

Roberta Potenza da Cunha Ribeiro

Verificação da presença de incompetência cronotrópica em pacientes
com fibromialgia.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de mestre em Ciências .

Programa de: Ciências Médicas

Área de concentração: Processos Imunes e Infecciosos

Orientador: Prof. Dr. Bruno Gualano

**São Paulo
2013**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ribeiro, Roberta Potenza da Cunha

Verificação da presença de incompetência cronotrópica em pacientes com
fibromialgia / Roberta Potenza da Cunha Ribeiro. -- São Paulo, 2013.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Processos Imunes e Infeciosos.
Orientador: Bruno Gualano.

Descritores: 1.Fibromialgia 2.Frequência cardíaca 3.Disautonomias primárias
4.Mulheres 5.Teste de esforço 6.Estudos transversais

USP/FM/DBD-119/13

Verificação da presença de alterações autonômicas e de incompetência
cronotrópica em pacientes com fibromialgia.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de mestre em Ciências .

Versão corrigida.

A versão original pode ser encontrada na Faculdade de Medicina da USP

Aos meus pais, **Norival e Rejane**, e ao meu marido, **Vinicius**

pelo amor incondicional e por seus exemplos diários de

dedicação, humildade e honestidade.

Agradecimentos

Agradeço à Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) pelo enorme aprendizado e pelas inúmeras oportunidades de crescimento profissional. Sou particularmente grata ao **Prof. Dr. Buno Gualano**, grande responsável por minha vinda à USP, que se fez presente em cada momento desta dissertação, pelo exemplo maior de dedicação, competência e integridade a ser seguido.

Muito obrigado à **Dr.a Ana Lúcia de Sá Pinto** e à **Dr.a Fernanda Lima** pelo apoio dado nesse período e por ajudar na construção de meus conhecimentos nessa área.

À **Thalita Dassouki** pela amizade nesses anos, pela ajuda operacional de início. Ao **Luiz Perandini** pelos artigos discutidos às sextas feiras que tanto foram úteis para o meu aprendizado, pela amizade, paciência e ajuda operacional.

Aos amigos **Ana Paula Hayashi, Marina Yazigi Solis, Rodrigo Ferraz, Carlos Merege Filho e Wagner Dantas**, pela amizade e carinho dedicados nesses anos.

Ao **Prof. Dr. Hamilton Roschel** e à **Prof.a Dr.a Fabiana Benatti** pela ajuda na construção da pergunta e do trabalho, por todo suporte técnico necessário para a execução do mesmo.

À minha família, principalmente meus pais, **Norival** e **Rejane** que desde sempre me apoiaram e incentivaram a nunca desistir de correr atrás de meus objetivos, que também me permitiram chegar até aqui, oferecendo-me carinho, amor, compreensão nos dias de mau humor e pouca conversa.

Ao meu marido, **Vinicius Buccelli Ribeiro**, que muitas vezes foi mais severo e exigente do que meu próprio orientador, pelo incentivo de seguir a carreira acadêmica, pelo exemplo dado por todos esses anos, pelo seu carinho e amor dedicados ao longo desses anos.

Agradeço também à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

Sumário

Lista de Figuras.....	1
Lista de Tabelas.....	2
Resumo	3
Abstract.....	4
1. INTRODUÇÃO.....	5
2. OBJETIVOS.....	9
3. PLANO DE TRABALHO	10
4. MÉTODOS.....	11
4.1 Caracterização da Amostra.....	11
4.2 Antropometria.....	12
4.3 Teste de esforço.....	12
4.4 Análise dos dados.....	13
4.5 Análise Estatística.....	13
5. RESULTADOS.....	14
5.1 Participantes.....	14
5.2 Consumo de medicamentos.....	15
5.3 Dados do teste ergoespirométrico.....	16
5.4 Reserva Cronotrópica.....	16
5.5 Recuperação da Frequência Cardíaca.....	18
5.6 Análise Post-Hoc.....	19
6. DISCUSSÃO	20
7. CONCLUSÕES	24
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

APÊNDICE 1 Artigo “Cardiac Autonomic impairment and chronotropic incompetence in fibromyalgia”, aceito para publicação na revista “Arthritis research & therapy” em novembro de 2011

APÊNDICE 2 Editorial “Autonomic dysfunction in women with fibromyalgia”, publicado na revista “Arthritis research & therapy” em fevereiro de 2012 por Kingsley JD, sobre o artigo apresentado no Apêndice 1.

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma de participantes.....	15
Figura 2. Reserva Cronotrópica durante o exercício nas pacientes com fibromialgia (GFM) e no grupo controle (GC).....	18
Figura 3. Recuperação da frequência cardíaca (FC) no primeiro e segundo minutos após o esforço para os grupos com fibromialgia (GFM) e controle (GC).....	19

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características basais dos grupos.....	16
Tabela 2. Consumo de medicamentos das participantes do grupo com fibromialgia (GFM) e grupo controle (GC) durante o estudo.....	16
Tabela 3. Dados do teste ergoespirométrico das participantes do grupo com fibromialgia (GM) e grupo controle (GC).....	17
Tabela 4. Dados de prevalência de insuficiência cronotrópica (IC) nos grupos com fibromialgia (GFM) e controle (GC).....	18
Tabela 5. Recuperação da frequência cardíaca (FC) no primeiro e segundo minutos após esforço entre o grupo com fibromialgia que não tomavam medicamento e o controle (GC).....	20

Resumo

Ribeiro, RPC. Verificação da presença de alterações autonômicas e de incompetência cronotrópica em pacientes com fibromialgia. (dissertação). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Os objetivos deste projeto foram avaliar o comportamento da modulação autonômica cardíaca em resposta ao exercício e logo após o mesmo e verificar a prevalência de insuficiência cronotrópica (IC) na coorte de pacientes com fibromialgia. Métodos: Quatorze mulheres com FM [idade 46 ± 3 anos; índice de massa corpórea (IMC) $26,6 \pm 1,4$ kg/ m²] e quatorze indivíduos saudáveis (controle) pareados por gênero, IMC ($25,4 \pm 1,3$ kg/m²) e idade (41 ± 4 anos) fizeram parte desse estudo de corte transversal. As participantes foram submetidas a um teste ergoespirométrico em esteira onde foram avaliados o comportamento da frequência cardíaca (FC) durante o teste e logo após o término do mesmo. A reserva cronotrópica (RC) e a FC de recuperação no primeiro (deltaFCR1) e segundo (deltaFCR2) minutos após o teste foram calculadas para verificar a presença de disautonomia e de IC. Resultado: Pacientes com FM apresentaram menor consumo de oxigênio máximo (VO_{2max}) quando comparadas com os sujeitos saudáveis (22 ± 1 versus controle: 32 ± 2 ml/kg/minuto, respectivamente, $P < 0,001$). Adicionalmente, as pacientes com FM apresentaram menor reserva cronotrópica ($72,5 \pm 5\%$ versus controle: $106,1 \pm 6\%$, $P < 0,001$), deltaFCR1 ($24,5 \pm 3$ bpm versus controle: $32,6 \pm 2$ bpm, $P = 0,059$) e deltaFRC2 ($34,3 \pm 4$ bpm versus controle: $50,8 \pm 3$ bpm, $P = 0,002$) do que seus pares saudáveis. A prevalência de IC foi de 57,1% entre as pacientes com FM. Conclusões: Pacientes com FM apresentaram disautonomia tanto durante o exercício quanto na recuperação do mesmo, e ainda, essa coorte de pacientes apresentou uma alta prevalência de IC.

Abstract

Ribeiro, RPC. Verification of the presence of autonomic impairment and chronotropic incompetence in patients with fibromyalgia. (dissertation). São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2013.

We aimed to gather knowledge on the cardiac autonomic modulation in patients with fibromyalgia (FM) in response to exercise and to investigate whether this population suffers from chronotropic incompetence (CI). Methods: Fourteen women with FM (age: 46 ± 3 years; body mass index (BMI): $26.6 \pm 1.4 \text{ kg/m}^2$) and 14 gender-, BMI- ($25.4 \pm 1.3 \text{ kg/m}^2$), and age-matched (age: 41 ± 4 years) healthy individuals (CTRL) took part in this crosssectional study. A treadmill cardiorespiratory test was performed and heart-rate (HR) response during exercise was evaluated by the chronotropic reserve. HR recovery (ΔHRR) was defined as the difference between HR at peak exercise and at both first (ΔHRR1) and second (ΔHRR2) minutes after the exercise test. Results: FM patients presented lower maximal oxygen consumption ($\text{VO}_2 \text{ max}$) when compared with healthy subjects (22 ± 1 versus CTRL: $32 \pm 2 \text{ mL/kg/minute}$, respectively; $P < 0.001$). Additionally, FM patients presented lower chronotropic reserve ($72.5 \pm 5\%$ versus CTRL: $106.1 \pm 6\%$, $P < 0.001$), ΔHRR1 ($24.5 \pm 3 \text{ hpm}$ versus CTRL: $32.6 \pm 2 \text{ hpm}$, $P = 0.059$) and ΔHRR2 ($34.3 \pm 4 \text{ hpm}$ versus CTRL: $50.8 \pm 3 \text{ hpm}$, $P = 0.002$) than their healthy peers. The prevalence of CI was 57.1% among patients with FM. Conclusions: Patients with FM who undertook a graded exercise test may present CI and delayed HR recovery, both being indicative of cardiac autonomic impairment and higher risk of cardiovascular events and mortality.

1. INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é definida pelo Colégio Americano de Reumatologia (American College of Rheumatology [ACR]) (1) como uma síndrome crônica de origem desconhecida caracterizada por dor generalizada e outros sintomas, tais como: fadiga, distúrbios do sono, ansiedade, dores de cabeça, urgência urinária, síndrome do cólon irritável, depressão e distúrbio de humor. Segundo o ACR (2010), o diagnóstico de fibromialgia pode ser feito através de dois critérios: 1) relato de dor generalizada por pelo menos três meses (dores no tronco, braços e pernas direita e esquerda) e 2) pressão digital (aproximadamente 4 kg por unidade de área) em pontos pré-determinados (*tenders points*) com sensibilidade dolorosa em pelo menos 11 dos 18 pontos, na ausência de outras doenças orgânicas. O ACR também sugere a aplicação de dois questionários desenvolvidos a fim de avaliarem as dores generalizadas (WPI – widespread pain index) e severidade dos sintomas (SS- symptom severity). Sendo confirmado o diagnóstico quando as pontuações forem: $WPI \geq 7$ e $SS \geq 5$ ou $WPI >3$ e <6 e $SS \geq 9$ (2). Estima-se que 2% da população brasileira e norte-americana com idade acima de 18 anos possui fibromialgia (3), acometendo seis vezes mais o sexo feminino. O impacto sócio-econômico dessa síndrome é alarmante, uma vez que 10-25% dos pacientes são afastados do trabalho enquanto outros tantos requerem condições diferenciais para exercerem suas funções (4).

Vários medicamentos são utilizados para tratar os sintomas da fibromialgia, a saber: medicamentos neuromodulatórios como os antidepressivos (amitriptilina, fluoxetina, citalopran) e os opióides; os anti-inflamatórios não-esteroidais, relaxantes musculares (ciclobenzaprina) e antiepilépticos (gabapentina, pregabalina). Os tratamentos não-farmacológicos incluem medidas educacionais, exercício físico, fisioterapia, massagem e

terapia comportamental. Entretanto, vários desses tratamentos têm eficácia limitada e extensos efeitos adversos (5,6).

Tendo em vista a natureza desconhecida dessa doença, muitos estudos vêm sendo feitos para elucidar a fisiopatologia da fibromialgia. Uma das hipóteses mais aceitas se refere à ligação entre disfunções do sistema nervoso autônomo (SNA) e os sintomas presentes na fibromialgia (7,8,9,10,12).

O SNA tem como função a manutenção adequada do funcionamento dos órgãos internos, assim como os batimentos cardíacos, a motilidade intestinal, a micção, a atividade sexual e a regulação da temperatura corporal (11,12). O SNA pode ser dividido em simpático e parassimpático, sendo que cada qual atua de forma antagonista para manter a homeostase (13).

Diferentes técnicas vêm sendo empregadas na avaliação do SNA em pacientes com FM. Uma delas é a análise espectral da variação da frequência cardíaca (VFC), que se baseia no fato de que a frequência cardíaca (FC) não é constante, mas oscila dentro de um valor médio. Essa oscilação ocorre de acordo com a modulação da atividade do SNA, que rege o controle sobre a FC, através de estímulos simpáticos e parassimpáticos. Empregando tal técnica, Cohen et al (14) demonstraram que pacientes com fibromialgia apresentaram uma hiperatividade simpática durante o repouso em relação a indivíduos saudáveis de mesma idade.

Tendo em vista que o SNA também atua na regulação das respostas orgânicas frente ao estresse (15), alguns pesquisadores também utilizaram diversas técnicas de estresse para avaliar uma possível disautonomia (ou desbalanço do SNA) em pacientes com fibromialgia. Qiao et al. (16), por exemplo, demonstraram que, quando expostas ao frio e a um estímulo auditivo, mulheres com fibromialgia apresentaram uma hiporreatividade simpática (17). Outro estudo relatou uma resposta diminuída do SN simpático em pacientes com fibromialgia

submetidas a estresse ortostático (18). Semelhantes achados foram observados quando Bou-Holaigah et al., (19) submeteram pacientes com fibromialgia a um ao estímulo ortostático provocado pelo “*tilt table test*”. Diante dos estudos citados, pode-se concluir que mulheres com fibromialgia apresentam hiperatividade simpática durante o repouso, bem como hiporreatividade ao estresse, caracterizando assim, um quadro de disautonomia.

Diversos autores destacaram a importância da FC como um marcador de disautonomia, por meio da análise de seu comportamento durante o repouso, esforço e recuperação pós-esforço (20,21,22,23,24,25,26). Tal premissa baseia-se no fato de que, durante o repouso, há um predomínio da atividade parassimpática (30), ao passo que quando se inicia o exercício, ocorre uma retirada parassimpática gradativa, acompanhada por aumento paulatino da atividade simpática. Já na recuperação, espera-se uma reativação vagal (parassimpática), seguida por uma retirada simpática (20, 21, 22, 23, 24, 25, 26).

A rapidez com que a FC se recupera no primeiro e segundo minuto após um exercício se deve à reativação parassimpática e está negativamente associada à incidência de eventos cardíacos, tais como insuficiência cardíaca ou arritmia ventricular esquerda, (27,28). Existem fortes evidências de que essa fase de recuperação da FC pode ser muito importante no diagnóstico de disfunções cardiovasculares (19,20), sendo que indivíduos que apresentam uma recuperação mais lenta da FC possuem maiores riscos de morte ou eventos cardíacos (20, 21, 25).

Outro reconhecido marcador prognóstico não invasivo de eventos cardiovasculares e mortalidade que está intimamente ligado ao comportamento da FC durante o exercício é a insuficiência cronotrópica (IC). A insuficiência cronotrópica pode ser definida como uma incapacidade do indivíduo em aumentar a FC durante o esforço, sendo considerada uma das causas mais importantes de intolerância ao exercício (26). Cole et al. (21) demonstraram que pacientes que tiveram um menor aumento da FC durante o exercício apresentaram um maior

risco de morte e de desenvolverem eventos cardiovasculares. Nesse sentido, outro estudo que avaliou um grande grupo de indivíduos, com e sem problemas cardiovasculares, durante um teste de esforço concluiu que a baixa FC de pico, a lenta recuperação da FC e a insuficiência cronotrópica foram fatores preditores de mortalidade por eventos cardiovasculares (29).

Embora esforços tenham sido realizados para se examinar o papel da disautonomia na fibromialgia, não há estudos que tenham avaliado o comportamento da FC durante e após o esforço, ainda que tal técnica seja de suma importância no prognóstico não invasivo de eventos cardiovasculares e mortalidade (15, 31, 32, 33, 34). Decerto, a confirmação de que pacientes com fibromialgia possam apresentar maior risco de eventos cardiovasculares pode auxiliar no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que previnam ou atenuem sintomas relacionados à disautonomia.

2. OBJETIVOS

Os objetivos do presente projeto foram: 1) verificar a modulação cardíaca autonômica em pacientes com fibromialgia em resposta ao exercício e 2) avaliar a prevalência de insuficiência cronotrópica em uma coorte de pacientes com fibromialgia.

3. PLANO DE TRABALHO

O trabalho foi desenvolvido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP). A equipe de pesquisa foi composta pela Dr.a Ana Lúcia de Sá Pinto, e pela Dr.a Fernanda R. Lima; Reumatologia HCFMUSP), responsáveis por recrutar, selecionar e acompanhar os voluntários durante o seguimento. Os testes físicos (realizados no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia; LACRE) foram aplicados pela aluna de mestrado (Roberta; Reumatologia HCFMUSP), acompanhada por um cardiologista e com a colaboração dos demais pesquisadores citados acima.

4. MÉTODOS

4.1: Caracterização da Amostra

Foi conduzido um estudo caso-controle, de natureza transversal. O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Antes de participarem da intervenção, os pacientes passaram por avaliação médica com o intuito de verificar os critérios de elegibilidade. Cerca de 30 sujeitos foram divididos em dois grupos: 1) grupo controle (GC) e 2) grupo de fibromialgia (GFM).

Indivíduos saudáveis, pareados por peso, idade e sexo, formaram o grupo controle.

O recrutamento das pacientes foi feito no Hospital das Clínicas (HCFMUSP), Ambulatório de Fibromialgia. Os sujeitos deveriam se enquadrar nos seguintes critérios para serem incluídos no trabalho:

- Mulheres pré-diagnosticadas com FM, segundo critérios do ACR;
- Adultos com idade entre 40 e 60 anos;
- Ausência de acometimentos que comprometam a participação no teste físico empregado neste estudo;
- Não estar engajado em qualquer tipo de dieta ou programa regular de exercícios físicos por ao menos seis meses;
- Ausência de doenças neuropsiquiátricas graves e autoimunes;
- Não serem tabagistas.
- Não fazer uso de medicamentos antihipertensivos.

As voluntárias que se enquadraram nos critérios de inclusão deveriam comparecer ao LACRE - HCFMUSP para receber informações sobre os detalhes do projeto e para realização do teste de esforço. Além disso, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.2: Antropometria

As voluntárias foram pesadas com uma roupa leve e sem calçado em balança digital, utilizando apenas uma casa decimal, e a altura foi determinada na posição em pé, com auxílio de estadiômetro. Em seguida, essas medidas foram utilizadas na realização do índice de massa corpórea (IMC). Todos esses dados foram utilizados para caracterização da amostra.

4.3: Teste de esforço

As voluntárias foram submetidas a um teste ergoespirométrico, o qual foi realizado no LACRE, em uma esteira (Centurion, modelo 200, Micromed, Brasil), seguindo um protocolo de Balke modificado, com progressão de carga e incremento a cada minuto. Para a análise do consumo de oxigênio (VO_2) e produção de dióxido de carbono, foram utilizadas amostragens de respiração por respiração através de uma média de 30 segundos, com auxílio de um sistema de calorimetria indireta (Cortex - modelo Metalyzer III B, Leipzig, Alemanha), já a FC foi registrada continuamente em repouso, durante e na recuperação do exercício, com auxílio de um eletrocardiograma de 12 derivações (Ergo PC Elite, INC. Micromed, Brasil).

Todas as instruções relevantes à execução do teste foram entregues por escrito a todas as participantes. Durante o teste, foram aferidas as respostas pressóricas, por meio de esfigmomanômetro de coluna de mercúrio; cronotrópicas e eletrocardiográficas, por meio de eletrocardiograma; percepção subjetiva de esforço, com auxílio da escala de Borg. Todos os testes foram conduzidos com supervisão de um médico. A paciente deveria atingir teste máximo para que fosse validado o teste, ou seja a paciente deveria atingir ao menos um dos seguintes critérios: 1-) RER (coeficiente da razão de troca respiratória, que se calcula pela seguinte equação $= VCO_2/ VO_2 \geq 1,05$, ou seja a paciente já apresenta uma produção de dióxido de carbono (CO_2) maior do que o consumo de oxigênio (O_2); 2-) pontuação na escala

de Borg ≥ 17 , que já significa um esforço muito intenso; 3-) alcançar até 10 batimentos a mais da FCmax predita para a idade da paciente (FCmax predita para a idade = $220 - \text{a idade da paciente}$).

4.4: Análise dos dados

Após realização dos testes, foram calculadas a reserva cronotrópica (RC) e a FC de recuperação no primeiro (deltaFCR1) e segundo minuto (deltaFCR2). A RC foi determinada por meio da razão entre a diferença da FC de pico (FCpico) e a FC de repouso (FCrepouso), pela diferença da FC máxima predita para a idade (FCmáx) e a FC repouso, sendo o resultado dessa equação multiplicado por 100 ($RC = \frac{[FC_{\text{pico}} - FC_{\text{repouso}}]}{[FC_{\text{máx}} - FC_{\text{repouso}}]} \times 100$). Valores de reserva cronotrópica menor que 80% configuraram a insuficiência cronotrópica (26).

O deltaFCR1 foi calculado por meio da diferença entre a FCpico e a FCrecuperação no primeiro minuto (FCR1) ($\text{deltaFCR1} = FC_{\text{pico}} - FCR1$), já o deltaFCR2 foi calculado pela diferença entre a FC pico e a FC de recuperação no segundo minuto (FCR2) ($\text{deltaFCR2} = FC_{\text{pico}} - FCR2$).

4.5: Análise Estatística

Testes T-Student não-pareados foram utilizados para avaliar as diferenças entre os grupos para todas as variáveis dependentes. Os dados foram expressos em média \pm DP. A prevalência de insuficiência cronotrópica (IC) foi expressa em porcentagem da amostra total. O nível de significância foi previamente estabelecido em $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1: Participantes

Cento e vinte pacientes se candidataram ao estudo, porém apenas 14 atingiram os critérios de inclusão, para tal foram selecionadas 14 mulheres saudáveis. (Figura 1).

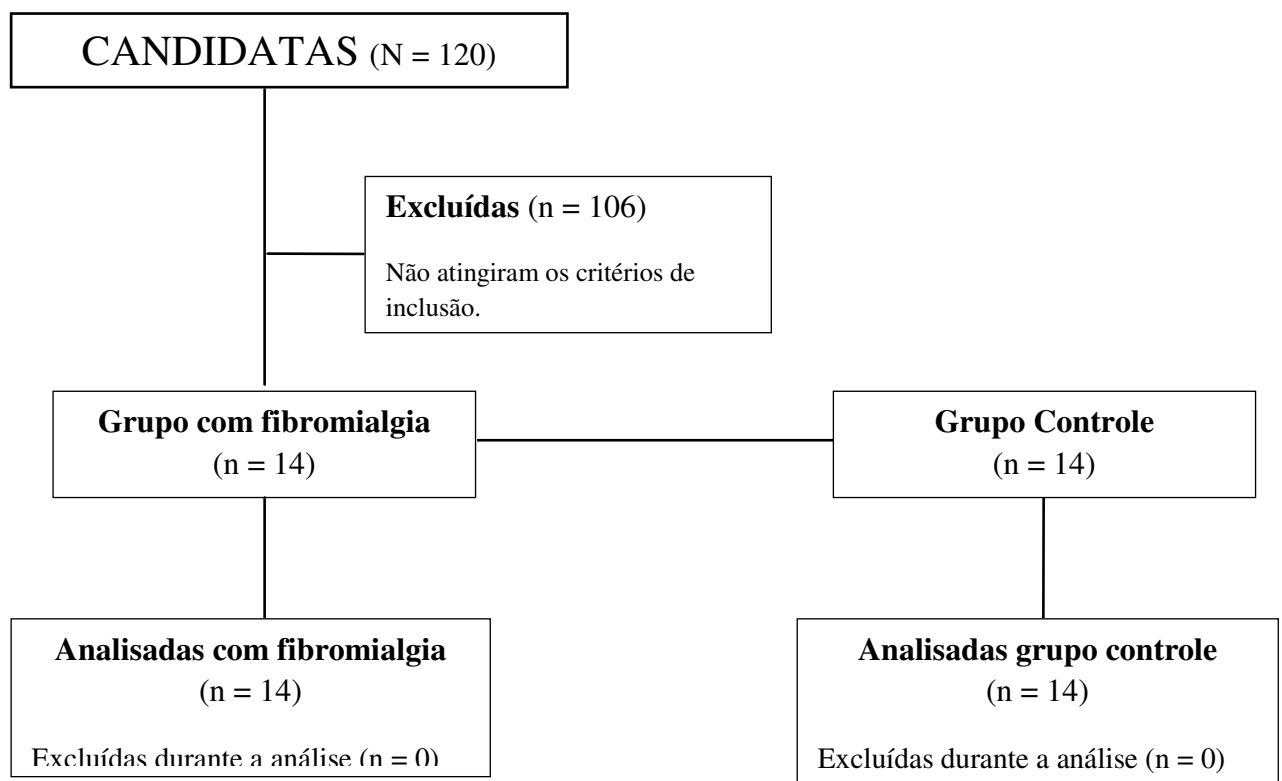


Figura 1. Fluxograma de participantes.

Na tabela 1 estão representados os dados basais dos grupos, pode-se observar que a média de idade entre os grupos foi semelhante, e a média do IMC também foi semelhante entre os grupos. Não houve diferença estatística significativa para nenhuma das variáveis analisadas ($p > 0,05$).

Tabela 1. Características basais dos grupos

Característica	GFM (n=14)	GC (n=14)
Idade (anos)	46,0 ± 3,0	41,0 ± 4,0
Índice de massa corpórea (Kg/m ²)	26,6 ± 1,4	25,4 ± 1,3

Nota: Dados apresentados em média ± desvio padrão. Não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos ($p < 0,05$).

5.2: Uso de medicamentos

Os dados de uso de medicamentos estão apresentados na tabela abaixo (Tabela 2). Pode-se observar que há um alto uso de medicamentos no grupo com fibromialgia, sendo alguns mais frequentes como os analgésicos, antidepressivos e relaxantes musculares. Já no grupo controle, as participantes não relataram uso de medicamentos.

Tabela 2. Uso de medicamentos dos grupos com fibromialgia (GFM) e controle (GC) durante o estudo.

Medicamentos	GFM (n=14)	GC (n=14)
Analgésicos	50,0%	0,0%
Antidepressivos	35,7%	0,0%
Relaxantes musculares	35,7%	0,0%
AINE	21,4%	0,0%
Anticonvulsivantes	7,4%	0,0%

5.3: Dados do teste ergoespirométrico

Os dados do teste ergoespirométrico são apresentados na Tabela 3. Pode-se notar que as participantes do grupo com fibromialgia apresentaram um menor VO_{2max} quando

comparadas àquelas do grupo controle, sugerindo um menor condicionamento aeróbio nas mulheres com fibromialgia. Quanto à resposta da FC durante o teste, pode-se observar que o grupo com fibromialgia, tanto no PCR (ponto de compensação respiratória, ou segundo limiar) quanto no pico do exercício, apresentam uma menor FC em relação ao grupo controle, sugerindo uma disautonomia. Todos os dados apresentados foram estatisticamente significativos ($p < 0,05$).

Tabela 3. Dados do teste ergoespirométrico dos grupos com fibromialgia (GFM) e controle (GC).

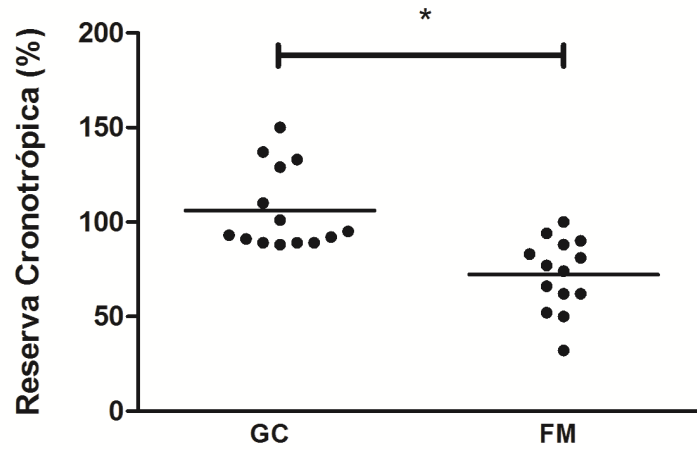
Dados do teste	GFM (n = 14)	GC (n = 14)	GFM x GC
VO _{2max} (ml/Kg/min)	22 ± 1	32 ± 2	p < 0,01*
FC PCR (bpm)	133 ± 4	157 ± 2	p < 0,001*
FC pico (bpm)	148 ± 5	177 ± 3	p < 0,001*

Nota: Dados apresentados em média ± desvio padrão, * representa diferença estatística significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

5.4: Reserva Cronotrópica

Foi observada diferença estatística significativa entre os grupos para a reserva cronotrópica (RC) durante o exercício (Figura 2). Quanto à prevalência de insuficiência cronotrópica nos grupos, constatamos que oito dentre as quatorze pacientes com fibromialgia apresentaram insuficiência cronotrópica, enquanto que no grupo controle, nenhuma das participantes apresentou insuficiência cronotrópica (Tabela 4).

Figura 2. Reserva Cronotrópica durante o exercício nas pacientes do grupo com fibromialgia (GFM) e do grupo controle (GC).



Nota: dados apresentados em média e valores individuais versus controle. * representa diferença estatística significativa, $p < 0,001$.

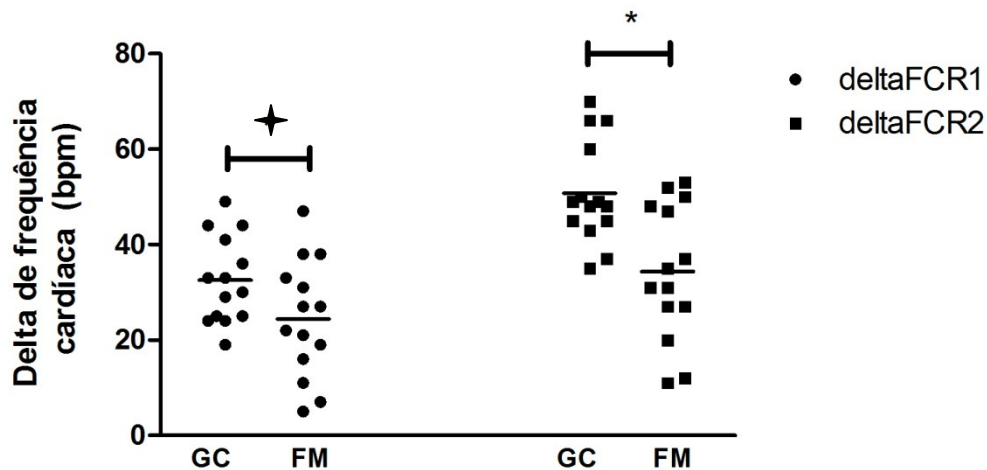
Tabela 4. Dados da prevalência de insuficiência cronotrópica (IC) no grupo com fibromialgia (GFM) e no grupo controle (GC).

Grupo	Prevalência IC
GFM (n = 14)	57,1% (n = 8)
GC (n = 14)	0,0% (n = 0)

5.5: Recuperação da Frequência Cardíaca

Foi observada diferença estatística significativa na recuperação da frequência cardíaca no segundo minuto após o término do exercício, ao passo que no primeiro minuto houve uma tendência à significância (Figura 3).

Figura 3. Recuperação da FC no primeiro e segundo minuto após o esforço para o grupo com fibromialgia (GFM) e grupo controle (GC).



Nota: Dados representados pela média e nos valores individuais. † Representa uma tendência a significância estatística, deltaFCR1 ($p = 0,059$), e * representa diferença estatística significativa, deltaFCR2 ($p = 0,002$).

5.6: Análise Post-Hoc

Foi realizada uma análise post-hoc ao final do estudo para verificar se os resultados obtidos para a recuperação da FC e para a insuficiência cronotrópica poderiam ter sido influenciados pelo uso de antidepressivos.

Quando comparadas mulheres com fibromialgia que não tomavam antidepressivos com o grupo controle, podem-se observar dados de recuperação da FC similares àqueles obtidos sem a exclusão das pacientes que usavam antidepressivos (Tabela 5). A incidência de incompetência cronotrópica dentre as mulheres que faziam uso de antidepressivos foi de 54,5% ($n = 5$), similar à incidência obtida quando todas as pacientes foram analisadas em

conjunto (57,1%, n = 8), sugerindo que o uso de medicamentos antidepressivos não influenciou significativamente as respostas de disfunção autonômica reportadas neste estudo.

Tabela 5. Recuperação da FC no primeiro e segundo minutos após o exercício entre o grupo com fibromialgia (GFM) que não tomavam medicamentos e o grupo controle (GC).

GFM sem antidepressivos vs Grupo Controle

DeltaFCR1 = GC recuperou 13bpm a mais que o GFM *

DeltaFCR2 = GC recuperou 20bpm a mais que o GFM*

Nota: * representa diferença estatística significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

6. DISCUSSÃO

Diversos estudos que incluem centenas de pacientes vêm apontando a insuficiência cronotrópica como um preditor de mortalidade (35,36,37,38). Por exemplo, Sandvik e colaboradores (37) observaram que voluntários que apresentaram um aumento atenuado da FC durante o exercício tinham maior probabilidade de morte por doenças cardiovasculares. Em consonância com esse estudo, Cole e colaboradores (21) também mostraram que houve um índice de morte maior em indivíduos aparentemente saudáveis que apresentaram um comportamento inadequado da FC durante o exercício. No presente estudo, as pacientes com fibromialgia apresentaram uma resposta da FC anormal durante e após o exercício. Além disso, foi identificado que 57,1% das pacientes apresentaram insuficiência cronotrópica, sugerindo que elas possam ter um maior risco de eventos cardíacos e de morte.

Os mecanismos da insuficiência cronotrópica ainda não estão totalmente esclarecidos. No entanto, a explicação mais aceita para essa resposta anormal da FC é a disfunção da modulação do sistema nervoso autônomo (39). Alguns estudos que utilizaram análise espectral da variabilidade da FC com diferentes fatores estressores (ex.: teste “tilt”) demonstraram um maior tônus simpático e uma menor atenuação do parassimpático em pacientes com fibromialgia (10,40).

Nesse contexto, essa diminuição da resposta da FC durante o exercício observado nas pacientes com fibromialgia pode estar relacionada com uma dessensibilização dos receptores cardíacos β_1 gerado por um aumento da atividade simpática, similar ao que ocorre na insuficiência cardíaca (39). Dessa maneira, a disfunção autonômica também aparece como uma justificativa para hiperatividade simpática durante o repouso e hiporreatividade no estresse (41). Estudos longitudinais se fazem necessários para testar o poder prognóstico da

insuficiência cronotrópica como um marcador não invasivo de risco em pacientes com fibromialgia.

Além da hipoatividade simpática durante o exercício máximo, uma disfunção autonômica cardíaca também foi notada após o exercício, sugerida por um retardo no Δ FCR, que inicialmente acontece por uma reativação parassimpática seguida de uma retirada simpática. Esse retardo da FC, muito estudado por diversos pesquisadores, também é um preditor de mortalidade e de riscos cardiovasculares na população geral (20,24). Cole e colaboradores demonstraram que de uma população de 2.428 indivíduos, 213 morreram, sendo que 26% deles apresentaram uma recuperação da FC tardia (21). Esses dados vão ao encontro dos nossos achados, levando a crer que a população estudada pode apresentar um risco maior de mortalidade ou mesmo de eventos cardíacos também por esse motivo. No geral, esses achados sugerem que a disautonomia pode ter uma influência na fibromialgia.

A disfunção autonômica vem sendo associada com uma variedade de sintomas na fibromialgia, incluindo o distúrbio do sono, dor crônica, alodínia, ansiedade, pseudo fenômeno de Raynaud, síndrome do intestino irritável (15). Assim, as estratégias destinadas a atenuar a disautonomia podem ser consideradas terapeuticamente promissoras na fibromialgia. A este respeito, Figueroa e colaboradores (10) demonstraram uma melhora da modulação vagal durante o repouso (com uma consequente regularização da FC) e na percepção da dor, após um programa de 16 semanas de exercício de força em mulheres com fibromialgia. Complementando o estudo realizado por Furlan e colaboradores (42) que mostraram um aumento da atividade simpática durante o repouso dentre a população com fibromialgia, ou seja um aumento da FC de repouso dessas pacientes. Adicionalmente, o grupo de Figueroa demonstrou que o treinamento aeróbio pode melhorar a modulação

autônômica pós-exercício em obesos e em pacientes com diabetes tipo II (43) levando a crer que esse tipo de exercício também poderia auxiliar nas pacientes com fibromialgia.

Estudos de longo prazo devem explorar o papel terapêutico dos diferentes tipos de treinamento (ex.: exercícios de alta ou baixa intensidade, de força, aeróbio ou programas combinados de exercícios) na modulação do sistema nervoso autônomo (ex.: recuperação da FCtardia) na fibromialgia. O papel dos exercícios físicos na modulação autonômica em pacientes com fibromialgia ainda precisa ser estudado.

Já com relação ao nível de atividade física nessa população, o presente estudo constatou que as pacientes com fibromialgia tem um menor condicionamento físico quando comparadas às mulheres saudáveis e, portanto, leva a crer que são menos fisicamente ativas. Outros estudos realizados recentemente demonstraram o mesmo (44, 45, 46). Ellingson e colaboradores constataram que esse nível de atividade física diminuído nessa população está diretamente relacionado com a modulação central da dor, sendo que quanto mais sedentárias, menos toleram os estímulos dolorosos, fazendo com que utilizem mais medicamentos para combater a dor (46).

O presente estudo excluiu as participantes que faziam uso de medicamentos que pudessem afetar a resposta cronotrópica no exercício (ex.: beta-bloqueadores), porém é importante ressaltar que as pacientes deste estudo estavam fazendo uso de vários medicamentos, como, por exemplo, antidepressivos, que talvez pudessem afetar o SNA (47). Contudo, uma revisão da literatura foi realizada, e não foram observadas evidências consistentes sobre a influência de tais drogas sobre a reserva cronotrópica e a recuperação da FC. Além disso, uma análise post-hoc revelou que as pacientes que não tomavam antidepressivos também apresentavam uma recuperação da FC tardia quando comparadas a seus pares saudáveis. Além disso, cinco das nove pacientes (54,5%) que apresentaram

insuficiência cronotrópica usavam drogas antidepressivas. É importante destacar que essa prevalência é similar à observada no grupo total (57,1%), sugerindo que os antidepressivos têm um impacto mínimo (se algum) sobre os presentes achados. Estudos adicionais com pacientes sem uso de medicamentos antidepressivos se fazem necessário para esclarecer por completo esse assunto.

Por fim, considerando que tanto o RER quanto a FC durante o exercício são dependentes da percepção de esforço das pacientes, pode-se especular que um esforço submáximo explique, parcialmente, a resposta atenuada da FC em 57% das pacientes de fibromialgia testadas. Contudo, todas as pacientes reportaram exaustão no final do teste. Essa observação, em conjunto com o fato da RER ultrapassar 1,05 em todos os testes, permite-nos concluir que, de fato, a insuficiência cronotrópica pode ter contribuído para uma baixa resposta da FC observada nesse estudo.

7. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que as pacientes com fibromialgia apresentam disautonomia. Além disso, também foi possível observar uma alta prevalência de insuficiência cronotrópica (cerca de 57% da amostra estudada). Sendo assim, tanto a insuficiência cronotrópica quanto a recuperação tardia da FC podem ser fatores de risco que predis põe pacientes com fibromialgia a um risco maior de eventos cardiovasculares e mortalidade. Contudo, tal hipótese precisa ser testada por estudos prospectivos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, *et al.* The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(2):160-72.
2. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russel AS, Russel IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care e Research.* 2010; 62(5): 600-610.
3. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, *et AL.* Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.* 2004; 31 (3): 594-7.
4. Goldenberg DL. Fibromyalgia. In Klippel JK, Dieppe PA editors. *Rheumatology.* London : Mosby. 1994; 5:16.1- 16.12.
5. Mease P. Fobromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol Suppl.* 2005; 75: 6-21.
6. Mease PJ, Dundon K, Sarzi-Puttini P. Pharmacotherapy of fibromyalgia. *Best Practice e Research Clinical Rheumatology.* 2011; 25: 285-297.
7. Solano C, Martinez A, Becerril L, Vargas A, Figueroa J, Navarro C, Ramos-Remus C, Martinez-Lavin M. Autonomic dysfunction in fibromylgia assessed by rhe Composite Autonomic Aymptoms Scale (COMPASS). 2009; 15 (4): 172-176.
8. Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. *Am J Med.* 2010; 122 (12): 1-8.

9. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin. Arthritis Rheum.* 2007; 36: 339-356.
10. Figueroa A, Kingsley JD, McMillan V, Panton LB. Resistance exercise training improves heart rate variability in women with fibromyalgia. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2008; 28: 49-54.
11. Jones SE. Imaging for autonomic dysfunction. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2011; 78: 69-74.
12. Hoffman BB, Taylor P. Neurotransmission. The autonomic and somatic nervous system. *The pharmacological basis of therapeutics.* 2001; 10: 115-154.
13. Prystowsky EN, Zipes DP. Postvagial tachycardia. *Am. J. Cardiol.* 1985; **55**: 995–
14. Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, e Buskila D. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2000; 29 (4): 217-227.
15. Martinez-Lavin M, e Hermosillo AG. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2000; 29 (4): 197-199.
16. Qiao ZG, Vaeroy H, Morkrid L. Electrodermal and microcirculatory activity in patients with fibromyalgia during baseline, acoustic stimulation and cold pressor tests. *J Rheumatol.* 1991; 18: 1383-9.
17. Martinez-Lavin M. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy.* 2007; 216 (9): 1-7.
18. Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Mendoza C, Ortiz R, Cajigas JC, Pineda C, *et al.* Orthostatic sympathetic derangement in subjects with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1997; 24: 714-8.

19. Bou-Halaigah I, Calkins H, Flynn JA, Tunin C, Chang HC, Kan JS, Powe PC. Provocation of hypotension and pain during upright tilt table testing in adults with fibromyalgia. *Clin Exp Rheum*. 1997; 15: 239-46.
20. Tulppo MP, Kiviniemi AM, Hautala AJ, Kallio M, Seppanen T, Tiinanen S, Makikallio TH, Huikuri HV. Sympatho-vagal interaction in the recovery phase of exercise. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2011; 31: 272-281.
21. Cole CR, Blackstone EH, Pashknow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-Rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 341 (18): 1351-1357.
22. Darr KC, Basset DR, Morgan BJ, Thomas DP. Effects of age and training status on heart rate recovery after peak exercise. *American Physiological Society*. 1988;254(2):340-343.
23. Savin WM, Davidson DM, Haskell WL. Autonomic contribution to heart rate recovery from exercise in humans. *American Physiological Society*, 1982;53(6): 1572-1575.
24. Carnethon MR, Sternfeld B, Liu K, David R, Jacobs JR, Schreiner PJ, Williams OD, Lewis CE, Sidney S. Correlates of heart rate recovery over 20 years in healthy population sample. *American College of Sports Medicine*. 2012; 44(2):273-9.
25. Imai K, Sato H, HORI M, Kusuoka H et al. Vagally Mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *JACC*.1994; 15(6): 1529-35.
26. Brubaker PH, and Kitzman DW. Chronotropic Incompetence: Causes, Consequences, and Management *Circulation*. 2011; 123: 1010-1020.

27. Perini R, Orizio C, Comande A, Castellano M, Beschi M, Veicsteinas A. Plasma norepinephrine and heart rate dynamics during recovery from submaximal exercise in man. *Eur J Appl Physiol.* 1989; 58:879-83.
28. Arai Y, Albrecht P et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989; 256: h132-41.
29. Myers J, Tan SY, Abella J, Aleti V, Froelichen VF. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.* 2007; 14(2): 215-221.
30. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, Vora S, Kalisetti D, Prakash M, Do D, Myers J. Heart rate recovery: validation and methodologic issues. *Journal of the American College of cardiology.* 2001; 38(7): 1980-87).
31. Kingsley JD, Panton LB, McMillan V, Figueroa A. Cardiovascular autonomic modulation after acute resistance exercise in women with fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009; 90: 1628-1634.
32. Del Paso GAR, Garridoa S, Pulgara A, Dusche S. Autonomic cardiovascular control and responses to experimental pain stimulation in fibromyalgia syndrome. *Journal of psychosomatic research.* 2011; 70: 125-134.
33. Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia. A heart rate variability analyses. *Arthritis & Rheumatism.* 1998; 41(11): 1966-71.
34. Ulas UH, Unlu E, Hamamcioglu K, Odabasi Z, Cakci A, Vural O. Dysautonomia in fibromyalgia syndrome: sympathetic skin responses and RR interval analysis. *Rheumatol Int.* 2006; 26: 383-87.

35. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996; 94:2850-55.
36. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994; 90: 878-883.
37. Sandvik I, Erikssen J, Ellestad M, Erikssen G, Thaulow E, Mundal R, Rodahl K. Heart rate increase and maximal heart rate during exercise as predictors of cardiovascular mortality: a 16-year follow up study of 1960 healthy men. *Coron Artery Dis*. 1995; 6:667-679.
38. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA*. 1999; 281: 524-29.
39. Lauer MS. Chronotropic incompetence: ready for prime time. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 431-32.
40. Raj SR, Brouillard D, Simpson CS, Hopman WM, Abdollah H. Dysautonomia among patients with fibromyalgia: a noninvasive assessment. *J Rheumatol*. 2000; 27: 2660-65.
41. DiFranco M, Iannuccelli C, Valesini G. Neuroendocrine immunology of fibromyalgia. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1193: 84-90.
42. Furlan R, Colombo S, Perego F, Alzeni F, Diana A, Barbic F, Porta A, Pace F, Malliani A, Sarzi-Puttini P. Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2005; 32(9): 1787-93.

43. Figueroa A, Baynard T, Fernhall B, Carhart R, Kanaley JA. Endurance training improves post-exercise cardiac autonomic modulation in obese women with and without type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol.* 2007; 100: 437-444.
44. McLoughlin MJ, Colbert LH, Stegner AJ, Cook DB. Are women with fibromyalgia less physically active than healthy women? *Med Sci Sports Exerc.* 2011; 43: 905-12.
45. McLoughlin MJ, Stegner AJ, Cook DB. The relationship between physical activity and brain responses to pain in fibromyalgia. *J Pain.* 2011; 12: 640-51.
46. Ellingson LD, Shields MR, Stegner AJ, Cook DB. Physical activity, sustained sedentary behavior, and pain modulation in women with fibromyalgia. *The Journal of Pain.* 2012; 13(2): 195-206.
47. Lich CM, de Gueus EJ, van Dyck R, Penninx BW. Longitudinal evidence for unfavorable effects of antidepressants on heart rate variability. *Biol Psychiatry.* 2010; 68: 861-68.

