



Universidade de Évora - Escola de Saúde e Desenvolvimento Humano

Mestrado em Exercício e Saúde

Dissertação

Força, Saturação de Oxigénio Muscular, Dor e Qualidade de Vida em pacientes com Fibromialgia submetidos a condições de fadiga

Vanda de Lurdes Lapão e Silva

Orientador(es) | Pablo Tomas-Carus

Évora 2023



Universidade de Évora - Escola de Saúde e Desenvolvimento Humano

Mestrado em Exercício e Saúde

Dissertação

Força, Saturação de Oxigénio Muscular, Dor e Qualidade de Vida em pacientes com Fibromialgia submetidos a condições de fadiga

Vanda de Lurdes Lapão e Silva

Orientador(es) | Pablo Tomas-Carus

Évora 2023



A dissertação foi objeto de apreciação e discussão pública pelo seguinte júri nomeado pelo Diretor da Escola de Saúde e Desenvolvimento Humano:

Presidente | Orlando de Jesus Fernandes (Universidade de Évora)

Vogais | Pablo Tomas-Carus (Universidade de Évora) (Orientador)
Santos Domínguez (Universidade de Évora) (Arguente)

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.

Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

Madre Teresa de Calcutá

Preâmbulo

A dissertação apresentada é fruto de um trabalho multidisciplinar do qual surgiram até ao momento 3 artigos científicos publicados e 2 em processo de revisão em revistas da especialidade, tal fato prende-se com a oportunidade de contacto com este tipo de pessoas, as quais são de difícil acesso. Assim sendo, decidiu-se usar o maior número de elementos de avaliação de modo a poder recrutar o maior número de variáveis, usando um único momento de avaliação. Esta tese versa especificamente os resultados obtidos no artigo publicado em 2023 na revista "*Biomedicines*", esta revista está indexada sendo JCR Q2 em "*Biochemistry & Molecular Biology*" e Q1 em "*Medicine (miscellaneous)*", tendo um fator de impacto de **4,75**. O artigo está citado como: **Villafaina, Santos, Pablo Tomas-Carus, Vanda Silva, Ana Rodrigues Costa, Orlando Fernandes, and Jose A. Parraca. 2023. "The Behavior of Muscle Oxygen Saturation, Oxy and Deoxy Hemoglobin during a Fatigue Test in Fibromyalgia" *Biomedicines* 11, no. 1: 132.** e possui o seguinte Doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010132>.

Também como resultado deste trabalho multidisciplinar surgiram mais 2 artigos científicos publicados. O primeiro em 2021, na revista *Perspectivas Online: Biológicas & Saúde*, revista que está indexada e que tem um Fator de impacto (CiteFactor) de **1,85**. O artigo está citado como: **Clemente-Suárez, V. J; Parraca, J. A.; Silva, V. L.; Batalha, N.; Costa, A. R.; Tomas-Carus, P. (2021) Differences in peripheral vascular response of a fibromyalgia patient in a physical fatigue situation: a case control report.. *Perspectivas Online: Biológicas & Saúde*, v.11, n. 40, p. 1 – 10, 2021.** E tem o seguinte DOI: [10.25242/8868114020212466](https://doi.org/10.25242/8868114020212466).

E o segundo em 2022 publicado na revista "*Diagnostics*" esta revista está indexada sendo JCR Q2 em "*Medicine, General & Internal*", tendo um fator de impacto de **3,99**. O artigo está citado como: **Costa, A.R.; Freire, A.; Parraca, J.A.; Silva, V.; Tomas-Carus, P.; Villafaina, S. (2022). Heart Rate Variability and Salivary Biomarkers Differences between Fibromyalgia and Healthy Participants after an Exercise Fatigue Protocol: An Experimental Study. *Diagnostics* 2022, 12, 2220.** E tem o seguinte doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092220>

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todos os intervenientes no estudo pela sua colaboração, sem a qual não teria sido possível realizar a presente dissertação.

Às minhas utentes e às pessoas que se disponibilizarem para participar de forma voluntária.

A todos os professores que ao longo deste caminho me enriqueceram um pouco mais e me fizeram interpretar a importância do exercício na saúde e prevenção da doença.

A todos os meus colegas e turma com quem fui partilhando trabalhos e experiências ao longo de todo o processo.

Ao professor Pablo Tomas pela sua enorme paciência e resiliência para comigo, aos professores Santos Villafaina e Vicente Clemente pela sua enorme capacidade de trabalho e por insistirem em que eu trabalhasse na construção dos artigos científicos.

A todos os meus amigos que nunca duvidaram.

A toda a minha família que é o meu pilar nos momentos mais difíceis.

Aos meus pais, pois sem eles nada disto fazia sentido e por ter a sorte de ainda os ter comigo a assistir com orgulho e felicidade a este ato.

Não posso esquecer o meu marido, aquele que sempre acreditou em mim, me ajudou e nunca me deixou desistir ao longo destes anos.

Para terminar, gostava de dedicar este trabalho ao meu “mais que tudo”, o meu filho Afonso pois é ele a minha fonte de inspiração e luz de todos os dias...

A todos....

MUITO OBRIGADO!

Resumo

Força, Saturação de Oxigênio Muscular, Dor e Qualidade de Vida em pacientes com Fibromialgia submetidos a condições de fadiga.

Objetivos: avaliar os efeitos de um teste de fadiga com aplicação de força muscular concêntrica, na força, saturação de oxigênio muscular, dor e qualidade de vida em pacientes com fibromialgia.

Metodologia: a amostra deste estudo foi constituída por 37 pessoas do sexo feminino, com uma idade média de 30.5 anos (± 13.6). A força muscular dos membros inferiores foi avaliada em apenas 1 momento com ações musculares concêntricas na perna dominante após um aquecimento de 3 minutos no ciclo ergómetro.

Teste: Ação concêntrica/concêntrica: (com/com)

1. 3 repetições flexão/extensão alternada do joelho e uma amplitude angular de 90° da flexão para a totalidade da extensão (familiarização com o aparelho)
2. 20 repetições flexão/extensão alternada do joelho e uma amplitude angular de 90° da flexão para a totalidade da extensão e uma velocidade angular de 180°/seg.

Para avaliar a dor foi usada a escala visual analógica (EVA), também foi usada a escala subjetiva de percepção do esforço de Borg.

A percentagem de saturação de oxigênio muscular foi avaliada através de um monitor de oxigênio muscular – MOXY-3 (USA), com sistema Goldencheeta, colocado na porção medial dos músculos vasto externo a partir da origem (trocânter maior da face lateral do fêmur) e inserção (tuberosidade da tíbia e ligamento da patela (tendão patelar)).

Foi ainda monitorizada a frequência cardíaca usando o Polar Vintage M.

No que respeita à qualidade de vida foram usados questionários de qualidade de vida (SF-36) relacionando os seus diferentes constructos.

Resultados: neste estudo verificou-se que os pacientes com FM se cansam mais que os restantes, têm menos força e mais dor.

Conclusão: pode-se concluir que os pacientes com fibromialgia apresentam diferenças físicas e fisiológicas em relação ao grupo de controle de indivíduos saudáveis quando submetidos a um protocolo de fadiga. Durante a recuperação, os pacientes apresentaram uma efetiva redução na frequência cardíaca, mas houve um aumento nas taxas de esforço e dor, o que sugere a necessidade de investigações mais aprofundadas no futuro.

Palavras-Chave: Força, Saturação de Oxigênio Muscular, Dor, Qualidade de Vida e Fibromialgia.

Abstract:

Strength, Muscle Oxygen Saturation, Pain and Quality of Life in Fibromyalgia Patients Under Fatigue Conditions.

Objectives: to evaluate the effects of a fatigue test with the application of concentric muscle strength on strength, muscle oxygen saturation, pain and quality of life in patients with fibromyalgia.

Methodology: the sample of this study consisted of 37 females, with a mean age of 30.5 years (± 13.6). Lower limb muscle strength was assessed in just 1 moment with concentric muscle actions on the dominant leg after a 3-minute warm-up on a cycle ergometer.

Test: Concentric/Concentric Action:

1. 3 repetitions of alternating knee flexion/extension and an angular range of 90° from flexion to full extension (familiarization with the device)
2. 20 repetitions of alternating knee flexion/extension and an angular range of 90° from flexion to full extension and an angular velocity of $180^\circ/\text{sec}$.

To assess pain, the visual analog scale (VAS) was used, as well as the Borg subjective perception of exertion scale.

The percentage of muscle oxygen saturation was assessed using a muscle oxygen monitor – MOXY-3 (USA), with the Goldencheeta system, placed in the medial portion of the vastus externus muscles from the origin (greater trochanter of the lateral face of the femur) and insertion (tibial tuberosity and patellar ligament (patellar tendon)).

Heart rate was also monitored using Polar Vintage M.

Regarding the quality of life, quality of life questionnaires were used, relating their different constructs.

Results: in this study, it was found that patients with FM get tired more than the rest, have less strength, and have more pain.

Conclusion: it can be concluded that patients with fibromyalgia exhibit physical and physiological differences compared to healthy control subjects when undergoing a fatigue protocol. Although the patients' heart rate values indicated effective recovery during the post-protocol recovery period, the rates of exertion and pain increased, which suggests the need for further exploration in future investigations.

Keywords: Strength, Muscle Oxygen Saturation, Pain, Quality of Life and Fibromyalgia.

Índice Geral

Preâmbulo	4
Agradecimentos	5
Resumo	6
Abstract:	7
Índice de Abreviaturas	9
1. Introdução	10
2. Fibromialgia: Definição, prevalência e diagnóstico	12
2.1. Paradigma	14
2.2. Tratamento da fibromialgia	15
2.2.1. Abordagem não farmacológica.....	16
2.2.2. Abordagem farmacológica	17
• <i>Fármacos antidepressivos</i>	17
• <i>Fármacos antiepilépticos / anticonvulsivantes</i>	18
• <i>Analgésicos</i>	18
• <i>Relaxantes musculares</i>	18
• <i>Suplementação vitamínica e minerais</i>	18
3. Fibromialgia, Oxigénio e exercício	19
4. Objetivos	21
4.1. Objetivos Gerais	21
4.2. Objetivos Específicos	21
5. Metodologia	22
5.1. Participantes	22
5.2. Protocolo de fadiga	23
5.3. Instrumentos	23
5.3.1. Moxy	23
5.3.2. Dados sociodemográficos e nível de atividade física	23
5.3.3. Dinamómetros	24
5.3.4. Escala de Borg e VAS	24
6. Análise estatística	25
7. Resultados	25
8. Discussão	31
9. Limitações do Estudo	34
10. Conclusão	35
11. Referencias Bibliográficas	36
12. Anexos	53

Índice de Abreviaturas

IMC – Índice de Massa Corporal;
MG – Massa Gorda;
MM – Massa Magra;
MMusc – Massa Muscular;
MLG – Massa Livre de Gordura;
DMO – Densidade Mineral Óssea;
ACP – Água Corporal Total;
MB – Metabolismo Basal;
BIS – *Bioimpedance Spectoscopy*;
OMS – Organização Mundial de Saúde
IPAQ – *International Physical Activity Questionnaire*;
AF – Atividade Física;
EF - Exercício Físico;
OMS – Organização Mundial de Saúde;
EUA – Estados Unidos da América;
LMERT – Lesões músculo-esqueléticas relacionadas com o trabalho;
AVD – Atividades da Vida Diária;
END – Escala Numérica da Dor;
DP – Desvio Padrão;
MI – Membro Inferior;
MID – Membro Inferior Direito;
MIE – Membro Inferior Esquerdo;
MS – Membro Superior;
MSD – Membro Superior Direito;
MSE – Membro Superior Esquerdo;
DP – Desvio Padrão;
LLL – *Left Lower Limb*
CoQ10 – Coenzima Q10
QVRS – Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde
SmO2 – Percentagem de saturação de oxigénio muscular
THB – Hemoglobina total
HHB – Hemoglobina desoxigenada
O2HB – Hemoglobina oxigenada
FC – Frequência cardíaca
ATP – Adenosina trifosfato
PCr – Fosfocreatina
SNA – Sistema nervoso autónomo
SSS – Escala de gravidade dos sintomas
WPI – Índice de dor generalizada

1. Introdução

A fibromialgia (FM) é considerada uma síndrome de sensibilidade central que se caracteriza por dor musculoesquelética crônica generalizada, muitas vezes acompanhada de outros sintomas, como fadiga, distúrbios intestinais e alterações do sono e do humor, além de muitos outros sintomas que prejudicam a qualidade de vida (Wolfe et al., 2010). Nos últimos anos, a patogênese da fibromialgia tem sido associada a fatores inflamatórios, imunológicos, endócrinos, genéticos ou psicossociais (Bellato et al., 2012). A sensibilização central refere-se a um mecanismo de amplificação de sinal neuronal dentro do sistema nervoso central que leva a uma maior percepção (Davis et al., 2014). Conseqüentemente, os pacientes não são capazes de processar a dor no cérebro (Solak et al., 2014). Ainda não há evidências de um único evento causador dessa condição e ela é desencadeada ou agravada por múltiplos stress físicos e/ou emocionais que incluem infecções, bem como traumas emocionais e físicos (Latremoliere & Woolf, 2009). Como uma síndrome de sensibilidade central, há evidências crescentes de mecanismos inflamatórios derivados neurogenicamente que ocorrem nos tecidos periféricos, medula espinhal e cérebro (Meeus et al., 2013). Isso envolve uma variedade de neuro peptídeos, quimosinas e citocinas com ativação do sistema imunológico inato e adaptativo. Observou-se que esse processo resulta em várias características clínicas periféricas, como edema e disestesia, e pode evocar sintomas centrais, como fadiga e alterações na cognição, como dificuldade de concentração, falta de memória ou problemas de planejamento e tomada de decisão (Clauw & Crofford, 2003; Giesecke et al., 2003). Além disso, considerando a conexão entre o microbioma e o SNC e, portanto, a existência de um eixo intestino-cérebro (Miller & Raison, 2016), foi demonstrado que algumas alterações ligadas à disbiose intestinal microbiana também estão associadas a sintomas de fibromialgia (Clemente-Suárez, 2020; Villafaina et al., 2020). Estando a FM associada não apenas a distúrbios psiquiátricos, mas também gastrointestinais, como a síndrome do intestino irritável (Giusti et al., 2017).

Diante do exposto e principalmente pela dor crônica, não apenas as doenças mentais, mas também as físicas e sociais são conseqüências comuns entre os pacientes com FM. Evidências demonstram que pacientes com FM têm

risco significativamente aumentado de desenvolver transtornos depressivos maiores e condições psiquiátricas relacionadas (Sarzi-Puttini et al., 2020). Essas condições podem ser agravadas por aspetos que são sofridos todos os dias. Em particular, eles também relatam dificuldades em realizar suas atividades de vida diária (Macfarlane et al., 2017) e a capacidade prejudicada para o trabalho (Schrepf et al., 2017). Isso pode ser ainda maior devido à incapacidade de manter o equilíbrio (Busch et al., 2007) ou a velocidade dos movimentos, de fato, estudos anteriores observaram que as mulheres com fibromialgia apresentam uma velocidade de caminhada reduzida, o que pode ser uma consequência da diminuição do comprimento da passada e da frequência do ciclo. Provavelmente, essa mobilidade reduzida e hipersensibilidades sensoriais generalizadas como não tolerar certos sons ou cheiros, ou mesmo a aversão à luz cotidiana (Albrecht et al., 2013) podem afetar suas relações sociais. De fato, os pacientes são percebidos como mais isolados e retraídos e menos populares. Fatores genéticos e ambientais, como o stress de viver com dor crónica e fadiga implacável, podem colocar os pacientes em sobrecarga de vida, predispondo-os a desenvolver doenças mentais (Delgado-Moreno et al., 2019).

De acordo com essa complexidade, o manejo da FM, a mesma deve ter uma abordagem com o objetivo de melhorar a qualidade de vida. O foco inicial deve garantir a participação ativa dos pacientes na aplicação de práticas de estilo de vida saudável (Delgado-Moreno et al., 2019). Evidências sugerem que a nutrição e a atividade física têm um papel benéfico potencial como estratégias não farmacológicas em pacientes com FM estudo referem efeitos positivos da prática de exercício físico na função mitocondrial e no metabolismo lipídico em pacientes com fibromialgia, sendo que o exercício físico melhora a função mitocondrial e o metabolismo lipídico em pacientes com fibromialgia, o que pode ajudar a reduzir os sintomas da doença (Bjørklund et al., 2018). Ainda em relação ao estado nutricional de pacientes com fibromialgia estes pacientes apresentavam níveis mais baixos de antioxidantes e ácidos gordos ômega-3 quando comparados com pessoas saudáveis. Assim a suplementação nutricional pode ser benéfica para melhorar a saúde de pacientes com fibromialgia (Pagliai et al., 2020), nomeadamente a suplementação de coenzima Q10 (CoQ10) pois esta reduz os níveis de dor crónica afetando positivamente na ansiedade, atividade cerebral e marcadores de stress oxidativo mitocondrial

(Sawaddiruk et al., 2019), ensaios clínicos com suplementação de vitamina D, magnésio, ferro e pró-bióticos apresentam resultados promissores (Haddad et al., 2021). Além disso estudos comprovaram que uma dieta vegetariana principalmente crua melhora os sintomas da fibromialgia, nomeadamente a dor e a funcionalidade dos pacientes (Donaldson et al., 2001).

Os programas de tratamento interdisciplinar demonstraram melhorar a dor subjetiva com mais sucesso do que a monoterapia. O exercício físico e a terapia cognitivo-comportamental multimodal parecem ser as formas de terapia não farmacológica mais aceites e benéficas nestes pacientes (Cassisi et al., 2011).

No entanto, o desenvolvimento de ensaios clínicos em pacientes com FM é necessário para concluir mais especificamente sobre as intervenções de efeito.

2. Fibromialgia: Definição, prevalência e diagnóstico

A fibromialgia é uma doença caracterizada por dor crónica músculo-esquelética generalizada. É constituída por vários sintomas que englobam o contexto social, a saúde mental e física dos pacientes. Neste sentido, problemas de sono, exaustão física e dificuldades cognitivas são os sintomas mais comuns.

A definição, patogénese e tratamento são controversos, e alguns até contestam a existência deste distúrbio.

Considera-se que fatores genéticos e ambientais e mecanismos periféricos e centrais estão envolvidos na causa de dor generalizada e sensibilidade à dor em indivíduos com fibromialgia (M. D. Antunes & Marques, 2022).

Em 1990, o American College of Rheumatology (ACR) definiu critérios de classificação que exigiam múltiplos *tender points* ou pontos de dor (áreas de sensibilidade que ocorrem nos músculos e junções musculo tendinosas) e dor crónica generalizada. Em 2010, os critérios diagnósticos preliminares do ACR excluíram os *tender points*, permitiram uma dor menos extensa e confiaram nos sintomas somáticos relatados pelo paciente e nas dificuldades cognitivas (Häuser et al., 2015).

A prevalência da FM em Portugal é estimada em cerca de 2,5% a 3% da população (Branco et al., 2010).

A condição é mais comum em mulheres do que em homens, com uma relação de cerca de 4:1 e é mais observada em mulheres entre 20-50 anos Estes valores vão de encontro à prevalência estimada na Europa (2,9-4,7%).(Marques et al., 2017).

Diversos estudos apontam para prevalências similares na população em geral: varia de 0,5% a 5% (Neumann & Buskila, 2003) e entre 2% e 4% segundo (Häuser et al., 2015). Mais recentemente, foi realizada uma revisão da literatura que concluiu que os valores de prevalência de fibromialgia na população geral estariam entre 0,2 e 6,6%, com uma prevalência nas mulheres de 2,4 a 6,8%, esta atualização de revisão de literatura mostra um aumento significativo nos estudos de prevalência de fibromialgia no mundo (Marques et al., 2017).

É importante lembrar que estas são apenas estimativas e que a fibromialgia ainda é uma condição infra diagnosticada e subtratada em muitos países, incluindo Portugal.

O diagnóstico requer um conjunto típico de sintomas e a exclusão de uma doença somática. Foi sugerido um modelo de patogénese em que variáveis biológicas e psicossociais influenciam a predisposição e agravamento da fibromialgia, mas os detalhes não são claros (Häuser et al., 2015).

A associação comum da FM com outras doenças reumáticas, infeções virais crónicas e doenças sistémicas tem sido bem documentada em vários estudos. Sendo considerada um membro da família das doenças somáticas, estas são muito comuns e têm características semelhantes, como a epidemiologia, as altas taxas de ocorrência, a patogénese e estratégias de controlo semelhantes. Sabe-se que existe uma alta prevalência de FM em familiares de pacientes já diagnosticados podendo por isso ser atribuído a fatores genéticos e ambientais (Neumann & Buskila, 2003).

Os primeiros critérios diagnósticos da FM, surgiram em meados de 1990, desde então a caracterização da doença tem evoluído.

De acordo com o estabelecido pelo American College of Rheumatology (ACR 1990, 2010 ou 2016) temos:

- **Crítérios do ACR 1990** (Wolfe et al., 1990):

1. história de dor generalizada por pelo menos 3 meses; e

2. dor em pelo menos 11 dos 18 pontos dolorosos (occipital, cervical baixa, trapézio, supraespinhoso, segunda costela, epicôndilo lateral, glúteo, trocânter maior e joelho - bilateral em todos os locais) à palpação digital.
- **Critérios do ACR 2010** (Wolfe et al., 2011):
 1. índice de dor generalizada (de 0 a 19 pontos) ≥ 7 pontos e pontuação da escala de gravidade dos sintomas (SSS) (de 0 a 12 pontos) ≥ 5 pontos e score SSS ≥ 9 pontos;
 2. sintomas por pelo menos 3 meses; e
 3. ausência de distúrbios que de outra forma explicariam a dor.
 - **Critérios do ACR 2016** (Wolfe et al., 2016):
 1. dor generalizada, definida como dor em pelo menos 4 das 5 regiões;
 2. os sintomas estiveram presentes em um nível semelhante por pelo menos 3 meses;
 3. Índice de dor generalizada (WPI) ≥ 7 e pontuação SSS ≥ 5 ou WPI de 4–6 e pontuação SSS ≥ 9 ;
 4. um diagnóstico de FM é válido independentemente de outros diagnósticos. Um diagnóstico de FM não exclui a presença de outras doenças clinicamente importantes.

No entanto, Wolfe afirma que *“Os critérios FM e FM são inerentemente subjetivos, orientados pela cultura e pelo contexto e sujeitos a erros de medição.”* (Wolfe, 2017)

2.1. Paradigma

O impacto dos sintomas da FM leva a uma redução significativa da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) destes pacientes (Macfarlane et al., 2017). Admite-se inclusive, que a fibromialgia pode ter um impacto tão significativo na qualidade de vida quanto outras condições crônicas, como a artrite reumatoide, diabetes ou a DPOC. Sabe-se também, que mulheres com FM são mais propensas a quedas do que grupos controles saudáveis, já que os seus níveis de força, equilíbrio e funcionalidade são equiparáveis aos de mulheres mais velhas (Jones et al., 2011). Todos esses aspetos fazem com que estas pessoas tenham uma maior dificuldade na realização das atividades da vida diária.

Esta patologia causa uma incapacidade com alto impacto direto (por exemplo, medicamentos e consultas médicas) e custos indiretos (por exemplo, perda de produtividade, baixas médicas laborais prolongadas) (Mascarenhas et al., 2021).

2.2. Tratamento da fibromialgia

Segundo as recomendações da EULAR revistas para o tratamento da fibromialgia, a estratégia inicial deve concentrar-se na educação do paciente e nas intervenções não farmacológicas (Macfarlane et al., 2017). A educação é fundamental para a promoção global da saúde e deve dotar estas pacientes de estratégias para assumir o controlo e a responsabilidade pela sua própria saúde e prepará-las para o empoderamento, tomada de decisão, participação social e atuação sobre as condições e determinantes de sua própria saúde e qualidade de vida (M. Antunes et al., 2021). A natureza crónica da fibromialgia implica que muitas vezes, esta síndrome e suas consequências, sejam vistas de forma negativa. Para fazer face a este problema, têm sido desenvolvidas intervenções e programas exclusivamente educativos ou associados ao exercício físico (M. Antunes et al., 2021). Estes programas visam otimizar o cuidado e orientam o paciente, com apoio de vários profissionais de diferentes áreas do conhecimento, com conselhos sobre como controlar a dor e lidar com problemas associados ao estilo de vida (García-Ríos et al., 2019).

Atualmente existem imensos tratamentos para o controlo sintomático da fibromialgia e sabe-se que são apoiados por evidências de alta qualidade. A maioria inclui terapias não farmacológicas (educação, exercício, terapia cognitivo-comportamental) e terapias farmacológicas (tricíclicos, inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina e gabapentinoídes maioritariamente) (Clauw, 2014).

Deve-se privilegiar uma abordagem abrangente, dando destaque a tratamentos multimodais, adaptados aos sintomas individuais, como dor, fadiga, problemas de sono e problemas de humor (Häuser et al., 2015).

Sabendo que a FM deriva de uma confluência de fatores neurobiológicos, psicológicos e comportamentais que podem causar dor central crónica, certo é, que estas pacientes responderão melhor a uma combinação de terapias farmacológicas baseadas em sintomas e terapias não farmacológicas, como

exercícios, terapia cognitivo-comportamental e apoio psicológico (Arnold et al., 2012; Clauw & Crofford, 2003).

2.2.1. Abordagem não farmacológica

Entre as terapias não farmacológicas, a Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) recomenda o exercício físico regular, especialmente atividades aeróbicas como caminhada, ciclismo ou natação, que são capazes de melhorar a dor, a fadiga, a rigidez e a função física em pacientes com fibromialgia. Outras terapias não farmacológicas recomendadas pela EULAR incluem a terapia cognitivo-comportamental, a terapia ocupacional, a fisioterapia, a massagem e a acupuntura. A educação sobre a doença e a psicoterapia também são recomendadas para melhorar a qualidade de vida e a adaptação à doença (Macfarlane et al., 2017).

Existe algumas abordagens não farmacológicas que se mostraram eficientes para o manejo da FM tais como a acupuntura, com evidência de baixo a moderado nível, melhora a dor e a rigidez em pessoas com fibromialgia. É segura e o seu efeito é de curta duração (cerca de um mês) não se mantendo a longo prazo (Deare et al., 2013).

A Vibração de corpo inteiro pode ser um tratamento adequado para a fibromialgia como terapia principal ou adicionada a um programa de exercícios físicos, pois melhorar o equilíbrio, o índice de incapacidade, a qualidade de vida relacionada à saúde, a fadiga e a dor (Collado-Mateo et al., 2015).

A Terapia cognitivo-comportamental demonstrou uma redução na intensidade média da dor, no humor negativo e na incapacidade geral (Bernardy et al., 2018).

A Fisioterapia de modo geral com exercícios aeróbicos e de fortalecimento muscular são a forma mais eficaz de reduzir a dor e melhorar o bem-estar global em pessoas com fibromialgia, e exercícios de alongamento e aeróbicos aumentam a QVRS. Além disso, o exercício combinado produz o maior efeito benéfico sobre os sintomas da depressão (Sosa-Reina et al., 2017).

De todas as terapias, incluindo farmacológicas, o exercício físico parece ser a única recomendação terapêutica que apresenta fortes evidências na redução dos sintomas da FM (Fitzcharles et al., 2013).

2.2.2. Abordagem farmacológica

Entre as terapias farmacológicas, a EULAR recomenda o uso de antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, e inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina, como a duloxetina e a venlafaxina, para aliviar a dor e melhorar a qualidade do sono. Além disso, analgésicos como o paracetamol, o tramadol e a codeína também podem ser utilizados para alívio da dor. Toda a terapêutica farmacológica tem um papel coadjuvante no controlo dos sintomas. Deve-se optar por um tratamento individualizado de acordo com os sintomas predominantes da pessoa, sendo os principais: a dor, perturbações do sono e sofrimento psicológico (Alorfi, 2022).

Na ausência de um único medicamento padrão (ouro), os pacientes são tratados com uma variedade de medicamentos de diferentes categorias, muitas vezes com evidências limitadas. Estima-se que apenas uma minoria de pacientes experimente benefícios substanciais, a maioria descontinuará a terapia devido à falta de eficácia ou problemas de tolerabilidade (Häuser et al., 2014).

- *Fármacos antidepressivos*

Ao contrário dos medicamentos que funcionam para a dor periférica causada por lesão ou inflamação (como os AINEs ou corticóides), os fármacos neuroativos especialmente os inibidores seletivos da recaptção da serotonina são mais eficazes no tratamento da dor central (Clauw & Crofford, 2003).

Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados controlados comprovou que os medicamentos antidepressivos estão associados a melhorias na dor, depressão, fadiga, distúrbios do sono e qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com FM. Também concluiu que estes medicamentos têm um efeito limitado e de curta duração no alívio da dor (Häuser et al., 2009).

A fluoxetina mostrou-se eficaz e bem tolerada em mulheres com fibromialgia (Arnold et al., 2002).

O tratamento com duloxetina mostra alívio da dor em estudos de qualidade moderada e as questões de segurança são discutidas (Wright et al., 2010).

A amitriptilina em baixas doses tem sido tradicionalmente usada para tratar a dor e distúrbios do sono em pessoas com FM. No entanto, a evidência que suporta este tratamento é de baixa qualidade (Goldenberg et al., 1986)

- *Fármacos antiepilépticos / anticonvulsivantes*

Os anticonvulsivantes, como a pregabalina e a gabapentina, podem ser úteis para aliviar a dor neuropática associada à fibromialgia. Sabe-se que ajudam a reduzir a sensibilidade à dor e a melhorar o sono. Um estudo randomizado, controlado por placebo, usou doses de 300, 450 e 600 mg/d de monoterapia com pregabalina e demonstrou que todas as doses foram eficazes no tratamento da fibromialgia e foram bem toleradas pela maioria dos pacientes. O maior efeito foi observado na redução da dor, da fadiga e dos sintomas de ansiedade (Arnold et al., 2008)

- *Analgésicos*

Os analgésicos continuam a ser utilizados na prática clínica para aliviar a dor associada à fibromialgia. O paracetamol e o ibuprofeno podem ser úteis para aliviar a dor leve a moderada, já os analgésicos opióides, como a codeína ou a morfina, são usados em casos de dor mais intensa. Os AINEs, como o ibuprofeno e o diclofenaco, são usados para aliviar a dor e a inflamação associadas à fibromialgia. No entanto, não são tão eficazes como outros medicamentos e podem ter efeitos secundários gastrointestinais. Para além disso, não há evidências suficientes para apoiar o uso de AINEs no tratamento da fibromialgia (Alorfi, 2022).

- *Relaxantes musculares*

A ciclobenzaprina, pode ser útil para aliviar a dor, diminuir a rigidez muscular e melhorar a qualidade do sono (Bennett et al., 1988)

- *Suplementação vitamínica e minerais*

A fibromialgia pode estar associada a níveis baixos de vitaminas e minerais, como vitamina D, magnésio e zinco. Fazer uma adição nutricional com suplementos que integrem esses nutrientes pode ajudar a melhorar a qualidade de vida, a função física, a dor e a qualidade do sono. Também o consumo de

ômega-3 (ácido gordo essencial) ajuda a reduzir a inflamação no corpo e consequentemente a dor crónica (Ozgoçmen et al., 2000).

Atualmente muito se tem especulado sobre a relação entre a microbiota intestinal e a mente e que existe uma relação bidirecional através do chamado eixo intestino-cérebro. A microbiota intestinal é um ecossistema complexo de micro-organismos que desempenham um papel fundamental na digestão e absorção de nutrientes, bem como na regulação do sistema imunitário. Estudos recentes mostraram que pessoas com fibromialgia têm uma composição diferente de microbiota intestinal com níveis mais elevados de bactérias que produzem substâncias inflamatórias. Essas diferenças podem contribuir para a inflamação crónica e o aumento da sensibilidade à dor associados à fibromialgia. Embora ainda haja muito a aprender, estes achados sugerem que medidas dietéticas e probióticos podem ajudar a modular a microbiota intestinal e melhorar os sintomas da fibromialgia em algumas pessoas (Minerbi et al., 2019; Roman et al., 2018)

Como se verificou, existem vários medicamentos que podem ser usados no tratamento da fibromialgia, embora nenhum deles seja capaz de curar a doença. Espera-se que apenas uma minoria de pacientes tenha benefícios significativos, a maioria descontinuará a terapêutica devido à falta de eficácia ou problemas de tolerância. No entanto, os medicamentos, embora imperfeitos, continuarão a ser uma parte importante da estratégia de tratamento destes pacientes (Häuser et al., 2014)

3. Fibromialgia, Oxigénio e exercício

Estudos recentes mostraram diferenças significativas na modulação autonómica, morfologia cerebral, força e deficiências neuromusculares [5-8] entre pessoas com FM e saudáveis. Pessoas com fibromialgia mostraram disautonomia (hiperatividade do sistema nervoso autonómico em repouso e hiper-reactividade durante situações de stress) (Bachasson et al., 2013; Leon-Llamas et al., 2021; Villafaina, Collado-Mateo, Fuentes-García, et al., 2019). Devido à ligação entre o sistema nervoso autonómico e o sistema cardiovascular, estes achados podem estar ligados à dinâmica do fluxo sanguíneo cerebral anormal observado em pessoas com FM (Duschek et al.,

2012; Montoro et al., 2018) ou às anomalias hemodinâmicas relatadas por pessoas com fadiga crónica e FM (Cook et al., 2012; Shang et al., 2012).

O exercício físico tem demonstrado fortes evidências contra os sintomas da FM (Macfarlane et al., 2017). Estudos anteriores relataram benefícios na Saúde relacionada com a qualidade de vida, função física, dor ou padrão elétrico cerebral após intervenções de exercício físico (Bidonde et al., 2017; Collado-Mateo et al., 2017; Villafaina, Collado-Mateo, Fuentes, et al., 2019).

Apesar dos benefícios, as pessoas com FM demonstraram uma menor aderência ao exercício físico, que pode ser devido a que 40% das pessoas mostram medo ao movimento e comportamentos de evasão à atividade física (Nijs et al., 2013). Assim, o tratamento e a aderência são condicionados por elevados níveis de dor (Lorente et al., 2014). A este respeito, um estudo anterior relatou que 50% da variação da intensidade da dor era explicada pela situação metabólica e fluxo sanguíneo do músculo analisado (neste caso, o trapézio e o músculo erector spinae) (Gerdle et al., 2020). De acordo com estas descobertas, outros autores utilizando espectroscopias óticas, mostraram uma alteração da utilização do oxigénio muscular em pessoas com FM enquanto realizavam 6 conjuntos de 12 contrações isométricas dos músculos extensores do joelho em 20 a 70% da sua contração isométrica voluntária máxima (Shang et al., 2012). No entanto, tanto quanto sabemos, este é um estudo único que investiga a utilização de oxigénio muscular em pessoas com FM. No entanto, uma vez que o estudo do sistema cardiovascular e do sistema nervoso autónomo durante o exercício pode fornecer informações úteis no prognóstico de doenças (Freeman et al., 2006), estudos anteriores analisaram a modulação autonómica durante intervenções de exercício físico em FM (Kingsley et al., 2009; Schamne et al., 2021).

Por conseguinte, há necessidade de estudos que investiguem o consumo da oximetria muscular durante o exercício físico. Por esta razão, a hemodinâmica muscular e o metabolismo foram avaliados durante um protocolo de fadiga isocinética.

Assim, o nosso estudo visou explorar as diferenças existentes entre pessoas com FM e controlos saudáveis no consumo de oxigénio muscular durante esse mesmo protocolo.

4. Objetivos

A fibromialgia ainda é uma doença que requer imensa investigação e onde o diagnóstico está longe de ser único, sendo premente a necessidade de investigações associadas a esta doença, também identificada como síndrome. Até hoje a sua etiologia é desconhecida e os desafios clínicos são vários, assim sendo, uma melhor compreensão da doença pode paliar o sofrimento destes pacientes, adotando estratégias terapêuticas mais adequadas e que possam minimizar os gastos sócio sanitários associados à doença.

4.1. Objetivos Gerais

Em função do exposto, este estudo teve como objetivo geral verificar o comportamento fisiológico nos pacientes com FM antes e após uma prova de esforço, comparando com um grupo de mulheres saudáveis (grupo controlo). Ao mesmo tempo tivemos como objetivo geral comprovar o que a bibliografia existente afirma no que respeita à QVRS diminuída em pessoas com FM quando comparados com pessoas saudáveis.

4.2. Objetivos Específicos

Como objetivos específicos procurámos:

- a) Identificar diferenças na % de Saturação de Oxigénio Muscular (SmO₂), hemoglobina total (THB), hemoglobina desoxigenada (HHB) e hemoglobina oxigenada (O₂HB) antes e depois da prova de esforço.
- b) Identificar diferenças na força de membros inferiores nomeadamente o pico de torque e o trabalho entre indivíduos com fibromialgia e indivíduos saudáveis, durante da prova de esforço.
- c) Identificar diferenças na perceção da dor e fadiga ou esforço percebido recorrendo à escala de perceção do esforço percebido (escala subjetiva de perceção do esforço de Borg) e força dos membros superiores com preensão manual antes, logo após a prova de esforço e no final da recuperação entre FM e indivíduos saudáveis.

5. Metodologia

5.1. Participantes

O software G*Power 3.1.9.4 (Universidade de Kiel, Kiel, Alemanha) estimou que uma amostra total de oito mulheres com FM alcança uma potência de 95% para detetar diferenças significativas com um alfa de 0,005, utilizando o teste Wilcoxon. Os valores da fração de extração de oxigénio fornecidos por um estudo anterior (Shang et al., 2012) ($99,7 \pm 2,6$ vs. $107,4 \pm 2,0$; p-valor = 0,03) foram utilizados para fazer este cálculo. Por conseguinte, o objetivo do recrutamento era incluir o maior número de participantes até abril de 2021.

Assim, um total de 31 mulheres (dezoito mulheres com fibromialgia e treze eram mulheres controlo saudáveis) foram inscritas no estudo.

Os critérios de inclusão foram: a) ser diagnosticada de acordo com os critérios do American College of Rheumatology (Wolfe et al., 2016), b) ser mulher, c) ser capaz de comunicar com o pessoal da investigação, d) ter lido e assinado o consentimento informado por escrito. Os participantes foram excluídos se: a) tivessem contraindicações para o exercício físico, b) sofressem de uma doença neurológica, como a doença de Alzheimer, ou outras demências vasculares, doença de Parkinson, AVC, tumores cerebrais e vertebrais, esclerose múltipla e outras distonias, c) sofressem de diabetes mellitus, ou c) se estivessem grávidas.

A média de idade e índice de massa corporal (IMC) das pessoas com fibromialgia foi de $51,3 \pm 10,4$ anos e $31,5 \pm 7,9$ kg/m², respetivamente. Para o grupo controlo de pessoas saudáveis a média de idade foi de $40,3 \pm 1,8$ anos e o IMC foi de $22,6 \pm 3,7$ kg/m².

Todas as mulheres com FM, exceto duas mulheres, estavam sob tratamento farmacológico (principalmente antidepressivos, analgésicos e relaxantes musculares). Os controlos saudáveis não estavam sob qualquer tratamento farmacológico.

Esta amostra de conveniência foi recrutada na Unidade de Saúde Familiar Lusitânia em Évora (Portugal) e na Universidade de Évora até abril de 2021. Todos os procedimentos foram conduzidos de acordo com a Declaração de Helsinki (revista no Brasil, 2013) e aprovadas pelo Comitê de Ética da Universidade de Évora com o numero de registo nr.: 22033.

5.2. Protocolo de fadiga

O protocolo de fadiga foi efetuado num dinamómetro isocinético Biodex System 3 (Biodex Corporation, Shirley, NY). Começou com um aquecimento geral de 3 minutos pedalando num ciclo ergómetro Monark 839E (Monark Exercise AB, Suécia) a 50-60 rotações por minuto, sem resistência para evitar fadiga anterior ao protocolo específico. De seguida, passou-se para o aquecimento específico no dinamómetro que consistiu em 3 repetições de extensão e flexão do joelho da perna dominante, sem resistência, em velocidade livre para familiarização com o aparelho. Posteriormente, os participantes iniciaram o protocolo de fadiga realizando 20 repetições de extensão e flexão do joelho com a perna dominante a $180^{\circ}\cdot s^{-1}$ (Parraga, 2021). O pico de torque em extensão e flexão, bem como o trabalho total em extensão e flexão foram extraídos. As medições ocorreram entre 9h30 e 12h30 e os participantes foram incentivados a evitar qualquer tipo de exercício físico 24 horas antes do protocolo.

5.3. Instrumentos

5.3.1. Moxy

Os valores de percentagem de saturação de oxigénio muscular (SmO_2), hemoglobina total (THB), hemoglobina desoxigenada (HHB) e hemoglobina oxigenada (O_2HB) foram medidos usando um sensor NIRS portátil (Moxy, Fortiori Design LLC, Minnesota, EUA) conectado ao software GoldenCheetah (versão 3.4, EUA). Este dispositivo foi colocado no vasto quadríceps lateral entre o trocânter maior e o epicôndilo femoral lateral. Para reduzir o ruído, foi aplicado um filtro soft spline usando o software Matlab® (The MathWorks, Inc., Massachusetts, Estados Unidos).

5.3.2. Dados sociodemográficos e nível de atividade física

Idade, duração da doença, anos de diagnóstico, informação de trabalho e nível de escolaridade foram solicitados aos participantes antes do protocolo. Além disso, os participantes foram pesados e medidos utilizando uma balança (digital modelo 803, SECA, Hamburgo, Alemanha) e um estadiómetro (SECA 225, SECA, Hamburgo, Alemanha).

O questionário 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) foi utilizado para avaliar a qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS). Este questionário compreende oito domínios (capacidade funcional, limitações físicas, dor corporal, estado geral de saúde, vitalidade, aspetos sociais, aspetos emocionais e saúde mental). A fiabilidade deste questionário mostrou um alfa de Cronbach superior a 0,85 (Brazier et al., 1992). Sendo que este questionário já foi utilizado anteriormente em pessoas com FM (Lins & Carvalho, 2016).

O nível de atividade física foi avaliado utilizando o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ). E foi utilizado para avaliar a atividade física e o tempo sentado (Craig et al., 2003). Este questionário não demonstrou uma maior fiabilidade do teste-reteste em comparação com as medições objetivas (Kaleth et al., 2010). Contudo, este questionário foi apenas utilizado para caracterizar o padrão de atividade física de ambos os grupos.

5.3.3. Dinamómetros

Previamente foi feito um aquecimento específico de familiarização com o dinamómetro Biodex System 3 (Biodex Corporation, Shirley, NY) com 3 repetições de extensão e flexão do joelho da perna dominante sem resistência e velocidade livre com um a uma amplitude angular de 90°; sendo que a prova consistiu em 20 repetições flexão/extensão alternada do joelho a uma amplitude angular de 90° da flexão para a totalidade da extensão e uma velocidade angular de 180°/seg.

Também foi feito um teste de força de preensão manual onde se usou um dinamómetro de preensão manual (Handgrip - Kuptone, modelo EH101), sendo que cada paciente realizou o teste duas vezes com a mão dominante, com o braço completamente estendido.

5.3.4. Escala de Borg e VAS

O esforço percebido pelas participantes foi classificado a partir de uma escala onde a oscilação era de 6 a 20 valores sendo 6 o mínimo e 20 máximo, as avaliações foram feitas antes do esforço, imediatamente após a conclusão da prova de esforço e após 6 minutos de repouso. Esta é uma escala de intensidade geral para a maioria das magnitudes subjetivas que pode ser usada para medir o esforço e a dor. Trata-se de uma ferramenta utilizada para estimar o esforço,

a dor, falta de ar e fadiga durante o esforço físico (Borg, 1998).

Também usámos uma escala analógica visual (VAS) para analisar a dor, esta é uma escala de resposta psicométrica sendo um instrumento de medida para características subjetivas ou atitudes que não podem ser medidas diretamente, baseia-se na identificação de um valor de 0 a 100, onde 0 é o mínimo e 100 o máximo.

6. Análise estatística

O software estatístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences, versão 25) foi utilizado para realizar as análises estatísticas. Como o teste de Mann-Whitney U revelou diferenças significativas na linha de base entre pessoas com fibromialgia e controlos saudáveis em idade e IMC, essas duas variáveis foram usadas como co-variáveis nas análises entre grupos. Nesse sentido, uma ANCOVA foi usada para explorar as diferenças entre os grupos. Além disso, o teste de Friedman foi realizado para avaliar as diferenças dentro do grupo nos grupos fibromialgia e controle saudável. O tamanho do efeito, foi calculado para todas as variáveis com a seguinte fórmula: $d = M_1 - M_2 / S_{pooled}$ onde $S_{pooled} = \sqrt{[(s_1^2 + s_2^2) / 2]}$. O tamanho do efeito quadrado parcial (η^2) foi classificado da seguinte forma: $> 0,5$ é um efeito grande, entre 0,5 e 0,3 um efeito médio e $< 0,3$ é considerado um efeito pequeno (Fritz et al., 2012). Para todos os testes, o nível de significância foi fixado em $p < 0.05$.

7. Resultados

Os resultados apresentados pretendem demonstrar a caracterização das amostras, os dados descritivos do estudo, e os momentos de avaliação com recurso à comparação entre o grupo de FM e o grupo controlo de pessoas saudáveis.

A tabela 1 mostra as características da amostra. Diferenças entre pacientes com fibromialgia e saudáveis foram encontradas na idade (p-valor = 0,014) e IMC (p-valor = 0,001). Assim, essas duas variáveis foram incluídas como covariáveis na análise entre grupos. Além disso, também foram observadas diferenças no tipo de trabalho (p-valor = 0,025), escolaridade (p-valor = 0,009) e o total de minutos em AF vigorosa (p-valor = 0,003) e moderado (p-valor = 0,007) durante uma semana.

A tabela 1 apresentada indica ainda que as pessoas com fibromialgia apresentaram menor QVRS (p-valor = 0,001).

Tabela 1. Características da amostra.

	Fibromialgia n = 18	Saudáveis n = 14	p
Idade (anos) ^a	51.3 ± 10.4	40.3 ± 1.8	0.011
Índice de Massa Corporal (kg/m ²) ^a	31.5 ± 7.9	22.6 ± 3.7	0.001
Medicamentos específicos para a FM (n ^o) ^a	5.2 ± 4.4	--	--
Duração dos sintomas da FM (anos) ^a	12.5 ± 9.0	--	--
Diagnostico da FM (anos) ^a	7.7 ± 6.4	--	--
Trabalho ^b			0.025
- Com carga física	10 (55.6)	3 (21.4)	
- Sem carga física	2 (11.1)	11 (78.6)	
- Desempregado	6 (33.3)	0 (0)	
Nível de estudos ^b			0.009
- Primaria	9 (50.0)	0 (0)	
- Secundaria	7 (38.9)	3 (21.4)	
- Universidade	2 (11.1)	11 (78.6)	
Níveis de AF			
- Intensidade Vigorosa (min)	43.3 ± 145.2	158.5 ± 163.5	0.003
- Intensidade Moderada (min)	1443.8 ± 1054.7	764.2 ± 1566	0.007
- Caminhar(min)	228.7 ± 268.1	388.4 ± 627.6	0.761
- Sentado (min)	152.1 ± 199.2	293.1 ± 186.4	0.573
QVRS	0.58 ± 0.11	0.82 ± 0.12	0.001

^a Valores expressos em média ± desvio padrão; valores de p de t-teste para amostras independentes. ^b Valores expressos em n (%); valores de p de Chi-quadrado.

Na tabela 2 podemos observar as variáveis associadas à Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (QVRS), podendo observar que em todas as variáveis existe uma pior condição por parte dos pacientes com FM (p-valor < 0,001).

Tabela 2. Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde

	Fibromialgia n = 18	Saudáveis n = 14	p	Tamanho do efeito
SF-36 (escala 0 – 100)				
Capacidade Funcional	43.8 ± 24.1	96.5 ± 4.7	<0.001	3.03
Limitações aspetos físicos	45.1 ± 30.2	96.6 ± 9.0	<0.001	2.31

Dor corporal	36.7 ± 21.6	61.4 ± 11.4	0.001	1.43
Estado Geral de Saúde	46.6 ± 15.7	72.3 ± 6.8	<0.001	2.12
Vitalidade	33.3 ± 16.1	70.2 ± 16.1	<0.001	2.29
Aspetos sociais	57.6 ± 24.3	89.4 ± 16.8	<0.001	1.52
Aspetos emocionais	49.1 ± 31.3	89.1 ± 17.8	<0.001	1.57
Saúde Mental	55.3 ± 24.4	78.1 ± 16.8	0.007	1.08

Valores expressos em média ± desvio padrão. Valores de p de t-teste para amostras independentes

A tabela 3 mostra as diferenças entre FM e saudáveis no consumo de oxigénio muscular antes, durante e após o protocolo de fadiga. Diferenças significativas foram encontradas na linha de base na SmO₂ (p-valor = 0,036), O₂HB (p-valor = 0,030) e HHB (p-valor = 0,039). Durante o aquecimento não foram encontradas diferenças entre pessoas com fibromialgia e o grupo de controlo.

Durante o protocolo de fadiga, foram encontradas diferenças na SmO₂ (p-valor = 0,038), O₂HB (p-valor = 0,027) e HHB (p-valor = 0,048). Além disso, foi observada uma resposta significativamente diferente no consumo de oxigénio muscular durante a recuperação nomeadamente aos três e seis minutos após o protocolo de fadiga na SmO₂, O₂HB e HHB (p-valor < 0,005).

Tabela 3. Diferenças no consumo de oxigênio muscular entre pessoas com fibromialgia e controles saudáveis no início, durante e após um protocolo de fadiga.

Variável	Fibromialgia Média (SD)	Saudáveis Média (SD)	p-value	F	Tamanho do Efeito
PRÉ TESTE					
FC (bpm)	76.79 ± 11.45	83.58 ± 11.48	0.354	0.890	0.131
SmO ₂ (%)	56.03 ± 21.36	77.41 ± 10.82	0.036	4.879	0.153
THB (g/dl)	11.89 ± 0.54	12.10 ± 0.26	0.387	0.772	0.029
O ₂ HB (g/dl)	6.69 ± 2.59	9.37 ± 1.31	0.030	5.274	0.163
HHB (g/dl)	5.20 ± 2.51	2.73 ± 1.32	0.039	4.705	0.148
AQUECIMENTO					
FC (bpm)	89.68 ± 13.13	90.96 ± 11.59	0.739	0.423	0.045

SmO2 (%)	52.31 ± 21.31	70.65 ± 13.02	0.079	3.325	0.110
THB (g/dl)	11.41 ± 1.43	11.91 ± 0.27	0.677	0.178	0.007
O2HB (g/dl)	6.13 ± 2.46	8.40 ± 1.43	0.062	3.804	0.123
HHB (g/dl)	5.25 ± 2.37	3.51 ± 1.59	0.093	3.042	0.101

PROVA DE ESFORÇO

FC (bpm)	92.46 ± 17.91	105.49 ± 15.69	0.499	0.471	0.018
SmO2 (%)	48.54 ± 19.96	58.87 ± 19.72	0.038	4.753	0.155
THB (g/dl)	11.40 ± 1.60	11.86 ± 0.44	0.901	0.016	0.001
O2HB (g/dl)	5.70 ± 2.34	7.06 ± 2.09	0.027	5.517	0.175
HHB (g/dl)	5.69 ± 2.65	4.81 ± 2.39	0.048	4.287	0.142

RECUPERAÇÃO 3 min

FC (bpm)	82.35 ± 13.15	93.34 ± 12.61	0.231	1.504	0.055
SmO2 (%)	54.65 ± 20.52	74.47 ± 11.17	0.049	4.281	0.141
THB (g/dl)	11.67 ± 1.11	12.04 ± 0.25	0.659	0.200	0.008
O2HB (g/dl)	6.53 ± 2.46	8.97 ± 1.28	0.041	4.623	0.151
HHB (g/dl)	5.14 ± 2.19	3.08 ± 1.36	0.041	4.614	0.151

RECUPERAÇÃO 6 min

FC (bpm)	76.79 ± 11.45	81.92 ± 10.23	0.436	0.627	0.024
SmO2 (%)	56.03 ± 21.36	76.54 ± 10.82	0.044	4.472	0.147
THB (g/dL)	11.89 ± 0.54	12.08 ± 0.26	0.425	0.656	0.025
O2HB (g/dL)	6.69 ± 2.59	9.25 ± 1.29	0.037	4.818	0.156
HHB (g/dL)	5.20 ± 2.51	2.84 ± 1.32	0.048	4.307	0.142

FC: Frequência cardíaca; SmO2: saturação de oxigênio muscular; THB: hemoglobina total; HHB: hemoglobina desoxigenada; O2HB: hemoglobina oxigenada; g/dL: gramas por decilitro; bpm: Batimentos por Minuto; %: Porcentagem.

As Figuras 1 e 2 mostram a evolução da FC e da SmO2, bem como a THB, HHB e O2HB respectivamente em pessoas com fibromialgia e saudáveis antes, durante e após um protocolo de fadiga. O teste de Friedman para cada grupo revelou diferenças significativas para todas as variáveis estudadas (p-

valor < 0,005). As comparações pareadas são detalhadas nas figuras 1 e 2 para cada variável respectivamente.

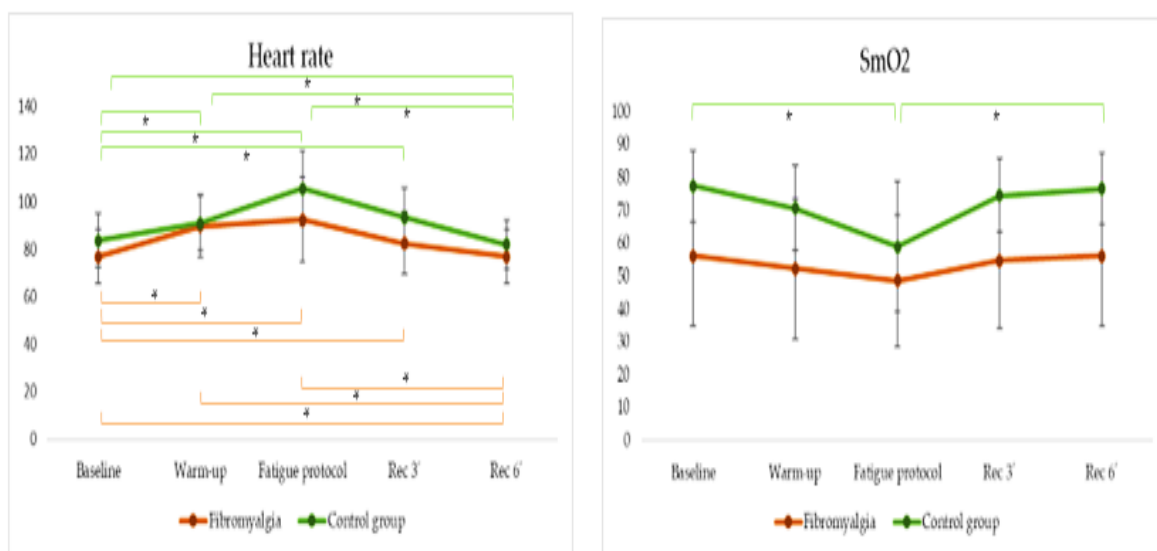


Figura 1. Evolução da FC e SmO2 entre pessoas com FM e saudáveis no início, durante e após um protocolo de fadiga

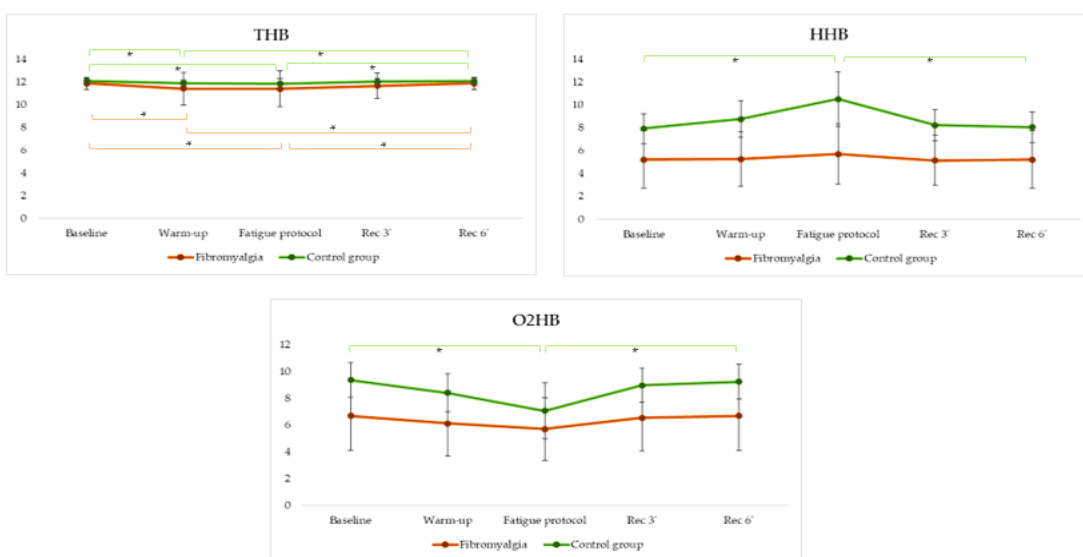


Figura 2. Evolução da THB, HHB e O2HB entre pessoas com FM e saudáveis no início, durante e após um protocolo de fadiga.

A Tabela 4 mostra as diferenças entre FM e saudáveis na força isocinética durante um protocolo composto por 20 repetições a 180 °·s⁻¹. Sendo que as pessoas com fibromialgia apresentaram um pico de torque significativamente menor em extensão (p-valor = 0,033) e flexão (p-valor = 0,01). Além disso, o trabalho desenvolvido no protocolo foi significativamente menor em extensão (p-valor = 0,007) e em flexão (p-valor = 0,005).

Tabela 4. Diferenças na força isocinética entre pessoas com fibromialgia e saudáveis durante 20 repetições a 180°·s-1.

Variável	Fibromialgia	Saudáveis	p-value	F	Tamanho do Efeito
	Média (SD)	Média (SD)			
Pico torque em extensão (N·m)	62.48 ± 24.45	88.31 ± 23.51	0.033	5.086	0.929
Pico torque em flexão (N·m)	24.16 ± 11.58	42.05 ± 9.85	0.01	7.733	1.412
Trabalho em extensão (J)	1039.78 ± 434.51	1535.61 ± 474.22	0.007	8.564	1.564
Trabalho em flexão (J)	423.79 ± 239.89	797.16 ± 194.37	0.005	9.574	1.748

Valores expressos em média ± desvio padrão. Valores de p de t-teste para amostras independentes; N·m: Newton metro; J: Joules.

A Tabela 5 mostra a evolução da fadiga, dor e força de preensão manual nas três medições (antes da prova, logo após o final da prova e ao fim de 12 minutos da recuperação). Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as pessoas com fibromialgia e grupo controlo, onde as pessoas com FM mostraram uma perceção bastante elevada no que respeita à fadiga e à dor em cada um dos momentos avaliados. Também a força de preensão manual se mostrou debilitada nas pessoas com FM quando comparadas com saudáveis em todos os momentos avaliados.

Tabela 5. Fadiga, dor e força de preensão manual entre pessoas com fibromialgia e saudáveis, antes, logo após a prova e ao final da recuperação (12 minutos)

	Fibromialgia n = 18	Saudáveis n = 14	p	Tamanho do efeito
PRÉ TESTE				
<i>Borg</i> fadiga (6 – 20)	10.05 ± 2.64	6.0 ± 0.0	<0.001	5.98
VAS dor (0 – 100)	47.2 ± 20.2	1.0 ± 0.5	<0.001	3.23
Força preensão de mão_1 (kg)	17.3 ± 2.3	26.6 ± 5.9	<0.001	1.67
Força preensão de mão_2 (kg)	16.3 ± 4.9	26.3 ± 6.2	<0.001	1.78
FINAL DA PROVA				
<i>Borg</i> fadiga (6 – 20)	14.57 ± 3.54	12.75 ± 3.33	<0.001	7.62
VAS dor (0 – 100)	57.5 ± 23.7	2.5 ± 5.7	<0.001	3.19
Força preensão de mão_1 (kg)	17.8 ± 4.6	29.1 ± 6.6	<0.001	1.98
Força preensão de mão_2 (kg)	18.1 ± 5.0	26.8 ± 6.0	<0.001	1.57

RECUPERAÇÃO (12MINUTOS)

Borg fadiga (6 – 20)	11.55 ± 2.14	6.31 ± 0.71	<0.001	5.41
VAS dor (0 – 100)	50.8 ± 20.0	1.0 ± 0.5	<0.001	3.51
Força preensão de mão_1 (kg)	18.6 ± 5.4	26.8 ± 7.5	0.002	1.25
Força preensão de mão_2 (kg)	17.9 ± 5.6	26.6 ± 7.3	0.002	1.33

Valores expressos em média ± desvio padrão. Valores de p de t-teste para amostras independentes; VAS: Visual Analogic Scale; Kg: Quilogramas

8. Discussão

Esta dissertação teve como principal objetivo, analisar a qualidade de vida relacionada com a saúde e o efeito fisiológico na % de saturação de O₂, hemoglobina (total, oxigenada e desoxigenada) no retorno venoso, força (membros inferiores e preensão manual), dor e percepção subjetiva do esforço em pessoas com FM quando comparadas com saudáveis, antes durante e após uma prova de esforço.

No que respeita ao efeito fisiológico na % de saturação de O₂, hemoglobina (total, oxigenada e desoxigenada) no retorno venoso, os resultados mostraram diferenças na linha de base, durante o protocolo de fadiga e na recuperação de três e seis minutos na SmO₂, O₂Hb e HHb entre pessoas com FM e saudáveis. Além disso, também foram observadas diferenças na evolução do consumo de oxigénio muscular durante o protocolo estabelecido entre pessoas com FM e saudáveis. Por exemplo, enquanto no grupo de controlo saudáveis, os valores de SmO₂, O₂Hb e HHb foram significativamente alterados pelo protocolo de fadiga, nas pessoas com FM estes não apresentaram nenhuma alteração significativa. Além disso, foram encontradas diferenças significativas no pico de torque e trabalho total realizado na flexão e extensão das pernas. Os nossos resultados mostraram diferenças significativas entre pessoas com FM e saudáveis em relação à SmO₂, O₂Hb e HHb, nesse sentido, existe um indicador que este grupo de pessoas saudáveis apresentaram níveis mais elevados de SmO₂ e O₂Hb e valores mais baixos de HHb do que as pessoas com FM. Essas diferenças podem ser observadas mesmo em repouso. Resultados semelhantes foram obtidos em um estudo anterior (Shang et al., 2012). Além disso, quando o protocolo de exercício de fadiga começou, o consumo de oxigénio muscular dos saudáveis tendeu a diminuir a SmO₂ e a

aumentar a HHb devido à utilização de oxigénio para produção de energia. No entanto, os padrões de consumo de oxigénio muscular das pessoas com FM diferiram significativamente dos saudáveis. Nesse sentido, os valores de SmO₂ e HHb tenderam a manter-se estáveis durante todo o protocolo de fadiga.

Estudos futuros devem explorar o impacto das terapias farmacológicas e não farmacológicas sobre o consumo de oxigénio muscular em pessoas com FM.

Um estudo anterior encontrou em pessoas com FM um consumo de oxigénio relativamente menor durante o exercício (Shang et al., 2012). Os autores hipotetizaram que esse achado poderia estar relacionado a uma função mitocondrial alterada em pessoas com FM. A disfunção mitocondrial poderia tornar a produção de energia insuficiente devido a uma síntese anormal de adenosina trifosfato (ATP). Portanto, a fadiga muscular aumentaria (Cordero et al., 2010), já que as necessidades de oxigénio no exercício não seriam alcançadas. Além disso, a disfunção mitocondrial poderia fazer com que a dívida de oxigénio fosse maior no grupo de controlo saudáveis (McIver et al., 2006; Valkeinen et al., 2006, 2008; Yildiz et al., 2004). A dívida de oxigénio poderá ter sido manifestada por um aumento nas concentrações de lactato muscular devido à respiração anaeróbica. Curiosamente, a disfunção mitocondrial, assim como a acumulação de lactato, tem sido relacionada com a dor (Katz et al., 2007) e fadiga em pessoas com FM (Cordero et al., 2010).

Estudos anteriores encontraram que pessoas com FM geralmente apresentaram níveis mais baixos de força quando comparados com saudáveis (Okumus et al., 2006; Villafaina, Collado-Mateo, Fuentes-García, et al., 2019). Além disso, Park, et al. (Park et al., 1998) mostraram que pessoas com FM exibiam níveis mais baixos de fosfocreatina (PCr) e ATP durante um protocolo de contrações isométricas repetidas do quadríceps.

Lund, et al. em 2003 (Lund et al., 2003) analisaram o pH durante um exercício submáximo e máximo controlado do grupo muscular flexor do antebraço, os autores observaram que as pessoas com FM atingiram a mesma diminuição no pH após realizar metade do trabalho em comparação com controlos saudáveis. Assim, acredita-se que o metabolismo muscular prejudicado e/ou o distúrbio microcirculatório podem explicar esses resultados. Um outro estudo mostrou distúrbios funcionais da microcirculação em pessoas

com FM e essas anomalias morfológicas também podem influenciar a microcirculação (Morf et al., 2005). Em relação ao distúrbio microcirculatório as pessoas com FM também apresentaram disfunção autonómica (disautonomia). A disautonomia pode levar a anomalias do fluxo sanguíneo e, portanto, estar associada à fadiga e dor.

Sabe-se também que a composição corporal dos pacientes com FM mostra uma diminuição da massa muscular e uma grande quantidade de tecido adiposo e conseqüente aumento significativo do IMC, sendo este último fato, um fator determinante na percepção da dor, pois o efeito negativo da inflamação foi demonstrado na percepção da mesma (Ji et al., 2016) e foi demonstrado igualmente que o tecido adiposo aumenta os parâmetros da inflamação corporal (Festa et al., 2001)

Outros estudos mostraram que o sistema nervoso autónomo (SNA) de pessoas com FM permaneceu hipoativo durante o exercício (Adler & Geenen, 2005; Costa et al., 2022). Numa resposta normal ao exercício espera-se que durante o mesmo, a atividade simpática aumentasse a vasoconstrição e o aumento da FC bem como a contratilidade do miocárdio. Neste sentido, estudos anteriores mostraram que pessoas com FM exibiram maior modulação simpática que controlos saudáveis durante um protocolo de fadiga (Costa et al., 2022; Martínez-Lavín & Hermosillo, 2000; Staud, 2008). Assim, o padrão observado em pessoas com FM induzido por disfunção do sistema nervoso autónomo pode levar a anormalidades crónicas do fluxo sanguíneo (Cook et al., 2012). Portanto, a disautonomia poderia explicar as diferenças entre pessoas com FM e saudáveis no consumo de oxigénio muscular.

Os nossos resultados mostraram ainda que a FC foi significativamente afetada em pessoas com FM. Resultados semelhantes foram obtidos em biomarcadores inflamatórios, Bote, et al.(Bote et al., 2013) mostraram que um único episódio de exercício pode melhorar o status inflamatório em pacientes com FM, atingindo valores semelhantes aos obtidos por pessoas saudáveis, isso é relevante, uma vez que a síndrome da FM pode incluir um estado inflamatório crónico sistémico e local acompanhado por uma resposta ao stress alterada (Lee et al., 2017). Portanto, futuros estudos devem explorar os efeitos agudos do exercício em fatores relacionados com a fisiopatologia para entender melhor os benefícios do exercício físico como terapia.

9. Limitações do Estudo

Segundo o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que analisa o consumo de oxigénio muscular usando o MOXY durante um protocolo de fadiga em pessoas com FM. No entanto, este estudo tem algumas limitações que devem ser destacadas.

Foram encontradas diferenças entre os grupos no que respeita à idade e ao IMC. Assim, as análises entre grupos foram corrigidas, por meio de ANCOVA, usando idade e IMC como co-variáveis. Ainda assim, os resultados são apoiados por investigações anteriores (Bachasson et al., 2013; Lange et al., 2017).

O IMC e a polimedicação são fatores que podem enviesar os resultados. Pois esses fatores estão geralmente associados à FM e, portanto, é difícil isolá-los uns dos outros (Fernandez-Feijoo et al., 2022; Ursini et al., 2011). Além disso, o estudo tem um tamanho relativamente pequeno da amostra uma vez que este estudo foi proposto ser desenvolvido na época da pandemia Covid-19 e quando as restrições foram levantadas, existiam ainda muitas dúvidas em relação a todos os procedimentos e tanto os pacientes com FM como os elementos do grupo controlo, mostraram algum receio em participar no estudo.

Além disso, a menopausa (que é um fator preponderante) das mulheres incluídas neste estudo não foi considerado e isso pode ser importante, já que os estrogénios modulam vias moleculares relacionadas com a função vascular e muscular esquelética (Menazza & Murphy, 2016; Pellegrino et al., 2022). Poderíamos ter incluído algum tipo de sinal eletromiográfico, tal fato iria fornecer informações interessantes sobre a afetação neuromuscular nesta população principalmente durante o protocolo de fadiga.

Em função das limitações apresentadas, os resultados devem ser interpretados com cautela. Como tal, estudos futuros devem replicar nosso estudo controlando a idade, o IMC, a menopausa e se possível incluir atividade eletromiográfica.

10. Conclusão

Podemos concluir que os pacientes com FM apresentam diferenças físicas e fisiológicas quando submetidos a um protocolo de fadiga comparativamente com o grupo de controlo de sujeitos saudáveis.

Quanto à % saturação de O₂ os controlos saudáveis mostraram uma alteração nos valores de SmO₂, O₂Hb e HHb antes, durante e depois do protocolo de fadiga, enquanto que as pessoas com FM não mostraram qualquer alteração significativa dos valores de SmO₂, O₂Hb e HHb.

Além disso, as pessoas com FM mostraram um pico de torque e um trabalho total realizado na flexão e extensão das pernas inferior ao dos controlos saudáveis. Estes resultados poderiam sugerir que as pessoas com FM apresentam uma deficiência e/ou uma dificuldade significativa no consumo de oxigénio muscular.

Ainda em relação à força de preensão manual estes pacientes também se vêm comumente afetados de maneira negativa e não apenas pelo efeito agudo do exercício.

Podemos destacar que no período de recuperação os valores de frequência cardíaca, mostram uma recuperação efetiva dos pacientes, mas, tanto as taxas de esforço percebido, como a dor na FM aumentaram quando comparados com saudáveis, o que se entende como um parâmetro negativo do efeito agudo do exercício, e requer uma exploração mais profunda em futuras investigações.

Para terminar concluimos que os pacientes com FM apresentaram uma QVRS diminuída quando comparados com saudáveis.

11. Referencias Bibliográficas

- Adler, G. K., & Geenen, R. (2005). Hypothalamic–Pituitary–Adrenal and Autonomic Nervous System Functioning in Fibromyalgia. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, *31*(1), 187–202. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2004.10.002>
- Albrecht, P. J., Hou, Q., Argoff, C. E., Storey, J. R., Wymer, J. P., & Rice, F. L. (2013). Excessive Peptidergic Sensory Innervation of Cutaneous Arteriole-Venule Shunts (AVS) in the Palmar Glabrous Skin of Fibromyalgia Patients: Implications for Widespread Deep Tissue Pain and Fatigue: Peripheral Neurovascular Pathology in Fibromyalgia. *Pain Medicine*, *14*(6), 895–915. <https://doi.org/10.1111/pme.12139>
- Alorfi, N. M. (2022). Pharmacological treatments of fibromyalgia in adults; overview of phase IV clinical trials. *Frontiers in Pharmacology*, *13*, 1017129. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1017129>
- Antunes, M., Couto, L., Gomes Bertolini, S. M., da Rocha Loures, F. N., Basso Schmitt, A., & Marques, A. (2021). Effectiveness of interdisciplinary health education programs for individuals with fibromyalgia: A systematic review. *Journal of Education and Health Promotion*, *10*(1), 64. https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_592_20
- Antunes, M. D., & Marques, A. P. (2022). The role of physiotherapy in fibromyalgia: Current and future perspectives. *Frontiers in Physiology*, *13*, 968292. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.968292>
- Arnold, L. M., Clauw, D. J., Dunegan, L. J., & Turk, D. C. (2012). A Framework for Fibromyalgia Management for Primary Care Providers. *Mayo Clinic Proceedings*, *87*(5), 488–496. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.02.010>

- Arnold, L. M., Hess, E. V., Hudson, J. I., Welge, J. A., Berno, S. E., & Keck, P. E. (2002). A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *The American Journal of Medicine*, *112*(3), 191–197. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(01\)01089-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)01089-0)
- Arnold, L. M., Russell, I. J., Diri, E. W., Duan, W. R., Young, J. P., Sharma, U., Martin, S. A., Barrett, J. A., & Haig, G. (2008). A 14-week, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Monotherapy Trial of Pregabalin in Patients With Fibromyalgia. *The Journal of Pain*, *9*(9), 792–805. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.03.013>
- Bachasson, D., Guinot, M., Wuyam, B., Favre-Juvin, A., Millet, G. Y., Levy, P., & Verges, S. (2013). Neuromuscular fatigue and exercise capacity in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care & Research*, *65*(3), 432–440. <https://doi.org/10.1002/acr.21845>
- Bellato, E., Marini, E., Castoldi, F., Barbasetti, N., Mattei, L., Bonasia, D. E., & Blonna, D. (2012). Fibromyalgia Syndrome: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Pain Research and Treatment*, *2012*, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2012/426130>
- Beltrán-Velasco, A. I., Ruisoto-Palomera, P., Bellido-Esteban, A., García-Mateos, M., & Clemente-Suárez, V. J. (2019). Analysis of Psychophysiological Stress Response in Higher Education Students Undergoing Clinical Practice Evaluation. *Journal of Medical Systems*, *43*(3), 68. <https://doi.org/10.1007/s10916-019-1187-7>
- Bennett, R. M., Gatter, R. A., Campbell, S. M., Andrews, R. P., Clark, S. R., & Scarola, J. A. (1988). A comparison of cyclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis. *Arthritis & Rheumatism*, *31*(12), 1535–1542. <https://doi.org/10.1002/art.1780311210>

- Bernardy, K., Klose, P., Welsch, P., & Häuser, W. (2018). Efficacy, acceptability and safety of cognitive behavioural therapies in fibromyalgia syndrome – A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Pain*, 22(2), 242–260. <https://doi.org/10.1002/ejp.1121>
- Bidonde, J., Busch, A. J., Schachter, C. L., Overend, T. J., Kim, S. Y., Góes, S. M., Boden, C., & Foulds, H. J. (2017). Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012700>
- Bjørklund, G., Dadar, M., Chirumbolo, S., & Aaseth, J. (2018). Fibromyalgia and nutrition: Therapeutic possibilities? *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 103, 531–538. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.056>
- Borg, G. (1998). *Borg's Perceived exertion and pain scales*. Human Kinetics.
- Bote, M. E., Garcia, J. J., Hinchado, M. D., & Ortega, E. (2013). Fibromyalgia: Anti-Inflammatory and Stress Responses after Acute Moderate Exercise. *PLoS ONE*, 8(9), e74524. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074524>
- Branco, J. C., Bannwarth, B., Failde, I., Abello Carbonell, J., Blotman, F., Spaeth, M., Saraiva, F., Nacci, F., Thomas, E., Caubère, J.-P., Le Lay, K., Taieb, C., & Matucci-Cerinic, M. (2010). Prevalence of Fibromyalgia: A Survey in Five European Countries. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 39(6), 448–453. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.12.003>
- Brazier, J. E., Harper, R., Jones, N. M., O’Cathain, A., Thomas, K. J., Usherwood, T., & Westlake, L. (1992). Validating the SF-36 health survey questionnaire: New outcome measure for primary care. *BMJ*, 305(6846), 160–164. <https://doi.org/10.1136/bmj.305.6846.160>

- Busch, A. J., Barber, K. A. R., Overend, T. J., Peloso, P. M. J., & Schachter, C. L. (2007). Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003786.pub2>
- Cassisi, R., Cazzola, M., Arioli, G., Gracely, R. H., Ceccherelli, F., Atzeni, F., Stisi, S., Altomonte, L., Alciati, A., Leardini, G., Gorla, R., Marsico, A., Torta, R., Giamberardino, M. A., Buskila, D., Spath, M., Marinangeli, F., Bazzichi, L., Di Franco, M., ... Sarzi- Puttini, P. (2011). Non pharmacological treatments in fibromyalgia. *Reumatismo*, *60*(1s), 59–69. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2008.1s.59>
- Clauw, D. J. (2014). Fibromyalgia: A Clinical Review. *JAMA*, *311*(15), 1547. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3266>
- Clauw, D. J., & Crofford, L. J. (2003). Chronic widespread pain and fibromyalgia: What we know, and what we need to know. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, *17*(4), 685–701. [https://doi.org/10.1016/S1521-6942\(03\)00035-4](https://doi.org/10.1016/S1521-6942(03)00035-4)
- Clemente-Suárez, V. J. (2020). Multidisciplinary intervention in the treatment of mixed anxiety and depression disorder. *Physiology & Behavior*, *219*, 112858. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.112858>
- Collado-Mateo, D., Adsuar, J. C., Olivares, P. R., del Pozo-Cruz, B., Parraca, J. A., del Pozo-Cruz, J., & Gusi, N. (2015). Effects of Whole-Body Vibration Therapy in Patients with Fibromyalgia: A Systematic Literature Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2015*, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2015/719082>
- Collado-Mateo, D., Dominguez-Muñoz, F. J., Adsuar, J. C., Merellano-Navarro, E., & Gusi, N. (2017). Exergames for women with fibromyalgia: A randomised

- controlled trial to evaluate the effects on mobility skills, balance and fear of falling. *PeerJ*, 5, e3211. <https://doi.org/10.7717/peerj.3211>
- Cook, D. B., Stegner, A. J., Nagelkirk, P. R., Meyer, J. D., Togo, F., & Natelson, B. H. (2012). Responses to Exercise Differ for Chronic Fatigue Syndrome Patients with Fibromyalgia. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 44(6), 1186–1193. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182417b9a>
- Cordero, M. D., De Miguel, M., Moreno Fernández, A. M., Carmona López, I. M., Garrido Maraver, J., Cotán, D., Gómez Izquierdo, L., Bonal, P., Campa, F., Bullon, P., Navas, P., & Sánchez Alcázar, J. A. (2010). Mitochondrial dysfunction and mitophagy activation in blood mononuclear cells of fibromyalgia patients: Implications in the pathogenesis of the disease. *Arthritis Research & Therapy*, 12(1), R17. <https://doi.org/10.1186/ar2918>
- Costa, A. R., Freire, A., Parraca, J. A., Silva, V., Tomas-Carus, P., & Villafaina, S. (2022). Heart Rate Variability and Salivary Biomarkers Differences between Fibromyalgia and Healthy Participants after an Exercise Fatigue Protocol: An Experimental Study. *Diagnostics*, 12(9), 2220. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092220>
- Craig, C. L., Marshall, A. L., Sj??Str??M, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., Pratt, M., Ekelund, U., Yngve, A., Sallis, J. F., & Oja, P. (2003). International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity: *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 35(8), 1381–1395. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>
- Davis, M. C., Thummala, K., & Zautra, A. J. (2014). Stress-Related Clinical Pain and Mood in Women with Chronic Pain: Moderating Effects of Depression and

- Positive Mood Induction. *Annals of Behavioral Medicine*, 48(1), 61–70.
<https://doi.org/10.1007/s12160-013-9583-6>
- Deare, J. C., Zheng, Z., Xue, C. C., Liu, J. P., Shang, J., Scott, S. W., & Littlejohn, G. (2013). Acupuncture for treating fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007070.pub2>
- Delgado-Moreno, R., Robles-Pérez, J. J., Aznar-Lain, S., & Clemente-Suárez, V. J. (2019). Effect of Experience and Psychophysiological Modification by Combat Stress in Soldier's Memory. *Journal of Medical Systems*, 43(6), 150.
<https://doi.org/10.1007/s10916-019-1261-1>
- Delgado-Moreno, R., Robles-Pérez, J. J., & Clemente-Suárez, V. J. (2017). Combat Stress Decreases Memory of Warfighters in Action. *Journal of Medical Systems*, 41(8), 124. <https://doi.org/10.1007/s10916-017-0772-x>
- Donaldson, M. S., Speight, N., & Loomis, S. (2001). Fibromyalgia syndrome improved using a mostly raw vegetarian diet: An observational study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 1(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-1-7>
- Duschek, S., Mannhart, T., Winkelmann, A., Merzoug, K., Werner, N. S., Schuepbach, D., & Montoya, P. (2012). Cerebral Blood Flow Dynamics During Pain Processing in Patients With Fibromyalgia Syndrome. *Psychosomatic Medicine*, 74(8), 802–809. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182676d08>
- Fernandez-Feijoo, F., Samartin-Veiga, N., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2022). Quality of life in patients with fibromyalgia: Contributions of disease symptoms, lifestyle and multi-medication. *Frontiers in Psychology*, 13, 924405.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.924405>
- Festa, A., D'Agostino Jr, R., Williams, K., Karter, A., Mayer-Davis, E., Tracy, R., & Haffner, S. (2001). The relation of body fat mass and distribution to markers of

- chronic inflammation. *International Journal of Obesity*, 25(10), 1407–1415.
<https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801792>
- Fitzcharles, M.-A., Ste-Marie, P. A., Goldenberg, D. L., Pereira, J. X., Abbey, S., Choinière, M., Ko, G., Moulin, D. E., Panopalis, P., Proulx, J., Shir, Y., & the National Fibromyalgia Guideline Advisory Panel. (2013). 2012 Canadian Guidelines for the Diagnosis and Management of Fibromyalgia Syndrome: Executive Summary. *Pain Research and Management*, 18(3), 119–126.
<https://doi.org/10.1155/2013/918216>
- Freeman, J. V., Dewey, F. E., Hadley, D. M., Myers, J., & Froelicher, V. F. (2006). Autonomic Nervous System Interaction With the Cardiovascular System During Exercise. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 48(5), 342–362.
<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2005.11.003>
- Fritz, C. O., Morris, P. E., & Richler, J. J. (2012). Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *Journal of Experimental Psychology: General*, 141(1), 2–18. <https://doi.org/10.1037/a0024338>
- García-Ríos, M. C., Navarro-Ledesma, S., Tapia-Haro, R. M., Toledano-Moreno, S., Casas-Barragán, A., Correa-Rodríguez, M., & Aguilar-Ferrándiz, M. E. (2019). Effectiveness of health education in patients with fibromyalgia: A systematic review. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 55(2).
<https://doi.org/10.23736/S1973-9087.19.05524-2>
- Gerdle, B., Ghafouri, B., Lund, E., Bengtsson, A., Lundberg, P., Ettinger-Veenstra, H. van, Leinhard, O. D., & Forsgren, M. F. (2020). Evidence of Mitochondrial Dysfunction in Fibromyalgia: Deviating Muscle Energy Metabolism Detected Using Microdialysis and Magnetic Resonance. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 3527. <https://doi.org/10.3390/jcm9113527>

- Giesecke, T., Williams, D. A., Harris, R. E., Cupps, T. R., Tian, X., Tian, T. X., Gracely, R. H., & Clauw, D. J. (2003). Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors: Subgrouping FM Patients by Neurobiologic and Psychosocial Factors. *Arthritis & Rheumatism*, *48*(10), 2916–2922. <https://doi.org/10.1002/art.11272>
- Giusti, E. M., Castelnovo, G., & Molinari, E. (2017). Differences in Multidisciplinary and Interdisciplinary Treatment Programs for Fibromyalgia: A Mapping Review. *Pain Research and Management*, *2017*, 1–19. <https://doi.org/10.1155/2017/7261468>
- Góes, S. M., Stefanello, J. M. F., Homann, D., Lodovico, A., Hubley-Kozey, C. L., & Rodacki, A. L. F. (2016). Torque and Muscle Activation Impairment Along With Insulin Resistance Are Associated With Falls in Women With Fibromyalgia. *Journal of Strength and Conditioning Research*, *30*(11), 3155–3164. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001395>
- Goldenberg, D. L., Felson, D. T., & Dinerman, H. (1986). A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, *29*(11), 1371–1377. <https://doi.org/10.1002/art.1780291110>
- Haddad, H. W., Mallepalli, N. R., Scheinuk, J. E., Bhargava, P., Cornett, E. M., Urits, I., & Kaye, A. D. (2021). The Role of Nutrient Supplementation in the Management of Chronic Pain in Fibromyalgia: A Narrative Review. *Pain and Therapy*, *10*(2), 827–848. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00266-9>
- Häuser, W., Ablin, J., Fitzcharles, M.-A., Littlejohn, G., Luciano, J. V., Usui, C., & Walitt, B. (2015). Fibromyalgia. *Nature Reviews Disease Primers*, *1*(1), 15022. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.22>

- Häuser, W., Bernardy, K., Uçeyler, N., & Sommer, C. (2009). Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: A meta-analysis. *JAMA*, *301*(2), 198–209. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.944>
- Häuser, W., Walitt, B., Fitzcharles, M.-A., & Sommer, C. (2014). Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Research & Therapy*, *16*(1), 201. <https://doi.org/10.1186/ar4441>
- Ji, R.-R., Chamesian, A., & Zhang, Y.-Q. (2016). Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science*, *354*(6312), 572–577. <https://doi.org/10.1126/science.aaf8924>
- Jones, K. D., King, L. A., Mist, S. D., Bennett, R. M., & Horak, F. B. (2011). Postural control deficits in people with fibromyalgia: A pilot study. *Arthritis Research & Therapy*, *13*(4), R127. <https://doi.org/10.1186/ar3432>
- Kaleth, A. S., Ang, D. C., Chakr, R., & Tong, Y. (2010). Validity and reliability of community health activities model program for seniors and short-form international physical activity questionnaire as physical activity assessment tools in patients with fibromyalgia. *Disability and Rehabilitation*, *32*(5), 353–359. <https://doi.org/10.3109/09638280903166352>
- Katz, D. L., Greene, L., Ali, A., & Faridi, Z. (2007). The pain of fibromyalgia syndrome is due to muscle hypoperfusion induced by regional vasomotor dysregulation. *Medical Hypotheses*, *69*(3), 517–525. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.10.037>
- Kingsley, J. D., Panton, L. B., McMillan, V., & Figueroa, A. (2009). Cardiovascular Autonomic Modulation After Acute Resistance Exercise in Women With Fibromyalgia. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *90*(9), 1628–1634. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2009.02.023>

- Lange, E., Mannerkorpi, K., Cider, A., Archer, T., & Wentz, K. (2017). Physiological Adaptation in Women Presenting Fibromyalgia: Comparison with Healthy Controls. *Clinical and Experimental Psychology*, 03(01). <https://doi.org/10.4172/2471-2701.1000147>
- Latey, P. J., Burns, J., Hiller, C. E., & Nightingale, E. J. (2017). Relationship between foot pain, muscle strength and size: A systematic review. *Physiotherapy*, 103(1), 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2016.07.006>
- Latremoliere, A., & Woolf, C. J. (2009). Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *The Journal of Pain*, 10(9), 895–926. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>
- Lee, J.-W., Lee, K.-E., Park, D.-J., Kim, S.-H., Nah, S.-S., Lee, J. H., Kim, S.-K., Lee, Y.-A., Hong, S.-J., Kim, H.-S., Lee, H.-S., Kim, H. A., Joung, C.-I., Kim, S.-H., & Lee, S.-S. (2017). Determinants of quality of life in patients with fibromyalgia: A structural equation modeling approach. *PLOS ONE*, 12(2), e0171186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171186>
- Leon-Llamas, J. L., Villafaina, S., Murillo-Garcia, A., & Gusi, N. (2021). Impact of Fibromyalgia in the Hippocampal Subfields Volumes of Women—An MRI Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(4), 1549. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041549>
- Lins, L., & Carvalho, F. M. (2016). SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Medicine*, 4, 205031211667172. <https://doi.org/10.1177/2050312116671725>
- Lorente, G. D., Stefani, L. F. B. D., & Martins, M. R. I. (2014). Kinesiophobia, adherence to treatment, pain and quality of life in fibromyalgia syndrome patients. *Revista Dor*, 15(2). <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20140020>

- Lund, E., Kendall, S. A., Janerot-Sjöberg, B., & Bengtsson, A. (2003). Muscle metabolism in fibromyalgia studied by P-31 magnetic resonance spectroscopy during aerobic and anaerobic exercise. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 32(3), 138–145. <https://doi.org/10.1080/03009740310002461>
- Macfarlane, G. J., Kronisch, C., Dean, L. E., Atzeni, F., Häuser, W., Fluß, E., Choy, E., Kosek, E., Amris, K., Branco, J., Dincer, F., Leino-Arjas, P., Longley, K., McCarthy, G. M., Makri, S., Perrot, S., Sarzi-Puttini, P., Taylor, A., & Jones, G. T. (2017). EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(2), 318–328. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>
- Marques, A. P., Santo, A. de S. do E., Berssaneti, A. A., Matsutani, L. A., & Yuan, S. L. K. (2017). Prevalence of fibromyalgia: Literature review update. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, 57(4), 356–363. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.01.005>
- Martínez-Lavín, M., & Hermosillo, A. G. (2000). Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 29(4), 197–199. [https://doi.org/10.1016/S0049-0172\(00\)80008-6](https://doi.org/10.1016/S0049-0172(00)80008-6)
- Mascarenhas, R. O., Souza, M. B., Oliveira, M. X., Lacerda, A. C., Mendonça, V. A., Henschke, N., & Oliveira, V. C. (2021). Association of Therapies With Reduced Pain and Improved Quality of Life in Patients With Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*, 181(1), 104. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5651>
- McIver, K. L., Evans, C., Kraus, R. M., Ispas, L., Sciotti, V. M., & Hickner, R. C. (2006). NO-mediated alterations in skeletal muscle nutritive blood flow and lactate

- metabolism in fibromyalgia. *Pain*, *120*(1–2), 161–169.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.10.032>
- Meeus, M., Nijs, J., Hermans, L., Goubert, D., & Calders, P. (2013). The role of mitochondrial dysfunctions due to oxidative and nitrosative stress in the chronic pain or chronic fatigue syndromes and fibromyalgia patients: Peripheral and central mechanisms as therapeutic targets? *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, *17*(9), 1081–1089. <https://doi.org/10.1517/14728222.2013.818657>
- Menazza, S., & Murphy, E. (2016). The Expanding Complexity of Estrogen Receptor Signaling in the Cardiovascular System. *Circulation Research*, *118*(6), 994–1007.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.305376>
- Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology*, *16*(1), 22–34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
- Minerbi, A., Gonzalez, E., Brereton, N. J. B., Anjarkouchian, A., Dewar, K., Fitzcharles, M.-A., Chevalier, S., & Shir, Y. (2019). Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia. *Pain*, *160*(11), 2589–2602.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001640>
- Montoro, C. I., Duschek, S., Schuepbach, D., Gandarillas, M., & Reyes del Paso, G. A. (2018). Cerebral blood flow variability in fibromyalgia syndrome: Relationships with emotional, clinical and functional variables. *PLOS ONE*, *13*(9), e0204267.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204267>
- Morf, S., Amann-Vesti, B., Forster, A., Franzeck, U. K., Koppensteiner, R., Uebelhart, D., & Sprott, H. (2005). [No title found]. *Arthritis Research & Therapy*, *7*(2), R209. <https://doi.org/10.1186/ar1459>

- Neumann, L., & Buskila, D. (2003). Epidemiology of fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 7(5), 362–368. <https://doi.org/10.1007/s11916-003-0035-z>
- Nijs, J., Roussel, N., Van Oosterwijck, J., De Kooning, M., Ickmans, K., Struyf, F., Meeus, M., & Lundberg, M. (2013). Fear of movement and avoidance behaviour toward physical activity in chronic-fatigue syndrome and fibromyalgia: State of the art and implications for clinical practice. *Clinical Rheumatology*, 32(8), 1121–1129. <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2277-4>
- Okumus, M., Gokoglu, F., Kocaoglu, S., Ceceli, E., & Yorgancioglu, Z. R. (2006). Muscle performance in patients with fibromyalgia. *Singapore Medical Journal*, 47(9), 752–756.
- Ozgoemen, S., Catal, S. A., Ardicoglu, O., & Kamanli, A. (2000). Effect of omega-3 fatty acids in the management of fibromyalgia syndrome. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 38(07), 362–363. <https://doi.org/10.5414/CP38362>
- Pagliai, G., Giangrandi, I., Dinu, M., Sofi, F., & Colombini, B. (2020). Nutritional Interventions in the Management of Fibromyalgia Syndrome. *Nutrients*, 12(9), 2525. <https://doi.org/10.3390/nu12092525>
- Park, J. H., Phothimat, P., Oates, C. T., Hernanz-Schulman, M., & Olsen, N. J. (1998). Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 41(3), 406–413. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199803\)41:3<406::AID-ART5>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199803)41:3<406::AID-ART5>3.0.CO;2-L)
- Parraça, J. A. (2021). Differences in peripheral vascular response of a fibromyalgia patient in a physical fatigue situation: a case control report. *Biológicas & Saúde*, 11(40), 1–10. <https://doi.org/10.25242/8868114020212466>

- Pellegrino, A., Tiidus, P. M., & Vandenboom, R. (2022). Mechanisms of Estrogen Influence on Skeletal Muscle: Mass, Regeneration, and Mitochondrial Function. *Sports Medicine*, 52(12), 2853–2869. <https://doi.org/10.1007/s40279-022-01733-9>
- Roman, P., Carrillo-Trabalón, F., Sánchez-Labraca, N., Cañadas, F., Estévez, A. F., & Cardona, D. (2018). Are probiotic treatments useful on fibromyalgia syndrome or chronic fatigue syndrome patients? A systematic review. *Beneficial Microbes*, 9(4), 603–611. <https://doi.org/10.3920/BM2017.0125>
- Sarzi-Puttini, P., Giorgi, V., Marotto, D., & Atzeni, F. (2020). Fibromyalgia: An update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nature Reviews Rheumatology*, 16(11), 645–660. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00506-w>
- Sawaddiruk, P., Apaijai, N., Paiboonworachat, S., Kaewchur, T., Kasitanon, N., Jaiwongkam, T., Kerdphoo, S., Chattipakorn, N., & Chattipakorn, S. C. (2019). Coenzyme Q10 supplementation alleviates pain in pregabalin-treated fibromyalgia patients *via* reducing brain activity and mitochondrial dysfunction. *Free Radical Research*, 53(8), 901–909. <https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1645955>
- Schamne, J. C., Ressetti, J. C., Lima-Silva, A. E., & Okuno, N. M. (2021). Impaired Cardiac Autonomic Control in Women With Fibromyalgia Is Independent of Their Physical Fitness. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 27(6S), S278–S283. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001518>
- Schrepf, A., Harte, S. E., Miller, N., Fowler, C., Nay, C., Williams, D. A., Clauw, D. J., & Rothberg, A. (2017). Improvement in the Spatial Distribution of Pain, Somatic Symptoms, and Depression After a Weight Loss Intervention. *The Journal of Pain*, 18(12), 1542–1550. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.08.004>

- Shang, Y., Gurley, K., Symons, B., Long, D., Srikuea, R., Crofford, L. J., Peterson, C. A., & Yu, G. (2012). Noninvasive optical characterization of muscle blood flow, oxygenation, and metabolism in women with fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy, 14*(6), R236. <https://doi.org/10.1186/ar4079>
- Solak, Ö., Erdoğan, M. Ö., Yıldız, H., Ulaşlı, A. M., Yaman, F., Terzi, E. S. A., Ulu, S., Dündar, Ü., & Solak, M. (2014). Assessment of opioid receptor $\mu 1$ gene A118G polymorphism and its association with pain intensity in patients with fibromyalgia. *Rheumatology International, 34*(9), 1257–1261. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-2995-1>
- Sosa-Reina, M. D., Nunez-Nagy, S., Gallego-Izquierdo, T., Pecos-Martín, D., Monserrat, J., & Álvarez-Mon, M. (2017). Effectiveness of Therapeutic Exercise in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *BioMed Research International, 2017*, 2356346. <https://doi.org/10.1155/2017/2356346>
- Staud, R. (2008). Heart rate variability as a biomarker of fibromyalgia syndrome. *Future Rheumatology, 3*(5), 475–483. <https://doi.org/10.2217/17460816.3.5.475>
- Thomas, G. D., & Segal, S. S. (2004). Neural control of muscle blood flow during exercise. *Journal of Applied Physiology, 97*(2), 731–738. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00076.2004>
- Ursini, F., Naty, S., & Grembiale, R. D. (2011). Fibromyalgia and obesity: The hidden link. *Rheumatology International, 31*(11), 1403–1408. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-1885-z>
- Valkeinen, H., Alén, M., Häkkinen, A., Hannonen, P., Kukkonen-Harjula, K., & Häkkinen, K. (2008). Effects of Concurrent Strength and Endurance Training on Physical Fitness and Symptoms in Postmenopausal Women With Fibromyalgia:

- A Randomized Controlled Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 89(9), 1660–1666. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.01.022>
- Valkeinen, H., Häkkinen, A., Hannonen, P., Häkkinen, K., & Alén, M. (2006). Acute heavy-resistance exercise-induced pain and neuromuscular fatigue in elderly women with fibromyalgia and in healthy controls: Effects of strength training. *Arthritis & Rheumatism*, 54(4), 1334–1339. <https://doi.org/10.1002/art.21751>
- Villafaina, S., Collado-Mateo, D., Domínguez-Muñoz, F. J., Gusi, N., & Fuentes-García, J. P. (2020). Effects of exergames on heart rate variability of women with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Scientific Reports*, 10(1), 5168. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61617-8>
- Villafaina, S., Collado-Mateo, D., Fuentes, J. P., Rohlf's-Domínguez, P., & Gusi, N. (2019). Effects of Exergames on Brain Dynamics in Women with Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine*, 8(7), 1015. <https://doi.org/10.3390/jcm8071015>
- Villafaina, S., Collado-Mateo, D., Fuentes-García, J. P., Cano-Plasencia, R., & Gusi, N. (2019). Impact of Fibromyalgia on Alpha-2 EEG Power Spectrum in the Resting Condition: A Descriptive Correlational Study. *BioMed Research International*, 2019, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2019/7851047>
- Wolfe, F. (2017). Criteria for fibromyalgia? What is fibromyalgia? Limitations to current concepts of fibromyalgia and fibromyalgia criteria. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 35 Suppl 105(3), 3–5.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. L., Mease, P. J., Russell, A. S., Russell, I. J., & Walitt, B. (2016). 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 46(3), 319–329. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012>

- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., & Winfield, J. B. (2011). Fibromyalgia Criteria and Severity Scales for Clinical and Epidemiological Studies: A Modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 38(6), 1113–1122. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100594>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., Winfield, J. B., & Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research*, 62(5), 600–610. <https://doi.org/10.1002/acr.20140>
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., Tugwell, P., Campbell, S. M., Abeles, M., Clark, P., Fam, A. G., Farber, S. J., Fiechtner, J. J., Michael Franklin, C., Gatter, R. A., Hamaty, D., Lessard, J., Lichtbroun, A. S., Masi, A. T., ... Sheon, R. P. (1990). The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 33(2), 160–172. <https://doi.org/10.1002/art.1780330203>
- Wright, C. L., Mist, S. D., Ross, R. L., & Jones, K. D. (2010). Duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Expert Review of Clinical Immunology*, 6(5), 745–756. <https://doi.org/10.1586/eci.10.64>
- Yildiz, Ş., Kiralp, M., Akin, A., Keskin, I., Ay, H., Dursun, H., & Cimsit, M. (2004). A New Treatment Modality for Fibromyalgia Syndrome: Hyperbaric Oxygen Therapy. *Journal of International Medical Research*, 32(3), 263–267. <https://doi.org/10.1177/147323000403200305>

12. Anexos

Como resultado deste estudo de investigação estão publicados 3 artigos em revistas Científicas e 2 em processo de revisão.



Article

The Behavior of Muscle Oxygen Saturation, Oxy and Deoxy Hemoglobin during a Fatigue Test in Fibromyalgia

Santos Villafaina ¹, Pablo Tomas-Carus ^{2,3}, Vanda Silva ⁴, Ana Rodrigues Costa ⁵ and Jose A. Parraca ^{2,3,*}

¹ Facultad de Ciencias del Deporte, Universidad de Extremadura, 10003 Cáceres, Spain

² Departamento de Desporto e Saúde, Escola de Saúde e Desenvolvimento Humano, Universidade de Évora, 7004-516 Évora, Portugal

³ Comprehensive Health Research Centre (CHRC), University of Évora, 7004-516 Évora, Portugal

⁴ Family Health Unit—Lusitania, Rua do Ferragial do Poço Novo, S/N, 7000-727 Évora, Portugal





⁵ Departamento de Ciências Médicas e da Saúde, Escola de Saúde e Desenvolvimento Humano, Universidade de Évora, 7004-516 Évora, Portugal

* Correspondence: jparraca@uevora.pt



Article

Heart Rate Variability and Salivary Biomarkers Differences between Fibromyalgia and Healthy Participants after an Exercise Fatigue Protocol: An Experimental Study

Ana Rodrigues Costa ¹, Ana Freire ¹, Jose A. Parraca ^{2,3,*}, Vanda Silva ⁴, Pablo Tomas-Carus ^{2,3} and Santos Villafaina ^{2,5}

¹ Departamento de Ciências Médicas e da Saúde, Escola de Saúde e Desenvolvimento Humano, Universidade de Évora, 7004-516 Évora, Portugal

² Departamento de Desporto e Saúde, Escola de Saúde e Desenvolvimento Humano, Universidade de Évora, 7004-516 Évora, Portugal

³ Comprehensive Health Research Centre (CHRC), University of Évora, 7004-516 Évora, Portugal

⁴ Family Health Unit—Lusitania, Rua do Ferragial do Poço Novo, S/N, 7000-727 Évora, Portugal

⁵ Universidad de Extremadura, Facultad de Ciencias del Deporte, 10003 Cáceres, Spain

* Correspondence: jparraca@uevora.pt



DIFFERENCES IN PERIPHERAL VASCULAR RESPONSE OF A FIBROMYALGIA PATIENT IN A PHYSICAL FATIGUE SITUATION: A CASE CONTROL REPORT

*Vicente Javier Clemente-Suárez⁵, Jose Alberto Parraca^{1 2 *}, Vanda Lapao Silva^{1 3}, Nuno Batalha^{1 2}, Ana Rodrigues Costa⁴, Pablo Tomas-Carus^{1 2}*

¹ Department of Sports and Health, School of Health and Human Development, University of Évora, Largo dos Colegiais, 7000 Évora, Portugal

² Center for Research in Integral Health (CHRC), University of Évora, Évora, Portugal

³ Family Health Unit – Lusitania, street do Ferragial do Poço Novo, S/N, 7000-727 – Évora, Portugal

⁴ Institute of Earth Sciences (ICT) and Department of Chemistry, School of Sciences and Technology, University of Évora, Rua Romão Ramalho, 59, 7000-671, Évora, Portugal

⁵ University Europea of Madrid, Faculty of Sports Science, Spain

⁶ Research Group on Culture, Education and Society, University of the Coast, Barranquilla, Colombia * Email: jparraca@uevora.pt

Receipt: 18/10/2021

Accepted for publication: 04/11/2021.

Date of Publicação 21/12/2021 .



Case Control Report

Psychophysiological Fatigue Response of a Fibromyalgia Patient: a Case Control Report.

Vanda Lapao Silva¹, Alejandro Rubio-Zarapuz⁵, Pablo Tomas-Carus^{2,3}, Santos Villafaina^{4,2}, Jose Alberto Parraca^{2,3}*, Vicente Javier Clemente-Suárez⁵

¹ Family Health Unit – Lusitania, Rua do Ferragial do Poço Novo, S/N, 7000-727 – Évora, Portugal. vandalapaosilva@gmail.com (VLS)

² Departamento de Desporto e Saúde, Escola de Saúde e Desenvolvimento Humano, Universidade de Évora, Largo dos Colegiais, 7000 Évora, Portugal. ptc@uevora.pt (PTC); jparraca@uevora.pt (JAP)

³ Comprehensive Health Research Centre (CHRC), Universidade de Évora, Évora, Portugal

⁴ Universidad de Extremadura, Facultad de Ciencias del Deporte, 10003 Cáceres, Spain. svillafaina@unex.es (SV)

⁵ Universidad Europea de Madrid. Faculty of Sports Science. Spain. alejandr.rubio.z@hotmail.com (A.R.-Z.); vcbxente@yahoo.es (V.JC-S)



1 Article

2 Behavioral differences between fibromyalgia and health 3 participants

4

5 Alexandra Martín-Rodríguez¹, Pablo Tomas-Carus², Vanda Lapao Silva⁴, Jose Alberto Parraca^{2,3,*},
6 Vicente Javier Clemente-Suárez^{1,*}

7

8 ¹ Universidad Europea de Madrid. Faculty of Sports Sciences. Tajo Street, s/n, 28670 Madrid,
9 Spain. sandra.martin.rodriguez8@gmail.com (A.M.-R.); vcbxente@yahoo.es (V.J.C.-S.)

10 ² Departamento de Desporto e Saúde, Escola de Saúde e Desenvolvimento Humano, Univer-
11 sidade de Évora, Largo dos Colegiais, 7000 Évora, Portugal. ptc@uevora.pt (P.T.C.); jparraca@uevora.pt (J.A.P.)

12 ³ Comprehensive Health Research Centre (CHRC), Universidade de Évora, Évora, Portugal

13 ⁴ Family Health Unit – Lusitania, Rua do Ferragial do Poço Novo, S/N, 7000-727 – Évora, Por-
14 tugal. vandalapaosilva@gmail.com (V.L.S.)

15 Corresponding author: vcbxente@yahoo.es and jparraca@uevora.pt

16