Physiol Meas* 2013, 34: 17-33.
13. Pagani M, Somers V, Furlan R et al.: Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension* 1988, 12:600-610.
14. 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 (1985)* 2013, 115:1032-1042.
15. Porta A, Castiglioni P, Di Rienzo M et al.: Cardiovascular control and time domain Granger causality: insights from selective autonomic blockade. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2013, 371: 20120161.
16. Porta A, Faes L, Bari V 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: e89463.
17. Granger CWJ: Testing for causality. A personal viewpoint. *Journal of Economic Dynamics and Control* 1980, 2: 329-352.
18. Baselli G, Cerutti S, Badilini F et al.: A Model for the assessment of heart period and arterial pressure variability interactions and of respiration influences. *Med Biol Eng Comput* 1994, 32: 143-152.
19. Porta A, Bassani T, Bari V, Pinna GD, Maestri R, Guzzetti S: Accounting for respiration is necessary to reliably infer Granger causality from cardiovascular variability series. *IEEE Trans Biomed Eng* 2012, 59: 832-841.
20. Soderstrom T, Stoica P. *System Identification*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1988.
21. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. *Principles of exercise testing and interpretation*. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
22. 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.
23. 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.

24. 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.
25. 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.
26. 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.

### 3. ESTUDO I

(Versão em português apresentada nas normas da revista submetida)

---

**Arritmia sinusal respiratória e sua associação com a dor em mulheres com síndrome fibromiálgica**

**Autores:** Antonio R Zamunér, Meire Forti, Carolina P Andrade, Ester da Silva.

**Periódico:** Manuscrito submetido à revista *Pain Practice* (Fator de Impacto: 2.183).



## Resumo

**Objetivos:** Avaliar o controle autonômico cardíaco em repouso e a magnitude da arritmia sinusal respiratória (ASR) em mulheres com síndrome fibromiálgica (SFM), bem como avaliar as possíveis associações com a dor.

**Métodos:** Participaram do estudo 20 mulheres com SFM e 20 mulheres saudáveis (grupo controle, GC). A dor foi quantificada por meio da avaliação do limiar de dor à pressão (LDP), da escala visual analógica (EVA) de dor e do componente de dor do questionário SF-36. Os intervalos R-R foram registrados na postura supina e durante a manobra de acentuação da ASR (MASR). A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) foi avaliada por meio de métodos no domínio do tempo e da frequência.

**Resultados:** O grupo com SFM apresentou alteração da modulação autonômica cardíaca em repouso e durante a MASR, comparado ao GC ( $p < 0,05$ ). Foram encontradas correlações positivas entre o LDP e os índices razão E/I ( $r = 0,70$ ),  $\Delta FC$  ( $r = 0,66$ ) e densidade do espectro de potência (DEP,  $r = 0,56$ ) da MASR, assim como entre o componente dor do SF-36 e os índices razão E/I ( $r = 0,49$ ),  $\Delta FC$  ( $r = 0,45$ ) e DEP ( $r = 0,50$ ) da MASR. Correlações significativas foram observadas entre o questionário sobre o impacto da fibromialgia na qualidade de vida e o índice razão BF/AF na postura supina e os índices E/I ( $r = -0,63$ ),  $\Delta FC$  ( $r = -0,54$ ) e DEP ( $r = -0,51$ ) da MASR.

**Conclusões:** Os resultados dos índices da VFC, durante a posição supina e a MASR das mulheres com SFM, sugerem comprometimento da integridade neurocárdica associada à dor e ao impacto da SFM na qualidade de vida.

**Palavras chave:** Fibromialgia, dor, qualidade de vida, sistema nervoso autonômico, variabilidade da frequência cardíaca.

## INTRODUÇÃO

A síndrome fibromiálgica (SFM) é caracterizada por dor crônica generalizada, rigidez e sensibilidade exacerbada em 18 pontos específicos denominados *tender points*.<sup>1</sup> A etiologia e fisiopatologia da SFM não são completamente entendidas, entretanto, importante papel tem sido atribuído ao sistema nervoso autonômico (SNA). Estudos têm proposto que a dor e outras manifestações clínicas como insônia, hipotensão ortostática, fadiga e ansiedade, comuns em pacientes com SFM, podem ser explicadas pela disfunção autonômica, também denominada disautonomia.<sup>2-4</sup>

A disautonomia em pacientes com SFM tem sido demonstrada principalmente por meio da análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC),<sup>5-7</sup> revelando maior modulação autonômica simpática e menor modulação vagal cardíaca em repouso. Entretanto a associação entre sintomas e índices da VFC ainda são incipientes na literatura.

A interação entre as vias autonômicas e nociceptivas ocorrem em múltiplos níveis, incluindo periferia, corno dorsal da medula espinhal, tronco encefálico e prosencéfalo.<sup>8-10</sup> O núcleo do trato solitário (NTS), localizado no tronco encefálico, participa no processamento da informação visceral recebendo as principais vias aferentes do nervo vago e das vias medulares envolvidas no processamento da dor, exercendo importante função como interface entre os sistemas autonômico e sensorial. Além disso, a participação do NTS como via regulatória da dor foi confirmada pelo estudo de Aicher e Randich<sup>9</sup>, que observaram efeitos antinociceptivos com a eletroestimulação do NTS.

O NTS também pode ser modulado pela respiração.<sup>11</sup> Inspirações profundas promovem aumento acentuado da pressão negativa intratorácica, da pressão arterial e do retorno venoso.<sup>11</sup> Assim, os barorreceptores arteriais e cardiopulmonares, sensíveis ao aumento do volume e pressão arterial, são ativados por meio das vias aferentes vagais e glossofaríngeas, estimulando o NTS<sup>12</sup> e ativando conjuntamente os mecanismos inibitórios de dor.<sup>8-10</sup>

Deve-se ressaltar ainda, que respirações lentas e profundas promovem acentuação da arritmia sinusal respiratória (ASR) e constituem importante manobra para avaliação autonômica (manobra de acentuação da ASR, MASR). A diferença entre os intervalos R-R (RR) do eletrocardiograma, obtidos durante a inspiração e a expiração, pode ser considerada como indicador da magnitude da ASR, a qual reflete o fluxo vagal cardíaco.<sup>13</sup>

Assim, considerando que a MASR é importante ferramenta de avaliação autonômica e que é capaz de ativar mecanismos de interação entre as vias autonômicas e nociceptivas, as hipóteses do presente estudo são que mulheres com SFM apresentarão baixa magnitude da ASR em relação às mulheres saudáveis e os índices obtidos durante a MASR apresentarão importante associação com a dor em mulheres com SFM. O entendimento da complexidade dessas interações é importante, pois pode fornecer base para uma abordagem integrada no tratamento de pacientes com SFM.

O objetivo do estudo foi avaliar a modulação autonômica da frequência cardíaca (FC) em repouso e durante a MASR, bem como avaliar possíveis associações entre os índices autonômicos e a dor em mulheres com SFM.

## MÉTODOS

### Participantes

Participaram do estudo 20 mulheres com diagnóstico clínico de SFM, conforme os critérios estabelecidos pelo *American College of Rheumatology*.<sup>1</sup> Vinte mulheres saudáveis foram pareadas às voluntárias com SFM considerando a idade, o índice de massa corporal e nível de atividade física<sup>14</sup> e constituíram o grupo controle (GC).

As mulheres com SFM foram triadas na comunidade local através da divulgação da pesquisa por panfletos nas dependências da universidade, clínicas ortopédicas e reumatológicas, ou a partir da nossa base de dados de pacientes com SFM que participaram em estudos anteriores. O GC foi recrutado na comunidade local através de contato pessoal dos investigadores e também da nossa base de dados de indivíduos saudáveis que participaram de estudos anteriores.

Para atender aos critérios de seleção da amostra, as voluntárias não deveriam apresentar histórico de nenhum tipo de doença cardiovascular, respiratória ou metabólica, inflamação como causa de dor ou disfunções neurológicas. As voluntárias também não poderiam ser fumantes, praticar atividade física regular ou fazer uso contínuo de drogas ou álcool. Foram excluídas também as voluntárias que não compreendiam as orientações sobre os procedimentos experimentais. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (parecer número 112.508, ANEXO 1) e todas as participantes assinaram o termo de consentimento.

## **Procedimentos experimentais**

Os experimentos foram conduzidos no período da manhã (entre 08:00 e 12:00 h), com a temperatura da sala mantida em 22°C e umidade relativa do ar entre 40% e 60%. As participantes foram familiarizadas com o protocolo experimental e foram instruídas a não consumir bebidas alcoólicas e estimulantes (e.g. café, chá, refrigerantes) nas 24 h precedentes às avaliações. Para evitar a influência de alguma fadiga residual, as voluntárias foram solicitadas a não realizar atividade física vigorosa no mínimo 72 h antes das avaliações. As participantes incluídas no estudo não faziam uso de medicamentos psicotrópicos ou qualquer outra medicação conhecida por alterar a atividade autonômica por no mínimo quatro semanas antes do estudo, incluindo antidepressivos, ansiolíticos e calmantes.<sup>5</sup>

Os pesquisadores responsáveis por conduzirem os procedimentos experimentais e as análises dos dados eram cegados, i.e., eles não tinham a informação sobre qual grupo os participantes pertenciam.

Antes do início do registro dos intervalos R-R (RR), as voluntárias permaneceram em repouso por aproximadamente 20 min para que houvesse estabilização da FC em valores basais. Em seguida, os RR foram coletados com taxa de amostragem de 1000 Hz,<sup>15</sup> usando um monitor de FC e uma cinta com transmissor codificado (Polar Advanced RS800CX, Polar Electro Co.Ltda. Kempele, Finland).

Os RR foram registrados por 15 min na postura supina e 4 min durante a realização da MASR. A MASR consistiu de respirações profundas e lentas variando do volume residual (expiração máxima) até a capacidade pulmonar total (inspiração máxima). Cada ciclo respiratório foi realizado em 10 s (5 s de

inspiração e 5 s de expiração), totalizando seis respirações por min.<sup>13</sup> Durante a MASR, as participantes controlaram a frequência respiratória por meio de um relógio de ponteiros e por *feedback* verbal do pesquisador, baseado na observação do gráfico da FC plotado em tempo real na tela de um computador, confirmando se o ciclo respiratório havia sido realizado corretamente.<sup>16,17</sup>

As participantes foram solicitadas a não conversar ou se movimentar, evitando alterações e artefatos na coleta dos RR. Após a transferência dos dados para o computador, a série de RR foi analisada e qualquer interferência foi observada.

As participantes que apresentassem frequência respiratória abaixo de 9 rpm (0.15 Hz) durante a postura supina seriam excluídas, garantindo portanto, que não houvesse influência da respiração na banda de baixa frequência (BF, 0,04-0,15 Hz).<sup>18</sup>

### **Análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)**

A VFC foi analisada por meio de métodos lineares baseados nos domínios do tempo e da frequência. Foram selecionados 256 batimentos consecutivos com maior estabilidade na série temporal dos intervalos R-R (RR).<sup>18</sup>

A análise no domínio do tempo foi realizada a partir dos índices RMSSD (raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos RR subjacentes menos um), o qual é atribuído à modulação parassimpática cardíaca, e SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais), o qual reflete a variabilidade global da FC.<sup>18</sup>

A análise no domínio da frequência foi conduzida por meio de um modelo autorregressivo. Os parâmetros do processo autorregressivo foram

estimados pelo algoritmo de Levinson-Durbin.<sup>19</sup> A ordem do modelo variou entre 12 e 18 e foi otimizada de acordo com o critério de informação de Akaike.<sup>20</sup> Os componentes espectrais foram obtidos nas bandas de baixa frequência (BF, 0,04-0,15 Hz) e alta frequência (AF, 0,15-0,4 Hz) em unidades absolutas ( $\text{ms}^2$ ). As unidades normalizadas (un) foram calculadas dividindo a potência absoluta dos componentes de BF e AF pela densidade espectral de potência (DEP), subtraída pelo componente de muito baixa frequência (0,003-0,04 Hz) e multiplicando essa razão por 100. Considerando que a banda de BF é modulada pelo sistema nervoso autonômico simpático e parassimpático (com predominância simpática), e a banda de alta frequência está associada ao controle vagal cardíaco, a razão BF/AF foi calculada para avaliar o equilíbrio simpatovagal.<sup>18</sup>

A série temporal dos RR coletada durante a MASR foi analisada por meio do método baseado no domínio da frequência, para confirmar se todas as participantes mantiveram a frequência respiratória entre 5 a 6 ciclos/min (i.e. pico da DEP na frequência de 0.8 a 1.0 Hz). Em seguida, a MASR foi avaliada por índices baseados nos RR e FC.<sup>21</sup> Os índices foram calculados utilizando 10 ciclos respiratórios completos. O índice razão expiração/inspiração (razão E/I) foi calculado a partir da razão entre a média dos maiores RR, obtidos durante a fase expiratória, e a média dos menores RR, obtidos durante a fase inspiratória da MASR. O índice de variação da FC ( $\Delta\text{FC}$ ) foi calculado a partir da diferença entre a média dos valores picos da FC, obtidos durante a fase inspiratória, e a média dos valores mínimos da FC, obtidos durante a fase expiratória da MASR.

### **Avaliação da dor e dos *tender points***

Visando quantificar a dor, o limiar de dor à pressão (LDP) foi determinado nos 18 *tender points* descritos por Wolfe et al.,<sup>1</sup> utilizando um algômetro digital (OE-220: Tissue Hardness Meter & Algometer, Ito Co., Japan). O algômetro consiste de um disco de borracha de 1 cm<sup>2</sup> conectado à um manômetro de pressão. Um interruptor é conectado ao algômetro e quando acionado pela participante registra instantaneamente o valor mensurado. A pressão foi aplicada em modo crescente com incrementos de 0,5 kg/cm<sup>2</sup>/seg.<sup>22</sup> As participantes foram instruídas a acionarem o interruptor no momento que a sensação sob o êmbolo passasse de pressão para dolorosa. A média de três medidas sobre o mesmo ponto foi utilizada para análise e considerada como o LDP. Um intervalo de 30 segundos entre as medidas foi respeitado. Os *tender points* foram considerados ativos quando o LDP referido foi menor que 4 kg/cm<sup>2</sup>.<sup>1</sup> Uma escala visual analógica (EVA) foi aplicada para avaliar a intensidade da dor em repouso (0 = sem dor, 100 = pior dor possível).

### **Manifestações clínicas**

Para caracterização do grupo SFM e avaliar possíveis manifestações clínicas, as participantes com SFM foram submetidas à avaliação por meio de questionários específicos quantificando a qualidade de vida, o impacto da SFM e sintomas clínicos de ansiedade e depressão.

A qualidade de vida foi avaliada pelo questionário SF-36.<sup>23</sup> O SF-36 é um questionário genérico constituído por 8 dimensões (capacidade funcional, limitação por aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, limitação por aspectos emocionais e saúde mental), e a pontuação de cada dimensão varia de 0 (pior condição) à 100 (melhor condição).<sup>23</sup>



O impacto da fibromialgia na qualidade de vida foi avaliado pelo questionário sobre impacto da fibromialgia (QIF). A pontuação do questionário varia de 0 a 100, e quanto maior a pontuação, maior o impacto da SFM na qualidade de vida.<sup>24</sup>

Os sintomas clínicos de depressão e ansiedade foram avaliados pelo inventário de depressão de Beck (IDB)<sup>25</sup> e inventário de ansiedade de Beck (IAB),<sup>26</sup> respectivamente.

A qualidade do sono foi avaliada pelo índice de qualidade de sono de Pittsburgh (IQSP).<sup>27</sup> O IQSP é composto por 19 itens, agrupados em sete componentes (qualidade subjetiva do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência habitual do sono, distúrbios do sono, uso de medicações para dormir, disfunções diurnas). A pontuação dos sete componentes é somada para obter a pontuação global, a qual varia de 0 a 21. Pontuação de 0-4 indica boa qualidade do sono, de 5-10 indica pobre qualidade, e acima de 10 indica disfunção do sono.<sup>28</sup>

### **Análise estatística**

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk e a hipótese de normalidade foi rejeitada. O teste de Mann-Whitney foi aplicado nas comparações intergrupo. O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a associação dos índices do controle autonômico cardíaco com as variáveis relacionadas à dor (número de *tender points* ativos, EVA dor, LDP e o componente Dor do SF-36) e ao impacto da SFM (pontuação do QIF) no grupo SFM. O nível de significância estatística foi estabelecido em 5%.

O cálculo do tamanho amostral foi baseado em um estudo piloto, considerando as variáveis de desfecho razão E/I e  $\Delta$ FC. O menor tamanho de

efeito foi obtido para a variável razão E/I (tamanho de efeito = 1,28). Uma amostra de 17 indivíduos por grupo foi sugerida com um nível de significância de 5% e um *power* de 90%.

## RESULTADOS

Idade, características antropométricas e variáveis hemodinâmicas estão apresentadas na tabela 1. Não foram observadas diferenças significativas entre o GC e o grupo com SFM em relação às variáveis: idade, escolaridade, índice de massa corporal e variáveis hemodinâmicas.

**Tabela 1.** Características basais do grupo controle (GC) e grupo síndrome fibromiálgica (SFM).

	GC (N = 20)	SFM (N = 20)	p
Idade (anos)	45,8 ± 7,3	48,2 ± 6,1	0,28
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,7 ± 3,0	27,2 ± 5,5	0,10
FC (bpm)	67 ± 7	72 ± 9	0,64
PAS (mmHg)	118,8 ± 7,8	117,7 ± 8,3	0,54
PAD (mmHg)	70,5 ± 7,1	75,2 ± 7,0	0,06
Escolaridade (anos)	11,9 ± 3,3	12,0 ± 2,9	0,94
Mulheres na pós menopausa (n)	4	5	0,71
Tempo de diagnóstico (anos)	–	7,1 ± 4,5	–

IMC, índice de massa corporal; FC, frequência cardíaca; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica. Dados expressos em média ± desvio padrão.

Os dados descritivos referentes às manifestações clínicas do grupo SFM estão apresentados na tabela 2.

**Tabela 2.** Manifestações clínicas do grupo com síndrome fibromiálgica (SFM).

	Pontuação possível	Grupo SFM (N=20)
EVA dor	0-10	4,04 ± 2,62
Número de <i>tender points</i> ativos	0-18	17,90 ± 0,31
LDP (kg/cm <sup>2</sup> )	---	1,65 ± 0,49
Questionários	Pontuação possível	Grupo SFM (N=20)
QIF	0-100	59,33 ± 16,69
Inventário de Depressão de Beck	0-63	19,8 ± 8,48
Inventário de Ansiedade de Beck	0-63	15,50 ± 9,03
SF-36		
Capacidade funcional	0-100	34,00 ± 18,18
Limitação por estado físico	0-100	11,25 ± 17,16
Dor	0-100	21,85 ± 12,94
Estado geral de saúde	0-100	47,60 ± 20,12
Vitalidade	0-100	27,50 ± 21,31
Aspectos sociais	0-100	51,87 ± 22,68
Limitações por aspectos emocionais	0-100	28,33 ± 37,89
Saúde mental	0-100	39,80 ± 19,27
IQSP		
Duração do sono	0-3	1,30 ± 1,08
Distúrbios do sono	0-3	1,80 ± 0,62
Latência do sono	0-3	1,35 ± 1,04
Disfunções diurnas	0-3	1,75 ± 0,85
Eficiência habitual do sono	0-3	0,90 ± 1,07
Qualidade subjetiva do sono	0-3	1,65 ± 0,74
Uso de medicamentos para dormir	0-3	1,45 ± 1,50
Pontuação global	0-21	10,20 ± 4,29

EVA, escala visual analógica; LDP, média do limiar de dor à pressão dos 18 *tender points*; QIF, Questionário sobre impacto da fibromialgia; IQSP, Índice de qualidade de sono de Pittsburgh.

Na tabela 3 estão apresentados os índices da VFC na postura supina e durante a MASR. Na postura supina, o grupo SFM apresentou menores valores dos índices RMSSD, SDNN, DEP, BF, AF e AFun em comparação com o GC ( $p < 0,05$ ). Foi observado também maior valor para o índice BF/AF no grupo SFM em relação ao GC.

Durante a MASR, o grupo SFM apresentou menores valores para os índices razão E/I e  $\Delta FC$  comparado ao GC ( $p < 0,0001$ ). Adicionalmente, o grupo SFM apresentou menores valores para os índices RMSSD, SDNN, DEP, BF e AF ( $p < 0,0001$ ) em comparação ao GC (Tabela 3). Não foram observadas diferenças significativas para os índices BFun e razão BF/AF.

**Tabela 3.** Análise da variabilidade da frequência cardíaca na postura supina e durante a manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória (MASR) do grupo controle (GC) e grupo com síndrome fibromiálgica (SFM).

	GC (N = 20)	SFM (N = 20)	p
Supino			
RMSSD (ms)	32,39 ± 20,29	20,78 ± 15,68	0,02
SDNN (ms)	36,61 ± 16,58	22,36 ± 10,74	0,003
DEP (ms <sup>2</sup> )	1600,82 ± 1530,63	609,71 ± 583,62	0,003
BF (ms <sup>2</sup> )	300,25 ± 270,83	176,14 ± 247,29	0,003
AF (ms <sup>2</sup> )	313,80 ± 298,05	124,26 ± 117,65	0,001
AFun	51,39 ± 8,76	41,23 ± 18,84	0,04
BF/AF	1,00 ± 0,37	2,19 ± 2,03	0,02
MASR			
E/I (ms)	1,32 ± 0,02	1,16 ± 0,06	< 0,0001
$\Delta FC$ (bpm)	19,01 ± 5,24	10,31 ± 4,02	< 0,0001
RMSSD (ms)	53,13 ± 21,27	32,11 ± 23,50	0,001
SDNN (ms)	84,61 ± 23,39	50,49 ± 27,00	< 0,0001
DEP (ms <sup>2</sup> )	7679,60 ± 4209,35	3241,75 ± 4215,90	< 0,0001
BF (ms <sup>2</sup> )	5739,36 ± 3307,40	2411,17 ± 2957,46	< 0,0001
AF (ms <sup>2</sup> )	726,60 ± 643,42	362,61 ± 838,03	< 0,0001
AFun	10,41 ± 4,27	11,95 ± 9,68	0,74
BF/AF	11,23 ± 7,73	12,37 ± 8,50	0,74

RMSSD, raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos RR subjacentes; SDNN, desvio padrão de todos os intervalos RR normais; DEP, densidade do espectro de potência; BF, baixa frequência; AF, alta frequência; un, unidade normalizada; razão E/I, razão expiração/inspiração;  $\Delta FC$ , variação da frequência cardíaca. Dados expressos em média ± desvio padrão.

Na tabela 4 estão apresentados os coeficientes de correlação de Spearman da relação entre os índices do controle autonômico cardíaco e as variáveis relacionadas à dor. Na postura supina não foram observadas correlações significativas entre índices de controle autonômico cardíaco e os índices de dor ( $p > 0,05$ ). Entretanto, uma relação positiva foi observada entre a razão BF/AF e a pontuação do QIF (tabela 4). Durante a MASR os índices E/I,  $\Delta FC$  e DEP apresentaram relação positiva com o LDP, componente dor do SF-36 e uma relação negativa com a pontuação do QIF (Tabela 4).

**Tabela 4.** Coeficiente de correlação de Spearman.

	Variabilidade da frequência cardíaca					
	Supino					
	RMSSD (ms)		DEP ( $\text{ms}^2/\text{Hz}$ )		Razão BF/AF	
	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor
<i>Tender points</i> (0 – 18)	-0,14	0,54	0,09	0,72	0,29	0,22
EVA - Dor (0 – 100 mm)	-0,10	0,67	-0,31	0,18	0,19	0,42
LDP ( $\text{kg}/\text{cm}^2$ )	0,38	0,09	-0,17	0,47	-0,20	0,39
SF-36 - Dor	0,08	0,75	0,12	0,60	-0,37	0,11
QIF	-0,36	0,12	0,14	0,57	0,73	<0,0001
	MASR					
	Razão E/I		$\Delta FC$ (bpm)		DEP ( $\text{ms}^2/\text{Hz}$ )	
	r	p-valor	r	p-valor	r	p-valor
<i>Tender points</i> (0 – 18)	-0,23	0,33	-0,20	0,39	-0,03	0,90
EVA - Dor (0 – 100 mm)	-0,17	0,48	0,004	0,99	-0,21	0,38
LDP ( $\text{kg}/\text{cm}^2$ )	0,70	0,001	0,66	0,001	0,56	0,01
SF-36 - Dor	0,49	0,03	0,45	0,04	0,50	0,02
QIF	-0,63	0,003	-0,54	0,01	-0,51	0,02

RMSSD, raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos RR subjacentes; DEP, densidade do espectro de potência; BF, baixa frequência; AF, alta frequência; razão E/I, razão expiração/inspiração;  $\Delta FC$ , variação da frequência cardíaca; MASR, manobra de acentuação da arritmia sinusal respiratória; EVA, escala visual analógica; LDP, limiar de dor à pressão; QIF, questionário sobre o impacto da fibromialgia.

## DISCUSSÃO

Os achados do presente estudo demonstram que o grupo com SFM apresentou menor modulação autonômica vagal cardíaca, avaliada tanto em repouso na postura supina como durante a MASR, comparado ao GC. Destacam-se também, as associações encontradas entre os índices de modulação autonômica cardíaca durante a MASR e a dor nas participantes com SFM.

Os resultados referentes à análise da VFC na postura supina corroboram os achados de estudos anteriores,<sup>5-7,29</sup> os quais referem que pacientes com SFM apresentam comprometimento da integridade neurocárdica, caracterizada por maior modulação autonômica simpática e menor modulação parassimpática cardíaca em condição de repouso.

Com relação à MASR, os resultados confirmam a hipótese do presente estudo de que mulheres com SFM apresentam redução da magnitude da ASR comparadas a mulheres saudáveis, observada pelos menores índices durante MASR e refletindo menor reatividade vagal nas pacientes.<sup>30,31</sup>

Yasuma et al.<sup>31</sup> referem que os principais mecanismos responsáveis pela ASR são a modulação direta dos neurônios vagais pré-ganglionares pelo centro respiratório e a inibição da ativação eferente vagal por meio da expansão pulmonar estimulando as fibras C pulmonares (receptores de estiramento pulmonares). Além disso, durante a MASR há também participação dos barorreceptores arteriais e cardiopulmonares.<sup>12</sup> Assim, durante a inspiração ocorre redução dos RR, enquanto que na expiração a atividade do nervo vago atinge sua atividade máxima, aumentando os RR. A diferença entre

os RR obtidos durante a inspiração e expiração podem refletir a magnitude da ASR, a qual assume-se refletir o fluxo vagal cardíaco.<sup>31,32</sup>

Em nosso conhecimento, apenas um estudo avaliou a MASR em pacientes com SFM.<sup>34</sup> Kulshreshtha et al.<sup>34</sup> não evidenciaram diferenças significativas entre mulheres com SFM e mulheres saudáveis em relação aos índices  $\Delta$ FC e razão E/I. Essa discordância com os presentes resultados pode ser justificada, provavelmente, pela diferença nas características dos indivíduos entre os dois estudos, principalmente a idade. No estudo de Kulshreshtha et al.,<sup>34</sup> a idade média das participantes foi  $39,9 \pm 5,7$  anos, enquanto que no presente estudo as participantes apresentaram média de  $48,2 \pm 6,1$  anos. Está bem estabelecido que o envelhecimento promove redução da VFC e da ASR,<sup>29</sup> assim, a maior idade das voluntárias do presente estudo pode ter contribuído para tornar evidente a diferença em relação ao grupo de saudáveis.

As alterações no controle autonômico cardíaco em pacientes com SFM, também evidenciadas no presente estudo, têm sido explicadas pelo baixo nível de atividade física e baixa mobilidade decorrentes da dor.<sup>34</sup> Kulshreshtha et al.<sup>34</sup> propõem que o descondicionamento físico é o fator responsável por promover maior modulação simpática e menor modulação parassimpática em condição de repouso, em pacientes com SFM. Entretanto, alguns autores propõem que a disfunção autonômica não é consequência e sim causa das manifestações clínicas nessa população, sendo desencadeada por fatores genéticos e estressores exógenos.<sup>3,35,36</sup>

Nesse sentido, objetivamos avaliar possíveis associações entre os índices de modulação autonômica cardíaca e índices de dor em mulheres com SFM. As análises de correlação com os índices obtidos durante a MASR

revelou que quanto maior a magnitude da ASR, maior o LDP e o componente dor do questionário SF-36. Apesar de não ser possível determinar uma relação causal entre essas associações, esses resultados são importantes e ainda incipientes na literatura. Os presentes resultados concordam com os achados de Barakat et al.,<sup>37</sup> que observaram que quanto maior a intensidade da dor em indivíduos com dor crônica, menor a modulação parassimpática cardíaca avaliada também pela ASR. Outro achado interessante do presente estudo foi a associação inversa encontrada entre a magnitude da ASR e o questionário QIF, sugerindo que menor modulação vagal cardíaca está associada à maior impacto da fibromialgia na qualidade de vida.

A interação entre o SNA e o sistema nociceptivo tem sido de interesse de muitos pesquisadores.<sup>9,38-40</sup> O NTS tem sido considerado como uma das principais estruturas envolvidas nessa interação, atuando como interface entre os sistemas autonômico e sensorial.<sup>9,41</sup> Uma vasta gama de vias aferentes se projetam, do NTS, para diversas regiões cerebrais envolvidas na modulação das vias de dor, assim como para os núcleos pré-ganglionares simpático e parassimpático, responsáveis pela modulação do tônus cardiovascular e que também interagem com as vias descendentes de modulação da dor. Além disso, o NTS recebe, juntamente com as fibras aferentes vagais, as terminações nervosas dos receptores de estiramento pulmonar e fibras C broncopulmonares. Os axônios colaterais dessas fibras, assim como dos interneurônios do NTS, se projetam para a região pontina parabraquial, onde elas podem contribuir para a plasticidade do controle respiratório e na integração do controle respiratório com outros sistemas, incluindo aqueles



relacionados ao controle voluntário da respiração, o sistema cardiovascular e as vias de dor ascendentes e descendentes.<sup>42,43</sup>

Assim, inferimos que as associações observadas no presente estudo entre os índices da MASR e a dor, justificam-se pelo fato da MASR estimular as vias barorreflexas, as quais interagem com as vias nociceptivas.

O presente estudo tem importante implicação clínica no manejo de pacientes com SFM. A obtenção de parâmetros objetivos e quantitativos para o acompanhamento da evolução do quadro de pacientes com SFM é extremamente difícil. A associação entre a magnitude da ASR e a dor consiste em ponto de partida para encorajar a utilização da VFC e MASR como ferramentas complementares na avaliação clínica desses pacientes. Além disso, a análise da VFC trata-se de uma ferramenta simples, não invasiva e de baixo-custo.

O presente estudo apresenta algumas limitações no que concerne o controle do volume corrente e a mensuração da concentração de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO<sub>2</sub>) durante a MASR. A avaliação dessas variáveis poderiam contribuir na interpretação dos resultados encontrados, e devem ser abordadas em estudos futuros.

Em conclusão, os resultados da análise da VFC, durante a posição supina e a MASR das mulheres com SFM, sugerem comprometimento da integridade neurocárdica associada a dor e ao impacto da SFM na qualidade de vida.

## AGRADECIMENTOS

Esse estudo foi apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo nº 2011/22122-5. Os autores agradecem a Dra. Mariana A. Avila pela colaboração com o estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Wolfe F. Fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990; 16(3):681-698.
2. Karas B, Grubb BP, Boehm K, Kip K. The postural orthostatic tachycardia syndrome: a potentially treatable cause of chronic fatigue, exercise intolerance, and cognitive impairment in adolescents. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000; 23(3):344-351.
3. Martinez-Lavin M, Hermosillo AG. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum.* 2000; 29(4):197-199.
4. Jacomini LCL, Silva NA. Dysautonomia: an emerging concept in fibromyalgia syndrome. *Brazilian Journal of Rheumatology.* 2007; 47:354-361.
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):217-227.
6. 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(9):1787-1793.
7. Meeus M, Goubert D, de Backer F et al. Heart rate variability in patients with fibromyalgia and patients with chronic fatigue syndrome: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43:279-287.
8. Bou-Holaigah I, Calkins H, Flynn JA et al. Provocation of hypotension and pain during upright tilt table testing in adults with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 1997; 15(3):239-246.
9. Aicher SA, Randich A. Antinociception and cardiovascular responses produced by electrical stimulation in the nucleus tractus solitarius,

- nucleus reticularis ventralis, and the caudal medulla. *Pain*. 1990; 42(1):103-119.
10. Bruehl S, Chung OY. Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain. *Neurosci Biobehav Rev*. 2004; 28(4):395-414.
  11. Arsenault M, Ladouceur A, Lehmann A, Rainville P, Piche M. Pain modulation induced by respiration: phase and frequency effects. *Neuroscience*. 2013; 252:501-511.
  12. Triedman JK, Saul JP. Blood pressure modulation by central venous pressure and respiration. Buffering effects of the heart rate reflexes. *Circulation*. 1994; 89(1):169-179.
  13. Hayano J, Mukai S, Sakakibara M, Okada A, Takata K, Fujinami T. Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate. *Am J Physiol*. 1994; 267(1 Pt 2):H33-H40.
  14. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 35(8):1381-1395.
  15. Rezende BMP, Silva NT, Azevedo FM, Pastre CM, Vanderlei LC. Comparison of Polar® RS800G3™ heart rate monitor with Polar® S810i™ and electrocardiogram to obtain the series of RR intervals and analysis of heart rate variability at rest. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014 [Epub ahead of print].
  16. Melo RC, Santos MDB, Silva E et al. Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. *Braz J Med Biol Res*. 2005; 38(9):1331-1338.
  17. Reis MS, Arena R, Archiza B, Toledo CF, Catai AM, Borghi-Silva A. Deep breathing heart rate variability is associated with inspiratory muscle weakness in chronic heart failure. *Physiother Res Int*. 2014; 19:16-24.
  18. 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. *Eur Heart J*. 1996; 17(3):354-381.
  19. Kay SM, Marple SL. Spectrumanalysis: a modern perspective. *Proceedings of the IEEE*. 1981; 69:1380-1418.

20. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*. 1974; 19:716-723.
21. O'Brien IA, O'Hare P, Corrall RJ. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J*. 1986; 55(4):348-354.
22. Chesterton LS, Sim J, Wright CC, Foster NE. Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *Clin J Pain*. 2007; 23(9):760-766.
23. 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. *Brazilian Journal of Rheumatology*. 1999; 39:143-150.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Buysse DJ, Reynolds CF, III, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989; 28(2):193-213.
29. Dogru MT, Aydin G, Tosun A et al. Correlations between autonomic dysfunction and circadian changes and arrhythmia prevalence in women with fibromyalgia syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009; 9(2):110-117.
30. Grossman P, Wilhelm FH, Spoerle M. Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal control, and daily activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 287(2):H728-H734.

31. Yasuma F, Hayano J. Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest*. 2004; 125(2):683-690.
32. Eckberg DL. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983; 54(4):961-966.
33. Katona PG, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol*. 1975; 39(5):801-805.
34. Kulshreshtha P, Gupta R, Yadav RK, Bijlani RL, Deepak KK. A comprehensive study of autonomic dysfunction in the fibromyalgia patients. *Clin Auton Res*. 2012; 22(3):117-122.
35. Martinez-Lavin M, Vargas A. Complex adaptive systems allostasis in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009; 35(2):285-298.
36. Vargas-Alarcon G, Fragoso JM, Cruz-Robles D et al. Catechol-O-methyltransferase gene haplotypes in Mexican and Spanish patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9(5):R110.
37. Barakat A, Vogelzangs N, Licht CM et al. Dysregulation of the autonomic nervous system and its association with the presence and intensity of chronic widespread pain. *Arthritis Care Res (Hoboken )*. 2012; 64(8):1209-1216.
38. Appelhans BM, Luecken LJ. Heart rate variability and pain: associations of two interrelated homeostatic processes. *Biol Psychol*. 2008; 77(2):174-182.
39. Benarroch EE. Pain-autonomic interactions. *Neurol Sci*. 2006; 27 Suppl 2:S130-S133.
40. Reyes Del Paso GA, Garrido S, Pulgar A, Duschek S. Autonomic cardiovascular control and responses to experimental pain stimulation in fibromyalgia syndrome. *J Psychosom Res*. 2011; 70(2):125-134.
41. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. 2002; 66(6):355-474.
42. Kwon M, Altin M, Duenas H, Alev L. The Role of Descending Inhibitory Pathways on Chronic Pain Modulation and Clinical Implications. *Pain Pract*. 2013.

43. Kubin L, Alheid GF, Zuperku EJ, McCrimmon DR. Central pathways of pulmonary and lower airway vagal afferents. *J Appl Physiol* (1985 ). 2006; 101(2):618-627.

## 4. ESTUDO II

(Versão em português apresentada nas normas da revista submetida)

---

**Controle cardiovascular em mulheres com síndrome fibromiálgica: Os métodos de causalidade fornecem informações complementares aos métodos tradicionais?**

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

**Periódico:** Manuscrito submetido à revista American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology (Fator de impacto: 3.529).

## RESUMO

O controle autonômico cardiovascular e a sensibilidade barorreflexa (SBR) têm sido estudados em pacientes com síndrome fibromiálgica (SFM) a partir do cálculo dos índices lineares da variabilidade espontânea dos intervalos RR (RR) e da pressão arterial sistólica (PAS). Entretanto, existem limitações metodológicas com relação à quantificação da SBR pelos índices tradicionais, principalmente pelo fato deles não considerarem a causalidade. Assim, tem sido proposto um modelo matemático que quantifica as interações causais entre RR-PAS em circuito fechado, considerando a influência exógena da respiração (*model-based causal closed-loop*). Portanto, o objetivo do presente estudo foi verificar, em mulheres com SFM, se a SBR avaliada pelo método *model-based causal closed-loop* nas posturas supina e ortostática fornece informação complementar àquelas obtidas pelos índices tradicionais, baseados nos domínios do tempo e da frequência. Os resultados dos índices tradicionais da SBR apresentaram menores valores na postura ortostática em relação a postura supina ( $p < 0,05$ ). Entretanto, não foi observada diferença significativa entre o grupo controle (GC) e grupo SFM ( $p > 0,05$ ). Já, pela análise de causalidade, os valores de SBR do GC foram menores na postura ortostática em relação a postura supina ( $p < 0,05$ ), resultado este não observado no grupo SFM ( $p > 0,05$ ). A análise intergrupos demonstrou menor valor da SBR na postura supina no grupo SFM em relação ao GC ( $p < 0,05$ ). Na postura ortostática, o grupo SFM não apresentou diferença em relação ao GC ( $p > 0,05$ ). A força da relação causal entre a PAS e RR, condizente com o barorreflexo cardíaco, aumentou durante o ortostatismo somente no grupo GC ( $p < 0,05$ ). A partir dos resultados obtidos no presente estudo, podemos concluir que o método *model-based causal closed-loop* permitiu obter informações complementares, extremamente relevantes, sobre o controle autonômico cardiovascular em pacientes com SFM.

Fibromialgia, barorreflexo, sistema nervoso autonômico, causalidade.



## INTRODUÇÃO

A síndrome fibromiálgica (SFM) é uma síndrome não inflamatória caracterizada por dor musculoesquelética difusa crônica, rigidez e hipersensibilidade dolorosa em 18 pontos específicos localizados em músculos ou tendões, denominados *tender points* (25). Embora a condição dolorosa seja a principal característica dessa síndrome, avanços relacionados à etiologia e fisiopatologia da SFM tem atribuído um importante papel à disautonomia (i.e. disfunção do sistema nervoso autônomo) (4, 8, 11, 12, 23, 24).

A disautonomia tem sido demonstrada em pacientes com SFM por meio da alteração da modulação autonômica cardíaca, caracterizada por maior modulação autonômica simpática e menor modulação vagal cardíaca em repouso, em comparação a indivíduos saudáveis (4, 8, 11, 12, 23, 24). Além disso, pacientes com SFM apresentam aumento limitado da atividade simpática direta aos vasos e reduzida retirada vagal durante estímulo ortostático, fatores esses que podem ser responsáveis pela baixa tolerância ortostática, comumente observada nesses pacientes (8).

Entretanto, a presença ou não de disfunção barorreflexa em pacientes com SFM ainda é controversa. Reyes del Paso et al. (23) observaram redução geral da função barorreflexa em pacientes com SFM em repouso e durante estímulo doloroso, enquanto que Furlan et al. (8) não encontraram diferenças significativas relacionadas à sensibilidade barorreflexa (SBR), entre pacientes com SFM e indivíduos saudáveis, em repouso e durante estímulo ortostático.

A SBR tem sido estudada em pacientes com SFM por meio do cálculo de índices baseados nos domínios do tempo e da frequência, derivados das variabilidades espontâneas dos intervalos R-R (RR) e da pressão arterial

sistólica (PAS) (4, 8, 11, 12, 23, 24). Entretanto, essas abordagens apresentam muitas limitações metodológicas. Dentre essas, a mais relevante é a incapacidade de considerar a causalidade não diferenciando, portanto, a via de *feedforward* (na qual os RR exercem influência causal sobre a PAS, mais relacionada às propriedades mecânicas do coração e propriedades dinâmicas do sistema circulatório) da via de *feedback* (mais relacionada ao barorreflexo cardíaco) (17). Visando suprimir esta limitação foi proposto o método *model-based causal closed-loop* e mais recentemente, a abordagem da causalidade de Granger (17, 20, 22). Esse método tem demonstrado ser capaz de fornecer informações complementares às obtidas pelos índices tradicionais sobre a regulação autonômica cardiovascular. Isso se deve ao fato do método levar em consideração tanto a via de *feedforward* como a de *feedback*, além dos efeitos da respiração em ambas as alças do circuito fechado da regulação entre RR e PAS.

Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar se a SBR em mulheres com SFM, avaliada pelo método *model-based causal closed-loop*, poderia fornecer informações complementares àquelas proporcionadas pelos índices tradicionais, baseados nos domínios do tempo e da frequência.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### ***Participantes***

Participaram do estudo 26 mulheres com diagnóstico clínico de SFM e 20 mulheres saudáveis pareadas ao grupo SFM de acordo com idade, índice de massa corporal e nível de atividade física constituíram o grupo controle (GC). O diagnóstico foi realizado por um médico reumatologista de acordo com os critérios estabelecidos pelo *American College of Rheumatology* (26). As

voluntárias foram recrutadas na comunidade local através da divulgação da pesquisa por panfletos distribuídos nas dependências da universidade, clínicas reumatológicas e ortopédicas, e também através da nossa base de dados de pacientes com SFM e mulheres saudáveis que participaram de pesquisas anteriores.

De acordo com os critérios de inclusão para o estudo, foram selecionadas voluntárias que não apresentavam histórico de quaisquer doenças cardiovasculares, respiratórias e metabólicas, inflamação como causa de dor ou disfunção neurológica. As voluntárias não poderiam ser fumantes, nem realizar atividade física regular ou fazer uso contínuo de drogas ilícitas ou álcool. Além disso, não poderiam ser usuárias de qualquer medicamento psicotrópico ou outro medicamento conhecido por alterar a atividade autonômica há no mínimo 4 semanas antes do estudo, incluindo drogas anti-hipertensivas, betabloqueadores, calmantes ou antidepressivos. Foram excluídas também as voluntárias que não compreendiam as orientações sobre os procedimentos experimentais. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (parecer número 112.508) e todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### ***Procedimentos Experimentais***

Todos os experimentos foram conduzidos no período da manhã (entre 08:00 e 12:00 h) visando minimizar as alterações circadianas. A temperatura da sala foi mantida a 22°C e a umidade relativa do ar entre 40% e 60%. As participantes foram familiarizadas com o protocolo experimental e instruídas a se absterem de qualquer tipo de bebida estimulante (e.g. café, chá, refrigerantes) e alcoólica nas 24 h precedentes às avaliações e realizar uma

refeição leve no mínimo duas horas antes do teste. Visando evitar qualquer fadiga residual, as participantes foram solicitadas a não realizarem atividade física vigorosa no mínimo 72 h antes das avaliações. As participantes com ciclo menstrual regular ( $28 \pm 2$  dias) foram avaliadas na fase folicular, ou seja, 7-10 dias após o início da menstruação.

Todas as voluntárias foram submetidas ao registro contínuo do eletrocardiograma (ECG) (BioAmp FE132, ADInstruments, Austrália), pressão arterial não invasiva pela técnica pletismográfica (Finometer Pro, Finapres Medical Systems Ohmeda, Amsterdã, Holanda) e atividade respiratória por uma cinta respiratória piezoelétrica (Thoracic Belt, Marazza, Monza, Itália). A pressão arterial foi calibrada em cada sessão através da aferição regular com um esfigmomanômetro. Os sinais foram digitalizados e integrados usando um dispositivo comercial (BioAmp Power Lab, AD Instruments, Australia) com taxa de amostragem de 1000 Hz.

Antes do início da coleta, as voluntárias permaneceram em repouso por aproximadamente 20 min para que houvesse estabilização da frequência cardíaca (FC) e pressão arterial em valores basais. Em seguida, os RR foram coletados por um período de 15 min na postura supina e 15 min na postura ortostática realizada de modo ativo (i.e., as participantes passaram da postura supina para ortostática ativamente) com respiração espontânea. Os cinco minutos iniciais da postura ortostática não foram considerados para análise por conter artefatos decorrentes da transição postural.

#### ***Extração das séries de variabilidade batimento a batimento***

Os picos da onda R foram detectados ao longo do ECG registrado, utilizando interpolação parabólica. A distância temporal entre dois picos

consecutivos da onda R foi estimada como o intervalo RR. O valor máximo da pressão arterial dentro do intervalo RR foi definido como PAS, e a  $i$ -ésima PAS [i.e.,  $PAS(i)$ ] foi contabilizada dentro do  $i$ -ésimo RR [i.e.,  $RR(i)$ ], onde  $i$  é a contagem do batimento cardíaco. A série respiratória (RESP) foi obtida amostrando o sinal respiratório em correspondência aos picos das ondas R. O  $i$ -ésimo RESP [i.e.,  $RESP(i)$ ] foi contabilizado no primeiro complexo QRS (onda R) delimitando o  $RR(i)$ . Os complexos QRS e os picos da PAS foram cuidadosamente checados para evitar detecção errônea ou perda de batimentos. Assim, as séries  $RR = \{RR(i), i = 1, \dots, N\}$ ,  $PAS = \{PAS(i), i = 1, \dots, N\}$  e  $RESP = \{RESP(i), i = 1, \dots, N\}$  foram extraídas batimento a batimento, onde  $N$  é o comprimento da série. Sequências com  $N = 256$  medidas consecutivas foram selecionadas para todas as voluntárias e para ambas as posturas supina e ortostática. Sequências estacionárias sincrônicas de RR, PAS e RESP foram sempre encontradas segundo o teste proposto por Magagnin et al. (10).

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

A potência espectral foi estimada por abordagem paramétrica ajustada às séries segundo um modelo autorregressivo (AR) previamente descrito (19). A densidade espectral AR foi dividida em componentes caracterizados por uma frequência central. Se a frequência central do componente pertenceu à banda de baixa frequência (BF, de 0,04 a 0,15 Hz) ela foi classificada como BF. A potência BF foi definida como a soma das potências de todos os componentes de BF.

A SBR estimada pelo método espectral foi calculada como a raiz quadrada da razão entre a potência de BF dos RR e a potência de BF da PAS (16), sendo representada por  $\alpha_{BF}$  na sequência. Como pré-requisito para

estimação confiável da SBR, dois parâmetros foram considerados (16): 1) a correlação RR-PAS deveria ser significativa na banda de BF, i.e., a função de coerência quadrática na banda de BF [ $K^2_{RR-PAS}(BF)$ ] deveria ser maior que 0,5; 2) as variações RR deveriam ocorrer após as variações de PAS na banda de BF, i.e., a fase espectral [ $Ph_{RR-PAS}(BF)$ ] deveria ser menor que 0 segundo a convenção adotada para análise espectral cruzada entre RR e PAS. O cálculo da SBR na banda de alta frequência (AF, de 0,15 a 0,5 Hz) não foi realizado, uma vez que os pré-requisitos para esse cálculo foram atendidos somente em pequena porcentagem dos indivíduos.

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

A avaliação da SBR no domínio do tempo foi baseada na detecção de sequências espontâneas de 3 ou mais valores de RR e PAS que apresentaram aumentos (sequências positivas) ou reduções (sequências negativas) simultâneas (2). Considerou-se que as sequências refletiram a atividade barorreflexa se os seguintes critérios foram atendidos: 1) variação RR > 5 ms; 2) variações da PAS > 1 mmHg; 3) sequências maiores que 4 batimentos. Para cada sequência foi computada uma regressão linear entre RR e PAS, e o *slope* da linha de regressão foi calculado. Em seguida realizou-se a média de todos os *slopes* que apresentaram coeficiente de correlação > 0,85 e o valor final foi considerado como o ganho do controle barorreflexo arterial da FC, representado como  $\alpha_{SEQ}$ .

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

A SBR e o ganho da via mecânica de *feedforward* foram estimadas pela metodologia proposta por Porta et al. (17). Resumidamente, após a

identificação dos coeficientes do modelo autorregressivo multivariado (M) com  $M = 3$  em  $\Omega = \{RR, PAS, RESP\}$ , a alça do *feedback* barorreflexo (no sentido causal da PAS para RR) foi descrita pela regressão dos RR nos valores passados de PAS, enquanto a regressão da PAS no valores passados de RR descreveram a alça da via mecânica de *feedforward* (no sentido causal dos RR para PAS). As duas regressões consideraram as possíveis influências da RESP, assim como os efeitos de memória dos RR e PAS nos seus próprios valores passados.

A SBR foi estimada pelo método *model-based causal closed-loop* observando 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  $\alpha_{CL}$  na sequência. 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  $K_{CL}$ .

### ***Índices de causalidade de Granger***

A abordagem da causalidade de Granger (17, 20, 22) foi utilizada para avaliar, por meio do cálculo da razão de causalidade (RC), a força da relação causal da variabilidade da PAS para a variabilidade RR ( $RC_{PAS \rightarrow RR}$ ) e da variabilidade RR para a variabilidade da PAS ( $RC_{RR \rightarrow PAS}$ ) em  $\Omega$ . Nesse contexto, diz-se que a PAS causa RR (i.e., a série da PAS tem relação causal

influenciando na variação RR) se a dinâmica RR pode ser melhor predita em  $\Omega = \{RR, PAS, RESP\}$  do que em  $\Omega$  após exclusão da PAS (i.e.,  $\Omega \setminus PAS = \{RR, RESP\}$ ) (9). A causalidade dos RR na 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 (1, 18). A abordagem de Granger para avaliação da causalidade da PAS para RR já foi previamente descrita em detalhes (17, 20). Resumidamente, a  $RC_{PAS \rightarrow RR}$  é definida como a redução fracionária do erro quadrático médio de predição dos RR devido à introdução da PAS em  $\Omega \setminus PAS$ . Assim, quanto mais negativa a  $RC_{PAS \rightarrow RR}$ , maior a força da relação causal da PAS para os RR. A significância da  $RC_{PAS \rightarrow RR}$  foi avaliada comparando o erro quadrático médio de predição dos RR em  $\Omega$  e em  $\Omega \setminus PAS$  através do teste F (25). Se o valor de F para avaliação da causalidade compatível com o barorreflexo cardíaco, da PAS para o RR, for maior que o valor crítico da distribuição F para um nível de significância de 0,01, a hipótese nula que a PAS não causa RR foi rejeitada e a hipótese alternativa de causalidade unidirecional da PAS para RR, indicada como  $PAS \rightarrow RR$  na sequência, foi aceita (i.e., barorreflexo cardíaco é ativo). A inversão dos papéis da PAS e RR no modelo permitiu o cálculo da  $RC_{RR \rightarrow PAS}$  e o teste da hipótese nula que RR não causa PAS. Se a hipótese nula foi rejeitada, a causalidade unidirecional de RR para PAS, indicada como  $RR \rightarrow PAS$ , foi aceita.

### ***Análise estatística***

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. O teste T de Student para amostras independentes foi utilizado para a comparação intergrupos com relação às variáveis demográficas e dados



clínicos. Uma análise de variância (ANOVA) *two-way* com design misto foi aplicada para verificar as diferenças intergrupos com relação às variáveis hemodinâmicas, respiratória e barorreflexa ao longo das duas posturas estudadas (Grupo x Postura). Quando foi observada interação Grupo x Postura significativa, os efeitos principais não foram considerados e as comparações múltiplas foram realizadas com o ajuste de Bonferroni.

O tamanho do efeito foi reportado usando o  $\eta^2$  parcial ( $\eta\rho^2$ ). O teste não paramétrico  $\chi^2$  de Pearson com correção de Yates para uma tabela de contingência de 2x2 foi usado para avaliar a diferença intergrupo com relação ao percentual de indivíduos apresentando determinada relação causal entre RR e PAS. Além disso, o teste  $\chi^2$  de McNemar foi aplicado para verificar a diferença entre as posturas supina e ortostática no percentual de indivíduos com determinada relação causal entre RR e PAS. O nível de significância foi estabelecido em 5% para todos os testes, os quais foram realizados no aplicativo SPSS 20.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL).

## **RESULTADOS**

As características demográficas e clínicas de ambos os grupos estão apresentadas na tabela 1. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos GC e SFM com relação à idade, índice de massa corporal e número de voluntárias na pós menopausa. O grupo SFM apresentou maiores valores de IDB, IAB, EVA dor e número de *tender points* ativos (tabela 1).

**Tabela 1.** Características clínicas e demográficas dos grupos controle (GC) e síndrome fibromiálgica (SFM).

	GC (n = 20)	SFM (n = 26)	p-valor
Idade (anos)	46 ± 7	48 ± 7	0,33
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	24,7 ± 3,0	26,1 ± 2,5	0,18
Mulheres na pós menopausa (n)	4	6	0,91
Tempo de doença (anos)	-	8,0 ± 5,1	-
QIF	-	62,7 ± 15,5	-
IDB	6,2 ± 5,5	18,2 ± 7,4	<0,0001
IAB	4,5 ± 3,9	20,6 ± 11,9	<0,0001
EVA dor (mm)	1,4 ± 1,3	46,9 ± 24,0	<0,0001
Número de tender points	8,7 ± 3,2	17,2 ± 1,4	<0,0001

IMC: índice de massa corporal; QIF: questionário sobre o impacto da fibromialgia; IDB: inventário de depressão de Beck; IAB: inventário de ansiedade de Beck; EVA: escala visual analógica.

Na tabela 2 estão apresentadas as variáveis hemodinâmicas e respiratórias de ambos os grupos. Não houve interação significativa entre postura e grupo e nem efeito principal de grupo para nenhuma das variáveis ( $p > 0,05$ ). Efeito principal significativo de postura foi encontrado para FC ( $F = 74,3$ ,  $p = 0,0001$ ,  $\eta_p^2 = 0,63$ ) e RR ( $F = 85,6$ ,  $p = 0,0001$ ,  $\eta_p^2 = 0,66$ ), indicando que independentemente do grupo, a FC foi maior na postura ortostática.

**Tabela 2.** Variáveis hemodinâmicas e respiratória dos grupos controle (GC) e síndrome fibromiálgica (SFM).

	Supino		Ortostático		P	G	I
	GC	SFM	GC	SFM			
FC (bpm)	66 ± 8	67 ± 7	76 ± 8	73 ± 9	< 0,05	ns	ns
RR (ms)	913 ± 111	912 ± 98	806 ± 113	828 ± 100	< 0,05	ns	ns
PAS (mmHg)	117 ± 12	122 ± 25	125 ± 17	122 ± 25	Ns	ns	ns
PAD (mmHg)	66 ± 7	66 ± 8	74 ± 9	70 ± 8	Ns	ns	ns
FR (ciclos/min)	17 ± 2	17 ± 2	17 ± 2	16 ± 2	Ns	ns	ns

P: efeito principal de postura; G: efeito principal de grupo; I: interação Grupo x Postura; FC: frequência cardíaca; RR: intervalo entre as ondas R do eletrocardiograma; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FR: frequência respiratória.

Na tabela 3 estão apresentados os índices barorreflexos dos dois grupos estudados. Foi observado somente efeito principal significativo de postura para os índices  $\alpha_{SEQ}$  ( $F = 74,3$ ,  $p = 0,0001$ ,  $\eta_p^2 = 0,63$ ) e  $\alpha_{LF}$  ( $F = 74,3$ ,  $p = 0,0001$ ,  $\eta_p^2 = 0,63$ ). Assim, independente do grupo, a SBR avaliada pelos métodos tradicionais reduziu na postura ortostática. Uma interação postura  $\times$  grupo significativa foi encontrada para o índice  $\alpha_{CL}$  ( $F = 19,5$ ,  $p=0,0001$ ,  $\eta_p^2=0,37$ ). As comparações múltiplas revelaram que, na postura supina, o GC apresentou maior valor de  $\alpha_{CL}$  comparado ao grupo SFM ( $p<0,05$ ). Com relação às comparações entre as posturas supina e ortostática, o GC apresentou redução significativa do índice  $\alpha_{CL}$  ( $p<0,05$ ), o que não foi observado no grupo SFM.

**Tabela 3.** Índices barorreflexos dos grupos controle (GC) e com síndrome fibromiálgica (SFM) nas posturas supina e ortostática.

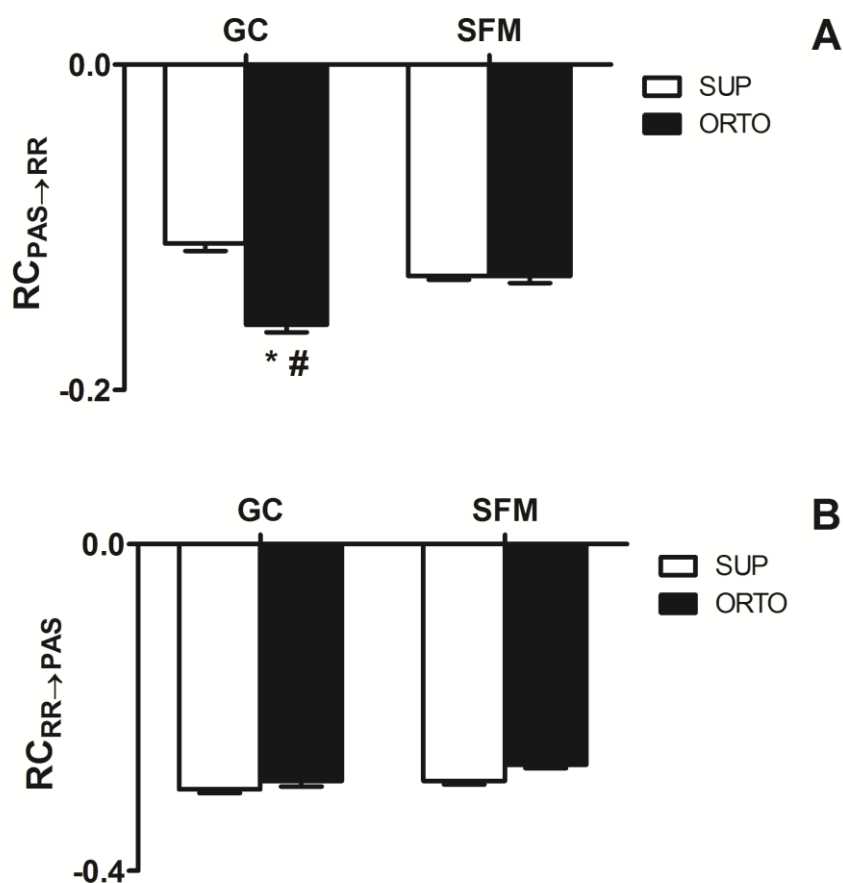
	Supino		Ortostático		P	G	I
	GC	SFM	GC	SFM			
$\alpha_{SEQ}$ (ms/mmHg)	13,5 $\pm$ 1,8	11,0 $\pm$ 1,2	8,0 $\pm$ 0,9	8,0 $\pm$ 0,8	<0,05	ns	ns
$\alpha_{BF}$ (ms/mmHg)	10,3 $\pm$ 1,7	8,0 $\pm$ 1,5	7,8 $\pm$ 0,8	5,6 $\pm$ 0,7	<0,05	ns	ns
$\alpha_{CL}$ (ms/mmHg)	5,0 $\pm$ 0,5*	2,1 $\pm$ 0,4	2,0 $\pm$ 0,6#	2,2 $\pm$ 0,5	<0,05	<0,05	<0,05
$K_{CL}$ (mmHg/s)	-22,6 $\pm$ 2,5	-16,4 $\pm$ 2,2	-20,0 $\pm$ 2,5	-14,9 $\pm$ 3,4	ns	ns	ns

$\alpha_{SEQ}$ : sensibilidade barorreflexa estimada pelo método de sequência;  $\alpha_{BF}$ : sensibilidade barorreflexa estimada pelo método spectral na banda de baixa frequência;  $\alpha_{CL}$ : sensibilidade barorreflexa estimada pelo método *model-based closed-loop*;  $K_{CL}$ : ganho da via mecânica de *feedforward*; P: efeito principal de postura; G: efeito principal de grupo; I: interação. \*  $P < 0.05$  vs SFM # $P < 0.05$  vs Supino.

A figura 1 mostra os resultados referentes à força da relação causal da PAS para RR e vice versa. Interação significativa postura  $\times$  grupo foi encontrada para o índice  $RC_{PAS \rightarrow RR}$  ( $F = 4,97$ ,  $p=0,03$ ,  $\eta_p^2=0,11$ ). Durante o ortostatismo o GC apresentou menor valor de  $RC_{PAS \rightarrow RR}$  comparado ao grupo

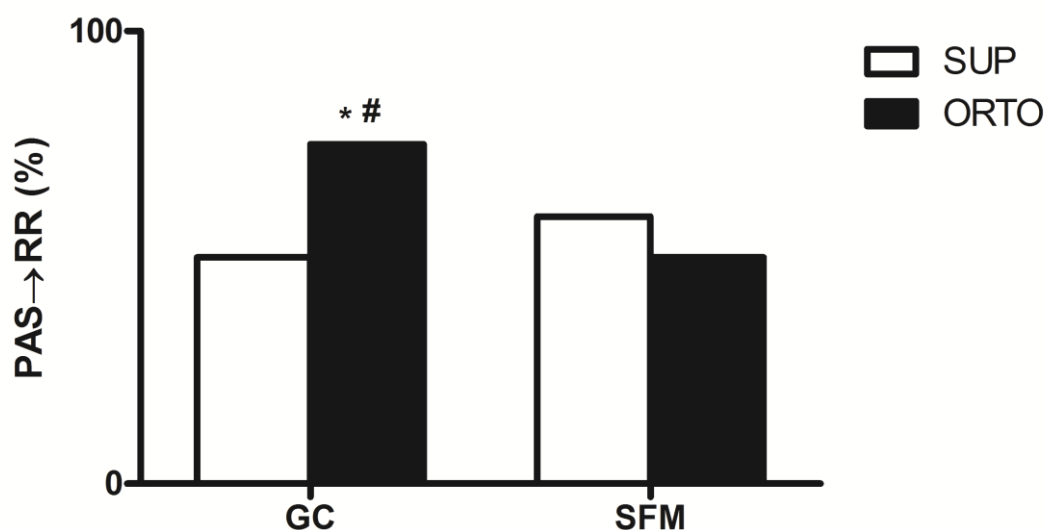
SFM ( $p < 0,05$ ), indicando que o GC é caracterizado por uma relação causal da PAS para RR mais forte. Na comparação entre as posturas supina e ortostática, o GC apresentou redução significativa do índice  $RC_{PAS \rightarrow RR}$  ( $p < 0,05$ ), indicando aumento na força da relação causal da PAS para RR, o que não foi observado no grupo SFM.

Com relação aos índices  $K_{CL}$  e  $RC_{RR \rightarrow PAS}$  não foi observada interação significativa grupo  $\times$  postura nem efeito principal de grupo ou postura (tabela 3 e figura 1).



**Fig. 1.** Ilustração da razão de causalidade (RC) da série de pressão arterial sistólica (PAS) para a série de intervalos RR (RR) **(A)** e da série de RR para série de PAS **(B)** nas posturas supina (SUP) e ortostática (ORTO) dos grupos controle (GC) e com síndrome fibromiálgica (SFM) durante as posturas supina e ortostática. \*  $P < 0,05$  vs. SUP GC; #  $P < 0,05$  vs. ORTO SFM.

A figura 2 ilustra os resultados da análise de causalidade mostrando o percentual de indivíduos com significativa relação causal da PAS para RR (i.e., via barorreflexa) nas posturas supina e ortostática em ambos os grupos estudados. Na postura supina, 50% do GC e 59% do grupo SFM apresentaram relação causal no sentido causal da PAS para RR (i.e., barorreflexo cardíaco). Durante a postura ortostática, o percentual de indivíduos apresentando relação causal da série de PAS para a série RR aumentou significativamente no GC (75%) e foi maior comparado ao grupo SFM (50%).



**Fig. 2.** Ilustração do percentual de indivíduos dos grupos controle (GC) e síndrome fibromiálgica (SFM) apresentando interação causal significativa da série de pressão arterial sistólica (PAS) para a série de intervalos RR (RR) (i.e. PAS→RR) durante as posturas supina (SUP) e ortostática (ORTO).

\* P < 0,05 vs SUP GC; # P < 0,05 vs ORTO SFM.

## DISCUSSÃO

O principal achado do presente estudo foi que os métodos tradicionais de quantificação do barorreflexo espontâneo, baseados nos domínios do tempo e da frequência, não mostraram nenhuma diferença significativa entre os grupos. Por outro lado, a análise de causalidade aplicada às séries RR, PAS e RESP, por meio do *model-based causal closed-loop*, detectou no grupo SFM menor SBR na postura supina bem como resposta limitada ao estímulo ortostático comparado ao GC. Além disso, a força da relação causal da série de PAS para a série de RR (i.e., condizente com o barorreflexo cardíaco) aumentou durante o ortostatismo somente no GC.

Considerando os resultados da SBR obtidos pelos métodos tradicionais, nossos achados corroboram os resultados de Furlan et al. (8), que também não encontraram diferença significativa entre pacientes com SFM e indivíduos saudáveis, e discordam dos resultados reportados por Reyes del Paso et al (24), que observaram redução da SBR em pacientes com SFM. Uma possível explicação para essa divergência pode estar na diferença entre os pré-requisitos adotados para o cálculo da SBR no que tange o método de sequência. No presente estudo foi utilizada a análise de sequência proposta por Bertinieri et al (2), a qual foi também utilizada no estudo de Furlan et al. (8). Esse método exige como pré-requisito para considerar as sequências como representativas da atividade barorreceptora a variação RR maior que 5 ms, variação de PAS maior que 1 mmHg, sequências maiores que 4 batimentos e coeficiente de correlação maior que 0,85. Em contrapartida, no método utilizado por Reyes del Paso et al. (23), foi considerado 1 mmHg e 2 ms como

critério mínimo para as variações de PAS e RR, respectivamente, e não foi considerado um valor mínimo para o coeficiente de correlação.

Os resultados obtidos pelos métodos que consideraram a causalidade e a respiração revelaram resultados diferentes dos obtidos pelos métodos tradicionais. A força da relação causal da série de PAS para a série de RR aumentou no GC durante o ortostatismo, indicando aumento do controle barorreflexo governando as interações entre PAS e RR durante o estímulo ortostático, o que não foi observado no grupo SFM. Estudos prévios demonstraram que o estímulo gravitacional aumenta o envolvimento da via barorreflexa no controle da FC (13, 21). Uma possível explicação baseia-se na diminuição do volume sanguíneo central, a qual promove, conseqüentemente, ativação do mecanismo barorreflexo no controle da FC. Outro possível mecanismo envolvido pode ser o fato da redução progressiva do retorno venoso, durante a postura ortostática, tornar o efeito da respiração na pressão arterial mais evidente, resultando em maior ativação do barorreflexo arterial em ausência de mudanças significantes da PAS média. Os resultados referentes a comparação entre as posições supina e ortostática mostraram que foi alto o percentual de participantes com SFM que não apresentaram os ajustes decorrentes da mudança de postura, ou seja, não ativaram a via barorreflexa. Além disso, o ganho barorreflexo espontâneo, estimado pelo método *model-based causal closed-loop*, foi maior nas voluntárias do GC comparadas às voluntárias com SFM na postura supina. Durante o ortostatismo o GC apresentou redução no ganho da SBR em relação a postura supina, o que não foi observado no grupo com SFM, uma vez que os valores na postura supina já encontravam-se reduzidos.

A razão para a utilização dos índices  $\alpha_{CL}$  e  $RC_{PAS \rightarrow RR}$  no presente estudo se deve ao fato de que eles refletem diferentes aspectos da relação entre as variáveis RR-PAS (17, 22). Enquanto o índice  $\alpha_{CL}$  estima o ganho da SBR na alça de *feedback*, na qual a série de PAS exerce influência causal na série RR, o índice  $RC_{PAS \rightarrow RR}$  estima a força da relação causal da série de PAS para a série RR (22). Portanto, como regra geral, os índices de SBR apresentam relevância clínica somente quando o barorreflexo é ativo, ou seja, quando a força da relação causal no sentido da PAS influenciando RR é significativa. Dessa forma, os dois índices,  $\alpha_{CL}$  e  $RC_{PAS \rightarrow RR}$ , fornecem informações complementares.

Assim, as participantes com SFM no presente estudo não apresentaram somente diminuição do ganho barorreflexo, mas também reduzida intensidade da relação causal da PAS para RR durante o ortostatismo, o que sugere redução da eficiência no controle barorreflexo cardíaco.

Outro aspecto importante dos métodos é a possibilidade de identificar mecanismos não barorreflexos, quantificando o ganho da via mecânica de *feedforward* da série RR para a série de PAS (17). Essas análises mostraram prevalência da interação não barorreflexa durante a postura supina e não revelaram diferenças significativas entre os grupos. Além disso, deve ser destacado que independentemente da postura (supina ou ortostática) ou grupos estudados, a via de *feedforward* é ativa na maioria dos indivíduos. Esses achados podem explicar a divergência nos resultados obtidos pelos métodos tradicionais  $\alpha_{SEQ}$  e  $\alpha_{LF}$ . A não utilização da via de *feedforward* pode ter superestimado o envolvimento dos mecanismos barorreflexos em governar as interações entre RR e PAS, principalmente durante a postura supina. Assim,



esses resultados confirmam os achados de estudos prévios (13, 21) ressaltando a importância de considerar a causalidade em estudos que se objetiva quantificar o ganho barorreflexo espontâneo.

O presente estudo é extremamente relevante no sentido de elucidar alguns aspectos do sistema nervoso autonômico em mulheres com SFM. A hiperatividade simpática, existente em pacientes com SFM,(4, 8, 12) tem sido referida como decorrente de aumento primário no *drive* simpático central. Essa inferência se deve ao fato das análises empregadas não revelarem ineficiência da modulação inibitória exercida por barorreceptores arteriais. Entretanto, os resultados encontrados permitem levantar a hipótese de comprometimento da via aferente barorreceptora em restringir a atividade simpática. Assim, essa questão deve ser investigada levando em consideração o fato de que a relação entre a atividade barorreceptora e a atividade simpática é bilateral, ou seja, não somente o estímulo barorreflexo pode restringir a atividade simpática, mas também um aumento reflexo da atividade simpática pode reduzir o ganho barorreflexo (15). Dessa forma, a hiperatividade simpática central também pode ter contribuído para a redução da função barorreflexa observada nas mulheres com SFM no presente estudo.

Apesar de não ser possível afirmar que a redução na SBR é responsável pela hiperatividade simpática em mulheres com SFM, esse estudo tem importante implicação clínica, considerando o risco de hipertensão nessa população. Estudos referem que a dor crônica está associada a maior prevalência de hipertensão (3, 14). Além disso, Ducher et al. (7) encontraram que baixa SBR foi preditor consistente para o aumento da PAS em 5 anos de acompanhamento. Ressalta-se ainda que no estudo de Dauphinot et al. (6), foi

observado que maior SBR está associada a menor risco de hipertensão diurna, sugerindo que o aumento da SBR pode representar meta intermediária à ser considerada na prevenção da hipertensão. Assim, os achados do presente estudo chamam à atenção para o risco de hipertensão em indivíduos com SFM, o que deve ser abordado em estudos futuros.

A partir dos resultados obtidos no presente estudo, concluímos que o método *model-based causal closed-loop* permitiu obter informações sobre o controle autonômico cardiovascular, complementares aos índices tradicionais baseados nos domínios do tempo e da frequência, revelando redução da função barorreflexa em pacientes com SFM em relação ao grupo saudável em repouso e frente ao estímulo ortostático.

### **Apoio financeiro**

Esse estudo foi apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo nº 2011/22122-5 e pelo Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo nº 308348/2009-5 e 307187/2013-6 (E. Silva). A. R. Zamunér recebeu uma bolsa de doutorado “sandwich”, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), processo BEX 12833/13-4.

## REFERÊNCIAS

1. **Baselli G, Cerutti S, Badilini F, Biancardi L, Porta A, Pagani M, Lombardi F, Rimoldi O, Furlan R, Malliani.** A Model for the assessment of heart period and arterial pressure variability interactions and of respiration influences. *Med Biol Eng Comput* 32: 143-152, 1994.
2. **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* 3: S79-S81, 1985.
3. **Bruehl S, Chung OY, Jirjis JN, Biridepalli S.** Prevalence of clinical hypertension in patients with chronic pain compared to nonpain general medical patients. *Clin J Pain* 21: 147-153, 2005.
4. **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* 29: 217-227, 2000.
5. **Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P.** International Physical Activity Questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 35(8): 1381-1395, 2003.
6. **Dauphinot V, Kossovsky MP, Gueyffier F, Pichot V, Gosse P, Roche F, Barthelemy JC.** Impaired baroreflex sensitivity and the risks of new-onset ambulatory hypertension, in an elderly population-based study. *Int J Cardiol* 168: 4010-4014, 2013.
7. **Ducher M, Fauvel JP, Cerutti C.** Risk profile in hypertension genesis: A five-year follow-up study. *Am J Hypertens* 19: 775-780, 2006.
8. **Furlan R, Colombo S, Perego F, Atzeni F, Diana A, Barbic F, Porta A, Pace F, Malliani A, Sarzi-Puttini P.** Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 32: 1787-1793, 2005.
9. **Granger CWJ.** Testing for causality. A personal viewpoint. *Journal of Economic Dynamics and Control* 2: 329-352, 1980.
10. **Magagnin V, Bassani T, Bari V, Turiel M, Maestri R, Pinna GD, Porta A.** Non-stationarities significantly distort short-term spectral, symbolic and entropy heart rate variability indices. *Physiol Meas* 32: 1775-1786, 2011.
11. **Martinez-Lavin M, Hermosillo AG.** Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum* 29: 197-199, 2000.

12. **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* 41: 1966-1971, 1998.
13. **Nollo G, Faes L, Porta A, Antolini R, Ravelli F.** Exploring directionality in spontaneous heart period and systolic pressure variability interactions in humans: implications in the evaluation of baroreflex gain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H1777-H1785, 2005.
14. **Olsen RB, Bruehl S, Nielsen CS, Rosseland LA, Eggen AE, Stubhaug A.** Hypertension prevalence and diminished blood pressure-related hypoalgesia in individuals reporting chronic pain in a general population: the Tromso study. *Pain* 154: 257-262, 2013.
15. **Pagani M, Pizzinelli P, Bergamaschi M, Malliani A.** A positive feedback sympathetic pressor reflex during stretch of the thoracic aorta in conscious dogs. *Circ Res* 50: 125-132, 1982.
16. **Pagani M, Somers V, Furlan R, Dell'Orto S, Conway J, Baselli G, Cerutti S, Sleight P, Malliani.** A Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension* 12: 600-610, 1988.
17. **Porta A, Bari V, Bassani T, Marchi A, Pistuddi V, Ranucci M.** 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 (1985)* 115: 1032-1042, 2013.
18. **Porta A, Bassani T, Bari V, Pinna GD, Maestri R, Guzzetti S.** Accounting for respiration is necessary to reliably infer Granger causality from cardiovascular variability series. *IEEE Trans Biomed Eng* 59: 832-841, 2012.
19. **Porta A, Castiglioni P, Bari V, Bassani T, Marchi A, Cividjian A, Quintin L, Di Rienzo.** M K-nearest-neighbor conditional entropy approach for the assessment of the short-term complexity of cardiovascular control. *Physiol Meas* 34: 17-33, 2013.
20. **Porta A, Castiglioni P, Di Rienzo M, Bassani T, Bari V, Faes L, Nollo G, Cividjan A, Quintin L.** Cardiovascular control and time domain Granger causality: insights from selective autonomic blockade. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 371: 20120161, 2013.
21. **Porta A, Catai AM, Takahashi AC, Magagnin V, Bassani T, Tobaldini E, van de BP, Montano N.** Causal relationships between heart period and systolic arterial pressure during graded head-up tilt. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 300: R378-R386, 2011.
22. **Porta A, Faes L, Bari V, Marchi A, Bassani T, Nollo G, Perseguini NM, Milan J, Minatel V, Borghi-Silva A, Takahashi AC, Catai AM.**

Effect of age on complexity and causality of the cardiovascular control: comparison between model-based and model-free approaches. *PLoS One* 9: e89463, 2014.

23. **Reyes del Paso GA, Garrido S, Pulgar A, Duschek S.** Autonomic cardiovascular control and responses to experimental pain stimulation in fibromyalgia syndrome. *J Psychosom Res* 70: 125-134, 2011.
24. **Reyes del Paso GA, Garrido S, Pulgar A, Martin-Vazquez M, Duschek S.** Aberrances in autonomic cardiovascular regulation in fibromyalgia syndrome and their relevance for clinical pain reports. *Psychosom Med* 72: 462-470, 2010.
25. **Soderstrom T, Stoica P.** *System Identification*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1988.
26. **Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P.** The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 33: 160-172, 1990.

## 5. ESTUDO III

(Versão em português apresentada nas normas da revista submetida)

---

### **EFEITOS DE UM PROGRAMA DE HIDROTERAPIA NAS DINÂMICAS SIMBÓLICAS E DE COMPLEXIDADE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E NA CAPACIDADE AERÓBIA EM MULHERES COM SÍNDROME FIBROMIÁLGICA**

**Autores:** Antonio R Zamunér, Carolina P Andrade, Meire Forti, Mariana Arias Avila, Andrea Marchi, Juliana Milan, Aparecida M Catai, Alberto Porta, Ester da Silva.

**Periódico:** Artigo aceito na revista Clinical and Experimental Rheumatology (Fator de impacto: 2.973) – ANEXO 2.

## RESUMO

**Objetivos.** Avaliar a dinâmica não linear da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em mulheres com síndrome fibromiálgica (SFM), bem como os efeitos de um programa de hidroterapia nos sintomas, capacidade aeróbia e controle autonômico cardíaco.

**Métodos.** Vinte mulheres com SFM e 20 mulheres saudáveis controle (GC) foram comparadas na linha de base. O grupo com SFM foi submetido a um programa de hidroterapia 2 vezes por semana durante 16 semanas. As avaliações na linha de base e após o tratamento incluíram avaliação dos níveis de dor, número de *tender points* ativos, limiar de dor à pressão, impacto da SFM na qualidade de vida, teste de esforço cardiopulmonar em cicloergômetro e registro dos intervalos RR nas posturas supina e ortostática. A VFC foi analisada por métodos lineares e não lineares.

**Resultados.** O grupo SFM apresentou maiores índices relacionados à modulação simpática cardíaca (BF/AF e 0V%;  $P < 0,05$ ), menores índices relacionados à modulação vagal cardíaca (AF, AFun, 2VS% e 2VD%,  $P < 0,05$ ) e menor complexidade (ES e IC,  $P < 0,05$ ) da VFC na postura supina do que o grupo GC. Somente o GC apresentou redução dos índices de complexidade (ES e IC,  $P < 0,05$ ) da VFC durante o estímulo ortostático. Após o programa de hidroterapia de 16 semanas, o grupo SFM aumentou a capacidade funcional aeróbia ( $VO_{2PICO}$  e  $VO_{2LAV}$ ,  $P < 0,05$ ), reduziu a modulação simpática cardíaca (BF/AF e 0V%,  $P < 0,05$ ) e aumentou a modulação vagal cardíaca (AF, AFun, 2VS% e 2VD%,  $P < 0,05$ ) e a complexidade da dinâmica da VFC (ES e IC,  $P < 0,05$ ) em supino. Além disso, o grupo SFM melhorou o ajuste autonômico cardíaco ao estímulo ortostático. Foram observadas associações significativas entre a magnitude da melhora na dinâmica não linear da VFC em supino e a melhora na dor e no impacto da SFM na qualidade de vida.

**Conclusão.** Um programa de hidroterapia de 16 semanas mostrou ser efetivo em melhorar os sintomas, a capacidade funcional aeróbia e o controle autonômico cardíaco em mulheres com SFM. A melhora na dinâmica não linear da VFC se associou com a melhora da dor e do impacto da SFM na qualidade de vida.

**Palavras chave:** Fibromialgia, hidroterapia, controle da frequência cardíaca, sistema nervoso autonômico, teste de esforço, fisioterapia.

## INTRODUÇÃO

A síndrome fibromiálgica (SFM) é uma patologia multifatorial, caracterizada por dor crônica generalizada, rigidez, tensão e sensibilidade exacerbada em 18 pontos específicos denominados *tender points* (1). Embora a etiologia e fisiopatologia da SFM ainda sejam desconhecidas, alguns estudos têm sugerido que uma disfunção no sistema nervoso autonômico (SNA) pode desempenhar um papel importante e explicar a sintomatologia e algumas das alterações físicas e psicológicas comuns em pacientes com SFM (2).

Assim, disfunções relacionadas ao SNA têm sido relatadas em pacientes com SFM, tais como aumento global da atividade simpática cardiovascular em repouso, limitada retirada vagal durante o estímulo ortostático e baixa tolerância ortostática (3).

O controle autonômico cardíaco na SFM tem sido estudado através da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) (3-6), predominantemente por meio de métodos lineares. Contudo, ainda não está elucidada a relação entre os índices da VFC e as características clínicas da SFM. Tem sido referido que a modulação autonômica da frequência cardíaca (FC) apresenta dinâmica não linear, difícil de ser adequadamente descrita pelos métodos lineares (7). Nesse sentido, análises não lineares da dinâmica da FC têm sido propostas visando obter informações complementares sobre os mecanismos de regulação cardíaca e até prever uma situação patológica e/ou depressão global do organismo (8-11).

Outro fator importante e que deve ser destacado é que pacientes com SFM apresentam uma redução do nível de capacidade funcional aeróbia (12), o que pode ser atribuído ao fato dos sintomas, principalmente dor e fadiga,



limitarem a capacidade de realização de atividade física. Assim, dentre os diversos métodos e técnicas de tratamento disponíveis para a SFM, a hidroterapia tem sido uma das mais recomendadas e percebidas como efetivas pelos pacientes (13-15). Latorre et al. (16) mencionam que um programa de exercícios, combinando exercícios em meio aquático e solo, realizado durante 24 semanas, foi eficaz em reduzir dor, impacto da síndrome e melhorar a capacidade funcional em mulheres com SFM. Além disso, um programa de exercício realizado em piscina durante 12 semanas para pacientes com artrite reumatoide se mostrou eficaz em aumentar os índices da VFC relacionados à modulação vagal cardíaca em repouso (17).

Em nosso conhecimento, nenhum estudo avaliou os efeitos da hidroterapia no controle autonômico cardíaco em pacientes com SFM e sua relação com os sintomas. Considerando o importante papel atribuído ao SNA na SFM, é relevante elucidar se a melhora do controle autonômico cardíaco correlaciona-se com a melhora dos sintomas.

Assim, o presente estudo teve como objetivo testar a hipótese de que mulheres com SFM apresentam alteração na dinâmica não linear da VFC e que um programa de hidroterapia de 16 semanas promoverá melhora dos sintomas, da capacidade funcional aeróbia e do controle autonômico cardíaco, sendo este associado à melhora clínica.

## MÉTODOS

### *Participantes*

Vinte mulheres com diagnóstico clínico de SFM foram incluídas e completaram todas as etapas do estudo. O diagnóstico de SFM foi realizado por um médico reumatologista segundo os critérios estabelecidos pelo *American College of Rheumatology* (18). Considerando que não constam na literatura valores de normalidade para os índices não lineares da VFC utilizados no presente estudo, foi triado um grupo controle (GC) composto por 20 mulheres saudáveis, pareadas ao grupo SFM por idade, índice de massa corporal e nível de atividade física (19).

Para atender aos critérios de inclusão, as voluntárias não poderiam ter histórico de quaisquer doenças cardiovasculares, respiratórias ou metabólicas, inflamação como causa de dor, disfunção neurológica ou dificuldades na compreensão das orientações sobre os procedimentos experimentais. As voluntárias também não poderiam ser fumantes, nem realizar atividade física regular ou fazer uso contínuo de drogas ou álcool. As participantes não poderiam ser usuárias de qualquer medicamento psicotrópico ou outro medicamento conhecido por alterar a atividade autonômica há no mínimo quatro semanas antes do estudo, incluindo drogas anti-hipertensivas, calmantes ou antidepressivos. O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki, foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (parecer número 112.508) e encontra-se registrado no ClinicalTrial.gov sob número NTC01839305. Todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

As participantes foram submetidas a uma entrevista inicial, na qual foram avaliados os critérios de seleção da amostra, e aquelas elegíveis para o estudo foram convidadas a participar. As participantes do grupo SFM foram avaliadas na linha de base e após um programa de 16 semanas de hidroterapia (Pós16).

### ***Procedimentos experimentais***

Todos os experimentos foram conduzidos no período da manhã (entre 08:00 e 12:00 h) visando minimizar as variações circadianas. A temperatura da sala foi mantida em 22°C e a umidade relativa do ar entre 40% e 60%. As participantes foram familiarizadas com o protocolo experimental e foram instruídas a se absterem de qualquer tipo de bebida estimulante (café, chá, refrigerantes) e alcoólica nas 24 h precedentes às avaliações, e a realizarem uma refeição leve no mínimo duas horas antes do teste. Visando evitar qualquer fadiga residual, as participantes foram solicitadas a não realizar atividade física vigorosa no mínimo 72 h antes das avaliações.

### ***Registro dos intervalos R-R***

Antes do início do registro dos intervalos R-R (RR), as voluntárias permaneceram em repouso por aproximadamente 20 min para que houvesse estabilização da FC em valores basais. Em seguida, os RR foram coletados por um período de 15 min na postura supina e 15 min na postura ortostática realizada de modo ativo (i.e., as participantes passaram da postura supina para ortostática ativamente) com respiração espontânea. Os 5 min iniciais da postura ortostática não foram considerados para análise por conter artefatos decorrentes da transição postural.

Os dados foram coletados usando um monitor de FC e uma cinta com transmissor codificado, colocada na região do tórax, na altura do 5º espaço

intercostal (Polar Advanced RS800CX, Polar Electro Co.Ltda. Kempele, Finland). O frequencímetro tem incorporado um microprocessador para detectar instantaneamente a despolarização ventricular, correspondendo à onda R do eletrocardiograma (ECG), com frequência de amostragem de 1000 Hz e resolução temporal de um milissegundo, calculando a FC instantaneamente e armazenando os RR (20). Após a transferência dos dados para o computador, a série de RR foi analisada e qualquer interferência foi observada.

As participantes que apresentassem frequência respiratória abaixo de 9 rpm (0.15 Hz) seriam excluídas, garantindo portanto, que não houvesse influência da respiração na banda de baixa frequência (BF, 0,04-0,15 Hz) (21). As participantes foram solicitadas a não conversar ou se movimentar, evitando alterações e artefatos na coleta dos RR.

### ***Análise da VFC***

A VFC foi analisada utilizando métodos lineares e não lineares. Para todas as participantes foi selecionado um trecho de 256 batimentos consecutivos com maior estabilidade na série temporal de intervalos RR para análise (21).

### ***Análises lineares***

A análise espectral foi realizada através de um modelo autorregressivo aplicado ao trecho da série temporal de intervalos RR previamente selecionado. Os parâmetros do processo autorregressivo foram estimados pelo algoritmo de Levinson-Durbin (22). A ordem do modelo variou entre 12 e 18 e foi otimizada de acordo com o critério de informação de Akaike (23). Os componentes espectrais foram obtidos nas bandas de BF (0,04-0,15 Hz) e alta

frequência (AF, 0,15-0,4 Hz) em unidades absolutas ( $\text{ms}^2$ ). Unidades normalizadas foram computadas dividindo a potência absoluta dos componentes de BF ou AF pela potência total menos o componente de muito baixa frequência (0,003-0,04 Hz) e multiplicando essa razão por 100. Considerando que a banda de BF é modulada pelo SNA simpático e parassimpático (com predominância simpática), e a banda de AF está relacionada ao controle vagal, a razão BF/AF foi calculada para avaliar o equilíbrio simpatovagal (21).

### ***Análises não lineares***

Os métodos não lineares utilizados no presente estudo compreenderam a análise simbólica (24), a entropia de Shannon (ES) (24) e a entropia condicional corrigida (25).

Na análise simbólica, a série completa dos intervalos RR (ou seja, 256 batimentos) é distribuída uniformemente em 6 níveis e cada batimento recebe um símbolo (de 0 a 5). Em seguida, os padrões (sequências de 3 símbolos) são construídos a partir da sequência de símbolos e agrupados em 4 famílias referidas como 1) padrões sem variação (0V), 2) padrões com uma variação (1V), 3) padrões com duas variações similares (2VS), e 4) padrões com duas variações diferentes (2VD). A porcentagem de aparecimento de cada família foi calculada considerando que estudos anteriores (9,24,26) encontraram que o índice 0V% representa a modulação autonômica cardíaca simpática, o índice 1V% representa simultaneamente a modulação autonômica cardíaca vagal e simpática, e os índices 2VS% e 2VD% representam a modulação cardíaca vagal.

A ES e a entropia condicional corrigida refletem a complexidade da série temporal dos intervalos RR (24,25). A ES é uma medida da complexidade da distribuição dos padrões (sequências de três símbolos) obtidos na série temporal RR. A presença de picos (relevante para padrões detectados mais frequentemente) ou vales (relevante para padrões ausentes ou detectados menos frequentemente) na distribuição dos padrões determina a redução da ES. Por outro lado, a ES máxima é obtida quando os padrões são identicamente distribuídos (24).

A entropia condicional corrigida fornece uma medida de complexidade da relação dinâmica entre padrões que se seguem. No presente estudo foi utilizado o índice de complexidade (IC) fornecido pela entropia condicional corrigida. O valor do índice é 0 se os padrões da série temporal RR for completamente regular (previsível). Entretanto, valores máximos para o IC são obtidos quando não há relação entre os padrões que se seguem, ou seja, quando os padrões da série temporal são completamente aleatórios. Assim, quanto maior o índice, maior a complexidade e menor a regularidade (25).

### ***Teste de esforço cardiopulmonar***

O teste de esforço cardiopulmonar (TECP) foi realizado em cicloergômetro com frenagem eletromagnética (Quinton Corival 400, Seattle, WA, USA). As participantes foram instruídas a não realizar contração isométrica ao segurar no guidão, e a manterem a cadência de pedaladas a 60 rpm. O TECP consistiu de um protocolo contínuo do tipo rampa, compreendendo 1 min pré-teste em repouso sentado no cicloergômetro, seguido por um período de aquecimento de 4 min a 4 W e incrementos de potência até a exaustão física, a qual correspondeu ao momento em que as

participantes fossem incapazes de manter as rotações em 60 rpm ou apresentassem sintomas limitantes (i.e., dor, náuseas, vertigem) ou fadiga respiratória. Os incrementos de potência foram determinados para cada participante de acordo com a fórmula proposta por Wasserman et al. (27):  
Potência (W) = [(estatura – idade) x 14] – [150 + (6 x massa corporal)]/100.

Durante o TECP, o ECG e a FC foram registrados continuamente (Welch Allyn CardioPerfect Workstation, Skaneateles Falls, NY). As variáveis ventilatórias e metabólicas foram obtidas respiração a respiração por meio de sistema de medidas de gases expirados (CPX/D, Medical Graphics, St Paul, MN), o qual foi calibrado antes de cada teste. Após obtenção das variáveis ventilatórias e metabólicas, a capacidade aeróbia foi avaliada considerando os dados de potência (W),  $\text{VO}_2$  relativo ( $\text{mL.kg.min}^{-1}$ ) e FC (bpm) obtidos no pico do exercício e no primeiro limiar de anaerobiose ventilatório (LAV). Três pesquisadores cegados determinaram o LAV utilizando o método da análise visual gráfica para estimar o aumento desproporcional nas variáveis ventilatórias e metabólicas durante o exercício dinâmico incremental. O critério adotado foi a perda do paralelismo entre a produção de dióxido de carbono ( $\text{VCO}_2$ ) e o  $\text{VO}_2$  (28,29).

### ***Características clínicas***

Visando estudar algumas características clínicas na linha de base e Pós16, foi avaliada a intensidade da dor, o número de *tender points* ativos, o limiar de dor à pressão (LDP) e o impacto da fibromialgia na qualidade de vida. Essas avaliações foram conduzidas por um pesquisador cego ao protocolo experimental, porém com treinamento para aplicação e utilização dos instrumentos.

A intensidade da dor foi avaliada pela escala visual analógica (EVA) variando de 0 (sem dor) a 100 mm (pior dor possível). O LDP foi determinado nos 18 *tender points* descritos por Wolfe et al. (18), utilizando 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 kg de pressão (18). A média do LDP medido nos 18 *tender points* foi considerada para análise.

O impacto da fibromialgia na qualidade de vida foi avaliado pelo Questionário sobre Impacto da Fibromialgia (QIF) (30). A pontuação desse questionário varia de 0 a 100, e quanto maior a pontuação, maior o impacto da SFM na qualidade de vida dos indivíduos.

### ***Programa de Tratamento de Hidroterapia***

O programa de hidroterapia compreendeu 32 sessões de 45 min de exercícios realizados 2 vezes por semana durante 16 semanas em uma piscina aquecida ( $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ), em ambiente fechado. As sessões foram conduzidas em grupos de até 5 participantes e foram supervisionadas por um fisioterapeuta. O programa de hidroterapia compreendeu as seguintes fases: 1) aquecimento (5 min) 2) exercícios aeróbios e resistidos (30 min), 3) alongamento (5 min) e 4) relaxamento (5 min). Os exercícios foram planejados para permitir o progresso individual, sempre respeitando os limites de dor e fadiga das voluntárias. A percepção subjetiva do esforço (PSE) foi avaliada pela escala CR-10 de Borg (31) variando de 1 (muito fraco) à 2 (fraco) durante os exercícios de alongamento, enquanto durante os exercícios aeróbios variou entre 7 (forte) à 10 (muito, muito forte). Os valores médios da FC durante o programa variaram entre 50% a 80% da FC obtida no pico do TECP.



### **Análise Estatística**

A normalidade dos dados e a homogeneidade de variância foram testadas pelos testes de Shapiro-Wilk e de Levene, respectivamente. Uma análise de variância (ANOVA) *two-way* com design misto (um fator de repetição) foi aplicada para verificar as diferenças entre os grupos GC e SFM na linha de base nas posturas supina e ortostática. Uma ANOVA medidas repetidas *two-way* (dois fatores de repetição) foi utilizada para avaliar os efeitos da hidroterapia no controle autonômico cardíaco das voluntárias com SFM frente ao estímulo ortostático. O teste T de Student para amostras independentes foi utilizado para avaliar as diferenças entre o GC e o grupo SFM para as variáveis obtidas durante o TECP na linha de base. A associação entre as mudanças nos índices de VFC e as mudanças nas 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 (32). 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 (33). Para todos os procedimentos estatísticos o nível de significância foi estabelecido em 5%. A análise estatística foi realizada por meio do *software* SPSS (v 20; IBM Corporation, Armonk, NY).

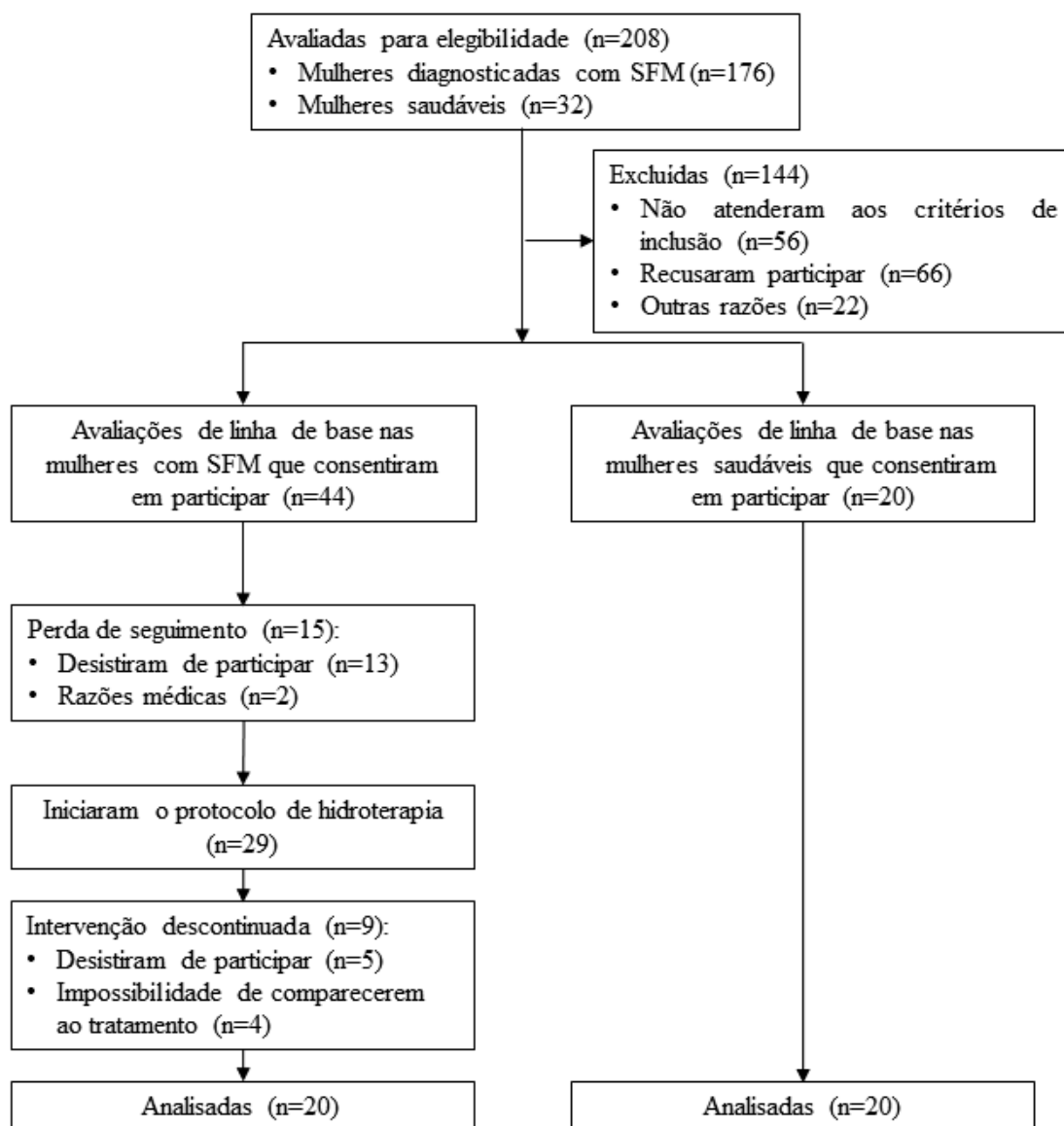
O cálculo do tamanho amostral foi baseado em um estudo piloto, considerando as variáveis de desfecho AFun, BF/AF, 0V%, 2VD%, ES e IC. O menor tamanho de efeito (0,70) foi obtido para a variável razão BF/AF. Uma amostra de 12 indivíduos por grupo foi sugerida com um nível de significância de 5% e um *power* de 90%.

## RESULTADOS

### ***Características e fluxograma dos participantes no estudo***

Cento e setenta e seis mulheres com diagnóstico clínico de SFM foram recrutadas na comunidade local através da divulgação da pesquisa por panfletos distribuídos nas dependências da universidade, clínicas reumatológicas e ortopédicas, e também através da nossa base de dados de pacientes com SFM. Dessas, 29 foram elegíveis e concordaram em participar sendo que 20 participantes completaram o estudo. O fluxograma dos participantes durante o estudo está apresentado na figura 1.

Os dados referentes às variáveis demográficas, hemodinâmica e respiratória encontram-se apresentadas na tabela 1. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos para nenhuma das variáveis estudadas.



**Fig. 1.** Fluxograma dos participantes ao longo do estudo. SFM: síndrome fibromiálgica.

**Tabela 1.** Variáveis demográficas, hemodinâmica e respiratória em repouso dos grupos controle (GC) e com síndrome fibromiálgica (SFM). Dados expressos em média  $\pm$  desvio padrão.

	GC (n = 20)	SFM (n = 20)	p
Idade (anos)	46 $\pm$ 7	49 $\pm$ 6	0,19
Índice de massa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	24,7 $\pm$ 3,0	26,1 $\pm$ 3,9	0,21
Escolaridade (anos)	12 $\pm$ 3	11 $\pm$ 3	0,94
Tempo de doença (anos)	-	8 $\pm$ 4,6	-
Frequência cardíaca (bpm)	67 $\pm$ 7	72 $\pm$ 2	0,41
Pressão arterial sistólica (mmHg)	119 $\pm$ 8	117 $\pm$ 7	0,51
Pressão arterial diastólica (mmHg)	71 $\pm$ 7	75 $\pm$ 6	0,07
Frequência respiratória (ciclos/min)	16 $\pm$ 2	16 $\pm$ 4	0,43

### ***Índices lineares e não lineares da VFC***

Na tabela 2 estão apresentados os valores referentes aos índices das análises lineares e não lineares da VFC dos grupos GC e SFM avaliados na linha de base.

Foi observada interação significativa grupo  $\times$  postura somente para os índices ES ( $F = 5,38$ ;  $p < 0,05$ ) e IC ( $F = 4,75$ ;  $p < 0,05$ ). As análises de comparações múltiplas demonstraram que o grupo SFM apresentou menor ES ( $p = 0,01$ ) e IC ( $p = 0,04$ ) na postura supina comparado ao GC (Tabela 2). Na análise intragrupo, o GC apresentou redução significativa dos índices ES ( $p = 0,002$ ) e IC ( $p = 0,04$ ) durante o ortostatismo, o que não foi observado no grupo SFM.

Efeito principal significativo de postura foi observado para os índices  $\mu$ RR ( $F = 69,86$ ;  $p < 0,0001$ ), AF ( $F = 11,06$ ;  $p < 0,01$ ), AFun ( $F = 28,94$ ;  $p < 0,0001$ ), BF/AF ( $F = 25,65$ ;  $p < 0,0001$ ), 0V% ( $F = 33,48$ ;  $p < 0,0001$ ), 2VS% ( $F$

= 12,16;  $p = 0,001$ ) e 2VD% ( $F = 17,64$ ;  $p < 0,0001$ ). Independentemente do grupo, na postura ortostática foram observados menores valores para os índices  $\mu_{RR}$ , AF, AFun, 2VS% e 2VD%, e maiores valores para os índices BF/AF e 0V em relação à postura supina ( $p < 0,05$ ).

Efeito principal de grupo foi observado para os índices  $\mu_{RR}$  ( $F = 9,75$ ;  $p < 0,01$ ),  $\sigma^2_{RR}$  ( $F = 10,64$ ;  $p < 0,01$ ), AF ( $F = 9,97$ ;  $p < 0,01$ ), AFun ( $F = 15,97$ ;  $p < 0,0001$ ), BF/AF ( $F = 19,28$ ;  $p < 0,0001$ ), 0V% ( $F = 9,08$ ;  $p = 0,01$ ) e 2VS% ( $F = 9,11$ ;  $p = 0,01$ ). Independentemente da postura, o grupo SFM apresentou menores valores de  $\mu_{RR}$ ,  $\sigma^2_{RR}$ , AF, AFun e 2VS%, e maiores valores para os índices BF/AF e 0V% comparado ao GC ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 2.** Análises da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) do grupo controle (GC) e do grupo com síndrome fibromiálgica (SFM) na linha de base. Dados expressos em média  $\pm$  desvio padrão.

	GC		SFM		G	P	I
	Linha de base		Linha de base				
	SUP	ORTO	SUP	ORTO			
<b>Análises lineares</b>							
$\mu_{RR}$ (ms)	899,4 $\pm$ 22,9	810,1 $\pm$ 23,8	805,4 $\pm$ 23,2	709,5 $\pm$ 23,6	< 0,01	< 0,0001	ns
$\sigma^2_{RR}$ (ms <sup>2</sup> )	1505,5 $\pm$ 346,1	1338,9 $\pm$ 263,8	475,4 $\pm$ 113,2	354,7 $\pm$ 103,5	< 0,01	ns	ns
AF (ms <sup>2</sup> )	508,2 $\pm$ 141,8	281,8 $\pm$ 75,7	89,2 $\pm$ 19,1	30,0 $\pm$ 6,4	< 0,01	< 0,01	ns
AFun (%)	55,4 $\pm$ 3,3	36,9 $\pm$ 3,4	43,0 $\pm$ 3,8	23,6 $\pm$ 2,8	< 0,01	< 0,0001	ns
BF/AF	0,89 $\pm$ 0,1	2,22 $\pm$ 0,33	1,83 $\pm$ 0,31	4,35 $\pm$ 0,6	< 0,001	< 0,0001	ns
<b>Análises não lineares</b>							
<b>Análise Simbólica</b>							
0V (%)	12,7 $\pm$ 1,6	28,2 $\pm$ 3,2	22,5 $\pm$ 2,9	34,8 $\pm$ 2,3	< 0,05	< 0,05	ns
1V (%)	49,1 $\pm$ 1,4	46,8 $\pm$ 1,0	48,8 $\pm$ 1,3	46,0 $\pm$ 0,8	ns	ns	ns
2VS (%)	14,4 $\pm$ 1,2	9,9 $\pm$ 1,6	10,1 $\pm$ 1,1	6,4 $\pm$ 1,0	< 0,01	< 0,0001	ns
2VD (%)	23,7 $\pm$ 2,5	15,1 $\pm$ 1,8	18,7 $\pm$ 2,0	12,8 $\pm$ 1,6	< 0,05	0,001	ns
ES	3,80 $\pm$ 0,10 *#	3,40 $\pm$ 0,11	3,40 $\pm$ 0,10	3,4 $\pm$ 0,06	< 0,05	0,01	< 0,05
IC	1,20 $\pm$ 0,03 *#	1,02 $\pm$ 0,04	1,01 $\pm$ 0,04	0,98 $\pm$ 0,03	< 0,05	< 0,0001	< 0,05

SUP: postura supina; ORTO: postura ortostática; SFM: síndrome fibromiálgica;  $\mu_{RR}$ : média dos intervalos RR;  $\sigma^2_{RR}$ : variância dos intervalos RR; AF: componente de alta frequência da VFC expressos em unidades absolutas; AFun: componente de alta frequência da VFC expresso em unidades normalizadas; 0V: padrão sem variação; 1V: padrão com uma variação; 2VS: padrão com duas variações similares; 2VD: padrão com duas variações diferentes. ES: Entropia de Shannon; IC: índice de complexidade.

\*  $p < 0,05$  SUP GC vs ORTO GC; #  $p < 0,05$  SUP GC vs SUP SFM

Na tabela 3 estão apresentados os valores referentes aos índices das análises lineares e não lineares da VFC do grupo SFM avaliados na linha de base e após 16 semanas de hidroterapia. Foi observada interação significativa tempo x postura para as variáveis AFun ( $F = 7,35$ ;  $p = 0,01$ ), 0V% ( $F = 7,82$ ;  $p = 0,01$ ), 2VS% ( $F = 13,68$ ;  $p = 0,002$ ), 2VD% ( $F = 10,41$ ;  $p = 0,004$ ), ES ( $F = 9,60$ ;  $p = 0,006$ ) e IC ( $F = 6,56$ ;  $p = 0,02$ ). As análises de comparações múltiplas revelaram que após 16 semanas de tratamento hidroterapêutico o grupo SFM apresentou, na postura supina, aumento dos índices AFun ( $p < 0,0001$ ; tamanho de efeito = 1,19), 2VS% ( $p < 0,0001$ ; tamanho de efeito = 1,34), 2VD% ( $p = 0,001$ ; tamanho de efeito = 0,98), ES ( $p = 0,002$ ; tamanho de efeito = 1,11) e IC ( $p = 0,03$ ; tamanho de efeito = 0,94) bem como redução do índice 0V% ( $p < 0,0001$ ; tamanho de efeito = -1,18) (Tabela 3). Após o tratamento, durante o ortostatismo, o grupo SFM apresentou reduções significativas dos índices AFun ( $p = 0,001$ ), 2VS% ( $p = 0,002$ ), 2VD% ( $p = 0,006$ ), ES ( $p < 0,0001$ ) e IC ( $p < 0,0001$ ) e aumentou 0V% ( $p = 0,002$ ) em relação à postura supina, o que não havia ocorrido na avaliação da linha de base (Tabela 3).

Efeito principal significativo de tempo foi observado para as variáveis  $\mu_{RR}$  ( $F = 15,31$ ;  $p = 0,001$ ),  $\sigma^2_{RR}$  ( $F = 4,47$ ;  $p = 0,04$ ) e AF ( $F = 7,13$ ;  $p = 0,02$ ). Assim, independentemente da postura, após o tratamento foram observados maiores valores de  $\mu_{RR}$ ,  $\sigma^2_{RR}$  e AF.

**Tabela 3.** Análises da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) do grupo com síndrome fibromiálgica (SFM) na linha de base e após 16 semanas de hidroterapia (Pós16). Dados expressos em média  $\pm$  desvio padrão.

	SFM				T	P	I
	Linha de base		Pós16				
	SUP	ORTO	SUP	ORTO			
<b>Análises lineares</b>							
$\mu_{RR}$ (ms)	805,4 $\pm$ 23,2	709,5 $\pm$ 23,6	872,5 $\pm$ 22,3	813,2 $\pm$ 31,0	< 0,01	< 0,0001	ns
$\sigma^2_{RR}$ (ms <sup>2</sup> )	475,4 $\pm$ 113,2	354,7 $\pm$ 103,5	689,0 $\pm$ 105,4	551,5 $\pm$ 84,4	< 0,05	ns	ns
AF (ms <sup>2</sup> )	89,2 $\pm$ 19,1	30,0 $\pm$ 6,4	195,4 $\pm$ 46,3	66,8 $\pm$ 23,4	< 0,01	< 0,01	ns
AFun (%)	43,0 $\pm$ 3,8	23,6 $\pm$ 2,8*	59,6 $\pm$ 3,4 <sup>†</sup>	24,8 $\pm$ 4,3 <sup>#</sup>	< 0,01	< 0,0001	0,01
BF/AF	1,83 $\pm$ 0,31	4,35 $\pm$ 0,6	0,82 $\pm$ 0,13	4,41 $\pm$ 0,75	ns	< 0,0001	ns
<b>Análises não lineares</b>							
<b>Análise Simbólica</b>							
0V (%)	22,5 $\pm$ 2,9	34,8 $\pm$ 2,3*	8,1 $\pm$ 1,2 <sup>†</sup>	32,6 $\pm$ 2,4 <sup>#</sup>	< 0,001	< 0,0001	0,01
1V (%)	48,8 $\pm$ 1,3	46,0 $\pm$ 0,8	47,8 $\pm$ 1,5	47,4 $\pm$ 0,8	ns	ns	ns
2VS (%)	10,1 $\pm$ 1,1	6,4 $\pm$ 1,0*	15,9 $\pm$ 1,2 <sup>†</sup>	6,2 $\pm$ 0,7 <sup>#</sup>	< 0,01	< 0,0001	< 0,01
2VD (%)	18,7 $\pm$ 2,0	12,8 $\pm$ 1,6*	28,3 $\pm$ 2,4 <sup>†</sup>	13,7 $\pm$ 1,6 <sup>#</sup>	< 0,01	< 0,0001	< 0,01
ES	3,40 $\pm$ 0,10	3,40 $\pm$ 0,06	3,81 $\pm$ 0,06 <sup>†</sup>	3,35 $\pm$ 0,05 <sup>#</sup>	< 0,05	< 0,0001	< 0,01
IC	1,01 $\pm$ 0,04	0,98 $\pm$ 0,03	1,14 $\pm$ 0,04 <sup>†</sup>	0,94 $\pm$ 0,02 <sup>#</sup>	< 0,05	< 0,0001	< 0,05

SUP: postura supina; ORTO: postura ortostática; SFM: síndrome fibromiálgica;  $\mu_{RR}$ : média dos intervalos RR;  $\sigma^2_{RR}$ : variância dos intervalos RR; AF: componente de alta frequência da VFC expressos em unidades absolutas; AFun: componente de alta frequência da VFC expresso em unidades normalizadas; 0V: padrão sem variação; 1V: padrão com uma variação; 2VS: padrão com duas variações similares; 2VD: padrão com duas variações diferentes. ES: Entropia de Shannon; IC: índice de complexidade.

\* p < 0,05 SUP Linha de base vs ORTO Linha de base; # p < 0,05 SUP Pós16 vs ORTO Pós16; <sup>†</sup> p < 0,05 SUP Linha de base vs SUP Pós16.

Na tabela 4 estão apresentadas as variações entre as posturas supina e ortostática em relação aos índices do controle autonômico cardíaco, expressos em deltas (valores obtidos na postura ortostática menos os valores obtidos na postura supina). Após o programa hidroterapêutico foi observado um aumento significativo no delta da postura supina para ortostática para as variáveis AFun, 0V%, 2VS%, 2VD%, ES e IC.

**Tabela 4.** Variações nos índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) da postura supina (SUP) para a postura ortostática (ORTO) no grupo SFM. Dados expressos em média  $\pm$  desvio padrão.

	Linha de base $\Delta$ (ORTO – SUP)	Pós16 $\Delta$ (ORTO – SUP)	P-valor
Análises lineares			
$\mu_{RR}$ (ms)	-95,9 $\pm$ 16,9	-56,8 $\pm$ 15,0	0,07
$\sigma^2_{RR}$ (ms <sup>2</sup> )	-120,8 $\pm$ 46,4	-136,7 $\pm$ 114,6	0,89
AF (ms <sup>2</sup> )	-59,2 $\pm$ 16,4	-122,1 $\pm$ 51,3	0,23
AFun (%)	-19,4 $\pm$ 5,2	-31,8 $\pm$ 4,5	0,04
BF/AF	2,52 $\pm$ 0,67	3,41 $\pm$ 0,76	0,22
Análises não lineares			
Análise Simbólica			
0V (%)	12,3 $\pm$ 3,4	23,3 $\pm$ 2,6	0,03
1V (%)	-2,8 $\pm$ 1,6	-0,3 $\pm$ 1,7	0,37
2VS (%)	-3,7 $\pm$ 1,5	-9,2 $\pm$ 1,4	0,01
2VD (%)	-5,9 $\pm$ 1,9	-13,9 $\pm$ 2,0	0,01
ES	-0,08 $\pm$ 0,10	-0,44 $\pm$ 0,07	0,01
IC	-0,04 $\pm$ 0,04	-0,19 $\pm$ 0,04	0,03

SUP: postura supina; ORTO: postura ortostática; SFM: síndrome fibromiálgica;  $\mu_{RR}$ : média dos intervalos RR;  $\sigma^2_{RR}$ : variância dos intervalos RR; AF: componente de alta frequência da VFC expressos em unidades absolutas; AFun: componente de alta frequência da VFC expresso em unidades normalizadas; 0V: padrão sem variação; 1V: padrão com uma variação; 2VS: padrão com duas variações similares; 2VD: padrão com duas variações diferentes. ES: Entropia de Shannon; IC: índice de complexidade.

### **Teste de esforço cardiopulmonar**

Na tabela 5 estão apresentadas as variáveis obtidas no TECP. O grupo SFM apresentou menor Potência<sub>PICO</sub>, Potência<sub>LAV</sub>, VO<sub>2PICO</sub>, VO<sub>2LAV</sub>, FC<sub>PICO</sub> e FC<sub>LAV</sub> comparado ao GC. Após 16 semanas de hidroterapia foi observado um aumento significativo das variáveis Potência<sub>PICO</sub> ( $p < 0,05$ ; tamanho de efeito = 0,73), Potência<sub>LAV</sub> ( $p < 0,05$ ; tamanho de efeito = 0,72), VO<sub>2PICO</sub> ( $p < 0,05$ ; tamanho de efeito = 1,21), VO<sub>2LAV</sub> ( $p < 0,05$ ; tamanho de efeito = 0,73), FC<sub>PICO</sub> ( $p < 0,05$ ; tamanho de efeito = 0,83) e FC<sub>LAV</sub> ( $p < 0,05$ ; tamanho de efeito = 0,48).



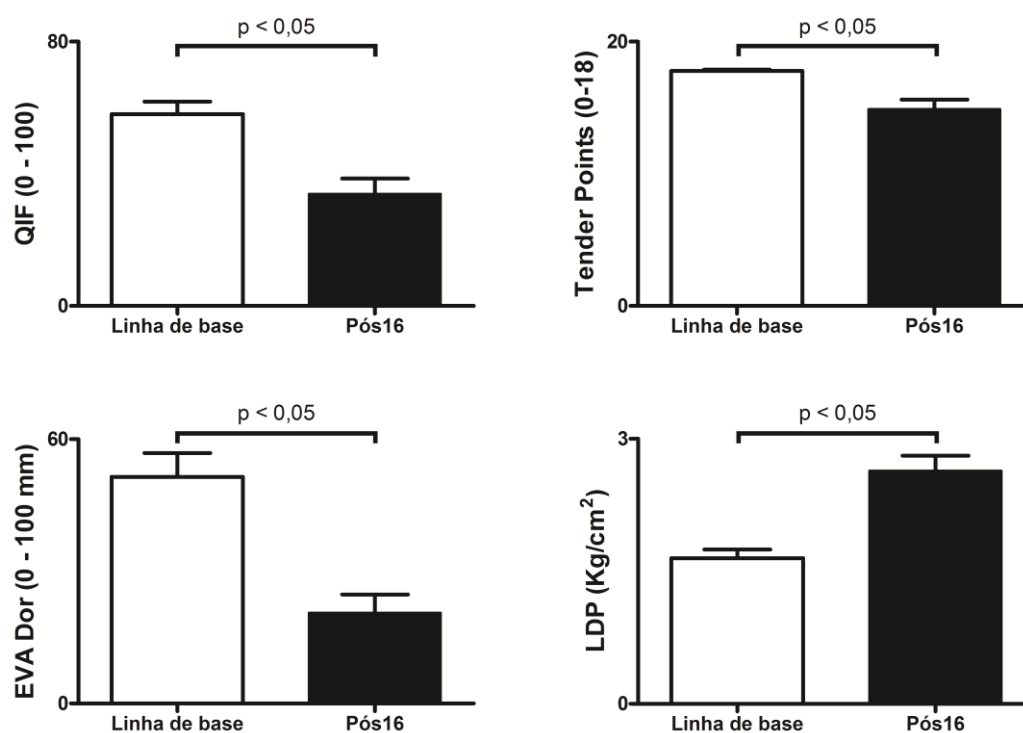
**Tabela 5.** Potência em Watts (W), consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) e frequência cardíaca (FC) no pico e no limiar de anaerobiose ventilatório (LAV) obtidos no teste de esforço cardiopulmonar. Dados expressos em média ± desvio padrão.

	GC	SFM	
	Linha de base	Linha de base	Pós16
Potência <sub>PICO</sub> (W)	103 ± 5	76 ± 5*	92 ± 5 <sup>†</sup>
Potência <sub>LAV</sub> (W)	58 ± 3	41 ± 5*	57 ± 6 <sup>†</sup>
VO <sub>2PICO</sub> (mL.kg.min <sup>-1</sup> )	19,0 ± 1,0	13,2 ± 0,5*	15,9 ± 3,3 <sup>†</sup>
VO <sub>2LAV</sub> (mL.kg.min <sup>-1</sup> )	12,2 ± 0,5	8,9 ± 0,6*	10,7 ± 0,8 <sup>†</sup>
FC <sub>PICO</sub> (bpm)	148 ± 3	131 ± 4*	145 ± 4 <sup>†</sup>
FC <sub>LAV</sub> (bpm)	118 ± 4	108 ± 3*	115 ± 4 <sup>†</sup>

\* p<0,05 Linha de base GC vs Linha de base SFM; # p<0,05 Linha de base GC vs Pós16 SFM; <sup>†</sup> p<0,05 Linha de base SFM vs Pós16 SFM.

### **Características clínicas**

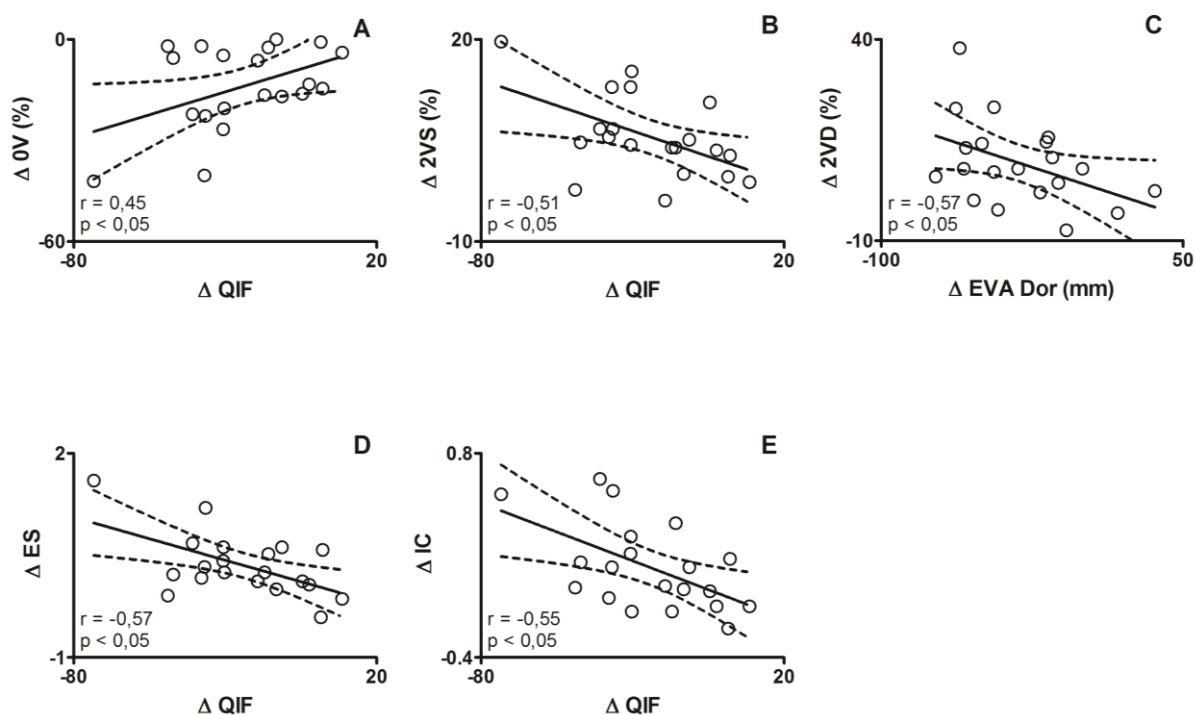
Reduções significativas na pontuação do QIF, nos números de *tender points* ativos, intensidade da dor, e aumento significativo do LDP foram observados após o período de tratamento (Fig. 2).



**Fig. 2.** Características do grupo SFM avaliadas na linha de base e após 16 semanas de hidroterapia (Pós16). QIF: Questionário sobre o Impacto da Fibromialgia; EVA: escala visual analógica; LDP: limiar de dor à pressão.

Também foram observadas correlações significativas entre a magnitude da melhora das manifestações clínicas e a magnitude da melhora nos índices do controle autonômico cardíaco avaliado na postura supina. Foi observada uma associação positiva moderada entre a redução nos valores de QIF e redução no padrão 0V% ( $\Delta$ QIF e  $\Delta$ 0V,  $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ , Fig. 3), assim como associações negativas moderadas entre reduções nos valores de QIF e aumentos nos padrões 2VS% ( $\Delta$ QIF e  $\Delta$ 2VS,  $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$ ), na ES ( $\Delta$ FIQ e  $\Delta$ SE,  $r = -0,57$ ,  $p < 0,01$ ) e IC ( $\Delta$ QIF e  $\Delta$ IC,  $r = -0,55$ ,  $p < 0,01$ , Fig. 3). Correlação negativa moderada também foi observada entre reduções na dor avaliada pela EVA e aumento no padrão 2VD% ( $\Delta$ Dor e  $\Delta$ 2VD,  $r = -0,45$ ,  $P < 0,05$ , Fig. 3).

Não foram encontradas correlações significativas entre a magnitude da melhora das manifestações clínicas e a magnitude da melhora das variáveis obtidas no TECP no pico e no LAV ( $p > 0,05$ ).



**Fig. 3.** Correlação entre os índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e características clínicas da SFM. **A**, mudanças no padrão 0V% ( $\Delta 0V$ ) da análise simbólica na postura supina e mudança na pontuação do questionário sobre impacto da fibromialgia ( $\Delta QIF$ ), **B**, mudanças no padrão 2VS% ( $\Delta 2VS$ ) da análise simbólica na postura supina e  $\Delta QIF$ , **C**, mudanças no padrão 2VD% ( $\Delta 2VD$ ) da análise simbólica na postura supina e mudanças na intensidade da dor avaliada pela escala visual analógica ( $\Delta EVA Dor$ ), **D**, mudanças na Entropia de Shannon ( $\Delta ES$ ) na postura supina e  $\Delta QIF$  e **E**, mudança no índice de complexidade ( $\Delta IC$ ) na postura supina e  $\Delta QIF$ . O delta foi definido como valores obtidos após 16 semanas de hidroterapia subtraídos pelos valores obtidos na linha de base.

## DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo foram: 1) as participantes com SFM apresentaram alterações na dinâmica não linear da VFC em relação ao GC, refletindo maior modulação simpática cardíaca, menor modulação vagal e menor complexidade da VFC na postura supina bem como limitada resposta ao estímulo ortostático, identificada pela ausência de redução dos índices de complexidade; 2) após o programa de hidroterapia de 16 semanas, o grupo SFM apresentou redução na modulação simpática cardíaca, aumento da modulação vagal cardíaca e da complexidade na dinâmica da VFC em supino, redução da complexidade ao estímulo ortostático, melhora na capacidade funcional aeróbia e melhora nos sintomas, sendo encontrada uma associação entre a magnitude da melhora na dinâmica não linear da VFC e a magnitude da melhora na dor e no impacto da SFM na qualidade de vida.

Os achados do presente estudo confirmam a hipótese de que mulheres com SFM apresentam comprometimento da dinâmica não linear da VFC. A análise simbólica utilizada no presente estudo apresenta potencial para detectar mudanças não recíprocas das modulações simpática e parassimpática cardíaca (24), diferentemente da análise espectral (34,35). Entretanto, os resultados obtidos no presente estudo foram similares aos obtidos pela análise espectral, evidenciando maior modulação simpática e menor modulação vagal cardíaca na postura supina, concordando com estudos anteriores que encontraram resultados similares em mulheres com SFM (3,5,36). Por outro lado, a ES e o IC, além de revelarem menor complexidade na dinâmica da VFC na postura supina, foram também capazes de identificar nas participantes com SFM limitada resposta ao estímulo ortostático. Isso indica que esses métodos

fornecem informações complementares àquelas obtidas através das análises espectrais e simbólicas. Esses resultados indicam que mulheres com SFM apresentam comprometimento dos mecanismos regulatórios em função da mudança de postura. Porta et al. (10) referem que a avaliação da complexidade da regulação cardiovascular pode fornecer importante informação sobre os mecanismo regulatórios. Portanto, uma redução nos índices de complexidade pode ser resultante de uma função orgânica deprimida, perda da interação entre subsistemas, ação predominante de um sistema sobre os outros e/ou importante limitação nos mecanismos regulatórios, os quais podem refletir em situações patológicas.

Após o programa de hidroterapia de 16 semanas, as participantes com SFM apresentaram melhora significativa no controle autonômico cardíaco, caracterizado por redução na modulação autonômica simpática cardíaca, aumento na modulação vagal e um aumento na complexidade da dinâmica da VFC em repouso. Além disso, a melhora no controle autonômico cardíaco na postura supina contribuiu para que houvesse melhora nas respostas do controle autonômico cardíaco ao estímulo ortostático, evitando o “efeito teto”, uma vez que a hiperatividade do sistema nervoso simpático, em pacientes com SFM, faz com que o sistema não seja capaz de responder a diferentes estressores (37). Portanto, após o tratamento as participantes com SFM responderam com um maior incremento da modulação cardíaca simpática e maior redução da modulação vagal e da complexidade da VFC durante o estímulo ortostático.

Em nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo a avaliar os efeitos da hidroterapia no controle autonômico cardíaco em mulheres com SFM. Todavia,

melhoras na função cardiovascular foram observadas em indivíduos saudáveis e com artrite reumatoide submetidos a programas de exercícios em piscina, concordando com os presentes achados. Ruoti et al. (38) encontraram que exercícios aquáticos, realizados por um período de 12 semanas em uma população de idosos saudáveis, promoveu redução da FC de repouso. Rensburg et al. (17) aplicaram um programa de exercício em piscina em indivíduos com artrite reumatoide e analisaram como medida de desfecho índices da VFC. Os autores encontraram diminuição da FC de repouso e melhora nos ajustes autonômicos durante estímulo ortostático. Os autores atribuíram a melhora ao aumento da modulação vagal.

Está bem estabelecido que o treinamento aeróbio melhora a modulação autonômica cardíaca, reduzindo o fluxo neural eferente simpático no nodo sinoatrial e promovendo aumento do controle parassimpático sobre a FC em repouso (40,41). Porém, diversos fatores podem ter contribuído para a melhora do controle autonômico cardíaco após o programa de tratamento, tais como adaptações bioquímicas, estruturais, metabólicas, hormonais e neurais (40,41).

Os efeitos das propriedades da água também devem ser considerados. Xu et al. (42) referem que 21 dias de balneoterapia (imersão em água aquecida 34-40°C) promove melhora significativa na função cardíaca de indivíduos saudáveis, refletida pela diminuição do tempo de contração isovolumétrica e do tempo de contração do ventrículo esquerdo, indicando melhora na função de bomba do ventrículo esquerdo. Os autores relatam que os mecanismos responsáveis por essas adaptações ainda precisam ser elucidados, incluindo os papéis do SNA e de fatores humorais.

Um dos principais objetivos do presente estudo foi avaliar se a magnitude da melhora clínica das mulheres com SFM está relacionada à magnitude da melhora do controle autonômico cardíaco. Assim, os resultados revelaram uma interessante associação entre a melhora da dinâmica não linear da VFC e a melhora da dor e do impacto da SFM na qualidade de vida. Esses achados indicam que as participantes que apresentaram maior redução da dor e no impacto da SFM na qualidade de vida, foram as que apresentaram maior redução da modulação simpática cardíaca, maior aumento da modulação vagal (2VS% e 2VD%) e da complexidade da dinâmica da VFC (ES e IC) em repouso na postura supina. Destaca-se ainda, que somente os índices não lineares apresentaram associação com a melhora clínica, denotando a importância na utilização desses índices na avaliação de pacientes com SFM. Apesar de não ser possível avaliar a causalidade, ou seja, se a melhora do controle autonômico cardíaco leva à melhora dos sintomas ou vice versa, esses achados são consistentes com o modelo proposto por Martinez-Lavin et al. (37), no qual a disfunção do SNA explica muitos dos sintomas comuns na SFM. Os autores propõem que a hiperatividade simpática persistente pode levar à insônia, ansiedade e dor crônica. Além disso, a hiperatividade pode resultar em dessensibilização de receptores adrenérgicos, levando à hiporreatividade do sistema nervoso simpático a fatores estressores, resultando, portanto, em fadiga e baixa tolerância ortostática.

O programa de hidroterapia também foi efetivo em melhorar a capacidade funcional aeróbia no pico do exercício e no LAV. Em consonância com esses achados, Ruoti et al. (38) reportaram aumento de 15% no  $VO_{2PICO}$  após um programa de hidroterapia em pacientes com SFM. Já Assis et al. (39)

aplicaram um programa de exercícios em piscina para pacientes com SFM e observaram que 31% dos pacientes apresentaram aumento do  $VO_{2LAV}$  e 38% dos pacientes apresentaram aumento do  $VO_{2PICO}$ . Os autores atribuem a melhora ao fato do programa de hidroterapia ter sido predominantemente aeróbio, associado aos benefícios da água. A realização de exercícios em água proporciona menor sobrecarga articular pelo empuxo (efeito de flutuação), além de resistência à realização dos exercícios, resultando em maior gasto calórico e intensificando a atividade cardiovascular (38).

Está bem documentado que o treinamento aeróbio é efetivo na melhora dos sintomas e da capacidade funcional aeróbia em pacientes com SFM (43-45). No entanto, ressalta-se que não foi encontrada associação entre a melhora clínica e a melhora da capacidade funcional aeróbia, resultados estes observados também nos estudos de Valim et al (43) e Assis et al (39). Esses achados reforçam, conforme proposto por Valim et al (43), que o tratamento de pacientes com SFM deve visar a aderência e, portanto, preconizar exercícios de baixa a moderada intensidade.

Apesar dos resultados promissores obtidos, algumas limitações do estudo devem ser mencionadas. Um ensaio clínico randomizado controlado poderia ser empregado, visando uma melhor compreensão dos efeitos da hidroterapia em importantes parâmetros ainda não estudados na SFM, tais como a variabilidade da pressão arterial, a sensibilidade barorreflexa e a atividade nervosa simpática muscular.

O presente estudo apresenta importante implicação clínica. Os resultados reforçam a importância da avaliação do controle autonômico cardíaco, principalmente por meio de métodos não lineares, em mulheres com



SFM. Assim, a avaliação da modulação autonômica cardíaca deveria ser encorajada clinicamente, como ferramenta complementar, para avaliar a efetividade de condutas terapêuticas, fornecendo *feedback* para pacientes e terapeutas de forma não invasiva, com baixo custo e fácil acesso.

Em conclusão, as mulheres com SFM apresentaram alteração da dinâmica não linear da VFC, sugerindo que a integridade da modulação autonômica cardíaca está comprometida em relação às saudáveis. O programa de hidroterapia de 16 semanas foi efetivo na melhora dos sintomas, da capacidade física e do controle autonômico cardíaco em mulheres com SFM. A correlação dos sintomas com a VFC, na SFM, sugere que a melhora dos sintomas pode ser decorrente da adaptação do controle autonômico cardíaco ao tratamento de hidroterapia.

### **Agradecimentos**

Esse estudo foi apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo nº 2011/22122-5. Os autores são gratos a Deborah Colucci Trevisan, pela importante contribuição no tratamento das voluntárias.

### **REFERÊNCIAS**

1. ABELES AM, PILLINGER MH, SOLITAR BM, ABELES M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med* 2007; 146(10):726-734.
2. BUSKILA D. Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(5):242.
3. 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(9):1787-1793.

4. 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):1966-1971.
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):217-227.
6. 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; 43:279-287.
7. SIGNORINI MG, MARCHETTI F, CERUTTI S. Applying nonlinear noise reduction in the analysis of heart rate variability. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2001; 20(2):59-68.
8. GOLDBERGER AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 1996; 347(9011):1312-1314.
9. GUZZETTI S, BORRONI E, GARBELLI PE, CERIANI E, DELLA BP, MONTANO N et al. Symbolic dynamics of heart rate variability: a probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation* 2005; 112(4):465-470.
10. PORTA A, DI RIENZO M, WESSEL N, KURTHS J. Addressing the complexity of cardiovascular regulation. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2009; 367(1892):1215-1218.
11. ZAMUNÉR AR, SILVA E, TEODORI RM, CATAI AM, MORENO MA. Autonomic modulation of heart rate in paraplegic wheelchair basketball players: Linear and nonlinear analysis. *J Sports Sci* 2013; 31(4):396-404.
12. 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(2):353-357.
13. 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.
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(2):119-130.

15. LANGHORST J, MUSIAL F, KLOSE P, HAUSER W. Efficacy of hydrotherapy in fibromyalgia syndrome--a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(9):1155-1159.
16. LATORRE PÁ, SANTOS MA, HEREDIA-JIMÉNEZ JM, DELGADO-FERNÁNDEZ M, SOTO VM, MAÑAS A et al. Effects 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, 6(Suppl79):S72-80.
17. RENSBURG DCJ, KER JA, GRANT CC, FLETCHER L. Effect of exercise on cardiac autonomic function in females with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2012; 31:1155-1162.
18. WOLFE F, SMYTHE HA, YUNUS MB, BENNETT RM, BOMBARDIER C, GOLDENBERG DL et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33(2):160-172.
19. 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(8): 1381-1395.
20. REZENDE BARBOSA MP, SILVA NT, AZEVEDO FM, PASTRE CM, VANDERLEI LC. Comparison of Polar® RS800G3™ heart rate monitor with Polar® S810i™ and electrocardiogram to obtain the series of RR intervals and analysis of heart rate variability at rest. *Clin Physiol Funct Imaging* 2014 [Epub ahead of print].
21. 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(5):1043-1065.
22. KAY SM, MARPLE SL. Spectrumanalysis: a modern perspective, *Proceedings of the IEEE* 1981; 69:1380-1418.
23. AKAIKE H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control* 1974; 19:716-723.
24. PORTA A, GUZZETTI S, MONTANO N, FURLAN R, PAGANI M, MALLIANI A et al. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng* 2001; 48(11):1282-1291.

25. PORTA A, BASELLI G, LIBERATI D, MONTANO N, COGLIATI C, GNECCHI-RUSCONE T et al. Measuring regularity by means of a corrected conditional entropy in sympathetic outflow. *Biol Cybern* 1998; 78(1):71-78.
26. GUZZETTI S, MEZZETTI S, MAGATELLI R, PORTA A, DE ANGELIS G, ROVELLI G et al. Linear and non-linear 24 h heart rate variability in chronic heart failure. *Auton Neurosci* 2000; 86(1-2):114-119.
27. WASSERMAN K, HANSEN JE, SUE DY, STRINGER WW, WHIPP BJ. *Principles of exercise testing and interpretation*. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
28. 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.
29. HIGA MN, SILVA E, NEVES VF, CATAI AM, GALLO L, JR., SILVA DE SA MF. Comparison of anaerobic threshold determined by visual and mathematical methods in healthy women. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40(4):501-508.
30. MARQUES AP, SANTOS AMB, ASSUMPÇÃO A, MATSUTANI LA, LAGE LV, PEREIRA CAB. Validation of the Brazilian Version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). *Rev Bras Reumatol*; 46(1):24-31.
31. BORG GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14(5):377-381.
32. DANCEY C, REIDY J. *Statistics without maths for psychology: using SPSS for windows*. Prentice Hall, New York, 2004.
33. COHEN J. The concepts of power analysis. In: Cohen J, editor. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 1988: 1-17.
34. BURR LR. Interpretation of normalized spectral heart rate variability indices in sleep research: a critical review. *Sleep* 2007; 30(7): 913-919.
35. AKSELROD S. Spectral analysis of fluctuations in cardiovascular parameters: a quantitative tool for the investigation of autonomic control. *Trends Pharmacol Sci* 1988; 9(1):6-9.
36. PORTA A, TOBALDINI E, GUZZETTI S, FURLAN R, MONTANO N, GNECCHI-RUSCONE T. Assessment of cardiac autonomic modulation during

graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293(1):H702-H708.

37. MARTINEZ-LAVIN M. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2007; 9(4):216.

38. RUOTI RG, TROUP JT, BERGER RA. The effects of nonswimming water exercises on older adults. *J Orthop Sports Phys Ther* 1994; 19(3):140-145.

39. ASSIS MR, SILVA LE, ALVES AMB, 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 and Rheumatism* 2006; 15:57-65.

40. ROUTLEDGE FS, CAMPBELL TS, MCFETRIDGE-DURDLE JA, BACON SL. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol* 2010; 26(6):303-312.

41. CARTER JB, BANISTER EW, BLABER AP. The effect of age and gender on heart rate variability after endurance training. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(8):1333-1340.

42. XU L, SHI R, WANG B, GENG J, ZHOU L, ZHANG Y et al. 21-day balneotherapy improves cardiopulmonary function and physical capacity of pilots. *Journal of Physical Therapy Science* 2013; 25(1):109-112.

43. VALIM V, OLIVEIRA I, SAUDA A, SILVA L, ASSIS M, BARROS NETO T et al. Aerobic fitness effects in fibromyalgia. *The Journal Rheumatology* 2003; 30(5):1160-1169.

44. BUSCH AJ, BARBER KA, OVEREND TJ, PELOSO PMJ, SCHACHTER CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Review* 2007; 4:

45. KAYO AH, PECCIN MS, SANCHES CM, TREVISANI VFM. Effectiveness of physical activity in reducing pain in patients with fibromyalgia: a blinded randomized clinical trial. *Rheumatol Int* 2012; 32:2285-2292.



## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos apresentados contribuíram com informações importantes a respeito de aspectos ainda incipientes no estudo do controle autonômico cardiovascular em mulheres com SFM.

O Estudo I revelou interessante associação entre a magnitude da ASR e a dor, consistindo em ponto de partida para encorajar a avaliação do controle autonômico cardíaco, principalmente por meio de manobras autonômicas como a MASR, como ferramenta complementar na avaliação clínica de pacientes com SFM.

O Estudo II demonstrou que a utilização de métodos causais é extremamente relevante na avaliação do controle autonômico cardiovascular, revelando que mulheres com SFM apresentam comprometimento da função barorreflexa em supino e frente ao estímulo ortostático. Assim, considerando que pacientes com SFM apresentam dois grandes fatores de risco para o desenvolvimento de hipertensão (dor crônica e disfunção barorreflexa), esse estudo tem grande relevância clínica por chamar a atenção para o risco de desenvolvimento de hipertensão arterial nessa população, o que deve ser investigado em futuros estudos.

O Estudo III, por sua vez, demonstrou que um programa de hidroterapia de 16 semanas é efetivo na melhora de sintomas, da capacidade funcional aeróbia e do controle autonômico cardíaco em mulheres com SFM. Além disso, a melhora na dinâmica não linear da VFC associou-se com a melhora do impacto da SFM na qualidade de vida e dor. Esses resultados têm grande relevância clínica e reforçam os achados do Estudo I, encorajando o uso da VFC para avaliação do controle autonômico cardíaco em pacientes com SFM.

Dessa forma, através de uma metodologia simples e de baixo custo é possível obter índices quantitativos, os quais podem fornecer informações importantes para os pacientes e terapeutas em relação ao progresso e efetividade de uma determinada terapia.

Como desdobramento do presente estudo, um ensaio clínico randomizado controlado está sendo desenvolvido visando avaliar o efeito e a duração de um programa de hidroterapia nos sintomas, função pulmonar, força muscular respiratória e controle autonômico cardiovascular de mulheres com SFM.



## **7. ATIVIDADES REALIZADAS DURANTE O DOUTORADO**

---

## 7. ATIVIDADES REALIZADAS DURANTE O DOUTORADO

Durante o período de realização do Doutorado (Março de 2011 à Fevereiro de 2015) foram desenvolvidas atividades relacionadas à outros projetos de pesquisa de responsabilidade da Profa. Dra. Ester da Silva e também ao doutorado sanduíche realizado na *Università degli Studi di Milano* sob orientação do Prof. Dr. Raffaello Furlan.

### **Atividades de responsabilidade da Profa. Dra. Ester da Silva**

Co-orientação informal da aluna de iniciação científica Meire Forti que desenvolveu de 08/2011 a 07/2012 o projeto intitulado “Avaliação da percepção subjetiva do esforço no limiar de anaerobiose ventilatório em pacientes com doença arterial coronariana”. O projeto resultou na publicação do seguinte manuscrito:

- FORTI, M.; ZAMUNÉR, A.R.; KUNZ, V.C.; SALVIATI, M.R.; NERY, T.A.G.; SILVA, E. Ratings of perceived exertion at anaerobic threshold in patients with coronary artery disease. *Fisioterapia e Pesquisa*, v. 21, p. 113-119, 2014.

Co-orientação informal da aluna de iniciação científica Meire Forti que desenvolveu de 08/2012 a 12/2012 o projeto intitulado “Influência do treinamento físico sobre a percepção subjetiva de esforço no limiar de anaerobiose ventilatório em pacientes com doença arterial coronariana”.

Co-orientação informal da aluna de mestrado Meire Forti que vem desenvolvendo desde 03/2013 o projeto de mestrado intitulado “Influências da hidroterapia sobre a função pulmonar, força muscular respiratória e mobilidade tóracoabdominal em mulheres com síndrome fibromiálgica”.

Co-orientação informal da aluna de doutorado direto Carolina Pieroni Andrade que vem desenvolvendo desde 03/2013 projeto de doutorado intitulado “Efeitos da hidroterapia sobre o sistema cardiorrespiratório e manifestações clínicas em mulheres com síndrome fibromiálgica”.

### **Atividades relacionadas ao estágio de doutorado sanduíche**

No período de Janeiro de 2014 a setembro de 2014 foi realizado o estágio de doutorado sanduíche 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:

- 1) Aprendizado e aplicação de métodos causais para avaliação do controle cardiovascular nos dados coletados no Brasil
- 2) Aprendizado e aplicação do método *Tilt-test* utilizado nos protocolos experimentais e para a investigação de síncope, pré-síncope, tonturas, palpitações relacionadas ao ortostatismo e quadros disautonômicos.
- 3) Participação no projeto: “Effects of the feet mechanical stimulation on the cardiovascular autonomic profile and the hemodynamics in patients with Parkinson’s disease”
- 4) Artigos publicados em revistas de seletiva política editorial:
  - a. BARBIC, F.; CASAZZA, G.; ZAMUNÉR, A.R.; COSTANTINO, G.; ORLANDI, M.; DIPAOLA, F.; CAPITANIO, C.; ACHENZA, S.; SHELDON, R.; FURLAN, R. Driving and Working with Syncope. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, v. 184, p. 46-52, 2014. Fator de impacto: 1.372.
  - b. DIPAOLA, F.; COSTANTINO, G.; SOLBIATI, M.; BARBIC, F.; CAPITANIO, C.; TOBALDINI, E.; BRUNETTA, E.; ZAMUNÉR, A.R.; FURLAN, R. Syncope risk stratification in the ED. *Autonomic*

Neuroscience: Basic & Clinical, v. 184, p. 17-23, 2014. Fator de impacto: 1.372.

- c. BARBIC, F.; HEUSSER, K.; MARCHI, A.; ZAMUNÉR, A.R.; GAUGER, P.; TANK, J.; DIEDRICH, A.; ROBERTSON, D.; DIPAOLA, F.; ACHENZA, S.; PORTA, A.; FURLAN, R. Cardiovascular Parameters and Neural Sympathetic Discharge Variability before Orthostatic Syncope: Role of Sympathetic Baroreflex Control to the Vessels. *Physiological Measurement (Print)*, 2015. Fator de Impacto: 1.617.
- d. ZAMUNÉR, A.R.; BARBIC, F.; DIPAOLA, F.; BULGHERONI, M.; DIANA, A.; ATZENI, F.; MARCHI, A.; SARZI-PUTTINI, P.; PORTA, A.; FURLAN, R. Relationship between sympathetic activity and pain intensity in fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology (aceito para publicação)*, 2015. Fator de impacto: 2.973.

#### **Outras publicações no período não relacionadas à tese**

1. MORENO, M.A.; PARIS, J.V.; NASCIMENTO, R.; ZAMUNÉR, A.R.; CAMARGO, T.M.; BARROS, R.M.L. Inspiratory muscle strength in subjects with tetraplegia: viability of evaluation through the measurement of maximal inspiratory pressure. *Fisioterapia em Movimento (PUCPR. Impresso)*, v. 27, p. 371-377, 2014.
2. AVILA, M.A.; CAMARGO, P.R.; RIBEIRO, I.L.; ZAMUNÉR, A.R.; SALVINI, T.F. Three-dimensional scapular motion during arm elevation is altered in women with fibromyalgia. *Clinical Biomechanics (Bristol)*, p. 815-821, 2014.
3. ZAMUNÉR, A.R.; SILVA, E. ; TEODORI, R.M.; CATAI, A.M.; MORENO, M.A. Autonomic modulation of heart rate in paraplegic wheelchair basketball players: linear and nonlinear analysis. *Journal of Sports Sciences (Print)*, v. 31, p. 396-404, 2013.
4. ZAMUNÉR, A.R.; CATAI, A.M.; MARTINS, L.E.B.; SAKABE, D.I.; SILVA, E. Identification and agreement of first turn point by mathematical analysis applied to heart rate, carbon dioxide output and electromyography. *Brazilian Journal of Physical Therapy (Impresso)*, v. 17, p. 614-622, 2013.
5. MORENO, M.A.; ZAMUNÉR, A.R.; PARIS, J.V.; TEODORI, R.M.; BARROS, R.M.L. Effects of Wheelchair Sports on the Respiratory Muscle Strength and Thoracic Mobility of Individuals with Spinal Cord Injury. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, v. 91, p. 470-477, 2012.

6. GRAETZ, J.P.; ZAMUNÉR, A.R.; MORENO, M.A. Evaluation of maximal inspiratory and sniff nasal inspiratory pressures in pre- and postoperative myocardial revascularization. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (Impresso)*, v. 27, p. 607-613, 2012.
7. KAMONSEKI, D.H.; FONSECA, C.L.; SOUZA, T.P.; ZAMUNÉR, A.R.; PEIXOTO, B.O.; YI, L.C. Efeito imediato da manipulação thrust aplicada na coluna cervical alta sobre a abertura ativa da boca: ensaio clínico randomizado. *Revista do Instituto de Ciências da Saúde (UNIP)*, v. 30, p. 277-280, 2012.
8. ZAMUNÉR, A.R.; MORENO, M.A.; CAMARGO, T.M.; GRAETZ, J.P.; REBELO, A.C.S.; TAMBURÚS, N.Y.; SILVA, E. Assessment of subjective perceived exertion at the anaerobic threshold with the Borg CR-10 Scale. *Journal of Sports Science and Medicine*, v. 10, p. 130-136, 2011.
9. ZAMUNÉR, A.R.; CUNHA, A.B.; SILVA, E.; NEGRI, A.P.; TUDELLA, E.; MORENO, M.A. The influence of motor impairment on autonomic heart rate modulation among children with cerebral palsy. *Research in Developmental Disabilities*, v. 32, p. 217-221, 2011.
10. KAMONSEKI, D.H.; ZAMUNÉR, A.R.; NARCISO, A.L.G.; PEIXOTO, B.O.; YI, L.C. Técnicas manuais para dor miofascial e ponto gatilho. *Terapia Manual*, v. 9, p. 937, 2011.
11. KAMONSEKI, D.H.; FONSECA, C.L.; ZAMUNÉR, A.R.; PEIXOTO, B.O.; YI, L.C. Efeito imediato da terapia de liberação posicional aplicada aos músculos suboccipitais na abertura ativa da boca: ensaio clínico randomizado. *Terapia Manual*, v. 9, p. 795-799, 2011.
12. Capítulo de livro publicado
  - CUNHA, A.B.; ZAMUNÉR, A.R.; MORENO, M.A.; TUDELLA, E.; SILVA, E. Variabilidade da Frequência Cardíaca em Crianças com Paralisia Cerebral. In: Luciana Vieira Castilho-Weinert; Cláudia Diehl Forti-Bellani. (Org.). *Fisioterapia em Neuropediatria: Omnipax Editora*, 2011, v., p. 163-178.



PROJETO DE PESQUISA

**Título:** INFLUÊNCIA DA HIDROTERAPIA SOBRE O CONTROLE AUTÔNOMICO  
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

SAO CARLOS, 01 de Outubro de 2012

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Assinado por:  
Daniel Vendruscolo  
(Coordenador)

**Endereço:** WASHINGTON LUIZ KM 235

**Bairro:** JARDIM GUANABARA

**CEP:** 13.565-905

**UF:** SP

**Município:** SÃO CARLOS

**Telefone:** 1633-5180

**Fax:** 1633-8180

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





*Clinical and Experimental*  
**RHEUMATOLOGY**  
*On line*

10 February 2015, h. 11:09

Article code: **CER8319 revision (20150205141958-9129)**

Title: **Effects of a hydrotherapy program on symbolic and complexity dynamics of heart rate variability and aerobic capacity in fibromyalgia patients**

Author list: **A. Zamunér, C. Pieroni Andrade, M. Forti, A. Marchi, J. Milan, A. Catai, A. Porta, E. da Silva**

Dear Mr. Antonio Roberto Zamunér,

We acknowledge with many thanks receipt of the revised version of your manuscript, and we are pleased to inform you that it was accepted for publication in *Clinical and Experimental Rheumatology*.

The article will appear in the first available issue and we will let you have the relevant galley-proof as soon as possible, kindly asking you to send it back to us by return of mail.

I look forward to hearing from you soon, and take this opportunity to send you my very best personal regards

Yours sincerely,  
Stefano Bombardieri, MD  
Editor-in- chief

**Clin Exp Rheumatol**

Via Santa Maria, 31 » 56126 Pisa (PI) - Italy

Phone +39 050 40124 - Fax +39 050 502299

Internet <http://www.clinexprheumatol.org>

Email: [manuscripts@clinexprheumatol.org](mailto:manuscripts@clinexprheumatol.org)



Before printing this message, make sure that it is necessary, the environment is in our hands

This e-mail, and any attachment, is for the intended recipient only and is confidential. If this e-mail has been misdirected, please let the sender know and delete it with any attachment, thanks. Any disclosure, copying, distribution is prohibited.