UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

MANUELLA MORAES MONTEIRO BARBOSA BARROS

ANÁLISE DO IMPACTO DA SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL, CATASTROFIZAÇÃO DA DOR E PRESENÇA DE MIGRÂNEA NA FUNÇÃO FÍSICA DE MULHERES FIBROMIÁLGICAS

RECIFE
2022

MANUELLA MORAES MONTEIRO BARBOSA BARROS

ANÁLISE DO IMPACTO DA SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL, CATASTROFIZAÇÃO DA DOR E PRESENÇA DE MIGRÂNEA NA FUNÇÃO FÍSICA DE MULHERES FIBROMIÁLGICAS

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como exigência para obtenção do título de doutor.
Área de concentração: Neurociências

Orientador: Prof.ª Dr.ª Daniella Araújo de Oliveira

Coorientadora: Prof.ª Dr.ª Angélica da Silva Tenório

RECIFE

2022

Catalogação na fonte:
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4:1790

B277a Barros, Manuella Moraes Monteiro Barbosa
Análise do impacto da sensibilização central, catastrofização da dor e presença de migrânea na função física de mulheres fibromiálgicas / Manuella Moraes Monteiro Barbosa Barros . – 2022.
123 f.; il.

Orientadora: Daniella Araújo de Oliveira.
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Recife, 2022.

Inclui referência, apêndices e anexos.

1. Fibromialgia. 2. Desempenho físico funcional. 3. Dor crônica. I. Oliveira, Daniella Araújo de (orientadora). II. Título.

618.97 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2022 - 045)

MANUELLA MORAES MONTEIRO BARBOSA BARROS

ANÁLISE DO IMPACTO DA SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL, CATASTROFIZAÇÃO DA DOR E PRESENÇA DE MIGRÂNEA NA FUNÇÃO FÍSICA DE MULHERES FIBROMIÁLGICAS

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como exigência para obtenção do título de doutor.
Área de concentração: Neurociências

Aprovada em: 31/01/2022

BANCA EXAMINADORA:

Prof.ª Dr. ª Daniella Araújo de Oliveira (Examinador interno)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof.ª Dr. ª Débora Wanderley Villela (Examinador externo)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof.ª Dr. ª Daniella Cunha Brandão (Examinador externo)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof.ª Dr. ª Gisela Rocha de Siqueira (Examinador externo)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof.ª Dr. ª Juliana Fernandes de Souza Barbosa (Examinador externo)

Universidade Federal de Pernambuco

Dedico esta tese à minha amada avó Ester Morais Monteiro, *in memoriam*.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer à Deus! Não tenho dúvidas que a finalização deste ciclo na minha vida foi através do sustento dEle durante todos esses anos de doutorado. Ele me deu forças e abriu caminhos quando pensei em desistir, me lembrando constantemente do propósito das coisas.

Agradeço à minha família, especialmente à minha mãe Rosane por todo o suporte, força e companheirismo. Á minha avó Ester (*in memoriam*), por tudo o que ela fez por mim, por junto com minha mãe ser uma das minhas miores incentivadoras. Meu coração fica muito apertado de não poder compartilhar essa conclusão com ela, comemorar mais uma conquista.

Agradeço ao suporte e apoio dos meus amigos. Meu pequeno grupo, lembrete constante de que nossa caminhada nesse plano deve ser compartilhada para ser mais leve; minha grande amiga Lorena, que mesmo quilômetros de distância, se faz sempre presente; à Renata, por todo choro e conquistas compartilhadas ao longo desses anos de curso; Rachel com seus sábios conselhos e doses de otimismo; minhas companheiras de turma por todos os momentos e conhecimento compartilhado, principalmente Ana Izabela e Karinne.

Agradeço de coração à minha orientadora Daniella Araújo por ser essa inspiração desde os tempos da graduação. Minha admiração por você cresce exponencialmente ao tempo que trabalhamos juntas. Muito obrigada por todos esses anos acreditando e confiando em mim, mesmo em meio à tantas dificuldades. Deixo também meu agradecimento à minha co-orientadora, Angélica Tenório.

Ao meu amado LACOM, onde conheci amigos, compartilhei dificuldades pessoais e acadêmicas, risadas, lágrimas e muito conhecimento. Todos vocês que participaram dessa família ao longo desses anos foram muito especiais para mim. Um agradecimento especial à Débora e Alexa. Agradeço também às alunas de iniciação científica que colaboraram na execução deste estudo: Larissa e Taís. Sem vocês, não seria possível concluir esse estudo.

Agradeço à todos os professores que colaboraram com a construção desta tese: Dra. Andréa Dantas, Dra. Juliana Fernandes, Dra. Daniela Cunha, Dra. Cláudia Lima. Muito obrigada por todas as colaborações. Agradeço também à colaboração do Ambulatório de Reumato

RESUMO

A fibromialgia é uma doença que cursa com dor crônica musculoesquelética difusa, acompanhada de cefaleia, distúrbios do sono, fadiga crônica, rigidez muscular, parestesias e distúrbios psicológicos relacionados com a ansiedade e depressão. Possui fisiopatologia multifatorial relacionada à fatores genéticos, distúrbios neuroendócrinos, vasculares e alterações no processamento de dor. A dor percebida na fibromialgia é decorrente do processo de sensibilização central, cuja manutenção da experiência dolorosa é influenciada por aspectos biopsicossociais. A persistência da dor é frequentemente acompanhada de crenças e atitudes, como a catastrofização. Todos esses aspectos podem contribuir para o receio e evitação da atividade física. Já se sabe que pacientes com fibromialgia apresentam uma redução em sua função física, porém não se sabe ainda explicar qual a causa dessa incapacidade e descondicionamento. O estudo tem como objetivo analisar o impacto da sensibilização central, catastrofização da dor e, presença de migrânea na função física e capacidade funcional de mulheres fibromiálgicas. Trata-se de um estudo observacional transversal realizado com 100 mulheres com diagnóstico clínico de fibromialgia (média de idade de 47±8 anos). Para o rastreio da migrânea, foram utilizados os critérios da Terceira Classificação Internacional das Cefaleias. O impacto da fibromialgia na qualidade de vida foi avaliado pelo *Fibromyalgia Impact Questionnaire- Revised* (FIQ-R). As relações entre pensamentos catastróficos e dor crônica foram avaliadas pela Escala de Catastrofização de Dor (PCS), a presença de síndrome de sensibilização central pelo Inventário de Sensibilização Central (CSI). A função física foi avaliada pelo *Short Physical Performance Battery* (SPPB) e, a capacidade funcional pelo Teste de caminhada de 6 minutos (TC6M). Com o TC6M como variável dependente, a redução da capacidade funcional das pacientes pode ser explicada pela idade, impacto da fibromialgia e presença da síndrome da sensibilização central ($p<0,05$). Com o SPPB como variável dependente, apenas as variáveis idade e impacto da fibromialgia explicam a redução na função física destas mulheres ($p<0,05$). Como conclusão, o aumento da idade, maiores impactos da fibromialgia na qualidade de vida e níveis mais graves da síndrome da sensibilização central explicaram a redução da função física em mulheres com fibromialgia.

Palavras-chave: fibromialgia; desempenho físico funcional; dor crônica.

ABSTRACT

Fibromyalgia is a disease that courses with diffuse chronic musculoskeletal pain, accompanied by headache, sleep disorders, chronic fatigue, muscle stiffness, paresthesias and, psychological disorders related to anxiety and depression. It has multifactorial pathophysiology related to genetic factors, neuroendocrine and vascular disorders and, changes in pain processing. The perceived pain in fibromyalgia is a result of the central sensitization process, whose maintenance of the painful experience is influenced by biopsychosocial aspects. The persistence of pain is often accompanied by beliefs and attitudes, such as catastrophizing. All these aspects can contribute to the fear and avoidance of physical activity. It is already known that patients with fibromyalgia have a reduction in their physical function, but it is not yet known how to explain the cause of this incapacity and deconditioning. Objective: to analyze the impact of central sensitization, pain catastrophizing, and, the presence of migraine on the physical function and functional capacity of fibromyalgic women. This is a cross-sectional observational study carried out with 100 women with a clinical diagnosis of fibromyalgia (mean age 47±8 years). Patients were evaluated using questionnaires and physical tests. For migraine screening, the criteria of the 3rd International Headache Classification were used. The impact of fibromyalgia on quality of life was assessed using the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). The relationships between catastrophic thoughts and chronic pain were assessed by the Pain Catastrophizing Scale (PCS), the presence of central sensitization syndrome by the Central Sensitization Inventory (CSI). The physical function of patients was assessed by the Short Physical Performance Battery (SPPB) and the functional capacity by the 6-minute walk test (6MWT). With the 6MWT as the dependent variable, the reduction in the patients' functional capacity can be explained by age, impact of fibromyalgia and presence of central sensitization syndrome ($p<0.05$). With the SPPB as the dependent variable, only the age and impact of fibromyalgia variables explain the reduction in physical function of these women ($p<0.05$). Increasing age, greater impacts of fibromyalgia on quality of life and more severe levels of central sensitization syndrome explained the reduction in physical function in women with fibromyalgia.

Keywords: fibromyalgia; physical functional performance; chronic pain.

LISTA DE FIGURAS

CORPO DA TESE

Quadro 1 - Critérios diagnósticos para Fibromialgia (WOLFE *et al.* 2016) **..... 20**

Quadro 2 - Classificação da migrânea (ICHD *3rd version*, 2018) **..... 25**

Figura 1 - Equações de referência para predição da distância no Teste de Caminhada de 6 minutos de acordo com Enright e Sherrill, 1998 **..... 37**

Quadro 3 - Variáveis dos modelos de regressão linear múltipla **..... 41**

ARTIGO ORIGINAL

Figura 1 - Fluxograma de captação da amostra (n=100) **..... 83**

LISTA DE TABELAS

ARTIGO ORIGINAL

Tabela 1 - Caracterização da amostra (n=100) **..... 84**

Tabela 2 - Resultado da regressão linear múltipla tendo como variável dependente a distância percorrida durante o teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) em mulheres com fibromialgia**..... 85**

Tabela 3 - Resultado da regressão linear múltipla tendo como variável dependente o resultado obtido no *Short Physical Performance Battery* (SPPB) em mulheres com fibromialgia**..... 86**

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACR - Colégio Americano de Reumatologia

ATS - *American Thoracic Society*

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CSI – *Central Sensitization Inventory*

DAC – Depressão alastrante cortical

FIQ-R – *Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire*

ICHD - *International Classification of Headache Disorders*

IHS - *International Headache Society*

IL-8 – Interleucina 8

IMC – Índice de massa corpórea

LACOM - Laboratório de Aprendizado e controle motor

MMII – Membros inferiores

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCS – Escala de catastrofização da dor

SNC – Sistema Nervoso central

SPPB – *Short Physical Performance Battery*

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TC6M – Teste de caminhada de 6 minutos

TUG – *Timed Up and Go Test*

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO 13
2 INTRODUÇÃO 15
3 REFERENCIAL TEÓRICO 18
3.1 FIBROMIALGIA 18
3.1.1 Epidemiologia 18
3.1.2 Sintomas e critérios diagnósticos 18
3.1.3 Fisiopatologia 21
3.1.4 Impactos da doença 22
3.1.5 Opções terapêuticas farmacológicas e não-farmacológicas 23
3.2 MIGRÂNEA 24
3.2.1 Epidemiologia migrânea e fibromialgia 24
3.2.2 Definição e critérios diagnósticos 24
3.2.3 Fisiopatologia 25
3.3 SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL E PERIFÉRICA 27
3.3.1 Síndrome da sensibilização central 28
3.4 CATASTROFIZAÇÃO DA DOR 29
3.5 FUNÇÃO FÍSICA E CAPACIDADE FUNCIONAL 29
3.5.1 Definições 29
3.5.2 Função física e capacidade funcional vs. Dor crônica 30
3.5.3 Instrumentos de avaliação 30
4 HIPÓTESES 32
5 OBJETIVOS 33
5.1 OBJETIVO GERAL 33
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 33

6 MÉTODOS 34
6.1 DESENHO DO ESTUDO 34
6.2 LOCAL DO ESTUDO 34
6.3 PERÍODO DE COLETA DE DADOS 34
6.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO 34
6.5 AMOSTRA 34
6.6 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE 34
6.7 VARIÁVEIS ANALISADAS 35
6.8 AVALIAÇÃO 35
6.9 ASPECTOS ÉTICOS 38
6.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA 39
7 RESULTADOS 42
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS 43
REFERÊNCIAS 44
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 55
APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO DA PACIENTE 58
APÊNDICE C – ARTIGO ORIGINAL 59
APÊNDICE D – ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA..... 87
ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA 109
ANEXO B – ARTIGO NEUROIMAGEM 115
ANEXO C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO ORIGINAL 116
ANEXO D – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DA REVISÃO SISTEMÁTICA..... 117
ANEXO E – THE REVISED FIBROMYALGIA IMPACT QUESTIONNAIRE (FIQ-R) 118
ANEXO F – ESCALA DE CATASTROFIZAÇÃO DA DOR (PCS) 121
ANEXO G – QUESTIONÁRIO DE SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL (CSI) 122

1 APRESENTAÇÃO

Esta tese está vinculada à Área de Concentração "Neurociências" do Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e ao grupo de pesquisa "Neurofisioterapia Clínica e Experimental", com linha de pesquisa Cefaleia.

A pesquisa foi realizada no Laboratório de Aprendizagem e Controle Motor (LACOM). A curiosidade pelo tema surgiu por meio de pesquisas realizadas anteriormente com pacientes de dor crônica associada a migrânea e a fibromialgia, onde observamos a dificuldade em aderir e executar treinos de exercícios aeróbicos como opção de intervenções não-farmacológicas para o manejo destas doenças que se encontram nos espectros mais graves da dor.

Sedentarismo e descondicionamento físico são fatores frequentemente encontrados em pacientes com fibromialgia. A baixa tolerância aos esforços também é uma queixa muito comum entre as pacientes, pois dificulta a realização de atividades de vida diária e laborais, aumentando as taxas de absenteísmo e desemprego nessa população. Sabemos que a fisiopatologia desta síndrome é multifatorial e que, diversas razões podem estar relacionadas com a incapacidade física destas mulheres, mas, poucos são os estudos que se propõem a investigar as causas destes prejuízos na função física desta população.

Para responder essas questões, foi elaborado o estudo com o objetivo de avaliar quais as variáveis poderiam interferir na função física e capacidade funcional de mulheres com fibromialgia. Foi desenvolvido um estudo observacional de correlação, com o objetivo de avaliar se a idade, tempo de diagnóstico da fibromialgia, presença de migrânea, impacto da fibromialgia, catastrofização da dor e síndrome da sensibilização central interferem na função física e capacidade funcional de mulheres fibromiálgicas.

Os dados desta pesquisa produziram o seguinte artigo original:

"Análise do impacto da sensibilização central, catastrofização da dor e presença de migrânea na função física de mulheres fibromiálgicas" (Apêndice C) que foi submetido à revista *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, com fator de impacto: 3.966.

Durante o período de doutorado, seguindo a temática central da tese sobre o estudo da dor crônica e atividade física, também foram produzidos outros dois artigos originais, a saber:

- "Alterações cerebrais em indivíduos com catastrofização da dor detectadas por imagens de ressonância magnética: uma revisão sistemática" publicado na revista *Neurology and Neurosurgery* (link para acesso:

https://www.researchgate.net/publication/335236044_Brain_changes_in_subjects_with_catastrophic_pain_as_detected_by_magnetic_resonance_imaging_A_systematic_review) (Anexo B).

- "Eficácia do exercício aeróbico no tratamento da migrânea: uma revisão sistemática", que foi submetido à revista *Journal of Bodywork and Movements Therapies*, com fator de impacto 1.336 (Apêndice D).

Ademais, outros produtos foram gerados a partir desta tese, como três projetos de iniciação científica intitulados:

- "Avaliação do equilíbrio e da capacidade funcional em pacientes fibromiálgicas com e sem migrânea", em fase de revisão do manuscrito;
- "Levantamento sobre o uso de plantas medicinais ou substâncias naturais e seus efeitos para alívio da dor em mulheres com fibromialgia e migrânea: um estudo transversal" submetido à revista Cadernos de Naturologia e Terapias complementares;
- "Análise dos fatores associados ao desempenho sexual em mulheres com fibromialgia e migrânea: um estudo transversal", em fase de escrita para submissão.

A elaboração desta dissertação atendeu às normas vigentes do Programa de Pós-graduação *Strictu Sensu* em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Os resultados obtidos foram apresentados no formato de artigo original.

2 INTRODUÇÃO

A fibromialgia é definida como uma síndrome dolorosa musculoesquelética difusa crônica, de origem não-inflamatória, caracterizada pela presença de pontos dolorosos em regiões anatômicas específicas (*tender points*). Tem seu diagnóstico predominantemente clínico e estabelecido pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) revisado em 2016, estando o diagnóstico mais volatdo aos sintomas associados (WOLFE *et al.* 2016; WOLFE *et al.* 1990). Dentre estes, os mais conhecidos são cefaleia, distúrbios do sono, fadiga crônica, rigidez muscular, parestesias e distúrbios psicológicos relacionados com a ansiedade e depressão (BRADLEY, 2008). As pacientes também podem relatar alterações de equilíbrio postural e no desempenho sexual (BESIROGLU; DURSUN, 2018; COSTA *et al*. 2017).

Estudos epidemiológicos demonstram que essa síndrome acomete cerca de 2,1% da população mundial, com variações entre 2,5% (Brasil) a 5% (Estados Unidos da América) entre os países (SOUZA; PERISSINOTTI, 2018; QUEIROZ, *et al*. 2013). É mais encontrada no sexo feminino (razão entre mulheres:homens é de 4:1) e indivíduos com faixa etária entre 30-60 anos, com maior prevalência entre 40-69 anos (CABO-MESEGUER; CERDÀ-OLMEDO; TRILLO-MATA, 2017; MEASE, 2005; NEUMANN; BUSKILA, 2003).

A etiologia da fibromialgia ainda é bastante discutida, sabe-se que há uma disfunção nos sistemas de controle e modulação da dor. Pode estar relacionada com: fatores genéticos, sensibilização central, distúrbios neuroendócrinos e, com a regulação de neurotransmissores. Acréscimos de mensageiros químicos (substância P) responsáveis pela condução da informação dolorosa ao sistema nervoso central e decréscimos dos neurotransmissores que diminuem a dor (opióides e serotonina) podem originar percepção de dor exacerbada (hiperalgesia) nestes indivíduos (SARZI-PUTTINI, 2020; JACOMINI; SILVA, 2007; GOLDENBERG; BURCKHARDT; CROFFORD, 2004). Alterações neuroendócrinas, como baixos níveis de hormônio de crescimento e altos níveis de cortisol, são causadas por mudanças na resposta ao estresse em indivíduos com fibromialgia, resultando em aceleração da degradação da fibra muscular com consequente aumento da dor e fadiga (MATSUTANI; ASSUMPÇÃO; MARQUES, 2012; CHARMANDARI; TSIGOS; CHROUSOS, 2005).

Dentre as condições de saúde frequentemente encontradas em pacientes fibromiálgicos, destacam-se as cefaleias primárias que atingem 35-80% dos indivíduos acometidos, com predominância de migrânea em 45-80% dos casos (ICHD-III, 2018; STUGINSKI-BARBOSA; DACH; SPECIALI, 2007; MARCUS; BERNSTEIN; RUDY,

2005). A migrânea é considerada uma das desordens neurológicas que apresenta custos mais altos e uma das 10 doenças mais incapacitantes para a sociedade (STOVNER *et al.* 2007). A Sociedade Internacional de Cefaleia a classifica em três subgrupos principais: migrânea com aura, sem aura e migrânea crônica; sendo a aura um complexo de sintomas neurológicos que, geralmente, ocorrem antes da cefaleia. Os migranosos podem apresentar apenas um tipo ou a combinação dos tipos de migrânea com proporções variáveis (ICHD-III, 2018).

A fisiopatologia da migrânea está relacionada com alterações vasculares, componentes genéticos e alterações no sistema nervoso central. Acredita-se que um dos mecanismos fisiopatológicos mais importantes é causado pela ativação do sistema trigeminovascular e; a aura pode estar relacionada com a Depressão Alastrante Cortical, fenômeno transitório que promove uma lenta propagação de ondas de despolarização neuronal e glial (ANTILLA *et al*. 2010; DALKARA; NOZARI; MOSKOWITZ, 2010).

A fibromialgia e migrânea compartilham mecanismos alterados de processamento da dor por meio da sensibilização central e periférica. Essas alterações podem levar a modificações na percepção de dor, potencializando a sensação dolorosa e, até mesmo remodelando o esquema corporal destas pacientes (MARTÍNEZ, *et al*. 2018). A experiência da dor é modulada em um nível cognitivo, dependendo da atenção, antecipação, emoção e memória da dor prévia (APKARIAN, *et al.* 2005).

Os fenômenos de exacerbação da sensação dolorosa descritos anteriormente contribuem para o surgimento da catastrofização da dor. O termo catastrofização da dor é definido como experiências mentais negativas e exacerbadas em antecipação ou durante uma resposta dolorosa (SULLIVAN; BISHOP, 1995). Pacientes com condições dolorosas crônicas frequentemente apresentam os três domínios da catastrofização: ruminação da dor, amplificação da sensação dolorosa e sensação de desamparo (MALFLIET *et al*. 2017; SULLIVAN; BISHOP, 1995). A presença da catastrofização em pacientes fibromiálgicos reduz a aceitação da dor, o que pode agravar a sintomatologia da doença e contribuir com os altos índices de disfunção e baixa qualidade de vida desta população (IZQUIERDO-ALVENTOSA *et al*. 2020).

Alguns estudos já afirmaram que mulheres com fibromialgia possuem prejuízos na capacidade funcional e força muscular quando são comparadas com controles saudáveis com a mesma idade e nível de atividade física (TAVARES *et al*. 2020; HOOMAN *et al*. 2011). A redução da força muscular parece ser mais evidente nos membros inferiores, o que corrobora com a redução da função física, capacidade para executar as atividades de vida diária,

atividades profissionais, capacidade aeróbica e independência funcional (TAVARES *et al*. 2020; PANTON *et al*. 2006). Resistência muscular e catastrofização da dor são inversamente proporcionais, ou seja; quanto maior o nível de catastrofização da dor de um indivíduo, menor a tolerância a atividades que demandam algum esforço físico (LARIVIÈR *et al*. 2010).

Diante do exposto, podemos afirmar que pacientes com fibromialgia apresentam redução em sua função física, porém ainda são escassos os estudos que visam explicar qual a causa dessa incapacidade e descondicionamento; se relacionada à fadiga característica dessa doença ou à alteração do processamento de estímulos que podem causar dor. Logo, o presente estudo tem como objetivo analisar o impacto da sensibilização central, catastrofização da dor e, presença de migrânea na função física e capacidade funcional de mulheres fibromiálgicas.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

A síntese temática e os enfoques teóricos acerca desta tese estão descritos a seguir.

3.1 Fibromialgia

3.1.1 *Epidemiologia*

A dor crônica é definida como a dor persistente, com duração maior que três meses. Essa disfunção acomete cerca de 20% da população adulta global e é considerada uma das maiores queixas na prática clínica. A fibromialgia pode ser classificada como uma dor crônica primária, que é aquela que acomete uma ou mais regiões anatômicas de forma persistente (> 3 meses) e está relacionada com sofrimento emocional significativo ou deficiência funcional significativa (interferência nas atividades da vida diária e participação social) (TREEDE *et* al. 2015; AZEVEDO *et al.* 2012).

A fibromialgia é a terceira condição dolorosa musculoesquelética mais prevalente, perdendo apenas para dor lombar e osteoartrite (SARZI-PUTTINI *et al.* 2020). A prevalência média da fibromialgia na população mundial é de 0,2-4,7% com razão entre mulheres:homens atingidos de 4:1 (CABO-MESEGUER *et al*. 2017; MARQUES *et al*. 2016). É mais prevalente na Europa (2,31%) e possui menor prevalência na América do Sul (1,12%) (CABO-MESEGUER *et al*. 2017). Atinge mais comumente a faixa etária de 30-50 anos (COBANKARA *et al*. 2011; MAS *et al.* 2008; SENNA *et al*. 2004) e pode ter sua prevalência aumentada proporcionalmente ao avançar da idade em mulheres (SANTOS *et al.* 2010).

No Brasil, país com a maior prevalência na América do Sul, a fibromialgia atinge 2,5-5,5% da população, com prevalência de 3,9% para mulheres e 0,1% para homens. A razão entre mulheres:homens pode chegar a 12:1 entre os brasileiros (MARQUES *et al.* 2016; QUEIROZ, 2013; SANTOS *et al.* 2010; ASSUMPÇÃO *et al.* 2009).

Uma das razões para prevalências tão distintas da fibromialgia pelo mundo é que não há uniformidade nos critérios diagnósticos utilizados para esta doença. Apesar de haver um consenso sobre a identificação desta condição utilizando os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR), boa parte dos diagnósticos ainda são estabelecidos em descordo com eles (WOLFE *et al.* 2016; WALITT *et al.* 2016).

3.1.2 *Sintomas e critérios diagnósticos*

Fibromialgia é uma condição de dor crônica que afeta principalmente, mas não somente, o sistema musculoesquelético. Pode ter sua sintomatologia dividida em: características principais e outros sintomas comuns. Como características principais, temos a

dor crônica generalizada que pode ser acompanhada de parestesias, a presença de fadiga (física ou mental) e, os distúrbios do sono. Os sintomas comuns são diversos, atingindo vários sistemas, como: rigidez, sintomas psiquiátricos (depressão, ansiedade), alterações cognitivas (déficits na memória e concentração), distúrbios autonômicos (síndrome de Raynaud, hipotensão ortostática, fotofobia), hipersensibilidade à estímulos externos e síndromes dolorosas regionais (cefaleias, dismenorreias, dores abdominais e pélvicas, vulvodinia) (SARZI-PUTTINI *et al*. 2020; WALITT *et al.* 2011; GLASS, 2009; KALICHMAN, 2009).

Em 1990, o ACR definiu a fibromialgia como uma síndrome dolorosa crônica difusa, de origem não-inflamatória, diagnosticada pela presença de pontos dolorosos em regiões anatômicas específicas (*tender points*), sendo necessário apresentar sensibilidade dolorosa à palpação de pelo menos 11 dos 18 *tender points* definidos (WOLFE *et al.* 1990). Devido à dificuldade na localização e avaliação de *tender points* na prática clínica, em 2010 foram criados novos critérios diagnósticos para fibromialgia (WOLFE *et al.* 2010; FITZCHARLES; BOULOS, 2003). Alguns autores consideraram que os novos critérios seriam excelentes para pesquisa, mas ainda poderiam existir algumas dificuldades com a clínica. Então, em 2016, os critérios foram combinados e revisados para abranger a prática clínica e pesquisa. Entre as principais mudanças, está a recomendação que a fibromialgia é um diagnóstico válido independente da presença de outras condições clínicas (durante muitos anos, a fibromialgia foi considerada como um diagnóstico de exclusão) e a introdução da escala dos sintomas da fibromialgia (WOLFE, *et al.* 2016).

Os novos critérios diagnósticos para fibromialgia são encontrados no quadro a seguir:

Quadro 1. Critérios diagnósticos para fibromialgia (WOLFE *et al.* 2016)

Critérios diagnósticos para Fibromialgia

1) Dor difusa em sete ou mais localizações e escore na escala de severidade de sintomas ≥5 ou dor difusa em quatro a seis localizações e escala de severidade de sintomas ≥9.

2) Dor generalizada (em, pelo menos, quatro a cinco regiões) presente (com exceção de dores na mandíbula, tórax e abdômen).

3) Sintomas estão presentes em um mesmo nível a, pelo menos, três meses.

4) O diagnóstico de fibromialgia é aceito, independente de existir o diagnóstico de outras doenças clinicamente importantes.

-Localização da dor:

Identificar o número de áreas que o paciente se queixou de dor na última semana dentre as seguintes localizações:

Cintura escapular esquerda, cintura escapular direita, braço esquerdo, braço direito, antebraço esquerdo, antebraço direito, quadril esquerdo, quadril direito, coxa esquerda, coxa direita, perna esquerda, perna direita, mandíbula (lado esquerdo), mandíbula (lado direito), tórax, abdômen, coluna torácica, coluna lombar, pescoço

-Gravidade dos sintomas:

Soma dos escores da severidade dos sintomas (fadiga, sono não-revigorante e sintomas cognitivos) com o número dos sintomas que causaram incômodos ao paciente nos últimos seis meses.

Para os sintomas fadiga, sono não-revigorante e sintomas cognitivos; indique o nível de severidade usando a escala:

0 = nenhum problema

1= problema leve ou moderado, geralmente leve ou intermitente

2= problemas moderados, consideráveis; muitas vezes presentes e/ou em um nível moderado

3= problemas graves, contínuos, que interferem na vida

Considerando os sintomas que trouxeram incômodo nos últimos seis meses:

1. Cefaleias (0-1)
2. Dores ou cólicas na região do baixo ventre (0-1)
3. Depressão (0-1)

O escore final de severidade dos sintomas deve ser entre 0-12

A escala de severidade da fibromialgia será a soma do índice de dor com a escala de severidade dos sintomas.

3.1.3 *Fisiopatologia*

Ainda não há um consenso sobre a etiopatogenia da fibromialgia, no entanto sugere-se que ela pode estar relacionada com a alteração nas respostas inflamatórias, mecanismos periféricos e distúrbios no sistema nervoso central (SNC) (PERROT, 2019; BOTE *et al.* 2012; WOOLF, 2011; KADETOFF; KOSEK, 2010; JACOMINI; SILVA, 2007; GOLDENBERG; BURCKHARDT; CROFFORD, 2004).

Fatores genéticos parecem ter um papel importante na síndrome da fibromialgia. Constantemente é observado histórico familiar de dor crônica em pacientes fibromiálgicos (ARNOLD, 2004). Alguns estudos têm sido realizados para identificação dos genes que podem estar relacionados com a transmissão e processamento da dor (DIATCHENKO *et al.* 2013; ARNOLD *et al.* 2004; FRANK *et al.* 2004). Dentre eles, podemos destacar o papel dos marcadores relacionados com sistema neurotransmissor e inibições da expressão gênica por meio de micro-RNA (ABLIN; BUSKILA, 2015).

A associação da fibromialgia com distúrbios inflamatórios que modificam o sistema imune neuroendócrino é uma das hipóteses de etiologia para essa síndrome (ORTEGA *et al.* 2009; VAN WEST; MAES, 2001). Apesar de ser considerada uma doença não-inflamatória, estudos têm mostrado que pacientes com fibromialgia apresentam altas concentrações de mediadores inflamatórios como a interleucina-8 (IL-8) e proteína C reativa (PCR), liberação de citocinas pró-inflamatórias por monócitos e aumento na capacidade funcional dos neutrófilos quando comparadas a mulheres saudáveis com a mesma faixa etária (BOTE *et al.* 2012; ROSS *et al.* 2010; GÜR; OKTAYOGLU, 2008; BAZZICHI, *et al.* 2007). A IL-8 pode provocar a dor simpática, promovendo um importante papel na fibromialgia (WALLACE *et al.* 2001). Também pode existir uma relação direta entre os níveis de IL-8 e a gravidade da dor (LIEBER; FRIDEN, 2002). Acredita-se que essa ativação molecular é capaz de modular a excitabilidade das vias nociceptivas, o que vem sendo chamado de neuro-inflamação (REN; DUBNER, 2010).

Pacientes com fibromialgia também podem apresentar alterações no eixo hipotalâmico-hipofisário com repercussões na secreção de hormônios (ROSS *et al.* 2010). Estudos demonstraram baixos níveis de hormônio do crescimento (GH) em 65% dos fibromiálgicos, redução que pode ser justificada pelo aumento da somatostatina hipotalâmica, que inibe a secreção do GH (JONES *et al.* 2007; BENNETT, 2002). Por outro lado, há uma maior resposta ao estresse devido à alteração no controle dos mecanismos inflamatórios desencadeado por aumentos na secreção de cortisol (CROFFORD *et al.* 2004).

A percepção exacerbada da dor na fibromialgia também pode ser explicada por uma complexa interação entre mecanismos centrais e periféricos como a isquemia muscular e disfunções na modulação endógena da dor (KADETOFF; KOSEK, 2010). Anormalidades na microcirculação muscular podem originar isquemia muscular (OKUMUS *et al.* 2006), uma alteração encontrada nestes pacientes que pode atuar como um dos fatores causadores de sensibilização periférica, alterando o processamento central da dor (ELVIN *et al.* 2006).

Alguns estudos sugerem que existem mudanças no processamento da dor difusa na fibromialgia, tais como: aumento da ativação das áreas cerebrais responsáveis pela interpretação do estímulo doloroso, modificações na conectividade, desequilíbrios entre os sistemas nociceptivos e anti-nociceptivos (DEHGHAN *et al.* 2016; PUJOL *et al.* 2009).
Menores densidades da substância cinzenta nas áreas corticais e subcorticais relacionadas com o processamento de estímulos dolorosos (principalmente no córtex cingulado e ínsula) também são visualizadas em pacientes com fibromialgia (LUTZ *et al.* 2008)

Estímulos periféricos exacerbados podem promover alterações no sistema nervoso central (SNC) (WOOLF, 2011). Pacientes com fibromialgia apresentam redução generalizada nos limiares de dor mecânico e térmicos, somação temporal com a estimulação repetitiva do músculo, sensação dolorosa com maior amplitude e com maior duração de tempo (dor persistente) (SARZI-PUTTINI *et al.* 2020; WOOLF, 2011; OLESEN *et al.* 2010; STAUD *et al.* 2007). Estas informações corroboram com a teoria de que a fibromialgia apresenta alterações centrais e periféricas, que podem variar de intensidade de acordo com o paciente (XU; GE; ARENDT-NIELSEN, 2010).

A hiperalgesia ocorre quando esses processamentos dolorosos são modificados. Ela ocorre quando estímulos de dor repetitivos diminuem o limiar de sensibilidade à dor, exacerbando a sensação dolorosa. Ela pode ser classificada em primária (quando o aumento da resposta ao estímulo doloroso ocorre no local da lesão) ou secundária (aumento da resposta dolorosa difunde-se para outros locais), sugerindo envolvimento de processos centrais. A sensibilização central origina adaptações negativas nos impulsos periféricos acarretando redução no limiar ou aumento da resposta a impulsos aferentes com a repetição de estímulos e sensibilização dos neurônios do corno dorsal da medula (ROCHA *et al.* 2007; DESMEULES *et al.* 2003).

3.1.4 *Impactos da doença*

As associações da fibromialgia com as cefaleias, distúrbios psiquiátricos, fadiga, distúrbios do sono e disfunções físicas levam à redução da qualidade de vida destes pacientes (SAMAMI; SHAHHOSSEINI; ELYASI, 2021). Define-se qualidade de vida como a

percepção que o indivíduo possui de sua vida a partir dos seus objetivos, expectativas e preocupações (OMS, 2019). A qualidade de vida sofre interferência de outros fatores como a idade, estado civil, nível educacional e ocupações laborais (PEREIRA *et al.* 2020). Fatores orgânicos, como a presença da dor também levam ao declínio da qualidade de vida. Intensidade e duração da dor, presença de catastrofização e a percepção da dor pelo paciente promovem comprometimentos funcionais em diferentes níveis de atividades cotidianas. Quanto maiores as percepções relatadas a dor e evitações por anseio de desencadear processos dolorosos, pior o impacto na qualidade de vida dos pacientes (MCPEAK *et al.* 2018; GEELEN *et al.* 2017; LAMÉ *et al.* 2005).

Incapacidades físicas e emocionais causadas por doenças que têm a dor crônica como principal sintomatologia estão entre as 10 maiores causas de impactos socioeconômicos em países em desenvolvimento ou desenvolvidos (SOUZA; PERISSINOTTI, 2018)..

Pacientes fibromiálgicos geram altos custos diretos (consultas, exames, tratamento) ou indiretos (absenteísmos, diminuição de produtividade, aposentadorias) ao sistema de saúde (SOUZA; PERISSINOTTI, 2018). Os custos indiretos da saúde com pacientes fibromiálgicos são onerosos, principalmente devido à diminuição da capacidade laboral. Estima-se que cerca de 24% dos pacientes parem de trabalhar cinco anos após o início dos sintomas (LACASSE; BOURGAULT; CHOINIÈRE, 2016).

3.1.5 *Opções terapêuticas farmacológicas e não-farmacológicas*

O tratamento ideal da fibromialgia deve ser individualizado, de acordo com as características clínicas de cada paciente, apresentando uma abordagem multidisciplinar com estratégias farmacológicas e não-farmacológicas. O objetivo do tratamento deve ser o controle da dor crônica (Consenso Brasileiro do tratamento da Fibromialgia, 2010).

Dentre as estratégias os principais fármacos utilizados, temos o uso de:

- Compostos tricíclicos (amitriptilina);
- Relaxantes musculares de ação central (ciclobenzaprine);
- Inibidores seletivos de recaptação da serotonina (fluoxetina);
- Combinações entre compostos tricíclicos e inibidores seletivos de recaptação da serotonina;
- Antidepressivos com bloqueio de recaptação de serotonina e noradrenalina;
- Antidepressivos inibidores da monoamina oxidase;

- Analgésicos simples e opiáceos leves;
- Neuromoduladores (gabapentina e pregabalina).

As medicações atuam no controle da dor e aumento da capacidade funcional e função física. A dosagem da medicação é ajustada de acordo com a sintomatologia apresentada (HEYMANN *et al.* 2010; CROFFORD, 2008).

Como estratégias não-farmacológicas já bem estabelecidas na literatura, são citados os programas individualizados de treinos aeróbicos; exercícios de fortalecimento muscular; alongamentos musculares; relaxamento; terapias cognitivo-comportamentais e psicoterapias (BUSCH *et al.* 2008; BUCKHARDT *et al.* 2005).

3.2 Migrânea

3.2.1 *Epidemiologia migrânea e fibromialgia*

As cefaleias em suas formas crônica ou episódica são um dos sintomas associados à fibromialgia, sendo incluída nos critérios diagnósticos (WOLFE *et al*. 2016). Dentre os tipos de cefaleia, as mais comuns em indivíduos com fibromialgia são a cefaleia do tipo tensional e a migrânea (de TOMMASO *et al.* 2014; QUEIROZ, 2013). A migrânea pode apresentar uma prevalência de 55,8% em fibromiálgicos (VIJ *et al*. 2015).

3.2.2 *Definição e critérios diagnósticos*

A migrânea é uma cefaleia primária que se apresenta de duas formas principais: migrânea sem aura e migrânea com aura. É caracterizada por crises de cefaleia mais comumente unilaterais, com caráter pulsátil da dor, intensidade moderada a grave com duração de 4-72 horas e sintomas acompanhantes como náuseas e/ou vômitos, fotofobia e/ou fonofobia (*The International Classification of Headache Disorders – 3rd edition*, 2018).

A aura tem duração de 5-60 minutos e é definida um sintoma neurológico focal transitório que antecede, acompanha ou segue a crise de cefaleia. Pode se apresentar nas formas visual, sensitiva ou como desordens na linguagem, sendo a forma visual a mais apresentada (OLESEN *et al.*1990). Acredita-se que a aura é proveniente de um fenômeno chamado depressão alastrante cortical (DAC), caracterizado por mudanças no potencial cortical estacionário, aumentos transitórios nas concentrações de potássio, óxido nítrico e glutamato, além de aumentos no fluxo sanguíneo cortical seguido por diminuições sustentadas (LIPTON *et al.* 2004; SILBERSTEIN, 2004).

A migrânea crônica é classificada, de acordo com a frequência de ataques, da seguinte forma: ocorre em 15 ou mais dias por mês, durante mais de três meses, onde a cefaleia tem

características de migrânea em pelo menos oito dias por mês. O uso excessivo de medicações é a principal causa da cronificação da migrânea (BUSE *et al.* 2012; DIENER *et al.* 2012).

Os critérios diagnósticos para os tipos de migrânea são encontrados no quadro abaixo:

Quadro 2. Classificação da migrânea (ICHD 3, 2018).

Classificação da migrânea

- Migrânea sem aura:
  - Pelo menos cinco ataques preenchendo os critérios abaixo:
  - Ataques com duração de 4-72 horas sem tratamento ou com tratamento sem sucesso;
  - Cefaleia preenche pelo menos duas das quatro características abaixo:

    1-Localização unilateral; 2-dor pulsátil; 3-intensidade da dor moderada ou severa; 4-agravada ou restringindo atividades físicas de rotina (andar ou subir um lance de escada, por exemplo).
  - Durante a cefaleia apresentar pelo menos um dos fenômenos abaixo:

    1-Náuseas e/ou vômitos; 2-fotofobia e/ou fonofobia
  - Não preencher outros critérios da ICHD-3

- Migrânea com aura:
  - Pelo menos dois ataques preenchendo os critérios abaixo:
  - Um ou mais dos sintomas reversíveis de aura:

    1-Visual; 2-sensorial; 3-fala e/ou linguagem; 4-motor; 5-tronco cerebral; 6-retina
  - Pelo menos uma das seis características:

    1-Pelo menos um sintoma de aura se propagando gradualmente por ≥5 minutos; 2- dois ou mais sintomas de aura que ocorrem em sucessão; 3- cada sintoma individual de aura com duração entre 5-60 minutos; 4- que pelo menos um sintoma de aura seja unilateral; 5- pelo menos um sintoma de aura positivo (sensações de cintilações, alfinetes ou agulhas); 6- aura acompanhada ou seguida dentro de 60 minutos por cefaleia.

  - Não preencher outros critérios da ICHD-3

3.2.3 *Fisiopatologia*

Devido às semelhanças entre a fibromialgia e migrânea, acredita-se que esses distúrbios dolorosos podem compartilhar alguns mecanismos fisiopatológicos. Ambas as doenças possuem etiologia multifatorial relacionada à: alterações na função neuroendócrina;

alterações vasculares; imunomodulação da plasticidade neuronal; modificações na modulação da dor em níveis centrais e periféricos; e, alterações hormonais (VIJ *et al.* 2015).

A migrânea possui conexões com fatores genéticos familiares que provocam distúrbios no processamento sensorial e funções do SNC. Sua patogênese ainda não está totalmente explanada, mas há estudos que sugerem que sua origem pode estar conectada a alterações na modulação da dor e distúrbios vasculares (GOADSBY, 2009).

Há o envolvimento de fatores genéticos na migrânea, confirmando-a como uma doença familiar. Mutações de um único gene estão relacionadas com síndromes migranosas raras (migrânea hemiplégica familiar, vasculopatias monogênicas), mas ainda não foram identificadas alterações genéticas com maiores tamanhos de efeitos (NYHOLT; VAN DEN MAAGDENBERG, 2016; SILBERNSTEIN *et al.* 2002). Genes associados com a biologia vascular podem apresentar associações com a migrânea, justificando a importância dos mecanismos vasculares na fisiopatologia dessa doença (CHARLES, 2018).

A hipótese vascular da migrânea, na qual a dor pode ser causada por um processo de vasodilatação craniana originada da despolarização de neurônios nociceptivos de primeira ordem (GOADSBY, 2009) vem sendo refutada ao longo dos anos (AMIN *et al*. 2013). Acredita-se que a combinação entre ativação de nociceptores de vasos sanguíneos e meníngeos seria uma consequência das alterações na modulação central da dor, não a causa (AMIN *et al*. 2013).

Exames de imagem como a ressonância magnética funcional utilizada em pesquisa mostram que indivíduos com migrânea e fibromialgia apresentam padrões semelhantes de hiperativação cortical em resposta ao estímulo doloroso, o que ocorre na sensibilização central (de TOMMASO *et al.* 2008; PUJOL *et al.* 2009).

A ativação de parte do sistema trigemino-vascular (núcleo caudal do trigêmeo) por hiperexcitabilidade dos neurônios de primeira ordem, resulta em aumento da resposta nociceptiva e aumento dos campos receptivos; todos esses processos são decorrentes da sensibilização central. Redução do limiar de deflagração da migrânea e alterações no processamento cortical da dor também estão envolvidos (GOADSBY, 2003). A sensibilização central está relacionada com a cronificação da cefaleia (FILATOVA; LATYSHEVA; KURENKOV, 2008; BUCHGREITZ *et al.* 2006). Durante a sensibilização periférica, ocorre a liberação de substâncias nociceptivas (substância P) que desencadeiam extravasamento plasmático e resposta inflamatória (neuroinflamação) (PAPPAGALO *et al.* 2002).

A migrânea geralmente é acompanhada por hipersensibilidade intra e extracraniana. A sensibilidade intracraniana é evidente na dor da cefaleia e pode ser justificada pela

sensibilização de nociceptores vasculares da meninge; já a sensibilidade extracraniana é explicada pela sensibilização dos neurônios do núcleo trigeminal. Em média, 80% dos indivíduos com migrânea se queixam de alodinia cutânea. A alodinia é definida como a percepção dolorosa em estímulos cutâneos não dolorosos (LIPTON *et al.* 2008; BURSTEIN *et al.* 2000).

3.3 Sensibilização central e periférica

A fibromialgia possui mecanismos alterados de processamento da dor por meio da sensibilização central e periférica. Essas alterações podem levar a modificações na percepção de dor, potencializando a sensação dolorosa e, até mesmo remodelando o esquema corporal destas pacientes (MARTÍNEZ *et al*. 2018). A experiência da dor é modulada em um nível cognitivo, dependendo da atenção, antecipação, emoção e memória da dor prévia (APKARIAN *et al.* 2005).

Lesões periféricas ou agressões teciduais persistentes causam modificações no sistema nervoso periférico e sensibilização de fibras nervosas, dando início a hiperalgesia e aumento de algumas substâncias nos nociceptores. Diminuição do limiar de ativação dos nociceptores, aumento da resposta a estímulos supraliminares são decorrentes da ação dos mediadores inflamatórios e consequente atividade espontânea dos neurônios, dando origem ao processo de sensibilização periférica (PRICE *et al.* 2006).

A sensibilização central é caracterizada pela presença de hiperalgesia, alodinia, aumento da área receptiva do estímulo pelo nervo periférico, descarga eletrofisiológica sustentada e, presença de sensação desagradável pós-estímulo doloroso. O aumento da excitabilidade dos neurônios de primeira ordem ocorre a partir da ativação de nociceptores das fibras A-delta e C. Essas fibras se encontram nos tecidos periféricos e são ativadas pela liberação de substâncias envolvidas no processo inflamatório (bradicinina, prostaglandinas, substância P) (YUNNUS, 2008; STAUD; RODRIGUEZ, 2006).

Essas alterações tornam os neurônios de segunda ordem, no núcleo caudal do trigêmeo e corno dorsal, mais sensíveis. A hiperexcitabilidade dos neurônios de segunda ordem é decorrente de mudanças fisiológicas dos neurônios pós-sinápticos, como: alterações na permeabilidade da membrana, influxo intracelular de Cálcio e ativação das proteínas quinases. Dessa forma, ocorre aumento na resposta ao estímulo nocivo, bem como aumento da área receptiva, que levaria as áreas sem lesão a produzirem dor quando estimuladas. A somação temporal é outro fenômeno que ocorre nos neurônios de segunda ordem concomitantemente às alterações causadas pela sensibilização central (WIESELER-FRANK; MAIER;

WATKINS, 2005). Neurônios de segunda ordem hipersensíveis podem sensibilizar neurônios de terceira ordem em níveis mais elevados (ARENDT-NIELSEN *et al.* 2017; ROCHA *et al*. 2007).

Sabe-se que os neurônios centrais recebem entradas convergentes de estrutura intracraniana (meninges e vasos) e de estruturas cutâneas. Tal fato pode explicar o porquê de alguns pacientes referirem desconforto ou dor ao passar a mão na face ou antebraço ou até mesmo quando penteiam o cabelo. Nessa situação, fica claro o efeito da sensibilização central, onde estímulos inócuos passam a causar dor, aumentando a área de geração da dor, nesse caso, da meninge para a pele. Esse fenômeno é conhecido como alodinia (JENSEN; FINNERUP, 2014).

3.3.1 *Síndrome da sensibilização central*

São definidas como síndromes da sensibilização central as doenças que apresentam mecanismos da sensibilização central em sua etiopatogenia e, que não possuem uma causa orgânica bem estabelecida (KINDLER; BENNETT; JONES, 2011; YUNNUS, 2007). Dentre essas condições clínicas consideradas como parte do espectro das síndromes da sensibilização central, temos as migrâneas, fibromialgia e síndrome do intestino irritável (WANG *et al*. 2021).

Estudos tem levantado a possibilidade de outros fatores contribuírem para a síndrome da sensibilização central, tais como: fatores genéticos, hiperatividade simpática, disfunções endócrinas, infecções virais, fatores ambientais e psicossociais (BRADLEY, 2005). Fatores psicossociais encontrados em grande escala em pacientes com dor crônica podem interferir no espectro dessas síndromes. Estudos apontam que a presença de transtornos de ansiedade pode antecipar sensibilização central em indivíduos saudáveis, assim como a presença de catastrofização da dor causa hiper-reatividade em algumas áreas cerebrais e, a severidade dos sintomas relacionada fortemente com a depressão (OLIVEIRA-SOUZA *et al.* 2019; NEBLETT *et* al. 2017; ROBINSON *et al.* 2011; GRACELY *et al.* 2004).

Altos níveis de severidade dos sintomas da síndrome da sensibilização central reduzem drasticamente a qualidade de vida dos pacientes, interferem na realização das suas atividades de vida diária e profissionais, além de gerar impactos significativos sobre a autoavaliação geral de saúde e suas percepções quanto aos tratamentos oferecidos pelo sistema de saúde. Frustrações por ausência de diagnósticos mais claros, severidade dos sintomas relatados subestimada, déficits na orientação dos pacientes e pouco conhecimento de opções terapêuticas biopsicossocias eficientes são queixas muito comuns entre os pacientes (WANG *et al*. 2021).

3.4 Catastrofização da dor

A catastrofização da dor é definida como a experiência negativa exagerada do estímulo doloroso real ou antecipado. Essa condição envolve: ruminação da dor, exacerbação do estímulo doloroso e sensação de desamparo (SULLIVAN; BISHOP, 1995). A presença de catastrofização está relacionada com o aparecimento ou aumento da gravidade de doenças que apresentam dores crônicas, como a fibromialgia (RICE *et al.* 2017).

Estudos têm demonstrado que altos níveis de catastrofização estão relacionados com menor tolerância à dor e maiores níveis de sensibilização central em pacientes fibromiálgicos (EDWARDS *et al.* 2006; JACKSON *et al.* 2005). Isso acontece porque a catastrofização pode afetar as vias inibitórias descendentes, como algumas regiões cerebrais responsáveis pela atenção e dor, modulando a via descendente nociceptiva (MOONT *et al.* 2011; SPRENGER; BINGUEL; BÜCHEL, 2011).

Pacientes com catastrofização da dor e fibromialgia também apresentam alta prevalência de distúrbios emocionais, mais pensamentos/atitudes catastróficas e, uso de estratégias menos adaptativas no manejo da dor. Fortes correlações da catastrofização da dor com o aumento da atenção aos estímulos dolorosos e maior vigilância quanto às sensações corporais levam os pacientes a desenvolverem prejuízos cognitivos e relacionados com o desempenho físico por causa da antecipação da dor (EDWARDS *et al.* 2006; JACKSON *et al.* 2005).

O medo exacerbado e irracional do movimento e atividade física são encontrados em pacientes com catastrofização da dor, o que prejudica diretamente o desempenho físico dos pacientes (MALFLIET *et al.* 2017). Já se sabe que a catastrofização da dor é um determinante potencial da função física em pacientes com dor crônica; quanto maiores os níveis de catastrofização apresentados, maiores os riscos de disfunção e prejuízos no desempenho funcional dos indivíduos com dor crônica (ESTÉVEZ-LÓPEZ *et al*. 2016).

3.5 Função física e capacidade funcional

3.5.1 Definições

Desempenho ou função física é a capacidade de executar as atividades diárias necessárias para independência; quando limitadas em pacientes com dor crônica, afetam: mobilidade, autocuidado, relações sociais, atividades laborais e lazer (PATEL *et al.* 2021; ECHEITA *et al.* 2020).

De acordo com a Classificação Internacional da Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF), define-se funcionalidade como um termo que abrange as funções e estruturas do corpo, juntamente com atividades e participação. A CIF também diz que, capacidade é a aptidão que

o indivíduo apresenta para realizar suas atividades e participação com suas limitações em um ambiente controlado. Assim, a capacidade funcional é o desempenho que o paciente apresenta em ambientes controlados de testes ou nas suas atividades rotineiras (MACHADO; MACHADO; SOARES, 2013; FONTES; FERNANDES; BOTELHO, 2010).

3.5.2 Função física e capacidade funcional vs. dor crônica

Função física e capacidade funcional são desfechos importantes em estudos com pacientes com dor crônica pois estão diretamente relacionados com o impacto da doença na qualidade de vida do indivíduo (TAYLOR *et al.* 2016). Outro fato estabelecido na literatura é que pacientes com fibromialgia são menos ativos fisicamente e apresentam baixo desempenho em testes de performance física, diminuição da força muscular em MMII e redução da capacidade funcional quando comparadas a controles pareados saudáveis, e essa disfunção piora com a associação de comorbidades como a depressão TAVARES *et al.* 2020; PARKER *et al.* 2017; MCLOUGHLIN *et al.* 2011). Dor difusa e incapacidade funcional são consideradas características clínicas da fibromialgia (CARBONELL-BAEZA *et al.* 2011).

Já existe um consenso na literatura de que a atividade física pode reduzir as dores crônicas e aumentar a sensação de bem-estar, principalmente quando realizados exercícios de intensidade moderada. Relata-se também a melhora na qualidade de vida em indivíduos regularmente ativos (PARKER *et al.* 2017; TSE; WAN; HO, 2011). Porém, sugere-se que pacientes com dor crônica evitam atividades com receio de piorar a intensidade da dor. Esse comportamento de evitação contribui para os altos níveis de sedentarismo e disfunção física nessa população. A presença de fibromialgia dificulta a adesão e seguimento dos pacientes em programas de exercícios físicos (TAVARES *et al.* 2020; LEEUW *et al.* 2007).

3.5.3 Instrumentos de avaliação

Limitações funcionais são avaliadas geralmente por testes de performance física onde o indivíduo realiza atividades de maneira objetiva e padronizada. O uso de testes de medidas objetivas da função física ou capacidade funcional não estão totalmente livres da influência de comportamentos subjetivos dos pacientes. O medo da dor e falta de motivação devido à presença de transtornos depressivos podem influenciar o desempenho dos pacientes nos testes independentemente da capacidade física real. Mesmo assim, essas medidas fornecem dados mais objetivos sobre o impacto da dor (TAYLOR *et al.* 2016).

Dentre os testes de medidas objetivas, Taylor e colaboradores (2016) fizeram um levantamento entre os principais instrumentos para avaliação da capacidade funcional e desempenho físico em pacientes com dor crônica, e recomendaram a utilização do Teste de

caminhada de 6 minutos (TC6M), o *Short Physical performance Battery* (SPPB) e o *Timed up and go Test* (TUG) nesta população (TAYLOR *et al.* 2016).

O SPPB e o TC6M são testes físicos que avaliam desfechos diferentes e podem ser utilizados em pacientes fibromiálgicos. A fácil execução pelos pacientes, treinamento da equipe simples e baixo custo favorecem a escolha desses testes para avaliação física (PATEL *et al.* 2021; TAYLOR *et al.* 2016; GILL, 2010).

- *SPPB*

O SPPB avalia a função e performance física a partir dos domínios de equilíbrio estático, velocidade de marcha e força muscular dos membros inferiores (MMII) (IMPROVELTO; GURALNIK *et al.* 1994). Por conter um domínio de avaliação de força muscular em membros inferiores, é considerado como um teste para verificar limitações funcionais nos MMII (GILL, 2010).

- *TC6M*

O TC6M é um teste de esforço submáximo para avaliação da capacidade funcional (capacidade aeróbica) através da distância percorrida em seis minutos de caminhada (ATS *Statement*, 2002). É um teste muito aplicado em pacientes com fibromialgia, apresentando resultados com boa confiabilidade de relevância clínica (LATORRE-ROMAN *et al.* 2014; PANKOFF *et al.* 2000).

Dor crônica é uma condição multifatorial que causa impactos nas estruturas físicas, funções corporais, atividades de vida diárias e qualidade de vida dos pacientes. Pacientes com fibromialgia apresentam divergências entre as percepções subjetiva e objetivas de esforço. Decorrente de todos os fatores relatados até aqui, essas mulheres têm receio de realizar esforços físicos e exacerbar o quadro doloroso presente e constante. A disfunção física apresentada por essas pacientes pode ter interferência desse receio ou será desencadeada pelos fatores relacionados à etiopatogenia da doença?

Sensibilização central, catastrofização da dor, presença de comorbidades são fatores que podem influenciar na redução de capacidade funcional e função física de pacientes com fibromialgia, mas ainda não há estudos suficientes para relatar o papel específico de cada uma dessas variáveis.

4 HIPÓTESE

- Os fatores que prejudicam a função física de mulheres com fibromialgia são: presença de migrânea, catastrofização da dor e síndrome da sensibilização central.

5 OBJETIVOS

A seguir, os objetivos gerais e específicos, que norteiam todo trabalho.

5.1 Objetivo Geral

Analisar se a presença de migrânea, catastrofização da dor e síndrome da sensibilização central interferem na função física e capacidade funcional de mulheres fibromiálgicas.

5.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar a amostra quanto ao rastreio da migrânea e avaliar a presença e gravidade das seguintes variáveis: síndrome da sensibilização central; catastrofização da dor, e impacto da fibromialgia na qualidade de vida das pacientes.
- Avaliar a capacidade funcional e função física das participantes.

6 MÉTODOS

Os materiais e métodos utilizados nessa tese estão descritos nos itens a seguir.

6.1 Desenho do estudo

O presente estudo classifica-se como um estudo observacional transversal. O estudo seguiu as recomendações do *guideline* STROBE (MALTA *et al.* 2010).

6.2 Local do estudo

Foi realizado no Laboratório de Aprendizagem e Controle Motor do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco e, no Ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas, localizados na Cidade Universitária, Recife-PE.

6.3 Período de coleta de dados

Os dados para a pesquisa foram coletados durante a realização do doutorado em Neurociências e ciências do comportamento, no período de janeiro de 2019 a novembro de 2020.

6.4 População do estudo

O grupo analisado foi composto por mulheres na faixa etária de 18 a 60 anos, com diagnóstico clínico de fibromialgia realizado por reumatologista com base nos critérios do ACR (WOLFE *et al.* 2016).

6.5 Amostra

A amostra foi constituída por 100 mulheres na faixa etária de 23-60 anos de idade (47±8 anos), com diagnóstico de fibromialgia, provenientes do ambulatório de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFPE. As voluntárias foram convidadas a participar da pesquisa por meio de uma ligação telefônica. As que concordaram em participar eram convidadas a comparecer ao LACOM em um dia marcado para avaliação. Nesse dia, elas eram esclarecidas sobre o teor da pesquisa, afirmando sua participação por meio da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

6.6 Critérios de elegibilidade

6.6.1 Critérios de Inclusão

- Sexo feminino.
- Faixa etária de 18-60 anos.

- Diagnóstico clínico de Fibromialgia, de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (2016).

6.6.2 Critérios de Exclusão

- Alguma outra doença cardiovascular ou cardiorrespiratória com recomendação para evitar testes físicos.
- Déficit cognitivo ou doença neurológica conhecida que comprometa o entendimento e a realização da avaliação.
- Uso de qualquer dispositivo auxiliar de marcha.
- Gestantes.

6.7 Variáveis analisadas

Foram consideradas como variáveis dependentes o TC6M e o SPPB; as variáveis independentes foram: idade, tempo de diagnóstico de fibromialgia, Índice de massa corporal (IMC), presença de migrânea, catastrofização da dor e síndrome da sensibilização central, e; as variáveis descritivas serão: idade, IMC, distância percorrida no teste de esforço, nível de função física, tempo de diagnóstico da fibromialgia.

6.8 Avaliação

A avaliação das pacientes foi realizada com a aplicação de questionários e testes físicos objetivos. Três avaliadoras eram responsáveis pelas avaliações, a pesquisadora principal (MB) e duas alunas de iniciação científica (TS e LN). As alunas participaram de treinamento anterior ao início da pesquisa com aplicação dos questionários e testes físicos.

- *Questionário sócio demográfico*

As pacientes responderam um questionário sócio demográfico elaborado pela pesquisadora para caracterização dos grupos, que possuía questões para identificação e anamnese (nome, data da avaliação, telefone, endereço, data de nascimento, idade, raça, peso, altura, índice de massa corpórea/ IMC, profissão, escolaridade, estado civil, prática de atividade física e frequência, uso de medicamentos) (Apêndice B).

- *Identificação da migrânea*

Para o diagnóstico da migrânea foram utilizados os critérios da Terceira Classificação Internacional das Cefaleias (2018). Foram consideradas com diagnóstico de migrânea as mulheres com menos de 15 dias com cefaleia por mês, com as seguintes características:

migrânea pura (com aura, sem aura ou ambas) ou provável migrânea (com aura e sem aura ou ambas). A migrânea crônica foi diagnosticada quando as mulheres apresentavam mais de 15 dias com dor de cabeça por mês. Pacientes com provável migrânea associada à cefaleia do tipo tensional ou migrânea associada à cefaleia do tipo tensional também foram consideradas migranosas.

- *Avaliação do impacto da fibromialgia na qualidade de vida*

Foi utilizado o *Revised Fibromyalgia Impact Questionare* (FIQ-R) – questionário validado e traduzido para população brasileira (coeficiente alfa Cronbach de 0,96), que avalia o impacto da fibromialgia na realização das atividades de vida diária. O instrumento é composto por 21 questões que abordam três domínios: função, impacto global da fibromialgia e intensidade dos sintomas. A pontuação pode variar entre 0-100, quanto maior a pontuação, pior a qualidade de vida (PAIVA *et al.* 2012) (Anexo E).

- *Avaliação da catastrofização da dor*

Para avaliar o desfecho catastrofização da dor, foi utilizada a Escala de Catastrofização da Dor (PCS). Este instrumento, validado e adaptado para o português (alfa de Cronbach de 0,907), avalia os pensamentos e sentimentos das voluntárias diante da experiência de dor e é composto por 13 itens, cuja pontuação varia de 0-4, sendo 52 a pontuação máxima (JÁCOME; CRUZ, 2004). O escore global ≥30 indica que o indivíduo apresenta níveis clinicamente relevantes de catastrofização (SULLIVAN; BISHOP, 1995) (Anexo F).

- *Síndrome de sensibilização central*

O Questionário de sensibilização central (*Central Sensitization Inventory* - CSI) tem como objetivo identificar os principais sintomas e comorbidades associados à sensibilização central e quantificar o grau desses. O CSI é validado e adaptado para a população brasileira (α de Cronbach= 0,910) (CAUMO *et al.* 2017). Constitui-se por duas partes, onde a parte A avalia os sintomas de saúde atuais e a parte B avalia se o paciente já foi previamente diagnosticado com alguma das doenças incluídas na síndrome da sensibilização central e o ano de diagnóstico. A parte A contem 25 afirmações, que podem ser pontuadas em uma escala de 5 pontos (0 a 4) com pontuação máxima de 100: Subclínico, 0-29 pontos; Leve, 30-40 pontos; Moderada, 40-49 pontos; Grave, 50-59 pontos; e, Extrema, > 60 pontos (YUNUS, 2000) (Anexo G).

- *Avaliação capacidade funcional e função física*

A avaliação da capacidade funcional das participantes foi realizada utilizando-se o Teste de caminhada de 6 minutos (TC6M); já a função física foi avaliada com o *Short Physical Performance Battery* (SPPB).

O teste de caminhada de 6 minutos é um teste de esforço submáximo amplamente utilizado na prática clínica por sua fácil execução e baixo custo. Uma de suas indicações é a avaliação da capacidade funcional (SOLWAY, *et al.* 2001; BRITTO; SOUSA, 2006). É um teste seguro e com risco baixo de complicações associadas. Utiliza-se como referência o *guideline* da *American Thoracic Society* (ATS), que preconiza que o teste seja realizado da seguinte forma: duas horas antes das refeições; paciente utilizando roupas e calçados adequados para caminhada; medição de algumas variáveis (pressão arterial, saturação periférica de Oxigênio, frequência cardíaca e percepção subjetiva do esforço pela escala de Borg imediatamente antes e após a realização do teste (ATS *Statement*, 2002; ENRIGHT, *et al*. 2003).

O teste é realizado em um corredor de 30 metros, onde o paciente é instruído a caminhar durante 6 minutos cronometrados. Ao final desse tempo, é medida a distância total percorrida. Se durante a realização do teste o paciente relatar algum tipo de desconforto, dor ou indisposição, ele é orientado a parar e sentar-se, sendo possível retomar o teste se ainda houver tempo. Há, na literatura, fórmulas que podem predizer, com base em: sexo, peso, altura e idade; qual a distância caminhada esperada durante o teste (Figura 1) (BRITTO; SOUZA, 2006; ATS *Statement*, 2002; ENRIGHT; SHERRILL, 1998).

Homens:

DP = (7.57 x altura cm) - (5.02 x idade) - (1.76 x peso Kg) - 309m.
Subtrair 153m para obter o limite inferior de normalidade

Mulheres:

DP = (2.11 x altura cm) - (2.29x peso Kg) - (5.78 x idade) + 667m.
Subtrair 139m para obter o limite inferior de normalidade
DP = distância prevista no teste de caminhada de 6 minutos.

Figura 1. Equações de referência para predição da distância no Teste de Caminhada de 6 minutos segundo Enright e Sherrill, 1998.

Short Physical Performance Battery – SPPB

O SPPB é um teste planejado para medir o status funcional e desempenho físico. Possui três subtestes que avaliam o equilíbrio estático, velocidade da marcha e força de MMII dos pacientes. Todos os testes são demonstrados pelo avaliador antes da execução pelo participante. A pontuação para cada teste varia numa escala de zero (pior desempenho) a quatro pontos (melhor desempenho) (GURALNIK *et al*. 1994).

É calculado a partir de três componentes: a capacidade de se manter de pé por 10 segundos com os pés posicionados de três maneiras (lado a lado, semi-tandem e tandem); velocidade atingida em uma caminhada de 4 m; e tempo levado para sentar e levantar de uma cadeira cinco vezes. Para os testes de equilíbrio, a pontuação é calculada dependendo da capacidade de manter o equilíbrio em cada um destas posições (0-4 pontos). No teste de velocidade de marcha, o escore será calculado de acordo com a velocidade obtida ou tempo para percorrer os quatro metros (0-4 pontos); e por último, no teste de força muscular (agachamento), observa-se o tempo utilizado para executar a tarefa para obter a pontuação (0-4 pontos) (GURALNIK *et al*. 1994; TREACY; HASSETT, 2018).

O escore total do teste é obtido a partir da soma resultante dos três domínios, e classifica-se da seguinte forma: Incapacidade ou desempenho muito ruim (0 a 3 pontos); baixo desempenho (4 a 6 pontos); moderado desempenho (7 a 9 pontos); bom desempenho (10 a 12 pontos) (FERRUCCI *et al*. 2000; PENNINX *et al*. 2000).

O teste é simples, de rápida execução (entre 10-15 minutos) e baixo custo; além de possuir boa confiabilidade e reprodutibilidade. A confiabilidade interobservador foi de 0,93 para velocidade de marcha, entre 0,93 a 0,99 para o teste de levantar da cadeira, utilizando o coeficiente de correlação intra-classe (ICC). A confiabilidade intraobservador apresentou valor de 0,89 para o teste de velocidade de marcha; 0,73 para o teste de levantar da cadeira e 0,97 para o teste de equilíbrio, por meio do ICC (GURALNIK *et al*. 1995).

6.9 Aspectos Éticos

A coleta de dados foi de acordo com a Declaração de Helsinque e foi iniciada após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (ANEXO A), de acordo com a Resolução 466/2012, da Comissão Nacional de Ética e Pesquisa do Ministério da Saúde, órgão que regula as pesquisas envolvendo seres humanos (Nº do parecer: 3.899.305).

Todos os indivíduos participantes da pesquisa tiveram conhecimento dos objetivos, benefícios e desconfortos do estudo, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), no qual o paciente autorizou sua participação por meio de sua assinatura. As pacientes poderiam desistir de participar do estudo em qualquer momento, sem saírem prejudicados.

Ao responder os questionários de avaliação, a paciente pode sentir-se constrangida. Para deixá-la mais confortável, as avaliações por meio de questionário e exame físico (TC6M e SPPB), foram realizadas individualmente, em uma sala com a presença da paciente e da terapeuta e equipe necessária (teste físico), se preferível pela paciente, com um acompanhante presente.

A avaliação foi realizada em um ambiente adequado, onde estavam presentes as pesquisadoras, pacientes e acompanhantes (se solicitado pela paciente). Qualquer dúvida que surgiu, foi prontamente esclarecido pelas pesquisadoras.

A pesquisa trouxe como benefícios a oferta de uma avaliação que pode contribuir para o enriquecimento do conhecimento que a própria paciente tem da sua patologia, melhorando assim a qualidade de vida destas e contribuindo para o conhecimento científico na área. Após o término da avaliação, as pacientes eram encaminhadas à um serviço especializado, onde poderiam iniciar seu tratamento. Devido à pandemia de Covid-19, algumas pacientes não foram encaminhadas para serviços de atendimento devido às restrições estabelecidas e suspensão de atendimentos. Os riscos os quais as pacientes poderiam ser submetidas durante a avaliação foram o de constrangimento durante o preenchimento do questionário e, a possibilidade da mesma sentir um algum desconforto durante a realização dos testes físicos; foi feito o necessário para a redução destes riscos durante o estudo.

Os dados coletados nesta pesquisa (questionários e testes) ficarão armazenados em pastas de arquivo sob a responsabilidade da orientadora Daniella Araújo no endereço Av. Jornalista Aníbal Fernandes, 173, Cidade Universitária (Departamento de Fisioterapia) pelo período mínimo de cinco anos.

6.10 Análise estatística

- *Cálculo amostral*

Considerando-se as seis variáveis independentes avaliadas (idade, tempo de diagnóstico de fibromialgia, IMC, presença de migrânea, catastrofização da dor e síndrome da sensibilização central) com uma frequência de, no mínimo, 10 eventos por variável; o cálculo

amostral mostrou que n>70 pacientes seria suficiente para o estudo (VITTINGHOFF; MCCULLOCH, 2007).

- *Análise das variáveis*

Os dados foram tabulados no programa Microsoft Excel, versão 2007 e foram processados usando o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 22.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago IL, USA).

Realizou-se uma análise descritiva das características gerais da amostra, com cálculo do desvio padrão (DP) e intervalo de confiança (IC) para as médias das variáveis de medida e frequência das demais variáveis que caracterizam a amostra.

O teste de correlação de Pearson foi utilizado para verificar correlações entre as variáveis, sendo adotada a seguinte classificação, para valores positivos e negativos: correlação forte, $r \geq 0,70$; moderada, $0,30 < r < 0,70$; e fraca, $0,10 < r \leq 0,30$. O nível de significância foi fixado em 5%.

Para avaliar o impacto da idade, tempo de diagnóstico de fibromialgia, IMC, presença de migrânea, catastrofização da dor e síndrome da sensibilização central na função física, utilizou-se o teste de Regressão linear múltipla. Foram elaborados dois modelos de regressão utilizando o teste ANOVA, considerando as variáveis explicativas do modelo aquelas com $p<0,05$. As variáveis dependentes dos modelos foram: o TC6M e o SPPB.

Para o modelo de regressão, as variáveis foram analisadas de acordo com a descrição do quadro 3:

Quadro 3. Variáveis dos modelos de regressão linear múltipla.

Modelo 1

- Variável dependente:
  - TC6M – variável dicotômica

    As pacientes foram classificadas de acordo com a equação preditiva – atingiram ou não atingiram a distância esperada.

- Variáveis independentes:
  - Idade – variável contínua
  - IMC – variável contínua
  - Tempo de diagnóstico – variável contínua
  - Impacto da fibromialgia – variável contínua (score obtido no FIQ)
  - Presença de migrânea – variável dicotômica (presente ou ausente)
  - Catastrofização da dor – variável dicotômica (presente ou ausente)
  - Síndrome da sensibilização central – variável categórica (estratificação de acordo com o CSI)

Modelo 2

- Variável dependente:
  - SPPB – variável categórica

    As pacientes foram classificadas de acordo a classificação final do SPPB.

- Variáveis independentes:
  - Idade – variável contínua
  - IMC – variável contínua
  - Tempo de diagnóstico – variável contínua
  - Impacto da fibromialgia – variável contínua (score obtido no FIQ)
  - Presença de migrânea – variável dicotômica (presente ou ausente)
  - Catastrofização da dor – variável dicotômica (presente ou ausente)
  - Síndrome da sensibilização central – variável categórica (estratificação de acordo com o CSI)

7 RESULTADOS

Os resultados da pesquisa podem ser encontrados no artigo científico original que se encontra de acordo com as normas da revista *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* (Apêndice C):

- 6.1. Artigo: “Análise do impacto da sensibilização central, catastrofização da dor e presença de migrânea na função física de mulheres fibromiálgicas”.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A disfunção física em pacientes com dores crônicas, especialmente os fibromiálgicos, já estão bem estabelecidas na literatura. Vários estudos observam essa incapacidade, mas são escassos aqueles que se propõem a investigar a causa desse problema.

Os achados dessa tese permitem concluir que níveis mais elevados de gravidade na síndrome de sensibilização central e piores percepções da qualidade de vida podem estar relacionados com reduções na capacidade funcional e função física de mulheres fibromiálgicas. O avanço da idade também pode corroborar com essa disfunção física.

As implicações clínicas destes achados consistem no fato de que se destacam a importância de exercícios para incremento da função física das pacientes. A importância dessas terapias que desenvolvam e aperfeiçoem o nível de função física se acentuam em pacientes com maiores percepções de prejuízos na qualidade de vida devido ao impacto da fibromialgia e que possuem a síndrome da sensibilização central em níveis mais graves. A sensibilização central é uma alteração influenciada por fatores biopsicossociais. Sendo assim, estes resultados reforçam a importância de que os profissionais de saúde estejam atentos a estes aspectos na avaliação de pacientes com dor persistente.

Destaca-se também a importância de manter o engajamento das pacientes nessas atividades ao longo dos anos, visto que a idade pode deteriorar o desempenho físico delas. Recomenda-se a realização de outros estudos que avaliem as relações que existem entre as disfunções do desempenho físico de pacientes com fibromialgia e outras variáveis explicativas.

Como limitações desta pesquisa, podemos ressaltar o o fato de que a amostra foi coletada apenas de um ambulatório, podendo limitar a extrapolação dos dados para população em geral.

REFERÊNCIAS

AARON, L. A.; BURKE, M. M.; BUCHWALD, D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. **Archives of Internal Medicine**. v. 160, n. 2, p. 221-227, 2000.

ABLIN, J. N.; BUSKILA, D. Update on the genetics of the fibromyalgia syndrome. **Best practice & research Clinical rheumatology**. v. 29, n. 1, p. 20–28, 2015.

AMIN, F. M. *et al*. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. **The Lancet. Neurology**. v. 12, n. 5, p. 454–461, 2013.

ANTTILA, V. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. **Nature Genetics**. v. 42, n. 10, p. 869-873, 2010.

APKARIAN, A. V.*et al*. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. **European journal of pain (London, England)**. v. 9, n. 4, p. 463–484, 2005.

ARENDT-NIELSEN, L. *et al.* Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. **European journal of pain (London, England)**. v. 22, n. 2, p. 216–241, 2018.

ARNOLD, L. M. *et al.* Family study of fibromyalgia. **Arthritis and rheumatism**. v. 50, n. 3, p. 944–952, 2004.

ASHMAWI, H. A.; FREIRE, G. M. G. Peripheral and central sensitization. **Revista Dor [online]**. v. 17, suppl 1, p. 31-34, 2016.

ASSUMPÇÃO, A. *et al*. Prevalence of fibromyalgia in a low socioeconomic status population. **BMC Musculoskelet Disord**. v.10, p.64-70, 2009.

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **American journal of respiratory and critical care medicine** v. 166, n.1, p. 111–117, 2002.

AZEVEDO, L. *et al*. Epidemiology of chronic pain: a population-based nationwide study on its prevalence, characteristics and associated disability in Portugal. **Journal of Pain**. v.13, p. 773-783, 2012.

BAZZICHI, L. *et al.* Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. **Clinical and Experimental Rheumatology**. v.25, p.225–230, 2007.

BENNETT, R. M. Adult growth hormone deficiency in patients with fibromyalgia. **Current Rheumatology Reports**. v.4, p. 306-12, 2002.

BESIROGLU, M.; DURSUN, M. The association between fibromyalgia and female sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **International journal of impotence research**. v. 31, n. 4, p. 288–297, 2019.

BOTE, M. E. *et al.* Inflammatory/stress feedback dysregulation in women with fibromyalgia. **Neuroimmunomodulation**. v. 19, p. 343-351, 2012.

BRADLEY, L. A. Psychiatric comorbidity in fibromyalgia. **Current pain and headache reports**. v. 9, n. 2, p. 79–86, 2005.

BRADLEY, L. A. Pathophysiologic mechanisms of fibromyalgia and its related disorders. **The Journal of Clinical Psychiatry**. v. 69, suppl 69, p. 6-13, 2008.

BRITTO, R. R.; SOUSA, L. A. P. Teste de caminhada de seis minutos: uma normatização brasileira. **Fisioterapia em Movimento**. v. 19, n. 4, 2006.

BUCHGREITZ, L. *et al.* Frequency of headache is related to sensitization: a population study. **Pain**. v.123, n.1-2, p. 19–27, 2006.

BUCKHARDT, C. S. *et al*. Guideline for the management of fibromyalgia syndrome pain in adults and children. APS Clinical Practice Guidelines Series, No 4. Glenview, IL: **American Pain Society**; 2005.

BUSE, D. C. *et al.* Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: Results from the american migraine prevalence and prevention study. **Headache.** p.1456-1471**,** 2012.

BUSCH, V. GAUL, C. Exercise in migraine therapy – is there any evidence for efficacy? A critical review. **Headache**. v. 48, n. 6, p. 890-899, 2008.

BURSTEIN, R. *et al.* Na association between migraine and cutaneous allodynia. **Annals of Neurology**. v.47, p.614-624, 2000.

CABO-MESEGUER, A.; CERDÁ-OLMEDO, G.; TRILLO-MATA, J. L. Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. **Medicina clinica**. v. 149, n.10, p. 441–448, 2017.

CARBONELL-BAEZA, A. *et al*. Pain and Functional Capacity in Female Fibromyalgia Patients. **Pain Medicine**. v. 12, p. 1667-1675, 2011.

CAUMO, W. *et al*. The Central Sensitization Inventory validated and adapted for a Brazilian population: psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. **Journal of pain research**. v.10, p. 2109–2122, 2017.

CHARLES, A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. **The Lancet. Neurology**. v. 17, n. 2, p. 174–182, 2018.

CHARMANDARI, E. TSIGOS, C. CHROUSOS, G. Endocrinology of the stress response. **Annual Review of Physiology**. v. 67, p. 259-284, 2005).

CLAUW, D. J. Fibromyalgia: a clinical review. **JAMA**. v. 311, n. 15, p. 1547–1555, 2014.

COBANKARA, V. *et al*. The prevalence of fibromyalgia among textile workers in the city of Denizli in Turkey. **Interntional Journal of Rheumatic Diseases**. v.14, p.390-394, 2011.

COSTA, I. D. *et al.* Altered Functional Performance in Patients with Fibromyalgia. **Frontiers in human neuroscience**. v. 11, n. 14, 2017.

CROFFORD, L. J. *et al.* Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome. **Brain Behavior and Immunity**. v. 18, p. 314–325, 2004.

DALKARA, T. NOZARI, A. MOSKIWITZ, M. A. Migraine aura pathophysiology: The role of blood vessels and microembolisation. **Lancet Neurology**. v. 9, p. 309-317, 2010.

DEHGHAN, M. *et al.* Coordinate-based (ALE) meta-analysis of brain activation in patients with fibromyalgia. **Human brain mapping**. v. 37, n. 5, p. 1749–1758, 2016.

DESMEULES, J. A. *et al.* Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. **Arthritis and rheumatism**. v. 48, n. 5, p. 1420–142, 2003.

DIATCHENKO, L. *et al.* The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions. **Nature reviews Rheumatology**. v. 9, n. 6, p. 340–350, 2013.

DIENER, H. C. *et al.* Chronic migraine – classification, characteristics and treatment. **Nature Reviews Neurology**. v.8, p. 162-171, 2012.

ECHEITA, J. A. *et al.* Central Sensitisation and functioning in patients with chronic low back pain: protocol for a cross-sectional and cohort study. **BMJ open**. v. 10, n. 3, 2020.

EDWARDS, R. R. *et al.* Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. **Arthritis and rheumatism**. v. 55, n. 2, p. 325–332, 2006.

ELVIN, A. *et al.* Decreased muscle blood flow in fibromyalgia patients during standardized muscle exercise: A contrast media enhanced colour doppler study. **European Journal of Pain**. v.10, p.137-144, 2006.

ENRIGHT, P. L.; SHERRILL, D. L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. **American journal of respiratory and critical care medicine**. v. 158, n. 5 Pt 1, p. 1384–1387, 1998.

ENRIGHT, P. L. The six-minute walk test. **Respiratory care**. v. 48, n. 8, p. 783–785, 2003.

FERRUCCI, L. *et al*. Subsystems contributing to the decline in ability to walk: bridging the gap between epidemiology and geriatric practice in the InCHIANTI Study. **Journal of the American Geriatrics Society**. v.48, p.1618-1625, 2000b.

FILATOVA, E.; LATYSHEVA, N.; KURENKOV, A. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. **The journal of headache and pain**. v. 9, n. 5, p. 295–300, 2008.

FITZCHARLES, M. A.; BOULOS, P. Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals. **Rheumatology (Oxford, England).** v.42, n. 2, p. 263–267, 2003.

FONTES, A. P.; FERNANDES, A. A.; BOTELHO, M. A. Funcionalidade e incapacidade: aspectos conceptuais, estruturais e de aplicação da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e saúde (CIF). **Revista Portuguesa de Saúde Pública.** v. 28, n. 2, p. 171-178, 2010.

FRANK, B. *et al*. Mutational analysis of serotonin receptor genes: HTR3A and HTR3B in fibromyalgia patients. **Clinical Rheumatology**. v. 23, p. 338-44, 2004.

GELLEN, C. C. *et al*. Perceived physical activity decline as a mediator in the relationship between pain catastrophizing, disability, and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. **Pain Practice**. v. 17, n. 3, p. 320–328, 2017.

GILL, T. M. Assessment of function and disability in longitudinal studies. **Journal of the American Geriatrics Society**. v. 58 Suppl 2 (Suppl 2), p. S308–S312, 2010.

GLASS, J. M. Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. **Rheumatic Disease Clinics of North America**. v. 35, p. 299–311, 2009.

GOADSBY, P. J. Migraine: diagnosis and management. **Internal Medicine Journal**. v. 33, p. 436-442, 2003.

GOADSBY, P. J. Pathophysiology of migraine. **Neurologic Clinics**. v.27, p.335-360, 2009.

GOLDENBERG, D. L. BURCKHARDT, C. CROFFORD, L. Management of fibromyalgia syndrome. **JAMA.** v. 292, p. 2388-2395, 2004.

GRACELY, R. H. *et al.* Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. **Brain : a journal of neurology**. v. 127, Pt 4, p. 835–843, 2004.

GÜR, A. OKTAYOGLU, P. Status of immune mediators in fibromyalgia. **Current Pain Headache Report.** v.12, p. 175-181, 2008.

GURALNIK, J. M. *et al*. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. **Journal of Gerontology: Medical Sciences**. v. 49, p. M85–M94, 1994.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders , 3rd edition. **Cephalalgia.** v.38, n.1, p. 1-211, 2018.

HEYMANN, R. E. *et al*. Consenso Brasileiro do tratamento da Fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 50, n. 1, p. 56-66, 2010.

HOOMAN, D. *et al.* Impaired functional capacity and exacerbation of pain and exertion during the 6-minute walk test in women with fibromyalgia. **Revista Brasileira de Fisioterapia**. v. 15, p. 474-480, 2011.

International Headache Society. Disponível em: www.i-h-s.org.

IZQUIERDO-ALVENTOSA, R. *et al.* Low-Intensity Physical Exercise Improves Pain Catastrophizing and Other Psychological and Physical Aspects in Women with Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. **International journal of environmental research and public health**. v. 17, n. 10, p. 3634, 2020.

JACKSON, T. *et al.* The impact of threatening information about pain on coping and pain tolerance. **British Journal of Health Psychology**. v. 10, p. 441–451, 2005.

JÁCOME, C.; Cruz, E. Adaptação Cultural e contributo para a Validação da Pain Catastrophizing Scale (PCS). Unpublished Licenciatura, Escola Superior de Saúde - Instituto Politécnico de Setúbal, Setubal. 2004.

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

JENSEN, T. S.; FINNERUP, N. B. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. **The Lancet. Neurology**. v. 13, n. 9, p. 924–935, 2014.

JONES, K. D. *et al*. Growth hormone perturbations in fibromyalgia: a review. **Seminars in Arthritis Rheumatism**. v.36, p. 357-79, 2007.

KADETOFF, D. KOSEK, E. Evidence of reduced sympatho-adrenal and hypothalamic-pituitary activity during static muscular work in patients with fibromyalgia. **Journal of Rehabilitation Medicine**. v. 42, n. 8, p. 765-772, 2010.

KALICHMAN, L. Association between fibromyalgia and sexual dysfunction in women. **Clinical Rheumatology**. v. 28, p. 365–369, 2009.

KINDLER, L. L.; BENNETT, R. M.; JONES, K. D. Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. **Pain management nursing : official journal of the American Society of Pain Management Nurses**. v. 12, n. 1, p. 15–24, 2011.

LACASSE, A.; BOURGAULT, P.; CHOINIÈRE, M. Fibromyalgia-related costs and loss of productivity: a substantial societal burden. **BMC musculoskeletal disorders**. v. 17, 2016.

LAMÉ, I. E. *et al.* Quality of life in chronic pain is more associated with beliefs about pain, than with pain intensity. **European Journal of Pain**. v. 9, n. 1, p. 15–24, 2005.

LARIVIÉRE, C. *et al*. Poor back muscle endurance is related to pain catastrophizing in patients with chronic low back pain. **Spine**. v.35, p. E1178–E1186, 2010.

LATORRE-ROMÁN, P. *et al*. Analysis of the performance of women with fibromyalgia in the six-minute walk test and its relation with health and quality of life. **The Journal of sports medicine and physical fitness**. v. 54, n. 4, p. 511–517, 2014.

LEEUW, M. *et al.* The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. **Journal of behavioral medicine**. v. 30, n. 1, p. 77–94, 2007.

LIEBER, R. L. FRIDEN, J. Morphologic and mechanical basis of delayedonset muscle soreness. **Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**. v.10, p.67-73, 2002.

LIPTON, R. B. *et al.* Classification of primary headaches. **Neurology.** v.63, p.427-435, 2004.

LIPTON, R. B. *et al*. Cutaneous allodynia in the migraine population. **Annals of Neurology**. v.63, p.148-158, 2008.

LUTZ, J. *et al*. White and gray matter abnormalities in the brain of patients with fibromyalgia: a diffusiontensor and volumetric imaging study. **Arthritis & Rheumatology**. v. 58, p. 3960–3969, 2008.

MACHADO, F. N.; MACHADO, A. N.; SOARES, S. M. Comparação entre a capacidade e desempenho: um estudo sobre a funcionalidade de idosos dependentes. **Revista Latino-americana de enfermagem**. v. 21, n. 6, p. 1321-1329, 2013.

MALFLIET, A. *et al.* Kinesiophobia and maladaptive coping strategies prevent improvements in pain catastrophizing following pain neuroscience education in fibromyalgia/chronic fatigue syndrome: An explorative study. **Physiotherapy theory and practice**. v. 33, n. 8, p. 653–660, 2017.

MALTA, M. *et al.* Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. **Revista de Saúde Pública [online]**. v. 44, n. 3, p. 559-565, 2010.

MARCUS, D. A. BERNSTEIN, C. RUDY, T. E. Fibromyalgia and headache: an epidemiological study supporting migraine as part of the fibromyalgia syndrome. **Clinical Rheumatology**. v. 24, p. 595-601, 2005.

MARQUES, A. P. *et al*. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. **Revista Brasileira de Reumatologia**. 2016.

MARTINEZ, E. *et al.* Embodied pain in fibromyalgia: Disturbed somatorepresentations and increased plasticity of the body schema. **PloS one**. v. 13, n. 4, 2018.

MAS, A. *et al*. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. **Clinical and Experimental Rheumatology**. v.2, p.519-526, 2008.

MATSUTANI, L. A. ASSUMPÇÃO, A. MARQUES, A. P. Exercícios de alongamento muscular e aeróbico no tratamento da fibromialgia: estudo piloto. **Fisioterapia em Movimento**. v. 25, n. 2, p. 411-418, 2012.

MCLOUGHLIN, M. J. *et al.* Are women with fibromyalgia less physically active than healthy women? **Medicine and science in sports and exercise**. v. 43, n. 5, p. 905–912, 2011.

MCPEAK, A. E. *et al.* Pain catastrophizing and pain health-related quality-of-life in endometriosis. **Clinical Journal of Pain**. v. 34, n. 4, p. 349–356, 2018.

MEASE, P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. **The Journal of Rheumatology**. v. 32, suppl 75, p. 6-21, 2005.

MOONT, R. *et al*. Temporal changes in cortical activation during conditioned pain modulation (CPM), a LORETA study. **Pain**. v. 152, p. 1469–1477, 2011.

NEBLETT, R. *et al*. The Central Sensitization Inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. **The journal of pain**. v. 14, n. 5, p. 438–445, 2013.

NEBLETT, R. *et al*. Establishing clinically relevant severity levels for the central sensitization inventory. **Pain Practice**. v. 17, n. 2, p. 166-175, 2017.

NEUMANN, L. BUSKILA, D. Epidemiology of fibromyalgia. **Current Pain and Headache Reports**. v. 7, n. 5, p. 362-368, 2003.

NYHOLT, D. R.; VAN DEN MAAGDENBERG, A. M. Genome-wide association studies in migraine: current state and route to follow. **Current Opinion in Neurology.** v. 29, p. 302–08, 2016.

OKUMUS, M. *et al.* Muscle performance in patients with fibromyalgia. **Singapore Medical Journal.** v.47, n.9, p.752-757, 2006.

OLESEN, J. *et al*. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. **Annals of Neurology**. v.28, p. 791–798, 1990.

OLESEN, S. S. *et al*. Descending Inhibitory Pain Modulation Is Impaired in Patients With Chronic Pancreatitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**. v.8, p. 724–730, 2010.

OLIVEIRA-SOUZA, A. I. S. *et al.* Brain changes in subjects with catastrophic pain, as detected by magnetic resonance imaging: A systematic review. **Neurology and Neurosurgery**. v. 2, 2019.

ORTEGA, E. *et al.* Exercise in fibromialgia and related inflammatory disorders: known effects and unknown chances. **Exercise Immunology Review**. v. 15, p. 42–65, 2009.

PAIVA, E. S. *et al.* A Brazilian Portuguese version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): a validation study. **Clinical rheumatology**. v. 32, n. 8, p. 1199–1206, 2013.

PANKOFF, B. A. *et al*. Reliability of the six-minute walk test in people with fibromyalgia. **Arthritis Care Research**. v. 13, n. 5, p. 291-295, 2000.

PANTON, L. B. *et al*. A comparison of physical functional. **Physycal Therapy**. v. 86, p. 1979-1488, 2006.

PAPPAGALO, M. *et al.* Imaging neurogenic inflammation inpatients with migraine headaches. **Neurology.** v.52, p. 274-275, 2002.

PARKER, R. *et al.* Levels of physical activity in people with chronic pain. **The South African journal of physiotherapy**. v. 73, n. 1, p. 323, 2017.

PATEL, K. V. *et al.* Clinical outcome assessment in clinical trials of chronic pain treatments. **Pain reports**. v. 6, n. 1, p. e784, 2021.

PENNINX, B. W. *et al.* Lower extremity performance in nondisabled older persons as a predictor of subsequent hospitalization. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**. v. 55, n. 11, p. M691–M697, 2000.

PEREIRA, M. G. *et al*. Quality of life in chronic pain patients: Illness- and wellness-focused coping as moderators. **PsyCh jornal**. v. 10, n. 2, p. 283–294, 2021.

PERROT, S. Fibromyalgia: a misconnection in a multiconnected world? **European Journal of Pain**. v. 23, p. 866–873, 2019.

PRICE, D. D. *et al*. Peripheral and central contributions to hyperalgesia in irritable bowel syndrome. **Pain**. v. 7, p. 529-535, 2006.

PUJOL, J. *et al*. Mapping brain response to pain in fibromyalgia patients using temporal analysis of fMRI. **PLoS ONE**. v. 4, p. e5224, 2009.

QUEIROZ, L. P. Worldwide epidemiology of fibromyalgia topical collection on fibromyalgia. **Current Pain and Headache Reports**. v.17, n.8, p. 356, 2013.

REN, K.; DUBNER, R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. **Nature Medicine**. v. 16, p. 1267–1276, 2010.

ROBINSON, M. E. *et al*. Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome. **The Jounal of Pain**. v. 12, n. 4, p. 436–443, 2011.

ROCHA, A. *et al*. Dor: aspectos atuais da sensibilização periférica e central. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v.57, n.1, p.94-105, 2007.

ROSS, R. L. *et al.* Preliminary evidence of increased pain and elevated cytokines in fibromyalgia patients with defective growth hormone response to exercise. **The open immunology Journal**. v.3, p.9-18, 2010.

SAMAMI, E.; SHAHHOSSEINI, Z.; ELYASI, F. The Effect of Psychological Interventions on the Quality of Life in Women with Fibromyalgia: A Systematic Review. **Journal of clinical psychology in medical settings**. v. 28, n. 3, p. 503–517, 2021.

SANTOS, A. M. B. *et al*. Prevalence of fibromyalgia and chronicwidespread pain in community-dwelling elderly subjectsliving in Sao Paulo, Brazil. **Maturitas**. v. 67, p. 251–255, 2010.

SARZI-PUTTINI, P. *et al.* Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. **Nature reviews. Rheumatology**. v. 16, n. 11, p. 645–660, 2020.

SENNA, E. *et al.* Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **Journal of Rheumatology**. v.31, p.594-597, 2004.

SILBERSTEIN, S. D. LIPTON, R. B. GOADSBY, P. J. Headache in clinical practice. 2nd edition. **London: Martin Dunitz**; 2002.

SILBERSTEIN, S. D. Migraine. **Lancet.** v.363, p. 381‑91, 2004.

SOLWAY, S. *et al*. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. **Chest**. v. 119, n. 1, p. 256–270, 2001.

SOUZA, J. B.; PERISSINOTTI, D. M. N. The prevalence of fibromyalgia in Brazil – a population-based study with secondary data of the study on chronic pain prevalence in **Brazilian Journal of Pain**. v. 1, n. 4, p. 345-348, 2018.

SPRENGER, C. BINGEL, U. BUCHEL C. Treating pain with pain: supraspinal mechanisms of endogenous analgesia elicited by heterotopic noxious conditioning stimulation. **Pain**. v. 152, p. 428–439, 2011.

STAUD, R.; RODRIGUEZ, M. E. Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. **Nature Clinical Practice Rheumatology**. v. 2, p. 90-98, 2006.

STAUD, R. ROBINSON, M. E. PRICE, D. D. Temporal summation of second pain and its maintenance are useful for characterizing widespread central sensitization of fibromyalgia patients. **Journal of Pain**. v.8, p. 893–901, 2007.

STUGINSKI-BARBOSA, J. DACH, F. SPECIALI, J. G. Relationship between primary headache and fibromyalgia: literature review (in Portuguese). **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 47, p. 114-120, 2007.

SULLIVAN, M. J. L.; BISHOP, S. R.; PIVIK, J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. **Psychological Assessment**. v. 7, n. 4, p. 524–532, 1995.

TAVARES, L. F. *et al.* Comparison of functional and isokinetic performance between healthy women and women with fibromyalgia. **Journal of bodywork and movement therapies**. v. 24, n. 1, p. 248–252, 2020.

TAYLOR, A. M. *et al.* Assessment of physical function and participation in chronic pain clinical trials: IMMPACT/OMERACT recommendations. **Pain**. v. 157, n. 9, p. 1836–1850, 2016.

TOMMASO, M. *et al*. Central sensitisation phenomena in primary headaches: Overview of a preventive therapeutic approach. **CNS & Neurological Disorders - Drug Targets**. v. 7, p. 524-535, 2008.

TOMMASO, M. *et al*. Altered processing of sensory stimuli in patients with migraine. **Nature Reviews Neurology.** v.10, p. 144–155, 2014.

TREACY, D.; HASSETT, L. The Short Physical Performance Battery. **Journal of physiotherapy**. v. 64, n. 1,p. 61, 2018.

TREEDE, R. D. *et al*. A classification of chronic pain for ICD-11. **Pain**. v. 156, n. 6, p. 1003–1007, 2015.

TSE, M. M.; WAN, V. T.; HO, S. S. 'Physical exercise: Does it help in relieving pain and increasing mobility among older adults with chronic pain?', **Journal of Clinical Nursuring**. v. 20, n. 5–6, p. 635–644, 2011.

VAN WEST, D. MAES, M. Neuroendocrine and immune aspects of fibromyalgia. **BioDrugs**. v.15, p. 521–531, 2001.

VIJ, B. *et al*. Frequency of Migraine Headaches in Patients With Fibromyalgia. **Headache**. v. 55, n. 6, p. 860–865, 2015.

VITTINGHOFF, E.; MCCULLOCH, C. E. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. **American Journal of Epidemiology**. v. 165, n. 6, p. 710-718, 2007.

WALLIT, B. *et al*. The longitudinal outcome of fibromyalgia: a study of 1555 patients. **The Journal of Rheumatology**. v. 38, p. 2238–2246, 2011.

WALLIT, B. *et al*. Antipsychotics for fibromyalgia in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2016.

WALLACE, D. J. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. **Rheumathology**. v.40, p. 743–749, 2001.

WANG, X. J. *et al.* Central Sensitization Symptom Severity and Patient-Provider Relationships in a Community Setting. **Journal of primary care & community health**. v. 12, 2021.

WIESELER-FRANK, J.; MAIER, S. F.; WATKINS, L. R. Immune-to-brain communication dynamically modulates pain: physiological and pathological consequences. **Brain, Behavior, and Immunity**. v.19, p. 104-11, 2005.

WOLFE, F. *et al*. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. **Arthritis & Rheumatology.** v. 33, p. 160-172, 1990.

WOLFE, F. New American College of Rheumatology Criteria for Fibromyalgia: A Twenty-Year Journey. **Arthritis Care & Research.** v. 62, p. 583-584, 2010.

WOLFE, F. *et al*. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**. v. 46, p. 319–329, 2016.

WOOLF, C.J. Central Sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. **Pain**. v.152, p.S2-S15, 2011.

World Health Organization and Lifting The Burden: Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. WHO, Geneva; 2011.

YUNNUS, M. B. Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain. **Best Practice & Research: Clinical Rheumatology.** v. 21, p. 481–497, 2007.

YUNNUS, M. B. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. **Seminars in arthritis and rheumatism**. v. 37, n. 6, p. 339–352, 2008.

XU, Y. M. GE, H.Y. ARENDT-NIELSEN, L. Sustained nociceptive mechanical stimulation of latent myofascial trigger point induces central sensitization in healthy subjects. **Journal of Pain**. 2010.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Registro Nacional no SISNEP: CAAE N^0 28584820.9.0000.5208

Parecer do Comitê de Ética em pesquisa com Seres Humanos – Universidade Federal de Pernambuco n^0 3.899.305

Convidamos a senhora para participar, como voluntária da pesquisa "ANÁLISE DO IMPACTO DA SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL, CATASTROFIZAÇÃO DA DOR E FADIGA NA CAPACIDADE FUNCIONAL DE MULHERES FIBROMIÁLGICAS COM E SEM MIGRÂNEA," que está sob responsabilidade da pesquisadora Manuella Moraes Monteiro Barbosa Barros (endereço profissional: Rua Joaquim Felipe, 250 – Soledade, Recife, PE, CEP 50050-340, telefone (81) 92562343; endereço eletrônico: manu_mmbb@gmail.com) e sob orientação das professoras: Daniella Araújo de Oliveira (telefone (81) 99929915 ou 21268491, endereço eletrônico: sabino_daniella@ig.com.br) e Angélica da Silva Tenório (telefone: 81 92321442, endereço eletrônico: tenorioangelica@yahoo.com.br).

Este Termo de Consentimento pode conter informações que a senhora não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa que está lhe entrevistando para que a senhora esteja bem esclarecida sobre sua participação na pesquisa. Após ser esclarecida sobre as informações a seguir, caso aceite em fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é da pesquisadora responsável. Em caso de recusa a Sra. não será penalizada de forma alguma. Também garantimos que a Senhora tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

1) INTRODUÇÃO - Fibromialgia e migrânea (dor de cabeça) são doenças comuns em mulheres entre a faixa etária de 18-60 anos, que possuem a mesma origem de dor. Além da estarem sempre juntas na maioria dos casos, a migrânea e fibromialgia também podem estar associadas com distúrbios do sono, fadiga crônica e distúrbios psicológicos. A combinação desses fatores diminui a qualidade de vida e contribui para o aumento do sedentarismo nessa população

2) OBJETIVO - O Objetivo deste trabalho é investigar o impacto da sensibilização central, catastrofização da dor e fadiga na capacidade funcional de mulheres fibromiálgicas com e sem migrânea

3) PROCEDIMENTO DO ESTUDO - Se concordar em participar desse estudo você irá participar de uma avaliação onde irá responder a um Formulário de Registro de Informações Pessoais, questionários sobre nível de atividade física, depressão e ansiedade, sensibilização central, catastrofização da dor, equilíbrio, qualidade de vida e realizar os testes de esforço físico (SPPB e teste de caminhada de 6 minutos).

4) RISCO, DESCONFORTO, INCONVENIÊNCIA E INCÔMODOS – No preenchimento dos questionários certamente haverá incômodo ou inconveniente de investimento de tempo; tende a ocorrer também o desconforto ou talvez algum constrangimento. Para minimizar você terá liberdade para se esquivar de perguntas e se negar a respondê-las, a qualquer momento. Uma das etapas da avaliação consiste na realização dos testes de esforço físico (SPPB e teste de caminhada), durante a realização deste teste você poderá sentir desconfortos físicos como fadiga, cansaço, falta de ar, tonturas, palpitações. Para evitar qualquer risco maior, este teste só será realizado por uma equipe treinada preparada para atender a qualquer tipo de emergência. Você poderá desistir da participação no estudo a qualquer momento. Em caso de danos maiores, você poderá contar com ressarcimento de despesas ou indenizações.

5) BENEFÍCIOS DIRETOS AO PESQUISADO E DEVOLUÇÃO DOS RESULTADOS – Será oferecido à voluntária a oportunidade de realizar testes específicos e considerados como os melhores para diagnóstico das alterações estudadas que poderão detectar até outras alterações das quais você não tenha conhecimento sem custos. A pesquisa traz como benefícios a investigação da causa dessa incapacidade funcional e possível descoberta dos fatores associados, que pode dar um melhor direcionamento para o tratamento mais efetivo dessas condições. Após o término da pesquisa, você será encaminhada à um serviço especializado, onde poderá dar seguimento ao seu tratamento. O participante convidado tem plena liberdade para aceitar participar ou se recusar a participar da mesma. Tem o direito de continuar até o final da coleta dos dados ou desistir de sua participação a qualquer momento. A recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a Instituição. No caso de decidir se retirar do estudo solicitamos a gentileza de notificar o quanto antes o profissional e/ou pesquisador que esteja atendendo.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (questionários e formulários), ficarão armazenados em pastas de arquivo, sob a responsabilidade da orientadora Daniella Araújo de Oliveira, no endereço Av. Prof. Moraes Rego, 1235 – Cidade Universitária, Recife, PE, CEP 50670-901, pelo período de mínimo 5 anos.

A senhora não pagará nada para participar desta pesquisa. Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).

_____

(Assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIA

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo "ANÁLISE DO IMPACTO DA SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL, CATASTROFIZAÇÃO DA DOR E FADIGA NA CAPACIDADE FUNCIONAL DE MULHERES FIBROMIÁLGICAS COM E SEM MIGRÂNEA", como voluntária.

Fui devidamente informada e esclarecida pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Recife, _____de _____de 20_____.

_____

Assinatura do participante

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

_____ _____

Testemunha 1 Testemunha 2

APÊNDICE B – FICHA DE AVALIAÇÃO DA PACIENTE

Anamnese

Nome:

Telefone para contato: Data:

Endereço:

Data de nascimento:

Idade:

Raça:

Peso:

Altura:

IMC:

Profissão:

Escolaridade:

Estado civil:

( ) Solteira ( )Casada ( ) Divorciada ( ) Viúva

Pratica alguma atividade física: Sim( ) Não( )

Frequência:

Tipo de atividade física:

Uso de medicamentos: Sim ( ) Não ( )

Medicamentos:

Tempo de medicação:

Frequência da medicação:

APÊNDICE C – ARTIGO ORIGINAL

ANALYSIS OF THE IMPACT OF CENTRAL SENSITIZATION, PAIN CATASTROPHIZING, AND THE PRESENCE OF MIGRAINE ON THE PHYSICAL FUNCTION OF FIBROMYALGIC WOMEN

Manuella Moraes Monteiro Barbosa Barros[1], Angélica da Silva Tenório[2], Claudia Regina Oliveira de Paiva Lima[3], Aline Ranzolin[4], Andrea Tavares Dantas[4], Daniella Araújo de Oliveira[2]

[1]Postgraduate Program in Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco – Recife, PE, Brazil.

[2]Department of Physiotherapy, Federal University of Pernambuco – Recife, PE, Brazil.

[3]Department of Statistics, Federal University of Pernambuco – Recife, PE, Brazil.

[4]Ambulatory of Rheumatology, Hospital das Clínicas, Federal University of Pernambuco – Recife, PE, Brazil.

Mailing address:

Manuella Moraes Monteiro Barbosa Barros

Physiotherapy Department

Federal University of Pernambuco

Avenida Jornalista Aníbal Fernandes, s/n, Cidade Universitária

CEP 50740-560, Recife, PE, Brazil

Email: manu_mmbb@hotmail.com

***We declare that there is no conflict of interest**

Submetido ao periódico: Archives of Physical Medicine and Rehabilitation

Abstract

Objective: to analyze whether age, time since fibromyalgia diagnosis, presence of migraine, the impact of fibromyalgia, pain catastrophizing, and central sensitization syndrome interfere in the physical function and functional capacity of fibromyalgia women. **Methods:** This is an observational correlation study conducted with 100 women with a clinical diagnosis of fibromyalgia (mean age 47±8 years). Patients were evaluated using questionnaires and physical tests. For migraine screening, the criteria of the 3rd International Headache Classification were used. The impact of fibromyalgia on quality of life was assessed using the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). The relationships between catastrophic thoughts and chronic pain were assessed by the Pain Catastrophizing Scale (PCS), the presence of central sensitization syndrome by the Central Sensitization Inventory (CSI). The physical function of patients was assessed by the Short Physical Performance Battery (SPPB) and the functional capacity by the 6-minute walk test (6MWT). **Results:** With the 6MWT as the dependent variable, the reduction in the patients' functional capacity can be explained by age, the impact of fibromyalgia, and the presence of central sensitization syndrome ($p<0.05$). With the SPPB as the dependent variable, only the age and impact of fibromyalgia variables explain the reduction in physical function of these women ($p<0.05$). **Conclusion**: Increasing age, greater impacts of fibromyalgia on quality of life and more severe levels of central sensitization syndrome explained the reduction in physical function in women with fibromyalgia.

Keywords: Fibromyalgia. Physical Functional Performance. Physical Fitness.

List of abbreviations

FIQ – Fibromyalgia Impact Questionnaire

PCS – Pain Catastrophizing Scale

CSI – Central Sensitization Inventory

SPPB – Short Physical Performance Battery

6MWT – Six-minute Walk Test

UFPE – Federal University of Pernambuco

BMI – Body Mass Index

ATS - American Thoracic Society

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

INTRODUCTION

Fibromyalgia is defined as a chronic pain syndrome of non-inflammatory origin characterized by diffuse pain and the presence of associated symptoms[1]. The most common associated symptoms are headache, sleep disorders, chronic fatigue, muscle stiffness, paresthesias, and psychological disorders related to anxiety and depression[2,3]. Epidemiological studies demonstrate that this syndrome affects approximately 0.5 to 8% of the world population[4,5]. It is more commonly found in females (ratio between females: males is 3-6:1) and individuals aged between 30-60 years[6].

The etiology of fibromyalgia may be related to central sensitization, neuroendocrine disturbances, and neurotransmitter regulation. Increases in chemical messengers (substance P) responsible for conveying painful information to the central nervous system and decreases in neurotransmitters that reduce pain (opioids and serotonin) can lead to heightened pain perception (hyperalgesia) in these individuals[7,8]. Neuroendocrine alterations, such as low levels of growth hormone and high levels of cortisol, are caused by changes in the stress response in subjects with fibromyalgia, resulting in acceleration of muscle fiber degradation with a consequent increase in pain and fatigue[9].

Among the symptoms associated with fibromyalgia, primary headaches stand out, which affect 35-80% of affected individuals, with a predominance of migraine in 45-80% of cases[10]. Fibromyalgia and migraine share altered pain processing mechanisms through central and peripheral sensitization. These changes can lead to changes in pain perception, potentiating the painful sensation and even remodeling the body scheme of this patients[11]. The pain experience is modulated at a cognitive level, depending on attention, anticipation, emotion, and previous pain memory[12].

In central sensitization, the increased excitability of first-order neurons makes second-order neurons in the caudal trigeminal nucleus and dorsal horn more sensitive. Thus, there is

an increase in the response to noxious stimuli, as well as an increase in the receptive area, which would lead to areas without injury to produce pain when stimulated. Hypersensitive second-order neurons can sensitize third-order neurons and higher levels[13,14]. It is known that central neurons receive converging inputs from the intracranial structure (meninges and vessels) and cutaneous structures. This fact may explain why some patients report discomfort or pain when running a hand over their face or forearm or even when combing their hair. In this situation, the effect of central sensitization is clear, where innocuous stimuli start to cause pain, increasing the area of pain generation, in this case, from the meninges to the skin. This phenomenon is known as allodynia[15].

Central sensitization, allodynia, and hyperalgesia are phenomena that seem to be related in a pathological continuum in patients with fibromyalgia and favor pain catastrophizing[16]. Pain catastrophizing is a negative response to painful stimuli, where the patient usually amplifies, ruminate, and has attitudes of helplessness about pain[17]. This phenomenon is often found in patients who have diseases that present with chronic pain such as migraine and rheumatologic diseases[18,19]. A study has shown that pain catastrophizing not only affects the patient's perception of the painful stimulus but can also interfere with pain modulation at spinal or supraspinatus levels[16,20].

Patients with chronic pain may have limitations in carrying out their daily activities. These limitations are one of the major concerns of these individuals, as they directly interfere with their independence and work capacity. The reduction in physical function can be caused by changes in the body and behavioral structures[21]. Physical function is considered the individual's ability to perform activities of daily living and tasks that require some type of physical effort[22]. From the perspective of the International Classification of Functioning, Disability, and Health, physical function is the set of body functions, performance, and aptitude for activities and participation[23].

It is already known that patients with fibromyalgia present a reduction in their physical function, but it is not known yet to explain the cause of this incapacity and deconditioning if it is related to the fatigue characteristic of this disease or to the alteration in the processing of stimuli that can cause pain[24]. Therefore, this study aims to analyze whether age, time since fibromyalgia diagnosis, presence of migraine, the impact of fibromyalgia, pain catastrophizing, and central sensitization syndrome interfere in the physical function and functional capacity of fibromyalgia women.

METHODS

This is an observational correlation study, approved by the Ethics Committee of the Health Sciences Center of the Federal University of Pernambuco (UFPE) (Opinion No: 3.899,305), developed at the Department of Physiotherapy - UFPE and the Ambulatório de Rheumatology at Hospital das Clínicas - UFPE, Recife, Pernambuco, Brazil. The study was conducted between the months of January/2019 to November/2020. Immediately after the screening for inclusion and exclusion criteria all patients signed included the written informed consent based on the ethical approval and according to the Resolution of the National Health Council 466/12. This work was carried out following the Declaration of Helsinki. It also complies with the recommendations of Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE).

Sample

The patients were recruited from the Rheumatology Outpatient Clinic of Hospital das Clínicas – UFPE. Women aged between 18 and 60 years and diagnosed with fibromyalgia were included. Patients with cardiorespiratory or cardiovascular disease that made it impossible to perform the physical tests were excluded; patients who used auxiliary walking

devices; had some cognitive deficit or neurological disease that could compromise the understanding and performance of exercises and pregnant women.

Sample characteristics

Demographic data were collected using a structured form (identification, date of assessment, telephone, address, date of birth, age, race, weight, height, body mass index/BMI, occupation, education, marital status, physical activity, and frequency, use of medications).

Migraine

For the diagnosis of migraine (probable migraine, chronic migraine) the criteria of the 3rd International Headache Classification[25] were used.

Impact of Fibromyalgia

Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-R) – a validated and translated questionnaire for the Brazilian population, which assesses the impact of fibromyalgia on the performance of activities of daily living. The instrument consists of 21 questions that address three domains: function, the global impact of fibromyalgia, and intensity of symptoms. The score can range from 0-100, the higher the score, the worse the quality of life[26].

Central sensitization syndrome

Central Sensitization Inventory - CSI aims to identify and track the main symptoms and comorbidities associated with central sensitization and central sensitization syndrome and quantify their degree. The CSI is validated and adapted for the Brazilian population. It consists of two parts, part A assesses current health symptoms and part B assesses whether the patient was previously diagnosed with any of the diseases included in the central sensitivity syndrome and the year of diagnosis. Part A contains 25 statements, which can be scored on a 5-point scale (0 to 4) with a maximum score of 100: Subclinical, 0-29 points; Light, 30-40 stitches; Moderate, 40-49 points; Severe, 50-59 points; and, Extreme, > 60 points[27].

Pain catastrophizing

The Pain Catastrophizing Scale (PCS) is an instrument, validated and adapted to Portuguese, assesses the thoughts and feelings of volunteers regarding the experience of pain and consists of 13 items, with a score ranging from 0-4, being 52 to the maximum score. A global score ≥30 indicates that the individual has clinically relevant levels of catastrophizing[28].

Physical function

The assessment of physical function and functional capacity were performed using two objective measurement instruments

a) 6-minute walk test (6MWT)

The 6MWT is a submaximal exercise test widely used in clinical practice due to its easy execution and low cost. One of its indications is the assessment of physical fitness and functional capacity[29]. It is a safe test with a low risk of associated complications. The guideline of the American Thoracic Society (ATS) is used as a reference, which recommends that the test be performed as follows: two hours before meals; patient wearing suitable clothing and shoes for walking; measurement of some variables (blood pressure, peripheral oxygen saturation, heart rate and subjective perception of exertion by the Borg scale immediately before and after the test is performed[30,31]. The test is carried out in a 30-meter corridor, where the patient is instructed to walk for 6 timed minutes. At the end of this time, the total distance covered is measured. If during the test, the patient reports any type of discomfort, pain, or indisposition, he is instructed to stop and sit down, if possible resume the test if there is still time. There are, in the literature, formulas that can predict, based on: sex, weight, height, and age; what is the expected distance walked during the test[29,30]. The formula by Enright and Sherrill was used, (1998) to predict the distance covered [Predicted distance = (2.11 x height in cm) – (2.29 x weight in kg) – (5.78 x age) + 667m]. To calculate the normality interval, subtract 139m from the obtained value in equation[2].

b) Short Physical Performance Battery (SPPB).

The SPPB is a test designed to measure functional status and physical function. It has three subtests that assess patients' static balance, gait speed, and lower limb strength. All tests are demonstrated by the evaluator before being performed by the participant. The score for each test varies on a scale from zero (worst performer) to four points (best performer)[33].

It is calculated from three components: the ability to stand for 10 seconds with the feet positioned in three ways (side-by-side, semi-tandem, and tandem); speed reached in a 4 m walk; and time is taken to get up and down from a chair five times. For balance tests, the score is calculated depending on the ability to maintain balance in each of these positions (0-4 points). In the walking speed test, the score will be calculated according to the speed obtained or time to cover the four meters (0-4 points); and finally, in the muscle strength test (squat), the time used to perform the task to obtain the score (0-4 points) is observed[33,34].

The total test score is obtained from the sum resulting from the three domains and is classified as follows: Disability or very poor performance (0 to 3 points); Low performance (4 to 6 points); Moderate performance (7 to 9 points); Good performance (10 to 12 points)[35]. The test is simple, quick to run (between 10-15 minutes) and low cost; in addition to having good reliability and reproducibility[33].

Statistical analysis

Data were tabulated in Microsoft Excel, version 2007, and processed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago IL, USA).

A descriptive analysis of the general characteristics of the sample was carried out, with the calculation of the standard deviation (SD) and confidence interval (CI) for the means of the measurement variables and the frequency of the other variables that characterize the sample.

Pearson's correlation test was used to verify correlations between variables, adopting the following classification for positive and negative values: strong correlation, $r \geq 0.70$; moderate, $0.30 < r < 0.70$; and weak, $0.10 < r \leq 0.30$. The level of significance was set at 5%.

To assess the impact of age, time since fibromyalgia diagnosis, BMI, presence of migraine, pain catastrophizing, and central sensitization syndrome on physical function, the Multiple Linear Regression tests were used. Two regression models were developed using the ANOVA test, considering the explanatory variables of the model as those with $p < 0.05$. The dependent variables of the models were: the 6MWT and the SPPB.

Considering the seven independent variables evaluated (age, time since fibromyalgia diagnosis, BMI, presence of migraine, pain catastrophizing, and central sensitization syndrome) with a frequency of at least 10 events per variable; the sample calculation showed that $n > 80$ patients would be enough for the study[36].

RESULTS

The flowchart with the sample selection steps is shown in Figure 1. The final sample consisted of 100 volunteers with a mean age of 47±8 years. Among the patients evaluated, 80% had migraine and fibromyalgia. Data referring to the clinical and anthropometric characteristics of the sample are shown in Table 1.

No correlations were found between variables ($p > 0.05$). Dividing the sample into two groups, only 14% of patients reached the expected distance on the 6MWT, while 86% did not reach the pre-established value.

Tables 2 and 3 show the results of multiple linear regressions. Table 2 shows the results using the 6MWT as a parameter to evaluate the physical function observed numerical values of Beta relatively low and little discrepant. In this model, the reduced physical function of patients can be explained by age, the impact of fibromyalgia, and the presence of central

sensitization syndrome. For every one year of age added in these patients, there is a reduction of, on average, 2.64 m walked in the 6MWT. For each increase of one point in the Fibromyalgia Impact Questionnaire, there is a reduction of, on average, 2.89m covered in the 6MWT. For each point obtained in the central Sensitization Inventory, there is a reduction of, on average, two meters traveled in the 6MWT.

In the SPPB as a parameter for the evaluation of physical function, there were greater numerical differences between the Beta values (Table 3). Only the age and impact of fibromyalgia variables explain the reduction in physical function in these women. For every one year added in the age of patients, there is a reduction of, on average, three points in the final SPPB score. For every point added to the final score on the Fibromyalgia Impact Questionnaire, there is an average reduction of four points in the final SPPB score.

DISCUSSION

The findings of the present study demonstrate that age, the impact of fibromyalgia on quality of life, and the central sensitization syndrome interfere with reducing the physical function of women with fibromyalgia. Each point added to the Fibromyalgia Impact Questionnaire is capable of changing the patient's classification when the SPPB is the physical function evaluation variable. The same happens with each year added to the patient's age. There were no associations between the presence of migraine and pain catastrophizing with the physical function of these patients.

Women with fibromyalgia have reduced functional performance and muscle strength, especially in the lower limbs[37]. For this reason, two objective measures of physical tests were chosen to analyze the performance and physical function of the patients. The 6MWT to assess physical performance related to aerobic capacity was analyzed through the distance covered

by the patients; and the SPPB to assess physical function, associating gait with lower limb muscle strength and balance.

Some studies have shown that the level of physical function of patients with fibromyalgia is lower and inversely proportional to the impact of this condition on the quality of life of these individuals[38,39]. These patients have a lower physical capacity and motivation to perform activities that require some physical effort, which contributes to a sedentary lifestyle, low adherence to physical exercise programs, and reduced physical activity levels[37,40].

The findings of the present study corroborate these facts, as the factor that most significantly interfered in the reduction of the patients' physical function was the impact of fibromyalgia on their quality of life. Using the FIQ-R, we observed that the higher the score obtained by the patient, the lower the scores on the physical tests. That is, the greater the impact of fibromyalgia on the quality of life of these women, the lower their performance and physical function.

In general, the sample presented scores close to the maximum score, indicating that there is a great impact of fibromyalgia on the activities of daily living performed and, consequently, an interference in the level of physical function of these patients.

The second factor that negatively affected the physical fitness of patients was the presence of the central sensitization syndrome. Yunnus (2008) created the term central sensitization syndrome to categorize pathologies that present inorganic pain as the main complaint, in addition to being associated with other syndromes in which there is an overlap of symptoms. The symptoms and severity of this syndrome depend on the activation of central sensitization mechanisms[7,27,41].

During central sensitization, the central nervous system amplifies sensory stimuli and modifies the processing of this information, increasing sensitivity to the next stimulus. Thus,

the patient starts to perceive non-painful stimuli such as pain (allodynia) and to exacerbate the painful response to nociceptive stimuli (hyperalgesia)[13,42]. Due to these changes, it is believed that patients with fibromyalgia are more hypervigilant concerning negative stimuli, which significantly contributes to sensory overload and pain modulation[43].

The fear of triggering or exacerbating post-physical activity pain, which we call kinesiophobia, is one of the relevant factors in these individuals' adherence to physical activity programs[37,40]. The greater the perception of the pain level of these patients, the lower the level of physical activity and, consequently, the functional performance of this patient[44]. Interestingly, central sensitization syndrome reduced the functional capacity measured by the 6MWT but did not interfere with the SPPB. An explanation for this fact can be the time taken to perform the tests and the activities performed. By having a long time of walking, patients with higher levels of central sensitization syndrome and, consequent kinesiophobia, are less tolerant to efforts that work their aerobic capacity[45].

Changes in pain perception and modulation caused by central sensitization syndrome favor the onset of pain catastrophizing. The pain catastrophizing process may be related to hyperalgesic responses[19]. Patients with fibromyalgia and pain catastrophizing are generally more attentive to nociceptive stimuli and bodily sensations, which leads to a loss in their physical performance due to anticipation of pain46. Most of the study sample (60%) had pain catastrophizing, but no relationship with the level of physical function of patients was found.

It is believed that patients with pain catastrophizing manifest greater impairment of functionality. A study carried out in Spain, in a sample of 405 women with fibromyalgia, demonstrated the relationship between the subjective and objective perception of difficulties in physical capacity[39]. Fibromyalgia patients may have disagreements between the subjective and objective perception of physical capacity[47]. They may declare too much difficulty or be unable to perform a certain task and, when objectively tested, the difficulty is less than

reported. One of the factors that corroborate this perceptual dysfunction is the presence of pain catastrophizing[48].

Age was another factor that reduced the physical function of the studied patients. There was a reduction in meters covered or points obtained in both performance tests. For each additional year in age, the patient can reduce three points in the SPPB and decrease her classification score, since at each interval of three points there is a new classification. It is known that advancing age can reduce the functional status of individuals in general[49], but there are not many conclusive studies that demonstrate whether this reduction can be more accentuated in patients with chronic diseases[38].

Some studies report that patients with fibromyalgia may have losses with advancing age in terms of physical performance and quality of life[50]. This reduction also seems to be more accentuated in young and middle-aged patients (<65 years), the age group of the present study population. Despite the findings, few studies assess the impact of fibromyalgia in different age groups, especially about physical performance[51].

The frequency of migraine is high in patients with fibromyalgia, with values close to 72%[52]. It is believed that similar pathophysiological mechanisms contribute to this high prevalence and that the simultaneous occurrence of the two clinical conditions amplifies the painful sensation[53]. The levels of central sensitization can be altered, the chronicity of migraine can act as a trigger for fibromyalgia crises, increasing the impact of these diseases on the patient's life[54]. Although 80% of the sample showed an association between fibromyalgia and migraine, there was no relationship between the presence of migraine and the patients' physical performance. There are no studies that assess whether there are changes in the physical performance of patients with associated fibromyalgia and migraine.

The clinical implications of these findings consist in the fact that we observe the importance of non-pharmacological therapies to increase the physical function of patients.

The relevance of these therapies that develop and improve the level of physical activity stands out in patients with greater perceptions of impairment in quality of life due to the impact of fibromyalgia and those who have the central sensitization syndrome at more severe levels. The importance of maintaining the engagement of patients in these activities over the years is also highlighted, as age can deteriorate their physical performance. It is recommended that further studies be carried out to assess the relationships that exist between dysfunctions in the physical performance of patients with fibromyalgia and other explanatory variables.

Study limitations

Observational studies have some limitations intrinsic to the type of study, such as causality inferences. Patients were screened from a single specific care center, which may have some limitations for extrapolating the results to the general population. Another factor that drew attention was the low adherence to the necessary assessments, 43% of the contacted patients refused to participate in the study.

CONCLUSION

We conclude that older women with fibromyalgia, the greater impact of fibromyalgia on quality of life and higher levels of severity of the central sensitization syndrome, present reductions in the expected distances covered for the 6MWT. In addition, these patients also have greater deficits in physical function related to the domains of balance, gait speed, and muscle strength in the lower limbs assessed by the SPPB.

References

1. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(4):25. doi:10.1007/s11916-016-0556-x
2. Wolfe F. New American College of Rheumatology criteria for fibromyalgia: a twenty-year journey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):583-584. doi:10.1002/acr.20156.
3. Arnold LM, Clauw DJ, McCarberg BH; FibroCollaborative. Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(5):457-464. doi:10.4065/mcp.2010.0738.
4. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014;311(15):1547-1555. doi:10.1001/jama.2014.3266.
5. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(8):356. doi:10.1007/s11916-013-0356-5.
6. Skaer TL, Kwong WJ. Illness perceptions and burden of disease in fibromyalgia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017;17(1):9-15. doi:10.1080/14737167.2017.1270207.
7. Baek SH, Seok HY, Koo YS, Kim BJ. Lengthened Cutaneous Silent Period in Fibromyalgia Suggesting Central Sensitization as a Pathogenesis. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149248. Published 2016 Feb 12. doi:10.1371/journal.pone.0149248.
8. Jacomini LCLS, Nilzio AS. Disautonomia: um conceito emergente na síndrome da fibromialgia. *Rev Bras Reumatol [online]*. 2007:47(5).

9. Matsutani LA, Assumpção A, Marques AP. Exercícios de alongamento muscular e aeróbico no tratamento da fibromialgia: estudo piloto. *Fisioter Mov* [online]. 2012:25(2):411-418.

10. Stuginski-Barbosa J, Dach F, Speciali JG. Relationship between primary headache and fibromyalgia: literature review (in Portuguese). *Rev Bas Reumatol*. 2007: 47:114-120.

11. Martínez E, Aira Z, Buesa I, Aizpurua I, Rada D, Azkue JJ. Embodied pain in fibromyalgia: Disturbed somatorepresentations and increased plasticity of the body schema. *PLoS One*. 2018;13(4):e0194534. Published 2018 Apr 6. doi:10.1371/journal.pone.0194534.

12. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005;9(4):463-484. doi:10.1016/j.ejpain.2004.11.001.

13. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2-S15. doi:10.1016/j.pain.2010.09.030.

14. Rocha APC et al. Dor: aspectos atuais da sensibilização periférica e central. *Rev Bras Anestesiol* [online]. 2007:57(1):94-105.

15. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol.* 2014;13(9):924-935. doi:10.1016/S1474-4422(14)70102-4.

16. Rice DA, Parker RS, Lewis GN, Kluger MT, McNair PJ. Pain Catastrophizing is Not Associated With Spinal Nociceptive Processing in People With Chronic Widespread Pain. *Clin J Pain*. 2017;33(9):804-810. doi:10.1097/AJP.0000000000000464.

17. Galambos A, Szabó E, Nagy Z, et al. A systematic review of structural and functional MRI studies on pain catastrophizing. *J Pain Res*. 2019;12:1155-1178. Published 2019 Apr 11. doi:10.2147/JPR.S192246.

18. Bond DS, Buse DC, Lipton RB, et al. Clinical Pain Catastrophizing in Women With Migraine and Obesity. *Headache*. 2015;55(7):923-933. doi:10.1111/head.12597.

19. Edwards RR. Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor for chronic pain. *Neurology*. 2005:65:437-443.

20. Zheng C, Wang JY, Luo F. Painful faces-induced attentional blink modulated by top-down and bottom-up mechanisms. *Front Psychol*. 2015;6:695. Published 2015 Jun 1. doi:10.3389/fpsyg.2015.00695.

21. Taylor AM, Phillips K, Patel KV, et al. Assessment of physical function and participation in chronic pain clinical trials: IMMPACT/OMERACT recommendations. *Pain*. 2016;157(9):1836-1850. doi:10.1097/j.pain.0000000000000577.

22. Patel KV, Amtmann D, Jensen MP, Smith SM, Veasley C, Turk DC. Clinical outcome assessment in clinical trials of chronic pain treatments. *Pain Rep*. 2021;6(1):e784. Published 2021 Jan 21. doi:10.1097/PR9.0000000000000784.

23. Ansuategui Echeita J, Schiphorst Preuper HR, Dekker R, et al. Central Sensitisation and functioning in patients with chronic low back pain: protocol for a cross-sectional and cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(3):e031592. Published 2020 Mar 8. doi:10.1136/bmjopen-2019-031592.

24. Gaudreault N, Boulay P. Cardiorespiratory fitness among adults with fibromyalgia. *Breathe* (Sheff). 2018;14(2):e25-e33. doi:10.1183/20734735.019717.

25. Olesen J. International Classification of Headache Disorders. *Lancet Neurol*. 2018;17(5):396-397. doi:10.1016/S1474-4422(18)30085-1.

26. Paiva ES. *et al*. A Brazilian Portuguese version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): A validation study. *Clin. Rheumatol*. 2013:1199–206.

27. Caumo W, Antunes LC, Elkfury JL, et al. The Central Sensitization Inventory validated and adapted for a Brazilian population: psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. *J Pain Res*. 2017;10:2109-2122. Published 2017 Sep 1. doi:10.2147/JPR.S131479.

28. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik, J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychol Assess*. 1995:7(4):524–532.

29. Britto RR, de Sousa LAP. Teste de caminhada de seis minutos uma normatização brasileira. *Fisioter Mov* (Online) 2017:19(4).

30. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test [published correction appears in Am J Respir Crit Care Med. 2016 May 15;193(10):1185]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-117. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102.

31. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, et al. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Ches*t. 2003;123(2):387-398. doi:10.1378/chest.123.2.387.

32. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults [published correction appears in Am J Respir Crit Care Med. 2020 Feb 1;201(3):393]. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1384-1387. doi:10.1164/ajrccm.158.5.9710086.

33. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994;49(2):M85-M94. doi:10.1093/geronj/49.2.m85.

34. Treacy D, Hassett L. The Short Physical Performance Battery. *J Physiother*. 2018 Jan;64(1):61. doi: 10.1016/j.jphys.2017.04.002. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28645532.

35. Ferrucci L, Penninx BW, Leveille SG, Corti MC, Pahor M, Wallace R, Harris TB, Havlik RJ, Guralnik JM. Characteristics of nondisabled older persons who perform poorly in objective tests of lower extremity function. *J Am Geriatr Soc*. 2000 Sep;48(9):1102-10. doi: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb04787.x. PMID: 10983911.

36. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol*. 2007;165(6):710-718. doi:10.1093/aje/kwk052.

37. Tavares LF, Germano Maciel D, Pereira Barros da Silva TY, Brito Vieira WH. Comparison of functional and isokinetic performance between healthy women and women with fibromyalgia. *J Bodyw Mov Ther*. 2020;24(1):248-252. doi:10.1016/j.jbmt.2019.05.024.

38. Castro-Piñero J, Aparicio VA, Estévez-López F, Álvarez-Gallardo IC, Borges-Cosic M, Soriano-Maldonado A, Delgado-Fernández M, Segura-Jiménez V. The Potential of Established Fitness Cut-off Points for Monitoring Women with Fibromyalgia: The al-Ándalus Project. *Int J Sports Med*. 2017 May;38(5):359-369. doi: 10.1055/s-0043-101912.

39. Estévez-López F, Álvarez-Gallardo IC, Segura-Jiménez V, Soriano-Maldonado A, Borges-Cosic M, Pulido-Martos M, Aparicio VA, Carbonell-Baeza A, Delgado-Fernández M, Geenen R. The discordance between subjectively and objectively

measured physical function in women with fibromyalgia: association with catastrophizing and self-efficacy cognitions. The al-Ándalus project. *Disabil Rehabil*. 2018 Feb:40(3):329-337. doi: 10.1080/09638288.2016.1258737. Epub 2016 Dec 15. PMID: 27973914.

40. dos Santos MR, Moro CM, Vosgerau DS. Protocol for physical assessment in patients with fibromyalgia syndrome. *Rev Bras Reumatol*. 2014 Mar-Apr:54(2):117-23. English, Portuguese. PMID: 24878858.

41. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum*. 2008:37(6):339-352. doi:10.1016/j.semarthrit.2007.09.003.

42. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*. 2018:129(2):343-366. doi:10.1097/ALN.0000000000002130.

43. Borg C, Chouchou F, Dayot-Gorlero J, et al. Pain and emotion as predictive factors of interoception in fibromyalgia. *J Pain Res*. 2018:11:823-835. Published 2018 Apr 19. doi:10.2147/JPR.S152012.

44. Kop WJ, Lyden A, Berlin AA, et al. Ambulatory monitoring of physical activity and symptoms in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005:52(1):296-303. doi:10.1002/art.20779.

45. Panton LB, Kingsley JD, Toole T, et al. A comparison of physical functional performance and strength in women with fibromyalgia, age- and weight-matched controls, and older women who are healthy. *Phys Ther*. 2006;86(11):1479-1488. doi:10.2522/ptj.20050320

46. Van Damme S, Crombez G, Eccleston C. Disengagement from pain: the role of catastrophic thinking about pain. *Pain*. 2004:107(1-2):70-76. doi:10.1016/j.pain.2003.09.023.

47. Bandak E, Amris K, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B, Henriksen M. Muscle fatigue in fibromyalgia is in the brain, not in the muscles: a case-control study of perceived versus objective muscle fatigue. *Ann Rheum Dis*. 2013:72(6):963-966. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202340.

48. Soriano-Maldonado A, Henriksen M, Segura-Jiménez V, et al. Association of Physical Fitness With Fibromyalgia Severity in Women: The al-Ándalus Project. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015:96(9):1599-1605. doi:10.1016/j.apmr.2015.03.015.

49. Yashin AI, Arbeev KG, Kulminski A, Akushevich I, Akushevich L, Ukraintseva SV. Health decline, aging and mortality: how are they related?. *Biogerontology*. 2007:8(3):291-302. doi:10.1007/s10522-006-9073-3.

50. Roux CH, Guillemin F, Boini S, Longuetaud F, Arnault N, Hercberg S, Brianc¸on S. Impact of musculoskeletal disorders on quality of life: an inception cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2005:64:606–611.

51. Campos RP, Vázquez MI. The impact of Fibromyalgia on health-related quality of life in patients according to age. *Rheumatol Int*. 2013:33(6):1419-1424. doi:10.1007/s00296-012-2568-0.

52. Vij B, Whipple MO, Tepper SJ, Mohabbat AB, Stillman M, Vincent A. Frequency of Migraine Headaches in Patients With Fibromyalgia. *Headache*. 2015:55(6):860-865. doi:10.1111/head.12590.

53. Pujol J, López-Solà M, Ortiz H, et al. Mapping brain response to pain in fibromyalgia patients using temporal analysis of FMRI. *PLoS One*. 2009:4(4):e5224. doi:10.1371/journal.pone.0005224.

54. Giamberardino MA, Affaitati G, Martelletti P, et al. Impact of migraine on fibromyalgia symptoms. *J Headache Pain*. 2015:17:28. doi:10.1186/s10194-016-0619-8.

LIST OF FIGURES

Figure 1. Sample capture flowchart.

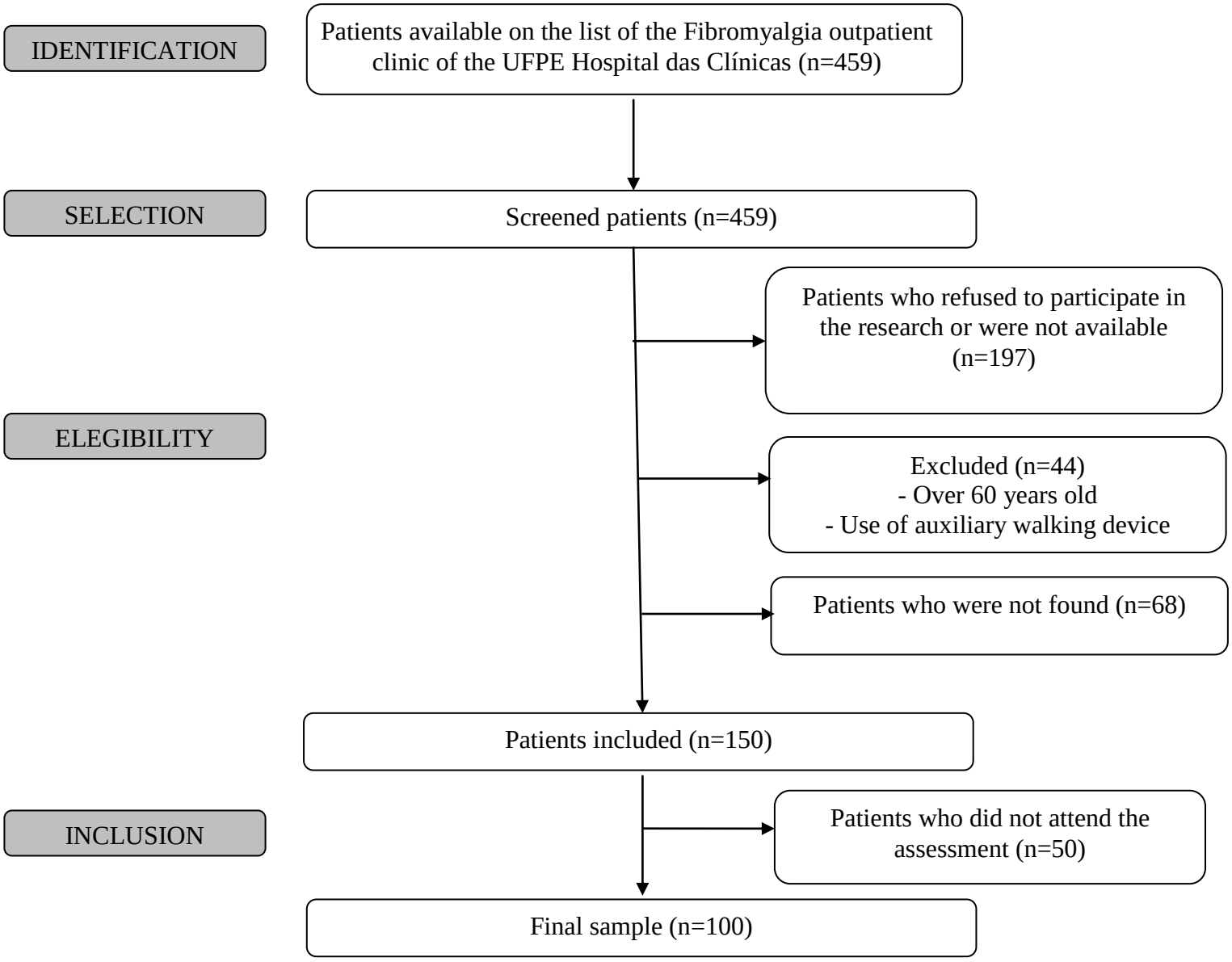


Figure 1. Sample capture flowchart (n=100).

Table 1. Sample characterization (n=100).

Variables	n	Frequency (%)	Mean (SD)	CI
Age (years)	100		47 (8)	(45 a 49)
BMI (kg/m²)	100		28.3 (6.2)	(27 a 29.5)
Diagnosis time (years)	100		8 (6)	(6.8 a 9.2)
FIQ-R (0-100)	100		77.3 (15.8)	(74.2 a 80.4)
Distance traveled in meters (6MWT)	100		313.8 (104.9)	(293.2 a 334.3)
SPPB (0-12)	100		8 (1.6)	(7.5 a 8.1)
Expected distance for the individual in the 6MWT				
Reached	14/100	14		
Not Reached	86/100	86		
SPPB				
Good capacity	11/100	11		
Moderate capacity	71/100	71		
Low capacity	16/100	16		
Inabity or bad ability	2/100	2		
Presence of migraine:				
Yes	80/100	80		
No	20/100	20		
Presence of pain catastrophizing:	60/100	60		
Yes	40/100	40		
No				
Central sensitization syndrome:				
Subclinic	1/100	1		
Light	3/100	3		
Moderate	6/100	6		
Serious	17/100	17		
Extreme	73/100	73		

BMI: body mass index; FIQ-R: Fibromyalgia Impact Questionnaire (revised version); 6MWT: 6-minute walk test; SPPB: Short Physical Performance Battery.
SD: Standard deviation
CI: Confidence Interval

Table 2. Result of multiple linear regression having as dependent variable the distance walked during the 6-minute walk test (6MWT) in women with fibromyalgia.

Independent variables	**F**	**R^2**	**p**	**Beta**	**t**	**P**
Model 1	8.950	0.194	0.000			
Constant					8.780	0.000
Age				-0.239	-2.643	0.010
Impact of Fibromyalgia				-0.288	-2.895	0.005
Central sensitization syndrome				-0.202	-2.025	0.046

P<0,05; ANOVA Test

Table 3. Result of multiple linear regression having as dependent variable the result obtained in the Short Physical Performance Battery (SPPB) in women with fibromyalgia.

Independent variables	**F**	**R^2**	**p**	**Beta**	**t**	**p**
Model 1	15.978	0.232	0.000			
Constant					13.114	0.000
Age				-0.318	-3.607	0.000
Fibromyalgia Impact				-0.394	-4.468	0.000

P<0,05; ANOVA Test

APÊNDICE D – ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

EFFECTIVENESS OF AEROBIC EXERCISE IN TREATING MIGRAINE: A SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS

Manuella Moraes Monteiro Barbosa Barros[1], Angélica da Silva Tenório[1], Ana Izabela Sobral de Oliveira Souza[1], Daniella Araújo de Oliveira[1]

[1]Department of Physical Therapy, Health Sciences Center, Federal University of Pernambuco, Recife, PE, Brazil.

Credit author statement:

Manuella Moraes M. B. Barros: Conceptualization, Methodology, Resources, Investigation, Writing - original draft.

Angélica da Silva Tenório: Supervision.

Ana Izabela Sobral de O. Souza: Methodology, Resources, Investigation.

Daniella Araújo de Oliveira: Supervision, Project administration, Writing - review & editing.

Mailing address:

Manuella Moraes M. B. Barros

Physiotherapy Department

Federal University of Pernambuco

Avenida Jornalista Aníbal Fernandes, s/n, Cidade Universitária

CEP 50740-560, Recife, PE, Brazil

Email: manu_mmbb@hotmail.com

*** There is no conflict of interest**

Submetido e seguindo formatação do periódico: Journal of Bodywork and Movement Therapies

ABSTRACT

Objective: Analyze the effectiveness of different aerobic exercise protocols in reducing the frequency of migraine attacks, when compared to the use of drugs or other non-pharmacological therapies.

Methods: A systematic search was performed for articles in the databases MEDLINE/PubMed, LILACS, Cochrane, Scopus, and Web of Science, for randomized and quasi-randomized clinical trials, without linguistic restriction and year of publication. Studies with migrant adults (older than 18 years) were included, comparing aerobic training to a control group or another form of pharmacological or non-pharmacological treatment. Qualitative and quantitative analyzes through a meta-analysis were performed to investigate the effects of aerobic exercise training on the frequency of migraine.

Results: Six of the 884 articles analyzed in this review were selected. These articles included patients with chronic, episodic, or classical migraine, with and without aura. The effectiveness of aerobic exercise was compared to the use of amitriptyline, relaxation interventions, and use of topiramate, control groups (or waiting lists). Only four studies participated in the quantitative analysis by meta-analysis. None of the studies demonstrated an effect of aerobic exercise on reducing the frequency of migraine [-0.02 (95% CI = -0.44 to 0.40)]. Regarding the training parameters used by the included articles, no benefits were found in exercises performed three times a week [-0.29 (95% CI = -0.84 to 0.27) over a period of 12 weeks [0.13 (95% CI = -0.42 to 0.68)].

Conclusion: The evidence is insufficient to recommend the use of aerobic exercises to reduce the frequency of migraine attacks.

PROSPERO registration: CRD42015026959

Keywords: Migraine disorders; migraine headache; exercise; aerobic exercise

INTRODUCTION

Migraine is considered the second most disabling neurological disorder and the fifth most prevalent dysfunction in the economically active population (18-49 years) (Steiner & Stovner, 2019). The pathophysiology of migraine is still poorly understood and it is believed that vascular changes, genetic components, and changes in the central nervous system may be involved. Changes in sensory processing in migraine may be related to the contribution of the trigeminovascular system, as well as changes in the hypothalamic-pituitary axis that result in generalized pain and increased pain sensitivity (Ashina, 2020; Antilla, 2010; Dalkara et al, 2010; Valença et al, 2009; Tommaso et al, 2006).

The impacts caused by migraine can cause a decrease in the quality of life, expenses for the health system, and direct or indirect costs with these individuals (Bronfort et al 2004; Narin et al 2003). Because of this, there is an increase in sedentary lifestyles and a low level of physical activity in this population (Edwards 2005). For this reason, studies (Gil-Martinez et al 2013; Totzeck et al 2012; Dittrich et al 2008; Melchart et al 2004; Lemstra et al 2002) seek to highlight the effectiveness of different pharmacological and non-pharmacological approaches in the clinical improvement of migraine, to reduce these repercussions (Busch & Gaul 2008).

Over the past 30 years, studies have recommended aerobic exercise as a non-pharmacological therapeutic strategy for the treatment of migraine (Krøll et al 2018; Oliveira et al 2017; Lockett & Campbel 1992). Aerobic exercise training acts on the processing of cortical information and increases the sensitivity to pain in the central nervous system through the release of endogenous opioids (β-endorphins), inhibiting painful perception (Overath et al 2014; Goadsby & Sprenger 2010; Russell & Larson 2009; Nóbrega 2005).

Although a systematic review has shown that aerobic exercise training was able to reduce the frequency of attacks (days/month), this reduction was only 0.6 ± 0.3 days of migraine/month. According to Guidelines for controlled trials in migraine - Third edition (2012), treatments with clinically important results should be able to reduce the frequency of migraine attacks by around 50% (Tfelt-Hansen et al 2012). Knowing this, the question remains regarding the clinical importance of the change found by this review (Lemmens et al 2019). Also, the heterogeneity of the included studies, parameters used for aerobic exercise that are not well defined and do not follow the established standards, make it difficult to reproduce the training and the level of evidence for recommending this treatment. The

standards for physical activity were established so that professionals develop individualized training through evidence-based recommendations (Garber et al 2011).

According to the American College of Sports Medicine (2011), to be considered an aerobic exercise capable of maintaining or developing cardiorespiratory and musculoskeletal fitness, some parameters related to the intensity, frequency, and duration of the exercise must be followed. The frequency and duration of the exercise depend on the intensity of the activity to be performed, which can be moderate or intense. For high-intensity activities, a frequency ≥3 days/week with a duration of 20-60min/day is recommended; activities with moderate intensity should be performed with a frequency ≥5 days/week for 30-60min /day (Garber et al 2011).

For this reason, this review aimed to analyze the effectiveness of different aerobic exercise protocols in reducing the frequency of migraine attacks, when compared to the use of drugs or other non-pharmacological therapies. The guiding questions of this study were: Is aerobic exercise effective in reducing the frequency of migraine patients' crises when compared to other pharmacological or non-pharmacological treatments? Which parameters of aerobic exercise are effective in the clinical improvement of migraine patients when compared to other pharmacological or non-pharmacological treatments?

METHODS

1. Identification and selection of studies

A systematic search for randomized and quasi-randomized clinical trials was carried out in the following databases: MEDLINE / PubMed, Web of Science, Scopus, LILACS, and CENTRAL (Cochrane). In the searches performed, the MeSH descriptors (migraine disorders, headache disorders, migraine with aura, and exercise) were used. The descriptors were combined using the Boolean operator AND, without linguistic restriction and year of publication. The combinations used in the search for articles are shown in table 1.

The search was carried out in the period of January/2019 and updated in August/2020, by two independent reviewers (MMMBB and AISOS), who accessed and identified articles from the titles and abstracts on the computer screen, according to the criteria of eligibility. In case of doubt, the studies were removed for further analysis of the full text. All results were compared between the reviewers during a consensus meeting and a third reviewer was asked in case of disagreement (DAO). The review was registered with PROSPERO under the following number: CRD42015026959.

2. Study eligibility criteria

Randomized and quasi-randomized clinical trials were selected, whose participants were adults (over 18 years old) of both sexes diagnosed with migraine (with or without aura; chronic or episodic), established by a neurologist. As for the intervention, studies were included comparing aerobic exercise training (treadmill training, exercise bike, walking, running, dancing) to other therapies (stretching, relaxation, resistance exercises), to the use of drugs, or a control group. We considered aerobic exercise training for those who underwent heart rate (HR) assessment of ideal training or maximum VO_2 through a previous stress test. We consider the exercise intensities from moderate to intense (following the recommendations of ACMS, 2011). Studies were included that assessed the outcome of migraine attack frequency, using the headache diary or the visual analog scale (VAS).

Studies were excluded: (1) which contained pregnant women; (2) with active individuals; (3) presence of other neurological, musculoskeletal disorders or cardiac disorders reported.

3. Data extraction

The data extracted from the search were tabulated in Excel spreadsheets. Initially, articles were tabulated with identification number, title, database, year of publication, authors, and inclusion or exclusion. From the selected articles, the following were extracted: objective, sample, intervention data (type, intensity, frequency, duration, follow-up), and conclusion. One of the reviewers was responsible for tabulation of the data (MMMBB), the other (AISOS) only checked the extracted data.

4. Evaluation of the quality of studies

The assessment of the risk of bias in the selected studies was carried out in pairs by a consensus meeting between the reviewers, using the 'Cochrane Collaboration tool for assessing the risk of bias' (Higgins et al 2011). This tool classifies articles at low risk of bias, high risk of bias, or risk of uncertain bias, using seven domains: generation of the random sequence; concealment of allocation; blinding of participants and professionals; blinding of outcome evaluators; incomplete outcomes; report of the selective outcome and other sources of bias (Carvalho et al 2013).

The following data were extracted: randomization, the confidentiality of allocation, masking, analysis by intention to treat, selective description of outcomes, study population, details of the intervention, and results.

5. Quantitative analysis of the data

The study data were extracted, stored, statistically analyzed by a meta-analysis, and presented on a forest plot chart. Quantitative analysis was performed using the Review Manager (RevMan) software version 5.3. The results were analyzed in three graphs: (1) outcome frequency of migraine attacks - aerobic exercise vs. Control; aerobic exercise vs. Other therapies and aerobic exercise vs. Waiting list; (2) Duration of the exercise protocol - 12 weeks; and, (3) Frequency of training - 3 times a week. The measure used for the effects was the mean difference (MD), as the results were continuous variables. A random-effects meta-analysis model was performed. The homogeneity of the study was established by the heterogeneity test, considering as homogeneous when the p value> 0.05 and the Heterogeneity Index (I^2) with values up to 50%.

RESULTS

1. Flowchart for capturing studies

A total of 884 articles were found, of which 45 were chosen as potentials for the study in the title reading phase. After excluding duplicate articles (n = 25) and reading the abstracts (n = 20), 12 remained. Six studies were excluded because they did not meet the inclusion criteria of the review. Six studies were retained for qualitative synthesis (Lockett & Campbel 1992; Oliveira et al 2017; Hanssen et al 2017; Santiago et al 2014; Varkey et al 2011; Darabaneanu et al 2011). Of these, four participated in the quantitative analysis (Oliveira et al 2017; Hanssen et al 2017; Varkey et al 2011; Darabaneanu et al 2011). The description of the selection of the studies is shown in Figure 1.

2. Characteristics of the studies

The study data are summarized in Table 2. Below, we specify the characteristics of the studies.

Participants

The included studies totaled 243 migrant individuals (213 women and 30 men) aged between 18-65 years. All studies used versions of the International Classification of Headache

Disorders (ICHD) to identify and classify migraine. Patients presented chronic, episodic migraine, with and without aura. Of the six studies selected, three are randomized controlled trials (Oliveira et al 2017; Hanssen et al 2017; Varkey et al 2011), one a pilot study (Darabaneanu et al 2011), one a randomized clinical trial (Lockett & Campbel 1992) and a randomized comparative study (Santiago et al 2014). Only two studies performed a sample calculation (Hanssen et al 2017; Varkey et al 2011).

Quality of studies

In general, studies showed a high risk of bias and low quality of evidence. The main problems encountered are related to the intervention, assessment of outcomes, data on lost results and selective description of the outcome, in addition to concerns regarding the randomization process of studies (Figure 2).

Of the six studies included, only two did not adequately randomize patients (Lockett & Campbel 1992; Darabaneanu et al 2011). Regarding allocation secrecy, only one study performed the procedure (Varkey et al 2011); two did not inform if the envelopes were sealed (Lockett & Campbel 1992; Hanssen et al 2017) and the others did not carry out (Oliveira et al 2017; Santiago et al 2014; Darabaneanu et al 2011). None of the articles masked patients, which could be justified by the difficulty in developing a placebo for aerobic exercise. Only two studies masked the examiners (Hanssen et al 2017; Varkey et al 2011) and only three masked the evaluator of the outcomes (Oliveira et al 2017; Hanssen et al 2017; Varkey et al 2011). All studies reported a loss of patients during training, but only one study performed the analysis by intention to treat (Varkey et al 2011). Two studies did not present a selective description of the outcome (Hanssen et al 2017; Varkey et al 2011); one study does not describe what are the primary and secondary outcomes (Santiago et al 2014); one study did only the intragroup analysis (Darabaneanu et al 2011). The analysis of the risks of bias per study is shown in Figure 3.

Summary of results

A summary with the main data of the study (sample, intervention, intensity, control, and follow-up) is shown in table 1.

Interventions

Regarding the determination of exercise intensity, all studies reported that some previous exercise test was performed to guarantee moderate intensity of aerobic training, however, two studies do not inform the type of test used (Lockett & Campbel 1992; Santiago et al 2014). Two studies used ergospirometry as an exercise test (Oliveira et al 2017; Hanssen et al 2017); one submitted the patients to the PWC protocol (Physical Working Capacity) 150

on the treadmill (Darabaneanu et al 2011) and the other applied the Submaximal Astrand Protocol on a stationary bicycle (Varkey et al 2011).

Regarding the duration of the intervention, four studies submitted patients to 12 weeks of training (Oliveira et al 2017; Hanssen et al 2017; Varkey et al 2011); one presented 6 weeks of intervention (Lockett & Campbel 1992) and the other, 8 weeks (Darabaneanu et al 2011).

The frequency of weekly training varied as follows between studies: five studies presented protocols with a frequency of three times and only one study used frequency of intervention twice a week (Hanssen et al 2017).

In the study by Varkey and collaborators (2011), aerobic exercise was performed on an exercise bike under the supervision of a physiotherapist for 40 minutes. The exercise group was compared to a relaxation group and another that used topiramate (25mg/week increase up to a maximum dosage of 200mg).

Santiago and collaborators (2014) analyzed aerobic exercise through fast, unsupervised walks for 40 minutes, combined with the use of amitriptyline compared to a control group that used only amitriptyline (25mg in both groups).

Hanssen and collaborators (2017) compared different intensities of aerobic training to a control group. Patients were randomized into three groups: control (oriented to keep their daily physical activities unchanged), moderate continuous training (supervised treadmill running for 45 min with 70% of heart rate - maximum HR), and high-intensity interval training (HIT - running on the treadmill supervised for 45 min alternating 95-90% and 70% of maximum HR).

Oliveira et al. (2017) observed a comparison of an exercise program that consisted of supervised treadmill runs for 30 minutes with controlled intensity (ventilatory threshold - moderate training intensity) to patients on the waiting list.

Lockett and Campbell (1992) verified aerobic training (composed of low-impact aerobic dance with calisthenic exercises - 45 minutes in duration) compared to a control group (waiting list).

Darabaneanu and collaborators (2011) considered as aerobic activity runs that occurred with supervision (twice a week) and without supervision (once a week) for 50 minutes compared to a control group.

Outcomes

The frequency of migraine attacks was assessed in all studies using the headache diary. Patients were instructed to complete the diaries in a line-based period (ranging from 4

to 12 weeks), during, and at the end of the study. Only one study did not describe whether there was a baseline in the application of the headache diary (Hanssen et al 2017). Two studies assessed the outcome after a follow-up period of 8 weeks (Darabaneanu et al 2011), 3 and 6 months (Varkey et al 2011).

Effects of exercise on the frequency of migraine attacks

Only four studies were included in the meta-analysis, as they have comparable data on intervention and comparison groups (Oliveira et al 2017; Hanssen et al 2017; Varkey et al 2011; Darabaneanu et al 2011), with a total of 204 patients analyzed. The analysis was divided into two subgroups: moderate-intensity aerobic exercise vs. control (waiting list) and aerobic exercise of moderate intensity vs. other therapies (HIT, topiramate, and relaxation). None of the studies demonstrated a significant effect of aerobic exercise in reducing the frequency of migraine -0.02 (95%CI=-0.44 to 0.40) as shown in Figure 4. The study by Varkey (2011) was mentioned twice because of the relaxation and topiramate, both were compared to moderate-intensity aerobic exercise.

Aerobic training parameters

Two meta-analyses were also built with the parameters used by some studies that follow the recommendations of the ACMS (Garber et al 2011). There was no significant effect at 12 weeks of exercise protocol (Figure 5) when comparing the data of 187 patients from three studies 0.13 (95%CI=-0.42 to 0.68) (Oliveira et al 2017; Hanssen et al 2017; Varkey et al 2011). The repeated studies had three distinct groups that were compared individually (Hanssen et al 2017; Varkey et al 2011). Likewise, no significant effects of exercise were found when the protocol used a training frequency equal to 3 times a week: -0.29 (95%CI=-0.84 to 0.27). Data from 156 patients were grouped, as shown in Figure 6.

DISCUSSION

The qualitative and quantitative analysis carried out by this review, based on the results of the included studies, demonstrate that there were no differences in the frequency of attacks in migraine when comparing aerobic exercise to other approaches (waiting list, use of medications, relaxation). Regarding exercise parameters, there were also no benefits in the protocols that submitted patients to training with a frequency of three times a week for a period of 12 weeks. Therefore, due to the high risk of bias in the studies evaluated in this systematic review, there is insufficient evidence to recommend the use of aerobic training as an alternative for the treatment of migraine.

Of the six clinical trials included in this review, only two demonstrated the benefits of aerobic exercise over a migraine. The study by Santiago et al. (2014) demonstrated a reduction in the frequency of crises (p=0.001) and pain intensity (p=0.001) in the aerobic exercise group associated with the use of amitriptyline when compared only to the use of medication. Despite the favorable results, the study has many methodological flaws that decrease the level of evidence. First, the intervention (aerobic exercise was not supervised by a professional, patients were guided in the first session and followed the treatment without any supervision or monitoring). There was no confidentiality of allocation in the study, being characterized as selection bias. Performance and detection bias is observed because the authors did not report whether there was blinding in the participants, professionals, or evaluators.

It is also observed that there was a loss of follow-up in the study and the author did not inform how he dealt with these missing data in the data analysis, indicating attrition bias. That said, we cannot rule out the possibility of other risks of bias due to the flaws presented by the article. At the end of the analysis of the trial, we concluded that it presents weak evidence that aerobic exercise is the causative agent of this apparent improvement in headache.

Another study that demonstrated the benefits of aerobic exercise when compared to a control group on the frequency, duration, and intensity of migraine attacks was the study by Darabaneanu and collaborators (2011). The qualitative assessment of this study showed serious problems, characterizing it as a high risk of bias. One of the main limitations is the sample size (n=16), flaws in the process of randomization and allocation of patients, blinding of outcome and patient evaluators, and losses from follow-up that have not been described. Regarding the statistical analysis of the research data, the authors presented only intra-group analyzes, which characterizes the measurement bias of the outcomes.

The other studies (Lockett & Campbel 1992; Oliveira et al 2017; Hanssen et al 2017; Varkey et al 2011) found no differences between groups after the intervention period. Two of these studies (Hanssen et al 2017; Varkey et al 2011) have a moderate risk of bias and, consequently, a stronger level of evidence than the others analyzed (Lockett & Campbel 1992; Oliveira et al 2017; Santiago et al 2014). Only one of the studies reported having made a sample calculation (Hanssen et al 2017).

It is already established in the scientific literature, the fundamental importance of controlling the risks of bias in studies, mainly in clinical trials. Adequate randomization is necessary to ensure that the individual characteristics of the participants who can determine the response to the intervention of interest will be randomly distributed among the study

groups (Goldenberg et al 2010; Schulz 1995). The masking of the participants, examiners, and evaluators of the outcomes avoids the errors of classification or measurement of the variables (information bias), the possibility of the patient interfering positively or negatively in the outcome of the outcomes due to having knowledge of the group in which he finds himself performance), the overestimation or underestimation of the results found in each group (detection bias) (Greenland 1994). Generally, clinical trials lead to loss of follow-up during the performance of their stages. The management of these losses can induce the results of the studies because patients who adhere to the end of treatment tend to have better results than those who give up. To maintain impartiality in the evaluation of treatment efficacy, the use of intention-to-treat analysis is recommended. A sample calculation is indispensable for the power of the study. Samples smaller than necessary for the analysis of certain outcomes may not generate statistically significant results (Montori & Guyatt 2001).

The assessment of the adverse effects of therapy was described in three studies (Oliveira et al 2017; Hanssen et al 2017; Varkey et al 2011), where no adverse effects were reported in the aerobic exercise, high-intensity aerobic exercise groups (HIT), control and relaxation. In the group that used topiramate (Varkey et al 2011), 33% of patients reported adverse effects with the use of the drug, and three patients justified the adverse effects as a reason for dropping out of the study. In the other study (Santiago et al 2014), no adverse effects related to the therapies used (amitriptyline and aerobic exercise) were evaluated. It was mentioned that four participants abandoned the research because they did not use the drug correctly or because they did not tolerate its adverse effects, such as dry mouth and drowsiness.

Other reviews in the literature evaluate the performance of therapeutic exercises in reducing the clinical characteristics of headaches (Gil-Martinez et al 2013; Baillie et al 2014) and the effects of physiotherapeutic approaches in migrants (Bronfort et al 2004; Mathew 2009). Recently, a systematic review was published with a meta-analysis that analyzes the effect of aerobic exercise on the characteristics of migraine (Lemmens et al 2019), but we still identified limitations regarding the definition of aerobic exercise. To be considered aerobic exercise, it is necessary to evaluate and control activity intensity parameters (Garber et al 2011) that were not respected by all included studies, reducing the level of evidence of the effects found (Lemmens et al 2019).

There is a moderate quality of evidence that there is a curvilinear dose-response association between the amount of physical activity and the benefits promoted (Bull et al 2020). Therefore, an exercise frequency of at least three times a week is recommended to

obtain significant results. The consensus among experts also reports that the beneficial effects of aerobic activities are more noticeable with more training time, which favors training lasting more than 12 weeks (Garber et al 2011).

As for the strengths of this study, we highlight the study of the training parameters evaluated in the included studies to ensure that the results obtained were following the standards established by specialists for the exercises. In this review, the authors were extremely careful with the parameters of evaluation and exercise execution in the included studies. All included studies described how they assessed and followed the training frequencies established for the aerobic exercise groups.

Regarding the limitations, we have the number of studies included for the qualitative and quantitative analyzes. This fact can be justified by the small number of clinical trials with the adequate methodological quality produced in this area, which makes it difficult to prepare reviews on the topic. One of the great challenges for clinical trials that use aerobic exercises with migraine patients is to maintain good adherence to the protocol for sufficient time to observe valid results (Krøll et al 2018).

The use of aerobic exercise in the management of migraine is interesting because it has low costs and easy implantation, but it may not have satisfactory patient compliance. Therefore, this review highlights the importance of conducting more randomized clinical trials that evaluate the effectiveness of aerobic exercise as a non-pharmacological alternative in the therapeutic approach to migraine. Studies with greater methodological rigor and subject to less risk of bias can be compared and established as an acceptable level of evidence.

CONCLUSION

Quantitative analysis suggests that there is insufficient evidence to make recommendations on the use of aerobic exercise in the treatment of migraine concerning the frequency of crises. It is important to note that the qualitative analysis showed the low quality of the studies evaluated and a high risk of bias presented.

CLINICAL RELEVANCE

The clinical relevance of this study is that it guides the care protocols for this population.
This study demonstrates the need to conduct more studies on the subject with greater methodological rigor.

There is insufficient evidence to recommend the use of aerobic exercise to treat the frequency of migraine attacks.

This study is pioneering in analyzing the parameters of the exercise protocols applied.

REFERENCES

Antilla V. 2010. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. Nature Genetics. 42(10): 869-873.

Ashina M. 2020. Migraine. The new England Journal of Medicine. 383(19): 1866-1876.

Baillie LE, Gabriele JM, Penzien DB. 2014. A systematic review of behavioral headache interventions with an aerobic exercise component. Headache. 54: 40-53.

Bronfort G, Nilsson N, Haas M, et al. 2004. Non-invasive physical treatments forchronic/recurrent headache**.** Cochrane Database Systematic Review.

Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. 2020. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. British Journal of Sports Medicine. 54(24): 1451-1462.

Busch V, Gaul C. 2008. Exercise in migraine therapy – is there any evidence for efficacy? A critical review. Headache. 48(6): 890-899.

Carvalho APV, Silva V, Grande AJ. 2013. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. Diagnóstico e tratamento. 18(1): 38-44.

Dalkara T, Nozari A, Moskiwitz MA. 2010. Migraine aura pathophysiology: The role of blood vessels and microembolisation. Lancet Neurology. 9: 309-317.

Darabanean S, Overath CH, Rubin D 2011. Aerobic exercise as a therapy option for migraine: A pilot study. International Journal of sports Medicine. 32: 455–460.

Dittrich SM, Gunther V, Franz G 2008. Aerobic exercise with relaxation: Influence on pain and psychological well-being in female migraine patients. Clinical Journal of Sport Medicine. 18: 363–365.

Edwards RR. 2005. Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor for chronic pain. Neurology. 65: 437-443.

Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. 2011. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. Medicine & Science in Sports & Exercise. 43(7): 1334-59.

Gil-Martinez A, Kindelan-Calvo P, Agudo-Carmona D, et al. 2013. Ejercicio terapéutico como tratamiento de las migrañas y cefaleas tensionales: revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados. Revista de Neurologia. 57: 433-443.

Goadsby PJ, Sprenger T. 2010. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. Lancet Neurology. 9(3): 285-298.

Goldenberg NA, Tripputi M, Crowther M, et al. 2010. The "parallel-cohort RCT": Novel design aspects and application in the Kids-DOTT trial of pediatric venous thromboembolism. Contemporary clinical trials. 31(1): 131-133.

Greenland S. 1994. Quality scores are useless and potentially misleading: reply to "Re: A critical look at some popular analytic methods". American Journal of Epidemiology. 140(3): 300-301.

Hanssen H, Minghetti A, Magon S, et al. 2017. Effects of different endurance exercise modalities on migraine days and cerebrovascular health in episodic migraineurs: A randomized controlled trial. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports. 1-10.

Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. 2011. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 343: d5928.

Krøll LS, Hammarlund CS, Linde M, et al. 2018. The effects of aerobic exercise for persons with migraine and co-existing tension-type headache and neck pain. A randomized, controlled, clinical trial. Cephalalgia. 38(12): 1805-1816.

Lemmens J, De Pauw J, Van Soom T, et al. 2019. The effect of aerobic exercise on the number of migraine days, duration and pain intensity in migraine: a systematic literature review and meta-analysis. Journal of Headache and Pain. 14;20(1): 16.

Lemstra M, Stewart B, Olszynski WP. 2002. Effectiveness of multidisciplinary intervention in the treatment of migraine: a randomized clinical trial. Headache. 42(9): 845-854.

Lockett DMC, Campbel JF. 1992. The Effects of Aerobic Exercise on Migraine. Headache. 32: 50-54.

Mathew NT. 2009. Dynamic optimization of chronic migraine treatment: current and future options. Neurology. 3;72(5 Suppl): S14-20.

Melchart D, Hager S, Hager U, et al. 2004. Treatment of patients with chronic headaches in a hospital for traditional Chinese medicine in Germany. A randomised, waiting list controlled Trial. Complementary Therapies in Medicine. 12: 71-78.

Montori VM, Guyatt GH. 2001. Intention-to-treat principle. CMAJ. 165(10): 1339-1341.

Narin SO, Pinar L, Erbas D, et al. 2003. The effects of exercise and exercise-related changes in blood nitric oxide level on migraine headache. Clinical Rehabilitation. 17(6): 624-630.

Nóbrega AC. 2005. The subacute effects of exercise: concept, characteristics, and clinical implications. Exercise and Sport Science Review. 33: 84-87.

Oliveira AB, Bachi ALL, Ribeiro RT, et al. 2017. Exercise-Induced change in plasma IL-12p70 is linked to migraine prevention and anxiolytic effects in treatment-naïve women: A randomized controlled trial. Neuroimmunomodulation. 24(6): 293-299.

Overath CH, Darabaneanu S, Evers MC, et al. 2014. Does an aerobic endurance programme have an influence on information processing in migraineurs? Journal of Headache Pain. 14;15(1): 11.

Russell IJ, Larson AA. 2009. Neurophysiopathogenesis of fibromyalgia syndrome: a unified hypothesis. Rheumathic Disease Clinics of North America. 35(2): 421-435.

Santiago MDS, Carvalho DS, Gabbai AA, et al. 2014. Amitriptyline and aerobic exercise or amitriptyline alone in the treatment of chronic migraine: a randomized comparative study. Arquivos de neuro-psiquiatria. 72(11): 851-855.

Schulz KF. 1995. Unbiased research and the human spirit: the challenges of randomized controlled trials. CMAJ.; 153(6): 783-786.

Steiner TJ, Stovner LJ. 2019. Societal Impact of Headache Burden, Costs and Response. 1st ed. Springer International Publishing.

Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, et al. 2012. International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. Cephalalgia. 32(1): 6-38.

Tommaso M, Sardaro M, Serpino C, et al. 2006. Fibromyalgia comorbidity in primary headaches. Cephalalgia. 29(4): 453-464.

Totzeck A, Unverzagt S, Bak M, et al. 2012. Aerobic endurance training versus relaxation training in patients with migraine (ARMIG): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 13:46.

Valença MM, Medeiros FL, Martins HA, et al. 2009. Neuroendocrine dysfunction in fibromyalgia and migraine. Current Pain Headache Reports. 13(5): 358-364.

Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. 2011. Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls. Cephalalgia. 31(14): 1428-38.

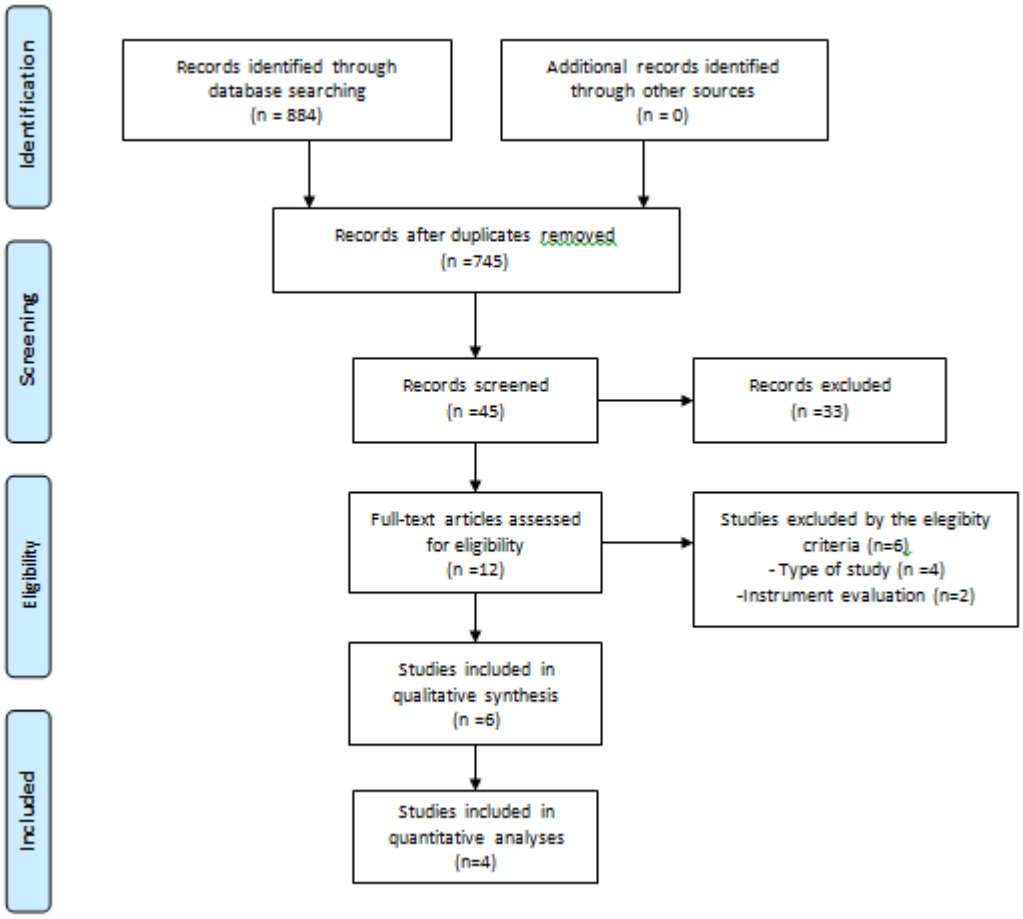


Figure 2. Research flowchart according to Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) standards

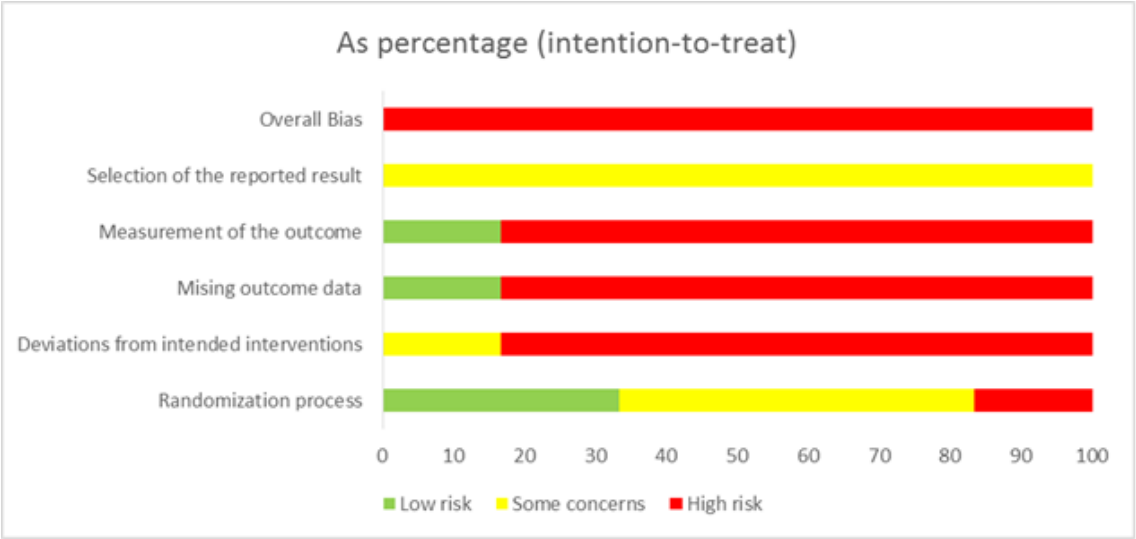


Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies (RoB 2 – Cochrane Collaboration).

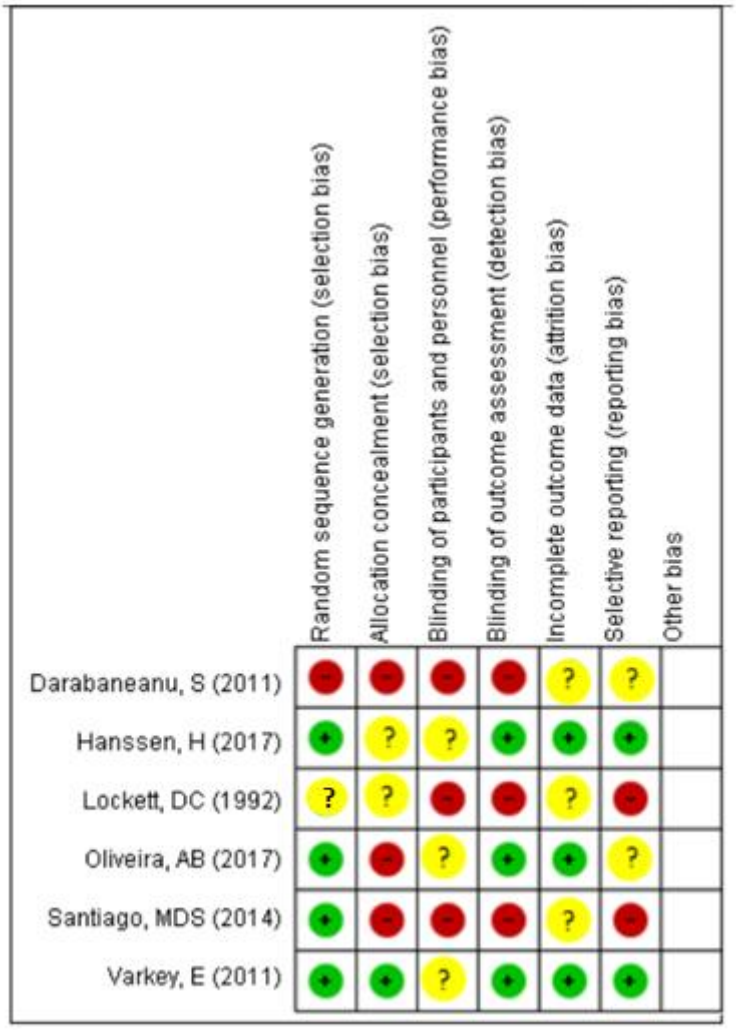


Figure 3. Risk of bias summary: review authors' judgements about each risk of bias item for each included study, according to Cochrane Collaboration Reviewer's Handbook, version 5.1.0 (+ represents low risk of bias; ? represents unclear risk of bias; − represents high risk of bias).

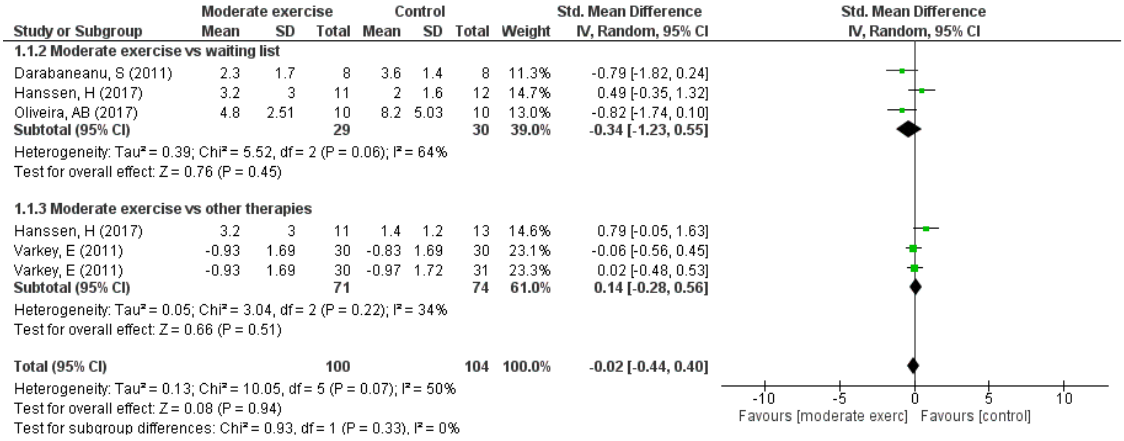


Figure 4. Pooled data comparing interventions and control group on the number of migraine days at the end of the protocol (days/month).

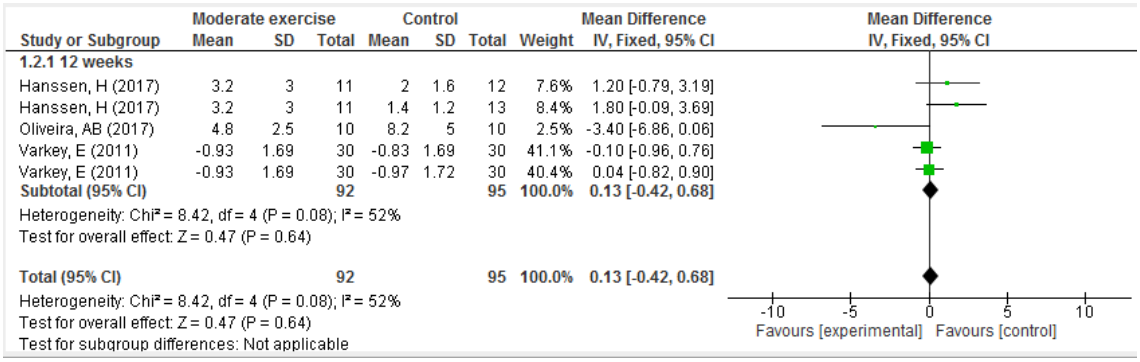


Figure 5. Pooled data comparing interventions and control group on the number of weeks of the protocol.

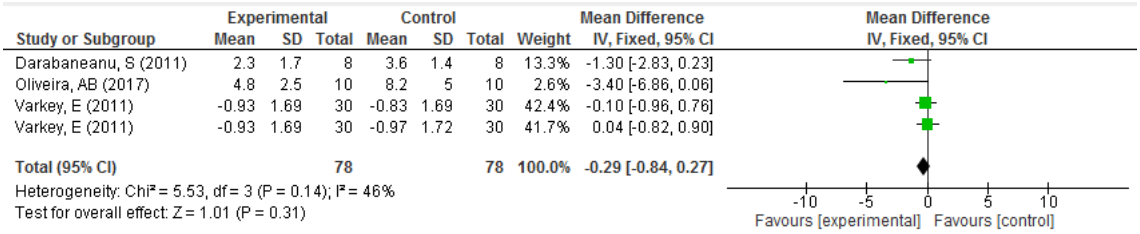


Figure 6. Pooled data comparing interventions and control group on the training frequency (3 times per week).

Table 2 – Strategies for searching.

Database	Descriptors	Articles found (number)
MEDLINE/PubMed	#1 ("Migraine Disorders"[Mesh]) AND "Exercise"[Mesh]	87
	#2 ("Headache Disorders"[Mesh]) AND "Exercise"[Mesh]	114
	#3 ("Migraine with Aura"[Mesh]) AND "Exercise"[Mesh]	7
Web of Science	#1 ("Migraine Disorders”) AND "Exercise"	7
	#2 ("Headache Disorders") AND "Exercise"	38
	#3 ("Migraine with Aura") AND "Exercise"	21
Scopus	#1 ("Migraine Disorders”) AND "Exercise"	271
	#2 ("Headache Disorders") AND "Exercise"	172
	#3 ("Migraine with Aura") AND "Exercise"	90
LILACS	#1 ("Migraine Disorders”) AND "Exercise"	5
	#2 ("Headache Disorders") AND "Exercise"	0
	#3 ("Migraine with Aura") AND "Exercise"	0
CENTRAL (Cochrane)	#1 ("Migraine Disorders”) AND "Exercise"	46
	#2 ("Headache Disorders") AND "Exercise"	19
	#3 ("Migraine with Aura") AND "Exercise"	7
TOTAL		**884**

Table 2. Characteristics of the included studies.

Author/Year	Population	Intervention	Training intensity	Control	Follow-up	Results
Lockett, 1992	n=11 women Classic migraine (ICHD)	4 weeks of baseline (headache diary) 6 weeks of exercise (low-impact aerobic exercise - dance, calisthenics) 3 times/week 45 min duration (10 min warm-up, 25 min exercise, 10 min cool-down)	70-85% of maximum aerobic capacity	n=9 women Classic migraine Waiting List	2 weeks	There was no significant difference between the groups regarding: frequency, intensity and duration of headache.
Darabaneanu, 2011	n=8 (2 men and 6 women) Migraine with and without aura (ICHD-II)	8 weeks of baseline 10 weeks exercise phase (running) 3 times/week (2 with supervision and 1 at home) 50 min duration (10 min warm-up, 30 min run and 10 min cool-down)	60-75% maximun VO_2	n= 8 (1 man and 7 women) No intervention	8 weeks	There was no significant difference between the groups regarding: frequency, intensity and duration of headache.
Varkey, 2011	n= 30 Migraine with and without aura, chronic migraine (ICHD-II)	12 weeks of exercise (stationary bike) 3 times/week (at least 1with supervision) 40 min duration (15 min warm-up, 20 min exercise and 5 min cool-down)	14-16 (RPE)	n= 61 Relaxation (n=30) 5-20min/week (series of six relaxation exercises) Topiramate	3 and 6 months	There was no significant difference between groups in terms of frequency. There was a difference in pain intensity (p = 0.04) favoring the

				(n=31) Increase of 25mg/week up to a maximum dosage of 200mg		Topiramate group.
Santiago, 2014	n=30 Chronic migraine (ICHD-II)	12 weeks of exercise (brisk walking) combined with the use of amitriptyline (25mg/day) 3 time/week (weekly telephone follow-up) 40min duration	HR measurement and Borg scale	n=30 25mg/day amitriptyline	3 months	There was a difference in the frequency of headache ($p = 0.001$) favoring the exercise group combined with amitriptyline.
Hanssen, 2017	n= 30 2 intervention groups: HIT = 15 MCT = 15 Episodic migraine without aura (ICHD-IIIb)	12 weeks of exercise (running on the treadmill) 2 times/week with supervision HIT: 4 sets of 1min with 90-95% HR max + 3min resting activity with 70% HRmax MCT: 45min running	HIT: 90–95% HR max MCT: 70% HR max	n=15 Maintained their daily activities normally	Not	There was a moderate interaction of effect in reducing headache frequency ($\eta p^2 = 0.12$) with more significant reductions in favor of HIT when compared to MCT and control.
Oliveira, 2017	N=10 women Episodic migraine with or without aura (ICHD-II)	12 weeks of exercise (running on the treadmill) 3 times/week with supervision 30 min exercise + 5 min warm up and cool down	Ventilatory threshold	N=10 women Waiting list	1 week	There was no significant difference between groups in terms of frequency.

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

UFPE - UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - CAMPUS RECIFE - UFPE/RECIFE

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DO IMPACTO DA SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL, CATASTROFIZAÇÃO DA DOR E FADIGA NA CAPACIDADE FUNCIONAL DE MULHERES FIBROMIÁLGICAS COM E SEM MIGRÂNEA

Pesquisador: Manuella Moraes Monteiro Barbosa Barros

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 28584820.9.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.899.305

Apresentação do Projeto:

O presente estudo é um anteprojeto da tese de Doutorado da aluna Manuella Moraes Monteiro Barbosa Barros, orientado pela Profa Dra. Daniella Araújo de Oliveira, do Programa de Pós-Graduação em Neurociencias e Ciências do Comportamento e classifica-se como um estudo observacional de correlação. Será realizado no Laboratório de Aprendizagem e Controle Motor do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, localizada na Cidade Universitária, Recife-PE. Os dados para a pesquisa serão coletados durante a realização do doutorado em Neurociências e ciências do comportamento, no período de março de 2020 a março de 2021, para posterior análise. Os grupos analisados serão compostos por mulheres na faixa etária de 18 a 60 anos, encaminhadas ao Departamento de Fisioterapia – UFPE, com diagnóstico clínico de fibromialgia e migrânea realizado pelos médicos dos ambulatórios de Reumatologia e Neurologia do Hospital das Clínicas da UFPE. Sendo convidadas a participar da pesquisa e esclarecidas sobre seu conteúdo, afirmando sua participação por meio da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A coleta de dados está de acordo com a Declaração de Helsinque. Inicialmente, será realizado um estudo Piloto com 30 indivíduos. Os dados obtidos no estudo piloto serão usados para calcular o tamanho da amostra.Será considerada como variável dependente a fibromialgia, migrânea e capacidade funcional; as variáveis independentes hipoteticamente causais serão a fadiga, catastrofização da dor e síndrome da sensibilização

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

central, e; as variáveis descritivas serão: idade, IMC, distância percorrida no teste de esforço, nível de capacidade funcional.Procedimento para coleta de dados:As pacientes serão contactadas e convidadas a participarem da pesquisa que consistirá em uma avaliação. Avaliação - Questionário sócio-demográfico-As pacientes responderão um questionário sócio-demográfico elaborado pela pesquisadora para caracterização dos grupos, onde responderão questões para identificação e anamnese (nome, data da avaliação, telefone, endereço, data de nascimento, idade, raça, peso, altura, índice de massa corpórea/ IMC, profissão, escolaridade, estado civil, prática de atividade física e frequência, uso de medicamentos). O impacto da migrânea será avaliado pelo Migraine Disability Assessment Test (MIDAS). - Características clínicas da cefaleiaPara caracterização da cefaleia será preenchido o Diário de Cefaleia, baseado nos critérios estabelecidos pela Sociedade Internacional de Cefaleia (ICHD-III beta version, 2013). Para avaliar a qualidade de vida, foi utilizado o Revised Fibromyalgia Impact Questionare (FIQ-R) o questionário validado e traduzido para população brasileira, que avalia o impacto da fibromialgia na realização das atividades de vida diária. Para avaliar o desfecho catastrofização da dor, foi utilizada a Escala de Catastrofização da Dor (PCS). Para análise do equilíbrio, foi utilizada a escala de equilíbrio de Berg (EEB), a qual avalia o equilíbrio dinâmico e estático dos pacientes e o risco de quedas considerando a influência do ambiente na funcionalidade do indivíduo. O Questionário de sensibilização central (Central Sensitization Inventory - CSI), tem como objetivo identificar os principais sintomas e comorbidades associados à sensibilização central e síndrome da sensibilização central e quantificar o grau desses. Com relação à coleta de informações acerca das plantas medicinais, será realizada através de um formulário semiestruturado elaborado pelo pesquisador, contendo perguntas referentes as plantas mais compradas, principais efeitos das plantas, forma de utilização das plantas, efeito obtido. Capacidade funcional: será avaliada por meio de dois testes de esforço: O teste de caminhada de 6 minutos e o Short Physica lPerformance Battery.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Analisar o impacto da sensibilização central, catastrofização da dor e fadiga na capacidade funcional de mulheres fibromiálgicas com e sem migrânea.

Objetivo Secundário: Analisar a presença de migrânea nas pacientes fibromiálgicas. Caracterizar a migrânea quanto à intensidade, à frequência e duração. Avaliar a presença e intensidade da Síndrome de sensibilização central. Avaliar a presença ou ausência de catastrofização da dor. Avaliar o impacto ocasionado pela migrânea. Avaliar a presença e intensidade da depressão e

ansiedade. Avaliar a qualidade de vida das mulheres. Avaliar a capacidade funcional das participantes. Avaliar o equilíbrio das pacientes. Investigar e descrever o uso de substâncias naturais para o alívio da dor.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Ao responder os questionários de avaliação, a paciente pode sentir-se constrangida. Para deixá-la mais confortável, as avaliações por meio de questionário e exame físico (Teste de Esforço), serão realizadas individualmente, em uma sala com a presença da paciente e da terapeuta e equipe necessária (teste de esforço), se preferível pela paciente, com um acompanhante presente. Se durante a avaliação da paciente for descoberta alguma patologia ignorada pela mesma e a necessidade de tratamento, a paciente será encaminhada para um serviço especializado.A intervenção será realizada em um ambiente adequado, onde estarão presentes as pesquisadoras, pacientes e acompanhantes (se solicitado pela paciente). Qualquer dúvida que surgir, será prontamente esclarecida pelas pesquisadoras.

Benefícios: A pesquisa traz como benefícios a oferta de uma avaliação que pode contribuir para o enriquecimento do conhecimento que a própria paciente tem da sua patologia, melhorando assim a qualidade de vida destas e contribuindo para o conhecimento científico na área. Após o término da pesquisa, as pacientes serão encaminhadas à um serviço especializado, onde poderão dar seguimento ao seu tratamento. Os riscos os quais as pacientes podem ser submetidas durante a avaliação serão o de constrangimento durante o preenchimento do questionário e, a possibilidade da mesma sentir um algum desconforto durante a realização dos testes físicos; será feito o necessário para a redução destes riscos durante o estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo visa analisar o impacto da sensibilização central, catastrofização da dor e fadiga na capacidade funcional de mulheres fibromiálgicas com e sem migrânea. Para isso, será realizado um estudo observacional de correlação comparando dois grupos de mulheres diagnosticadas com fibromialgia com e sem migrânea. Todas as pacientes responderão questionários que avaliam qualidade de vida, impacto da cefaleia, nível de depressão e ansiedade, nível de equilíbrio, catastrofização da dor, nível de Síndrome da sensibilização central, e; serão realizados os testes de esforço para investigação do nível de capacidade funcional. Portanto, o projeto se apresenta a esta comissão de maneira satisfatória, bem como, seu cronograma de execução e seu
financiamento e atende aos requisitos desta comissão.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos e documentos apresentados estão de acordo com os requisitos desta comissão.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio da Notificação com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética, relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

O CEP/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1502677.pdf	03/02/2020 10:17:44		Aceito
Outros	LattesDeboraWanderley.pdf	03/02/2020 10:17:27	Manuella Moraes Monteiro Barbosa Barros	Aceito
Outros	Carta_anuencia.pdf	03/02/2020 09:58:46	Manuella Moraes Monteiro Barbosa Barros	Aceito
Outros	DeclaracaoVinculo.jpg	31/01/2020 11:23:48	Manuella Moraes Monteiro Barbosa Barros	Aceito
Outros	TermoConfidencialidade.pdf	31/01/2020 11:19:41	Manuella Moraes Monteiro Barbosa Barros	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	31/01/2020 11:14:24	Manuella Moraes Monteiro Barbosa Barros	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CEP.pdf	31/01/2020 11:10:57	Manuella Moraes Monteiro Barbosa Barros	Aceito
Outros	Lattes_Angelica.pdf	30/01/2020 16:31:36	Manuella Moraes Monteiro Barbosa Barros	Aceito
Outros	Lattes_Manuella.pdf	30/01/2020 16:28:39	Manuella Moraes Monteiro Barbosa Barros	Aceito
Outros	Lattes_Daniella.pdf	30/01/2020 16:28:17	Manuella Moraes Monteiro Barbosa Barros	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoCEP.pdf	30/01/2020 09:00:38	Manuella Moraes Monteiro Barbosa Barros	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RECIFE, 05 de Março de 2020

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador(a))

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

ANEXO B – ARTIGO NEUROIMAGEM

Link para acesso: https://www.oatext.com/brain-changes-in-subjects-with-catastrophic-pain-as-detected-by-magnetic-resonance-imaging-a-systematic-review.php

Neurology and Neurosurgery

Research Article ISSN: 2631-4339

Brain changes in subjects with catastrophic pain, as detected by magnetic resonance imaging: A systematic review

Ana Izabela S de Oliveira-Souza[1*], Josepha Karinne de O Ferro[1], Manuella MMB Barros[1], Paula RB Diniz[2] and Daniella A de Oliveira[3]

[1]Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brazil

[2]Telehealth Center, Internal Medicine Department, Health Sciences Center, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brazil

[3]Department of Physical Therapy, Health Sciences Center, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brazil

Abstract

Background: There is evidence of the association between catastrophic pain and cerebral connectivity activation. However, the nature of such neural network changes, and brain regions that are most likely to be affected are still unknown.

Objective: To summarize the data available in the literature regarding fMRI-detected brain changes in individuals with catastrophic pain.

Methods: This review included searches across the following databases: Medline-via-PubMed, Web-of-Science and Scopus. We included: cross-sectional studies; fMRI studies using the catastrophic pain scale; and control groups with healthy individuals. We measure the quality evaluation of the selected studies using the New Castle-Ottawa Quality Assessment Scale.

Results: In total, 339 articles were identified, and after the title and abstract selection, 11 references were selected for further evaluation. Unfortunately, seven works were excluded by the eligibility criteria. Thus, a total of four studies were included for qualitative analysis: two included migraine subjects; one fibromyalgia; and another temporomandibular dysfunction. The included articles presented moderate quality of evidence.

Conclusions: In healthy subjects, repeated exposure to painful stimuli generates a specific perception of pain with increased functional connectivity and somatosensory network activity. This does not happen in high catastrophic scores patients, instead may acquire a pain-associated increased state of attention and the inability to direct their attention to other situations, leading to reduced pain modulation capacity. This review finds a change in functional connectivity during processes of rumination or negative pain perception in the anterior and posterior cingulate cortex, somatosensory cortex, medial prefrontal cortex, thalamus, insula, pre-cuneus, midbrain, and retrosplenial cortex.

Introduction

The International Association for the Study of Pain (IASP) defines chronic pain as discomfort with no biological cause that persists for longer than tissue healing [1]. Epidemiological data demonstrate that chronic pain is present in approximately 2-40% of the world population. This wide range in chronic pain prevalence is justified by the different ways of evaluating pain symptomatology [2]. Painful formation and processing involve complex mechanisms requiring cognition, perception, and emotion [3], while psychological factors have also been linked to the chronicity of pain [4]. Areas such as the anterior cingulate cortex, thalamus, basal ganglia and the insula have been associated with the pain perception and may undergo structural or circuitry-related changes in subjects suffering from this dysfunction [5].

The cognitive and emotional aspects of chronic pain sensation, involve catastrophic pain-related thinking, defined as a negative state in the face of a painful experience [6]. Catastrophic pain particularly relates to thoughts and feelings associated with the painful situation, such as fear, worry and inability to divert attention and handle the pain [7].

Individual levels of catastrophic pain were associated with a decrease in pain anticipation-related cerebral activity, as assessed by neuroimaging. This reduced cerebral activity contributed to hyperalgesia in fibromyalgia patients [8]. Moreover, it has been suggested that catastrophic pain is related to nociception and that together with the patient's psychological perspective can modulate noxious stimulus perception, thus altering neural activity patterns [9].

Patients who present with a higher level of catastrophic pain seem to have increased cortical activity in response to painful stimuli that involves the posterior cingulate cortex, the anterior insula and the cerebellum [9]. There is accumulating evidence that catastrophic pain activates the somatosensory cortex, prefrontal cortex, cingulate cortex and the hippocampus [10]. However, catastrophic pain is not associated with changes in periaqueductal gray matter activation [11].

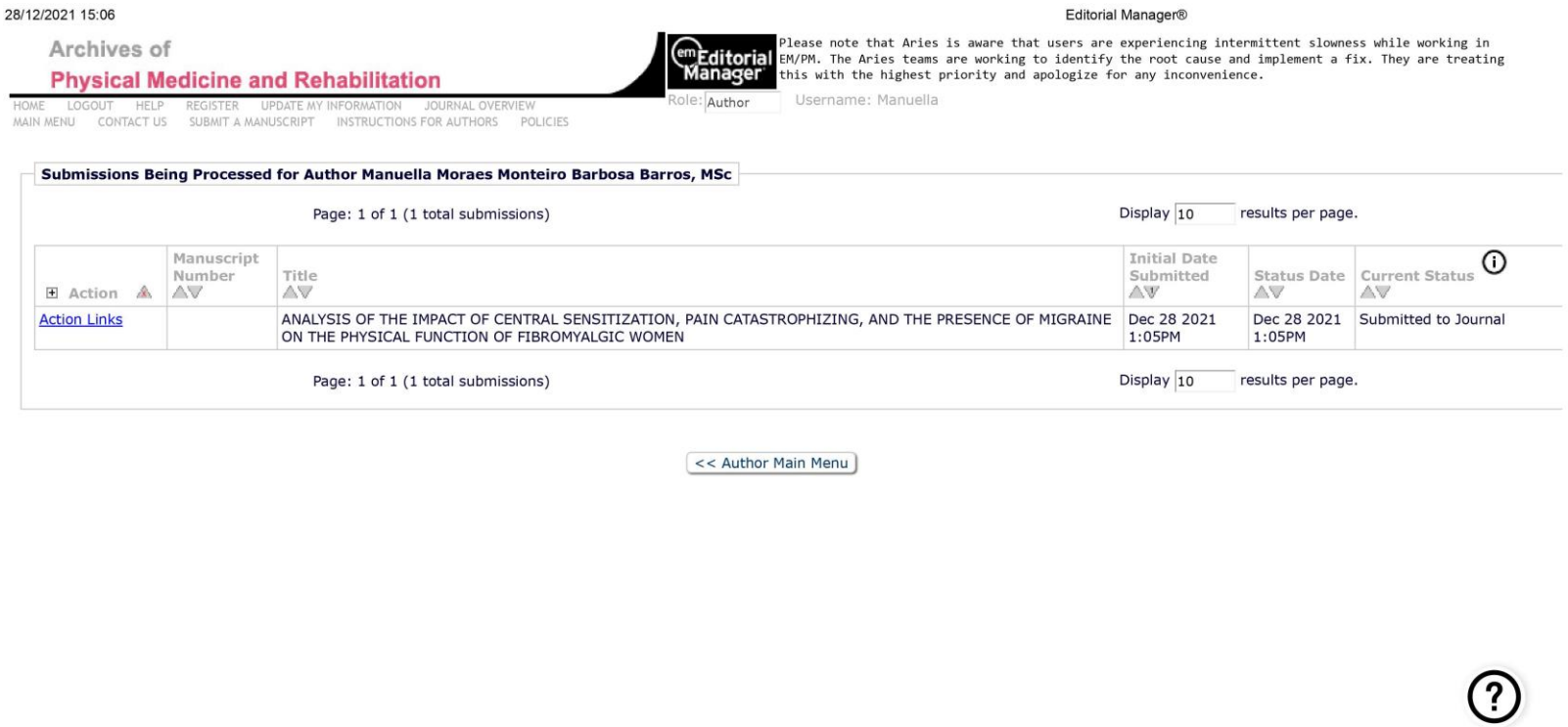
The literature presents evidence of the association between catastrophic pain and cerebral connectivity activation, as detected by

***Correspondence to:** Ana Izabela S. de Oliveira-Souza, Rua Francisco da Cunha, 1325 (apto 403) – Boa Viagem, Recife - PE, 51020-041, Brazil, Tel: +55 81 981421230; E-mail address: anaizabela.oliveira@hotmail.com.

Key words: *catastrophizing; magnetic resonance image; neuroimaging; brain mapping*

Received: May 17, 2019; **Accepted:** May 27, 2019; **Published:** May 30, 2019

ANEXO C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO ARTIGO ORIGINAL



28/12/2021 15:06 Editorial Manager®

Archives of
Physical Medicine and Rehabilitation

Please note that Aries is aware that users are experiencing intermittent slowness while working in EM/PM. The Aries teams are working to identify the root cause and implement a fix. They are treating this with the highest priority and apologize for any inconvenience.

HOME LOGOUT HELP REGISTER UPDATE MY INFORMATION JOURNAL OVERVIEW
MAIN MENU CONTACT US SUBMIT A MANUSCRIPT INSTRUCTIONS FOR AUTHORS POLICIES

Role: Author Username: Manuella

Submissions Being Processed for Author Manuella Moraes Monteiro Barbosa Barros, MSc

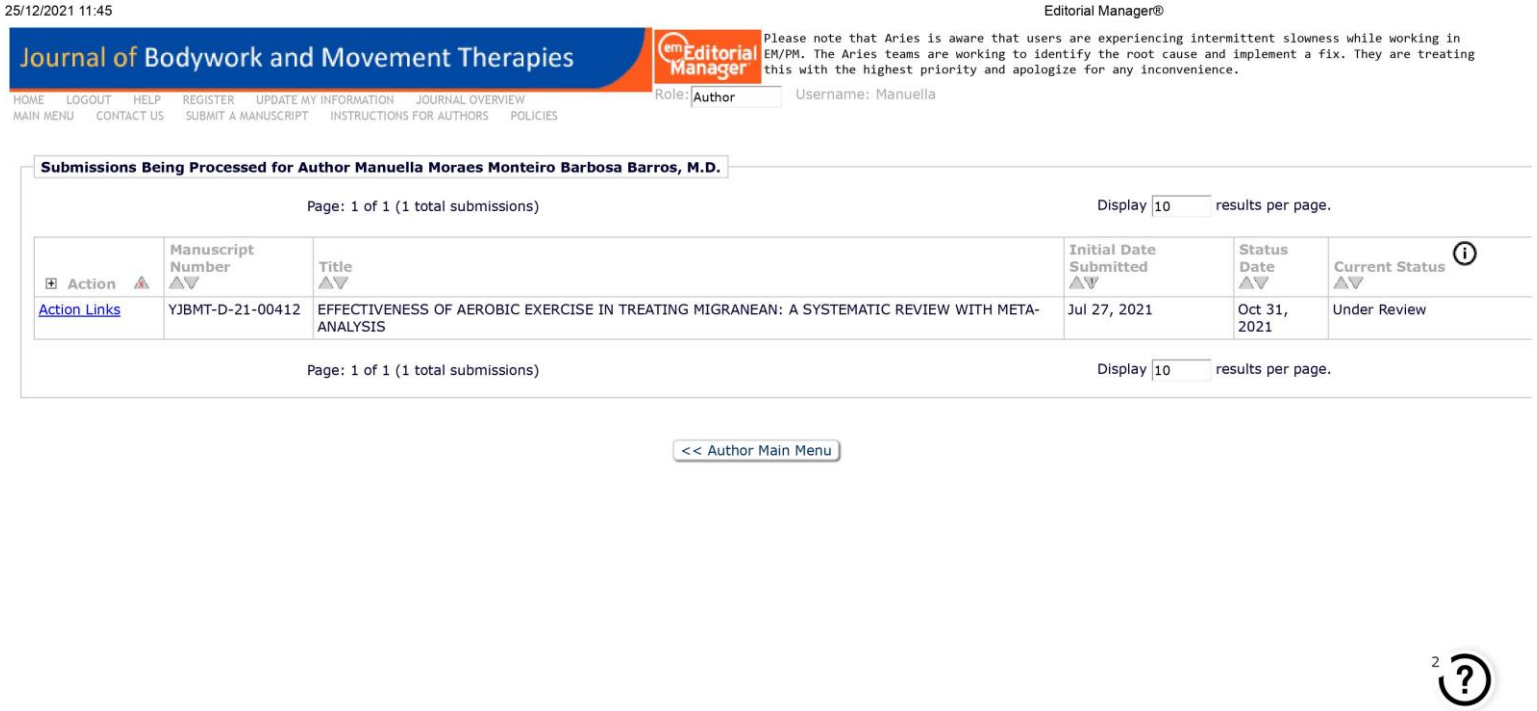
Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
Action Links		ANALYSIS OF THE IMPACT OF CENTRAL SENSITIZATION, PAIN CATASTROPHIZING, AND THE PRESENCE OF MIGRAINE ON THE PHYSICAL FUNCTION OF FIBROMYALGIC WOMEN	Dec 28 2021 1:05PM	Dec 28 2021 1:05PM	Submitted to Journal

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

<< Author Main Menu

ANEXO D – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO REVISÃO SISTEMÁTICA



25/12/2021 11:45 Editorial Manager®

Journal of Bodywork and Movement Therapies

Please note that Aries is aware that users are experiencing intermittent slowness while working in EM/PM. The Aries teams are working to identify the root cause and implement a fix. They are treating this with the highest priority and apologize for any inconvenience.

HOME LOGOUT HELP REGISTER UPDATE MY INFORMATION JOURNAL OVERVIEW
MAIN MENU CONTACT US SUBMIT A MANUSCRIPT INSTRUCTIONS FOR AUTHORS POLICIES

Role: Author Username: Manuella

Submissions Being Processed for Author Manuella Moraes Monteiro Barbosa Barros, M.D.

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
Action Links	YJBMT-D-21-00412	EFFECTIVENESS OF AEROBIC EXERCISE IN TREATING MIGRANEAN: A SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS	Jul 27, 2021	Oct 31, 2021	Under Review

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

<< Author Main Menu

ANEXO E – *THE REVISED FIBROMYALGIA IMPACT QUESTIONNAIRE* (FIQR)

Responda as questões abaixo marcando um X baseado nos sintomas que ocorreram **nos últimos sete dias.**

Qual a dificuldade que você encontrou ao realizar essas atividades?

1. a) Escovar ou pentear os cabelos

0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

b) Caminhar por 20 minutos sem parar

0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

c) Preparar uma refeição caseira

0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

d) Passar o aspirador de pó ou esfregar ou varrer o chão

0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

e) Levantar e carregar uma sacola de mercado cheia

0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

f) Subir um lance de escadas

0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

g) Trocar a roupa de cama

0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

h) Ficar sentada continuamente por 45 minutos

0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

i) Sair para compras de comidas ou de roupas

0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

2. Fui impedido de realizar a maioria das minhas tarefas semanais?

0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

3. Senti-me totalmente dominado por meus sintomas da fibromialgia?

0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

4. Por favor, avalie de zero a dez o seu nível de dor.

0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

5. Por favor, avalie de zero a dez o seu nível de disposição.

0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

6. Por favor, avalie de zero a dez a rigidez do seu corpo.

0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

7. Por favor, avalie de zero a dez o seu sono.

0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

8. Por favor, avalie de zero a dez o seu nível de depressão.

0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

9. Por favor, avalie de zero a dez o seu nível de memória.

0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

10. Por favor, avalie de zero a dez seu nível de ansiedade

0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

11.Por favor, avalie de zero a dez o seu nível de sensibilidade á dor.

0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

12.Por favor, avalie de zero a dez o seu nível de equilíbrio.

0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

13.Por favor, avalie de zero a dez o seu nível de sensibilidade, levando em consideração: ruídos altos, luzes fortes, cheiros ou frio.

0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**

ANEXO F – ESCALA DE CATASTROFIZAÇÃO DA DOR (PCS)

Identificação_____ Data_____

Gostaríamos de saber os tipos de pensamento e sentimentos que tem sempre que experienciam a dor. Em baixo encontram-se listadas treze afirmações descrevendo diferentes pensamentos e sentimentos que podem estar associados a dor. Utilizando a escala que se segue, indique, por favor, em que medida tem esses pensamentos e sentimentos quando sente dor.

0 - Nunca 1 – poucas vezes 2 – algumas vezes 3 – muitas vezes 4 – sempre

Quando tenho dor...

☐ Preocupo-me constantemente sobre quando terminará a dor.

☐ Sinto que não sou capaz de continuar assim.

☐ É terrível e penso que nunca irá melhorar nem um pouco.

☐ É horrível e sinto que isso me domina.

☐ Sinto que não consigo aguentar mais.

☐ Fico com medo que a dor se torne pior.

☐ Penso continuamente noutras situações dolorosas.

☐ Desejo ansiosamente que a dor desapareça.

☐ Parece que não posso afastar a dor do meu pensamento

☐ Penso constantemente sobre o quanto me dói.

☐ Penso constantemente sobre o quão desesperadamente quero que a dor acabe.

☐ Não há nada que eu possa fazer que reduza a intensidade da minha dor.

☐ Eu pergunto a mim mesmo se algo grave poderá acontecer.

ANEXO G – QUESTIONÁRIO DE SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL (CSI)

DOR & NEUROMODULAÇAO – HCPA/CNPq (subárea 2.10.08.00 – 0)

Nome:_____
Sexo: F ( ) M ( ) Escolaridade:_____
Idade:_____ Data: ___/___/_____ Testagem:_____
N° banco:_____ Entrevistador:_____

LABORATORY OF PAIN & NEUROMODULATION

Questionário de Sensibilização Central
Brazilian Portuguese Central Sensitization Inventory – BP–CSI

Os sintomas avaliados por este questionário se referem a sua presença diária ou na maioria dos dias dos últimos três meses.

Circule na coluna da direita a melhor resposta para cada questão.

PARTE A

1. Sinto-me cansado (a) ao acordar pela manhã.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
2. Sinto que minha musculatura está enrijecida e dolorida.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
3. Tenho crises de ansiedade.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
4. Costumo apertar (ranger) os dentes.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
5. Tenho diarreia e/ou prisão de ventre.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
6. Preciso de ajuda para fazer as tarefas diárias.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
7. Sou sensível à luminosidade excessiva.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
8. Canso–me facilmente ao realizar atividades diárias que exigem algum esforço físico.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
9. Sinto dor em todo o corpo.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
10. Tenho dores de cabeça.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
11. Sinto desconforto e/ou ardência ao urinar.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
12. Durmo mal.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
13. Tenho dificuldade para me concentrar.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
14. Tenho problemas de pele como ressecamento, coceira e vermelhidão.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
15. O estresse piora meus sintomas.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*

16. Me sinto triste ou deprimido(a).	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
17. Tenho pouca energia.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
18. Tenho tensão muscular no pescoço e nos ombros.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
19. Tenho dor no queixo.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
0. Fico enjoado (a) e tonto (a) com cheiros como o de perfumes.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
21. Preciso urinar frequentemente.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
22. Quando vou dormir à noite sinto minhas pernas inquietas e desconfortáveis.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
23. Tenho dificuldade para me lembrar das coisas.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
24. Sofri trauma emocional na infância.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
25. Tenho dor na região pélvica.	*0 Nunca*	*1 Raramente*	*2 Às vezes*	*3 Frequentemente*	*4 Sempre*
				TOTAL:	

Você recebeu de algum médico algum (s) diagnóstico (s) dos citadas abaixo?

Preencha as colunas da direita para cada diagnóstico.

PARTE B	*Não*	*Sim*	*Ano do Diagnóstico*
1. Síndrome das pernas inquietas.			
2. Síndrome da fadiga crônica.			
3. Fibromialgia.			
4. Disfunção da articulação temporomandibular (ATM).			
5. Enxaqueca ou cefaleia tensional.			
6. Síndrome do intestino (cólon) irritável.			
7. Hipersensibilidade química (ex. poeira, cosméticos, poluição).			
8. Lesão cervical (incluindo lesão de chicote).			
9. Ansiedade ou ataques de pânico.			
10. Depressão.			