

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GUIDO ASSIS CACHUBA DE SÁ RIBEIRO

**ALTERAÇÕES DO ÁCIDO LÁTICO EM PACIENTES PORTADORES DE
FIBROMIALGIA E MIGRÂNEA DURANTE ATIVIDADE FÍSICA CONTROLADA**

**CURITIBA
2011**

GUIDO ASSIS CACHUBA DE SÁ RIBEIRO

**ALTERAÇÕES DO ÁCIDO LÁTICO EM PACIENTES PORTADORES DE
FIBROMIALGIA E MIGRÂNEA DURANTE ATIVIDADE FÍSICA CONTROLADA**

**Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do Título de Mestre no Curso de Pós-
Graduação em Medicina Interna do Departamento
de Clínica Médica, Setor de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Paraná.**

Orientador. Prof. Dr. Lineu Cesar Werneck

Co-Orientadora. Prof. Dra. Rosana Hermínia Scola

**CURITIBA
2011**

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Lineu César Werneck e Prof. Dra. Rosana Hermínia Scola, meus orientadores por terem me dado oportunidade de trabalhar com pesquisa.
- Ao Prof. Dr. Elcio Juliato Piovesan meu colaborador pela motivação e aprendizado que me proporcionou
- Ao Dr. Eduardo Paiva, pela orientação durante a obtenção dos pacientes portadores de fibromialgia.
- Ao Dr. Darley Rugeri Wollmann Júnior, Cardiologista pela elaboração e prática do protocolo modificado para os pacientes que participaram do estudo.
- À Lucilia Maria A.W Patschiki da equipe de enfermagem pelo auxílio durante a realização dos testes.
- Ao Dorival Kwitschal da equipe de enfermagem pelo auxílio durante a realização dos testes.
- À Professora Laura Maria Cachuba pelo auxílio na realização dos testes estatísticos.
- Às Secretárias da Pós Graduação Lúcia Lemiska e Valéria Tânia Avelleda Knapp pela colaboração durante o processo do estudo.
- Ao Dr. Pedro André Kowacs pelo auxílio e encaminhamento dos pacientes portadores de migrânea.
- A todos os profissionais da área da saúde que me ajudaram na pesquisa.
- A todas as pacientes que participaram do estudo.
- A CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível Superior e a Fundação Araucária pelo auxílio financeiro.
- A Professora Doutora Sônia Maria Chaves Haracemiv pela orientação.

RESUMO

Fibromialgia FI e a migrânea MI são doenças de alta prevalência e importante impacto sobre a qualidade de vida. Caracterizam-se por sintomas neurológicos, gastrointestinais e autonômicos. O estudo se justifica pela intenção de verificar as alterações do metabolismo do ácido láctico durante atividade física controlada através da dosagem de lactato em pacientes com fibromialgia e migrânea em relação aos controles. Cento e vinte pacientes foram incluídos no estudo e divididos em seis grupos: fibromialgia FI n=20; fibromialgia com migrânea episódica FME n=20; fibromialgia com migrânea crônica FMC n=20; migrânea episódica sem fibromialgia ME n=20; migrânea crônica sem fibromialgia MC n=20 e controles sem fibromialgia e sem migrânea CO n=20. As aferições do ácido láctico foram realizadas em repouso, durante atividade física aeróbica, anaeróbica e repouso pós-atividade física. Os resultados mostraram que foram encontradas alterações dos níveis de ácido láctico na análise feita em todos os seis grupos agrupados n=120; relacionando o momento repouso com as outras fases da atividade física controlada, encontramos significâncias estatísticas na fase de repouso para anaeróbico e repouso para repouso pós e na fase de repouso para aeróbico não apresentou significância estatística. Na análise estatística feita na relação intergrupos houve alterações significativas na produção de ácido láctico nos grupos da FI e FMC; FME e FMC; FMC com os CO. Nas investigações da produção do ácido láctico intragrupos, encontramos alterações dos níveis de ácido láctico nos grupos da FI na fase de repouso para anaeróbico e repouso para repouso pós; FME na fase de repouso para anaeróbico e repouso para repouso pós, MC somente na fase de repouso para anaeróbico e os CO nas fases de repouso para anaeróbico e repouso para repouso pós. Na inter-relação entre os grupos que eram portadores de migrânea: FME, FMC, ME, MC comparados aos casos sem migrânea que são os grupos da FI, CO encontramos significâncias estatísticas na fase de repouso e na fase aeróbica, não sendo significantes na fase anaeróbica e repouso pós. Na capacidade de remoção do ácido láctico na atividade física controlada aeróbica os resultados foram semelhantes em todos os grupos do estudo. Por outro lado, na fase anaeróbica, os portadores de fibromialgia e migrânea apresentaram alterações dos níveis de lactato. Em relação ao grupo controle somente os portadores de fibromialgia com migrânea crônica demonstraram diferenças na produção do lactato. Os pacientes portadores de migrânea apresentaram os níveis de ácido láctico mais elevado em repouso basal durante o exercício aeróbico em relação aos pacientes que não apresentavam migrânea, isto é, os controles e fibromialgia, estes resultados indicam uma possível disfunção no metabolismo energético.

Palavras Chaves: Ácido Láctico; Fibromialgia; Migrânea.

ABSTRACT

Fibromyalgia and Migraine are high prevalence and severe-impact-on-quality-of-life diseases. They are characterized by neurological symptoms, gastrointestinal and autonomic. The aim of this study was to determine the levels of lactic acid during controlled physical activity monitored in patients suffering from fibromyalgia and migraine. One hundred and twenty patients were selected and divided into six groups: Fibromyalgia n=20; fibromyalgia with episodic migraine n=20; fibromyalgia with chronic migraine n=20; episodic migraine group n=20; chronic migraine group n=20 and healthy control group n=20. Lactic acid levels were measured at rest, during aerobic exercises, anaerobic exercises and rest after physical activity. The results of this research showed that changes in the levels of lactic acid were found in all the six groups n = 120. Combining at-rest periods to the other phases of the controlled-physical-activity periods, statistical significance was found in the at-rest-to-anaerobic and at-rest-to-post-activity periods. In the statistical analysis done on the relationship among groups there were no significant changes in the production of lactic acid in fibromyalgia with chronic migraine groups and fibromyalgia, fibromyalgia with episodic migraine and chronic migraine patients with fibromyalgia, fibromyalgia, chronic migraine with healthy control groups. In investigations of lactic acid production within the groups, there were changes in the levels of lactic acid in fibromyalgia groups in at-rest to anaerobic exercise periods and at-rest to post-exercise periods, fibromyalgia with episodic migraine at-rest to anaerobic exercise periods and at-rest to post-exercise periods, chronic migraine only in the at-rest to anaerobic and healthy control group at-rest to anaerobic periods and at-rest to post-exercise periods. Comparing the groups that suffered from migraine episodic migraine with fibromyalgia, fibromyalgia, chronic migraine, episodic migraine, chronic migraine and the ones which did not suffer from migraine fibromyalgia and healthy control groups statistical significance in the rest period and aerobic-exercise period was found, which not the case was in the anaerobic-exercise period and the post-exercise rest one. Lactic acid removal in controlled aerobic exercises and post-exercises periods were similar in all studied groups. On the other hand, in the anaerobic period, fibromyalgia and migraine carriers did not present the same similarity. In the control group only those suffering from fibromyalgia with chronic migraine showed differences in lactate production. Patients with migraine showed higher levels of lactic acid in baseline rest during aerobic exercises than the patients who did not suffer from migraine, i.e. the control group and fibromyalgia group, suggesting a possible dysfunction in energy metabolism.

Keywords: Lactic Acid, Fibromyalgia; Migraine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1	CICLO DE CORI.....	12
FIGURA 2	CRITÉRIOS DIGNÓSTICOS PARA FIBROMIALGIA PROPOSTOS PELA SOCIEDADE AMERICANA DE REUMATOLOGIA.....	22
FIGURA 3	FASES DO ESTUDO.....	33
FIGURA 4	LOCAL E METODOLOGIA PARA REALIZAÇÃO DA PERFURAÇÃO DIGITAL DO DEDO INDICADOR.....	39
FIGURA 5	COLETA DA PRIMEIRA GOTTA DE SANGUE E REALIZAÇÃO DA ANÁLISE DO ÁCIDO LÁTICO.....	39
FIGURA 6	APARELHO PARA AVERIGUAÇÃO DO ÁCIDO LÁTICO.....	40

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	FASES DA MIGRÂNEA E SUAS ALTERAÇÕES CLÍNICAS E FISIOPATOLÓGICAS.....	20
-----------------	---	-----------

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	DISTRIBUIÇÃO DEMOGRÁFICA INTERGRUPOS, MÉDIA DE IDADE, IDADE, DESVIO PADRÃO, IDADE MÍNIMA E MÁXIMA.....	32
TABELA 2	PERFIL CLÍNICO DOS PACIENTES ESTUDADOS.....	33
TABELA 3	DISTRIBUIÇÃO DEMOGRÁFICA INTERGRUPOS, MÉDIA DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL, DESVIO PADRÃO E RELAÇÕES ESTATÍSTICAS (TESTE T STUDENTS).....	33
TABELA 4	COMPARAÇÃO DA PRODUÇÃO DO ÁCIDO LÁTICO EM 120 CASOS CONFORME O TIPO DE ATIVIDADE FÍSICA E O REPOUSO BASAL.....	43
TABELA 5	RELAÇÃO ENTRE OS GRUPOS NA PRODUÇÃO DE ÁCIDO LÁTICO EM REPOUSO.....	44
TABELA 6	DOSAGENS DE ÁCIDO LÁTICO CONFORME O GRUPO E O MOMENTO DO ESTUDO RELACIONANDO A FASE DE REPOUSO. PROBABILIDADE ESTATÍSTICA NAS COLUNAS DA FASE DE REPOUSO X AERÓBICO, REPOUSO X ANAERÓBICO E REPOUSO E REPOUSO PÓS.....	45
TABELA 7	ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E PRODUÇÃO DE ÁCIDO LÁTICO.....	47
TABELA 8	PRODUÇÃO DE ÁCIDO LÁTICO E IDADE.....	47
TABELA 9	DIFERENÇA ENTRE OS CONTROLES SADIOS E FIBROMIALGIA COM OS CASOS DE MIGRÂNEA.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

- ATP** - ADENOSINA TRIFOSFATO
- ADP**- ADENOSINA DIFOSFATO.
- FIQ** - FIBROMIALGIA INQUÉRITO QUESTIONÁRIO
- HIT** - TESTE DO IMPACTO DA CEFALÉIA
- IMC** - ÍNDICE DE MASSA CORPORAL
- DNAmt** - DNA MITOCONDRIAL.
- SDS** - SÍNDROMES DISFUNCIONAIS SOMATOSENSORIAIS
- VC** - VÔMITOS CÍCLICOS
- A.L** - ÁCIDO LÁTICO
- FI** FIBROMIALGIA
- FME** FIBROMIALGIA E MIGRÂNEA EPISÓDICA
- FMC** FIBROMIALGIA E MIGRÂNEA CRÔNICA
- ME** MIGRÂNEA EPISÓDICA
- MC** MIGRÂNEA CRÔNICA
- CO** CONTROLES SADIOS
- F.C Max** - FREQUÊNCIA CARDÍACA MÁXIMA.

SUMÁRIO

	RESUMO.....	3
	ABSTRACT.....	4
	LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	5
	LISTA DE TABELAS E QUADROS.....	6
	LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	7
1.	REVISÃO DE LITERATURA.....	9
1.1.	FONTES ENERGÉTICAS PARA ATIVIDADE FÍSICA.....	9
1.2.	METABOLISMO DO ÁCIDO LÁTICO.....	10
1.3.	REMOÇÃO DO ÁCIDO LÁTICO APÓS O EXERCÍCIO.....	12
1.4.	REGULAÇÃO DA DEGRADAÇÃO DO GLICOGÊNIO DURANTE O EXERCÍCIO.....	13
1.5.	MECANISMOS DA DOR.....	14
1.6.	ÁCIDO LÁTICO E A JUNÇÃO NEUROMUSCULAR.....	16
1.7.	MIGRÂNEA.....	18
1.8.	EXERCÍCIOS FÍSICOS COMO FATOR DESENCADEANTE DA MIGRÂNEA.....	20
1.9.	MIGRÂNEA E ÁCIDO LÁTICO.....	21
1.10.	FIBROMIALGIA.....	22
1.11.	FIBROMIALGIA E MIGRÂNEA.....	24
2.	OBJETIVOS.....	27
3.	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	28
4.	RESULTADOS.....	43
5.	DISCUSSÃO.....	50
6.	CONCLUSÃO.....	55
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56
8.	ANEXOS.....	65

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1 FONTES ENERGÉTICAS PARA ATIVIDADE FÍSICA

No músculo existem três sistemas funcionais que proporcionam energia para atividade física: Sistema do Fosfágeno, Sistema do Glicogênio - Ácido Lático e Sistema Aeróbico.

Sistema do Fosfágeno: O método mais rápido de produção de ATP esta relacionado com o envolvimento da doação de um grupo fosfato e da sua ligação energética da creatina fosfato para ADP para a formação do ATP; esta reação é catalisada pela enzima creatina quinase. As células musculares apresentam pequenas quantidades de creatina fosfato sendo assim o ATP formado por esta reação é limitado [Cerretelli e col, 1980; Di Prampero e col, 1983]. A energia utilizada neste sistema tem como ponto principal o trifosfato de adenosina (ATP). O ATP fornece energia suficiente para manter a atividade física em potência muscular máxima em média por 3 segundos podendo perdurar energia deste metabolismo até 8 a 10 segundos [Guyton e Hall, 1997].

Sistema do Glicogênio - Ácido Lático: A segunda via do metabolismo que pode vir a produzir o ATP rapidamente sem a presença do oxigênio é denominado de glicólise. Esta via esta envolvida com a degradação da glicose para a formação de duas moléculas de ácido pirúvico ou de lactato. Glicólise é uma via anaeróbica que é utilizada para transferir a energia das ligações da glicose para unir o piruvato ao ADP. Toda esta reação ocorre no sarcoplasma da célula muscular com ganho de duas moléculas de ATP, ácido pirúvico e ácido lático [Armstrong, 1979; Cerretelli e col, 1980; Johnson, 1983].

A maior parte do ácido pirúvico transforma-se em ácido lático que se difunde do tecido muscular para o espaço intersticial e para o sangue. Parte da glicose

provém do glicogênio armazenado nas fibras musculares por um processo chamado glicogenólise. Como este processo é utilizado sem o oxigênio é também denominado de fase anaeróbica (metabolismo anaeróbico). A formação de moléculas de ATP por este mecanismo é de 2,5 vezes mais rápida do que os mecanismos oxidativos das mitocôndrias [Guyton e Hall, 1997].

Sistema Aeróbico: O processo da produção aeróbica de ATP se desenvolve no interior das mitocôndrias e envolve-se com a interação das vias metabólicas do ciclo de Krebs e da cadeia de transporte de elétrons. A função do ciclo de Krebs é a remoção do hidrogênio dos carboidratos, das gorduras ou das proteínas. Todo este processo da produção aeróbica de ATP é denominado fosforilação oxidativa [Stanley e Connert, 1991; Weibel, 1984]. A glicose na presença do oxigênio é transformada em ácido pirúvico e ingressa do ciclo do ácido cítrico [Guyton e Hall, 1997]. O sistema aeróbico que é chamado também de sistema do oxigênio faz a liberação de energia para produzir ATP por estar relacionado á desintegração dos carboidratos e gordura em dióxido de carbono e água [Sampaio e Velozo, 2001].

1.2. METABOLISMO DO ÁCIDO LÁTICO

O principal combustível da maioria dos organismos é a glicose do Grego (glykózi) que tem como uma das funções a liberação de energia química através das moléculas de glicose que é utilizada através das células para execução de vários trabalhos biológicos [Lehninger, 2009]. O glicogênio é armazenado em dois tecidos do corpo para determinadas funções: no fígado em curto prazo para equilíbrio da glicose sanguínea e no músculo como fonte de energia [Baynes e Dominiczack, 2007]. Chamamos de glicólise a sequência de reações que metaboliza uma molécula de

glicose a duas de piruvato produzindo duas moléculas de ATP. Este processo metabólico é denominado de anaeróbico, ou seja, não utiliza o oxigênio. O piruvato é processado de forma anaeróbica (sem a necessidade de oxigênio) para lactato [Jeremy e col, 2008]. A formação da glicose a partir do piruvato pode ser obtida através do ácido láctico quando acumulado na musculatura durante o exercício. Este processo é denominado de gliconeogênese, que ocorre após o lactato ter sido transportado pela corrente sanguínea até o fígado [Campbell, 2000]. O ácido láctico que é produzido em atividade física na musculatura esquelética e pelas hemácias é uma fonte de energia para outros órgãos, sendo que as hemácias não possuem mitocôndrias assim não podem oxidar a glicose completamente. Ao realizarmos exercícios físicos com contrações musculares vigorosas a velocidade que a glicólise produz o piruvato excede a velocidade pela qual o ciclo do ácido cítrico a oxida.

A lactato desidrogenase existente nas fibras musculares reduz o piruvato em excesso a ácido láctico, difundindo-se para fora das células através de carreadores para a corrente sanguínea. Nas contrações musculares a formação e a liberação de ácido láctico permitem aos músculos gerarem ATP. Na ausência do oxigênio, o lactato metabolizado é transportado para outros órgãos como para a musculatura cardíaca que nas contrações o utiliza para sintetizar e liberar glicose. O fígado utilizando o ácido láctico faz a restauração dos níveis de glicose para a necessidade da célula muscular sendo esta reação denominada ciclo de Cori [Jeremy e col, 2008]. Durante o exercício, parte do lactato que é produzido pela musculatura esquelética é transportada ao fígado através da corrente sanguínea. Ao entrar no fígado, o lactato pode ser transformado em glicose; essa transformação é feita pela gliconeogênese de uma nova glicose que pode ser liberada no sangue e transportada de volta aos músculos esqueléticos para ser usada como fonte energética durante o exercício. O

processo do ciclo do lactato à glicose entre a musculatura e o fígado é denominado ciclo de Cori (FIGURA 1) [Powers e Howley, 2000].

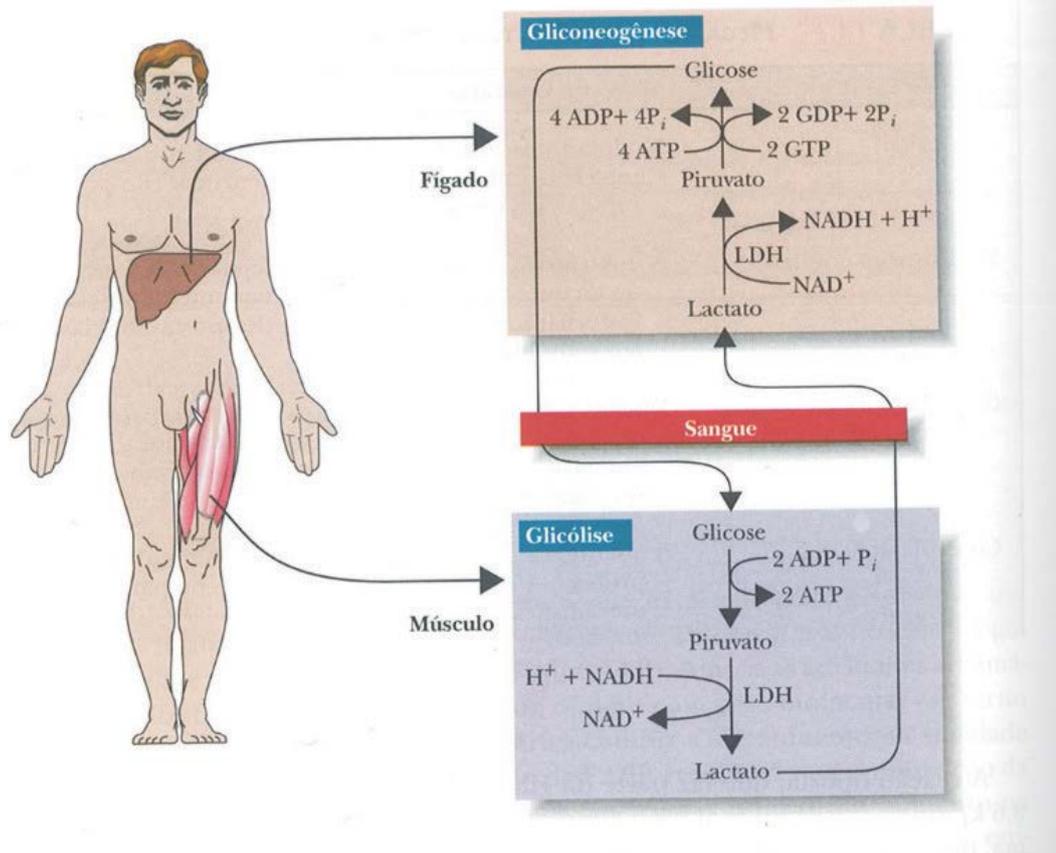


FIGURA 1 - CICLO DE CORI [Campbell, 2000].

1.3. REMOÇÃO DO ÁCIDO LÁTICO APÓS O EXERCÍCIO

A remoção do ácido láctico após o exercício intenso é realizada pela sua conversão em ácido pirúvico e reutilizado como substrato pelo coração e pela musculatura esquelética. Aproximadamente 70% do ácido láctico produzido durante a atividade física é oxidado para ácido pirúvico, 20% são convertidos em glicose e os 10% restante em aminoácidos [Brooks, 1986].

A remoção mais rápida é realizada em atividades físicas leves contínuas do que em estado de repouso, pois esses tipos de exercício facilitam a oxidação do ácido láctico pelo músculo em atividade [Dood e col, 1984, Gladden, 1991, Hermanson e Stensvold, 1972]. A melhor intensidade do exercício para promover a remoção do lactato é de 30% a 40% do Volume Máximo de Oxigênio (Vo_2 máx) [Dood e col, 1984]. Atividades com intensidades mais elevadas podem gerar um aumento da produção do ácido láctico e, conseqüentemente não acarretar a sua remoção. Portanto o aumento da capacidade oxidativa muscular gerada pelos treinamentos de resistência (Longas distâncias com pouca intensidade) promovem uma maior capacidade de remover o ácido láctico durante a fase de recuperação do exercício de alta intensidade [Basset e col, 1991, Belcastro e Bonem, 1975].

A fase de remoção do lactato é dividida em duas fases: primeiramente a remoção é feita pela extrusão do ácido láctico da fibra muscular e na segunda fase pelo transporte através da corrente sanguínea. A remoção realizada pelos músculos e pela corrente sanguínea leva aproximadamente 2 horas em repouso; utilizando a recuperação ativa, com exercícios físicos leves este tempo de recuperação pode levar em torno de 1 hora [Fox, 1984]. A restauração do glicogênio leva de 10 a 48 horas após a atividade aeróbica e de 5 a 24 horas após o trabalho anaeróbico intervalado [Bompa, 2002].

1.4. REGULAÇÃO DA DEGRADAÇÃO DO GLICOGÊNIO DURANTE O EXERCÍCIO

Uma grande parte do carboidrato é degradada pela glicólise durante as atividades físicas de intensidades altas e moderadas e têm origem dos estoques do glicogênio muscular. Este acervo de glicogênio na musculatura esquelética é

dependente da disponibilidade da glicose e da atividade da enzima glicogênio sintetase. Altos níveis sanguíneos de insulina e de glicose relacionado com uma alta atividade de glicogênio sintetase passam a promover o armazenamento de glicogênio no músculo. O glicogênio muscular pode novamente ser transformado em glicose (glicogenólise) pela ação da enzima fosforilase. No músculo em repouso, a fosforilase é encontrada numa forma inativa e é ativada durante o exercício [Stanley e Connet, 1991].

Existem dois mecanismos de regulação para a ativação da fosforilase:

1) O melhor mecanismo que explica esta ativação da fosforilase no início da atividade física de baixa intensidade tem ligação com a molécula protéica denominada calmodulina; esta molécula é encontrada em muitos tecidos como nos músculos, e é ativada no início do exercício pela liberação do cálcio do retículo sarcoplasmático. A calmodulina quando ativada aciona a fosforilase, a qual ativa a glicogenólise [Powers e Howley, 2000].

2) O mecanismo que vai ativar a fosforilase durante o exercício fica controlado pela adrenalina. Esta se liga a um receptor na membrana da célula, que tem como resultado a formação do AMP cíclico, a qual então, ativa a fosforilase. Este mecanismo funciona no exercício prolongado e no exercício de alta intensidade. Este processo é muito lento para explicar a glicólise imediata no começo da contração muscular [Stanley e Connet, 1991].

1.5. MECANISMOS DA DOR

A dor é uma experiência de fundo emocional desagradável e esta relacionada a um dano tecidual real ou potencial, sendo dividida em dois tipos: dor neuropática que se define como dor relacionada por lesões ou disfunções do sistema nervoso

como resultado de anormal ativação das vias nociceptivas nas fibras de pequeno calibre e trato espinotalâmico [Merskey e Bogduk, 1994]; e nociceptiva que se desenvolve por ativação fisiológica dos receptores ou da via dolorosa. Este último tipo de dor está relacionado a lesões na parte muscular, óssea e ligamentar [Bennet, 2006]. Existem diferenças entre a dor e a nocicepção. A dor apresenta-se com sensação e percepção tão diversas como ardência, latejo, inflamação, irritação, fisgada e sensações insuportáveis que aparecem em algum lugar do corpo.

A nocicepção caracteriza-se por um processo sensorial decorrente de uma experiência prévia de dor. No momento em que os estímulos aferentes dos nociceptores atuam podem enviar disparos neurológicos de forma contínua e com alta intensidade podendo as dores vir a aparecer e desaparecer [Bear e col, 2008]. Em eventos agressores caracterizados como inflamações ou lesões teciduais o processo de percepção da dor que acarretam uma excitação dos nociceptores em tecidos viscerais ou somáticos. Os nociceptores ao serem ativados, geram potenciais de ação nos seus axônios correspondentes que são denominados de aferentes, que podem ser axônios mielinizados e não mielinizados. Os axônios mielinizados são as fibras A delta, de pequeno diâmetro e transmitem sinais rapidamente e são responsáveis pelas dores agudas. Os axônios não mielinizados são as fibras tipo C, que transmitem os estímulos da dor lentamente, sendo responsáveis pela dor surda do tipo queimação e de intensidade progressiva. Ambas as fibras procedem dos corpos celulares dos neurônios do gânglio da raiz dorsal. As projeções centrais realizadas por estes neurônios vão para o corno dorsal da medula espinhal e migram para o tálamo contra lateral pelo trato espino talâmico (fundamental nas transmissões de alguns aspectos da dor como a intensidade). Do tálamo fazem sinapse e se projetam para os neurônios do córtex sensorial, no giro

pós central onde se encontram a parte cerebral relacionada à consciência da dor [Cesare e McNaughton, 1997].

Algumas substâncias químicas denominadas algio gênicas se originam na região da lesão e são provenientes dos leucócitos, mastócitos, plaquetas e moléculas livres que se apresentam no interior dos vasos sanguíneos. Participam da atividade dos receptores nociceptivos, sendo liberadas em altas concentrações nos tecidos dos processos inflamatórios, traumáticos ou isquêmicos.

Dentre as substâncias algio gênicas temos a acetilcolina, histamina, serotonina, prostaglandinas, leucotrieno, substância P, bradicinina, radicais ácidos, tromboxana, íons potássio e calcitonina [Teixeira, 1994]. A designação das respostas das citosinas que são divididas em tipo I e II tem sido preferencialmente utilizada para as respostas das células T envolvidas na imunidade celular em contraposição aos padrões de secreção das citocinas da imunidade humoral. As citocinas do tipo I estão envolvidas na secreção que potencializam a inflamação (pró inflamatórias) que induzem a ativação e proliferam as células T e os monócitos. Já as do tipo II estão envolvidas na secreção das citocinas que restabelecem a inflamação (antiinflamatórias) que estimulam, dividem e diferenciam das células B que secretam imunoglobulina [Paul, 1994].

1.6. ÁCIDO LÁTICO E A JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

A fadiga muscular possui causas multifatoriais não apresentando etiologia definida, várias hipóteses relacionadas ao assunto são aceitas, pesquisas indicam que a mesma é de origem nervosa [Sjogarrd,1990] e outra que está relacionada a causas musculares [Bigland-Ritchie, 1982]. Alterações da função muscular associada à fadiga podem ser identificadas através da diminuição da potência e da força

acarretando modificações na velocidade de relaxamento, contratibilidade e mudanças de origem elétrica dependendo da forma como a musculatura esquelética foi fatigada [Gibson, 1985]. O tipo de fadiga esta relacionada a diversos fatores como o tipo de fibra muscular utilizada, propriedade de contração. As alterações bioquímicas da fadiga estão diretamente ligadas às características da contração do músculo, intensidade, duração a que a fibra motora e muscular é submetida. Alguns fatores ambientais e o grau de treinamento do indivíduo interferem na amplitude do grau de fadiga que tem como principal causa a depleção da glicose e glicogênio, fosfatos de alta energia ATP-CP e o acúmulo de metabólitos principalmente o ácido láctico e os íons hidrogênio apontados como inibidores do sistema contrátil [Roberts, 1989]. A fadiga muscular pode envolver diferentes processos relacionados aos estímulos nervosos centrais ou periféricos divididos como fadiga central ou periférica [Gibson, 1985; Fitts, 1994]. A transmissão de estímulos centrais e neuromusculares versus os mecanismos periféricos, na etiologia da fadiga muscular permanece controversa, as causas centrais da fadiga incluem dano da transmissão nervosa através da medula espinhal e prejuízo no recrutamento dos neurônios motores, já as causas periféricas da fadiga envolvem as alterações das funções dos nervos periféricos, das terminações da transmissão neuromuscular, da atividade elétrica da fibra muscular ou dos processos de ativação interior da fibra muscular [Fitts, 1994]. Em alguns locais podem ocorrer falhas na transmissão dos potenciais de ação com a falha na propagação no sinal elétrico ao longo do axônio, liberação insuficiente da membrana pós sináptica, falha na propagação dos potenciais de ação ao longo do sarcolema e no acoplamento excitação-contração, relacionando estas falhas ao surgimento da fadiga [Sieck e Prakash, 1995]. Investigações relacionadas ao ácido láctico e a transmissão nervosa feitas em diafragma de cães submetidos a dois períodos de estímulos

elétricos supramaximais os resultados do estudo não apresentaram relação entre o declínio da força produzida e a produção de ácido láctico, a fadiga apresentou-se nos dois períodos, não sendo ocasionada pela limitação na oferta de oxigênio. Os resultados apresentaram que a causa mais provável na fadiga estejam relacionadas na possível falha na transmissão nervosa ou nos mecanismos de excitação-contracção [Pope, 1989]. Estudos anteriores relatam falha na condução do estímulo nervoso em diferentes padrões de estimulação, apresentando resultados que sugerem que a falha na transmissão nervosa é responsável pela fadiga [Bark, 1986].

1.7. MIGRÂNEA

A migrânea é uma doença complexa com características genéticas, caracterizando-se por uma disfunção da atividade elétrica cerebral [Sanchez-del-Rio e col., 2006]. De acordo com a Classificação Internacional das Cefaléias a migrânea esta incluída no grupo das cefaléias primárias com sintomas de cefaléia unilateral de intensidade moderada a forte de duração entre 4 e 72 horas com piora da sintomatologia as atividades físicas associada a vômitos, náuseas, fonofobia e fotofobia sendo denominada como migrânea com aura e sem aura [The International Classification of Headache disorders, 2004].

Esta doença apresenta uma elevada prevalência, alto impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes e múltiplas comorbidades [Tietjen e col., 2007], sendo considerada como um fator de risco para doenças cardiovasculares, vasculares periféricas e vasculares encefálicas [Bigal e col, 2010].

A prevalência da migrânea tem sido determinada em muitos grupos populacionais. A média mundial de migrânea em adultos é de 11% [Stovner e col., 2007], variando de 1% em Hong Kong [Wong e col., 1995] até 27,5% na Alemanha [Gobel

e col., 1994]. No Brasil a média anual é de 15,2% variando com a faixa etária e o gênero. Nas mulheres o pico de prevalência ocorre na faixa de 30-39 anos com uma prevalência anual de 27,1% e nos homens desta mesma idade a prevalência anual é de 18,1% [Queiroz e col., 2008].

A migrânea é uma doença neurológica caracterizada por mudanças corticais ictais (durante as crises) e interictais (períodos assintomáticos). Na fase interictal o cérebro destes pacientes apresentam um processamento anormal das informações sensoriais caracterizando um estado de hiperexcitabilidade. Esta suscetibilidade cortical é induzida por causas genéticas [Blau., 1992; Estevez e Gardner., 2004] e ou ambientais [Lang e col., 2004; Ambrosini e col., 2003].

A existência de um componente mitocondrial durante a fase interictal tem sido sugerida na literatura médica recente. Testes utilizando ressonância magnética com espectroscopia cerebral mostraram que durante os períodos ictais e interictais ocorrem uma redução nos níveis de fosfocreatina e um aumento na biosíntese do ATP sugerindo uma disfunção mitocondrial [Montagna, 1995]. Os níveis de ácido láctico sanguíneo são superiores em pacientes portadores de migrânea quando comparados a controles sadios nos períodos interictais [Okada e col., 1998].

A migrânea é uma desordem caracterizada por uma constelação de disfunções no processamento sensorial. O período ictal caracteriza-se por uma combinação de cefaléia, fotofobia, fonofobia, osmofobia e náuseas/vômitos. A origem da dor está relacionada com a liberação de substâncias vasoativas [Sprenger e Goadsby, 2009].

A cefaléia é apenas um sintoma neurológico da migrânea. Entretanto como as alterações fisiopatológicas ocorrem em todo o cérebro muitos outros sintomas podem ser coadjuvantes. Durante as crises de migrânea 4 fases clínicas podem ser

observadas: Fase 1 ou fase premonitória; fase 2 ou aura; fase 3 ou fase de cefaléia e sintomas associados; fase 4 ou fase de recuperação (Quadro 1).

FASES	I Premonitória →	II AURA →	III CEFALÉIA →	IV Recuperação
Estruturas Envolvidas	HIPOTÁLAMO CÓRTEX	CÓRTEX	TRONCO* CÓRTEX	CÓRTEX
Sintomas	Gerais Neurológicos Psiquiátricos	Visual Somatosensorial Motor	Dor	Gerais Neurológicos Psiquiátricos
Fisiopatologia	Disfunção Hipotálamo Cortical	Depressão Alastrante Cortical	Disfunção LC e SCPA Neocórtex	Regeneração da funcionalidade do Neocórtex
Neuro- transmissores	Dopamina	Íons K ⁺ , Na ⁺ e Ca ²⁺	SP, CGRP, Neuroquinina A	SM e outros neuropeptídeos
• (*) Inclue-se substância cinzenta periaqueductal (SCPA) e locus coeruleus (LC). • SP (substância P); CGRP (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina); SM (sulfato de Magnésio).				

QUADRO 1 – FASES DA MIGRÂNEA E SUAS ALTERAÇÕES CLÍNICAS E FISIOPATOLÓGICAS.

1.8. EXERCÍCIOS FÍSICOS COMO FATOR DESENCADEANTE DA MIGRÂNEA

A atividade física pode induzir migrânea com aura visual acompanhada de hemiparesia. A atividade física produz no indivíduo hiperventilação e hipocapnéia conhecidas causas de vasoconstrição cerebral; a hiperventilação pode também causar alcalose respiratória e hipomagnesemia [Hafen e col, 1996; Ramadan e col, 1989].

A combinação entre hiperventilação, hipocapneia e hipomagnesia predispõe a vasoconstrição durante a atividade física e conseqüentemente induzem cefaléia pós exercícios. Em estudos observacionais notaram que 13% dos pacientes com migrânea referiram que apresentavam o exercício físico como fator desencadeante da migrânea. O sexo masculino apresenta duas vezes mais crises de migrânea desencadeada pela atividade física [Fukui e col, 2008].

Recentes estudos têm mostrado que a mutação do gene transportador da glicose (GLUT 1), após atividade física, induz discinesia paroxística em paciente portador de migrânea visual e hemiplegia [Schneider e Col., 2009]. A migrânea está associada com discinesias induzidas pela atividade física [Munchau e Col., 2006]. Estes estudos mostraram que não existe uma correlação genética com as formas de migrânea, porém esta doença está envolvida com alterações dos canais iônicos (canalopatias) capazes de induzir ambos os sintomas (discinesias pós atividade física e migrânea) [Munchau e col., 2000].

1.9. MIGRÂNEA E ÀCIDO LÁTICO

Exames dos níveis de ácido láctico e ácido pirúvico de 14 pacientes com migrânea, 17 pacientes com cefaléia do tipo tensional e 12 controles normais mostraram que os pacientes com migrânea possuíam níveis mais altos que os controles normais, não havendo diferenças significantes nos níveis de lactato nos pacientes com dor de cabeça do tipo tensional e os controles normais. Os resultados sugerem que pacientes com migrânea possam ter anormalidades funcionais de energia do metabolismo da mitocôndria [Okada e Col., 1998].

A avaliação da ressonância magnética cerebral realizada em uma paciente de 45 anos portadora de migrânea associado com hemiplegia revelou diminuição do fluxo de sanguíneo cerebral nos lobos frontais, associado com elevação do ácido láctico do lado esquerdo. A dosagem de colina, creatinina e n-acetil-aspartato foram semelhantes em todo o parênquima cerebral. Resultados no lobo frontal bilateral mostraram elevação do ácido láctico do lado esquerdo frontal. Colina, Creatina e N-acetil-aspartato eram iguais em ambos os lados. Os resultados sugeriram uma

modificação na oxidação da glicólise induzida pela deficiência orgânica da mitocôndria [Watanabe e Col., 1994].

1.10. FIBROMIALGIA

O Colégio Americano de Reumatologia define fibromialgia como uma desordem de etiológica desconhecida que incluem dores crônicas por 3 meses ou mais.

As dores são relatadas em pelo menos 11 pontos dos 18 pontos propostos (Figura 2) [Wolfe e col, 1990]. A doença afeta somente os músculos esqueléticos [Wolfe e col., 1995].

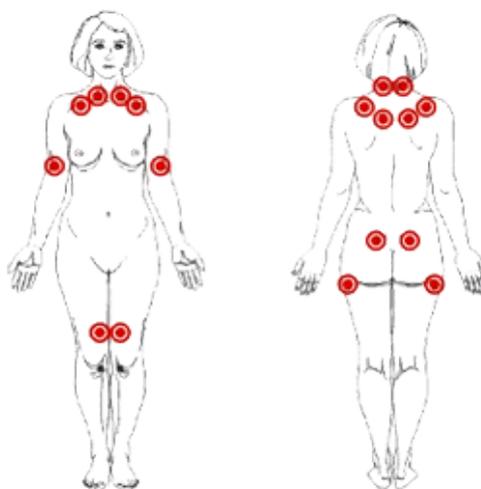


Figura 2 - Critérios diagnósticos para Fibromialgia propostos pela Sociedade Americana de Reumatologia (Pontos gatilhos) [Wolfe e Col., 1995].

Estudos realizados demonstram que a fibromialgia tem uma variação que afeta de 0,7% a 5% da população geral [Wolfe e col, 1995, White e col, 1999, White e col, 2000, Haq, 2005]. Normalmente afeta mulheres de 20 a 50 anos; também é encontrada

em homens, crianças, adolescentes e em pessoas idosas. Pode ter uma influência genética e fatores ambientais [Neumann e Buskila, 2003, White e Harth, 2001].

A prevalência no Brasil é de 2,5% sendo a segunda doença reumática mais prevalente, perdendo somente para osteoartrose [Gallhager e col, 2005]. Nos Estados Unidos a prevalência é de 5 milhões sendo menor nos homens e maior nas mulheres [Lawrence e col, 2008].

Encontramos a doença com altos índices de prevalência em idosos, podendo aparecer também em crianças [Wolfe e col, 1990, Charette e Ferrell, 2005]. Alguns estudos epidemiológicos comprovam uma maior associação da fibromialgia com outras doenças: AIDS (17%); hemodiálise (7,4%); diabetes (17%); psoríase (8,3%); doença de Behçet (8,9%), lúpus eritematoso sistêmico (16%); síndrome de Sjögren primária (22%) e (17,1%) na população com artrite reumatóide [Marquez e col, 2004, Yuceturk e col, 2005, Tishler e col, 2003, Thune, 2005, All-Izzi e Jabber, 2004, Grafe e col, 1999, Ostuni e col, 2002, Wolfe e Michaud, 2004]. A sintomatologia da doença nos adultos inicia-se por volta de 20 á 65 anos, média de 49 anos [Wolfe e col, 1990].

Os pacientes com fibromialgia podem apresentar outros sintomas comuns: distúrbios de sono; fadiga, dor de cabeça tipo migrânea; contraturas musculares, parestesias e ansiedade [Wolfe e Col, 1995; Mease e Col., 2008]. O sintoma predominante é dor tipo queimação associado com rigidez. A rigidez é mais comum no período da manhã ao acordar melhorando com o passar do dia. Associado com a dor o paciente pode relatar parestesias [Yunus, 2002]. A cefaléia do tipo migrânea aparece também associada ou não com episódios de tonturas, vertigens, e distúrbios psicológicos como ansiedade e depressão [Wolfe e Col., 1990].

As dores de cabeça podem estar associadas em 50% dos pacientes com fibromialgia e a migrânea é a mais comum associação, sendo relacionada com o desequilíbrio no tônus serotoninérgico e noradrenérgico [Marcus e Col., 2005].

A fisiopatologia da fibromialgia ainda não foi completamente determinada; sabe-se, entretanto que existe uma predisposição genética que pode ser aceita nesta doença, pelo fato de afetar varias pessoas da mesma família. Fatores ambientais e psicológicos contribuem para os sintomas da fibromialgia. As únicas definições encontradas em pesquisas recentes incluem a sensibilização central e a não regulação do eixo hipotalâmico pituitário adrenal que pode definir mais precisamente a fisiopatologia desta doença [Bennet, 2004].

Exercícios físicos são estratégias não farmacológicas indicadas para pacientes com fibromialgia, com resultados satisfatórios na diminuição das dores [Nichols e Glenn, 1994; Meiworn e Col., 2000]. O objetivo do exercício físico é manter as funções das atividades da vida diária. O programa de exercícios deve incluir: força, resistência aeróbica, flexibilidade e equilíbrio. Vários estudos mostraram que exercícios aeróbicos produzem mudanças positivas significantes nos pacientes com a doença. A atividade deve ser de baixo impacto e intensidade suficiente para modificar a capacidade aeróbica [Gowans e Col, 2001]. Provavelmente estas respostas estejam relacionadas com a capacidade que o exercício aeróbico tenha em remover os níveis de ácido láctico nestes pacientes.

1.11. FIBROMIALGIA E MIGRÂNEA

A relação entre a migrânea e outra síndrome dolorosa, no caso a fibromialgia são denominadas de síndromes disfuncionais somatosensoriais (SDS). Estas síndromes disfuncionais podem estar relacionadas diretamente com a cefaléia em até 50% dos casos [Marcus e Col. 2005]. Pacientes portadores de migrânea episódica podem apresentar fibromialgia em até 22% dos casos [Ifergane e Col. 2006]. A

síndrome disfuncional somatosensorial (SDS) (migrânea e fibromialgia) é ainda mais grave porque está associada em quase 90% dos casos e ocorre com co-morbidades psiquiátricas, como depressão e ansiedade [Breslau e Col, 2000].

A prevalência média da fibromialgia e da migrânea em uma população varia em torno de 5% [White e Col. 2000] e 20% [Stewart e Col. 1995]. Estudos comparativos (períodos de até 10 anos) têm mostrado que a incidência pode aumentar de 10 a 35 vezes na fibromialgia e na migrânea, respectivamente [Gallagher e Col 2004].

Em um estudo 210 pacientes portadores de fibromialgia foram acompanhados por um período de 12 meses. Os resultados mostraram que; 173 pacientes apresentaram cefaléia (90,15%) sendo que a migrânea (episódica e crônica) foram mais prevalentes 125 (70%) e a alodinia foi observada em 103 pacientes (59,2%). O resultado final do estudo revelou que os pacientes com fibromialgia apresentavam uma prevalência de cefaléia muito superior a população geral, sugerindo um estado disfuncional no sistema nociceptivo [Piovesan e col, 2010].

Através da literatura consultada vimos que associação entre a fibromialgia e migrânea e a relação entre as duas doenças parece ser muito mais importante do que imaginamos dentro da área médica quanto para os pacientes que sofrem destas doenças. Tanto a fibromialgia como a migrânea tem como característica principal a dor e pela revisão da literatura, os estudos sobre exercício apontam o ácido láctico tendo um papel na gênese das dores.

O nosso estudo tem como objetivo verificar se os níveis de ácido láctico nos pacientes portadores fibromialgia e migrânea variam conforme o estado fisiológico desses pacientes. Pela revisão, existem dúvidas sobre o papel do ácido láctico na produção da dor durante o exercício e, portanto seria interessante verificar se em

doenças cuja característica principal é a dor ele poderia ter um metabolismo anormal.

A nossa investigação pretende estudar indiretamente o metabolismo da mitocôndria através da dosagem do lactato em diversas situações de atividade física e verificar se existem alterações em doenças cuja característica principal é a dor.

2. OBJETIVOS

Geral:

1. Verificar se existem alterações no nível do ácido láctico em pacientes portadores de fibromialgia e migrânea comparados ao grupo controle.

Específicos:

2. Verificar se a capacidade de remoção do ácido láctico durante a atividade física aeróbica é semelhante nos casos com fibromialgia e migrânea;

3. Determinar se o acúmulo do ácido láctico durante a atividade anaeróbica em pacientes de fibromialgia e migrânea é semelhante;

4. Verificar se a fibromialgia apresenta alterações do nível de ácido láctico comparado com controles;

5. Verificar se o ácido láctico apresenta alterações nos pacientes portadores migrânea.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. PERFIL DOS GRUPOS DE ESTUDOS

Foram selecionados pacientes portadores de fibromialgia, fibromialgia e migrânea episódica, fibromialgia e migrânea crônica, migrânea episódica, migrânea crônica, e um grupo controle de pessoas assintomáticas. Foram separados os grupos dos migranosos crônicos e episódicos pelo fato dos pacientes crônicos possivelmente estarem com alterações dos níveis de lactato em relação aos episódicos. Os pacientes foram oriundos do ambulatório de fibromialgia, migrânea e dos setores administrativos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Para inclusão em cada grupo, foram utilizados os seguintes critérios:

3.1.1. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE MIGRÂNEA EPISÓDICA - Segundo a classificação das cefaléias da sociedade internacional de cefaléia (IHS-2004).

A. O paciente deve apresentar pelo menos cinco crises com as características abaixo:

B. Crise de cefaléia se não tratada deve ter uma duração mínima de 4 horas e máxima de 72 horas;

C. O paciente deve apresentar pelo menos dois dos sintomas associados:

1. Cefaléia Unilateral;
2. Moderada e severa Intensidade;
3. Piora com pequenas atividades físicas (como subir escadas);
4. A dor apresenta uma característica pulsátil.

D. Deve apresentar pelo menos um dos sintomas abaixo:

1. Náuseas e ou Vômitos;
2. Fotofobia e Fonofobia.

E. O paciente deve apresentar um exame neurológico normal ou se alterado não ter relação com o quadro de cefaléia.

3.1.2. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE MIGRÂNEA CRÔNICA - Segundo a classificação das cefaléias da sociedade internacional de cefaléia (IHS-2004).

A. O paciente deve preencher os critérios C e D para migrânea sem aura com uma frequência maior ou igual a 15 dias no mês por um período maior do que três meses;

B. O paciente deve apresentar um exame neurológico normal ou se alterado não ter relação com o quadro de cefaléia. O paciente não deve apresentar uso abusivo de analgésicos;

C. O paciente deve apresentar pelo menos dois dos sintomas associados:

1. Cefaléia unilateral;
2. Moderada a severa intensidade;
3. Piora com pequenas atividades físicas (como subir escadas);
4. A dor apresenta característica pulsátil.

D. Deve apresentar pelo menos um dos sintomas abaixo:

1. Náuseas e ou Vômitos;
2. Fotofobia e Fonofobia.

3.1.3. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE FIBROMIALGIA PROPOSTOS PELA SOCIEDADE AMERICANA DE REUMATOLOGIA

1. Dores bilaterais, no corpo, acima e abaixo da cintura, esqueleto axial durante pelo menos três meses;
2. Presença de pelo menos 11 pontos dolorosos dos 18 examinados abaixo.
 - 2.1. Esternocleidomastoideo;
 - 2.2. Peitoral;

- 2.3. Região anterior do cotovelo;
- 2.4. Face lateral interna do joelho;
- 2.5. Inserção do músculo suboccipital;
- 2.6. Bordo médio da porção superior do músculo trapézio;
- 2.7. Supraespinhoso acima do bordo da escápula porção média;
- 2.8. Quadrante superior do músculo grande glúteo;
- 2.9 Trocante maior, posterior a eminência trocantérica maior.

3.1.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

3.1.4.1. GRUPO FIBROMIALGIA

- Pacientes mais de 18 e menos de 70 anos e portadores de fibromialgia.
- Ausência de história de migrânea durante toda vida.
- Não utilizarem drogas inotrópicas negativas (foram consideradas as seguintes drogas): betabloqueadores e ou bloqueadores de canal de cálcio em qualquer dosagem.
- Condições clínicas de correr em uma esteira.
- Ausência de história de doença cardiovascular atual.
- Concordaram e preencheram o termo de consentimento informado antes de qualquer procedimento.

3.1.4.2. GRUPO FIBROMIALGIA COM MIGRÂNEA EPISÓDICA E CRÔNICA

- Pacientes mais de 18 e menos de 70 anos portadores de fibromialgia e com o diagnóstico de migrânea episódica ou crônica segundo o IHS-2004 –
- História de migrânea episódica ou crônica nos últimos seis meses.
- Pacientes que não utilizavam drogas inotrópicas negativas (foram consideradas as seguintes drogas): betabloqueadores ou bloqueadores de canal de cálcio em qualquer dosagem.

- Condições clínicas de correr em uma esteira.
- Ausência de história de doença cardiovascular atual.
- Concordaram e preencheram o termo de consentimento informado antes de qualquer procedimento.

3.1.4.3. GRUPOS MIGRÂNEA EPISÓDICA E CRÔNICA

- Pacientes com idade superior a 18 e menos de 70 anos e portadores de migrânea episódica segundo o IHS – 2004
- Diagnóstico de migrânea crônica e episódica nos últimos seis meses segundo o IHS-2004
- Não utilizavam drogas inotrópicas negativas (foram consideradas as seguintes drogas): betabloqueadores e ou bloqueadores de canal de cálcio em qualquer dosagem.
- Condições clínicas de correr em uma esteira.
- Ausência de história de doença cardiovascular atual.
- Concordaram e preencheram o termo de consentimento informado antes de realizar qualquer procedimento.

3.1.4.4. GRUPO CONTROLE (VOLUNTÁRIOS ASSINTOMÁTICOS)

- Pessoas com mais de 18 e menos de 70 anos e sem história clínica atual ou pregressa de fibromialgia; migrânea episódica, migrânea crônica e ou doenças cardiovasculares.
- Não utilizavam drogas inotrópicas negativas (foram consideradas as seguintes drogas): betabloqueadores e ou bloqueadores de canal de cálcio em qualquer dosagem.
- Condições clínicas de correr em uma esteira.
- Ausência de história de doença cardiovascular atual.

-Concordaram e preencheram o termo de consentimento informado, antes do início de qualquer procedimento.

3.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram considerados critérios de exclusão para todos os grupos:

- Solicitação do paciente em qualquer momento para interrupção do estudo.
- Não conclusão de qualquer etapa da avaliação clínicas e ou laboratoriais durante o estudo.

3.3. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES ESTUDADOS

Na tabela 1 informamos os perfis das pacientes estudadas relacionando entre os grupos a idade; os grupos portadores de fibromialgia e migrânea e seu desvio padrão;

Tabela 1 – Distribuição demográfica intergrupos, média de idade, desvio padrão idade, idade mínima e máxima.

Grupos	Fibromialgia	Fibromialgia e migrânea episódica	Fibromialgia e migrânea crônica	Migrânea episódica	Migrânea crônica	Controles sadios
Pacientes	20	20	20	20	20	20
Média de Idade	47,35	47,15	44,30	37,75	39,15	42,60
Desvio Padrão	6,33	8,61	6,44	10,54	12,12	9,36
Idade mínima	32	30	31	21	26	22
Idade máxima	57	62	57	59	67	56

Tabela 2. PERFIL CLÍNICO DOS GRUPOS ESTUDADOS

CARACTERÍSTICAS		(GRUPO I) Fibromialgia (20)	(GRUPO II) Fibromialgia com migrânea episódica (20)	(GRUPO III) Fibromialgia com migrânea crônica (20)	(GRUPO IV) Migrânea episódica (20)	(GRUPO V) Migrânea crônica (20)	(GRUPOVI) Controles sadios (20)
Idade	18-34 ANOS	1	2	2	9	10	4
	35-49 ANOS	11	10	14	7	9	12
	50- 67 ANOS	8	8	4	4	1	4
Portadores de Fibromialgia		x	x	x			
Portadores de Migrânea			x	x	x	x	
Peso Médio		65.75	76.20	66.45	65.95	65,15	66.75
Desvio-padrão		±12,384	±9,655	±12,339	±12,684	±11,882	±9,153
Altura Média		1.6000	1.6095	1.6110	1.5960	1.6195	1.6390
Desvio-padrão		±0,0537	±0,0575	±0,0727	±0,0782	±0,0674	±0,0763
IMC Médio		25.6550	29.4625	25.5560	25.2470	25.7080	24.9525
Desvio-padrão		±4,4978	±3,7776	±4,1592	±5,2090	±5,3361	±3,9003

O índice de massa corpórea média (peso dividido pela altura ao quadrado) foi de $26.09 \pm 0.42 \text{ Kg/m}^2$. Pela média geral os pacientes foram enquadrados em um estado de sobrepeso (25.0 à 29.9 Kg/m^2) (Tabela 2). Os seis grupos apresentavam sobrepeso, entretanto o grupo (VI) aproximava-se mais da normalidade menor que $25,0$ e $29,9 \text{ Kg/m}^2$. O grupo II (fibromialgia com migrânea episódica) apresentou um maior IMC do que todos os outros grupos do estudo. A média do índice de massa corpórea intergrupos não teve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) (Tabela 2).

Tabela 3 – Distribuição demográfica intergrupos, média de IMC, desvio padrão e relações estatísticas (teste t de Student).

Grupo	Pacientes	Média de IMC	Desvio Padrão	Teste Estatístico IMC	p
I	20	25,6550	4,49780	Grupo 1 versus 2 Grupo 1 versus 3 Grupo 1 versus 4 Grupo 1 versus 5 Grupo 1 versus 6	,310 ,792 ,814 ,747 ,348
II	20	29,4625	3,77776	Grupo 2 versus 3 Grupo 2 versus 4 Grupo 2 versus 5 Grupo 2 versus 6	,223 ,228 ,257 ,965
III	20	25,5560	4,15922	Grupo 3 versus 4 Grupo 3 versus 5 Grupo 3 versus 6	,647 ,586 ,452
IV	20	25,2470	5,20902	Grupo 4 versus 5	,936

				Grupo 4 versus 6	,316
V	20	25,7080	5,33616	Grupo 5 versus 6	,282
VI	20	24,9525	3,90027	-	-

Tabela 3 - Grupo I – (Fibromialgia); Grupo II – (Fibromialgia com Migrânea Episódica); Grupo III – (Fibromialgia com Migrânea Crônica); Grupo IV – (Migrânea Episódica); Grupo V – (Migrânea Crônica); Grupo VI – (Controles sadios). Significância estatística $p \leq 0.05$.

3.5. FASES DO ESTUDO

Na primeira visita, as pacientes foram submetidas a uma anamnese completa para verificar se preenchiam os critérios de inclusão. As que preenchiam os critérios de inclusão foram apresentados ao protocolo de estudo, informando-se os objetivos e metodologia a serem aplicados. As pacientes tiveram a oportunidade de questionamento quanto as suas participações neste estudo e após adequado esclarecimento receberam o termo de consentimento livre e esclarecido. As que concordaram em prosseguir no estudo assinaram duas cópias, uma fornecida aos pacientes e outra anexada ao protocolo de estudo.

As pacientes foram então submetidas a exame de eletrocardiograma basal em repouso. A avaliação preliminar do eletrocardiograma basal em repouso foi realizada por médico cardiologista (Dr. Darley Rugeri Wollmann Júnior). Neste exame inicial qualquer evidência de alterações isquêmicas cardiovasculares induziu a exclusão do paciente para continuidade do estudo. As pacientes que permaneceram no estudo foram submetidas a um exame físico que consistiu em obtenção de dados antropométricos (peso, altura, índice de massa corpórea) e verificação dos tipos de eventuais medicamentos utilizados nos últimos sete dias do estudo. As pacientes foram orientadas quanto ao funcionamento do teste de esforço controlado (corrida na esteira) e a obtenção de amostras de sangue durante a realização do estudo.

3.6. MODELO DO ESTUDO

Para realização do estudo utilizamos um modelo prospectivo controlado em diversos grupos descritos anteriormente. As fases utilizadas para o estudo foram resumidamente descritas na (Figura 3).

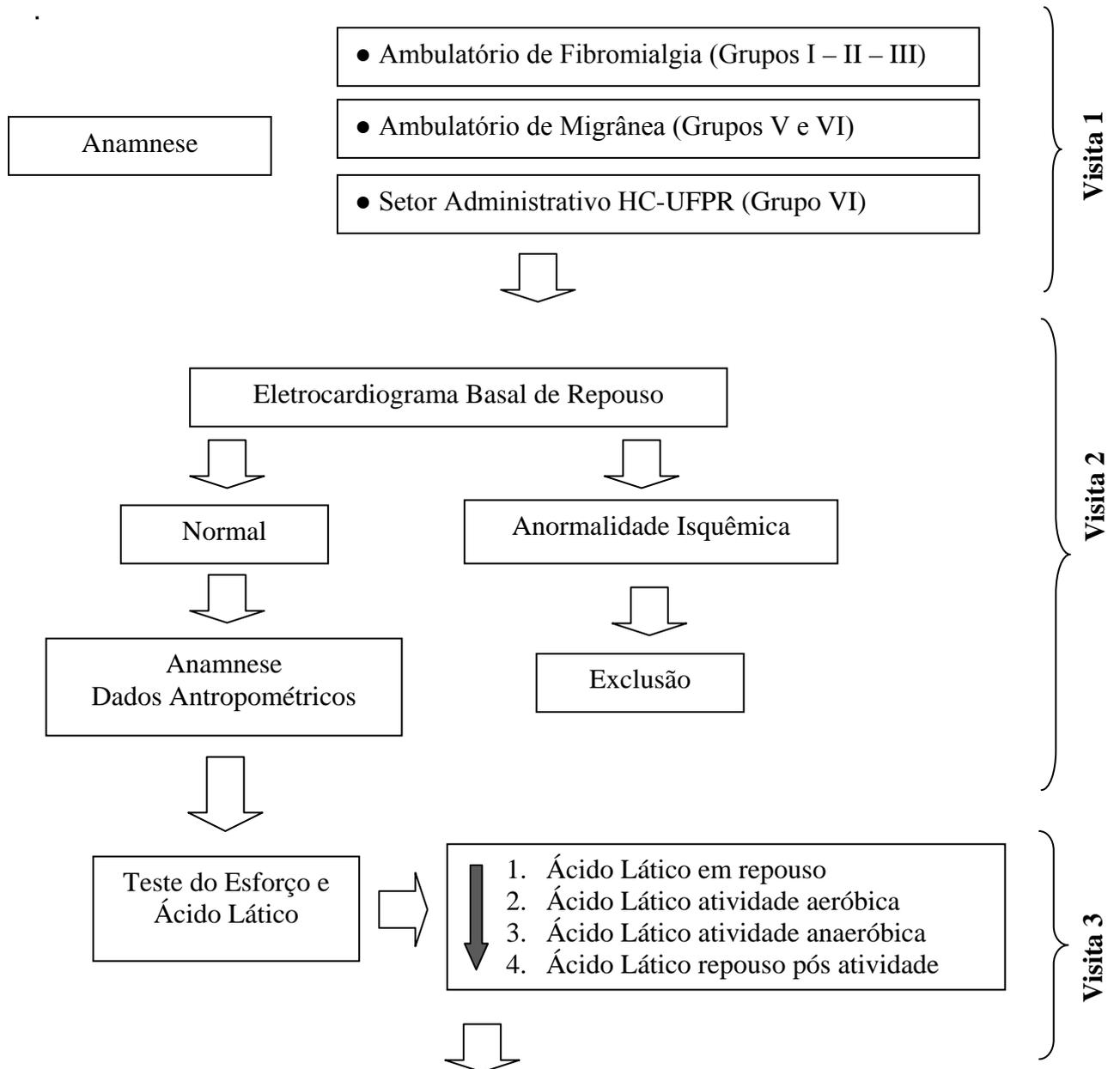


Figura 3 - Etapas de realização do estudo.

3.7. ELETROCARDIOGRAMA DE REPOUSO

O eletrocardiograma foi realizado utilizando-se do aparelho da marca TEB – Tecnologia Eletrônica Brasileira LTDA (ECG para computador portátil e Page Writer 100 da marca HP- Hewlett Packard) e utilização de papel traçado da marca e fornecedor Quality sendo realizado pela técnica de enfermagem Lucilia Maria A.W Patschiki com eletrodos posicionados de maneira padrão (standard). Nas derivações dos membros (periféricas): colocam-se os eletrodos sobre os braços direito e esquerdo e sobre a perna esquerda. (Triângulo de Einthoven). Derivação I – braço direito (eletrodo negativo); braço esquerdo (eletrodo positivo); Derivação II – braço direito (eletrodo negativo); perna esquerda (eletrodo positivo); Derivação III – braço esquerdo (eletrodo negativo); perna esquerda (eletrodo positivo); Derivação aVR – braço direito positivo; Derivação aVL – braço esquerdo positivo; Derivação aVF – pé esquerdo positivo. Derivações torácicas (precordiais) V1;V2;V3;V4;V5;V6; colocados os 6 eletrodos positivos em seis diferentes posições ao redor do tórax [Dubin, 1992], em ambiente de silêncio absoluto após 10 minutos de repouso em posição supina.

3.8. DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS PARA A REALIZAÇÃO DO TESTE DE ESFORÇO CONTROLADO (TESTE DE ESTEIRA) E MOMENTOS PARA A COLETA DE SANGUE

O teste de esforço tinha por objetivo criar condição metabólica no organismo do paciente a fim de se observar o metabolismo do ácido láctico em condições de repouso absoluto, condições de atividade metabólica aeróbica, atividade metabólica anaeróbica e em condições de repouso após atividade anaeróbica.

Para calcular o momento de metabolismo aeróbico e anaeróbico utilizou-se da fórmula de Karvonen ($220 - \text{idade do paciente no momento do estudo}$) [Karvonen e Vourimaa, 1988]. Esta fórmula permitiu obter-se a frequência cardíaca máxima (F.C_{máx}) dos indivíduos submetidos aos testes.

1) As dosagens do ácido láctico ainda foram realizadas em repouso (antes de iniciar o teste de esforço controlado – teste de esteira) após 20 minutos de repouso do paciente.

2) Foi considerado como atividade metabólica aeróbica o momento em que o paciente obteve frequência cardíaca entre 50 à 69% da F.C máxima pela fórmula de Karvonen a coleta de sangue foi somente realizada após 10 minutos de atividade física aeróbica, ou seja, após 10 minutos de atividade física com o paciente apresentando uma frequência cardíaca entre 50 à 69%.

3) Foi considerado como atividade metabólica anaeróbica o momento em que o paciente obteve frequência cardíaca entre 70 à 85% da F.C máxima pela fórmula de Karvonen a coleta de sangue foi realizada somente após três minutos de atividade física com esta frequência cardíaca. Para a realização do teste de esforço controlado foi utilizado o protocolo adaptado para esteira sem elevação, mas na forma plana para os testes; criado pelo Dr. Darley Rugeri Wollmann Júnior, que modificou as intensidades da esteira progressivamente entre 2.0 mph até 9.0 mph alterando para uma maior intensidade na velocidade a cada 1 minuto para a adequação da frequência cardíaca pré-estipuladas para o teste.

4) O último teste de ácido láctico foi realizado seis minutos após o término do teste do esforço do paciente – chamado de teste de repouso após atividade física anaeróbica.

3.9. COLETA DE SANGUE PARA A DETERMINAÇÃO DO ÁCIDO LÁTICO

Foram obtidas amostras de sangue capilar por perfuração cutânea transdérmica da porção digital do dedo indicador esquerdo, utilizando-se lancetas descartáveis Accu-Chek Soft Clix Pro estéreis da marca (ROCHE DIAGNÓSTICA DO BRASIL); Lancetador Accu Chek Soft Clix Pro da marca (ROCHE DIAGNÓSTICA DO BRASIL); com três níveis de ajuste de penetração na perfuração; Nível 1: (1,0 mm); Nível 2: (1,6 mm); Nível 3: (2,2 mm) uma pressão de perfuração de (3 Kpascoals) e tiras (fitas) de teste de Lactato BM-Lactate embalagem com 25 tiras descartáveis da marca (ROCHE DIAGNÓSTICA DO BRASIL) (Figura 4). Para as quatro determinações foram utilizadas quatro diferentes lancetas estéreis que após sua utilização foram descartadas em material adequado seguindo as normas da vigilância sanitária em vigência no Hospital de Clinicas da Universidade Federal do Paraná. O ponto a ser perfurado foi previamente esterilizado utilizando-se algodão com álcool 70%. As quatro determinações foram realizadas o mais próximo possível (provável mesmo ponto). Após a perfuração aguardou-se o aparecimento da primeira gota de sangue que foi imediatamente coletada e submetida a avaliação (in-loco) do ácido lático (Figura 5). O local da coleta foi submetido à compressão mecânica para a interrupção do sangramento. O operador do procedimento utilizou luvas estéreis durante todos os procedimentos.



Figura 4 - Local e metodologia para a realização da perfuração digital do dedo indicador.



Figura 5 - Coleta da primeira gota de sangue e realização da análise do ácido láctico.

3.10. REALIZAÇÃO DO TESTE DO ÁCIDO LÁTICO

A dosagem do ácido láctico foi obtida utilizando-se do aparelho Accutrend Lactate da marca (ROCHE DIAGNÓSTICA DO BRASIL). Para cada dosagem foi utilizado uma nova fita específica para este aparelho. Uma gota de sangue foi disposta sobre a fita e esta introduzida no aparelho que por fotometria de reflexão determinou após 60 segundos de análise o valor do ácido láctico. A análise foi realizada em loco (Figura 6).



Figura 6 - Aparelho para averiguação do ácido láctico.

3.11. TESTE DE ESFORÇO (TESTE DA ESTEIRA)

O teste do esforço foi realizado utilizando-se de esteira modelo Micromed Centurium 200, fabricante Micromed Biotecnologia LTDA, com a utilização do software Micromed Ergopc 13. Os eletrodos do fabricante Kendall da marca Medi Trace 200 – ECG – Conductive Adhesive Electrodes; foram dispostos nas derivações bipolares nos pontos MC5; SC5, CC5; eletrodos positivos nos pontos V5; V5; V5 e os eletrodos negativos no manúbrio; FIC – Fossa Infraclavicular Direita e V6R – Derivação V6 a direita [Mastrocolla, 1992]; segundo configuração específica para a realização de teste ergométrico. A duração média do estudo foi de 30 minutos. Todos os pacientes retiraram as vestes superiores, mantendo a calça, tênis e o sutiã.

3.12. – AMBIENTE DO ESTUDO

O estudo para determinação das variações do ácido láctico durante atividade física controlada foi realizado em sala especial (sala do serviço de ergometria do Hospital de Clínicas da UFPR). A sala era aclimatizada com temperatura média de 20 graus Celsius. No momento do estudo participaram: médico cardiologista Dr. Darley Rugeri Wollmann Júnior que criou protocolo modificado de esteira plana para os pacientes do estudo avaliando e acompanhando os testes; enfermeira (Sra. Lucilia Maria A.W Patschiki) controlando a pressão arterial dos pacientes e eventuais necessidades técnicas; aluno Guido Assis Cachuba de Sá Ribeiro realizou a determinação do ácido láctico durante os quatro diferentes momentos.

3.13. NOMENCLATURA

Neste estudo não se utilizou o termo enxaqueca, sugerido pela Academia Brasileira de Neurologia, sendo utilizada a expressão migrânea, sinônimo de enxaqueca e termo aprovado pela Sociedade Brasileira para os Estudos das Dores de Cabeça.

3.14. COMITÊ DE ÉTICA MÉDICA

Este estudo faz parte do projeto Alterações do ácido láctico em pacientes portadores de fibromialgia e migrânea durante atividade física controlada, sendo o investigador principal a Dra. Rosana Hermínia Scola, tendo como colaboradores os Drs. Elcio Juliato Piovesan. Foi registrado pelo CEP/HC/UFPR sob número

1097.136/2005-08. Todos os passos utilizados durante a nossa metodologia foram aprovados por este comitê. O Termo de Consentimento Informado e Esclarecido foi igualmente avaliado e aprovado pelo comitê.

4. RESULTADOS

4.1. AVALIAÇÃO GERAL DO ÁCIDO LÁCTICO.

Todos os resultados dos seis grupos foram agrupados e avaliados conforme os momentos do estudo, relacionando a fase de repouso com as outras fases das atividades físicas controladas. Os resultados apresentaram que houve significância estatística na fase de repouso para anaeróbico (**p = 0,000**) e repouso pós (**p = 0,000**) nos grupos em geral (tabela 4).

Tabela 4 - Comparação da produção do ácido láctico em 120 casos conforme o tipo de atividade física e o repouso basal.

MOMENTO	Número de Casos	Ácido Láctico (mmoles/l) (Média e Desvio Padrão)	p=
Repouso	120	2,72 ± 1,31	0,108
x	x	x	
Aeróbico	120	3,04 ± 2,17	
Repouso	120	2,72 ± 1,31	0,000
x	x	x	
Anaeróbico	120	3,88 ± 1,91	
Repouso	120	2,72 ± 1,31	0,000
x	x	x	
Repouso Pós	120	3,32 ± 1,37	

Números em negrito com significância estatística < 0,05.

4.2. ANÁLISE ESTATÍSTICA INTERGRUPOS DA FASE DE REPOUSO.

As análises estatísticas feitas na fase de repouso entre os grupos do estudo apresentaram significâncias estatísticas no grupo da fibromialgia (I) e fibromialgia e migrânea crônica (III) (**p= 0,047**); no grupo fibromialgia e migrânea episódica (II)

com o grupo fibromialgia e migrânea crônica (III) (**p = 0,018**); no grupo fibromialgia e migrânea crônica (III) com o grupo controles sadios (VI) (**p = 0,014**). (Tabela 5).

Tabela 5. Relação entre os grupos na produção de ácido láctico em repouso (Teste t).

GRUPOS	Média ± Desvio Padrão	Fibromialgia	Fibromialgia e Migrânea Episódica	Fibromialgia e Migrânea Crônica	Migrânea Episódica	Migrânea Crônica
N° Casos		20	20	20	20	20
Fibromialgia	2,33 ±1,08					
Fibromialgia e migrânea episódica	2,63 ±0,97	0,538				
Fibromialgia e migrânea crônica	3,23 ±1,95	0,047	0,018			
Migrânea episódica	2,93 ±1,37	0,623	0,322	0,149		
Migrânea crônica	2,79 ±1,24	0,770	0,401	0,093	0,836	
Controles sadios	2,39 ±0,88	0,518	0,965	0,014	0,303	0,380

Números em negrito com significância estatística < 0,05.

4.3 – CORRELAÇÃO ENTRE AS FASES DO ESTUDO DENTRO DE CADA GRUPO.

Os resultados estatísticos apontaram que relacionando a fase de repouso intragrupos comparadas às outras três fases apareceram significâncias estatísticas nos grupos fibromialgia nas fases de repouso para anaeróbica (**p = 0,000**) e repouso para repouso pós (**p = 0,003**); fibromialgia e migrânea episódica nas fases de repouso para anaeróbica (**p = 0,021**) e repouso para repouso pós (**p = 0,043**); no grupo da migrânea crônica na fase de repouso para anaeróbica (**p = 0,008**) e nos controles sadios nas fases de repouso para anaeróbica (**p = 0,000**) e repouso para repouso pós (**p = 0,008**) (Tabela 6).

Tabela 6 - Dosagens de ácido láctico conforme o grupo e momento do estudo relacionado à fase de repouso. Probabilidade estatística nas colunas da fase de repouso x aeróbico, repouso x anaeróbico e repouso x repouso pós.

Grupos	Amostras	Média e Desvio Padrão	Probabilidade Estatística p =		
			Repouso x Aeróbico	Repouso x Anaeróbico	Repouso x Repouso Pós
Fibromialgia					
Repouso	20	2,33 +1,08	0,900	0,000	0,003
Aeróbico	20	2,38 +1,71			
Anaeróbico	20	4,32 +1,96			
Repouso Pós	20	3,37 +1,52			
Fibromialgia e Migrânea Episódica					
Repouso	20	2,63 ±0,97	0,774	0,021	0,043
Aeróbico	20	2,53 +1,42			
Anaeróbico	20	4,48 +3,22			
Repouso Pós	20	3,39 _1,67			
Fibromialgia e Migrânea Crônica					
Repouso	20	3,23 + 1,95	0,301	0,685	0,881
Aeróbico	20	3,87 +2,52			
Anaeróbico	20	3,43 +1,48			
Repouso Pós	20	3,16 +1,27			
Migrânea Episódica					
Repouso	20	2,93 +1,38	0,612	0,515	0,513
Aeróbico	20	3,22 +2,70			
Anaeróbico	20	3,22 +0,96			
Repouso Pós	20	3,25 +1,39			
Migrânea Crônica					
Repouso	20	2,79 +1,24	0,236	0,008	0,117
Aeróbico	20	3,40 +1,91			
Anaeróbico	20	4,21 +1,56			
Repouso Pós	20	3,44 +1,19			
Controles					
Repouso	20	2,39 +0,88	0,416	0,000	0,008
Aeróbico	20	2,82 +2,41			
Anaeróbico	20	3,64 +1,31			
Repouso Pós	20	3,34 +1,23			

4.4 – ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E PRODUÇÃO DE ÁCIDO LÁCTICO.

Na correlação entre o índice de massa corporal e ácido láctico, houve significância estatística nos grupos fibromialgia na fase de repouso para repouso pós (**p = 0,024**); fibromialgia e migrânea episódica na fase de repouso e índice de massa corporal (**p = 0,042**) e nos controles saudáveis nas fases de repouso para aeróbica (**p =**

0,020) e repouso para anaeróbica (**p = 0,025**) . Os resultados estão apresentados nas tabelas abaixo (Tabela 7).

Tabela 7 – ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E PRODUÇÃO DE ÁCIDO LÁTICO
Probabilidades estatísticas (p).

Grupos	Amostra	Correlação de Pearson	Probabilidade Estatística P =			
			IMC X Repouso	IMC X Aeróbico	IMC X Anaeróbico	IMC X Repouso Pós
Fibromialgia						
Repouso	20	-0,061	0,511	0,223	0,283	0,024
Aeróbico	20	0,316				
Anaeróbico	20	0,499				
Repouso Pós	20	0,116				
Fibromialgia e Migrânea Episódica						
Repouso	20	0,156	0,042	0,185	0,711	0,085
Aeróbico	20	0,391				
Anaeróbico	20	0,477				
Repouso Pós	20	-0,141				
Fibromialgia e Migrânea Crônica						
Repouso	20	0,459	0,635	0,203	0,444	0,671
Aeróbico	20	0,381				
Anaeróbico	20	0,329				
Repouso Pós	20	0,430				
Migrânea Episódica						
Repouso	20	0,113	0,654	0,092	0,102	0,483
Aeróbico	20	0,117				
Anaeróbico	20	0,185				
Repouso Pós	20	0,075				
Migrânea Crônica						
Repouso	20	-0,107	0,522	0,554	0,527	0,872
Aeróbico	20	0,130				
Anaeróbico	20	-0,280				
Repouso Pós	20	0,038				
Controles Sadios						
Repouso	20	0,152	0,583	0,020	0,025	0,627
Aeróbico	20	0,141				
Anaeróbico	20	0,343				
Repouso Pós	20	0,125				

Tabela 7 - Resultados intragrupos para os diferentes grupos: Grupo I (Fibromialgia); Grupo II – (Fibromialgia com Migrânea Episódica); Grupo III (Fibromialgia com Migrânea Crônica); Grupo IV – (Migrânea Episódica); Grupo V – (Migrânea Crônica); Grupo VI – (Controles Sadios). Teste de Lactato Aplicando Metodologia Estatística Correlação de Pearson.

4.5 - PRODUÇÕES DO ÁCIDO LÁTICO E IDADE

Foram encontradas algumas correlações estatísticas significativas da idade com a produção do ácido láctico. No grupo (I) fibromialgia na fase repouso para anaeróbica (**p = 0,025**); no grupo (II) fibromialgia e migrânea episódica na fase repouso com repouso pós (**p = 0,024**); no grupo (III) fibromialgia e migrânea crônica na fase na fase de repouso e a idade (**p = 0,012**)(Tabela 8).

Grupos	Amostra	Correlação de Pearson	Probabilidade Estatística P =			
			Idade X Repouso	Idade X Aeróbico	Idade X Anaeróbico	Idade X Repouso Pós
Fibromialgia						
Repouso	20	-0,130	0,583			
Aeróbico	20	0,517		0,174		
Anaeróbico	20	-0,141			0,025	
Repouso Pós	20	-0,052				0,627
Fibromialgia e Migrânea Episódica						
Repouso	20	0,205	0,386			
Aeróbico	20	0,023		0,223		
Anaeróbico	20	0,027			0,283	
Repouso Pós	20	-0,232				0,024
Fibromialgia e Migrânea Crônica						
Repouso	20	-0,376	0,103			
Aeróbico	20	-0,118		0,185		
Anaeróbico	20	-0,539			0,711	
Repouso Pós	20	-0,504				0,085
Migrânea Episódica						
Repouso	20	0,549	0,012			
Aeróbico	20	0,463		0,203		
Anaeróbico	20	0,198			0,444	
Repouso Pós	20	0,044				0,671

Grupos	Amostra	Correlação de Pearson	Probabilidade Estatística P =			
			Idade X Repouso	Idade X Aeróbico	Idade X Anaeróbico	Idade X Repouso Pós
Migrânea Crônica						
Repouso	20	-0,112	0,639			
Aeróbico	20	-0,056		0,853		
Anaeróbico	20	-0,338			0,102	
Repouso Pós	20	-0,435				0,483
Controles Sadios						
Repouso	20	-0,277	0,237			
Aeróbico	20	0,032		0,845		
Anaeróbico	20	-0,294			0,527	
Repouso Pós	20	-0,323				0,872

Números em negrito com significância estatística < 0,05.

TABELA 8 - Resultados intragrupos para os diferentes grupos relacionado a idade: Grupo I (Fibromialgia); Grupo II – (Fibromialgia com Migrânea Episódica); Grupo III (Fibromialgia com Migrânea Crônica); Grupo IV – (Migrânea Episódica); Grupo V – (Migrânea Crônica); Grupo VI – (Controles Sadios). Teste de Lactato Aplicando Metodologia Estatística Correlação de Pearson.

Para verificar se o nível do ácido láctico teria alguma participação na patogênese da migrânea, agrupamos os casos com migrânea (fibromialgia com migrânea episódica (grupo II), fibromialgia com migrânea crônica (grupo III), migrânea episódica (grupo IV) migrânea crônica (grupo V) e comparamos com os casos sem migrânea, isto é os controles (grupo VI) e fibromialgia (grupo I).

No grupo com migrânea foram agrupados 80 casos e no fibromialgia e controles 40 casos. Encontramos aumento médio nos casos de migrânea em repouso e fase aeróbica (Tabela 9).

Grupo	Nº Casos	Repouso Média e SD	Aeróbico Média e SD	Anaeróbico Média e SD	Repouso Pós Média e SD
Controles e Fibromialgia	40	2,36 ±0,97	2,60 ±2,07	3,98 ±1,68	3,35 ±1,39
Migrânea episódica, migrânea crônica, fibromialgia e migrânea episódica, fibromialgia e migrânea crônica	80	2,89 ±1,42	3,26 ±2,21	3,82 ±2,02	3,31 ±1,37
p =		0,032	0,011	0,464	0,730

Tabela 9 - A diferença entre os controles e fibromialgia com os casos com migrânea foram estatisticamente significantes no repouso e fase aeróbica, não sendo significante na fase anaeróbica e repouso-pós (Teste de Mann-Whitney).

5. DISCUSSÃO

Segundo os dados da tabela 4, os resultados de todos os grupos agrupados apresentaram aumento do ácido láctico no momento de repouso para a fase anaeróbica e repouso pós. Já nos outros momentos em relação à fase de repouso não apresentaram significâncias.

Relatado-se que o ácido láctico acumulado no sangue durante os exercícios aeróbicos e anaeróbicos é removido durante o tempo de recuperação, a velocidade desta remoção esta ligada ao fato do individuo ficar em repouso ou realizar exercício leves entre 30 a 65% do VO₂ máximo [Filus, 2006]. A concentração do lactato no sangue em repouso durante atividades leves é de 1 mmol/litro quando apresenta um equilíbrio entre a sua produção e remoção, quando o exercício eleva sua intensidade o ácido láctico sanguíneo pode elevar os seus níveis em razão de uma aceleração na sua produção ou de uma diminuição da taxa de remoção pelo fígado e pelos outros tecidos [Brooks, 1985.; Cafedau e col, 1993.; Cannon, 1993]. O fato dos pacientes estudados não praticarem atividade física pode estar acelerando a produção do lactato e não removendo pela falta de equilíbrio entre a produção e a remoção. Verificamos nos casos avaliados que não houve significância estatística na fase de repouso para aeróbico. Sendo assim os pacientes portadores de fibromialgia e migrânea não removeram o ácido láctico durante esta fase, possivelmente pela falta de exercícios e pouca resistência que poderia estar acelerando a produção do lactato. Já na fase de repouso para anaeróbico e repouso pós encontramos significâncias estatísticas ocorrendo elevação do ácido láctico durante o exercício anaeróbico na recuperação pós-exercício.

Em atividades físicas intensas existe um aumento do metabolismo anaeróbico com maior produção de ácido láctico que desencadeia fadiga muscular [Katz e Sahlin, 1998; Gaesser e Poole, 1996]. Esse aumento do ácido láctico determina um desequilíbrio metabólico que podem gerar fadiga muscular [Wasserman e McLlory, 1964; Machado e Gobato, 2006].

Os resultados no grupo da fibromialgia com migrânea crônica em relação ao grupo controle em repouso apresentaram um aumento estatisticamente significativo no nível de ácido láctico, semelhante ao que já foi descrito anteriormente na literatura devido à coexistência da migrânea [Okada e col, 1998], embora outro trabalho não tenha encontrado alteração em caso associado com epilepsia [Jiménez e col, 2008]. Em outro estudo das alterações bioquímicas utilizando teste ergométrico máximo em pacientes mulheres com fibromialgia e comparadas aos controles encontraram maior concentração de lactato que no grupo controle e não houve alterações nas concentrações da creatina quinase e da mioglobina [Norregard e col, 1994]. Esses fatos sugerem que a elevação dos níveis de lactato esta relacionada à migrânea e não a fibromialgia.

O grupo da fibromialgia analisado isoladamente em relação ao momento repouso basal aumentou o lactato após o término da atividade controlada aeróbica, comprovando que no momento em que começamos uma atividade física não importando a intensidade do esforço o metabolismo anaeróbico esta em funcionamento junto com outros mecanismos. O aumento do ácido láctico na fibromialgia foi já relatado anteriormente, mas na atividade aeróbica [McIver e Col., 2005] ou por microdiálise do músculo trapézio [Gerdle e Col., 2010]. Existe relato do aumento do ácido láctico, inclusive com acidose, mas era uma pacientes portadora de encefalomiopatia mitocondrial [De Souza e col, 2004]. Este fato vem contra algumas publicações, que referem um modesto aumento da concentração do ácido láctico

[Mengshoel e col, 1995] ou menor produção de ácido láctico [Eisinger e Ayayou, 1994]. Notamos que o ácido láctico continuou elevado com significância estatística em relação ao repouso no grupo de fibromialgia e não nos outros grupos. Isso significa um tempo maior de recuperação após o esforço. A recuperação de vários parâmetros fisiológicos ocorre seqüencialmente. Primeiro, a frequência cardíaca e a pressão sanguínea retornam em cerca de 20 a 60 minutos após o encerramento do trabalho. A restauração do glicogênio leva de 10 a 48 horas após o trabalho aeróbio, de 5 a 24 horas após o trabalho anaeróbio intermitente. As proteínas levam de 12 a 24 horas, as gorduras, vitaminas e enzimas, mais de 24 horas para a sua recuperação [Bompa, 2002]. A remoção do ácido láctico dos músculos e do sangue gira em torno de 10 minutos para remover 20%, 20 a 25 minutos para remover 50% e 75 minutos para remover 95% [Bompa, 2002]. Em nosso protocolo do estudo o tempo de recuperação pós exercício anaeróbico era de 6 minutos não condizendo com a literatura verificada proporcionado uma elevação contínua do lactato pós atividade anaeróbica. Não encontramos na literatura uma explicação para o retardo na remoção, mas os pacientes com fibromialgia costumam utilizar diversos tipos de medicações, geralmente analgésicos, antiinflamatórios ou antidepressivos, que podem interferir no metabolismo do ácido láctico.

Já o grupo controle em relação à fase de repouso para momento anaeróbico apresentou-se normal no momento de atividade física intensa com a produção do ácido láctico. Quando um exercício de alta intensidade é prolongado, grandes quantidades de ácido láctico acumulam-se no músculo, causando a fadiga [Bompa, 2002]. Em relação ao Índice de massa corpórea e a produção de lactato sanguíneo em relação ao momento repouso a análise estatística nos demonstrou que os seis grupos do estudo apresentaram sobrepeso, sendo o grupo de fibromialgia com

migrânea o que apresentou um maior índice. Todos os grupos, menos os controles sadios, tiveram produção dos níveis de lactato mais elevados no momento anaeróbico, possivelmente pelo fato de estarem acima do peso e terem que fazer mais força para carregar o peso corpóreo, apresentando uma maior acidose láctica para caminhar com maior intensidade na esteira.

No modo geral a idade tem algumas correlações com a elevação do ácido láctico em relação ao repouso, principalmente nos grupos da fibromialgia, fibromialgia com migrânea crônica, migrânea episódica, migrânea crônica sendo que somente nos grupos de fibromialgia com migrânea episódica não elevaram os níveis de lactato no momento anaeróbico. É provável que a idade dos pacientes, com menor massa muscular, o sedentarismo e o fator doença levem a um desequilíbrio da produção e remoção do lactato.

Relacionando a capacidade anaeróbica láctica em adultos com crianças e adolescentes foi encontrado déficits quanto a capacidade anaeróbica, esta fato esta relacionado a natureza bioquímica, onde os níveis de ácido láctico muscular e sanguíneo está menos elevado que no adulto junto com níveis de glicose [Sobral, 1988].

Elevações progressivas de ácido láctico foram encontradas em jovens desportistas de 12 a 15 anos, estas alterações metabólicas do lactato ocorreram da mesma forma em meninos e meninas, porém, as concentrações dos níveis de ácido láctico relacionando os jovens aos adultos ainda apresentavam-se inferiores [Sobral, 1988, Tanaka e Shido, 1985].

Ao agruparmos os pacientes portadores de fibromialgia e controles sadios e comparando com os grupos que apresentavam migrânea, encontramos maiores níveis de ácido láctico sanguíneo em repouso e na fase aeróbica nos casos com migrânea. Isto sugere que a migrânea tem importância na produção do ácido láctico e

deixa dúvidas quanto ao papel do ácido láctico na fibromialgia. Embora pouco estudado, existem relatos de aumento do ácido láctico na migrânea, indicando uma possível disfunção na fosforilação oxidativa [Cevolli e col, 2010, Okada e col, 1998], e relato de resposta atenuada ao exercício isquêmico [Sahin e col, 2010].

6. CONCLUSÃO

Geral:

1. HOUE AUMENTO DO ÁCIDO LÁTICO ENTRE O REPOUSO BASAL, EXERCÍCIOS ANAERÓBICOS E PÓS-EXERCÍCIOS, MAS NÃO FOI SIGNIFICATIVO ENTRE O REPOUSO E A FASE AERÓBICA.

Específicas:

2. A CAPACIDADE DE REMOÇÃO DO ÁCIDO LÁTICO DURANTE A ATIVIDADE FÍSICA CONTROLADA AERÓBICA NOS PACIENTES COM FIBROMIALGIA E MIGRÂNEA É SEMELHANTE.

3. O ACÚMULO DE ÁCIDO LÁTICO DURANTE ATIVIDADE FÍSICA CONTROLADA ANAERÓBICA EM PORTADORES DE FIBROMIALGIA E MIGRÂNEA NÃO É SEMELHANTE.

4. SOMENTE OS PACIENTES COM FIBROMIALGIA COM MIGRÂNEA CRÔNICA APRESENTARAM DIFERENÇA NA PRODUÇÃO DE ÁCIDO LÁTICO EM RELAÇÃO AOS CONTROLES.

5. OS PACIENTES COM MIGRÂNEA APRESENTAM NÍVEL MAIS ELEVADO DE ACIDO LÁTICO EM REPOUSO E DURANTE EXERCÍCIO AERÓBICO EM RELAÇÃO AOS CONTROLES E FIBROMIALGIA, SUGERINDO POSSÍVEL DISFUNÇÃO NO METABOLISMO ENERGÉTICO.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALL-IZZI MK, JABBER AS. Fibromyalgia in Iraqi patients with behcet's disease. J Med Liban 2004;52: 86-90.
- AMBROSINI A, DE NOORDHOUT AM, SANDOR PS, et al. Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitation. Cephalgia 2003; 23 (suppl. 1): 13-31.
- ARMSTRONG, R. Biochemistry: Liberation and use. In: ARMSTRONG, R. Sports Medicine and physiology. Philadelphia, R.S. Strauss,1979.
- ASKMARK H, LUNDEBERG PO, OLSSON S. Drug related headache. Headache 1989; 29: 441-444.
- ASTON-JONES G, COHEN JD. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptative gain and optimal performance. Annu Rev Neurosci 2005; 28: 403-450.
- BARK H, SCHARF SM. Effect of phrenic nerve stimulation on neural ntransmission and diaphragmatic force generation in the dog. Respir Physiol 1986;187-199.
- BASSETT D. Rate of decline in blood lactate after cycling exercise in endurance-trained and untrained subjects. Journal of Applied Physiology 1991; 70: 1816-1820.
- BAYNES JW. Armazenamento e síntese de carboidratos no fígado e no músculo In: BAYNES JW, DOMINICZAK MH, Bioquímica Médica. Rio de Janeiro, Elsevier 2007; 165-181.
- BEAR MF, BARRY WC.; MICHAEL AP. O sistema sensorial somático In: BEAR MF, BARRY WC.; MICHAEL AP, 3ª. Neurociências desvendando o sistema nervoso. Porto Alegre, Artmed 2008; 387- 422.
- BELCASTRO A, BONEM A. Lactic acid removal rates during controlled and uncontrolled recovery exercise. Journal of Applied Physiology 1975; 39: 932-936.
- BENNET MI. Neuropathic pain. Theories, history and current taxonomy. Oxford (UK): Oxford University 2006; 3-9.
- BENNETT R. Fibromyalgia: present to future. Curr Pain Headache 2004; 8: 379-384.
- BIGAL M.E.; KURTH, T.; SANTANELLO, N, et al. Migraine and cardiovascular disease: a populations-based study. Neurology 2010; Feb; 23 ; 74: 622-623.
- BIGLAND-RITCHIE BR. The absence of neuromuscular transmission failure in sustained maximal voluntary contractions. J.Physiol 1982; v.330: 265-278.

- BLAU JN. Migraine: Theories of pathogenesis. *Lancet* 1992; 339: 1202-1207.
- BOLES RG, WILLIAMS JC. Mitochondrial disease and cyclic vomiting syndrome. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 103-107.
- BOLES RG, ADAMS K, ITO M, et al. Maternal inheritance in cyclic vomiting syndrome with neuromuscular disease. *Am J Med Genet* 2003;120: 474-482.
- BOLES RG, POWERS AL, ADAMS K. Cyclic vomiting syndrome plus. *J Child Neurol* 2006; 21: 182-188.
- BOMPA TO. Periodização. In: BOMPA T O. Teoria e Metodologia do Treinamento. Phorte, São Paulo, 2002;124 -125.
- BRESLAU N, SCHULTZ LR, STEWART WF. Headache and major depression: is the association specific to migraine? *Neurology* 2000; 54: 308-313.
- BROOKS, G.A. Lactate glycolytic product and oxidative substrate during sustained exercise in mammals the lactate shuttle. In comparative physiology and biochemistry: current topics and trends. Gilles. Springer, Berlin, 1985.
- BROOKS GA. The lactate shuttle during exercise and recovery. *Med Sci Sports Exerc* 1986; 18: 360-368.
- CADEFAU J, GREEN HJ, BALL-BURNETT M, et al. Coupling of muscle phosphorylation potential to glycolysis during work after short-term training. *Journal of Applied Physiology* 1994; 76: 2586-2593.
- CAMPBELL, M.K. Mecanismos de armazenamento e controle do metabolismo dos carboidratos In: CAMPBELL, M.K. Bioquímica. Porto Alegre, Artemed, 2000; 466-491.
- CANNON JG. Exercise and resistance to infection. *Journal of Applied physiology* 1993;74: 973-981.
- CERRETELLI P, RENNIE D, PENDERGAST D. Kinetics of metabolism transients during exercise. *International Journal of Sports Medicine* 1980; 55: 171-180.
- CESARE P, MCNAUGHTON P. Peripheral pain mechanism. *Curr Opin Neurol* 1997; 493-497.
- CEVOLI S, PALLOTTI F, LA MORGIA C, et al. High frequency of migraine-only patients negative for the 3243 A>G tRNA^{Leu} mtDNA mutation in two MELAS families. *Cephalalgia* 2010; 30: 919-927.
- CHARETTE SL, FERRELL BA. Rheumatic Diseases in the elderly: Assessing Chronic Pain. *Clin Geriatr Med* 2005; 21: 563-576.

- DE SOUZA RA, Cardenas RJ, Lindler TU, et al. Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS): a mitochondrial disorder presents as fibromyalgia. *South Med J* 2004;97:528-531.
- Di PRAMPERO P, BOUTELLIER U, PIETSCH P. Oxygen deficit and stores at the onset of muscular exercise in humans. *Journal of Applied Physiology* 1983; 55: 146-153.
- DOOD S. Blood lactate disappearance at various intensities of recovery exercise. *Journal of Applied Physiology* 1984; 57: 1462-1465.
- DUBIN MDD. Princípios básicos In: DUBIN MDD. *Interpretação Rápida do ECG*. Rio de Janeiro, Editora de Publicações Científicas, LTDA, 1987; 1-43.
- EISINGER J, PLATAMURA A, AYAYOU T. Glycolysis abnormalities in fibromyalgia. *J AM Coll Nutri* 1994; 13:144-148.
- ERIKSSON BO. Muscle metabolism in children: a review. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1980; 283, 207 Supplement.
- ERIKSSON BO, GOLLNICK PD, SALTIN B. Muscle metabolism and enzyme activities after training in boys 11-13 years old. *Acta Physiologica Scandinavica* 1973; 87: 485-497.
- ERIKSSON BO, KARLSSON J, SALTIN B. Muscle metabolism during exercise in pubertal boys. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1971;217:154-157. Supplement.
- ESTEVEZ M, GARDNER KL. Update on the genetics of migraine. *Hum Genet* 2004; 114: 225-235.
- FILUS R. O efeito do tempo de rodízios entre postos de trabalho nos indicadores de fadiga muscular: o ácido láctico [dissertação]. Curitiba, Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Federal do Paraná, 2006; 1-201.
- FITTS RH. Cellular mechanisms of muscle fatigue. *Physiol Rev* 1994;49-94.
- FOX E. 1984. *Sports Physiology*. New York: Saunders College.
- FUKUI PT, GONÇALVES TR, STRABELLI CG, et al. Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuro Psiquiatr* 2008; 66: 494-499.
- GAESSER GA, POOLE DC. The slow component of oxygen uptake kinetics in humans. *Exerc Sports Sci Rev* 1996; 24: 35-70.
- GALLHAGER AM, THOMAS JM, HAMILTON WT, et al.. Incidence of fatigue symptoms and diagnoses presenting in UK primary care from 1990 to 2001. *J R Soc Med* 2005; 98-98.

- GERDLE B, SODERBERG K, SALVADOR PUIQVERT L, et al.. Increased interstitial concentrations of pyruvate and lactate in the trapezius muscle of patients with fibromyalgia: a microdialysis study. *J Rehabil Med* 2010; 42: 679-687.
- GIBSON H, EDWARDS RS. Muscular exercise and fatigue. *Sports Med* 1985; 120-132.
- GLADDEN LB. Net lactate uptake during progressive steady-level contractions in canine muscle. *Journal of Applied Physiology* 1991; 71: 514-520.
- GOBEL H, PETERSON-BRAUN M, SOYKA D. The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the international Headache Society. *Cephalalgia* 1994;14: 97-106.
- GOWANS SE, DEHUECK A VOSS S, SILAJ A, et al. Effect a randomized, controlled trial of exercise on mood and physical function in individuals with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 519-529.
- GRAFE A, BOTSIOS C, SFRISO P, et al.Fibromyalgia in lupus erythematosus. *Acta Derm Venereol* 1999; 79:62-64.
- GUYTON AC, HALL JE. Fisiologia do esporte.In: GUYTON AC, HALL JE, Tratado de fisiologia médica. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1997; 1053-1066.
- HAFEN G, LAUX-END R, TRUTTMANN AC, et al. Plasma ionized magnesium during acute hyperventilation humans. *Clin Sci (Lond)*1996; 91: 347-351.
- HAQ AS, DARMAWAN J, ISLAM MN, et al. Prevalence of rheumatic diseases and associated outcomes in rural and urban communities in Bangladesh: a COPCORD study. *J Rheumatol* 2005; 32: 348-353.
- HEADACHE CLASSIFICATION SUBCOMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2004; 24; 9-160.
- HERMANSON L, STENSVOLD I. Production and removal of lactate during exercise in man. *Acta Physiologica Scandinavica* 1972; 86: 191-201.
- IFERGANE G, BUSKILA D, SIMISESHVELY N, et al. Prevalence of fibromyalgia syndrome in migraine patients. *Cephalalgia* 2006; 26: 451-456.
- JEREMY MB, TYMOCZKO JL, STRYER L.Glicose e gliconeogênese In: JEREMY MB, TYMOCZKO JL, STRYER L, Bioquímica. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2008; 437-477.

- JIMÉNEZ-CABALLERO PE, MOLLEJO-VILLANUEVA M, ALVAREZ-TEJERINA A. Mitochondrial encephalopathy due to complex I deficiency. Brain tissue biopsy findings and clinical course following pharmacological. Rev Neurol 2008; 47: 27-30.
- JOHNSON L. Biology. 1983; Dubuque, IA: Wm. C.Brown.
- KARVONEN J, VUORIMAA T. Heart rate and exercise intensity during sports activities: Practical application. Sports Medicine 1988;5: 303-312.
- KATZ A, SAHLIN K. Regulation of lactic acid production during exercise. J Appl Physiol 1998; 65: 509-518.
- LANG E, KALTENHAUSER M, NEUNDOFER B, et al. Hyperexcitability of primary somatosensory cortex in migraine – a magnetoencephalographic study. Brain 2004;127: 2459–2469.
- LAWRENCE RC, FELSON DT, HELMICK CG, et al: Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis Rheum 2008; 58: 26-35.
- NELSON DL, COX MM. Glicólise, Gliconeogênese e as via das pentoses fosfato In: NELSON DL, COX MM, Lehninger AL. Lehninger: Princípios de Bioquímica, São Paulo. 4ª ed, Sarvier, 2009; 516-552.
- NEUMANN L, BUSKILA D. Epidemiology of fibromyalgia. Curr Pain Headache Rep 2003; 7:362-368.
- McIVER KL, EVANS C, KRAUS RM, et al. NO-Mediated alterations in skeletal muscle nutritive blood flow and lactate metabolism in fibromyalgia. PAIN 2005;120: 161-169.
- MANCHADO FB, GOBATO CA. Ácido láctico como indicativo de aptidão física em ratos. Rev Bras Med Esporte 2006;12: 259-262.
- MARCUS DA, BERNSTEIN C, RUDY TE. Fibromyalgia and Headache: an epidemiological study supporting migraine as part of the fibromyalgia syndrome. Clin Rheumatol 2005;24: 595-601.
- MARIEB E, HOEHN K. Músculo e tecido muscular In: MARIEB E, HOEHN K, Anatomia e fisiologia. Porto Alegre, Artmed, 2009; 246-283.
- MARQUEZ J, RESTREPO CS, CANDIA L, et al. Human immunodeficiency virus-associated rheumatic disorders in the HAART era. J Rheumatol 2004; 31: 741-746.
- MASTROCOLLA LE, et al. Ergometria. São Paulo, [s.n],1992: 169.

- MEASE PJ, ARNOLD LM, CROFFORD LJ, et al. Identifying the clinical domains of fibromyalgia: Contributions from clinician and patient delphi exercises. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 952-960.
- MEIWORM L, JAKOB E, WALKER UA, et al. Patients with fibromyalgia benefit from aerobic endurance exercise. *Clin Rheumatol* 2000;19: 253-257.
- MENGSHOEL AM, SAUGEN E, FORRE O, et al. Muscle fatigue in early fibromyalgia. *J Rheumatol* 1995; 22:143-150.
- MERSKEY H, BOGDUK N. Classification of chronic pain. Seattle: IASP 1984.
- MONTAGNA P. Magnetics ressonance spectroscopy in migraine. *Cephalalgia* 1995; 15: 323-327.
- MUNCHAU A, VALENTE EM, SHAHIDI GA, et al. A new family with paroxymal exercise induced dystonia and migraine: a clinical an genetic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 ; 68: 609-614.
- NEUMANN L, BUSKILA D. Epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7: 362-368.
- NICHOLS DS, GLENN TM. Effects of aerobic exercise on pain perception, affect, and level of disability in individuals with fibromialgia. *Phys Ther* 1994;74: 327-332.
- NORREGAARD J, BULOW PM, MEHLSSEN J, et al. Biochemical changes in relation to a maximal exercise test in patients with fibromyalgia. *Clin Physiol.* 1994; 14: 159-167
- OLESEN J STEINER TJ. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition ICHD II. *J.N Neurol Neurosurg.Psychyaty.* 2004; 75: 808-811.
- OKADA H, ARAGA S, TAKESHIMA T, et al. Plasma lactic acid and pyruvic acid levels in migraine and tension - type headache. *Headache* 1998; 38: 39-42.
- OSTUNI P, BOTSIOS C, SFRISIO P, et al. Prevalence and clinical features of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus, systemic esclerosis and Sjögren syndrome. *Minerva Med* 2002; 93: 203–209.
- PAUL WE, SEDER RA. Lynphocyte responses to cytokines. *Cell* 1994;76: 241-251.
- PIOVESAN E.J, RIBEIRO GACS, SCOLA RE, PAIVA ES, et al. Hipersensibilização central em pacientes portadores de fibromialgia. *Análise prospectiva em 210 pacientes.* *O Dentrito* 2009; 8.
- PIOVESAN EJ, TEIVE HG, DE PAOLA L, et al. Uncontrolled headache induced by oxcarbazepine. *J Headache Pain* 2007; 8: 301-305.

- POPE A, SCHARF S, BROWN R. Diaphragm metabolism during supramaximal phrenic nerve stimulation. *J Appl Physiol* 1989; 567-572.
- POWERS SK, HOWLEY ET. *Metabolismo do Exercício*. In: Powers SK, Howley ET, *Fisiologia do Exercício. Teoria e Aplicação a condicionamento e ao desempenho*, São Paulo, Manole, 2000; 45-62.
- QUEIROZ LP, PERES MF, KOWACS F, CICIARELLI MC, PIOVESAN EJ, SOUZA JA, ZUKERMAN E. A Nationwide Population-Based Study of Migraine in Brazil *Neurology*. 2008;29: 642–649.
- RAMADAN NM, HALVORSON H, VANDE-LINDE A, et al. Low brain magnesium in migraine. *Headache* 1989; 29: 590-593.
- ROBERTS D, SMITH DJ. Biochemical aspects of peripheral muscle fatigue. *Sports Med* 1989; 125-138.
- SAHIN S, CINAR N, BENLI AKSUNGAR F, et al. Attenuated lactate response to ischemic exercise in migraine. *Med Sci Monit* 2010;1:16 CR 378-382
- SAMPAIO E, VELOZO E. *Fisiologia do Esforço* In: SAMPAIO E, VELOZO E. *Fisiologia do Esforço*. Ponta Grossa, UEPG, 2001.
- SANCHEZ-DEL-RIO M, REUTER U, MOSKOWITZ MA. New insights into migraine pathophysiology. *Curr Opin Neurol* 2006;19: 294-298.
- SCHENEIDER AS, PAISAN-RUIZ C, GARCIA-GORASTIAGA I, et al. Movement disorders 2009;24: 1684-1696.
- SIECK GC, PRAKASH YS. Fatigue at the neuromuscular junction: branch point VS. presynaptic mechanisms. *Adv Exp Med Biol* 1995; 83-100.
- SJOGAARD G. Exercise-induced muscle fatigue: the significance of K⁺. *Acta Physiol. Scand* 1990; 593:1-63.
- SOBRAL F. O adolescente atleta In: SOBRAL F, O adolescente atleta. Lisboa, Livros Horizonte, 1988; 1-109.
- SPRENGER, T, GOADSBY PJ. Migraine pathogenesis and state of pharmacology treatment options. *BMC Medicine*: 2009; 7: 71: 1-5.
- STANLEY W, CONNET R. Regulation of muscle carbohydrate metabolism during exercise. *FASEB Journal* 1991; 5: 2155-2159.
- STEWART WF, SIMON D, SCHECHTER A. Population variation in migraine prevalence: A meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995 ; 48 : 269-280.
- STOVNER L, HAGEN K, JENSEN R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007 ; 27: 193-210.

- TANAKA H, SHIDO M. Running velocity at blood lactate threshold of boys aged 6-15 years compared with untrained and trained young males. *Int J Sports Med* 1985; 90-94.
- TEIXEIRA MJ. Fisiologia In: TEIXEIRA MJ, Dor: Conceitos Gerais. São Paulo, Limay 1994; 8-20.
- THUNE PO. The prevalence of fibromyalgia among patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 33–37.
- TIETJEN GE, HERIAL NA, HARDGROVE J, et al. Migraine co morbidity constellations. *Headache* 2007; 47: 857- 865.
- TISHLER M, SMORODIN T, VAZINA-AMIT M, et al. Fibromyalgia in diabetes mellitus. *Rheumatol Int* 2003;23: 17–173.
- WASSERMAN K, McLLORY MB. Detecting the threshold of anaerobic metabolism. *Am J Cardiol* 1964;14: 844-52.
- WATANABE H, KUWABARA T, OHKUBO M, et al. Elevation of cerebral lactate detected by localized 1H magnetic resonance spectroscopy in a patient with migraine. *Rinsho Shinkeigaku* 1994; 34: 504-507.
- WEIBEL E. The pathway for oxygen. Cambridge. Harvard University Press 1984.
- WHITE KP, HARTH M. Classification, epidemiology and natural history of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2001;5: 320-329.
- WHITE KP, SPEECHLEY M, HARTH M, et al.. Co-existence of chronic fatigue syndrome with fibromyalgia syndrome in the general population. A controlled study. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 44-51.
- WHITE KP, SPEECHLEY M, HARTH M, et al. Comparing self-reported function and work disability in 100 community cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London, Ontario. The London Fibromyalgia Epidemiology Study. *Arthritis Rheum* 1999;42: 76-83.
- WHITE K.P, SPEECHLEY M, HARTH M, et al.The London fibromyalgia epidemiology study: prevalence of fibromyalgia in London. Ontário. *J Rheumatol* 1999; 26: 1570-1576.
- WOLFE F, MICHAUD K. Severe rheumatoid arthirits (RA), worse outcomes, comorbid illness,and sociodemographic disadvantage characterize a patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004; 31: 695–700.
- WOLFE F, ROSS K, ANDERSON J, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38: 19-28.

WOLFE F, SMYTHE HA, YUNUS MB, et al. The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the Classification of Fibromyalgia Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-172.

WONG TW, WONG KS, YU TS, et al. Prevalence of migraine and other headaches in Hong Kong. *Neuroepidemiology* 1995;14: 82-91.

YUCETURK TE, YUCEL AE, YUCETURK H, et al. Fibromyalgia : its prevalence in hemodialysis patients and its relationship with clinical and laboratory parameters. *Nephrol Dial Transplant* 2005;11: 2485–2488.

YUNUS, MB. A comprehensive medical evaluation of patients with fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 201–217.

ANEXO 2- Lista de Analgésicos comuns, opióides, antieméticos, miorelaxantes, antiinflamatórios não hormonais (AINH) e antiinflamatórios hormonais AIH utilizados pelos respectivos grupos. Grupo I (Fibromialgia com Migrânea Crônica); Grupo II (Fibromialgia com Migrânea Episódica); Grupo III (Fibromialgia sem Migrânea); Grupo IV (Controles Sadios); Grupo V (Migrânea Episódica sem Fibromialgia) e Grupo 6 (Migrânea Crônica sem Fibromialgia). CODPAR codeína associado a paracetamol; IDC- isometepteno + dipirona + cafeína (Neosaldina); ECPHA - ergotamina + cafeína + paracetamol + hiosciamina + atropina (Ormigrein); DePCM - dediidroergotamina + paracetamol + cafeína + metoclopramina (Cefalium); DePC – dediidroergotamina + paracetamol + cafeína (Parcel, cefaliv); PCF - paracetamol + carisoprodol + fenilbutazona (mioflex); Tizanidina (sirdalud); ODC - orfenadrina + dipirona + cafeína (dorflex); TIOCOL – tiocolchicosídeo (coltrax).

		GI n=20	GII n=20	GIII n=20	GIV n=20	GV n=20	GVI n=20	Total N=120
Analgésicos Comuns	Paracetamol	9	6	11	1	2	-	28
	Dipirona	2	-	-	-	-	1	3
	Ibuprofeno	-	1	-	-	-	1	2
	TOTAL	11	7	11	1	2	2	33
Opióides	Codeína	4	2	3	-	-	-	9
	CODPAR	3	-	-	-	-	-	3
	Tramadol	2	-	-	-	-	-	2
	Morfina	1	-	-	-	-	-	1
	Metadona	-	1	-	-	-	-	1
	TOTAL	10	3	3	0	0	0	16
Antieméticos	IDC	2	-	-	-	-	2	2
	ECPHA	2	-	-	-	-	1	3
	DePCM	1	-	-	-	-	1	2
	DePC	1	-	-	-	1	-	2
	Sumatriptana	2	-	-	-	1	-	3
	Naratriptana	-	-	-	-	-	1	1
	TOTAL	8	0	0	0	2	5	13
Miorelaxante	PCF	1	-	-	-	-	-	1
	Tizanidina	2	-	-	-	-	1	3
	ODC	1	1	1	-	1	-	4
	Ciclobenzaprina	3	4	3	-	-	-	7
	TIOCOL	-	1	-	-	-	-	1
	TOTAL	7	6	4	0	1	1	19
AINH	AAS	-	1	-	-	-	1	1
	Diclofenaco	-	2	1	-	-	-	3
	Meloxicam	-	1	-	-	-	-	1
	Cetoprofeno	-	-	1	-	1	-	2
	Celecoxib	-	-	-	-	-	1	1
	Naproxeno	-	-	-	-	-	1	1
	TOTAL	0	4	2	0	1	3	9
AIH	Meticortem	2	-	-	-	-	-	-
	TOTAL	2	0	0	0	0	0	0
TOTAL GERAL		32	20	20	1	6	11	92

ANEXO 3- Lista de antimaláricos, antialérgicos, estatinas, bloqueadores de bomba de prótons (BBP), anticonvulsivantes (AC), agonistas dopaminérgicos (AD), anticoagulantes orais (AICO), hipotensores-vasodilatadores-diuréticos (HIPVSD), drogas de ação metabólica (DAM). Grupo I (Fibromialgia com Migrânea Crônica); Grupo II (Fibromialgia com Migrânea Episódica); Grupo III (Fibromialgia sem Migrânea); Grupo IV (Controles Sadios); Grupo V (Migrânea Episódica sem Fibromialgia) e Grupo 6 (Migrânea Crônica sem Fibromialgia).

		GI n=20	GII n=20	GIII n=20	GIV n=20	GV n=20	GVI n=20	Total N=120
Antimalárico	Cloroquina	1	1	-	-	-	-	2
	TOTAL	1	1	0	0	0	0	2
Antialérgico	Histamina	1	1	-	-	-	-	2
	Beclometasona	1	-	-	-	-	-	1
	Budesonida	1	-	-	-	-	-	1
	TOTAL	3	1	0	0	0	0	4
Estatinas	Atorvastatina	1	-	-	-	-	-	1
	Sinvastatina	-	1	-	1	-	-	2
	TOTAL	1	1	0	0	0	0	3
BBP	Omeprazol	1	4	-	-	-	-	5
	Ranitidina	-	-	-	-	-	1	1
	TOTAL	1	4	0	0	0	1	6
AC e AD	Carbamazepina	1	1	-	-	-	-	2
	Fenitoína	2	-	-	-	-	-	2
	Ácido valpróico	-	1	-	-	-	-	1
	Oxacarbazepina	-	-	-	1	-	-	1
	Topiramato	-	-	-	-	1	2	3
	Pramipexol	-	1	-	-	-	-	1
	TOTAL	3	3	0	0	1	2	10
AICO	Marevam	-	1	-	-	-	-	1
	TOTAL	0	1	0	0	0	0	1
HIPVSD	Ginko Biloba	-	1	-	-	-	-	1
	Doxozozina	-	1	-	-	-	-	1
	Nifedipina	-	1	-	-	-	-	1
	Captopril	-	1	1	-	-	-	2
	Irbesartana	-	-	1	-	-	-	1
	Losartana	-	-	-	1	-	-	1
	Atenolol	-	-	-	-	-	1	1
	Hidroclorotiazida	-	1	-	-	-	-	1
	Furosemida	-	1	-	-	-	-	1
	TOTAL	0	6	2	1	0	1	10
DAM	Levotiroxina	-	5	1	4	1	4	15
	Sulfato Ferroso	-	1	-	-	-	-	1
	Estrogênio	1	-	-	-	1	1	3
	Metformina	-	1	-	-	-	1	2
	Insulina	-	1	-	-	-	-	1
	Orlistat	-	-	-	1	-	-	1
	Isoflavona	-	-	-	1	-	-	1
	Alendronato	-	-	-	-	-	1	1
	TOTAL	1	6	0	1	2	7	25

ANEXO 4- Lista das principais patologias associadas em seus respectivos grupos. Grupo I (Fibromialgia com Migrânea crônica); Grupo II (Fibromialgia com Migrânea Episódica); Grupo III (Fibromialgia sem Migrânea); Grupo IV (Controles Sadios); Grupo V (Migrânea Episódica sem Fibromialgia) e Grupo 6 (Migrânea Crônica sem Fibromialgia). LES – lúpus eritematoso sistêmico; DPOC – doença pulmonar obstrutiva crônica; SVF – síndrome vertiginosa fóbica; HAS – hipertensão arterial sistólica; DM – diabetes mellitus;

	GI n=20	GII n=20	GIII n=20	GIV n=20	GV n=20	GVI n=20	Total N=120
LES	1	1	-	-	-	-	2
Depressão	1	-	-	-	-	-	1
D.P.O.C.	3	-	-	1	2	1	7
Hérnia de Disco	1	1	-	-	-	-	2
Ansiedade	12	8	6	1	12	12	51
SVF	4	1	2	1	4	5	17
Dislipedemia	5	4	2	2	2	-	15
HAS	1	2	3	1	1	-	8
Obesidade	2	8	5	5	8	4	32
DM	-	1	-	1	-	1	3
Hipotireoidismo	-	3	1	3	-	3	10
Anemia	-	1	-	-	-	-	1
Dispepsia	-	-	1	-	-	-	1

ANEXO 5 – Drogas utilizadas que podem alterar o metabolismo do ácido láctico

DROGAS	AUMENTO DO ÁCIDO LÁCTICO	REDUZ ÁCIDO LÁCTICO	PRODUZ ACIDOSE	REDUZ ACIDOSE
ASPIRINA (AAS)	X		X	
EPINEFRINA				
ETANOL (Sulfato ferroso)	X		X	
FRUCTOSE				
GLICOSE (Insulina)				
ISONIAZIDA				
METFORMINA	X		X	
METILPREDSOLINA				
ÁCIDO NALIDIXICO				
FENFORMINA				
PROPILENOGLICOL				
BICARBONATO DE SÓDIO				
SACAROSE				
TERBUTALINA				
TETRACOSACTRIN				
AZUL DE METILENO				
MORFINA		X		X
ASCORBATO				