

UNIVERSIDADE FEDERAL DOS VALES DO JEQUITINHONHA E MUCURI

Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas

Vanessa Gonçalves César Ribeiro

**EFEITOS DO TREINAMENTO DE VIBRAÇÃO DE CORPO INTEIRO NAS
CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DO FATOR NEUOTRÓFICO
DERIVADO DO CÉREBRO, VARIÁVEIS CLÍNICAS, FUNCIONAIS E
QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES COM FIBROMIALGIA**

**Diamantina
2021**

Vanessa Gonçalves César Ribeiro

**EFEITOS DO TREINAMENTO DE VIBRAÇÃO DE CORPO INTEIRO NAS
CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DO FATOR NEUOTRÓFICO
DERIVADO DO CÉREBRO, VARIÁVEIS CLÍNICAS, FUNCIONAIS E
QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES COM FIBROMIALGIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ana Cristina Rodrigues Lacerda

Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a Vanessa Amaral Mendonça

**Diamantina
2021**

Elaborado com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

R484e

Ribeiro, Vanessa Gonçalves César

Efeitos do treinamento de vibração de corpo inteiro nas concentrações plasmáticas do fator neurotrófico derivado do cérebro, variáveis clínicas, funcionais e qualidade de vida em mulheres com fibromialgia / Vanessa Gonçalves César Ribeiro, 2021.

103 p.: il.

Orientadora: Ana Cristina Rodrigues Lacerda

Coorientadora: Vanessa Amaral Mendonça

Tese (Doutorado– Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas) - Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, 2021.

1. Doença crônica. 2. Plataforma vibratória. 3. Fator neurotrófico derivado do cérebro. 4. Dor. 5. Exercício. I. Lacerda, Ana Cristina Rodrigues. II. Mendonça, Vanessa Amaral. III. Título. IV. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri.

CDD 612

VANESSA GONÇALVES CÉSAR RIBEIRO

**EFEITOS DO TREINAMENTO DE VIBRAÇÃO DE CORPO INTEIRO NAS
CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICAS DO FATOR NEUROTROFICO
DERIVADO DO CÉREBRO, VARIÁVEIS CLÍNICAS, FUNCIONAIS E
QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES COM FIBROMIALGIA**

Tese apresentada ao DOUTORADO
EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS, nível
de DOUTORADO como parte dos
requisitos para obtenção do título de
DOUTORA EM CIÊNCIAS
FISIOLÓGICAS

Orientador (a): Prof.ª Dr.ª Ana Cristina
Rodrigues Lacerda
Co-orientadora: Prof. Dr. Vanessa
Amaral Mendonça

Data da aprovação : 18/12/2020

Ana Cristina Rodrigues Lacerda

Prof.ª Dr.ª ANA CRISTINA RODRIGUES LACERDA - UFVJM

Vanessa A. Mendonça

Prof.ª Dr.ª VANESSA AMARAL MENDONÇA - UFVJM

Luana Pereira Leite Schettino

Prof.ª Dr.ª LUANA PEREIRA LEITE SCHETTINO - UFVJM

Ronaldo L. Thomasini

Prof.ª Dr. RONALDO LUIS THOMASINI - UFVJM

Leani Souza Maximiliano Pereira

Prof.ª Dr.ª LEANI SOUZA MAXIMILIANO PEREIRA - UFMG

Núbia Carelli Pereira de Avelar

Prof.ª Dr.ª NÚBIA CARELLI PEREIRA DE AVELAR - UFSC

DIAMANTINA

AGRADECIMENTOS

Concluir mais uma etapa profissional é motivo de muita gratidão. Agradeço à Deus, ao universo, por me permitir estar pesquisadora e fisioterapeuta. Gratidão por guiar o meu caminho e permitir que pessoas tão especiais façam parte da minha trajetória.

Agradeço a minha querida orientadora, Ana Cristina Lacerda, por ser meu grande exemplo profissional, por toda dedicação, paciência e entusiasmo dedicados a esse trabalho. Obrigada por me aceitar como sua aluna desde a iniciação científica (IC) e trilhar o meu caminho até aqui, com tanto cuidado e carinho.

À minha co orientadora, Vanessa Amaral, pela parceria, apoio e dedicação de sempre. Poder contar com você e seu otimismo nessa caminhada, me deixou mais confiante.

À Núbia Carelli por ter me escolhido como aluna de IC em 2011. Naquele momento você definiu a minha trajetória na Universidade. Obrigada por ser minha eterna referência. À Sueli Fonseca, minha querida amiga, por me ensinar tanto e com tanto carinho.

Minha parceira Jousielle Santos, por ser amiga e companheira. Esse trabalho é nosso, nada seria possível sem você. Obrigada por ser tão presente e dividir todos os momentos (os bons e os difíceis) comigo. Minha eterna gratidão.

Aos alunos de IC, especialmente Jurandir Flor e Ana Caroline, pelo auxílio na coleta de dados e principalmente pela continuidade do nosso trabalho no projeto de extensão.

Ao laboratório Oswaldo Cruz, especialmente ao Elton e Josiele Cardoso, que realizaram as coletas sanguíneas, pelo compromisso e pontualidade.

Aos colegas e professores do PPGMCF, pelos ensinamentos e parceria.

Aos amigos do Laboratório de Fisiologia do Exercício (LAFIEX) e Laboratório de Inflamação e Metabolismo (LIM) por toda troca nas reuniões científicas e auxílio na construção desse trabalho.

À banca examinadora, por aceitar o convite e ceder seu tempo para a colaboração para o crescimento deste trabalho.

Aos meus queridos amigos do coração e familiares, por serem luz na minha vida, abrigo e proteção. Não é possível citar nomes, sou realmente privilegiada por ter tantas pessoas queridas na minha vida. Obrigada pelas orações.

Ao CER Diamantina, especialmente aos gerentes e companheiros da oficina de órteses e próteses, pelo apoio.

Às voluntárias desse estudo. Os ensinamentos vão muito além do efeito da vibração de corpo inteiro nas variáveis estudadas. Sou imensamente grata pela oportunidade de conhecer mulheres tão fortes e guerreiras. Obrigada pela confiança!

Aos meus pais, minha base, pela vida, pela educação. Minha mãe, Mírian (que está em outro plano), por guiar os meus passos e ser meu maior exemplo. Sinto a sua presença em cada momento da minha trajetória. Meu pai, Paulo, por acreditar e confiar tanto em mim. O senhor me permitiu chegar até aqui, destacando que eu posso tudo, desde que tenha fé. Obrigada pela compreensão e otimismo.

Agradeço a todos que por acaso não tenham sido mencionados, mas que contribuíram para o sucesso deste trabalho.

RESUMO

A Síndrome da Fibromialgia (SFM) é uma doença multifatorial caracterizada por dor crônica, neuroinflamação, disfunção muscular que impactam negativamente em aspectos clínicos, funcionais e qualidade de vida. Evidências demonstram efeitos benéficos do treinamento de vibração de corpo inteiro (VCI) em indivíduos com SFM. No entanto, nenhum estudo avaliou o efeito do treinamento de VCI nas concentrações do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), variáveis clínicas e funcionais importantes na SFM. O objetivo do estudo foi investigar os efeitos do treinamento de VCI nas concentrações plasmáticas de BDNF, variáveis clínicas, funcionais e qualidade de vida (QV) em mulheres com SFM. Participaram do estudo trinta e duas mulheres com SFM que foram randomizadas em dois grupos. Um grupo intervenção (GI), que recebeu treinamento de VCI por 6 semanas e um grupo controle (GC) que não recebeu a intervenção. As variáveis, avaliadas na linha de base e após as 6 semanas em ambos os grupos, foram as concentrações plasmáticas de BDNF, força muscular dos membros inferiores (teste de sentar e levantar (SL)) e capacidade aeróbica (teste de caminhada de 6 minutos (TC6')), QV (questionário de impacto da fibromialgia (QIF)), qualidade do sono (índice de qualidade do sono de Pittsburgh (IQSP)), sintomas depressivos (Inventário de depressão de Beck (IDB)) e dor (escala visual analógica (EVA)). Os resultados demonstraram que houve interação (tempo e grupos) após a intervenção de treinamento de VCI. O GI em relação ao GC apresentou aumento das concentrações plasmáticas de BDNF ($p = 0,045$), do número de repetições no teste de SL ($p = 0,011$) e na distância caminhada no TC6' ($p = 0,010$). Além disso, o GI apresentou redução das pontuações nos questionários QIF ($p = 0,001$), IQSP ($p = 0,001$), IDB ($p = 0,017$) e dor avaliada pela EVA ($p = 0,008$). Assim, concluímos que o treinamento de VCI promove aumento nas concentrações plasmáticas de BDNF, com melhora concomitante na força muscular dos membros inferiores, capacidade aeróbica, sintomas clínicos e QV em mulheres com SFM.

Palavras-chave: doença crônica, plataforma vibratória, fator neurotrófico derivado do cérebro, dor, exercício.

ABSTRACT

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a multifactorial disease characterized by chronic pain and clinical, functional, and emotional changes. Evidence demonstrates the beneficial effects of whole body vibration training (WBVT) in individuals with FMS. However, no study has evaluated the effect of WBVT in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels, clinical and functional outcomes in FMS. The aim of the study was to investigate the efficacy of WBVT on BDNF plasma levels, clinical and functional outcomes in fibromyalgia syndrome (FMS). Thirty-two women with FMS who participated in the study were randomized into two groups. An intervention group (IG), who received VCI training for 6 weeks, or a control group (CG) who did not receive the intervention. The outcomes at baseline and follow up in both groups included BDNF plasma levels, muscle strength (sit-to-stand test (STS)), aerobic capacity (6-minute walk test (6MWT)), quality of life (QOL) [fibromyalgia impact questionnaire (FIQ)], clinical outcomes [sleep quality (Pittsburgh sleep quality index (PSQI)), depression screening (Beck depression inventory (BDI)), and pain (visual analog scale (VAS))]. The results demonstrate that there was an interaction effect (time and groups) after the IVC training intervention. Thus, thereafter the intervention time, the IG compared to CG increased the BDNF plasma levels ($p=0.045$), the number of repetitions in the STS ($p=0.011$), and the walking distance in the 6MWT ($p=0.010$). Moreover, IG reduced the scores of the FIQ ($p=0.001$), PSQI ($p=0.001$), BDI ($p=0.017$), and pain assessed by VAS ($p=0.008$). We conclude that WBVT promotes an increase in BDNF plasma levels, with concomitant improvement in lower limb muscle strength, aerobic capacity, clinical symptoms, and QOL in women with FMS.

Key words: Chronic disease, vibrating platform, brain-derived neurotrophic factor, pain, exercise.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Movimento oscilatório produzido pelas plataformas vibratórias.....	34
Figura 2 - Dois tipos de transferência de energia dependentes das oscilações produzidas pelos equipamentos de vibração de corpo inteiro.....	35
Figura 3 - Desenho experimental do estudo.....	43
Figura 4 - Posicionamento adotado pelas voluntárias sobre a plataforma vibratória.....	45
Figura 5 - Fluxograma do estudo.....	51
Figura 6 - Efeito da interação na concentração de BDNF, variáveis funcionais e clínicas na linha de base e após 6 semanas. A linha azul representa o Grupo Controle (GC: n = 15) e a linha vermelha o grupo intervenção (GI: n = 17). Os resultados são apresentados como a média ± SEM. (A) Concentrações plasmáticas de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). (B) Teste sentar e levantar. (C) TC6': Teste de caminhada de seis minutos, m: metros. (D) QIF: Questionário de impacto da fibromialgia. (E) IQSP: Índice de qualidade de sono de Pittsburgh. (F) IDB: Inventário de depressão de Beck. (G) Dor, EVA: Escala visual analógica. As letras minúsculas diferentes indicam as diferenças significativas (teste de Scheffé).....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Progressão da intensidade do treinamento de vibração de corpo inteiro.....	46
Tabela 2- Características demográficas, clínicas e antropométricas na linha de base.....	52
Tabela 3 – Concentração plasmática de BDNF, resultados clínicos e funcionais na linha de base.....	52
Tabela 4 - Efeitos do treinamento de vibração de corpo inteiro na concentração plasmática de BDNF, variáveis funcionais e clínicas.....	54
Tabela 5 - Medicamentos em uso pelas pacientes.....	56
Tabela 6 - Fase do climatério.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACMS – *American College of Sports Medicine*

ACR – *American College of Rheumatology*

AHA – *American Heart Association*

A_{máx} – Aceleração máxima

AMPK – proteína quinase ativada por adenosina monofosfato

APS – *American Pain Society*

AVD – Atividades De Vida Diária

BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro

BSA – Albumina De Soro Bovino

CIF – Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde

GC – Grupo controle

CONSORT – *Consolidated Standards of Reporting Trials*

DEXA – Absorimetria Radiológica de Dupla Energia

DMO – Densidade Mineral Óssea

DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica

EULAR – *European League Against Rheumatism*

EVA – Escala Visual Analógica

FC – Frequência Cardíaca

FDA – *Food and Drug Administration*

GI – Grupo intervenção

GS – Escala De Gravidade Dos Sintomas

IC – Intervalo de confiança

IDB – Inventário de depressão de Beck

IDG – Índice de dor generalizado

IMC – Índice De Massa Corporal

IMC – Índice de massa corporal

IQSP – Índice de qualidade de sono de Pittsburgh

LAFIEX – Laboratório De Fisiologia Do Exercício

MET – Equivalente Metabólico

MTAV – Massa de tecido adiposo visceral

NO – óxido nítrico

OA – Osteoartrite

OPD – *0-phenylenediamine*

PBS – tampão de fosfato salino

PSE – Percepção subjetiva de esforço

QIF – Questionário de impacto da fibromialgia

QV – qualidade de vida

SFM – Síndrome da Fibromialgia

SL – Sentar e levantar

SNC – Sistema nervoso central

SNP – Sistema nervoso periférico

SPIRIT – *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*

SpO₂ – Saturação de oxigênio

sTNFR1 - Receptor solúvel 1 do fator de necrose tumoral

sTNFR2 - Receptor solúvel 2 do fator de necrose tumoral

TC6' – Teste de caminhada de 6 minutos

TrKB – receptor tirosina quinase B

VCI – Vibração de corpo inteiro

VO_{2máx} – Consumo máximo de oxigênio

VTAV – Volume de tecido adiposo visceral

SUMÁRIO

CONSIDERAÇÃO INICIAIS.....	15
1 INTRODUÇÃO.....	17
2 OBJETIVOS.....	19
2.1 Objetivo geral.....	19
2.2 Objetivos específicos.....	19
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	20
3.1 Diagnóstico, Classificação e Prevalência da SFM.....	20
3.2 Possíveis fatores etiológicos e fisiopatologia da SFM.....	23
3.3 Manifestações clínicas na SFM.....	25
3.4 SFM e as variáveis Funcionais.....	26
3.5 O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), manifestações clínicas da SFM e o exercício.....	28
3.6 Tratamento da SFM.....	31
3.7 Vibração de corpo inteiro.....	33
3.8 O uso da vibração de corpo inteiro (VCI) na SFM.....	37
3.8.1 O efeito imediato da vibração de corpo inteiro em pacientes com SFM.....	38
3.8.2 O efeito crônico da vibração de corpo inteiro em pacientes com SFM.....	39
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	41
4.1 Desenho do estudo.....	41
4.2 Aspectos éticos.....	41
4.3 População e amostra.....	41
4.4 Critérios de Inclusão.....	41
4.5 Critérios de exclusão.....	42
4.6 Procedimentos.....	42
4.6.1 Sessão de avaliação.....	44
4.6.2 Protocolo de intervenção.....	44
4.6.3 Mensuração das concentrações plasmáticas de BDNF.....	46

4.6.4 Avaliação da força muscular dos membros inferiores e capacidade aeróbica.....	47
4.6.5 Avaliação dos aspectos clínicos.....	48
4.7 Análise Estatística.....	49
5 RESULTADOS.....	51
6 DISCUSSÃO.....	57
7 CONCLUSÃO.....	62
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	63
REFERÊNCIAS.....	64
ANEXO I.....	79
APÊNDICE A.....	91
ANEXO II.....	96
ANEXO III.....	98
ANEXO IV.....	101
ANEXO V.....	103

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Historicamente, o grupo de pesquisa em Fisiologia do Exercício e da Inflamação, liderado pelas professoras Ana Cristina Rodrigues Lacerda e Vanessa Amaral Mendonça, tem investigado os efeitos do exercício físico em grupos especiais com doenças crônicas (AVELAR *et al.*, 2011a; AVELAR *et al.*, 2011b; SIMAO *et al.*, 2012; TOSSIGE-GOMES *et al.*, 2012, FONSECA *et al.*, 2016).

Em 2011, o grupo publicou estudos relevantes na área do uso de vibração de corpo inteiro (VCI) como uma modalidade de exercício físico. Estudo de Avelar e colaboradores (2011a) identificaram que a VCI representa um método viável e eficaz de forma a melhorar a funcionalidade e a auto percepção do estado da doença em idosos com osteoartrite (OA) de joelhos. No mesmo ano, o grupo quantificou o consumo de oxigênio e a frequência cardíaca durante exercícios repetidos de agachamento com ou sem VCI em idosos (AVELAR *et al.*, 2011b). Além disso, identificaram que a adição de VCI ao treinamento de exercícios de agachamento pode modular a imunidade mediada por células T, minimizando ou retardando a progressão da doença em pacientes idosos com OA de joelho (TOSSIGE-GOMES *et al.*, 2012) e melhora a auto percepção da dor, equilíbrio, qualidade da marcha e marcadores inflamatórios nessa população (SIMÃO *et al.*, 2012).

As investigações continuaram e foram direcionadas para os mecanismos fisiológicos associados ao estímulo de VCI, como a ativação muscular e transmissibilidade da vibração (AVELAR *et al.*, 2013). Assim, sucessivos trabalhos nos permitiram compreender essa modalidade de exercício e contribuíram para a elucidação de diversos questionamentos frequentes na literatura (AVELAR *et al.*, 2012; AVELAR *et al.*, 2014; TELES *et al.*, 2015; RAULINO *et al.*, 2015;).

A pesquisa dessa modalidade de exercício físico em grupos especiais, isto é, sujeitos com condições crônicas, se consolidou a partir de 2018, quando investigamos a quantificação da intensidade dessa modalidade de exercício em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (LAGE *et al.*, 2018 a) e mulheres com síndrome da fibromialgia (SFM) (RIBEIRO *et al.*, 2018). Passamos a investigar então os efeitos imediatos e crônicos da VCI em condições crônicas (NEVES *et al.*, 2018; LAGE *et al.*, 2018b; SIMÃO *et al.*, 2019).

Até o momento, somente o nosso grupo de pesquisa possui publicações sobre o efeito imediato do estímulo de VCI em mulheres com SFM (RIBEIRO *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2019). Nesses trabalhos identificamos que uma única sessão de VCI de baixa intensidade e curta duração melhorou o status inflamatório (RIBEIRO *et al.*, 2018) e modulou parâmetros do estresse oxidativo e defesa antioxidante, demonstrando uma maior adaptação a resposta ao estresse em mulheres com SFM (SANTOS *et al.*, 2019).

Considerando os seguintes aspectos: 1) que a SFM é multifatorial, heterogênea e complexa (ALCIATI *et al.*, 2018); 2) que os indivíduos que possuem tal doença apresentam dificuldade e não se beneficiam com a realização de exercícios de intensidade moderada e alta (MASCARENHAS *et al.*, 2020); 3) que a literatura sugere a necessidade de estudos com base metodológica estruturada sobre a modalidade de exercício de VCI (BIDONDE *et al.*, 2017; GIMIGLIANO, 2019); 4) que não há estudos sobre VCI e FM no Brasil, consideramos pertinente a investigação dos efeitos do acúmulo de sessões agudas, ou seja, o treinamento de VCI nas concentrações plasmáticas de BDNF, aspectos clínicos e funcionais na SFM. Desse modo, acreditamos que o presente trabalho contribuirá para elucidar lacunas acerca do tema.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome da Fibromialgia (SFM) é reconhecida como uma condição de saúde complexa e heterogênea na qual há um distúrbio no processamento da dor associado a outras características secundárias (HEYMANN *et al.*, 2010), dentre elas, neuroinflamação (THEOHARIDE *et al.*, 2019), amplificação da sinalização neural impulsionada pela nocicepção (sensibilização central) (WOOLF, 2011; CLAUW *et al.*, 2011), bem como inflamação sistêmica de baixo grau e disfunção muscular (ALCIATI *et al.*, 2018; RIBEIRO *et al.*, 2018; JABLOCHKOVA *et al.*, 2019). Essas alterações centrais e periféricas estão associadas a importantes alterações clínicas, como depressão (NUGRAHA *et al.*, 2012) e distúrbios do sono (NIJS *et al.*, 2017) que podem comprometer os ritmos biológicos, levando a uma diminuição da função física, consequentemente alterando a auto percepção da qualidade de vida.

Não existem biomarcadores sanguíneos confiáveis para o diagnóstico, acompanhamento ou indicador de gravidade da doença (THEOHARIDES *et al.*, 2019). No entanto, estudos apontam alguns possíveis biomarcadores da neuroinflamação, da plasticidade central e periférica que afetam a regulação neuroendócrina da dor e de outros sintomas da doença, por meio de várias vias bioquímicas (CLAUW *et al.*, 2011; BJERSING *et al.*, 2013).

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é um fator neurotrófico expresso por vários tecidos, dentre eles o músculo esquelético, (CHEVREL *et al.*, 2006; MATTHEWS *et al.*, 2009) tanto em condições fisiológicas quanto patológicas (CHEVREL *et al.*, 2006; SCHMITT *et al.*, 2016). Assim, acredita-se que o BDNF está envolvido em processos moleculares centrais e periféricos desempenhando papel importante na neurogênese, neuroplasticidade, regulação de funções metabólicas, como a oxidação lipídica e a captação de glicose (KNAEPEN *et al.*, 2010; NIJS *et al.*, 2014; MAROSI e MATTSON, 2014; FETER *et al.*, 2019; JABLOCHKOVA *et al.*, 2019; SIMÃO *et al.*, 2019).

Estudos demonstram que o exercício físico pode aumentar os níveis circulantes de BDNF em humanos (VEGA *et al.*, 2006; FERRIS *et al.*, 2007). Assim, uma estratégia terapêutica capaz de aumentar as concentrações de BDNF pode ser eficaz no tratamento terapêutico de muitas disfunções musculares e maximizar as melhorias a longo prazo na função cognitiva e na neuroplasticidade (SAKUMA e YAMAGUCHI, 2011; WALSH *et al.*, 2016).

As evidências atuais para a maioria das terapias disponíveis para o tratamento da SFM são limitadas a estudos de baixa qualidade metodológica, sendo necessários mais estudos na área para comprovar a eficácia dos exercícios na SFM (MASCARENHAS *et al.*, 2020).

Apesar de um possível papel na sensibilização dos mecanismos da dor, poucos estudos avaliaram as concentrações circulantes de BDNF após exercícios na SFM (RIBEIRO *et al.*, 2018; JABLOCHKOVA *et al.*, 2019). Em estudo desenvolvido por nosso grupo, o estímulo imediato da VCI promoveu redução nas concentrações de BDNF em pacientes com SFM em comparação a um grupo controle de mulheres saudáveis também expostas ao estímulo (RIBEIRO *et al.*, 2018). Assim, torna-se pertinente investigar o efeito do treinamento de VCI, uma soma de sessões agudas acumuladas, nas concentrações plasmáticas de BDNF, na força muscular dos membros inferiores, capacidade aeróbica, nos sintomas clínicos e qualidade de vida (QV) em mulheres com SFM.

No contexto da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF), a análise de todos esses resultados em conjunto, pode permitir a compreensão adequada da eficácia da intervenção de treinamento de VCI (BIDONDE *et al.*, 2017; GIMIGLIANO, 2019). Além disso, a qualidade da evidência atual sobre o tema, é muito baixa, devido a metodologias de estudo inadequadas e questões relacionadas ao risco de viés (BIDONDE *et al.*, 2017; GIMIGLIANO, 2019). Além disso, é necessário identificar os parâmetros de exercício de VCI ideais para pacientes com dor musculoesquelética crônica (DONG *et al.*, 2019).

Diante do exposto, o objetivo primário desse estudo foi investigar os efeitos do treinamento de VCI nas concentrações plasmáticas de BDNF em mulheres com SFM. Secundariamente, objetivou-se avaliar os efeitos do treinamento de VCI em variáveis clínicas, força muscular dos membros inferiores, capacidade aeróbica e QV de mulheres com SFM. A hipótese levantada foi que o treinamento de VCI, proposto pelo presente trabalho seria eficaz para promover alterações nas concentrações plasmáticas de BDNF, melhora na força muscular dos membros inferiores, capacidade aeróbica, dos sintomas clínicos e da QV de mulheres com SFM.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos do treinamento de VCI comparado com controle nas concentrações plasmáticas do fator neurotrófico derivado do cérebro, variáveis clínicas, força muscular dos membros inferiores, capacidade aeróbica e qualidade de vida de mulheres com SFM.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1. Identificar os efeitos do treinamento de VCI em pacientes com SFM, antes e após 6 semanas de estudo (intervenção ou controle), nas variáveis:

- Concentrações plasmáticas de BDNF;
- Força muscular dos membros inferiores e capacidade aeróbica;
- Impacto da doença (qualidade de vida);
- Dor;
- Qualidade do sono;
- Sintomas depressivos.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Diagnóstico, Classificação e Prevalência da SFM

A SFM é uma síndrome crônica cuja etiopatogenia é multifatorial, heterogênea e complexa. É caracterizada por dor cônica generalizada e está associada a alterações de aspectos físicos, funcionais, emocionais como, distúrbios de sono, fadiga, depressão, baixa qualidade de vida e diminuição da capacidade funcional, gerando custos substanciais e crescentes de saúde (ALCIATI *et al.*, 2018).

Considerando a dificuldade para estabelecer critérios diagnósticos devido à heterogeneidade da síndrome, WOLFE *et al.* (2010) reformularam os critérios, anteriormente descritos em 1990, e passaram a considerar os sintomas apresentados pelos pacientes. Estes autores sugeriram a implementação de uma escala de gravidade dos sintomas como forma de melhor identificar os pacientes com SFM, bem como acompanhá-los longitudinalmente (WOLFE *et al.*, 2010). A definição destes critérios tem implicações importantes, tanto para pesquisa quanto a prática clínica, além disso contribuíram para descrição de dados de prevalência mais fidedignos.

Entre as limitações acerca dos critérios de classificação para o diagnóstico da SFM de 1990 do ACR, cita-se a contagem dos pontos dolorosos, uma vez que é raramente realizada nos serviços de atenção primária à saúde. Assim, médicos em geral não fazem a contagem dos pontos dolorosos. Ainda, quando a contagem dos pontos dolorosos é realizada, em geral é feita de forma incorreta em função da necessidade de treinamento prévio. Conseqüentemente, o diagnóstico da SFM na prática clínica tem sido muitas vezes um diagnóstico baseado nos sintomas. Além disso, considerando que sintomas importantes não foram considerados pelo consenso de 1990, tais como fadiga, sintomas cognitivos e sintomas somáticos em geral, vários diagnósticos podem ter sido desconsiderados ou concluídos erroneamente (WOLFE *et al.*, 2010).

Em 2016 os critérios foram reformulados. Assim, a SFM atualmente pode ser diagnosticada quando os seguintes critérios forem atendidos:

- 1) Dor generalizada, definida como dor presente em pelo menos 4 de 5 regiões.
- 2) Os sintomas estão presentes em um nível semelhante há pelo menos 3 meses.
- 3) Índice de dor generalizado (IDG) ≥ 7 e pontuação da escala de gravidade dos sintomas (GS) ≥ 5 ou IDG de 4–6 e pontuação da GS ≥ 9 .

- 4) Um diagnóstico de SFM é válido independentemente de outros diagnósticos. O diagnóstico de SFM não exclui a presença de outras doenças clinicamente importantes (WOLFE *et al.*, 2016).

Para a pontuação do IDG, entre 0 e 18 pontos, observa-se o número de áreas que o paciente relatou dor ao longo da última semana. Já para a pontuação na escala de GS pontua-se os itens: fadiga, cansaço ao acordar e alterações cognitivas. Para cada um dos três sintomas citados, é indicado o nível de gravidade durante a semana anterior com a seguinte escala:

0 = não há problema,

1 = problemas leves ou moderadas, geralmente leve ou intermitente,

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

3 = severo, grave, problemas perturbam a vida.

Além disso, considerando os sintomas somáticos, há indicação se o paciente apresentar:

0 = sem sintomas

1 = poucos sintomas

2 = um número moderado de sintomas

3 = uma grande quantidade de sintomas

Assim, a pontuação na GS é soma da gravidade dos 3 sintomas (fadiga, cansaço ao acordar, alterações cognitivas), adicionada a pontuação atribuída a gravidade dos sintomas somáticos em geral. A pontuação final varia entre 0 e 12.

Os sintomas somáticos em geral são: dor muscular, síndrome do intestino irritável, fadiga/cansaço, fraqueza, dor de cabeça, dor/cólicas no abdome, dormência/formigamento, tontura, insônia, depressão, constipação, dor no abdome superior, náuseas, nervosismo, dor no peito, visão turva, febre, diarreia, boca seca, coceira, fenômeno de *Reynaud*, urticária/vergões, zumbido nos ouvidos, vômitos, azia, úlceras orais, perda/alteração no paladar, convulsões, olhos secos, falta de ar, perda de apetite, erupção cutânea, sensibilidade ao sol, dificuldade de audição, contusões ocorrem facilmente, perda de cabelo, micção frequente, dor ao urinar e espasmos da bexiga (WOLFE *et al.*, 2010).

Os critérios ainda são modificados e encontram-se em constante análise pela comunidade médica reumatológica. Diante da variabilidade do quadro clínico e inexistência de marcador laboratorial ou exame de imagem característico, o diagnóstico

da SFM é baseado no julgamento clínico. Assim, Heymann e colaboradores (2017) divulgaram novas diretrizes para o diagnóstico da SFM. Essas diretrizes destacam aspectos importantes como:

- O diagnóstico de SFM pode ser feito sem o uso dos critérios ACR 1990; entretanto, sua aplicação junto aos critérios de 2010 aumenta a acurácia diagnóstica.
- A presença da dor difusa é fundamental para o diagnóstico de pacientes com suspeita de SFM.
- Os pontos dolorosos podem ser úteis no diagnóstico da SFM quando avaliados em conjunto com outros distúrbios funcionais contemplados nos critérios de 2010. Sua contagem pode se correlacionar com a intensidade de alguns sintomas, particularmente de estresse emocional.
- Os distúrbios do sono, as alterações de cognição e a fadiga devem ser considerados para o diagnóstico da SFM. Sugere-se considerá-los também na avaliação da gravidade dos pacientes com SFM.
- A SFM não deve ser considerada como diagnóstico de exclusão. Assim, devem ser considerados os diagnósticos diferenciais, como outras síndromes ou doenças com sintomas semelhantes de acordo com as recomendações pelo ACR em 2010.

O diagnóstico da SFM é exclusivamente clínico e eventuais exames subsidiários podem ser solicitados apenas para diagnóstico diferencial. O diagnóstico deve ser confirmado logo ao início do tratamento, para que o paciente possa ter os esclarecimentos necessários. A orientação ao paciente é fator crítico para o controle ideal da SFM (HEYMANN *et al.*, 2010).

A prevalência mundial varia entre os países, dependendo dos critérios diagnósticos adotados (BIDONDE *et al.*, 2017). A literatura aponta aumento da prevalência da SFM mundialmente, sendo identificada entre 0,2 e 6,6% na população mundial. As mulheres são desproporcionalmente mais atingidas, sendo a prevalência entre 2,4 e 6,8% nas mulheres. Destas 0,7 a 11,4% são identificadas em áreas urbanas e 0,1 e 5,2% nas áreas rurais (MARQUES *et al.*, 2017). É o segundo distúrbio reumatológico mais comum, sendo primeiro a osteoartrite (CHINN *et al.*, 2016).

3.2. Possíveis fatores etiológicos e fisiopatologia da SFM

Há diversos aspectos biofisiológicos associados a hipótese da etiopatogenia da SFM. Alguns estudos investigam os aspectos genéticos relacionados a SFM, como polimorfismos de genes específicos relacionados com as vias serotoninérgicas, dopaminérgicas e catecolaminérgicas (PARK *et al.*, 2015; ABLIN *et al.*, 2015). Estudos apontam papel do estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e inflamação como fatores interdependentes na fisiopatologia da SFM (SÁNCHEZ-DOMÍNGUEZ *et al.*, 2015; PERNAMBUCO *et al.*, 2016). Disfunções do sistema nervoso central, distúrbios endócrinos e imunológicos, bem como anormalidades da microcirculação periférica têm sido identificadas em pacientes com SFM, demonstrando que muitos fatores podem interagir na patogênese dessa condição. Pesquisas recentes sugerem que o estresse oxidativo e o óxido nítrico (NO) podem estar diretamente envolvidos na fisiopatologia dessa síndrome; entretanto, o mecanismo pelo qual essa interferência ocorre não está totalmente elucidado (PERNAMBUCO *et al.*, 2016). Atualmente, há um número crescente de trabalhos de pesquisa que demonstram tanto concentrações alteradas de oxidantes resultantes do mecanismo de estresse oxidativo, quanto antioxidantes como, por exemplo, NO entre pacientes com SFM (PERNAMBUCO *et al.*, 2016).

Evidências sustentam o modelo de amplificação central da percepção da dor, que pode ser desenvolvida e mantida por uma variedade de fatores que influenciam os neurotransmissores e desregulação neuro-hormonal (BIDONDE *et al.*, 2017).

A sensibilização central é um termo genérico que pode descrever várias disfunções do sistema nervoso central (SNC) envolvendo vias neurais ascendentes e descendentes, as quais levam a uma resposta aumentada à estimulação mecânica, mediada por amplificação da sinalização do SNC (CHINN *et al.*, 2016).

Acredita-se que a SFM seja um distúrbio do processamento da dor relacionado com alterações na concentração de neurotransmissores centrais envolvidos neste processamento, especialmente substância P, fator de crescimento do nervo e glutamato (CLAUW *et al.*, 2011). A Associação Internacional para Estudos da Dor (IASP) definiu que a dor chamada nociplástica é característica de condições clínicas como a SFM. Essa dor é definida como “dor que surge de uma nocicepção alterada, apesar de não haver evidência clara, ou ameaça, de lesão tecidual real provocando a ativação de nociceptores

periféricos, ou evidência de doença ou lesão no sistema somatossensitivo que cause a dor” (DESANTANA *et al.*, 2020).

Estudos indicam um aumento do BDNF, que pode estar relacionado como uma tentativa de evitar um aumento da sensibilização central (estratégia de proteção do corpo para preservar sua integridade) (CLAUW *et al.*, 2011; NUGRAHA *et al.*, 2012). Evidências indicam que tanto as vias ascendentes quanto as descendentes da dor operam de forma anormal, resultando na amplificação de sinais de dor em função de alterações nas concentrações destes neurotransmissores no líquido cefalorraquidiano e no cérebro (CLAUW *et al.*, 2011).

A associação entre o sistema imune e a SFM também tem sido estudada (ORTEGA *et al.*, 2009). O sistema nervoso e o sistema imunológico utilizam moléculas sinalizadoras comuns intra ou inter sistemas, bem como apresentam transmissores similares que atuam em receptores também presentes nos dois sistemas. Um grupo de moléculas sinalizadoras muito importante são as citocinas, que possuem ampla distribuição de receptores nos sistemas e permite a comunicação entre eles. Interações clínicas desses dois sistemas estão associadas a “resposta a doença”, bem como a dor e a analgesia. Esta “resposta à doença” atribuída às mudanças em citocinas inflamatórias, assemelha-se aos sintomas centrais da SFM e outras síndromes de sensibilidade central, o que sugere associação desses marcadores com a etiopatogenia da doença (ORTEGA *et al.*, 2009).

Estudos demonstram que parece haver um componente neuropático periférico significativo relacionado a doença uma vez que há evidência de redução da densidade da fibra nervosa epidermal. Essa condição está associada à dor, parestesias e disfunção autonômica (MAINK, MAIER e ENAX-KRUMOVA, 2015).

Embora não existam evidências científicas de que a SFM tenha origem ocupacional ou que seja causada por depressão, ansiedade ou outra enfermidade psicogênica, muitas pacientes atribuem o surgimento do quadro clínico às condições de trabalho e/ou distúrbios psicológicos, em particular depressão e ansiedade (REZENDE *et al.*, 2013, RIBEIRO, 2016).

Certamente há um componente hereditário e familiar para o desenvolvimento SFM. Foi demonstrado que o primeiro grau parentes têm um risco oito vezes maior de desenvolver SFM em comparação com a população em geral (CHINN *et al.*, 2016).

Apesar de muitas hipóteses serem exploradas na literatura, não há conclusões sobre a etiopatogenia da SFM, a associação de fatores parece ser a explicação mais pertinente.

3.3 Manifestações clínicas na SFM

Transtornos depressivos são comorbidades psiquiátricas comuns na SFM. As taxas de prevalência variam de 20% a 80%. Além disso, a presença de sintomas depressivos pode estar associado a diminuição do limiar de dor e piora da QV (AGUGLIA *et al.*, 2011). O impacto na QV é significativo, mulheres com SFM apresentam pior QV em comparação com condições com indivíduos com DPOC e artrite reumatoide (CHINN *et al.*, 2016).

Evidências demonstram que pacientes com SFM comparados com indivíduos saudáveis apresentam deficiências de desempenho em testes cognitivos que consideram tomada de decisão e planejamento. A presença de dor é o fator clínico mediador desse comprometimento e também está associado a depressão, ansiedade, fadiga e distúrbio do sono. Além disso, o sobrepeso e a obesidade parecem explicar também as deficiências identificadas nos testes (DE GUEVARA *et al.*, 2018).

Estudo realizado no Brasil identificou que a presença de dor está associada a maior dificuldade para realização das atividades de vida diária (AVD) em indivíduos com SFM. Quanto maior a intensidade dos sintomas depressivos, maior a intensidade dolorosa, dificultando a realização das AVD, pior a percepção de estresse, gerando um impacto negativo na qualidade de vida (HOMANN *et al.*, 2012). Indivíduos que sofrem de dor crônica e que apresentam quadro depressivo, incluindo pacientes com SFM, exibem funcionalidade reduzida quando comparados àqueles que não apresentam depressão (HOMANN *et al.*, 2012).

A dor crônica, depressão e baixa funcionalidade podem afetar relacionamentos interpessoais (incluindo conjugais) e atividades ocupacionais. Considerando que a condição não promove alterações visíveis no corpo, mulheres com SFM em função do ceticismo, tratamento inadequado por profissionais da saúde, negação por parentes e amigos apresentam exacerbação do sofrimento físico e emocional. Assim, os pacientes com SFM podem apresentar alterações no comportamento pró-social ou percepção de apoio social. Estudos demonstram que a satisfação com o apoio social, a participação social e morar com alguém tem efeitos protetores sobre a depressão e outros sintomas em mulheres com SFM (FREITAS *et al.*, 2016; RUSSELL *et al.*, 2018).

O distúrbio do sono apresenta um papel importante na manifestação clínica da SFM e é citado dentre os três principais sintomas da doença. Estudo demonstra que 90%

dos pacientes relatam problemas de sono que incluem insônia, despertares noturnos e sono não reparador. A dor e o sono apresentam relação bidirecional, um afetando ao outro concomitantemente (ÇETIN *et al.*, 2018, CHINN *et al.*, 2016).

Alguns autores consideram o distúrbio do sono como fator causal da SFM, levando a ocorrência de outros sintomas. Assim, defendem que a privação do sono em indivíduos saudáveis pode causar sintomas de SFM, incluindo mialgia e fadiga, sugerindo que a disfunção do sono pode não ser apenas uma consequência da dor, mas também pode estar relacionado a etiopatogenia. Estudos epidemiológicos indicam que a má qualidade do sono é um fator de risco para o desenvolvimento de dor crônica generalizada entre uma população saudável. A privação do sono prejudica as vias descendentes de inibição da dor que são importantes no controle e no enfrentamento da dor. Ensaio clínicos de terapias farmacológicas e não farmacológicas demonstraram que a melhora da qualidade do sono pode reduzir a dor e a fadiga, reforçando ainda mais a hipótese de que a disfunção do sono é um estímulo patogênico da SFM, no entanto este ainda é uma assunto em debate (CHOY, 2015).

Analisando os dados da literatura em conjunto é possível inferir que os sintomas da SFM coexistem. Devido a heterogeneidade da doença não é possível identificar a origem dos sintomas. Além disso, esses sintomas estão associados podendo um desencadear outro. Dessa forma, o estudo de modalidades de tratamento é extremamente importante afim de minimizar a sintomatologia e permitir a melhoria da qualidade de vida dessa população.

3.4 SFM e as variáveis funcionais

A sintomatologia da SFM inclui rigidez muscular, fadiga, redução da capacidade física e de trabalho. Devido a esses sintomas pacientes com SFM têm função física reduzida e procuram serviços de saúde com frequência. Normalmente esses pacientes se recusam a praticar atividades físicas intensas devido a dor e cansaço (LATORRE-ROMÁN *et al.*, 2014). A SFM está associada a diminuição da aptidão física, da força, resistência, equilíbrio, flexibilidade e aumento do risco de queda (COLLADO-MATEO *et al.*, 2017). Portanto, pacientes com SFM apresentam dificuldades na realização de AVD, como caminhar, levantar e carregar objetos, trabalhar com os braços e as mãos acima da cabeça, o que contribui para uma redução na QV (LATORRE-ROMÁN *et al.*, 2014; COLLADO-MATEO *et al.*, 2017).

Estudos demonstram que pacientes com SFM apresentam nível de função física inferior comparados com pessoas assintomáticas, sendo o nível de função física semelhante a idosos (PANTON *et al.*, 2006; LATORRE-ROMÁN *et al.*, 2014). Desse modo, torna-se extremamente relevante definir testes de capacidade funcional que sejam capazes de avaliar essa população para descrever e acompanhar a função física desses pacientes. Estudos demonstram que o teste de caminhada de 6 minutos (TC6') é uma ferramenta complementar no exame clínico de pacientes com SFM (MANNERKORPI *et al.*, 2006; LATORRE-ROMÁN *et al.*, 2014). Em pacientes com SFM, as variáveis de função cardiorrespiratória, percepção subjetiva de esforço (PSE), algumas variáveis cinemáticas da marcha como velocidade, cadência e comprimento da passada são alteradas quando comparadas com grupo controle de indivíduos assintomáticos. Estudo comparou resultados do TC6' em mulheres com SFM, com valores normativos (RIKLI e JONES, 1999) e demonstram que pacientes com SFM têm um nível de capacidade aeróbia semelhante ao de mulheres saudáveis de 80 a 89 anos (percentil 50). Esta descoberta destaca a deficiência de capacidade aeróbia precoce de pacientes com SFM (LATORRE-ROMÁN *et al.*, 2014).

A velocidade da marcha é um importante preditor da função física, está relacionada ao risco de queda e declínio cognitivo. Mulheres com SFM apresentam redução dessa variável, bem como de outros parâmetros cinemáticos como comprimento da passada e cadência. Esses parâmetros reduzidos podem ser atribuídos a dor no corpo, que leva a bradicinesia e recrutamento muscular alterado. Esses sintomas, associados ao sobrepeso, fraqueza muscular levam ao sedentarismo e conseqüentemente a redução da QV (LATORRE-ROMÁN *et al.*, 2014).

A literatura demonstra que há associação entre o TC6' com a sintomatologia, QV e estratégias de enfrentamento em mulheres com SFM; dessa forma, o TC6' pode ser utilizado como uma ferramenta adicional no planejamento da avaliação, tratamento e monitoramento de pacientes com a síndrome (CARBONELL-BAEZA *et al.*, 2013).

Outro teste funcional importante utilizado em pacientes com SFM é o teste de sentar e levantar da cadeira que está relacionado ao impacto físico da SFM e dos níveis de dor. A literatura demonstra que é um dos os testes físicos mais eficazes para discriminar a presença ou ausência da SFM e a gravidade dos sintomas associados (APARICIO *et al.*, 2013; APARICIO *et al.*, 2015; COLLADO-MATEO *et al.*, 2017).

Estudo que avaliou o desempenho cinemático do teste de sentar e levantar da cadeira durante 30 segundos, identificou aumento da duração de duas fases em mulheres

com SFM comparadas com mulheres assintomáticas. Especificamente, a duração da fase *sit-to-stand* (que começa com o indivíduo está sentado e termina quando ele alcança a posição de pé) e a fase de impulso (que começa quando as nádegas entram em contato com o assento e termina quando as nádegas perdem contato com o assento) foi significativamente maior ao longo de 30 segundos no grupo de mulheres com SFM. As mesmas fases foram mais estáveis no grupo controle, composto por mulheres assintomáticas (COLLADO-MATEO *et al.*, 2017).

Desse modo, os resultados de testes físicos como o TC6' e o teste sentar e levantar podem permitir a escolha de técnicas de reabilitação e exercícios adequados para melhorar a força muscular dos membros inferiores e capacidade aeróbica de mulheres com SFM.

3.5 O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), manifestações clínicas da SFM e o exercício

A proteína endógena fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é um membro da família de neurotrofinas de fatores de crescimento envolvidos na sobrevivência neural e na plasticidade sináptica do SNC e sistema nervoso periférico (SNP) (SCHMITT *et al.*, 2016). Esta neurotrofina está intimamente ligada a processos moleculares centrais e periféricos do metabolismo da energia e homeostase associadas com a indução de uma cascata de efeitos neurotróficos e neuroprotetores (KNAEPEN *et al.*, 2016).

A literatura demonstra a expressão das neurotrofinas em inúmeras populações celulares, por meio de múltiplos sistemas de tecidos. Destas populações, músculo esquelético é de particular interesse, porque age como uma fonte abundante de suporte neurotrófico em todo o desenvolvimento do organismo. Além disso, o músculo esquelético expressa vários receptores de neurotrofina, fornecendo a base para sinalização de neurotrofina no compartimento muscular (SAKUMA e YAMAGUCHI, 2011). Especula-se o papel do BDNF como uma miocina (YU *et al.*, 2017) envolvida em processos moleculares centrais e periféricos de metabolismo energético e homeostase, diferenciação neuronal e plasticidade sináptica (KNAEPEN *et al.*, 2010; NIJS *et al.*, 2014; JABLOCHKOVA *et al.*, 2019; SIMÃO *et al.*, 2019). Além de desempenhar um papel crítico na modulação do desenvolvimento neuronal, sobrevivência e plasticidade sináptica, esta proteína tem um efeito fundamental na melhoria da função cognitiva principalmente através da neurogênese e proteção contra doenças, como a depressão (YU

e CHEN, 2011; FETER *et al.*, 2019). É importante ressaltar que o BDNF pode atravessar a barreira hematoencefálica de maneira bidirecional (PAN *et al.*, 1998) e pode ser medido periféricamente no soro e no plasma. Essa característica faz com que a ação do BDNF se estenda para além do cérebro, pois também está envolvido na regulação de funções metabólicas, como a oxidação lipídica e a captação de glicose (MAROSI e MATTSON, 2014 e FETER *et al.*, 2019).

Existem evidências de que a expressão do BDNF é diminuída pelo estresse psicológico e que, conseqüentemente, a falta de suporte neurotrófico causa depressão. Além disso, a interrupção dos processos homeostáticos do sono resulta em maior vulnerabilidade ao estresse e está frequentemente associada a transtornos mentais relacionados ao estresse (SCHMITT *et al.*, 2016).

Estudo demonstrou que, o estresse crônico pode induzir uma desregulação do sistema hipotálamo-hipófise-adrenal. Em longo prazo, leva a distúrbios do sono e depressão, bem como à diminuição das concentrações de BDNF, ao passo que o estresse agudo, como a privação de sono, pode ser usado como intervenção terapêutica em alguns pacientes com insônia ou depressão como processo compensatório para normalizar as concentrações de BDNF (SCHMITT *et al.*, 2016).

Considerando que, a atividade física, em particular o exercício agudo e crônico, parecem ser as principais intervenções capazes de desencadear processos por meio dos quais as neurotrofinas medeiam o metabolismo energético e a plasticidade neural (KNAEPAN *et al.* 2010) e que o BDNF parece desempenhar papel importante na aprendizagem, memória, bem como promover adaptações no tecido músculo esquelético (SAKUMA e YAMAGUCHI, 2011), torna-se pertinente avaliar a resposta dessa neurotrofina ao exercício físico em diferentes populações e condições clínicas, principalmente em distúrbios musculares associados a manifestações clínicas e funcionais alteradas, como na SFM.

As concentrações de BDNF podem ser influenciadas por diversos fatores, tais como, amostra de sangue, idade, sexo, estado de saúde, modalidade de exercício físico, duração da intervenção, frequência da sessão, duração e intensidade de exercício físico baseada no consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}). No entanto, o uso de drogas antidepressivas parece não influenciar os benefícios do exercício físico nas concentrações de BDNF (FETER *et al.*, 2019).

Os aspectos do exercício físico que impulsionam a resposta do BDNF são ambíguos. Estudo sugere que o BDNF aumenta de maneira dependente da intensidade

(KNAEPEN *et al.*, 2010), enquanto outros relatam que a duração do exercício físico impulsiona essa resposta (DINOFF *et al.*, 2017). Os efeitos após a interrupção dos exercícios físicos parecem ser curtos. Estudos sugerem que as concentrações retornam aos níveis basais em 30 minutos no soro (YARROW *et al.*, 2010, WALSH *et al.*, 2016) e 60 minutos no plasma (GILDER *et al.*, 2014; WALSH e TSCHAKOVSKY, 2018).

Estudos destaca que o exercício físico agudo aumenta os níveis circulantes de BDNF. Além disso, vários estudos buscam caracterizar esta resposta com o propósito de melhorar a saúde do cérebro (WALSH e TSCHAKOVSKY, 2018). Estudo de revisão recente destaca que os parâmetros ideais de exercício físico para aumentar as concentrações de BDNF são frequência de 2 a 3 vezes por semana, intensidade de pelo menos 65% do VO₂máx, exercícios do tipo treino de intensidade moderada e longa duração (MICT), duração de pelo menos 40 minutos e duração total da intervenção do exercício de pelo menos 13 semanas (FETER *et al.*, 2019).

Existem poucos estudos sobre as concentrações de BDNF na SFM e os resultados são inconclusivos. Embora alguns estudos relatem concentrações basais de BDNF mais elevados na SFM em comparação com indivíduos saudáveis, (JABLOCHKOVA *et al.*, 2019; HAAS *et al.*, 2010; LASKE *et al.*, 2007; SARCHIELLI *et al.*, 2007) outros estudos não encontraram nenhuma diferença (RIBEIRO *et al.*, 2018; RANZOLIN *et al.*, 2016).

Poucos estudos avaliaram o efeito do exercício nas concentrações de BDNF em mulheres com SFM. Jablochkova e colaboradores (2019) não identificaram diferenças nas concentrações dessa neurotrofina após um exercício de resistência progressiva de 15 semanas ou uma intervenção de relaxamento.

Em estudo publicado recentemente por nosso grupo de pesquisa, identificamos um aumento nas concentrações de BDNF em idosas com osteoartrite de joelhos após realização de exercício de VCI, a hipótese sugerida foi uma possível modulação na plasticidade neuromuscular (SIMÃO *et al.*, 2019). Em outro estudo, identificamos que o estímulo imediato de VCI promoveu redução nas concentrações plasmáticas de BDNF em pacientes com SFM em comparação com um grupo controle de mulheres assintomáticas, também expostas ao estímulo (RIBEIRO *et al.*, 2018). Não identificamos estudos que tenham avaliado o efeito do treinamento de VCI nas concentrações de BDNF em mulheres com SFM, desse modo, a investigação torna-se pertinente.

3.6 Tratamento da SFM

O tratamento da SFM ainda não está bem definido na literatura, devido à complexidade e cronicidade da doença. Intervenções farmacológicas e não farmacológicas são utilizadas objetivando melhora clínica. Recomenda-se um programa que associe educação, medicamentos adequados, terapia cognitiva e exercícios. As indicações variam desde exercícios aeróbios, treinamento de força e exercícios de relaxamento (GOLDENBERG *et al.*, 2004; HÄUSER *et al.*, 2010). A literatura destaca a inconsistência das diretrizes que abordam o tema “tratamento da síndrome da fibromialgia”, o que dificulta o estabelecimento de medidas de controle dos sintomas (ALVAREZ-GALLARDO *et al.*, 2019).

Pacientes com SFM buscam terapia analgésicas e procuram os serviços médicos e de diagnóstico com maior frequência que a população normal. Nos Estados Unidos (EUA) há uma estimativa de que o gasto anual de um paciente fibromiálgico é de US\$ 9.573,00, representando um gasto 3 a 5 vezes maior do que a população em geral (ANNEMANS *et al.*, 2008; HEYMANN *et al.*, 2010).

O Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia publicado em 2010 destaca que a estratégia para o tratamento ideal da SFM requer uma abordagem multidisciplinar com a combinação de modalidades de tratamentos não farmacológicos e farmacológicos. Sugerem que o tratamento seja elaborado, em discussão com o paciente, de acordo com a intensidade da sua dor, funcionalidade e suas características, sendo importante também levar em consideração suas questões biopsicossociais e culturais (HEYMANN *et al.*, 2010).

O tratamento farmacológico é extremamente controverso e a qualidade de evidências baixa dificulta a determinação de uma conduta ideal por parte dos médicos (ALVAREZ-GALLARDO *et al.*, 2019). Existem várias diretrizes de tratamento farmacológico baseadas em evidências para SFM apresentadas pela *American Pain Society* (APS) e a *European League Against Rheumatism* (EULAR), assim como diretrizes no Canadá, Espanha e Alemanha. Todas recomendam abordagens farmacológicas comuns, que inclui quatro classes amplas de drogas: drogas antiepilépticas, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos de recaptção da serotonina e inibidores da recaptção da serotonina-norepinefrina. Outras drogas incluem relaxantes musculares, antagonistas do receptor 5-HT₃, agonistas dopaminérgicos e antioxidantes. No entanto, apenas *pregabalina*, *duloxetina*, e *milnaciprano* foram

aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) nos EUA para o tratamento da SFM (CHINN *et al.*, 2016). No Brasil, o Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia destaca a listagem de drogas comprovadamente recomendadas para uso em pacientes com SFM (HEYMANN *et al.*, 2010).

A qualidade de evidências de programas de intervenção com exercícios na SFM também é baixa. Isso se deve principalmente a descrições incompletas de intervenções por meio de exercícios e adesão (ÁLVAREZ-GALLARDO *et al.*, 2018).

A *American College of Sports Medicine* (ACMS) publicou em 2014 as diretrizes para prescrição de exercícios para indivíduos SFM (PESCATELLO *et al.*, 2014). Nesse documento constam especificidades sobre exercícios aeróbicos, resistidos e exercícios de flexibilidade. Os exercícios aeróbicos são recomendados de dois a três dias por semana inicialmente, progredindo para três a quatro dias por semana. A intensidade inicial do exercício deve ser baixa (isto é, $\leq 30\%$ do VO_2 máximo ou da FC Máxima). A progressão da intensidade deve aumentar para $<60\%$ do VO_2 máximo ou da FC Máxima. A duração deve ser de pelo menos 10 minutos com um total acumulado de tempo de exercício de pelo menos 30 minutos por dia, progredindo para 60 minutos por dia. O exercício deve ser aeróbico de baixo impacto, sem peso (ex. aquáticos, ciclismo, caminhada) (PESCATELLO *et al.*, 2014).

Quanto aos exercícios resistidos abordam a força e potência muscular. Os exercícios de *endurance* devem ser realizados em uma frequência de dois a três dias por semana a uma intensidade de 50-80% da capacidade máxima dos indivíduos, definida pelo teste de uma repetição máxima. No entanto, a intensidade pode ser reduzida a um nível sem dor, se necessário. Os exercícios de força muscular devem ser realizados em 2 a 3 séries de 3 a 5 repetições por grupo muscular. Recomenda-se um número semelhante de séries para exercícios resistidos, embora com um maior número de repetições (isto é, 10 a 20 repetições). Faixas elásticas, pesos (halter, caneleira ou máquinas) podem ser utilizados (PESCATELLO *et al.*, 2014).

Os exercícios de flexibilidade não foram considerados uma modalidade de treinamento em pacientes com SFM. Embora seja considerado um componente importante em um programa de treinamento físico, não há evidências que demonstrem que o alongamento alivia os sintomas da SFM. Por outro lado, intervenções alternativas de exercício (ou seja, tai-chi, yoga e pilates) não estão contemplados nas recomendações da ACMS (PESCATELLO *et al.*, 2014).

Revisão bibliográfica atual demonstrou que as recomendações da ACMS destacadas acima não são seguidas na maioria dos estudos randomizados controlados (RCT) em um ou mais aspectos, incluindo frequência, tempo, intensidade, séries, repetições e tipo de exercício. A falta de detalhes fornecidos sobre a intervenção por meio do exercício e a intensidade é um fator importante que limita capacidade de avaliar os benefícios terapêuticos de um programa de exercícios (ÁLVAREZ-GALLARDO *et al.*, 2019).

A heterogeneidade das manifestações da SFM e a imprecisão no conhecimento dos mecanismos patogênicos estão associados dificuldade de definição de um plano de tratamento. Embora a doença seja crônica, muitos autores estabelecem uma relação de melhorias sintomáticas em pacientes que praticam exercícios físicos regularmente. No entanto, para que seja realmente eficaz é necessário cuidado quanto a prescrição e controle. A intensidade deve ser o suficiente para induzir os efeitos terapêuticos mas, não tão alta a ponto de ser prejudicial e exacerbe os sintomas (CORRALES e OREA, 2008).

Exercício de vibração de corpo inteiro é uma modalidade de tratamento que parece ser benéfico para tratar pacientes com dor musculoesquelética crônica. A VCI pode influenciar mecanismos centrais, reorganização cortical e atividades nociceptivas de segunda ordem, reduzindo assim a dor (DONG *et al.*, 2019).

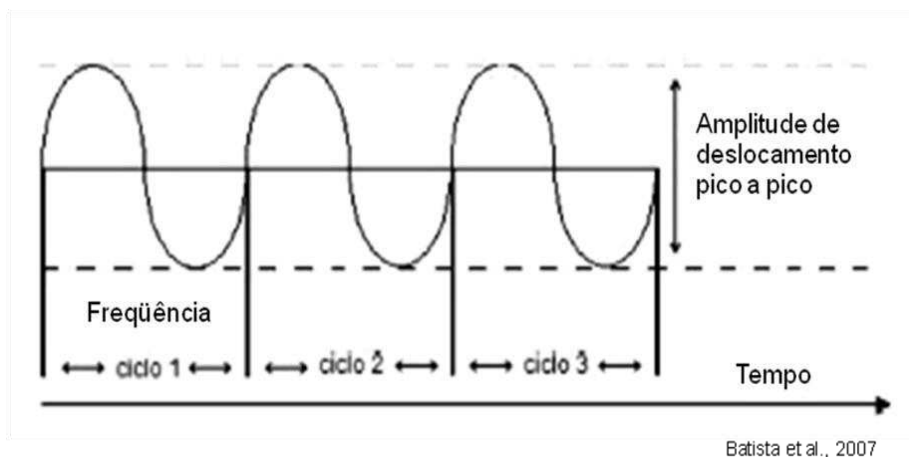
3.7 Vibração de corpo inteiro

O exercício de vibração, no sentido físico, é uma oscilação forçada, onde a energia é transferida de um dispositivo atuador (o dispositivo de vibração) para um ressonador (o corpo humano, ou partes dele) (RITTWEGGER *et al.*, 2010). O indivíduo posiciona-se em sobre uma plataforma que promove uma vibração sinusoidal a uma frequência e amplitude estabelecida. Estes estímulos mecânicos são transmitidos ao corpo estimulando os receptores sensoriais, mais provavelmente os fusos musculares, conduzindo a uma maior ativação dos motoneurônios alfa e iniciando contrações musculares comparáveis ao “reflexo vibratório tônico” (DELECLUSE *et al.*, 2003; BOGAERTS *et al.*, 2007). A vibração é uma oscilação mecânica, isto é, uma alteração periódica de força, deslocamento e aceleração ao longo do tempo (RITTWEGGER *et al.*, 2010).

As variáveis biomecânicas que determinam sua intensidade são a frequência e amplitude. A extensão do movimento oscilatório determina a amplitude (deslocamento de pico a pico, em mm) da vibração. A taxa de repetição dos ciclos de oscilação determina a frequência da vibração (medida em Hz) (CARDINALE e WAKELING, 2005). Os

parâmetros frequência e amplitude podem ser modulados e resultam na aceleração, que define a intensidade do estímulo vibratório. Sua magnitude é relatada em metros por segundo ao quadrado ($m.s^{-2}$), em número de vezes que excede a aceleração da gravidade (g) ou no valor de aceleração máxima (A_{max}). Desse modo, a aceleração representa a intensidade do estímulo durante o exercício (BATISTA *et al.*, 2007; RITTWEGER, 2010) (Figura 1).

Figura 1 - Movimento oscilatório produzido pelas plataformas vibratórias.



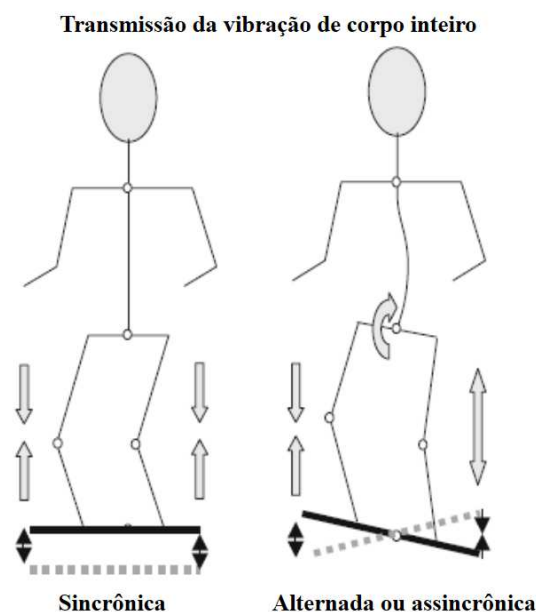
Fonte: Batista *et al.*, 2007

Por definição, A_{max} refere-se à taxa de mudança no pico de velocidade da base da plataforma vibratória. A relação da A_{max} com frequência e deslocamento pico-a-pico é mostrada pela equação seguinte: $A_{max}: a (2\pi f)^2$, em que o “a” representa o deslocamento pico-a-pico e “f” representa a frequência de vibração, respectivamente (LORENZEN *et al.*, 2008). Além da amplitude, frequência e aceleração, o tempo de exercício e o tempo de descanso entre as séries também são variáveis importantes e determinantes para resultados do estímulo de VCI.

Dispositivos de exercício de VCI fornecem vibrações em uma faixa de frequências (15-60 Hz) e deslocamentos de, 1 mm a 10 mm. A aceleração pode chegar a 15 g. Considerando as inúmeras combinações de amplitudes e frequências possíveis com a tecnologia atual, existe uma grande variedade de protocolos VCI que podem ser utilizados em humanos (CARDINALE e WAKELING, 2005). Além disso, existem diferentes tipos de plataformas vibratórias. Quanto ao tipo de transferência de energia, as oscilações podem ser verticais ou alternadas. Em uma a transferência é realizada para ambos os pés de maneira sincrônica (vertical) a outra funciona com alternância de lados,

de modo que hora o pé direito está mais elevado, hora o esquerdo e vice-versa (alternada) (RITTWEGER, 2009) (Figura 2). Estudo demonstra que o modo de vibração alternado promove movimentos de rotação em torno do quadril e articulação lombo sacral (ABERCROMBY *et al.*, 2007). Atualmente há grande variedade de modelos comerciais; no entanto, a maioria dos estudos científicos avalia a aplicação do estímulo por meio de plataformas que promovem vibrações verticais e alternadas.

Figura 2 - Dois tipos de transferência de energia dependentes das oscilações produzidas pelos equipamentos de vibração de corpo inteiro.



Fonte: Adaptado de Rittweger, 2009

O corpo depende de uma variedade de estruturas e mecanismos para regular a transmissibilidade das vibrações através do corpo, incluindo: osso, cartilagem, fluidos sinoviais, tecidos moles, cinemática articular e atividade muscular. Mudanças na cinemática das articulações e na atividade muscular podem ser controlados em uma escala de tempo curta e são usados pelo corpo para mudar sua resposta às forças vibratórias externas (CARDINALE e WAKELING, 2005).

Um corpo rígido fixado sobre a plataforma vibratória (PV), segue a trajetória sinusoidal imposta pelo atuador (PV). Obviamente os corpos humanos não são rígidos à ação da gravidade sobre o corpo. Os músculos e tendões agem como elementos de mola que armazenam e liberam energia mecânica. Ocorre uma compressão durante o movimento ascendente da vibração e expansão durante o movimento descendente. O

ressonador (corpo) pode acumular energia mecânica quando a frequência do atuador (PV) coincide com a frequência do ressonador. Este acúmulo de energia pode conduzir a uma situação em que a amplitude de vibração é maior no ressonador (corpo) que no atuador (PV). A amplificação da amplitude de vibração implica em um aumento das formas internas dentro do ressonador podendo causar destruição, fenômeno chamado catástrofe ressonante (RITTWEGGER, 2009). É importante ressaltar que essa amplificação da amplitude de vibração só ocorre se houver pouco amortecimento, quando as forças geradas excederem a resistência estrutural do ressonador. Os músculos têm propriedade de amortecimento, no entanto, qualquer amortecimento mecânico conduz a absorção de energia gerando calor. Uma vez que a transmissibilidade da vibração depende da rigidez musculoesquelética e de amortecimento, a frequência de ressonância aumenta com a extensão dos membros. Uma postura adequada, ou seja, com algum grau de flexão das articulações atua minimizando a ocorrência do fenômeno catástrofe ressonante (RITTWEGGER, 2009) e evita vibração desagradável da cabeça e do troco, além de fornecer posição firme sobre a plataforma (RIBEIRO, 2016).

Em estudo realizado por nosso grupo identificamos que quanto maior a angulação de flexão de joelhos (90° comparado a 60°) maior a ativação muscular (vasto lateral), tanto para agachamento associado a VCI, quanto para o agachamento isométrico sem VCI. Assim, a adição de VCI ao exercício de agachamento não produziu diferença significativa na ativação muscular para ambas as condições 60° e 90° de flexão de joelhos. A interação entre os diferentes ângulos de flexão do joelho e adição de VCI na atividade EMG não foi significativa (AVELAR *et al.*, 2013). Dessa forma, consideramos indissociável a realização o exercício de VCI com algum grau de flexão da articulação, mas especificamente do joelho, por meio do agachamento, que é o movimento mais utilizado nos nossos estudos.

Os mecanismos relacionados aos efeitos produzidos pela VCI ainda não estão totalmente esclarecidos, mas poderiam ser atribuídos aos seguintes fatores como redução da percepção de dor, uma vez que, a vibração afeta a descarga de aferência de mecanorreceptores de adaptação rápida e fusos musculares (RITTWEGGER *et al.*, 2010).

Efeitos nocivos de exposição à vibração frequentemente são associados a atividades laborais. A vibração é reconhecida como um risco industrial. Exposições prolongadas podem induzir a lesões vasculares e neurológicas. Baseado nisto, vários países já estabeleceram limites legais para a exposição à vibração (BROOKE-WAVELL e MANSFIELD, 2009). Portanto, os protocolos de exercícios associados à VCI visam

maximizar os benefícios e reduzir os potenciais efeitos adversos secundários (RIBEIRO, 2016).

O treinamento de VCI tem sido recomendado como uma eficiente alternativa para promover aumento na força, potência e flexibilidade dos músculos (ALAM *et al.*, 2018), melhora da densidade mineral óssea (DMO) de mulheres pós-menopáusicas (DIONELLO *et al.*, 2016). Os benefícios desta modalidade de exercício podem ser adquiridos por indivíduos saudáveis e com disfunções clínicas (SANTOS FILHO *et al.*, 2015). A literatura demonstra que sedentários e idosos com ativação muscular prejudicada são aqueles que mais se beneficiam o treinamento VCI (CARDINALE e WAKELING, 2005). Estudo de revisão demonstrou claramente que os exercícios em PV são seguros, viáveis e bem tolerados por pacientes com diferentes distúrbios, além disso são menos cansativos e menos demorados do que um protocolo de fortalecimento muscular padrão (STANIA *et al.*, 2016).

3.8 O uso da vibração de corpo inteiro na SFM

Alguns trabalhos demonstram o efeito benéfico do uso de VCI em indivíduos com SFM em aspectos como: melhora da dor e fadiga (ALENTORN-GELI *et al.*, 2008), do estado de saúde, função física e qualidade de vida (OLIVARES *et al.*, 2011; SAÑUDO *et al.*, 2013 e 2010), do equilíbrio (ADSUAR *et al.*, 2012; SAÑUDO *et al.*, 2012 e 2013), da força muscular (SAÑUDO *et al.*, 2010), melhora do status inflamatório (RIBEIRO *et al.*, 2018) e modulação de parâmetros do estresse oxidativo e defesa antioxidante (SANTOS *et al.*, 2019). Estudos sobre VCI e SFM diferem em aspectos importantes como, o tipo de vibração (vertical ou alternada), o tipo de terapia (vibração ou exercício associado a vibração) e o protocolo de vibração (frequência, amplitude, tempo das séries, intervalo de repouso e duração). Não foram identificados na literatura estudos que investigaram os efeitos do treinamento de VCI nas concentrações de marcador neurotrófico, parâmetros clínicos (como sono e depressão) e funcionais em mulheres com SFM.

Revisão de literatura recente demonstra que a qualidade geral de evidência é muito baixa para estudos que avaliam o efeito do estímulo de VCI em pacientes com dor crônica. Evidências sugerem efeitos positivos do uso da VCI na dor musculoesquelética crônica, o estímulo por longos períodos parece ser especialmente benéfico. No entanto, a VCI não alivia significativamente a dor musculoesquelética crônica em comparação com o

tratamento tradicional. Portanto, é incerto se a VCI sozinha, adicionada à exercícios físicos ou com diferentes parâmetros pode ser benéfica em termos de qualidade de vida e funcionalidade em mulheres com SFM. Assim, novos estudos na área são relevantes (DONG *et al.*, 2019).

3.8.1 O efeito imediato da vibração de corpo inteiro em pacientes com SFM

Apenas dois estudos avaliaram o efeito imediato do estímulo de vibração de corpo inteiro em mulheres com SFM (RIBEIRO *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2019). Esses trabalhos foram desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa. Assim, identificamos que uma única sessão de VCI de baixa intensidade e curta duração melhorou o status inflamatório (RIBEIRO *et al.*, 2018) e modulou parâmetros do estresse oxidativo e defesa antioxidante, demonstrando uma maior adaptação a resposta ao estresse em mulheres com SFM (SANTOS *et al.*, 2019).

Nesses trabalhos propusemos o exercício de VCI em modelo de plataforma que promove oscilação mecânica vertical. O exercício de VCI foi realizado associado ao agachamento dinâmico sobre a plataforma. Os parâmetros de vibração utilizados foram frequência de 40 Hz, 4 mm de amplitude, 8 séries de 40 segundos com 40 segundos de repouso entre as séries. As pacientes realizaram agachamento dinâmico entre 10 e 60° de flexão de joelhos, permanecendo em isometria durante 3 segundos em cada posição. Durante todo o procedimento experimental foi mensurado o consumo de oxigênio. Coleta sanguínea foi realizada antes e imediatamente após o exercício para avaliação dos biomarcadores inflamatórios.

Identificamos que o estímulo vibratório promoveu aumento do consumo de oxigênio e da frequência cardíaca em ambos os grupos (mulheres com SFM e mulheres assintomáticas, pareadas por idade e variáveis antropométricas) de maneira similar; no entanto, foi considerado de intensidade leve de acordo com as recomendações do ACMS e *American Heart Association* (AHA) (GARBER *et al.*, 2011; NELSON *et al.*, 2007). Houve aumento adicional de apenas 1 equivalente metabólico (MET) ($3 \text{ mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) comparado com o estado basal em ambos os grupos (RIBEIRO *et al.*, 2018).

A partir desses trabalhos, nosso grupo continua investigando os efeitos do exercício de VCI em outras variáveis em mulheres com SFM. Além disso, surgiu a necessidade de avaliar os efeitos do acúmulo de sessões agudas, ou seja, o treinamento de vibração de corpo inteiro em aspectos relacionados com a SFM.

3.8.2 O efeito crônico da vibração de corpo inteiro em pacientes com SFM

Estudos demonstram que a VCI promove a redução da dor em várias populações clínicas, como idosos com osteoartrite de joelhos (SIMÃO *et al.*, 2012), idosos com osteoporose e dor lombar (IWAMOTO, 2005), indivíduos com lombalgia crônica idiopática (POZO-CRUZ, 2011) e pacientes com neuropatia periférica (KESSLER, 2013). Dentre os mecanismos propostos para explicar a redução da dor nessas populações, destaca-se a teoria da comporta da dor. Essa teoria sugere que, a ativação de mecanorreceptores e fibras de transmissão competem com a atividade nociceptiva periférica e central no corno dorsal da medula espinal, resultando em redução da atividade nociceptiva e conseqüentemente diminuição da percepção da dor. O exercício de VCI pode levar a uma redução da dor através da inibição pré-sináptica das funções nociceptivas e neurônios motores (BIDONDE *et al.*, 2017). A VCI também parece reduzir a excitação de neurônios motores centrais uma vez que reduz o reflexo de Hofmann em adultos saudáveis (KIPP, 2011). Outra possível explicação para a redução da dor após o estímulo de VCI é a redução das concentrações de biomarcadores inflamatórios como o cortisol (CARDINALE, 2010) e redução das concentrações dos receptores solúveis do fator de necrose tumoral, sTNFR1 e sTNFR2 (SIMÃO *et al.*, 2012). Outros autores propõem que o alívio da dor pela terapia vibratória pode ser resultado de mecanismos centrais como inibição endógena da propriocepção e ou reorganização cortical que ocorre durante a reabilitação (BIDONDE *et al.*, 2017).

Revisão sistemática avaliou os benefícios e malefícios da VCI em pacientes com SFM. Os resultados demonstraram que ainda há poucos estudos sobre o uso de VCI nessa população. Após extensa pesquisa bibliográfica foram encontrados apenas quatro ensaios clínicos randomizados, conduzidos em um mesmo país, que incluía apenas participantes do sexo feminino de meia idade. Os autores relataram que, considerando as incertezas que cercam as evidências atualmente disponíveis, o número reduzido de estudos, amostras pequenas e falta de relatos quanto a critérios de inclusão, torna-se difícil comentar sobre benefícios e malefícios do treinamento de vibração de corpo inteiro em pacientes com SFM (BIDONDE *et al.*, 2017).

Todos os trabalhos identificados na literatura com o tema SFM e vibração de corpo inteiro avaliaram o efeito da VCI associado a outros exercícios físicos, como

exercício aeróbico. Desse modo, não está claro o efeito do treinamento de VCI isolado em mulheres com SFM (BIDONDE *et al.*, 2017).

Dentre os sete trabalhos que realizaram ensaios clínicos experimentais identificados na literatura, 5 avaliaram o efeito de 6 semanas de treinamento de vibração (ALENTORN-GELI *et al.*, 2008; ALENTORN-GELI *et al.*, 2009; SAÑUDO *et al.*, 2010; SAÑUDO *et al.*, 2012; SAÑUDO *et al.*, 2013) e 2 avaliaram por 12 semanas (GUSI *et al.*, 2010; OLIVARES *et al.*, 2011; ADSUAR *et al.*, 2012). Dois estudos utilizaram em seus protocolos frequência semanal de 2 vezes por semana (ALENTORN-GELI *et al.*, 2008; ALENTORN-GELI *et al.*, 2009), três estudos apresentaram frequência de 5 vezes por semana, sendo 2 sessões de exercícios variados e 3 sessões de exercício de VCI (SAÑUDO *et al.*, 2010; SAÑUDO *et al.*, 2012; SAÑUDO *et al.*, 2013) e três estudos realizaram 3 sessões por semana (GUSI *et al.*, 2010; OLIVARES *et al.*, 2011; ADSUAR *et al.*, 2012). Os estudos também diferiram quanto ao tipo de plataforma utilizada e consequentemente o tipo de onda vibratória transmitida, sendo dois estudos utilizaram plataforma vertical e os parâmetros 30Hz de frequência e 2mm de amplitude (ALENTORN-GELI *et al.*, 2008; ALENTORN-GELI *et al.*, 2009); três estudos utilizaram plataforma alternada e os parâmetros 20Hz de frequência e 3mm de amplitude, e outros 3 estudos utilizaram plataforma antero-posterior e os parâmetros 12Hz de frequência e 3mm de amplitude (GUSI *et al.*, 2010; OLIVARES *et al.*, 2011; ADSUAR *et al.*, 2012).

Considerado as diferenças metodológicas entre os estudos e a necessidade de identificar os resultados em outras variáveis clínicas e funcionais, novos estudos são necessários.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Tratou-se de um ensaio clínico randomizado e controlado. Todas as etapas ocorreram na Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM, Diamantina/Minas Gerais, Brasil). Sendo algumas avaliações e protocolo de treinamento realizados na sala de fisioterapia do campus 1, e demais avaliações foram realizadas no Laboratório de Fisiologia do exercício (LAFIEX) no campus JK.

4.2 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFVJM (protocolo n. 2.057.949) (ANEXO I) e registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (RBR-38nbbx). O estudo foi conduzido de acordo com a Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Todas as pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A), prévia à participação na pesquisa. Este trabalho segue listas de verificação para ensaios clínicos randomizados e controlados - *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) e *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials* (SPIRIT).

4.3 População e amostra

Mulheres com SFM foram recrutadas por meio da lista de espera da clínica escola de fisioterapia da UFVJM, por meio de cartazes afixados na instituição e voluntárias que participaram de estudo anterior desenvolvido pelo grupo, foram novamente convidadas para participarem desse novo projeto. O recrutamento ocorreu de junho de 2017 a junho de 2018.

4.4 Critérios de Inclusão

Para participar dessa pesquisa as pacientes deveriam se enquadrar nos seguintes critérios de inclusão: ser do sexo feminino, apresentar diagnóstico de SFM confirmado por médico reumatologista, ter idade entre 50 a 60 anos, quanto a fase do climatério, as voluntárias deveriam estar no período de perimenopausa em diante. A perimenopausa é o período de tempo com intervalo de 2 a 8 anos que antecede a menopausa, quando não se verifica ainda um período de amenorreia que atinja 12 meses consecutivos. Entretanto,

os ciclos são irregulares e menores, aumentando o número de dias entre menstruações (SERRÃO, 2008).

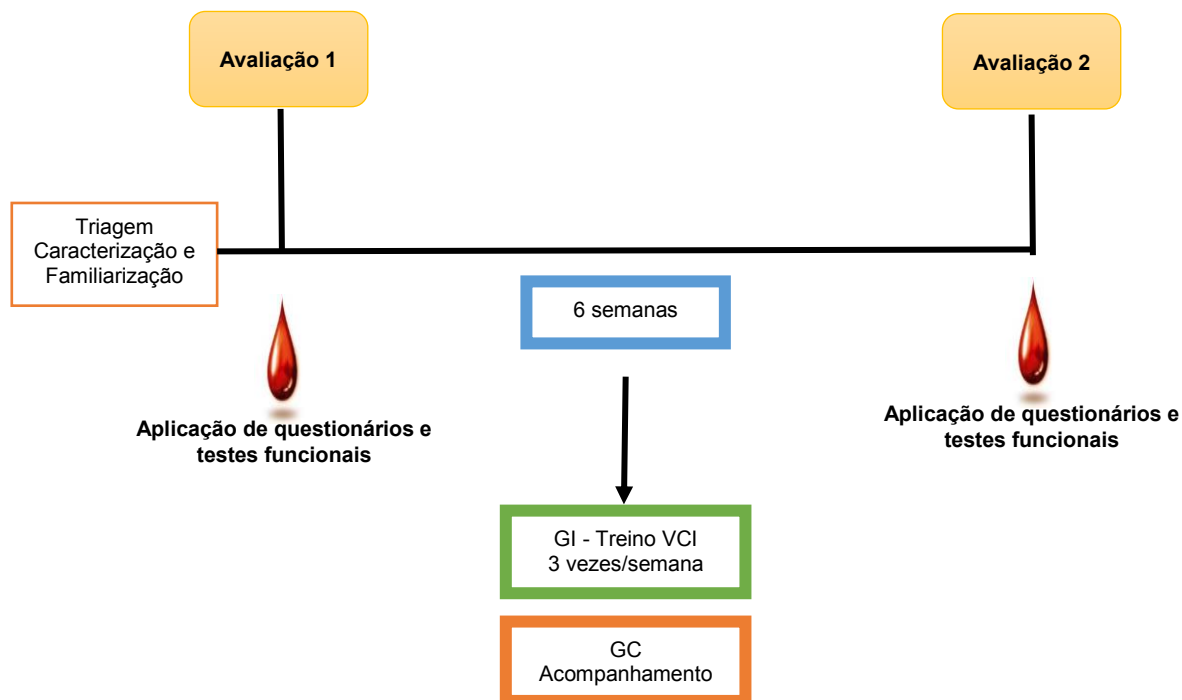
Além disso, também foram considerados critérios de inclusão, pacientes com autorrelato de sedentarismo, que não haviam participado de nenhum programa de exercícios nos 24 meses que antecederam a avaliação inicial da pesquisa, não eram fumantes e não faziam consumo de álcool.

4.5 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram: apresentar qualquer doença concomitante que pudesse ser exacerbada pela atividade física, doenças inflamatórias, estar em acompanhamento com psiquiatra e/ou psicólogo, realizar atividade física mais de duas vezes por semana, fazer uso de medicação imunossupressora oral ou tópica (corticosteroides). Além disso, também consideramos critérios de exclusão para participação na pesquisa, indivíduos que apresentassem qualquer possível contraindicação para o estímulo VCI, como hérnia aguda, acidente vascular cerebral, epilepsia, doenças metabólicas ou neuromusculares, lesões ortopédicas e próteses (AVELAR *et al.*, 2011). Os mesmos requisitos foram aplicados para ambos os grupos.

4.6 Procedimentos

As pacientes potenciais para participarem da pesquisa foram selecionados para verificar a elegibilidade antes da avaliação inicial e da randomização. Inicialmente foi realizada uma triagem por meio de questionamentos sobre hábitos, estilo de vida, medicações em uso, comorbidades, fase do climatério, verificando assim, se as voluntárias se adequavam aos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa. Após a definição e seleção da amostra, as pacientes foram alocadas aleatoriamente (sorteio simples) para um dos grupos: grupo intervenção (GI), que realizou o treinamento de VCI ou grupo controle (GC), que não recebeu a intervenção. As voluntárias sorteadas para participar do GI, compareceram na sala de fisioterapia do campus 1 para familiarização com o estímulo de VCI. Posteriormente foi realizada em um único dia, a avaliação (coleta sanguínea, aplicação de questionários e realização de testes), ao longo das 6 semanas as voluntárias realizaram treinamento de VCI (GI) ou foram acompanhadas (GC) de acordo com a randomização. Após as 6 semanas foram novamente avaliadas, conforme desenho experimental do estudo (figura 3).

Figura 3 - Desenho experimental do estudo

Fonte: Elaborado pela própria pesquisadora, 2020

As pacientes do GC receberam ligações telefônicas semanais dos pesquisadores e foram orientadas a manter a rotina das AVD. O acompanhamento ocorreu para avaliação de possíveis complicações ou mudanças na rotina diária, como presença de exacerbações dos sintomas da doença, início de fisioterapia ou atividade física regular.

Ambos os grupos realizaram as avaliações no início do estudo e o acompanhamento de 6 semanas. No GI, a segunda avaliação foi realizada 48 horas após a última sessão de intervenção para minimizar os efeitos residuais da última sessão de exercícios (ALENTORN-GELI *et al.*, 2008). A maioria das pacientes estava em uso de medicação regularmente e foram orientadas a comparecer no dia da avaliação em jejum de no mínimo 8 horas. Além disso, todas as pacientes se abstiveram da medicação por pelo menos 12 horas antes das avaliações para minimizar possíveis efeitos agudos.

Ao final do estudo, a intervenção foi oferecida às pacientes do GC, de forma a garantir a oportunidade de realizar o tratamento. Além disso, para todas as pacientes do estudo foi oferecida a possibilidade de participação em uma atividade extensionista. Projeto intitulado: Fisioterapia aquática no alívio da dor: intervenção para mulheres com fibromialgia (PIBEX: 317210.1753.302361.19112018).

4.6.1 Sessão de avaliação

No dia anterior a avaliação, as pacientes foram orientadas e evitar a prática de atividades vigorosas e a tentar ter uma boa noite de sono. Em todos os momentos, foram orientadas a utilizarem roupas e calçados confortáveis.

Todas as pacientes do estudo foram orientadas a comparecer na sala de fisioterapia no campus 1 da UFVJM para as avaliações individuais. Compareceram no local às 7 horas da manhã, em jejum de pelo menos 8 horas e não fizeram uso de medicamentos que normalmente fazem pela manhã. Foram orientadas a levar a medicação para o local. Logo após a realização da coleta sanguínea, foi oferecido um lanche padronizado e solicitada a ingestão do medicamento.

Inicialmente foram coletados dados pessoais e sócio demográficos na ficha de avaliação, bem como informações sobre o histórico médico completo, medicamentos em uso e hábitos. Foi realizada a coleta sanguínea por profissional especializado e aplicação de questionários. Posteriormente as voluntárias se deslocaram até prédio do Centro Integrado de Pesquisas em Saúde (CIPq saúde), onde foram realizados os testes funcionais e avaliação antropométrica. O peso e a estatura foram medidos em balança mecânica antropométrica com estadiômetro (110 CH, Welmy®, Brasil).

4.6.2 Protocolo de intervenção

O grupo intervenção (GI) participou das sessões de treinamento com estímulo de VCI por 6 semanas, 3 vezes por semana. A familiarização com o estímulo ocorreu após alocação dos grupos. O treinamento consistiu na realização de mini agachamento (partindo de uma extensão semi completa, aproximadamente 10° de flexão de joelhos, até a angulação de 60° de flexão de joelhos) sobre a plataforma vibratória. Para cada voluntária, a angulação de 60° foi mensurada anteriormente à série de exercícios, sendo imposta uma barreira nas nádegas para limitar o grau de flexão de joelhos; portanto, todas as voluntárias realizaram o agachamento a 60° de flexão. Para o controle temporal durante o agachamento, um examinador forneceu estímulo verbal padronizando a duração do tempo de extensão e de flexão de cada repetição de agachamento, sendo 3 segundos para a extensão isométrica e 3 segundos para a flexão isométrica de joelhos na angulação pré-determinada. O examinador orientou também as voluntárias sobre a mecânica corporal,

ou seja, o correto posicionamento dos pés, coluna vertebral, braços e cabeça durante o exercício de agachamento (figura 4).

Figura 4 - Posicionamento adotado pelas voluntárias sobre a plataforma vibratória.



Fonte: Acervo da autora

Foi utilizado o modelo comercial da plataforma vibratória (FitVibe, GymnaUniphy NV, Bilzen, Bélgica). Os parâmetros de estimulação mecânica da vibração foram: frequência de 35 Hz - 40 Hz, amplitude 4mm, aceleração variando de 2,78 g a 3.26 g. As frequências de vibração e amplitude foram selecionadas devido ao fato de a aceleração com este modelo de plataforma variar de 2g para 5g. De acordo com Delecluse e colaboradores (2003) esses valores de aceleração são suficientes para alcançar efeitos fisiológicos, tais como ganhos de força, potência muscular e resistência aeróbia (AVELAR *et al.*, 2011).

A intensidade do treinamento vibratório foi sistematicamente aumentada no GI no período de estudo de 6 semanas, por meio do aumento do número de repetições e do tempo de vibração (tabela 1). A aceleração também aumentou por variação da frequência de vibração (35Hz - 40Hz). O treinamento foi realizado às segundas, quartas e sextas-feiras. Às terças-feiras e quintas-feiras, aquelas voluntárias que não compareceram a alguma sessão puderam repor sua falta, garantindo, desta forma, a frequência semanal (AVELAR *et al.*, 2011).

Tabela 1. Progressão da intensidade do treinamento de vibração de corpo inteiro *adaptado de Avelar 2011*.

Semanas	Parâmetros de Vibração (GI)			Tempo (segundos) / repetições do exercício de agachamento dinâmico	Tempo de descanso entre as repetições (segundos)
	Frequência (Hz)	Amplitude (mm)	Aceleração (G)		
1	35	4	2,78	20 segundos/6 repetições	30
2	35	4	2,78	25 segundos/7 repetições	30
3	35	4	2,78	30 segundos/8 repetições	30
4	40	4	3,26	35 segundos/8 repetições	30
5	40	4	3,26	40 segundos/8 repetições	30
6	40	4	3,26	45 segundos/8 repetições	30

Hz: hertz, mm: milímetros, G: aceleração da gravidade

4.6.3 Mensuração das concentrações plasmáticas de BDNF

Amostras de sangue periférico foram coletadas assepticamente por punção da veia cubital mediana. A coleta foi realizada com o paciente em repouso e o sangue foi centrifugado em centrífuga duas vezes a 3.000 rpm por dez minutos. O plasma foi mantido congelado a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ até o momento das análises. A concentração plasmática de BDNF foi mensurada de acordo com os procedimentos fornecidos pelo fabricante, utilizando kit convencional ELISA (DuoSet, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Utilizando protocolo padronizado, foram adicionados, em cada poço, 100 μL de anticorpo monoclonal contra o biomarcador a ser dosado, que foi diluído em PBS 1x e incubado *over night* (12 horas). Após sucessivas lavagens, as placas foram bloqueadas com 200 μL /poço de uma solução contendo tampão de fosfato salino (PBS) e albumina de soro bovino (BSA) 1% durante duas horas a temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Então, 100 μL de estreptoavidina ligada a peroxidase foram diluídos em PBS – BSA 0,1% e foram adicionadas à placa, mantida sobre agitação por 30 minutos. 4 miligramas do cromógeno OPD (0-phenylenediamine) foram diluídos em 10 mL de tampão citrato e adicionados 100 μL em cada poço, juntamente com a água oxigenada de 30 volumes ($\text{H}_2\text{O}_2 - 2\text{ } \mu\text{L}/\text{placa}$) para catalisar a reação. Após 20 minutos de incubação em ausência de luz a reação foi interrompida adicionando-se ácido sulfúrico (H_2SO_4 , 1 M; 50 $\mu\text{L}/\text{poço}$) para, em seguida, realizar a leitura da intensidade de marcação em espectrofotômetro a 490 nm

(SOFTmaxPro – versão 2.2.1). Os dados foram expressos em ng/mL e o limite de detecção foi de 5,0 pg/mL.

4.6.4 Avaliação da força muscular dos membros inferiores e capacidade aeróbica

Teste de sentar e levantar da cadeira

A avaliação foi iniciada com a paciente sentada em uma cadeira de 45 cm de altura com encosto, estando os pés apoiados ao solo e os membros inferiores afastados e alinhados, tendo a linha dos ombros como referência. As voluntárias foram orientadas a se levantarem completamente com os membros superiores cruzados no tronco, apoiando a mão no ombro contralateral e se sentarem novamente até encostar o dorso no encosto da cadeira, o maior número de vezes possível em 30 segundos, sem estímulo verbal. Antes do teste, as pacientes observaram o avaliador realizando o movimento e realizaram uma repetição para familiarizar-se com o procedimento (COLLADO-MATEO *et al.*, 2017).

Teste de Caminhada de 6 minutos

Para avaliação da capacidade aeróbica foi utilizado o teste de caminhada de 6 minutos. Esse teste avalia a maior distância que o indivíduo é capaz de caminhar em seis minutos. Ao ouvir o comando verbal padronizado, a paciente caminhou tão rápido quanto possível (sem correr) de um extremo ao outro do percurso de 30 metros. A cada minuto o examinador fornecia estímulo verbal, sempre utilizando o mesmo tom de voz e a frase padronizada: “você está indo muito bem, faltam X minutos”. Se fosse necessário, o indivíduo podia parar, descansar e depois continuar andando. Os pacientes foram orientadas a interromper o teste caso apresentassem sintomas como dores em membros inferiores, taquicardia ou qualquer outro sintoma de desconforto. Decorridos 6 minutos a contar do momento inicial do teste, o paciente em avaliação foi instruído a parar e o resultado da distância percorrida foi registrado. Imediatamente antes e após a realização do teste foram mensuradas a pressão arterial com o uso de um esfigmomanômetro (Premium, Wenzhou Hongshun, China), a frequência cardíaca (FC) por meio de um cardiófrequencímetro (FT4, Polar®, USA), a saturação de oxigênio (SpO2) por um oxímetro de pulso de dedo (Onyx® 9500, Nonin, USA) e o nível de dispneia e de fadiga de membros inferiores pela escala de Borg CR10® (BORG e BORG, 2010). Foram

realizados dois testes com intervalo de no mínimo 15 minutos entre eles, sendo utilizado para análise, o teste em que o participante obteve maior distância caminhada. Em caso de diferença entre os dois primeiros testes superior a 10%, um terceiro teste foi realizado respeitando-se o período de repouso (MANNERKORPI *et al.*, 1999; ATS, 2002).

4.6.5 Avaliação dos aspectos clínicos

Avaliação da função física, trabalho e bem estar geral

O estado de saúde, capacidade funcional e principais sintomas da SFM foram avaliados utilizando a versão brasileira validada do Questionário de impacto da fibromialgia (QIF) (Anexo II). Este questionário é válido, confiável, amplamente utilizado em pesquisas. Envolve questões relacionadas à capacidade funcional, situação profissional, distúrbios psicológicos e sintomas físicos. É composto por 19 questões, organizadas em 10 itens. Quanto maior o escore, maior é o impacto da SFM na qualidade de vida. Além disso, este questionário contém escalas visuais analógicas (EVA) para dor, sono, fadiga, rigidez, ansiedade e depressão durante os últimos 7 dias em uma escala de 0 (sem o sintoma) a 10 (sensação máxima do sintoma) (MARQUES *et al.*, 2006).

Avaliação da qualidade do sono

Para avaliar a qualidade do sono foi utilizado o Índice de qualidade do sono de Pittsburgh (IQSP) (anexo III), que avalia qualidade subjetiva do sono durante o mês anterior. O questionário consiste de 19 questões auto administradas e 5 questões respondidas por seus companheiros de quarto. Estas últimas são utilizadas somente para informação clínica. As 19 questões são agrupadas em 7 componentes, distribuídos numa escala de 0 a 3, referem-se à qualidade do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência do sono habitual, distúrbios do sono, o uso de medicação para dormir, e disfunção diurna. As pontuações destes componentes são então somadas para produzirem um escore global, que varia de 0 a 21, onde, quanto maior a pontuação, pior a qualidade do sono. Um escore global do IQSP > 5 indica que o indivíduo está apresentando grandes dificuldades em pelo menos 2 componentes, ou dificuldades moderadas em mais de 3 componentes (BERTOLAZI *et al.*, 2011).

Avaliação de sintomas depressivos

Para avaliar os sintomas depressivos, foi utilizado o Inventário de depressão de Beck (anexo IV) que contém 21 itens, cada um com quatro alternativas em graus crescentes de intensidade de depressão, incluindo sintomas e atitudes, cuja intensidade varia de 0 a 3. Os itens referem-se à tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, auto depreciação, autoacusações, ideias suicidas, crises de choro, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição para o trabalho, distúrbio do sono, fadiga, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática, diminuição de libido. Escores na escala podem variar de 0 a 63. A classificação de escores de depressão envolve: 0-16 (sem depressão), 17-27 (depressão leve), 28-34 (depressão moderada), 35-63 (depressão grave) (GOMES-OLIVEIRA *et al.*, 2012).

Avaliação da dor

A escala visual analógica (anexo V) foi utilizada para a avaliação da intensidade da dor. Consiste em uma linha reta medindo 10 centímetros, sem números exibidos e as palavras 'sem dor' aparecem na extremidade esquerda e “dor insuportável” aparecem na extremidade direita. O paciente foi instruído a marcar um ponto na linha que indica a intensidade da dor que ela está sentindo no momento. Escores mais altos denotam maior intensidade da dor (BIGATTI *et al.*, 2002).

Os questionários foram aplicados na mesma sequência a cada sessão de avaliação, pelo mesmo investigador para assegurar a igualdade de instruções e, assim, minimizar as potenciais variáveis de confusão. A contagem das pontuações foi realizada de forma cega por 2 pesquisadores em momentos distintos. Em caso de divergência entre os pesquisadores, foi realizada nova análise por um terceiro avaliador.

4.7 Análise Estatística

Os dados são apresentados como média e intervalo de confiança (IC) de 95%.

Na linha de base, o teste t de Student independente (dados paramétricos) ou o teste Mann-Whitney (dados não paramétricos) foram utilizados para comparar as medidas do GI e GC. Os efeitos dos grupos, momentos e interações foram avaliados por ANOVA *two-way* seguido do teste de Scheffé (*post hoc*). O nível de significância estatística foi

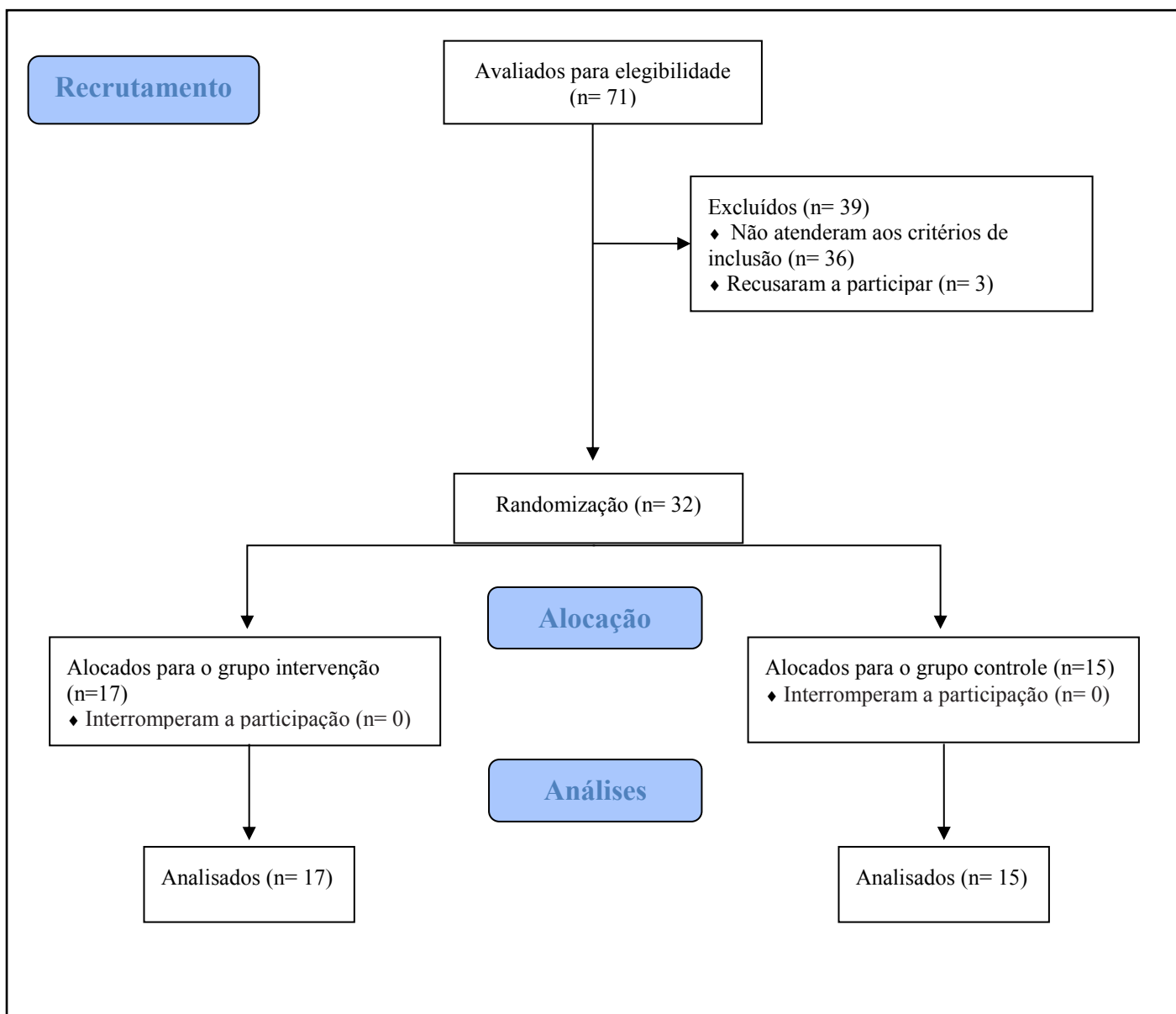
estabelecido em 5%. O tamanho do efeito (eta ao quadrado: η^2) $<0,25$ representou um efeito pequeno, entre 0,25-0,4 efeito moderado e $> 0,4$ efeito alto (COHEN, 1973). O poder estatístico foi determinado. Não houve abandono, portanto não foi necessário analisar os dados por “intenção de tratar”.

O tamanho da amostra foi calculado *a priori*. Foi considerada a comparação entre grupos para a variável BDNF, tamanho do efeito de 1,1; poder estatístico de 80% e erro alfa de 5% (SIMÃO *et al.*, 2019). Assim, o tamanho da amostra foi estimado em 15 voluntárias por grupo.

5 RESULTADOS

No total, 71 pacientes foram selecionados para elegibilidade. Destes, 36 não atenderam aos critérios de inclusão e três se recusaram a participar. Assim, 32 mulheres com SFM foram randomizadas e participaram do estudo, ou seja, 17 pacientes do GI e 15 do GC (Figura 5).

Figura 5 - Fluxograma do estudo



Fonte: Elaborado pela própria pesquisadora, 2020

Na linha de base do estudo, não houve diferenças significativas entre os grupos nas características das pacientes. As pacientes do GC e GI apresentaram sobrepeso de acordo com a classificação do índice de massa corporal (IMC) ($29,79 \pm 3,10$ e $29,88 \pm 4,59 \text{ kg} / \text{m}^2$, respectivamente) (Tabela 2).

Tabela 2. Características demográficas, clínicas e antropométricas na linha de base.

Variáveis	GC (n=15)	GI (n=17)	p
Idade (anos)	53,93 (49,53-58,33)	56,00(52,63-59,37)	0,426
Tempo de diagnóstico (anos)	7,67 (5,73-9,61)	9,53 (7,46-11,60)	0,183
Peso (kg)	71,35 (66,79-75,91)	72,09 (65,64-78,52)	0,849
Altura (m)	1,56 (1,53-1,59)	1,56 (1,54-1,58)	0,839
IMC (kg/m ²)	29,79 (28,07-31,51)	29,88 (27,52-32,24)	0,953

Os valores apresentados em média (IC 95%). GC: grupo controle (n = 15). GI: grupo intervenção (n = 17). IMC: índice de massa corporal. Valor de p: teste t de Student independente ou teste Mann-Whitney^a.

Não houve diferença estatística entre os grupos em relação as concentrações plasmáticas de BDNF, aspectos clínicos e funcionais na linha de base do estudo (Tabela 3).

Tabela 3. Concentração plasmática de BDNF, resultados clínicos e funcionais na linha de base

Variáveis	CG (n=15)	GI (n=17)	p
<i>Biomarcador(ng/mL)</i>			
BDNF	2,39 (1,82-2,96)	2,35 (17,97-29,06)	0,922
<i>Variáveis Funcionais</i>			
TC6' (m)	427,27 (398,96-455,58)	447,35 (418,78-476,74)	0,292
Sentar e Levantar (rep)	8,27 (6,71-9,93)	8,00 (6,48-9,52)	0,976
<i>Variáveis Clínicas</i>			
QIF (pontuação)	66,68 (59,27-74,09)	72,53 (64,21-80,85)	0,277
Dor (EVA)	5,77 (4,55-6,99)	7,14 (6,24-8,04)	0,081
IQSP (pontuação)	13,33 (11,61-15,05)	12,18 (9,78-14,58)	0,422
IDB (pontuação)	25,20 (19,34-31,06)	21,65 (16,43-26,87)	0,341

Os valores apresentados em média (IC 95%). GC: grupo controle (n = 15). GI: grupo intervenção (n = 17). BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro; TC6': teste de caminhada de 6 minutos; m: metros. rep: repetições; QIF: Questionário de impacto da fibromialgia; EVA: Escala visual analógica; IQSP: Índice de qualidade de sono de Pittsburgh; IDB: Inventário de depressão de Beck. Teste t de Student independente (todas as variáveis apresentaram distribuição normal)

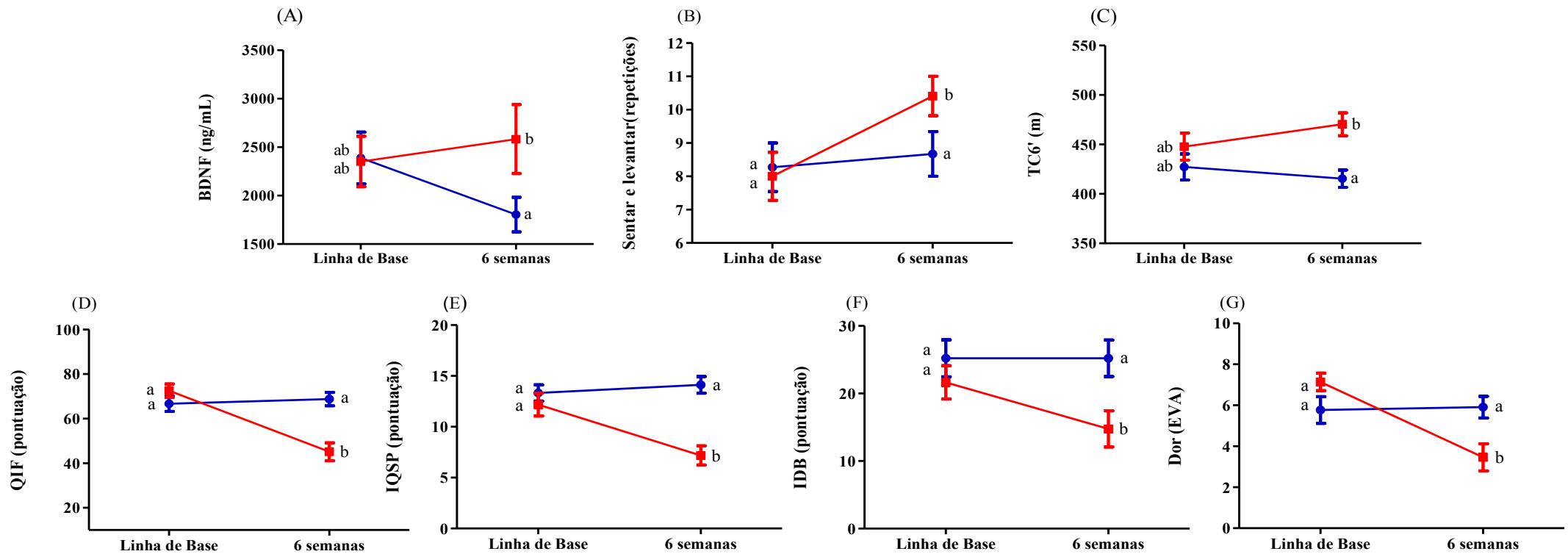
Houve efeito interação (tempo e grupos) após a intervenção de treinamento de VCI (tabela 4 e figura 6). Os pacientes do GI apresentaram aumento dos níveis plasmáticos de BDNF ($p = 0,045$), do número de repetições no STS ($p = 0,011$) e da distância percorrida no TC6' ($p = 0,010$) em relação ao GC. Também houve diminuição nas pontuações dos questionários QIF ($p = 0,001$), IQSP ($p = 0,001$), IDB ($p = 0,017$) e na percepção da dor avaliada pela EVA ($p = 0,008$).

Tabela 4. Efeitos do treinamento de vibração de corpo inteiro na concentração plasmática de BDNF, variáveis funcionais e clínicas.

Desfechos	GC- Semana 6	Δ (Mudança da linha de base)	GI - Semana 6	Δ (mudança da linha de base)	Interação		
					<i>p</i>	η^2	Poder
<i>Biomarcador (ng/mL)</i>							
BDNF	1,80 (1,42-2,19)	-0,58 (-0,39 à -0,77)	2,58 (1,83-3,34)	0,23 (0,03 à 0,43)	0,045	0,81	0,99
<i>Variáveis Funcionais</i>							
TC6' (m)	415,40 (396,63-434,17)	-11,87 (-30,80 à 7,06)	470,35 (445,68-495,02)	22,59 (3,68 à 41,50)	0,010	0,88	1,0
Sentar e Levantar (rep)	8,67 (7,22-10,12)	0,40 (-0,22 à 1,02)	10,41 (9,16-11,66)	2,41 (1,04 à 3,78)	0,011	0,88	1,0
<i>Variáveis Clínicas</i>							
QIF (pontuação)	68,79 (62,23-75,35)	2,12 (-4,45 à 8,69)	45,12 (34,99-55,25)	-27,41 (-34,81 à 20,01)	0,001	0,97	1,0
IQSP (pontuação)	14,13 (12,37-15,89)	0,80 (-0,64 à 2,24)	7,18 (5,18-9,18)	-5,00 (-7,04 à 2,96)	0,001	0,38	0,34
IDB (pontuação)	25,20 (19,40-31,00)	0 (-1,26 à 1,26)	14,76 (9,10-20,42)	-6,88 (-12,17 à -1,59)	0,017	0,86	1,0
Dor (EVA)	5,91 (4,78-7,04)	0,15 (-1,44 à 1,74)	3,46 (2,06-4,86)	3,46 (2,06 à 4,86)	0,008	0,93	1,0

Os valores apresentados em média (IC 95%), GC: grupo controle (n = 15), GI: grupo intervenção (n = 17), BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro; TC6': teste de caminhada de 6 minutos; m: metros, rep: repetições; QIF: Questionário de impacto da fibromialgia; EVA: Escala visual analógica; IQSP: Índice de qualidade de sono de Pittsburgh; IDB: Inventário de depressão de Beck, *p*: ANOVA *two-way* seguido do teste de Scheffé (*post hoc*).

Figura 6 - Efeito da interação na concentração de BDNF, variáveis funcionais e clínicas na linha de base e após 6 semanas. A linha azul representa o Grupo Controle (GC: n = 15) e a linha vermelha o grupo intervenção (GI: n = 17). Os resultados são apresentados como a média \pm SEM. (A) Concentrações plasmáticas de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). (B) Teste sentar e levantar. (C) TC6': Teste de caminhada de seis minutos, m: metros. (D) QIF: Questionário de impacto da fibromialgia. (E) IQSP: Índice de qualidade de sono de Pittsburgh. (F) IDB: Inventário de depressão de Beck. (G) Dor, EVA: Escala visual analógica. As letras minúsculas diferentes indicam as diferenças significativas (teste de Scheffé).



Fonte: Elaborado pela própria pesquisadora, 2020

A maioria das pacientes fazia o uso da medicação regularmente (Tabela 5).

Tabela 5. Medicamentos em uso pelas pacientes

Medicamentos	GC (n=15)	GI (n=17)
Alterações gástricas	1 (6,66%)	2 (11,76%)
Analgésicos	2 (13,33%)	7 (41,17%)
Anticonvulsivantes	2 (13,33%)	4 (23,52%)
Antidepressivos	10 (66,66%)	6 (35,29%)
Antidiabéticos	5 (33,33%)	3 (17,64%)
Anti-hipertensivos	9 (60%)	5 (29,41%)
Ansiolíticos	2 (13,33%)	0 (0%)
Antirreumático	1 (6,66%)	1 (5,88%)
Dor Neuropática	2 (13,33%)	2 (11,76%)
Hipercolesterolemia	2 (13,33%)	4 (23,52%)
Supressão de TSH	2 (13,33%)	2 (11,76%)
Relaxantes Musculares	2 (13,33%)	2 (11,76%)

Os valores são quantitativos. GC: Grupo controle. GI: grupo intervenção.

As voluntárias do estudo também foram caracterizadas quanto à fase do climatério em que se encontravam (Tabela 6). Todas foram classificadas do período de perimenopausa em diante.

Tabela 6. Fase do climatério

Fase do climatério	CT (n=15)	GI (n=17)
Perimenopausa	4	6
Menopausa	3	3
Pós menopausa	8	8

6 DISCUSSÃO

Nosso estudo evidenciou como principais descobertas sobre o treinamento de VCI em mulheres com SFM:

- aumento das concentrações plasmáticas de BDNF;
- aumento da força muscular dos membros inferiores e capacidade aeróbica;
- melhora dos sintomas clínicos (QV, qualidade do sono, sintomas depressivos e dor).

Este é o primeiro estudo que investigou os efeitos do treinamento de VCI nas concentrações plasmáticas de BDNF em mulheres com SFM. No GI após 6 semanas, as concentrações plasmáticas de BDNF foram mais elevadas comparada as outras condições (GC linha de base, GC após as 6 semanas e GI na linha de base). Além disso, houve uma redução nas concentrações plasmáticas de BDNF no GC após as 6 semanas comparado com o GC na linha de base. Os níveis plasmáticos de BDNF também foram mais elevados na linha de base do GI em comparação com o GC após as 6 semanas.

O BDNF é um fator que influencia a neurogênese, a plasticidade e parece desempenhar um papel importante como modulador da dor em adultos (NUGRAHA *et al.*, 2012; MERIGHI *et al.*, 2008). A ação do BDNF na modulação da dor é mediada pelo receptor tirosina quinase B (TrkB). A ligação de BDNF a TrkB induz dimerização, autofosforilação do receptor e agregação de numerosas proteínas adaptativas que levam à ativação de várias cascatas de quinase e vias de transdução intracelular (NUGRAHA *et al.*, 2012; KAPLAN *et al.*, 2000). Assim, partindo do pressuposto de que na SFM os receptores TrkB são regulados negativamente, as concentrações elevadas de BDNF também podem ser interpretadas como um mecanismo de defesa da dor (NUGRAHA *et al.*, 2012). Um estudo com experimentação animal identificou o efeito anti nociceptivo do BDNF no SNC, uma vez que a infusão central de BDNF foi acompanhada por um aumento na atividade serotoninérgica no cérebro e medula espinhal. O papel do BDNF na dor é dose-resposta e pode levar à hipoalgesia, analgesia ou hiperalgesia (SIUCIAK *et al.*, 1994).

A elevação das concentrações periféricas e centrais de BDNF na SFM e em outras condições de dor crônica, aponta o papel central do BDNF nessas condições. A regulação do BDNF exhibe mecanismos adaptativos de defesa contra a dor e o estresse. O aumento em longo prazo no BDNF parece representar um aumento da atividade neuroplástica dentro da “matriz da dor”, contribuindo para desenvolver e manter os sintomas (NUGRAHA *et al.*, 2012). Portanto, é crucial avaliar as concentrações de BDNF e a dor.

Existem poucas publicações sobre as concentrações de BDNF em SFM e os resultados são inconclusivos. Embora alguns estudos relatem concentrações basais de BDNF mais elevados na SFM em comparação com indivíduos saudáveis, (JABLOCHKOVA *et al.*, 2019; HAAS *et al.*, 2010; LASKE *et al.*, 2006; SARCHIELLI *et al.*, 2007) outros estudos não encontraram nenhuma diferença (RIBEIRO *et al.*, 2018; RANZOLIN *et al.*, 2016). Esses resultados inconclusivos podem ser atribuídos a diferenças metodológicas, por exemplo, as localizações (líquido cefalorraquidiano, soro ou plasma) da dosagem deste biomarcador e desequilíbrio da linha de base em ensaios clínicos (WALSH e TSCHAKOVSKY, 2018).

Há evidências de que o efeito positivo do exercício na função cerebral parece ser mediado por fatores neurotróficos. Em humanos saudáveis, o BDNF sérico aumentou associado a melhora na função cognitiva após exercício agudo em cicloergômetro (FERRIS *et al.*, 2007). Um estudo com atletas mostrou que há um aumento das concentrações de BDNF em exercícios de alta intensidade e curta duração até a exaustão (VEGA *et al.*, 2006). Os mesmos autores em outro trabalho (VEGA *et al.*, 2008) avaliaram as concentrações de BDNF em atletas com lesão medular crônica e identificaram concentrações aumentadas dessa neurotrofina nesses indivíduos em comparação com indivíduos saudáveis. Após um exercício de intensidade moderada no cicloergômetro de membros superiores, houve um aumento das concentrações de BDNF, sugerindo que o exercício pode ser benéfico para aumentar a neuroproteção e a neuroplasticidade, melhorando a recuperação após lesão da medula espinhal (VEGA *et al.*, 2008).

Poucos estudos avaliaram o efeito do exercício nas concentrações de BDNF em mulheres com SFM. Jablochkova e colaboradores (2019) não identificaram diferenças nas concentrações dessa neurotrofina após um exercício de resistência progressiva de 15 semanas ou uma intervenção de relaxamento.

Em um estudo prévio desenvolvido por nosso grupo, o estímulo imediato de VCI promoveu redução nas concentrações plasmáticas de BDNF em pacientes com SFM em comparação com um grupo controle de mulheres assintomáticas, também expostas ao estímulo (RIBEIRO *et al.*, 2018). A literatura demonstra que medidas de BDNF no plasma representam apenas a porção livre (não ligada). Esta pequena fração de BDNF não ligado representa o pool biodisponível que está livre para se associar com os receptores TrkB ou p75 (WALSH e TSCHAKOVSKY, 2018). Desse modo, é possível inferir que o estímulo imediato de VCI reduziu as concentrações de BDNF circulantes,

possivelmente por uma maior ligação aos receptores TrkB. No entanto, não houve modificação da dor avaliada pela EVA no referido estudo. Possíveis explicações estão além dos nossos resultados. Novas investigações precisam ser realizadas para ampliar o entendimento destes resultados.

O estímulo crônico de VCI promoveu um aumento das concentrações de BDNF associado a diminuição da dor. Desse modo, acreditamos que o aumento do BDNF no plasma (que representa a porção livre, não ligada) parece indicar uma adaptação crônica inerente ao treinamento que pode ter impacto em mecanismo de defesa da dor. Assim, acreditamos que a adição de BDNF ao *pool* circulante após o treinamento de VCI pode ter sido disponibilizado pelas células do tecido musculoesquelético. Estudo da nossa equipe verificou um aumento nas concentrações de BDNF em mulheres idosas com osteoartrite de joelho após o treinamento de VCI, sugerindo uma possível modulação na plasticidade neuromuscular pelo treinamento (SIMÃO *et al.*, 2019). Alguns estudos demonstraram que o BDNF é uma proteína produzida pelas células do tecido musculoesquelético, cuja expressão aumenta pela contração muscular para aumentar a oxidação lipídica de forma dependente de AMPK, muito provavelmente agindo de forma autócrina e/ou parácrina dentro do tecido musculoesquelético (BOGAERTS *et al.*, 2007; KRABBE *et al.*, 2009). Um aumento nas concentrações plasmáticas de BDNF poderia desempenhar um papel importante na sobrevivência na terceira idade, devido ao seu papel na prevenção da morte neuronal durante o estresse (SCHÄBITZ *et al.*, 2007). Assim, nossos dados apontam para a capacidade do treinamento de VCI em aumentar as concentrações plasmáticas de BDNF com melhora concomitante na força muscular dos membros inferiores, capacidade aeróbica e dos sintomas clínicos em mulheres com SFM.

Os sintomas da SFM estão relacionados à inatividade que, por sua vez, contribui e reforça o impacto da SFM. Ou seja, mesmo sem alterações musculoesqueléticas específicas, os sintomas da SFM comprometem a atividade física, limitando a função diária e levando ao “descondicionamento” progressivo nos pacientes com SFM, que os predispõe a estilos de vida sedentários, com redução na capacidade física (ASSUMPÇÃO *et al.*, 2010; GAUDREAULT e BOULAY, 2018). Assim, os resultados da melhoria da função física e da capacidade de exercício após o treinamento de VCI são extremamente relevantes.

O condicionamento físico influencia a capacidade de realizar as atividades de vida diária, o que é crucial para a QV e bem-estar das mulheres com SFM (COLLADO-MATEO *et al.*, 2017). O teste de sentar e levantar da cadeira, avalia a força muscular dos

membros inferiores em mulheres com SFM e está intimamente relacionado com o impacto físico da doença e da dor (GÓES *et al.*, 2011). É um dos testes mais eficazes para discriminar a presença ou ausência de SFM e a gravidade dos sintomas (APARICIO *et al.*, 2013). Um estudo que realizou uma análise cinemática do teste de sentar e levantar demonstrou que a duração das fases de impulso de sentar e levantar foram mais longas (acima de 30 segundos) em mulheres com SFM em comparação com mulheres assintomáticas. Em mulheres com SFM, a duração média dessas duas fases foi diretamente associada à diminuição da função e duração dos sintomas avaliados pelo QIF. Além disso, a rigidez foi diretamente associada à duração média da fase de levantar. A lentidão funcional em mulheres com SFM parece ser atribuída ao início da fadiga, que por si só pode ser resultado de um condicionamento físico deficiente ou sintomas de SFM (COLLADO-MATEO *et al.*, 2017).

Os resultados do presente trabalho estão de acordo com a literatura. Aparicio e colaboradores (2013) sugeriram que o teste de sentar e levantar de 30 segundos poderia discriminar pacientes com ou sem SFM. A pontuação do QIF do referido estudo foi de 66,4 pontos e o número de repetições foi de 7,4; enquanto no nosso estudo a pontuação do QIF foi (GC: $66,68 \pm 3,45$ pontos e GI: $72,53 \pm 3,92$ pontos) e o número de repetições (GC: $8,27 \pm 0,73$ e GI: $8,00 \pm 0,72$), resultados muito semelhantes.

Embora tenhamos identificado um aumento na distância caminhada no GI em comparação ao GC após as 6 semanas (diferença média de 22,59m), essa diferença entre os grupos está abaixo da diferença mínima clinicamente importante (DMCI) no TC6' para a população do estudo (156 a 167 m) (KALETH *et al.*, 2016). Esse resultado pode ser atribuído à intensidade do exercício, considerado leve. Estudo anterior do nosso grupo demonstrou que uma única sessão de exercício imediato de VCI representou um aumento adicional de apenas 1 equivalente metabólico (MET) ($3 \text{ mL O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) (RIBEIRO *et al.*, 2018).

A redução na pontuação do QIF é de grande relevância clínica, pois demonstra que o treinamento de VCI promove melhora do estado de saúde, capacidade funcional e principais sintomas da SFM, reduzindo o impacto da doença e melhorando, desta forma, a QV. A literatura demonstrou que estudos com outros parâmetros de treinamento de VCI não identificaram alterações no impacto da doença, avaliado pelo QIF (ALENTORN-GELI *et al.*, 2008; SAÑUDO *et al.*, 2010). No entanto, investigações anteriores avaliaram a VCI associada a um programa de exercício físico convencional e o tamanho da amostra

pode ter sido suficiente para eliminar o erro do tipo II, ou seja, o estudo pode não ter sido suficientemente poderoso para detectar diferenças entre os grupos onde elas existem.

Os resultados do presente estudo demonstram uma melhora na qualidade do sono após o treinamento VCI no GI. Estudos demonstraram diminuição de 2,1 pontos no questionário com o uso de outros tratamentos (GARRIDO *et al.*, 2017; LAZARIDOU *et al.*, 2019), enquanto em nosso estudo foi observada diminuição média de 5 pontos. Uma diferença de três pontos ou mais indica que houve diferença mínima clinicamente importante (HUGHES *et al.*, 2009). Embora nosso estudo demonstre uma redução significativa na pontuação do IQSP, o valor médio da pontuação no GI após as 6 semanas comparado com a linha de base, foi superior a 5 pontos ($7,18 \pm 3,89$), indicando que apesar da melhora atribuída ao exercício, essas pacientes ainda apresentam má qualidade do sono. Embora a literatura aponte os efeitos benéficos do exercício na depressão e na modulação do humor, bem como consequente melhoria da qualidade do sono, ainda não se sabe se o impacto das mudanças nas concentrações de BDNF na melhoria da qualidade do sono (UCHIDA *et al.*, 2012). Nossos resultados confirmam afirmações de estudos anteriores que indicam uma associação entre a melhora nos resultados subjetivos do sono e a redução da dor em pacientes com SFM (BIGATTI e CRONAN, 2002; ÇETIN *et al.*, 2018). O papel do sono no controle da dor e a fisiopatologia da SFM sugere o desenvolvimento de alternativas para melhorar a qualidade do sono. Assim, acreditamos que o treinamento de VCI pode ser um importante coadjuvante no tratamento desta síndrome, principalmente pelos seus efeitos positivos na qualidade do sono e na dor.

As pacientes do nosso estudo apresentavam classificação de “depressão leve” no início do estudo. A redução da pontuação média no IDB, que avalia os sintomas depressivos, no GI após as 6 semanas em comparação com a linha de base reclassificou esses pacientes como “ausência de depressão”. A depressão atinge de 29 a 70% dos pacientes com SFM, variando de acordo com os critérios adotados para definir depressão (ALCIATI *et al.*, 2018). Alguns autores destacam o BDNF como um “biomarcador” preditor dos resultados do tratamento da depressão, uma vez que a proteína pode cruzar a barreira hematoencefálica. Estudos mostram associação entre as concentrações corticais e plasmáticas de BDNF. Além disso, o BDNF desempenha um papel importante na fisiopatologia da resposta ao estresse e na patogênese dos transtornos de humor associados ao estresse. O seu reequilíbrio pode representar um mecanismo crítico subjacente ao efeito terapêutico antidepressivo (SCHMITT *et al.*, 2016; KAREGE *et al.*,

2002). Desse modo, o aumento das concentrações de BDNF parece ter contribuído para a diminuição dos sintomas depressivos.

Todos os desfechos clínicos, funcionais e emocionais do nosso estudo, relacionados ao aumento das concentrações plasmáticas de BDNF, são clinicamente importantes e demonstram os efeitos benéficos dessa modalidade de exercício para mulheres com SFM.

Pontos fortes e limitações

Como pontos fortes do estudo destacamos o delineamento experimental e qualidade metodológica do estudo, uma vez que obtivemos 8 pontos em 10 pontos da escala PEDro. A alocação dos sujeitos não foi secreta, bem como a terapeuta que realizou a intervenção não a fez de forma cega. Entretanto, esses itens não se aplicam para estudos com a intervenção por meio de VCI.

Apesar dos pacientes de ambos os grupos terem sido instruídos a se abster do uso da medicação por 12 horas antes dos procedimentos experimentais, não podemos excluir o possível efeito crônico da ingestão de medicamentos sobre as concentrações sanguíneas de BDNF, especialmente antidepressivos (SUMPTON *et al.*, 2008). No entanto, surpreendentemente, o uso de antidepressivos era mais comum no GC.

Por fim, o nível de atividade física foi autorrelatado pelas voluntárias, classificando-as como sedentárias.

7 CONCLUSÃO

Nosso estudo demonstra que o treinamento com VCI aumenta as concentrações plasmáticas de BDNF, promovendo melhora concomitante na força muscular dos membros inferiores, capacidade aeróbica e sintomas clínicos em mulheres com SFM. Os benefícios não devem ser atribuídos a uma única variável isolada, mas sim a associação de todos os fatores.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho destaca-se por sua relevância na prática clínica. A literatura investiga constantemente recursos para o tratamento da SFM e as revisões demonstram a dificuldade de conclusões devido a falhas metodológicas que geram viés de interpretações. Este estudo, com base metodológica bem estruturada, demonstra que a VCI é benéfica para mulheres com SFM, pois modula de forma sistêmica uma importante neurotrofina e melhora variáveis funcionais (força muscular dos membros inferiores e capacidade aeróbia) e clínicas relacionadas com a síndrome. Assim, os dados enriquecem a literatura vigente e reforçam a evidência científica positiva quanto ao uso dessa modalidade de exercício.

REFERÊNCIAS

ABERCROMBY, A. F. et al. Variation in neuromuscular responses during acute whole-body vibration exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, 39, n. 9, p. 1642-1650, 2007.

ABLIN, J. N.; BUSKILA, D. Update on the genetics of the fibromyalgia syndrome. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, 29, n. 1, p. 20-28, 2015.

ADSUAR, J. et al. The single-leg stance static balance in women with fibromyalgia: A randomized controlled trial. **The Journal of Sports Medicine And Physical Fitness**, 52, p. 85-91, 2012.

AGUGLIA, A. et al. Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates. **Journal of Affective Disorders**, 128, n. 3, p. 262-266, 2011.

ALAM, M. M. et al.. Effect of whole-body vibration on neuromuscular performance: A literature review. **Work**, 59, n. 4, p. 571-583, 2018.

ALCIATI, A. et al. Features of mood associated with high body weight in females with fibromyalgia. **Comprehensive Psychiatry**, 80, p. 57-64, 2018.

ALENTORN-GELI, E. et al. Effect of acute and chronic whole-body vibration exercise on serum insulin-like growth factor-1 levels in women with fibromyalgia. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, 15, n. 5, p. 573-578, 2009.

ALENTORN-GELI, E. et al. Six weeks of whole-body vibration exercise improves pain and fatigue in women with fibromyalgia. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, 14, n. 8, p. 975-981, 2008.

ALVAREZ-GALLARDO, I. C. et al. Therapeutic validity of exercise interventions in the management of fibromyalgia. **The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness**, 59, n.5, p. 828-838, 2019.

ANNEMANS, L. et al. Health economic consequences related to the diagnosis of fibromyalgia syndrome. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, 58, n. 3, p. 895-902, 2008.

APARICIO, V. A. et al. Fitness testing in the fibromyalgia diagnosis: the al-Ándalus project. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, 47, n. 3, p. 451-459, 2015.

APARICIO, V. et al. Fitness testing as a discriminative tool for the diagnosis and monitoring of fibromyalgia. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, 23, n. 4, p. 415-423, 2013.

ASSUMPCÃO, A. et al. Physical function interfering with pain and symptoms in fibromyalgia patients. **Clinical and Experimental Rheumatology**, 28, n. 6 Suppl 63, p. S57-63, 2010.

AVELAR, N. C. et al. Influence of the knee flexion on muscle activation and transmissibility during whole body vibration. **Journal of Electromyography and Kinesiology**, 23, n. 4, p. 844-850, 2013.

^aAVELAR, N. C. et al. Oxygen consumption and heart rate during repeated squatting exercises with or without whole-body vibration in the elderly. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, 25, n. 12, p. 3495-3500, 2011.

^bAVELAR, N. C. et al. The effect of adding whole-body vibration to squat training on the functional performance and self-report of disease status in elderly patients with knee osteoarthritis: a randomized, controlled clinical study. **The Journal of Alternative And Complementary Medicine**, 17, n. 12, p. 1149-1155, 2011.

AVELAR, N. et al. Whole body vibration and post-activation potentiation: a study with repeated measures. **International Journal of Sports Medicine**, 35, n. 8, p. 651-657, 2014.

BATISTA, M. A. et al. Efeitos do treinamento com plataformas vibratórias. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, 15, n. 3, p. 103-114, 2008.

BERTOLAZI, A. N. et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh sleep quality index. **Sleep Medicine**, 12, n. 1, p. 70-75, 2011.

BIDONDE, J. et al. Whole body vibration exercise training for fibromyalgia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, 2017

BIGATTI, S. M.; CRONAN, T. A. A comparison of pain measures used with patients with fibromyalgia. **Journal of Nursing Measurement**, 10, n. 1, p. 5-14, 2002.

BJERSING, J. L. et al. Exercise and obesity in fibromyalgia: beneficial roles of IGF-1 and resistin? **Arthritis Research & Therapy**, 15, n. 1, p. R34, 2013.

BOGAERTS, A. et al. Impact of whole-body vibration training versus fitness training on muscle strength and muscle mass in older men: a 1-year randomized controlled trial. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, 62, n. 6, p. 630-635, 2007.

BORG, G.; BORG, E. The Borg CR-Scales® Folder, Hässelby, Sweden, Borg

BROOKE-WAVELL, K.; MANSFIELD, N. J. Risks and benefits of whole body vibration training in older people. **Oxford University Press** 2009.

CARBONELL-BAEZA, A. et al. The 6-minute walk test in female fibromyalgia patients: relationship with tenderness, symptomatology, quality of life, and coping strategies. **Pain Management Nursing**, 14, n. 4, p. 193-199, 2013.

CARDINALE, M.; WAKELING, J. Whole body vibration exercise: are vibrations good for you? **British Journal of Sports Medicine**, 39, n. 9, p. 585-589, 2005.

ÇETIN, B. et al. Objective measures of sleep in fibromyalgia syndrome: Relationship to clinical, psychiatric, and immunological variables. **Psychiatry Research**, 263, p. 125-129, 2018.

CHEVREL, G. et al. The role of neurotrophins in muscle under physiological and pathological conditions. **Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine**, 33, n. 4, p. 462-476, 2006.

CHINN, S. et al. Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update. **Current Pain and Headache Reports**, 20, n. 4, p. 25, 2016.

CHOY, E. H. The role of sleep in pain and fibromyalgia. **Nature Reviews Rheumatology**, 11, n. 9, p. 513-520, 2015.

CLAUW, D. J. et al. 2011, **The science of fibromyalgia**. Elsevier. 907-911.

COHEN, J. Eta-squared and partial eta-squared in fixed factor ANOVA designs. **Educational and Psychological Measurement**, 33, n. 1, p. 107-112, 1973.

COLLADO-MATEO, D. et al. Impact of fibromyalgia in the sit-to-stand-to-sit performance compared with healthy controls. **Physical Medicine and Rehabilitation**, 9, n. 6, p. 588-595, 2017.

CORRALES, B. S.; OREA, D. G. Relación entre capacidad cardiorrespiratoria y fibromialgia en mujeres. **Reumatología Clínica**, 4, n. 1, p. 8-12, 2008.

DE GUEVARA, M. L. C. et al. Executive function impairments in fibromyalgia syndrome: Relevance of clinical variables and body mass index. **Plos One**, 13, n. 4, p. e0196329, 2018.

DELECLUSE, C. et al. Strength increase after whole-body vibration compared with resistance training. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, 35, n. 6, p. 1033-1041, 2003.

DESANTANA, J. M. et al. Revised definition of pain after four decades. **BrJP**, 3, n. 3, p. 197-198, 2020.

DINOFF, A. et al. The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: a meta-analysis. *European Journal of Neuroscience*, 46, n. 1, p. 1635-1646, 2017.

DIONELLO, C. et al. Effects of whole body vibration exercises on bone mineral density of women with postmenopausal osteoporosis without medications: novel findings and literature review. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*, 16, n. 3, p. 193, 2016.

DONG, Y. et al. Whole body vibration exercise for chronic musculoskeletal pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 100, n. 11, p. 2167-2178, 2019.

FERRIS, L. T. et al. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, 39, n. 4, p. 728, 2007.

FETER, N. et al. How do different physical exercise parameters modulate brain-derived neurotrophic factor in healthy and non-healthy adults? A systematic review, meta-analysis and meta-regression. **Science & Sports**, 34, n. 5, p. 293-304, 2019.

FONSECA, S. et al. Inflammatory cytokines and plasma redox status responses in hypertensive subjects after heat exposure. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 49, n. 3, 2016.

FREITAS, R. P. et al. Impacto do apoio social sobre os sintomas de mulheres brasileiras com fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 57, n. 3, p. 197-203, 2017.

GARBER, C. E. et al. 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, n.7, p.1334-59, 2011.

GARRIDO, M. et al. Effects of a respiratory functional training program on pain and sleep quality in patients with fibromyalgia: a pilot study. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, 28, p. 116-121, 2017.

GAUDREAU, N.; BOULAY, P. Cardiorespiratory fitness among adults with fibromyalgia. **Breathe**, 14, n. 2, p. e25-e33, 2018.

GILDER, M. et al. Effect of fat free mass on serum and plasma BDNF concentrations during exercise and recovery in healthy young men. **Neuroscience Letters**, 560, p. 137-141, 2014.

GIMIGLIANO, F. Is whole body vibration exercise training effective and safe in fibromyalgia patients? A Cochrane Review summary with commentary. **Journal of musculoskeletal & neuronal interactions**, 19, n. 2, p. 133, 2019.

GÓES, S. M. et al. Functional capacity, muscle strength and falls in women with fibromyalgia. **Clinical Biomechanics**, 27, n. 6, p. 578-583, 2012.

GOLDENBERG, D. L. et al. Management of fibromyalgia syndrome. **Jama**, 292, n. 19, p. 2388-2395, 2004.

GOMES-OLIVEIRA, M. H. et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 34, n. 4, p. 389-394, 2012.

GUSI, N. et al. Low-frequency vibratory exercise reduces the risk of bone fracture more than walking: a randomized controlled trial. **BMC Musculoskeletal Disorders**, 7, n. 1, p. 92, 2006.

HAAS, L. et al. Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with fibromyalgia. **Neurochemical Research**, 35, n. 5, p. 830-834, 2010.

HÄUSER, W. et al. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome—a systematic review. **European Journal of Pain**, 14, n. 1, p. 5-10, 2010.

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

HEYMANN, R. E. et al. Novas diretrizes para o diagnóstico da fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 57, p. 467-476, 2017.

HOMANN, D. et al. Percepção de estresse e sintomas depressivos: funcionalidade e impacto na qualidade de vida em mulheres com fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 52, n. 3, p. 324-330, 2012.

HUGHES, C. M. et al. Acupuncture and reflexology for insomnia: a feasibility study. **Acupuncture in Medicine**, 27, n. 4, p. 163-168, 2009.

IWAMOTO, J. et al. RETRACTED ARTICLE: Effect of whole-body vibration exercise on lumbar bone mineral density, bone turnover, and chronic back pain in post-menopausal osteoporotic women treated with alendronate. **Aging Clinical and Experimental Research**, 17, n. 2, p. 157-163, 2005.

JABLOCHKOVA, A. et al. Unaltered low nerve growth factor and high brain-derived neurotrophic factor levels in plasma from patients with fibromyalgia after a 15-week progressive resistance exercise. **Journal of Rehabilitation Medicine**, 51, n. 10, p. 779-787, 2019.

KALETH, A. S. et al. Determining the Minimal Clinically Important Difference for Six-Minute Walk Distance in Fibromyalgia. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, 95, n. 10, p. 738, 2016.

KAPLAN, D. R.; MILLER, F. D. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. **Current Opinion in Neurobiology**, 10, n. 3, p. 381-391, 2000.

KAREGE, F. et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. **Psychiatry Research**, 109, n. 2, p. 143-148, 2002.

KESSLER, N. J.; HONG, J. Whole body vibration therapy for painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. **Journal of bodywork and movement therapies**, 17, n. 4, p. 518-522, 2013.

KIPP, K. et al. Spinal reflex excitability and homosynaptic depression after a bout of whole-body vibration. **Muscle & nerve**, 43, n. 2, p. 259-262, 2011.

KNAEPEN, K. et al. Neuroplasticity—exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor. **Sports Medicine**, 40, n. 9, p. 765-801, 2010.

KRABBE, K. S. et al. Brain-derived neurotrophic factor predicts mortality risk in older women. **Journal of the American Geriatrics Society**, 57, n. 8, p. 1447-1452, 2009.

LABORATORIES, A. C. O. P. S. F. C. P. F. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, 166, p. 111-117, 2002.

LAGE, V. K. et al. Acute effects of whole-body vibration on inflammatory markers in people with chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study. **Rehabilitation Research and Practice**, 2018, 2018.

LAGE, V. K. et al. Cardiorespiratory responses in different types of squats and frequencies of whole body vibration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Journal of Applied Physiology**, 126, n. 1, p. 23-29, 2019.

LASKE, C. et al. Increased BDNF serum concentration in fibromyalgia with or without depression or antidepressants. **Journal of Psychiatric Research**, 41, n. 7, p. 600-605, 2007.

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**, 54, n. 4, p. 511-517, 2014.

LAZARIDOU, A. et al. Impact of daily yoga-based exercise on pain, catastrophizing, and sleep amongst individuals with fibromyalgia. **Journal of Pain Research**, 12, p. 2915, 2019.

LORENZEN, C. et al. Inconsistent use of terminology in whole body vibration exercise research. *Journal of science and medicine in sport*, 12, n. 6, p. 676-678, 2009.

MAINKA, T.; MAIER, C.; ENAX-KRUMOVA, E. K. Neuropathic pain assessment: update on laboratory diagnostic tools. *Current opinion in anaesthesiology*, 28, n. 5, p. 537-545, 2015.

MANNERKORPI, K. et al. Relationships between performance-based tests and patients' ratings of activity limitations, self-efficacy, and pain in fibromyalgia. **Archives Of Physical Medicine and Rehabilitation**, 87, n. 2, p. 259-264, 2006.

MANNERKORPI, K. et al. Tests of functional limitations in fibromyalgia syndrome: a reliability study. **Arthritis Care & Research**, 12, n. 3, p. 193-199, 1999.

MAROSI, K.; MATTSON, M. P. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, 25, n. 2, p. 89-98, 2014.

MARQUES, A. P. et al. A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 57, n. 4, p. 356-363, 2017.

MARQUES, A. P. et al. Validação da versão brasileira do Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). **Revista Brasileira de Reumatologia**, 46, n. 1, p. 24-31, 2006.

MASCARENHAS, R. O. et al. Association of Therapies With Reduced Pain and Improved Quality of Life in Patients With Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Internal Medicine**, 2020.

MATTHEWS, V. B. et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. **Diabetologia**, 52, n. 7, p. 1409-1418, 2009.

MERIGHI, A. et al. BDNF as a pain modulator. **Progress in Neurobiology**, 85, n. 3, p. 297-317, 2008.

NELSON, M. E. et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Circulation**, 116, n. 9, p. 1094, 2007.

NEVES, C. D. et al. Whole body vibration training increases physical measures and quality of life without altering inflammatory-oxidative biomarkers in patients with moderate COPD. **Journal of Applied Physiology**, 125, n. 2, p. 520-528, 2018.

NIJS, J. et al. Sleep disturbances and severe stress as glial activators: key targets for treating central sensitization in chronic pain patients? **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, 21, n. 8, p. 817-826, 2017.

NIJS, J. et al. Treatment of central sensitization in patients with 'unexplained' chronic pain: an update. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, 15, n. 12, p. 1671-1683, 2014.

NUGRAHA, B. et al. Brain-derived neurotrophic factor and exercise in fibromyalgia syndrome patients: a mini review. **Rheumatology International**, 32, n. 9, p. 2593-2599, 2012.

OLIVARES, P. R. et al. Tilting whole body vibration improves quality of life in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, 17, n. 8, p. 723-728, 2011.

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

PAN, W. et al. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. **Neuropharmacology**, 37, n. 12, p. 1553-1561, 1998.

PANTON, L. B. 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. **Physical therapy**, 86, n. 11, p. 1479-1488, 2006.

PARK, D.-J. et al. Exploring genetic susceptibility to fibromyalgia. **Chonnam Medical Journal**, 51, n. 2, p. 58-65, 2015.

PERNAMBUCO, A. et al. Involvement of oxidative stress and nitric oxide in fibromyalgia pathophysiology: a relationship to be elucidated. **Fibromyalgia: Open Access**, 1, n. 1, p. 105, 2016.

PESCATELLO, L. S.; RIEBE, D.; THOMPSON, P. D. **ACSM's Guidelines for Exercise Testing And Prescription**. Lippincott Williams & Wilkins, 2014. 1609136055.

POZO-CRUZ, B. D. et al. Effects of whole body vibration therapy on main outcome measures for chronic non-specific low back pain: a single-blind randomized controlled trial. **Journal of rehabilitation medicine**, 43, n. 8, p. 689-694, 2011.

RANZOLIN, A. et al. Evaluation of cytokines, oxidative stress markers and brain-derived neurotrophic factor in patients with fibromyalgia—A controlled cross-sectional study. **Cytokine**, 84, p. 25-28, 2016.

RAULINO, R. S. et al. Energy expenditure and substrate utilization during whole body vibration. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, 21, n. 2, p. 122-126, 2015.

REZENDE, M. C. et al. EpiFibro-um banco de dados nacional sobre a síndrome da fibromialgia: análise inicial de 500 mulheres. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 53, n. 5, p. 382-387, 2013.

RIBEIRO, V. G. C. et al. Inflammatory biomarkers responses after acute whole body vibration in fibromyalgia. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 51, n. 4, 2018.

RIBEIRO, V. G. C. Fibromialgia: respostas de biomarcadores inflamatórios após estímulo agudo de vibração de corpo inteiro. 2016. 124. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) – Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, 2016.

RIKLI, R. E.; JONES, C. J. Development and validation of a functional fitness test for community-residing older adults. **Journal of Aging and Physical Activity**, 7, n. 2, p. 129-161, 1999.

RITTWEGER, J. Vibration as an exercise modality: how it may work, and what its potential might be. **European Journal of Applied Physiology**, 108, n. 5, p. 877-904, 2010.

RUSSELL, D. et al. ‘Exercise to me is a scary word’: perceptions of fatigue, sleep dysfunction, and exercise in people with fibromyalgia syndrome—a focus group study. **Rheumatology International**, 38, n. 3, p. 507-515, 2018.

SAKUMA, K.; YAMAGUCHI, A. The recent understanding of the neurotrophin's role in skeletal muscle adaptation. **BioMed Research International**, 2011, 2011.

SÁNCHEZ-DOMÍNGUEZ, B. et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and inflammation common events in skin of patients with Fibromyalgia. **Mitochondrion**, 21, p. 69-75, 2015.

SANTOS FILHO, S. D. et al. Exercícios de vibração de corpo inteiro em plataformas vibratórias: Interesse Científico. **Saúde (Santa Maria)**, v. 41, n. 2, p. 19-26, 2015. ISSN 2236-5834.

SANTOS, J. M. et al. Does whole body vibration exercise improve oxidative stress markers in women with fibromyalgia? **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 52, n. 8, 2019.

SAÑUDO CORRALES, F. D. B. et al. Changes in body balance and functional performance following whole-body vibration training in patients with fibromyalgia

syndrome: a randomized controlled trial. **Journal of Rehabilitation Medicine**, 45, 678-684., 2013.

SAÑUDO CORRALES, F. D. B. et al. The effect of a 6-week exercise programme and whole body vibration on strength and quality of life in women with fibromyalgia: a randomised study. **Clinical and Experimental Rheumatology**, 24, 5-10., 2010.

SAÑUDO, B. et al. Effect of whole-body vibration exercise on balance in women with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, 18, n. 2, p. 158-164, 2012.

SARCHIELLI, P. et al. Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: evidence from primary fibromyalgia syndrome. **The Journal of Pain**, 8, n. 9, p. 737-745, 2007.

SCHÄBITZ, W.-R. D. et al. Intravenous brain-derived neurotrophic factor enhances poststroke sensorimotor recovery and stimulates neurogenesis. **Stroke**, 38, n. 7, p. 2165-2172, 2007.

SCHMITT, K. et al. BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation. **Annals of Medicine**, 48, n. 1-2, p. 42-51, 2016.

SERRÃO, C. (Re) pensar o climatério feminino. **Análise psicológica**, 26, n. 1, p. 15-23, 2008.

SIMÃO, A. P. et al. Functional performance and inflammatory cytokines after squat exercises and whole-body vibration in elderly individuals with knee osteoarthritis. **Archives of Physical Medicine And Rehabilitation**, 93, n. 10, p. 1692-1700, 2012.

SIMÃO, A. P. et al. Whole Body Vibration Training on Muscle Strength and Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Elderly Woman with Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial Study. **Frontiers in Physiology**, 10, 2019.

SIUCIAK, J. A. et al. Antinociceptive effect of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3. **Brain research**, 633, n. 1-2, p. 326-330, 1994.

STANIA, M. et al. The application of whole-body vibration in physiotherapy–A narrative review. **Acta Physiologica Hungarica**, 103, n. 2, p. 133-145, 2016.

SUMPTON, J. E.; MOULIN, D. E. Fibromyalgia: presentation and management with a focus on pharmacological treatment. **Pain Research and Management**, 13, n. 6, p. 477-483, 2008.

TELES, M. C. et al. Comparison between whole-body vibration, light-emitting diode, and cycling warm-up on high-intensity physical performance during sprint bicycle exercise. **The Journal of Strength & Conditioning Research**, 29, n. 6, p. 1542-1550, 2015.

THEOHARIDES, T. C. et al. Mast cells, neuroinflammation and pain in fibromyalgia syndrome. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, 13, p. 353, 2019.

TOSSIGE-GOMES, R. et al. Whole-body vibration decreases the proliferative response of TCD4+ cells in elderly individuals with knee osteoarthritis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 45, n. 12, p. 1262-1268, 2012.

UCHIDA, S. et al. Exercise effects on sleep physiology. **Frontiers in Neurology**, 3, p. 48, 2012.

VEGA, S. R. et al. Acute BDNF and cortisol response to low intensity exercise and following ramp incremental exercise to exhaustion in humans. **Brain Research**, 1121, n. 1, p. 59-65, 2006.

VEGA, S. R. et al. Impact of exercise on neuroplasticity-related proteins in spinal cord injured humans. **Neuroscience**, 153, n. 4, p. 1064-1070, 2008.

WALSH, J. J. et al. Neurotrophic growth factor responses to lower body resistance training in older adults. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, 41, n. 3, p. 315-323, 2016.

WALSH, J. J.; TSCHAKOVSKY, M. E. Exercise and circulating BDNF: mechanisms of release and implications for the design of exercise interventions. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, 43, n. 11, p. 1095-1104, 2018.

WOLFE, F. et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. **Arthritis Care & Research**, v. 62, n. 5, p. 600-610, 2010. ISSN 2151-4658.

WOLFE, F. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. **Arthritis & Rheumatism**, v. 33, n. 2, p. 160-172, 1990. ISSN 1529-0131.

WOLFE, F. et al., 2016, **2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria**. Elsevier. 319-329.

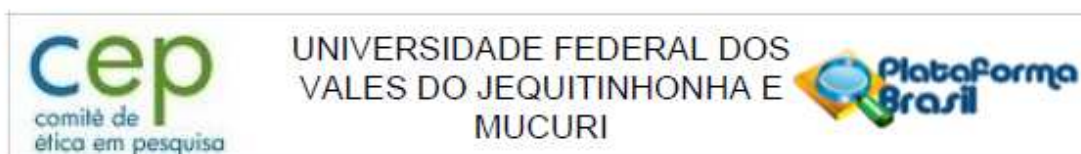
WOOLF, C. J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. **Pain**, 152, n. 3, p. S2-S15, 2011.

YARROW, J. F. et al. Training augments resistance exercise induced elevation of circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF). **Neuroscience Letters**, 479, n. 2, p. 161-165, 2010.

YU, H.; CHEN, Z.-Y. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. **Acta Pharmacologica Sinica**, 32, n. 1, p. 3-11, 2011.

YU, T. et al. Dynamic expression and the role of BDNF in exercise-induced skeletal muscle regeneration. **International Journal of Sports Medicine**, 38, n. 13, p. 959-966, 2017.

ANEXO I



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DO TREINO DE VIBRAÇÃO DE CORPO INTEIRO EM MULHERES COM FIBROMIALGIA

Pesquisador: Vanessa Ribeiro

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 66096017.6.0000.5108

Instituição Proponente: Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Patrocinador Principal: Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.057.949

Apresentação do Projeto:

As voluntárias dos tres grupos: grupo VCI (composto por 20 mulheres com FM que receberao do estímulo de VCI), grupo CT (composto por 20 mulheres com FM que nao receberao do estímulo de VCI), grupo GR (composto por 20 mulheres assintomaticas que nao receberao do estímulo de VCI); participarao de uma sessao inicial de avaliacao no laboratorio de fisiologia do exercicio (LAFIEX) da UFVJM. O grupo VCI passara por um protocolo experimental, os demais grupos nao receberao qualquer tipo de intervencao. Apos 6 meses as participantes dos tres grupos serao avaliados novamente por meio dos mesmos procedimentos realizados no primeiro momento.

Objetivo da Pesquisa:

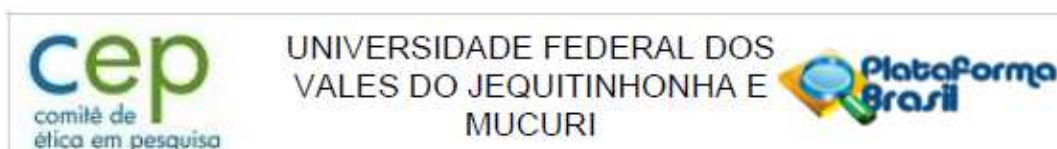
Objetivo Primario:

Investigar o efeito do treino vibratorio sobre parametros neuro inflamatorios e aspectos fisico funcionais e emocionais em mulheres com fibromialgia.

Objetivo Secundario:

• Estudar o efeito do treino vibratorio sobre as concentracoes plasmaticas dos biomarcadores: IL-6, IL-8, receptores soluveis do fator de necrose tumoral (sTNFR1 e sTNFR2), IL-10, do fator neurotrofico derivado do cerebro (BDNF), das adipocinas (adiponectina, leptina e resistina) nos grupos de mulheres com FM e assintomaticas. • Estudar o efeito do treino vibratorio sobre a

Endereço: Rodovia MGT 367 - Km 583, nº 5000
 Bairro: Alto da Jacuba CEP: 39.100-000
 UF: MG Município: DIAMANTINA
 Telefone: (38)3532-1240 Fax: (38)3532-1200 E-mail: cep@ufvjm.edu.br



Continuação do Parecer: 2.057.949

depressão, qualidade de vida, qualidade do sono, dor, fadiga, desempenho funcional e muscular dos membros inferiores em mulheres com FM. • Verificar a possível relação entre os biomarcadores IL-6, IL-8, receptores solúveis do fator de necrose tumoral (sTNFR1 e sTNFR2), IL-10, do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), das adipocinas (adiponectina, leptina e resistina) e os aspectos físico funcionais e emocionais (depressão, qualidade de vida, qualidade do sono, dor, fadiga, desempenho funcional e muscular dos membros inferiores e dor) em mulheres com FM.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Uma vez que os voluntários passarão por um programa de treinamento e por testes físicos, durante ou após a realização dos mesmos os voluntários estarão sujeitos a riscos relacionados à prática de atividade física, como tonturas, dispnéia, cansaço intenso e fadiga muscular. Entretanto, tais sintomas são minimizados com o repouso e caso seja necessário, o procedimento será interrompido. Na ocorrência de dor muscular após o treinamento e testes de força muscular de MMII, essa poderá ter duração de até 03 dias, sendo que, este sintoma reduz-se à medida que o corpo do voluntário se adapta ao treinamento físico. Além disso, os voluntários podem relatar possível desconforto e dor decorrentes da coleta de sangue, que podem ser minimizados com aplicação de bolsa de gelo no local. Porém, uma vez que estas serão realizadas por pessoa tecnicamente capacitada para tal e utilizando-se materiais descartáveis, estes riscos serão minimizados.

A exposição à vibração de corpo inteiro poderá, eventualmente, provocar algum desconforto, como tonturas, cansaço, prurido, náuseas, entre outros. Nestes casos, a voluntária poderá interromper o experimento quando quiser. Destacamos que os parâmetros de vibração de corpo inteiro que serão utilizados nesse estudo já foram descritos em outros trabalhos, e essas alterações tendem a desaparecer após a finalização da série de exercício do dia. **ALEM DISSO, ESTES EVENTOS OCORREM EM BAIXA FREQUENCIA NAS CONDIÇÕES ESTABELECIDAS NO LABORATORIO, O QUE DIMINUI O RISCO DE ACIDENTES POR QUEDA, EM CONDIÇÕES ESTRITAMENTE CONTROLADAS, EXCLUSIVAMENTE SOB SUPERVISAO E ORIENTACAO DOS PESQUISADORES RESPONSAVEIS.**

A avaliação da composição corporal realizada por meio da absorptometria radiológica de dupla energia (DEXA) poderá provocar algum desconforto pela permanência em silêncio e sem realizar movimentos, no entanto o procedimento de escaneamento corporal é rápido.

Após a realização dos testes de caminhada e desempenho muscular dos membros inferiores as voluntárias poderão relatar cansaço e fadiga muscular, que são restaurados com o repouso.

Endereço: Rodovia MGT 367 - Km 583, nº 5000
 Bairro: Alto da Jacuba CEP: 39.100-000
 UF: MG Município: DIAMANTINA
 Telefone: (38)3532-1240 Fax: (38)3532-1200 E-mail: cep@ufvjm.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DOS
VALES DO JEQUITINHONHA E
MUCURI



Continuação do Parecer: 2.057.949

Entretanto, os procedimentos citados no estudo já foram realizados e documentados em estudos científicos anteriores.

Todos os pesquisadores envolvidos na pesquisa serão treinados previamente, os equipamentos são modernos e todo o material para coleta sanguínea será descartável. Haverá controle dos dados vitais (pressão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigênio) durante o treinamento e avaliações. No ambiente de treinamento e avaliações estará disponível fonte de oxigênio (via cateter nasal). Caso necessário, imediatamente após alguma intercorrência será acionado por telefone o serviço de emergência do SAMU. Contudo, deve-se ressaltar que o treinamento e os testes propostos já foram realizados em sujeitos com e sem fibromialgia por diversos estudos publicados na literatura, os quais têm relatado ausência de intercorrências.

Benefícios:

Os benefícios decorrentes da realização desta pesquisa para os sujeitos com fibromialgia, incluem a possibilidade de após 6 semanas de treinamento haver melhora nos parâmetros neuro-inflamatórios e físico-funcionais e emocionais. Para os sujeitos sem fibromialgia (GR) e do grupo CT, os benefícios da participação no estudo estão relacionados ao conhecimento da saúde física (capacidade funcional, análise detalhada da composição corporal), bem como, acompanhar as possíveis mudanças nesses parâmetros após 6 semanas. Para a comunidade científica, espera-se que os achados do presente projeto possam fornecer resultados válidos da eficácia do treinamento de VCI, que poderá ser utilizado como uma ferramenta adicional não-medicamentosa para o tratamento das principais manifestações da fibromialgia. Além disso, espera-se que o projeto forneça informações que auxiliem futuros estudos.

Avaliação: os riscos e benefícios estão adequados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa está adequado, possuindo todas as informações necessárias e corretas. As voluntárias (n=60) dos três grupos participarão de dois momentos de avaliações, inicialmente e após 6 meses. Intervenção Grupo VCI: receberá intervenção por 6 semanas, 3 vezes por semana. O treinamento consistirá na realização de mini-agachamento sobre a plataforma vibratória. A intensidade do treinamento vibratório será sistematicamente aumentada no período de estudo de 6 semanas, por meio do aumento do número de repetições e do tempo de vibração. A aceleração também será aumentada por variação da frequência de vibração (35Hz - 40Hz). Para avaliar possíveis relações entre as variáveis neuro-inflamatórias e aspectos físico-funcionais e emocionais, será feita análise de correlação utilizando o coeficiente de Pearson (variáveis

Endereço: Rodovia MGT 367 - Km 583, nº 5000
Bairro: Alto da Jacuba CEP: 39.100-000
UF: MG Município: DIAMANTINA
Telefone: (38)3532-1240 Fax: (38)3532-1200 E-mail: cep@ufvjm.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DOS
VALES DO JEQUITINHONHA E
MUCURI



Continuação do Parecer: 2.057.949

paramétricas) ou o coeficiente de Spearman (variáveis não paramétricas). Com o presente estudo espera-se que ao final de 6 semanas de treinamento de VCI, pacientes com fibromialgia apresentem melhora no desempenho físico funcional e em aspectos emocionais. Além disso, espera-se redução do perfil neuro-inflamatório nestes sujeitos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi apresentado o Projeto de Pesquisa, Folha de Rosto, Cronograma, TCLE e carta de concordância dos setores com assinatura dos responsáveis e todos se adequam conforme a Resolução 466/12).

Recomendações:

- Segundo a Carta Circular nº. 003/2011/CONEP/CNS, de 21/03/11, há obrigatoriedade de rubrica em todas as páginas do TCLE pelo sujeito de pesquisa ou seu responsável e pelo pesquisador, que deverá também apor sua assinatura na última página do referido termo.

- O relatório parcial de pesquisa deverá ser apresentado ao CEP em 11/05/2018 e o relatório final deve ser apresentado ao CEP ao término do estudo em 30/09/2019. Considera-se como antiética a pesquisa descontinuada sem justificativa aceita pelo CEP que a aprovou.

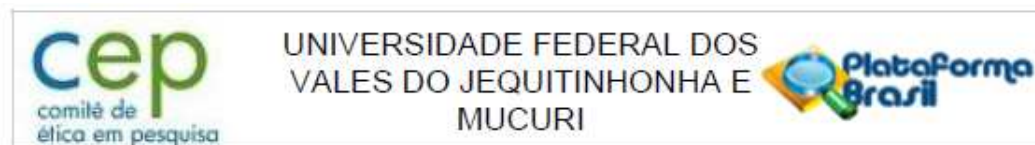
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto atende aos preceitos éticos para pesquisas envolvendo seres humanos preconizados na Resolução 466/12 CNS.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_881065.pdf	20/04/2017 11:21:56		Aceito
Outros	CARTARESPOSTAAOCEP.pdf	20/04/2017 11:20:13	Vanessa Ribeiro	Aceito
Outros	AnuenciaCIPQ.pdf	20/04/2017 11:19:19	Vanessa Ribeiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETODETALHADO.pdf	20/04/2017 11:18:07	Vanessa Ribeiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	20/04/2017 11:17:43	Vanessa Ribeiro	Aceito

Endereço: Rodovia MGT 367 - Km 583, nº 5000
Bairro: Alto da Jacuba CEP: 39.100-000
UF: MG Município: DIAMANTINA
Telefone: (38)3532-1240 Fax: (38)3532-1200 E-mail: cep@ufvjm.edu.br



Continuação do Parecer: 2.057.949

Cronograma	Cronograma.pdf	22/03/2017 15:04:20	Vanessa Ribeiro	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoVanessa.pdf	22/03/2017 14:56:09	Vanessa Ribeiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

DIAMANTINA, 11 de Maio de 2017

Assinado por:
Disney Oliver Sivieri Junior
(Coordenador)

EMENDA AO CEP

Diamantina, 04 de Setembro de 2019

Prezados,

Abaixo estão descritas as modificações do projeto de pesquisa intitulado “Efeito do treino de vibração de corpo inteiro em parâmetros neuro inflamatórios e aspectos físico funcionais e emocionais em mulheres com fibromialgia”.

As modificações foram:

- O estudo será randomizado.
- Acrescentamos o teste de agilidade e equilíbrio dinâmico teste *timed get up and go* (TUG).
- Exclusão do grupo referência (GR)- composto por 20 mulheres assintomáticas que não receberão do estímulo de VCI.

Justificativa anterior:

Participarão do estudo 3 grupos: grupo VCI - composto por 20 mulheres com fibromialgia (FM) que receberão do estímulo de vibração de corpo inteiro (VCI), grupo controle - composto por 20 mulheres com FM que não receberão do estímulo de VCI, grupo referência (GR)- composto por 20 mulheres assintomáticas que não receberão do estímulo de VCI.

Justificativa Modificada:

Participarão do estudo 2 grupos: grupo VCI - composto por 20 mulheres com fibromialgia (FM) que receberão do estímulo de vibração de corpo inteiro (VCI), grupo controle - composto por 20 mulheres com FM que não receberão do estímulo de VCI.

Desenho anterior:

As voluntárias dos três grupos: grupo VCI (composto por 20 mulheres com FM que receberão do estímulo de VCI), grupo CT (composto por 20 mulheres com FM que não receberão do estímulo de VCI), grupo GR (composto por 20 mulheres assintomáticas que não receberão do estímulo de VCI); participarão de uma sessão inicial de avaliação no laboratório de fisiologia do exercício (LAFIEX) da UFVJM. O grupo VCI passará por um protocolo experimental, os demais grupos não receberão qualquer tipo de intervenção. Após 6 meses as participantes dos três grupos serão avaliados novamente por meio dos mesmos procedimentos realizados no primeiro momento.

Desenho Modificado:

As voluntárias dos **dois** grupos: grupo VCI (composto por 20 mulheres com FM que receberão do estímulo de VCI), grupo CT (composto por 20 mulheres com FM que não receberão do estímulo de VCI) participarão de uma sessão inicial

de avaliação no laboratório de fisiologia do exercício (LAFIEX) da UFVJM. O grupo VCI passará por um protocolo experimental, o grupo controle não receberá qualquer tipo de intervenção. Após 6 meses as participantes dos dois grupos serão avaliados novamente por meio dos mesmos procedimentos realizados no primeiro momento.

Resumo anterior:

A fibromialgia (FM) é uma condição reumática de origem desconhecida, cuja patogênese parece envolver mecanismos neuro inflamatórios, é caracterizada dor crônica generalizada e sensibilidade em pelo menos 11 dos 18 pontos dolorosos específicos, durante pelo menos três meses, de acordo com os critérios do colégio americano de reumatologia. Além disso, está associada à limitações físico funcionais e prejuízos à qualidade de vida. Evidências demonstram efeitos benéficos do treinamento de vibração de corpo inteiro (VCI) em indivíduos com FM em aspectos como: diminuição da dor, fadiga, melhora do estado de saúde, função física, da qualidade de vida, do equilíbrio e da força muscular. Entretanto, até onde se sabe, o efeito crônico desta modalidade de exercício em parâmetros neuro endócrino inflamatórios bem como em aspectos físico funcionais e emocionais em mulheres com fibromialgia ainda não foi investigado. Assim, este projeto propõe um estudo clínico prospectivo, caso controle, com dois grupos constituídos por mulheres com FM sendo um submetido a treino vibratório e o outro não. Além disso, haverá um grupo referência constituído por mulheres assintomáticas acompanhadas durante 6 semanas sem qualquer tipo de intervenção. A avaliação da função física, trabalho e bem estar geral será realizada por meio da aplicação do questionário de impacto da fibromialgia (QIF), a dor será avaliada pela escala visual analógica (EVA). A QUALIDADE DE VIDA SERÁ CARACTERIZADA POR MEIO DO QUESTIONÁRIO GENÉRICO RELACIONADO À SAÚDE (SF-36). O Inventário de depressão de Beck será aplicado para avaliar a ansiedade e depressão. A qualidade do sono será caracterizada por meio do índice de qualidade do sono de Pittsburgh (IQSP). O desempenho funcional dos membros inferiores será avaliado por meio do teste de caminhada e 6 minutos e do teste de sentar e levantar da cadeira. Os parâmetros neuro endócrino inflamatórios serão avaliados por meio da dosagem das concentrações plasmáticas dos biomarcadores: IL-6, IL-8, receptores solúveis do fator de necrose tumoral (sTNFR1 e sTNFR2), IL-10, do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), das adipocinas (adiponectina, leptina e resistina) nos grupos de mulheres com FM e assintomáticas pelo método Elisa sanduiche.

Resumo Modificado:

A fibromialgia (FM) é uma condição reumática de origem desconhecida, cuja patogênese parece envolver mecanismos neuro inflamatórios, é caracterizada dor crônica generalizada e sensibilidade em pelo menos 11 dos 18 pontos dolorosos específicos, durante pelo menos três meses, de acordo com os critérios do colégio americano de reumatologia. Além disso, está associada à

limitações físico funcionais e prejuízos à qualidade de vida. Evidências demonstram efeitos benéficos do treinamento de vibração de corpo inteiro (VCI) em indivíduos com FM em aspectos como: diminuição da dor, fadiga, melhora do estado de saúde, função física, da qualidade de vida, do equilíbrio e da força muscular. Entretanto, até onde se sabe, o efeito crônico desta modalidade de exercício em parâmetros neuro endócrino inflamatórios bem como em aspectos físico funcionais e emocionais em mulheres com fibromialgia ainda não foi investigado. Assim, este projeto propõe um estudo clínico **RANDOMIZADO** com dois grupos constituídos por mulheres com FM sendo um submetido a treino vibratório e o outro não. A avaliação da função física, trabalho e bem estar geral será realizada por meio da aplicação do questionário de impacto da fibromialgia (QIF), a dor será avaliada pela escala visual analógica (EVA). A qualidade de vida será caracterizada por meio do questionário genérico relacionado à saúde (SF-36). O Inventário de depressão de Beck será aplicado para avaliar a ansiedade e depressão. A qualidade do sono será caracterizada por meio do índice de qualidade do sono de Pittsburgh (IQSP). O desempenho funcional dos membros inferiores será avaliado por meio do teste de caminhada e 6 minutos, do teste de sentar e levantar da cadeira e do **TESTE TIMED GET UP AND GO (TUG)**. **A AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL, MASSA CORPORAL TOTAL, MASSA GORDA, MASSA MAGRA, DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E ESTATURA SERÃO AVALIADAS POR MEIO DA ABSORMETRIA RADIOLÓGICA DE DUPLA ENERGIA (DEXA)**. Os parâmetros neuro endócrino inflamatórios serão avaliados por meio da dosagem das concentrações plasmáticas dos biomarcadores: IL-6, IL-8, receptores solúveis do fator de necrose tumoral (sTNFR1 e sTNFR2), IL-10, do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), das adipocinas (adiponectina, leptina e resistina) nos grupos de mulheres com FM pelo método Elisa sanduiche.

Introdução (não houve modificação).

Hipótese(não houve modificação).

Objetivos (não houve modificação).

Metodologia proposta anteriormente:

Serão selecionadas para o estudo 40 mulheres, com diagnóstico confirmado de fibromialgia que serão divididas em 2 grupos, com 20 voluntárias cada grupo, **DISTRIBUÍDAS DE FORMA PAREADA QUANTO À IDADE, VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS E MEDICAMENTOS EM USO (CLASSIFICAÇÃO DA AÇÃO)** nos grupos: Grupo VCI (submetidas ao treino vibratório) e Grupo controle (não serão submetidas a treino vibratório). Além disso, para composição do grupo referência, serão selecionadas 20 mulheres, sem qualquer doença reumática ou alterações graves do estado geral de saúde, que não estejam inseridas em qualquer programa de atividade física. Essas não receberão o treino vibratório. Os pesquisadores do presente projeto de pesquisa, já realizaram estudo anterior intitulado: Efeito agudo do estímulo de vibração de todo corpo em parâmetros neuro endócrino inflamatórios em pacientes com fibromialgia, cujo parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa desta

instituição é 1.461.311. Desse modo, será realizado novo convite as voluntárias anteriormente recrutadas para a realização do novo projeto. Além disso, serão recrutadas novas voluntárias por meio da lista de espera da clínica escola de fisioterapia da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri e por meio de cartazes afixados na instituição. Inicialmente, em sala reservada as participantes receberão uma explicação detalhada de todas as etapas do estudo e após consentirem, assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Imediatamente após serão coletados os dados pessoais e sócio demográficos na ficha de avaliação, bem como informarão o histórico médico completo, medicamentos em uso e hábitos de atividade física. Haverá também aplicação de questionários para avaliação dos aspectos físicos funcionais e emocionais. Todas as voluntárias deverão estar no local às 7 horas e 30 minutos da manhã, em jejum de pelo menos 8 horas e não deverão fazer uso de medicamentos que normalmente fazem pela manhã. As voluntárias serão orientadas a levar os medicamentos para o local da pesquisa. Logo após a realização da coleta sanguínea será oferecido um lanche e será solicitada a ingestão do medicamento. Portanto, haverá apenas um atraso quanto ao uso da medicação. Será realizada avaliação da composição corporal, bem como a medida do peso corporal e a estatura. Será realizada também coleta sanguínea na veia antecubital, em tubos contendo heparina como anticoagulante. Questionários e testes físicos: A avaliação da função física, trabalho e bem estar geral será realizada por meio da aplicação do questionário de impacto da fibromialgia, a dor será avaliada pela escala visual analógica. A QUALIDADE DE VIDA SERÁ CARACTERIZADA POR MEIO DO QUESTIONÁRIO GENÉRICO RELACIONADO À SAÚDE (SF-36). O Inventário de depressão de Beck será aplicado para avaliar a depressão. A qualidade do sono será caracterizada por meio do índice de qualidade do sono de Pittsburgh. O desempenho funcional dos membros inferiores será avaliado por meio do teste de caminhada e 6 minutos e do teste de sentar e levantar da cadeira. Os parâmetros neuro endócrino inflamatórios serão avaliados por meio da dosagem das concentrações plasmáticas dos biomarcadores: IL-6, IL-8, receptores solúveis do fator de necrose tumoral (sTNFR1 e sTNFR2), IL-10, do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), das adipocinas (adiponectina, leptina e resistina) nos grupos de mulheres com FM e assintomáticas pelo método Elisa sanduiche. As voluntárias dos três grupos participarão de dois momentos de avaliações. Inicialmente e após 6 meses. Intervenção Grupo VCI: receberá intervenção por 6 semanas, 3 vezes por semana. O treinamento consistirá na realização de mini-agachamento sobre a plataforma vibratória. A intensidade do treinamento vibratório será sistematicamente aumentada no período de estudo de 6 semanas, por meio do aumento do número de repetições e do tempo de vibração. A aceleração também será aumentada por variação da frequência de vibração (35Hz - 40Hz).

Metodologia Modificada:

- Modificado a distribuição de forma pareada para randomizada
- Retirada a participação de mulheres assintomáticas
- Inserção do teste *timed get up and go* (TUG).

Serão selecionadas para o estudo 40 mulheres, com diagnóstico confirmado de fibromialgia que serão divididas em 2 grupos, com 20 voluntárias cada grupo, **DISTRIBUÍDAS DE FORMA RANDOMIZADA POR MEIO DE SORTEIRO**

SIMPLES nos grupos: Grupo VCI (submetidas ao treino vibratório) e Grupo controle (não serão submetidas a treino vibratório). Os pesquisadores do presente projeto de pesquisa, já realizaram estudo anterior intitulado: Efeito agudo do estímulo de vibração de todo corpo em parâmetros neuro endócrino inflamatórios em pacientes com fibromialgia, cujo parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição é 1.461.311. Desse modo, será realizado novo convite as voluntárias anteriormente recrutadas para a realização do novo projeto. Além disso, serão recrutadas novas voluntárias por meio da lista de espera da clínica escola de fisioterapia da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri e por meio de cartazes afixados na instituição. Inicialmente, em sala reservada as participantes receberão uma explicação detalhada de todas as etapas do estudo e após consentirem, assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Imediatamente após serão coletados os dados pessoais e sócio demográficos na ficha de avaliação, bem como informarão o histórico médico completo, medicamentos em uso e hábitos de atividade física. Haverá também aplicação de questionários para avaliação dos aspectos físicos funcionais e emocionais. Todas as voluntárias deverão estar no local às 7 horas e 30 minutos da manhã, em jejum de pelo menos 8 horas e não deverão fazer uso de medicamentos que normalmente fazem pela manhã. As voluntárias serão orientadas a levar os medicamentos para o local da pesquisa. Logo após a realização da coleta sanguínea será oferecido um lanche e será solicitada a ingestão do medicamento. Portanto, haverá apenas um atraso quanto ao uso da medicação. Será realizada avaliação da composição corporal, bem como a medida do peso corporal. Será realizada também coleta sanguínea na veia anticubital, em tubos contendo heparina como anticoagulante. Questionários e testes físicos: A avaliação da função física, trabalho e bem estar geral será realizada por meio da aplicação do questionário de impacto da fibromialgia, a dor será avaliada pela escala visual analógica. A qualidade de vida será caracterizada por meio do questionário genérico relacionado à saúde (SF-36). O Inventário de depressão de Beck será aplicado para avaliar a depressão. A qualidade do sono será caracterizada por meio do índice de qualidade do sono de Pittsburgh. O desempenho funcional dos membros inferiores será avaliado por meio do teste de caminhada e 6 minutos, do teste de sentar e levantar da cadeira e **TESTE TIMED GET UP AND GO (TUG)**. Os parâmetros neuro endócrino inflamatórios serão avaliados por meio da dosagem das concentrações plasmáticas dos biomarcadores: IL-6, IL-8, receptores solúveis do fator de necrose tumoral (sTNFR1 e sTNFR2), IL-10, do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), das adipocinas (adiponectina, leptina e resistina) nos grupos de mulheres com FM e assintomáticas pelo método Elisa sanduiche. As voluntárias dos **DOIS** grupos participarão de dois momentos de avaliações. Inicialmente e após 6 meses. Intervenção Grupo VCI: receberá intervenção por 6 semanas, 3 vezes por semana. O treinamento consistirá na realização de mini-agachamento sobre a plataforma vibratória. A intensidade do treinamento vibratório será sistematicamente aumentada no período de estudo de 6 semanas, por meio do aumento do número de repetições e do tempo de vibração. A aceleração também será aumentada por variação da frequência de vibração (35Hz - 40Hz).

Critérios de inclusão anterior:

Serão selecionadas para o estudo 40 mulheres, com idade entre 35 a 70 anos, com diagnóstico confirmado de fibromialgia, entre 1 a 3 anos, por meio da presença de sensibilidade em pelo menos 11 dos 18 pontos dolorosos específicos de acordo com os critérios do colégio americano de reumatologia. Além disso, para composição do grupo referência, serão selecionadas 20 mulheres com idade entre 35 a 70 anos, sem qualquer doença reumática ou alterações graves do estado geral de saúde, que não estejam inseridas em qualquer programa de atividade física.

Crítérios de inclusão modificado:

Serão selecionadas para o estudo 40 mulheres, com idade entre 35 a 70 anos, com diagnóstico confirmado de fibromialgia, entre 1 a 3 anos, por meio da presença de sensibilidade em pelo menos 11 dos 18 pontos dolorosos específicos de acordo com os critérios do colégio americano de reumatologia.

Crítérios de exclusão (não houve modificação)

Riscos (não houve modificação)

Benefícios:

-Retirados os benefícios para grupos de mulheres assintomáticas

Os benefícios decorrentes da realização desta pesquisa para os sujeitos com fibromialgia, incluem a possibilidade de após 6 semanas de treinamento haver melhora nos parâmetros neuro-inflamatórios e físico-funcionais e emocionais. Para a comunidade científica, espera-se que os achados do presente projeto possam fornecer resultados válidos da eficácia do treinamento de VCI, que poderá ser utilizado como uma ferramenta adicional não-medicamentosa para o tratamento das principais manifestações da fibromialgia. Além disso, espera-se que o projeto forneça informações que auxiliem futuros estudos.

Metodologia de análise dos dados (não houve modificação)

Desfecho primário (não houve modificação)

Tamanho da amostra no Brasil: modificado de 60 para 40 sujeitos

Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa: modificado de 60 para 40 sujeitos

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro: exclusão do grupo referência de mulheres assintomáticas

Cronograma de execução: alteração das datas das coletas de dados e seleção de voluntários (a plataforma não permitiu inserir dados anteriores a atual).

Orçamento financeiro (não houve modificação)

Outras informações, justificativas ou considerações a critério do Pesquisador:

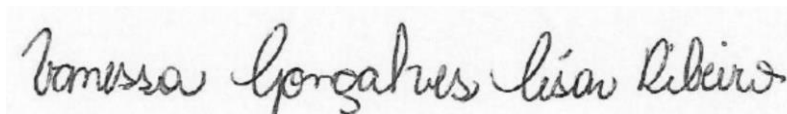
CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Retirado a frase: Para os sujeitos sem fibromialgia (GR) e do grupo CT, os benefícios da participação no estudo estão relacionados ao conhecimento da saúde física (capacidade funcional, análise detalhada da composição corporal), bem como, acompanhar as possíveis mudanças nesses parâmetros após 6 semanas.

Acreditamos que as modificações propostas não implicam em modificações do TCLE proposto anteriormente. Mas o Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para sujeitos **sem Fibromialgia** deverá ser excluído.

No parecer de aprovação informa que o relatório final deve ser apresentado ao CEP ao término do estudo em 30/09/2019. Considerando a necessidade de modificação, gostaria de solicitar dilação do prazo.

Atenciosamente,



Vanessa Gonçalves César Ribeiro
Doutoranda PMPGCF

APÊNDICE A



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e
Mucuri
Comitê de Ética em Pesquisa



**Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para sujeitos com
Fibromialgia**

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa intitulada: **“Efeito do treino de vibração de corpo inteiro em parâmetros neuro inflamatórios e aspectos físico funcionais e emocionais em mulheres com fibromialgia”**, por ser mulher, com idade entre 35 a 70 anos, com diagnóstico confirmado de fibromialgia, entre 1 a 3 anos. Esta pesquisa será desenvolvida pela aluna de doutorado Vanessa Gonçalves César Ribeiro e conta com a coordenação da Professora Ana Cristina Rodrigues Lacerda.

A sua participação não é obrigatória sendo que, a qualquer momento da pesquisa, você poderá desistir e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo para sua relação com o pesquisador e com a UFVJM.

Os objetivos desta pesquisa são: Investigar o efeito do treino vibratório sobre parâmetros neuro-inflamatórios e sua relação com aspectos físico-funcionais e emocionais em mulheres com fibromialgia e assintomáticas.

Caso você decida aceitar o convite, será submetida aos seguintes procedimentos: no primeiro momento, você deverá comparecer ao laboratório de fisiologia do exercício (LAFIEX) da UFVJM. Você deverá chegar no laboratório às 7 horas e 30 minutos da manhã, em jejum de pelo menos 8 horas e não deverá fazer uso de medicamentos que normalmente faz pela manhã. Você deverá levar os medicamentos para o local da pesquisa e logo após a realização do procedimento experimental (coleta sanguínea) será oferecido um lanche e você poderá fazer o uso do medicamento. Inicialmente haverá uma conversa entre você e um pesquisador, sobre a sua doença, explicação sobre a pesquisa e aplicação de questionários. **ESSA CONVERSA ACONTECERÁ EM UMA SALA EXCLUSIVA (GARANTINDO SUA PRIVACIDADE)**. As perguntas serão sobre seu estado geral de saúde, como é a dor que sente, o quanto essa dor tem interferido na sua vida, como você se sente em relação a outras pessoas e como tem sido o seu sono. Ao responder os questionários, caso alguma pergunta que

Ihe traga algum constrangimento, você terá o direito de deixar de responder. Também serão aplicados testes para avaliar seu desempenho durante a caminhada e desempenho das pernas. Estes questionários e testes serão aplicados no início da pesquisa e no final.

Nesse laboratório será realizada também avaliação de medidas do seu peso corporal, da sua altura, do seu percentual de gordura. Você será encaminhada para uma sala reservada para esta finalidade, e ficará descalço, vestindo roupas leves. As medidas do seu peso corporal e altura serão feitas em uma balança equipada com um medidor de estatura e o percentual de gordura corporal será medido por meio de um aparelho chamado DEXA, você ficará deitada em silêncio realizando o mínimo de movimentos possível, por aproximadamente 5 minutos.

Para as avaliações você deverá utilizar roupas leves (short, tênis e camiseta) e será orientado a evitar prática de atividade extenuante e de longa duração, além de não ingerir bebidas alcoólicas e cafeína nas 24 horas antecedentes ao teste, dormir no mínimo 8 horas na noite anterior e ingerir 500ml de água no mínimo duas horas antes do teste.

Além disso serão coletadas amostras de sangue na parte anterior do cotovelo (fossa cubital), sendo a primeira coletada no início da pesquisa e a segunda após 6 semanas, para a análise de células do seu sistema de defesa (imunológico). O tempo previsto para a sua participação é de 6 semanas.

De acordo com o resultado dessas avaliações, considerando sua idade, variáveis antropométricas e medicamentos em uso, você poderá fazer parte de um dos grupos do estudo: grupo vibração de corpo inteiro (VCI) (receberá treinamento), grupo sem VCI (não receberá treinamento).

Caso você seja selecionada para participar do grupo VCI, deverá comparecer ao laboratório de fisiologia do exercício (LAFIEX), 3 vezes por semana, durante 6 semanas. Você realizará um exercício de agachamento sobre a plataforma vibratória, a intensidade e o tempo do exercício aumentarão com o passar das semanas, sendo o máximo de permanência sobre a plataforma de 10 minutos por dia. O treinamento será realizado individualmente.

Caso você seja selecionada para participar do grupo sem VCI, você não receberá treinamento, sendo apenas instruída a não modificar o seu estilo de vida durante o estudo ou não se engajar em algum novo tipo de atividade física.

Você receberá ligações telefônicas semanais visando acompanhamento das suas atividades rotineiras. Além disso, responderá aos questionários, realizará os testes e será submetida a coleta sanguínea no início do estudo e no final.

Os riscos relacionados com sua participação são riscos gerais relacionados à prática da atividade física como microlesões musculares e ósseas, enjoo e tontura; falta de ar, cansaço intenso e fadiga muscular. Entretanto, tais sintomas são minimizados com o repouso e caso seja necessário, o procedimento será interrompido. Na ocorrência de dor muscular após o treinamento e testes de força muscular de MMII, essa poderá ter duração de até 03 dias, sendo que, este sintoma se reduz a medida que seu corpo se adapta ao treinamento físico.

Você também poderá sentir algum incômodo no momento da coleta do sangue, o que é normal no procedimento, mas tende a desaparecer em um curto espaço de tempo. Se o desconforto persistir você poderá aplicar gelo no local. Porém, uma vez que estes procedimentos serão realizadas por pessoa tecnicamente capacitada para tal e utilizando-se materiais descartáveis, estes riscos serão minimizados.

A exposição à vibração de corpo inteiro para o grupo VCI poderá, eventualmente, provocar algum incômodo, como tonturas, cansaço, coceira, náuseas, entre outros. Nestes casos, você poderá interromper o experimento quando quiser. Destacamos que os parâmetros de vibração de corpo inteiro que serão utilizados nesse estudo, já foram descritos em outros trabalhos, e essas alterações tendem a desaparecer após a finalização da série de exercício do dia. ALÉM DISSO, ESTES EVENTOS OCORREM EM BAIXA FREQUÊNCIA NAS CONDIÇÕES ESTABELECIDAS NO LABORATÓRIO, O QUE DIMINUI O RISCO DE ACIDENTES POR QUEDA, EM CONDIÇÕES ESTRITAMENTE CONTROLADAS, EXCLUSIVAMENTE SOB SUPERVISÃO E ORIENTAÇÃO DOS PESQUISADORES RESPONSÁVEIS.

A avaliação da composição corporal realizada por meio da absorptometria radiológica de dupla energia (DEXA) poderá provocar algum desconforto pela permanência em silêncio e sem realizar movimentos, no entanto destacamos que o escaneamento corporal é rápido.

Após a realização dos testes de caminhada e desempenho muscular dos membros inferiores você poderá relatar cansaço e fadiga muscular, que são

restaurados com o repouso. Entretanto, os procedimentos citados no estudo já foram realizados e documentados em estudos científicos anteriores.

Para a realização das medidas antropométricas você será orientada a comparecer com vestimenta adequada (short, meia, camiseta e tênis), todas as medidas serão realizadas pelo mesmo avaliador, sempre acompanhado por outro pesquisador, em sala reservada.

Deve-se ressaltar que as condições de controle da realização dos procedimentos, pesquisadores treinados, equipamentos modernos, material descartável, monitoramento constante dos dados vitais, diminuem a probabilidade de ocorrerem problemas para você durante todas as etapas do estudo, bem como permitirá a detecção de alterações precoces que possam trazer prejuízos, permitindo se necessário a interrupção do procedimento.

Os benefícios relacionados com a sua participação incluem o conhecimento do seu estado físico geral de saúde, avaliação detalhada do condicionamento aeróbio e conhecimento da sua composição corporal, além da possibilidade de após 6 semanas de treinamento haver melhora nos parâmetros neuro-inflamatórios e físico-funcionais e emocionais. Os resultados encontrados poderão auxiliar nas prescrições de atividades físicas utilizando a modalidade de vibração de corpo inteiro para indivíduos com fibromialgia pelos profissionais da saúde.

Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em seminários, congressos e similares, entretanto, os dados/informações obtidos por meio da sua participação serão confidenciais e sigilosos, não possibilitando sua identificação. A SUA PARTICIPAÇÃO É DE CARÁTER VOLUNTÁRIO, NÃO HAVENDO RESSARCIMENTO DE GASTOS, TAIS COMO O TRANSPORTE PARA O LOCAL DA PESQUISA.

NÃO ESTÁ PREVISTO INDENIZAÇÃO POR SUA PARTICIPAÇÃO, MAS EM QUALQUER MOMENTO SE VOCÊ SOFRER ALGUM DANO, COMPROVADAMENTE DECORRENTE DESTA PESQUISA, TERÁ DIREITO À INDENIZAÇÃO.

Você receberá uma cópia deste termo onde constam o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sobre sua participação agora ou em qualquer momento.

Resonsável pelo Projeto: Vanessa Gonçalves César Ribeiro

Endereço: Rodovia MGT 367 – Km 583, nº 5000 - Alto da Jacuba 39100-000
Diamantina/MG

Telefone: (38) 35328143 – (31) 9 99796179

Declaro que entendi os objetivos, a forma de minha participação, riscos e benefícios da mesma e aceito o convite para participar. Autorizo a publicação dos resultados da pesquisa, a qual garante o anonimato e o sigilo referente à minha participação.

Nome do sujeito da pesquisa: _____

Assinatura do sujeito da pesquisa: _____

Informações – Comitê de Ética em Pesquisa da UFVJM

Rodovia MGT 367 - Km 583 - nº 5000 - Alto da Jacuba –

Diamantina/MG CEP39100000

Tel.: (38)3532-1240 –

Coordenador: Prof. Dr. Disney Oliver Sivieri Júnior

Email: cep.secretaria@ufvjm.edu.br e/ou cep@ufvjm.edu.br.



ANEXO II

Questionário de impacto da Fibromialgia

QUESTIONÁRIO SOBRE O IMPACTO
DA FIBROMIALGIA (QIF)

ANOS DE ESTUDO:

1- Com que frequência você consegue:	Sempre	Quase sempre	De vez em quando	Nunca
a) Fazer compras	0	1	2	3
b) Lavar roupa	0	1	2	3
c) Cozinhar	0	1	2	3
d) Lavar louça	0	1	2	3
e) Limpar a casa (varrer, passar pano etc.)	0	1	2	3
f) Arrumar a cama	0	1	2	3
g) Andar vários quarteirões	0	1	2	3
h) Visitar parentes ou amigos	0	1	2	3
i) Cuidar do quintal ou jardim	0	1	2	3
j) Dirigir carro ou andar de ônibus	0	1	2	3

Nos últimos sete dias:

2- Nos últimos sete dias, em quantos dias você se sentiu bem?

0 1 2 3 4 5 6 7

3- Por causa da fibromialgia, quantos dias você faltou ao trabalho (ou deixou de trabalhar, se você trabalha em casa)?

0 1 2 3 4 5 6 7

4- Quanto a fibromialgia interferiu na capacidade de fazer seu serviço:



Não interferiu



Atrapalhou muito

5- Quanta dor você sentiu?



Nenhuma



Muita dor

6- Você sentiu cansaço?



Não



Sim, muito

7- Como você se sentiu ao se levantar de manhã?



Descansado/a



Muito cansado/a

8- Você sentiu rigidez (ou o corpo travado)?



Não



Sim, muita

9- Você se sentiu nervoso/a ou ansioso/a?



Não, nem um pouco



Sim, muito

10- Você se sentiu deprimido/a ou desanimado/a?



Não, nem um pouco



Sim, muito

ANEXO III

ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH - PSQI

PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX

Instruções:

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos usuais de sono durante o **último mês somente**. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da **maioria** dos dias e noites no último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o mês passado, a que horas você foi deitar à noite, na maioria das vezes?

Hora usual de deitar _____

2. Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) você demorou para pegar no sono na maioria das vezes?

Número de minutos _____

3. Durante o mês passado, a que horas você geralmente levantou de manhã.

Hora usual de levantas _____

4. Durante o mês passado, quantas horas de sono por noite você dormiu? (pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama)

Horas de sono por noite _____

Para cada uma das questões seguintes, escolha uma única resposta, que você ache mais correta. Por favor, responda todas as questões.

5. Durante o mês passado, com que frequência você **teve dificuldade de dormir** porque você...

a) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos

- Nenhuma no último mês
- Menos de 1 vez por semana
- 1 ou 2 vezes por semana
- 3 ou mais vezes por semana

b) Acordou no meio da noite ou muito cedo pela manhã

- Nenhuma no último mês
- Menos de 1 vez por semana
- 1 ou 2 vezes por semana
- 3 ou mais vezes por semana

c) Precisou levantar para ir ao banheiro

- Nenhuma no último mês
- Menos de 1 vez por semana
- 1 ou 2 vezes por semana
- 3 ou mais vezes por semana

d) Teve dificuldade para respirar

- Nenhuma no último mês
- Menos de 1 vez por semana
- 1 ou 2 vezes por semana
- 3 ou mais vezes por semana

e) Tossiu ou roncou alto

- Nenhuma no último mês
- Menos de 1 vez por semana
- 1 ou 2 vezes por semana
- 3 ou mais vezes por semana

- f) Sentiu muito frio
- Nenhuma no último mês
 - Menos de 1 vez por semana
 - 1 ou 2 vezes por semana
 - 3 ou mais vezes por semana

- g) Sentiu muito calor
- Nenhuma no último mês
 - Menos de 1 vez por semana
 - 1 ou 2 vezes por semana
 - 3 ou mais vezes por semana

- h) Teve sonhos ruins ou pesadelos
- Nenhuma no último mês
 - Menos de 1 vez por semana
 - 1 ou 2 vezes por semana
 - 3 ou mais vezes por semana

- i) Sentiu dores
- Nenhuma no último mês
 - Menos de 1 vez por semana
 - 1 ou 2 vezes por semana
 - 3 ou mais vezes por semana

j) Outra(s) razão(ões), por favor
descreva: _____

Com que frequência você teve dificuldade para dormir devido a esta razão:

- Nenhuma no último mês
- Menos de 1 vez por semana
- 1 ou 2 vezes por semana
- 3 ou mais vezes por semana

6. Durante o mês passado como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?

- Muito boa
- Boa
- Ruim
- Muito ruim

7. Durante o mês passado com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou “por conta própria”) para lhe ajudar a dormir?

- Nenhuma no último mês
- Menos de 1 vez por semana
- 1 ou 2 vezes por semana
- 3 ou mais vezes por semana

8. Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas para ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho ou estudo)

- Nenhuma no último mês
- Menos de 1 vez por semana
- 1 ou 2 vezes por semana
- 3 ou mais vezes por semana

9. Durante o mês passado, você sentiu indisposição ou falta de ânimo para realizar suas atividades diárias?

- Nenhuma indisposição nem falta de ânimo
- Pequena indisposição e falta de ânimo
- Moderada indisposição e falta de ânimo
- Muita indisposição e falta de ânimo

10. Você tem um(a) parceiro(a) ou colega de quarto?

- Não
- Parceiro ou colega, mas em outro quarto
- Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama
- Parceiro na mesma cama

Se você tem um(a) parceiro(a) ou colega de quarto, pergunte a ele(a) com que frequência no último mês você teve...

a) Ronco alto:

- Nenhuma no último mês
 - Menos de 1 vez por semana
 - 1 ou 2 vezes por semana
 - 3 ou mais vezes por semana
- b) Longas paradas na respiração enquanto dormia:

- Nenhuma no último mês
 - Menos de 1 vez por semana
 - 1 ou 2 vezes por semana
 - 3 ou mais vezes por semana
- c) Contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia:

- Nenhuma no último mês
 - Menos de 1 vez por semana
 - 1 ou 2 vezes por semana
 - 3 ou mais vezes por semana
- d) Episódios de desorientação ou de confusão durante o sono:

- Nenhuma no último mês
 - Menos de 1 vez por semana
 - 1 ou 2 vezes por semana
 - 3 ou mais vezes por semana
- e) Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme; por favor, descreva: _____

-
- Nenhuma no último mês
 - Menos de 1 vez por semana
 - 1 ou 2 vezes por semana
 - 3 ou mais vezes por semana

ANEXO IV

Inventário de depressão de Beck

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer sua escolha.**

<p>1</p>	<p>0 Não me sinto triste</p> <p>1 Eu me sinto triste</p> <p>2 Estou sempre triste e não consigo sair disto</p> <p>3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar</p>	<p>7</p>	<p>Não me sinto decepcionado comigo mesmo</p> <p>Estou decepcionado comigo mesmo</p> <p>Estou enojado de mim</p> <p>Eu me odeio</p>
<p>2</p>	<p>Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro</p> <p>1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro</p> <p>2 Acho que nada tenho a esperar</p> <p>Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar</p>	<p>8</p>	<p>0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros</p> <p>Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros</p> <p>Eu me culpo sempre por minhas falhas</p> <p>Eu me culpo por tudo de mal que acontece</p>
<p>3</p>	<p>Não me sinto um fracasso</p> <p>Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum</p> <p>Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos</p> <p>Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso</p>	<p>9</p>	<p>0 Não tenho quaisquer idéias de me matar</p> <p>1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria</p> <p>2 Gostaria de me matar</p> <p>3 Eu me mataria se tivesse oportunidade</p>
<p>4</p>	<p>Tenho tanto prazer em tudo como antes</p> <p>Não sinto mais prazer nas coisas como antes</p> <p>Não encontro um prazer real em mais nada</p> <p>Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo</p>	<p>10</p>	<p>0 Não choro mais que o habitual</p> <p>1 Choro mais agora do que costumava</p> <p>2 Agora, choro o tempo todo</p> <p>Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queria</p>
<p>5</p>	<p>Não me sinto especialmente culpado</p> <p>Eu me sinto culpado grande parte do tempo</p> <p>Eu me sinto culpado na maior parte do tempo</p> <p>Eu me sinto sempre culpado</p>	<p>11</p>	<p>0 Não sou mais irritado agora do que já fui</p> <p>Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava</p> <p>2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo</p> <p>Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar</p>
<p>6</p>	<p>Não acho que esteja sendo punido</p> <p>Acho que posso ser punido</p> <p>Creio que vou ser punido</p> <p>Acho que estou sendo punido</p>	<p>12</p>	<p>0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas</p> <p>Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar</p> <p>Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas</p> <p>3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas</p>

13	<p>0 Tomo decisões tão bem quanto antes</p> <p>Adio as tomadas de decisões mais do que costumava</p> <p>Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes</p> <p>Absolutamente não consigo mais tomar decisões</p>	18	<p>O meu apetite não está pior do que o habitual</p> <p>Meu apetite não é tão bom como costumava ser</p> <p>Meu apetite é muito pior agora</p> <p>Absolutamente não tenho mais apetite</p>
14	<p>Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes</p> <p>Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo</p> <p>Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo</p> <p>3 Acredito que pareço feio</p>	19	<p>Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente</p> <p>1 Perdi mais do que 2 quilos e meio</p> <p>2 Perdi mais do que 5 quilos</p> <p>3 Perdi mais do que 7 quilos</p> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____</p>
15	<p>0 Posso trabalhar tão bem quanto antes</p> <p>É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa</p> <p>Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa</p> <p>3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho</p>	20	<p>Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual</p> <p>Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação</p> <p>Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa</p> <p>Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa</p>
16	<p>0 Consigo dormir tão bem como o habitual</p> <p>1 Não durmo tão bem como costumava</p> <p>Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir</p> <p>Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir</p>	21	<p>Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo</p> <p>Estou menos interessado por sexo do que costumava</p> <p>2 Estou muito menos interessado por sexo agora</p> <p>3 Perdi completamente o interesse por sexo</p>
17	<p>Não fico mais cansado do que o habitual</p> <p>Fico cansado mais facilmente do que costumava</p> <p>Fico cansado em fazer qualquer coisa</p> <p>Estou cansado demais para fazer qualquer coisa</p>		

ANEXO V