

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JULIO CEZAR SCHAMNE

EFEITOS DA INGESTÃO AGUDA DE CAFEÍNA SOBRE O DESENVOLVIMENTO
DE FADIGA NEUROMUSCULAR, OXIGENAÇÃO MUSCULAR, E RESPOSTAS
PERCEPTIVAS DURANTE E APÓS O EXERCÍCIO EM MULHERES COM
FIBROMIALGIA

CURITIBA

2024

JULIO CEZAR SCHAMNE

EFEITOS DA INGESTÃO AGUDA DE CAFEÍNA SOBRE O DESENVOLVIMENTO
DE FADIGA NEUROMUSCULAR, OXIGENAÇÃO MUSCULAR, E RESPOSTAS
PERCEPTIVAS DURANTE E APÓS O EXERCÍCIO EM MULHERES COM
FIBROMIALGIA

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Educação Física, do Setor de Ciências
Biológicas da Universidade Federal do Paraná,
como requisito parcial para a obtenção do título de
Doutor em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Eduardo Lima da
Silva

Coorientador: Prof. Dr. Nilo Massaru Okuno

CURITIBA

2024

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Schamne, Julio Cezar.

Efeitos da ingestão aguda de cafeína sobre o desenvolvimento de fadiga neuromuscular, oxigenação muscular, e respostas perceptivas durante e após o exercício em mulheres com fibromialgia. / Julio Cezar Schamne. – Curitiba, 2024.

1 recurso on-line : PDF.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Adriano Eduardo Lima da Silva.

Coorientador: Prof. Dr. Nilo Massaru Okuno.

1. Atividade física. 2. Dor crônica. 3. Acompanhamento terapêutico. 4. Fadiga. 5. Suplementação Nutricional. 6. Fibromialgia. I. Lima-Silva, Adriano Eduardo. II. Okuno, Nilo Massaru. III. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Educação Física. IV. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EDUCAÇÃO FÍSICA -
40001016047P0

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação EDUCAÇÃO FÍSICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **JULIO CEZAR SCHAMNE** intitulada: **EFEITOS DA INGESTÃO AGUDA DE CAFEÍNA SOBRE O DESENVOLVIMENTO DE FADIGA NEUROMUSCULAR, OXIGENAÇÃO MUSCULAR, E RESPOSTAS PERCEPTIVAS DURANTE E APÓS O EXERCÍCIO EM MULHERES COM FIBROMIALGIA**, sob orientação do Prof. Dr. ADRIANO EDUARDO LIMA DA SILVA, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 07 de Ago de 2024.

Assinatura Eletrônica

08/08/2024 09:02:43.0

ADRIANO EDUARDO LIMA DA SILVA
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

07/08/2024 16:38:41.0

BRUNO GUALANO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

Assinatura Eletrônica

07/08/2024 20:14:27.0

GLEBER PEREIRA
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

08/08/2024 09:07:19.0

DIONIZIA XAVIER SCOMPARI
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA)

Novo Edifício do Departamento de Educação Física - Campus Centro Politécnico - Curitiba - Paraná - Brasil

CEP 81531-980 - Tel: (41) 3361-3072 - E-mail: pgedf@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 387786

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 387786

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me abençoar e estar sempre comigo.

Aos meus pais Aloizio e Amália, e meu irmão Marco Antonio, por todo o amor, apoio incondicional e incentivo durante essa jornada.

Ao meu orientador Adriano Eduardo Lima da Silva, que sempre foi muito parceiro nos momentos de resolução de problemas, e solícito para esclarecer todas as minhas dúvidas, orientando-me da melhor maneira possível e contribuindo significativamente para a minha formação.

Ao meu coorientador Nilo Massaru Okuno, que me orientou desde os primeiros anos de graduação até o mestrado, e como coorientador continuou sendo um parceiro, sempre disposto a me auxiliar no que fosse preciso.

Aos integrantes do Grupo de Pesquisa em Performance Humana, em especial a Pamela, Victor e Felippi, por toda a ajuda e suporte prestados principalmente na realização da coleta dos dados. Agradeço também pelos laços de amizade, companheirismo e parceria que construímos durante esse período.

Ao meu tio Pedro, tia Regina, e minha prima Laura, pela companhia e momentos de alegria compartilhados, e por todo o apoio prestado a mim durante a minha estadia em Curitiba.

Às mulheres participantes do estudo, que, pelo bem da ciência, se deslocaram até o laboratório e aceitaram realizar voluntariamente todos os testes necessários.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pela concessão da bolsa de estudos, e ao povo brasileiro pelo financiamento dessa bolsa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

“Toda a ciência começa como filosofia e termina em arte”

William James Durant (1885-1981)

RESUMO

A fadiga neuromuscular é um sinal comum da fibromialgia (FM), mas sua etiologia durante exercícios cíclicos generalizados (por exemplo, o ciclismo) ainda é incerta. Independentemente da causa da fadiga (central ou periférica) na FM, a ingestão aguda de cafeína pode ser uma estratégia nutricional promissora para reduzir a fadiga e alterações perceptivas da FM. O objetivo deste estudo foi comparar o desenvolvimento de fadiga neuromuscular - central e periférica - durante um exercício de ciclismo entre mulheres com FM e mulheres controles (CON), e verificar se a ingestão aguda de cafeína atenuaria a maior fadiga esperada em mulheres com FM. Para testar essa hipótese, 10 mulheres com FM (47 ± 9 anos) e 10 mulheres CON (48 ± 6 anos) pedalarão durante 30 minutos, uma hora após a ingestão de uma cápsula contendo cafeína (5 miligramas por quilograma de massa corporal) ou placebo. As medidas de interesse foram realizadas no momento *Baseline*, 50 minutos após a ingestão da cápsula (PósCap), e após 15 (Pós15) e 30 (Pós30) minutos de exercício. A fadiga neuromuscular foi determinada através da redução na contração voluntária isométrica máxima do quadríceps (CVIM) após o exercício. A fadiga central foi determinada através da redução no percentual de ativação voluntária (AV), enquanto a fadiga periférica foi determinada através da redução no pico de torque evocado potencializado do quadríceps (Q_{tw-pot}). A frequência cardíaca, a saturação muscular de oxigênio (SmO_2) e as percepções de esforço, prazer/desprazer e dor muscular nas pernas foram medidas durante o exercício. O limiar de dor por pressão na coxa foi avaliado nos momentos *Baseline*, PósCap, Pós15 e Pós30. Os aspectos do humor, o nível de sonolência e de energia, e o nível de dor generalizada foram avaliados nos momentos *Baseline*, PósCap e Pós30. Por fim, a chance de aderência ao exercício foi obtida no momento Pós30. Houve uma interação tempo vs. grupo para a CVIM e para a AV ($p < 0,001$), mas não para o Q_{tw-pot} ($p = 0,363$), indicando maior desenvolvimento de fadiga neuromuscular e fadiga central no grupo FM do que no grupo CON. Independente do grupo, a cafeína aumentou a AV ($p = 0,011$), indicando que a cafeína atenua a fadiga central independente do grupo. A ingestão de cafeína também aumentou a oxigenação muscular, a percepção de vigor e o índice de energia, e diminuiu a dor muscular nas pernas, o nível de sonolência e a percepção de fadiga em ambos os grupos ($p < 0,05$). A cafeína melhorou a percepção de prazer/desprazer e a chance de aderência ao exercício apenas no grupo FM ($p < 0,05$). Conclui-se que as mulheres fibromiálgicas apresentam maior fadiga neuromuscular e fadiga central durante o exercício, quando comparadas às mulheres controles. Além disso, a cafeína é um composto bioativo promissor para neutralizar a fadiga central e diversas alterações perceptivas durante e após o exercício em mulheres com FM.

Palavras-chave: atividade física. dor crônica. estratégia terapêutica. fadiga central. fadiga periférica. suplementação nutricional.

ABSTRACT

Neuromuscular fatigue is a common signal of fibromyalgia (FM), but its etiology during whole-body exercises (e.g., cycling exercise) is still unknown. Regardless the cause of neuromuscular fatigue (central or peripheral), the acute ingestion of caffeine might be a promising nutritional strategy to reduce fatigue and other perceptive alterations of FM. The purpose of this study was to compare the development of neuromuscular - central and peripheral - fatigue during cycling exercise between women with FM and control women (CON), and to verify whether acute caffeine ingestion would attenuate the expected greater neuromuscular fatigue in women with FM. To test this hypothesis, 10 women with FM (47 ± 9 years) and 10 CON women (48 ± 6 years) performed a cycling exercise for 30 minutes one hour after ingesting a capsule containing either caffeine (5 milligrams per kilogram of body mass) or placebo. The measurements of interest were carried out at *Baseline*, 50 minutes after ingesting the capsule (PostCap), and after 15 (Post15) and 30 (Post30) minutes of exercise. Neuromuscular fatigue was determined by quantifying the magnitude of reduction in quadriceps maximal voluntary isometric contraction (MVIC) after exercise. Central fatigue was quantified via reduction of voluntary activation (VA), while peripheral fatigue was quantified via reduction of quadriceps potentiated twitch torque (Q_{tw-pot}). Heart rate, muscle oxygen saturation (SmO_2), and perceptions of exertion, pleasure/displeasure, and leg muscle pain were all measured during exercise. The quadriceps pressure pain threshold was measured at *Baseline*, PostCap, Post15 and Post30. Mood, sleepiness and energy levels, and the widespread pain were all assessed at *Baseline*, PostCap and Post30. Finally, the exercise adherence likelihood was obtained at Post30. There was a time vs. group interaction for MVIC and VA ($p < 0.001$) but not for Q_{tw-pot} ($p = 0.363$), indicating a greater rate of neuromuscular and central fatigue development in the FM than in the control group. Regardless of group, caffeine increased the VA ($p = 0.011$), indicating that caffeine attenuates central fatigue in both groups. Caffeine ingestion also increased muscle oxygenation, perceived vigor, and energy, and decreased leg muscle pain, sleepiness, and perceived fatigue in both groups. Caffeine improved perceived pleasure/displeasure and exercise adherence likelihood only in the FM group ($p < 0.05$). In conclusion, women with FM present greater neuromuscular fatigue and central fatigue during exercise, when compared to control women. Caffeine is a promising bioactive compound to counteract the central fatigue and several perceptive alterations in FM women.

Keywords: physical activity; chronic pain; therapeutic strategy; central fatigue; peripheral fatigue; nutritional supplementation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - PRINCIPAIS SINTOMAS DA FIBROMIALGIA.....	24
FIGURA 2 - PRINCIPAIS PROCESSOS FISIOPATOLÓGICOS DA FIBROMIALGIA.....	28
FIGURA 3 - LOCAIS AO LONGO DO APARATO NEUROMUSCULAR ONDE OCORREM ALTERAÇÕES QUE LEVAM À FADIGA NEUROMUSCULAR	37
FIGURA 4 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA FORÇA SOBREPOSTA E DA FORÇA EVOCADA POTENCIALIZADA.....	39
FIGURA 5 - PRINCIPAIS MECANISMOS DE AÇÃO DA CAFEÍNA NO CORPO HUMANO.....	52
FIGURA 6 - POTENCIAIS EFEITOS DA CAFEÍNA NA REDUÇÃO DA FADIGA NEUROMUSCULAR NA FIBROMIALGIA.....	57
FIGURA 7 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO DESENHO EXPERIMENTAL DO ESTUDO	60
FIGURA 8 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS MEDIDAS REALIZADAS NAS SESSÕES EXPERIMENTAIS.....	63
FIGURA 9 - MÉDIA, DESVIO PADRÃO, E DADOS INDIVIDUAIS DA (A) CONTRAÇÃO VOLUNTÁRIA ISOMÉTRICA MÁXIMA (CVIM), (B) ATIVAÇÃO VOLUNTÁRIA (AV), e (C) PICO DE TORQUE EVOCADO POTENCIALIZADO (Q _{tw-pot}) NOS GRUPOS CONTROLE (CON) E FIBROMIALGIA (FM) APÓS A INGESTÃO DE PLACEBO OU CAFEÍNA. A MÉDIA E O DESVIO PADRÃO DAS MUDANÇAS RELATIVAS AO BASELINE PARA A CVIM, AV E Q _{tw-pot} TAMBÉM SÃO MOSTRADAS NOS PAINÉIS D, E, e F, RESPECTIVAMENTE...	75
FIGURA 10 - FREQUÊNCIA CARDÍACA E SATURAÇÃO MUSCULAR DE OXIGÊNIO DURANTE O EXERCÍCIO DE CICLISMO REALIZADO A 50% DA POTÊNCIA PICO NOS GRUPOS CONTROLE (CON) E FIBROMIALGIA (FM) APÓS A INGESTÃO DE PLACEBO OU CAFEÍNA.....	77
FIGURA 11 - PERCEÇÃO SUBJETIVA DE (A) ESFORÇO, (B) PRAZER/DESPRAZER E (C) DOR MUSCULAR NA COXA DURANTE UM EXERCÍCIO DE CICLISMO DE CARGA CONSTANTE REALIZADO A 50% DA POTÊNCIA PICO NO GRUPO CONTROLE (CON) E FIBROMIALGIA (FM) APÓS A INGESTÃO DE PLACEBO OU CAFEÍNA.....	79

FIGURA 12 - CHANCE DE ADERÊNCIA AO EXERCÍCIO AO FINAL DOS TESTES EXPERIMENTAIS COM PLACEBO E CAFEÍNA NOS GRUPOS CONTROLE (CON) E FIBROMIALGIA (FM).....	84
---	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DAS PARTICIPANTES.....	71
TABELA 2 - PARÂMETROS DA FUNÇÃO NEUROMUSCULAR NO MOMENTO BASELINE, PÓS-SUPLEMENTAÇÃO (PósCap), E APÓS 15 (Pós15) E 30 (Pós30) MINUTOS DE EXERCÍCIO NOS GRUPOS CONTROLE (CON) E FIBROMIALGIA (FM).....	73
TABELA 3 - LIMIAR DE DOR POR PRESSÃO E NÍVEL DE DOR GENERALIZADA NO MOMENTO BASELINE, PÓS-SUPLEMENTAÇÃO (PósCap), E APÓS 15 (Pós15) E 30 MINUTOS DE EXERCÍCIO (Pós30) NOS GRUPOS CONTROLE (CON) E FIBROMIALGIA (FM)	81
TABELA 4 - PERFIL DO ESTADO DE HUMOR, ÍNDICE DE ENERGIA E NÍVEL DE SONOLÊNCIA NO MOMENTO BASELINE, PÓS-SUPLEMENTAÇÃO (PósCap), E APÓS 15 (Pós15) E 30 (Pós30) MINUTOS DE EXERCÍCIO NOS GRUPOS CONTROLE (CON) E FIBROMIALGIA (FM)	83

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

η^2	-	Eta parcial ao quadrado
χ^2	-	Teste de qui-quadrado
$[\text{Ca}^{2+}]$	-	Concentração de cálcio
$[\text{H}^+]$	-	Concentração de íons hidrogênio
$[\text{K}^+]$	-	Concentração de íons potássio
$[\text{Mg}^{2+}]$	-	Concentração de íons magnésio
$[\text{Na}^+]$	-	Concentração de íons sódio
$[\text{Pi}]$	-	Concentração de fosfato inorgânico
5-HT	-	Serotonina
AV	-	Ativação voluntária
A ₁	-	Receptor de adenosina, subtipo A ₁
A _{2A}	-	Receptor de adenosina, subtipo A _{2A}
β_1	-	Receptores beta-1 adrenérgicos
AMP	-	Adenosina monofosfato
ATP	-	Adenosina trifosfato
BCAA	-	Aminoácidos de cadeia ramificada
Ca^{2+}	-	Cálcio
COMT	-	Enzima catecol-O-metiltransferase
COM	-	Grupo controle
CVIM	-	Contração voluntária isométrica máxima
CYP1A2	-	Enzima do citocromo p450, subtipo 1A2
CYP2E1	-	Enzima do citocromo p450, subtipo 2E1
EGS	-	Escala de gravidade dos sintomas
FC	-	Frequência cardíaca
FM	-	Fibromialgia
FSQ	-	<i>Fibromyalgia Survey Questionnaire</i>
GABA	-	Ácido γ -aminobutírico
h	-	Horas
HAA	-	Eixo hipotálamo-hipófise adrenal
HC-UFPR	-	Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
H ⁺	-	Íons de hidrogênio
IDG	-	Índice de dor generalizada

K ⁺	-	Potássio
LDP	-	Limiar de dor por pressão
Mg ²⁺	-	Magnésio
Na ²⁺	-	Sódio
NAF	-	Nível de atividade física
O ₂	-	Oxigênio
Onda-M	-	Potencial de ação muscular
Pi	-	Fosfato inorgânico
Pós15	-	Após 15 minutos de exercício
Pós30	-	Após 30 minutos de exercício
PósCap	-	Pós-suplementação
PP	-	Potência pico
Q _{tw-pot}	-	Torque evocado potencializado do quadríceps
SmO ₂	-	Saturação muscular de oxigênio
SNC	-	Sistema nervoso central
T _{stim}	-	Nível de torque imediatamente antes do estímulo elétrico
u.a.	-	Unidades arbitrárias

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	CONTEXTO E PROBLEMA.....	17
1.2	OBJETIVOS.....	20
1.2.1	Objetivo Geral.....	20
1.2.2	Objetivos específicos.....	20
1.3	HIPÓTESES.....	21
2	REVISÃO DE LITERATURA	22
2.1	EPIDEMIOLOGIA DA FIBROMIALGIA.....	22
2.2	SINTOMAS DA FIBROMIALGIA.....	24
2.3	CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DA FIBROMIALGIA.....	26
2.4	ETIOLOGIA E PATOGÊNESE DA FIBROMIALGIA.....	29
2.4.1	Sensibilização central.....	30
2.4.2	Disfunção no sistema nervoso autônomo.....	31
2.5	TRATAMENTOS PARA A FIBROMIALGIA.....	33
2.5.1	Tratamento farmacológico.....	33
2.5.2	Tratamento não-farmacológico.....	34
2.6	FADIGA NEUROMUSCULAR.....	38
2.6.1	Fadiga central.....	40
2.6.2	Fadiga periférica.....	43
2.6.3	Quantificação da fadiga central e periférica.....	45
2.7	A FADIGA NEUROMUSCULAR NA FIBROMIALGIA.....	47
2.7.1	Alterações no sistema nervoso central.....	47
2.7.2	Alterações periféricas.....	48
2.8	ALTERAÇÕES PERCEPTIVAS DURANTE E APÓS O EXERCÍCIO.....	50
2.9	CAFEÍNA.....	52
2.9.1	Farmacocinética da cafeína.....	53
2.9.2	Mecanismos de ação da cafeína.....	54
2.10	Considerações finais sobre a revisão.....	59
3	MATERIAIS E MÉTODOS	60
3.1	PARTICIPANTES.....	61
3.2	DESENHO EXPERIMENTAL.....	61
3.3	TESTE INCREMENTAL MÁXIMO.....	63

3.4	TESTES EXPERIMENTAIS.....	63
3.4.1	Procedimentos para a avaliação neuromuscular.....	66
3.4.1.1	Quantificação da fadiga neuromuscular, central e periférica.....	67
3.4.2	Avaliação da frequência cardíaca e da saturação muscular de oxigênio...68	
3.4.3	Avaliação das respostas perceptivas ao exercício.....	68
3.4.4	Avaliação do limiar de dor por pressão e dor generalizada.....	69
3.4.5	Avaliação do perfil do estado de humor, índice de energia e nível de sonolência.....	69
3.4.6	Avaliação da chance de aderência ao exercício.....	70
3.4.6.1	Desfechos primário e secundário.....	70
3.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	70
4	RESULTADOS	72
4.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	72
4.2	FADIGA NEUROMUSCULAR, CENTRAL E PERIFÉRICA.....	74
4.3	FREQUÊNCIA CARDÍACA E SATURAÇÃO MUSCULAR DE OXIGÊNIO.....	78
4.4	PERCEPÇÃO DE ESFORÇO, PERCEPÇÃO DE PRAZER/DESPRAZER, PERCEPÇÃO DE DOR MUSCULAR NAS PERNAS.....	80
4.5	LIMIAR DE DOR POR PRESSÃO E NÍVEL DE DOR GENERALIZADA....	82
4.6	PERFIL DO ESTADO DE HUMOR, ÍNDICE DE ENERGIA E NÍVEL DE SONOLÊNCIA	84
4.7	CHANCE DE ADERÊNCIA AO EXERCÍCIO	86
5	DISCUSSÃO	87
5.1	FADIGA NEUROMUSCULAR.....	87
5.2	FREQUÊNCIA CARDÍACA E SATURAÇÃO MUSCULAR DE OXIGÊNIO.....	89
5.3	RESPOSTAS PERCEPTIVAS E DURANTE E APÓS O EXERCÍCIO.....	90
5.4	PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	90
5.5	PERSPECTIVAS PARA FUTURAS PESQUISAS	92
6	CONCLUSÃO	93
	REFERÊNCIAS.....	94
	APÊNDICE 1 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFPR	116
	APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	122

ANEXO 1 – QUESTIONÁRIO REVISADO DO IMPACTO DA FIBROMIALGIA – VERSÃO TRADUZIDA.....	125
ANEXO 2 – QUESTIONÁRIO DE CONSUMO DE CAFEÍNA.....	127
ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA.....	133
ANEXO 4 – ESCALA DE PERCEPÇÃO SUBJETIVA DE ESFORÇO – VERSÃO TRADUZIDA.....	135
ANEXO 5 – MODELO DE RELATÓRIO DE PESQUISA ENTREGUE ÀS PARTICIPANTES DO ESTUDO.....	136
ANEXO 6 – ESCALA DE PRAZER/DESPRAZER – VERSÃO TRADUZIDA.....	141
ANEXO 7 – ESCALA DE PERCEPÇÃO DE DOR MUSCULAR – VERSÃO TRADUZIDA.....	142
ANEXO 8 – QUESTIONÁRIO DE DOR MCGILL – VERSÃO CURTA TRADUZIDA.....	143
ANEXO 9 – ESCALA DE HUMOR DE BRUNEL – VERSÃO TRADUZIDA.....	144
ANEXO 10 – ESCALA DE SONOLÊNCIA DE STANFORD.....	145
ANEXO 11 – ESCALA DE CHANCE DE ADERÊNCIA AO EXERCÍCIO.....	146
ANEXO 12 – ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO NO PERIÓDICO <i>MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE</i>	147

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTO E PROBLEMA

A fibromialgia (FM) é uma síndrome caracterizada por dor musculoesquelética crônica generalizada, acompanhada de outros sintomas como fadiga, ansiedade, episódios depressivos e distúrbios do sono (SARZI-PUTTINI *et al.*, 2020). A prevalência da FM varia entre 0,2% a 6,4% na população mundial, com maior incidência em mulheres de meia idade (30 a 50 anos) (QUEIROZ, 2013). A prática regular de exercícios físicos é amplamente recomendada como uma das estratégias não farmacológicas mais importantes para o manejo desses sintomas da FM (ANDRADE; DOMINSKI; SIECZKOWSKA, 2020; SEGURA-JIMÉNEZ *et al.*, 2019). No entanto, a prescrição de exercícios físicos é extremamente desafiadora para as pacientes com FM, uma vez que elas comumente relatam aumento da percepção de esforço e dor muscular, bem como falta de prazer em praticar exercícios (ROOKS, 2008; RUSSELL *et al.*, 2018). Além disso, mulheres com FM apresentam diversas respostas fisiológicas anormais durante uma sessão de exercício, que podem estar relacionadas a uma maior fadiga neuromuscular (ELVIN *et al.*, 2006, GENTILE *et al.*, 2019, SHANG *et al.*, 2012, SCHAMNE *et al.*, 2021). Por exemplo, alguns estudos observaram um menor fluxo sanguíneo muscular durante o exercício (MC-IVER *et al.*, 2006), e uma menor ativação do córtex motor (GENTILE *et al.*, 2020) em pacientes fibromiálgicas, em comparação às mulheres saudáveis. Uma consequência notável dessas alterações em pacientes com FM é a menor adesão aos programas de treinamento físico (RUSSELL *et al.*, 2018).

A fadiga neuromuscular é definida como uma redução temporária induzida pelo exercício na capacidade máxima de gerar força (GANDEVIA, 2001), e pode ser quantificada por meio do declínio do momento pré- para o pós-exercício na contração isométrica voluntária máxima (CVIM) (MILLET *et al.*, 2012). Esse declínio pode ser causado por uma redução na ativação voluntária (AV) dos músculos ativos pelo sistema nervoso central (isto é, fadiga central), ou por fatores que ocorrem a partir da junção neuromuscular, no acoplamento excitação-contração (isto é, fadiga periférica) (MILLET *et al.*, 2012). O conhecimento atual sobre as causas da fadiga neuromuscular em pacientes com FM ainda é bastante limitado. Alguns estudos sugeriram que a maior fadiga neuromuscular em pacientes com FM é causada por

uma maior fadiga periférica (BACHASSON *et al.*, 2013; BERARDI *et al.*, 2021). No entanto, cabe ressaltar que estes estudos que investigaram a fadiga neuromuscular na FM utilizaram protocolos de exercício uniarticulares (por exemplo, extensão do joelho e flexão do cotovelo). Esses modelos de exercício têm pouca relevância funcional e não envolvem a interação de múltiplos sistemas fisiológicos, como o sistema cardiovascular e respiratório (WEAVIL; AMANN, 2019). Por outro lado, exercícios cíclicos generalizados (por exemplo, o ciclismo) são mais adotados em programas de treinamento físico para pacientes com FM (ANDRADE; DOMINSKI; SIECZKOWSKA, 2020). Uma característica importante do ciclismo é que esse modelo de exercício resulta em menor fadiga periférica quando comparado ao exercício uniarticular (WEAVIL; AMANN, 2019). De fato, a principal causa da fadiga durante o ciclismo de intensidade moderada tem sido atribuída principalmente à redução da AV (KREMENIC *et al.*, 2009; SIDHU *et al.*, 2017). Além disso, pacientes com FM apresentam deficiências neuronais ao longo da via motora que poderiam reduzir a ativação muscular, e aumentar a fadiga central (GENTILE *et al.*, 2019; MHALLA *et al.*, 2010; SALERNO *et al.*, 2000). Por exemplo, uma disfunção na ativação do córtex motor (GENTILE *et al.*, 2019) e uma excitabilidade neuronal reduzida ao longo do trato corticoespinhal (MHALLA *et al.*, 2010; SALERNO *et al.*, 2000) foi observada em pacientes com FM. Nesse contexto, considerando que os mecanismos centrais estão envolvidos na fadiga neuromuscular durante o exercício de ciclismo de intensidade moderada (KREMENIC *et al.*, 2009; SIDHU *et al.*, 2017), e que os pacientes com FM apresentam alterações ao longo das vias motoras que podem comprometer a ativação muscular (MHALLA *et al.*, 2010; SALERNO *et al.*, 2000), a contribuição da fadiga central para o desenvolvimento da fadiga neuromuscular pode aumentar em pacientes com FM ao pedalar em intensidade moderada. Portanto, estudos adicionais poderiam ser extremamente úteis para esclarecer se a causa da fadiga neuromuscular na FM durante exercícios cíclicos generalizados é central ou periférica. O conhecimento mais detalhado e aprofundado sobre a causa da fadiga neuromuscular na FM em diferentes modelos de exercício também permitiria um planejamento mais acurado em relação às estratégias terapêuticas capazes de reduzir essa fadiga neuromuscular exarcebada.

Neste contexto, um composto bioativo comumente consumido e potencialmente eficaz para promover analgesia e mitigar o desenvolvimento de fadiga na FM é a cafeína (1,3,7-trimetilxantina) (REYES; CORNELIS, 2018;

BARCELOS *et al.*, 2020). A cafeína atua como um antagonista não seletivo de receptores de adenosina no sistema nervoso central (FREDHOLM, 1995), promovendo um aumento da AV e reduzindo o desenvolvimento de fadiga central durante o exercício (CRISTINA-SOUZA *et al.*, 2022; PETHICK; WINTER, 2018). A cafeína também aumenta a saturação muscular de oxigênio (SmO_2) (RUÍZ-MORENO *et al.*, 2020) e melhora a função contrátil muscular (TALLIS *et al.*, 2013; TARNOPOLSKY; CUPIDO, 2000), resultando em menor desenvolvimento de fadiga periférica durante o exercício (BOWTELL *et al.*, 2018; CRISTINA-SOUZA *et al.*, 2022; MEYERS; CAFARELLI, 2005). Além disso, a cafeína também aumenta a liberação de β -endorfina (LAURENT *et al.*, 2000), o que contribui para a redução da dor muscular localizada autorrelatada durante o exercício (MOTL *et al.*, 2006; O'CONNOR *et al.*, 2004). Essas alterações fisiológicas induzidas pela cafeína podem explicar a melhora da resposta afetiva durante a prática de atividade física (ALI *et al.*, 2015; SCHUBERT *et al.*, 2014), a melhora na percepção de vigor e energia (DOMÍNGUEZ *et al.*, 2021), e a menor percepção de esforço, sonolência e fadiga (DRAKE *et al.*, 2013; ROEHRS; ROTH, 2008; SCHAMNE *et al.*, 2021). No entanto, embora tais alterações tenham sido documentadas em indivíduos aparentemente saudáveis, os efeitos da ingestão aguda de cafeína no desenvolvimento da fadiga neuromuscular durante o exercício são desconhecidos em pacientes com FM. Além disso, a capacidade potencial da cafeína em melhorar alguns parâmetros perceptivos durante e após o exercício, principalmente aqueles diretamente relacionados aos sintomas da síndrome (por exemplo, percepção de dor muscular e sonolência), foi pouco explorada até o momento na FM.

Diante do exposto, a presente tese teve como principal objetivo comparar o desenvolvimento da fadiga neuromuscular e seus determinantes centrais e periféricos durante um exercício de ciclismo de intensidade moderada entre mulheres com FM e mulheres controles (CON), após a ingestão aguda de placebo e cafeína. Além disso, para uma melhor compreensão sobre a influência da ingestão de cafeína nas respostas fisiológicas e perceptivas ao exercício em FM, a frequência cardíaca, SmO_2 , percepção de esforço, percepção de dor muscular nas pernas, percepção de prazer/desprazer, dor local e generalizada, estado de humor, sonolência e a chance de aderência ao exercício foram monitorados durante os testes experimentais.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Comparar o desenvolvimento de fadiga neuromuscular e seus determinantes centrais e periféricos entre mulheres com fibromialgia e mulheres controles durante um exercício de carga constante no cicloergômetro com e sem ingestão de cafeína.

1.2.2 Objetivos específicos

- Verificar o efeito da ingestão aguda de cafeína sobre o nível de saturação muscular de oxigênio e frequência cardíaca em mulheres com fibromialgia e mulheres controles durante o exercício de carga constante;
- Verificar o efeito da ingestão aguda de cafeína sobre a percepção de esforço, percepção de prazer/desprazer e percepção de dor muscular nas pernas em mulheres com fibromialgia e mulheres controles durante o exercício de carga constante;
- Verificar o efeito da ingestão aguda de cafeína sobre o limiar de dor por pressão na coxa e nível de dor generalizada em mulheres com fibromialgia e mulheres controles antes e após o exercício de carga constante;
- Verificar o efeito da ingestão aguda de cafeína sobre o perfil do estado de humor, índice de energia e nível de sonolência em mulheres com fibromialgia e mulheres controles antes e após o exercício de carga constante;
- Verificar o efeito da ingestão aguda de cafeína sobre a chance de aderência ao exercício de carga constante em mulheres com fibromialgia e mulheres controles.

1.3 HIPÓTESES

- Mulheres com fibromialgia apresentam maior desenvolvimento de fadiga neuromuscular e fadiga central ao longo do exercício em comparação às mulheres controles;
- A ingestão aguda de cafeína reduz o desenvolvimento de fadiga neuromuscular e fadiga central nas mulheres com fibromialgia e mulheres controles;
- A ingestão aguda de cafeína melhora as respostas fisiológicas durante o exercício, e respostas perceptivas durante e após o exercício em mulheres com FM.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A FM é uma síndrome extremamente complexa, caracterizada por diversas manifestações clínicas, e um diagnóstico de difícil confirmação. Nesta revisão de literatura, serão inicialmente discutidos os aspectos epidemiológicos da FM, bem como os critérios de diagnóstico, os sintomas, os prováveis mecanismos fisiopatológicos e as principais estratégias de tratamento. Na sequência, serão abordados os mecanismos que levam ao desenvolvimento da fadiga neuromuscular durante o exercício, e os procedimentos técnicos realizados para a quantificação dos determinantes centrais e periféricos da fadiga. Os potenciais mecanismos subjacentes ao aumento da fadiga neuromuscular, especificamente na FM, também serão discutidos, assim como as alterações perceptivas comumente observadas durante e após o exercício na FM. Por fim, serão apresentados os principais mecanismos de ação da cafeína, o quais poderiam reduzir o desenvolvimento de fadiga neuromuscular e melhorar as respostas perceptivas durante e após o exercício em pacientes FM.

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA FIBROMIALGIA

A FM é a terceira condição musculoesquelética mais comum em termos de prevalência, depois da dor lombar e da osteoartrite (SPAETH, 2009). A prevalência da FM pode variar de acordo com os critérios utilizados para definir o diagnóstico desta condição (*veja os detalhes sobre os critérios de diagnóstico na subseção 2.3*). Por exemplo, com base nos critérios do Colégio Americano de Reumatologia de 1990, o menor percentual de prevalência da FM encontrado foi de 0,4%, na Grécia (ANDRIANAKOS *et al.*, 2003), enquanto o maior percentual, de 8,8%, foi observado na população da Turquia (TURHANOGLU *et al.*, 2008). Um estudo de revisão estima que a prevalência da FM na população mundial é de aproximadamente 2,7% (QUEIROZ, 2013). A FM ocorre com maior frequência em mulheres, que apresentam uma prevalência mundial média de 4,2%, enquanto nos homens a prevalência média no mundo é de 1,4%. Dessa forma, acredita-se que a proporção de casos de FM de mulheres para homens no mundo é de aproximadamente 3 para 1 (QUEIROZ, 2013).

No Brasil, uma prevalência geral de 2,1% da FM na população foi verificada por meio de autorrelato (GOREN *et al.*, 2012). Em outro estudo, um percentual de prevalência da FM de 2,5% foi encontrado na população da cidade de Montes Claros, no estado de Minas Gerais (SENNA *et al.*, 2004). A FM teve uma frequência maior em indivíduos do sexo feminino (98,7% do total de fibromiálgicos) e na faixa etária de 35 a 54 anos (75% do total de fibromiálgicos) (SENNA *et al.*, 2014).

A FM também parece ter um impacto direto em fatores sociodemográficos. Por exemplo, alguns estudos observaram uma maior incidência de FM em indivíduos de classes sociais mais baixas (ou seja, menor nível socioeconômico) (MAS *et al.*, 2008; SENNA *et al.*, 2004), e com um nível de escolaridade menor (MAS *et al.*, 2008).

Um impacto econômico também é gerado pela FM. Por exemplo, um estudo de revisão de literatura publicado recentemente demonstrou que os custos anuais em despesas com cuidados de saúde para a síndrome podem variar entre 1.750 a 35.920 dólares por paciente nos Estados Unidos e entre 1.250 a 8.504 dólares por paciente no continente europeu. O estudo também concluiu que grande parte desses custos parece estar mais relacionado à compra de medicamentos (D'ONGHIA *et al.*, 2022).

Por fim, a FM também gera consequências sociais e econômicas de maneira indireta, principalmente pela redução drástica da produtividade de trabalho dos pacientes. Nesse sentido, um estudo realizando entrevista com pacientes com FM por telefone em relação às atividades realizadas por eles nos últimos três meses descobriu que, no grupo de participantes que tinham trabalho remunerado (46%), uma média de 6 ± 13 dias de trabalho foram perdidos devido à dor crônica durante o período analisado. Entre os que não estavam empregados (54%), foram perdidos em média 25 ± 25 dias de produtividade familiar (LACASSE; BOURGAULT; CHOINIÈRE, 2016). Em outro estudo, 24,3% dos pacientes entrevistados relataram parar de trabalhar 5 anos após o início da FM, por conta da manifestação exacerbada dos sintomas (GUYMER *et al.*, 2016).

Assim, pode-se concluir que a FM acomete principalmente mulheres de meia idade, gerando um impacto direto na vida dessas pessoas, principalmente em relação ao aspecto social e econômico.

2.2 SINTOMAS DA FIBROMIALGIA

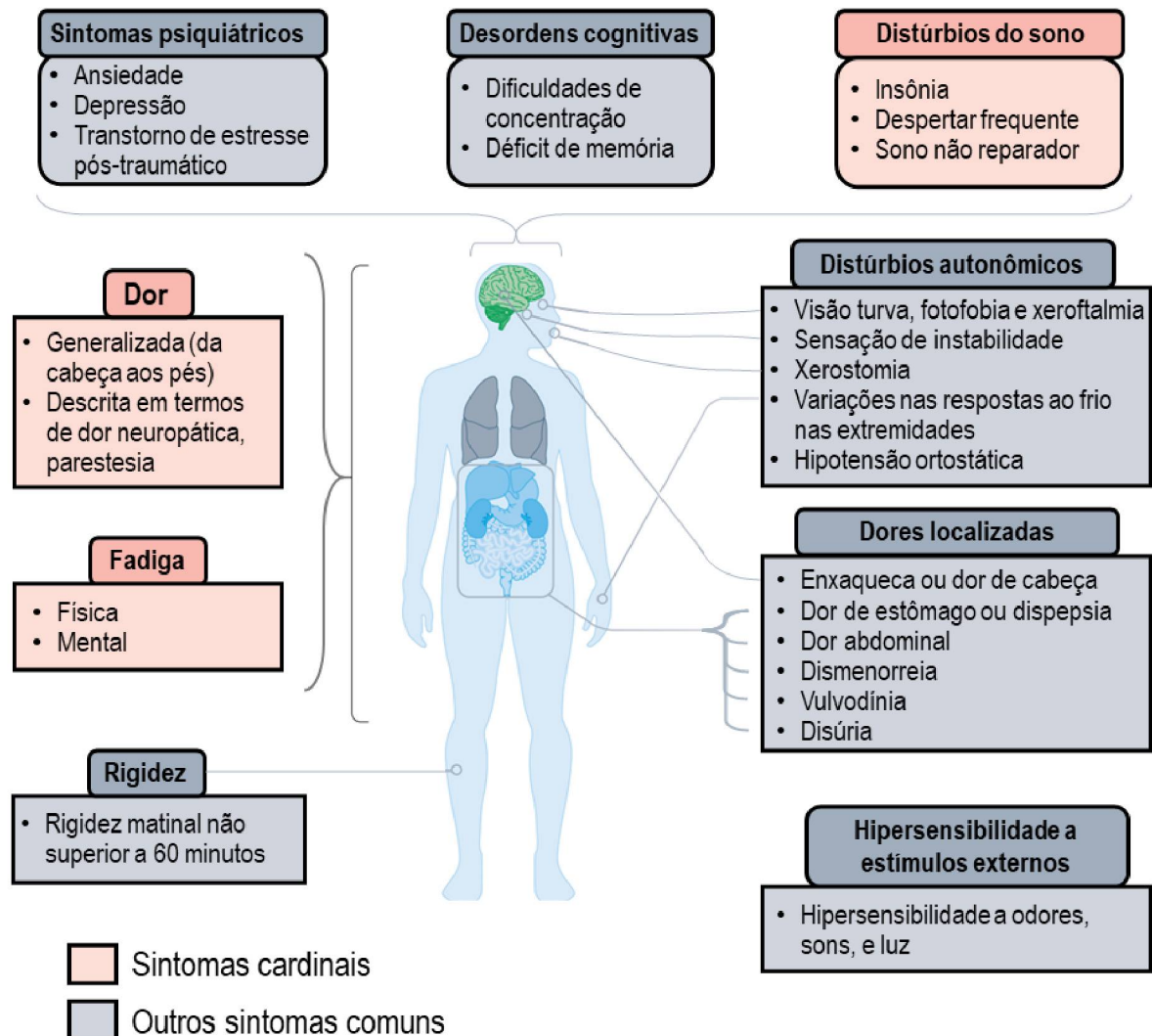
A FM é uma síndrome extremamente complexa, que resulta na manifestação de diversos sintomas além da dor musculoesquelética crônica (Figura 1). A sensação de fadiga e os problemas com o sono são os principais sintomas associados à dor na FM. Esses três sintomas (dor crônica generalizada, fadiga e problemas com o sono) são os sintomas cardinais (considerados para o diagnóstico da FM) (SARZI-PUTTINI *et al.*, 2020). Nos próximos parágrafos, será apresentada uma breve descrição de cada sintoma da FM.

A dor crônica se manifesta de maneira generalizada, em várias regiões diferentes do corpo (SARZI-PUTTINI *et al.*, 2020). Essa dor é frequentemente descrita como semelhante a dor neuropática, visto que alguns pacientes relatam parestesia (sensação de formigamento e comichão) nos membros, mãos ou tronco (BALBALOGLU *et al.*, 2018; MANNERKORPI; KROKSMARK; EKDAHL, 1999). A sensação de fadiga em pacientes com FM pode ocorrer tanto no aspecto mental, quanto no aspecto físico. A sensação de fadiga varia amplamente, podendo se manifestar desde um leve cansaço até um estado de exaustão (SARZI-PUTTINI *et al.*, 2020). Além disso, a fadiga na FM também se manifesta durante a realização de exercícios físicos (veja os detalhes nas subseções 2.7 e 2.8). O sintoma da fadiga é muitas vezes negligenciado no âmbito do tratamento da FM, devido principalmente à falta de diretrizes baseadas em evidências para a avaliação da fadiga e uma deficiência em estratégias de tratamento eficazes (VINCENT *et al.*, 2013). Problemas com o sono também são frequentemente relatados por pacientes com FM (SARZI-PUTTINI *et al.*, 2020). Esses problemas podem incluir, por exemplo, a insônia ou despertares frequentes durante a noite. No entanto, a queixa mais comum dos pacientes é o sono “não reparador”, que consiste em uma sensação de sono e cansaço durante o dia, mesmo quando o paciente tem uma rotina de sono controlada (LIEDBERG; BJORK; BORSBO, 2015) (Figura 1).

Além dos três sintomas cardinais, muitos outros sintomas clínicos são relatados pelos pacientes. Esses sintomas envolvem quase todos os órgãos e sistemas do corpo humano (SARZI-PUTTINI *et al.*, 2020). O grau de manifestação de cada sintoma varia entre os pacientes, e muitas vezes no mesmo paciente ao longo de dias ou semanas (PAMUK; CAKIR, 2005). Esses outros sintomas incluem, por exemplo, as síndromes de dor regional. Nesse contexto, a cefaleia é muito

comum na FM, além da dispepsia, dor abdominal, constipação e diarreia, que juntas compõe um quadro de síndrome do intestino irritável. Déficits cognitivos (principalmente relacionados à memória) também afetam os pacientes com FM, além dos distúrbios psiquiátricos, principalmente a depressão e a ansiedade (SARZI-PUTTINI *et al.*, 2020). Uma sensação subjetiva de boca seca (xerostomia) e olhos secos (xeroftalmia), e uma visão turva, podem ser relatados por alguns pacientes. Outra manifestação clínica é a sensação de instabilidade, principalmente depois de um período prolongado em pé. Muitas fibromiálgicas apresentam distúrbios geniturinários (como dismenorreia e disúria). Por fim, um sintoma frequente é a rigidez muscular, embora a rigidez geralmente não exceda, na maioria dos casos, 60 minutos (Figura 1) (SARZI-PUTTINI *et al.*, 2020).

FIGURA 1 – PRINCIPAIS SINTOMAS DA FIBROMIALGIA.



FONTE: Sarzi-Puttini *et al.* (2020).

LEGENDA: A fibromialgia apresenta uma sintomatologia complexa. Os sintomas podem ser divididos em duas categorias: sintomas cardinais (mostrados em rosa), que incluem os sintomas mais característicos da fibromialgia e são essenciais para um diagnóstico de acordo com os critérios mais recentes, e outros sintomas comuns (mostrados em azul).

2.3 CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DA FIBROMIALGIA

O primeiro documento oficial estabelecendo critérios para o diagnóstico da FM foi elaborado pelo Colégio Americano de Reumatologia e publicado em 1990 (WOLFE *et al.*, 1990). Nesse documento, o comitê da organização, formado por diversos especialistas, estabeleceu que o diagnóstico deveria ser confirmado apenas se os candidatos apresentassem dor crônica com duração mínima de 3

meses nos lados esquerdo e direito do corpo, acima e abaixo da cintura e no esqueleto axial (coluna cervical, caixa torácica ou região lombar). Os indivíduos também deveriam apresentar sensibilidade experimental à dor, definida como dor à palpação em pelo menos 11 dos 18 pontos anatômicos específicos (*tender points*). Esses pontos incluíam o occipício, coluna cervical baixa, trapézio, região supraespinhal, segunda costela, epicôndilo lateral do úmero, glúteo, trocânter maior do fêmur e o joelho (todos de maneira bilateral). Um ponto anatômico seria considerado como doloroso, e conseqüentemente incluído na contagem, se o indivíduo reportasse dor com uma pressão aplicada no local menor ou igual a 392 quilopascals (WOLFE *et al.*, 1990).

A partir da elaboração dos primeiros critérios para o diagnóstico da FM, notou-se que a exigência da avaliação dos *tender points* dependia muito da experiência do examinador e apresentava uma grande variabilidade intraindividual e interindividual (HAUSER *et al.*, 2015). Por isso, surgiram inúmeras preocupações sobre a validade e fidedignidade da utilização dos *tender points* para o diagnóstico da FM, o que tornou os critérios do Colégio Americano de Reumatologia de 1990 impraticáveis para uso em um ambiente clínico (SARZI-PUTTINI *et al.*, 2020). Um outro ponto importante é que os demais sintomas comuns da FM (por exemplo, fadiga e distúrbios do sono) não foram considerados como critérios para o diagnóstico da FM nesse primeiro documento (WOLFE *et al.*, 1990).

Dessa maneira, o Colégio Americano de Reumatologia estabeleceu novos critérios para o diagnóstico da FM em 2010, com o intuito de resolver os problemas apresentados pelo documento de 1990 (WOLFE *et al.*, 2010). Nessa atualização, a mudança mais importante foi a retirada do uso dos *tender points*, que foi substituído por um índice de dor generalizada (IDG), composto por 19 pontos anatômicos. No IDG, o médico avalia, em forma de entrevista, em quais pontos anatômicos o indivíduo sente dor persistente, resultando em um escore que varia entre 0 a 19. Além disso, os demais sintomas da FM (dor, fadiga, sono, cognição e sintomas somáticos) foram incluídos nos novos critérios. Esses sintomas foram combinados em uma escala de gravidade dos sintomas (EGS), com escore total variando entre 0 a 12 pontos. Além dos escores do IDG e EGS, os sintomas deveriam estar presentes em um nível semelhante por pelo menos 3 meses, sem que houvesse outra explicação plausível para a dor. Então, os escores obtidos pelo IDG e EGS, somados à estabilidade dos sintomas, foram considerados como principais critérios

para o diagnóstico. Especificamente em relação aos escores do IDG e EGS, os indivíduos deveriam atingir os seguintes critérios para que o diagnóstico fosse confirmado: (1) IDG com escore maior ou igual a 7 e EGS com escore maior ou igual a 5; ou (2): IDG com escore entre 3 e 6 e EGS com escore maior ou igual a 9 (WOLFE *et al.*, 2010).

Uma versão modificada do documento de 2010 foi proposta em 2011, na qual o próprio paciente assinala as regiões corporais doloridas no IDG e a intensidade dos sintomas na EGS, em forma de questionário (*Fibromyalgia Survey Questionnaire*, FSQ) (WOLFE *et al.*, 2011). No entanto, a EGS foi modificada no FSQ, passando a incluir outros sintomas como dores de cabeça, dores ou cólicas na parte inferior do abdômen e depressão. Embora o FSQ seja composto pelo IDG e EGS de maneira muito semelhante ao documento de 2010, a utilização do FSQ como forma de “autodiagnóstico” da FM é fortemente desencorajada (HAUSER *et al.*, 2015). Na verdade, o FSQ foi elaborado para auxiliar na avaliação da carga de sintomas dos pacientes, principalmente em pesquisas e em ambientes onde entrevistas para avaliar os pontos dolorosos e a extensão da intensidade dos sintomas somáticos fosse mais difícil, e não para confirmar ou negar um diagnóstico de FM (HAUSER *et al.*, 2015; WOLFE *et al.*, 2011). Além disso, o FSQ também pode ser utilizado em estudos de caráter epidemiológico (WOLFE *et al.*, 2011).

A última atualização realizada pelo Colégio Americano de Reumatologia foi realizada em 2016 (WOLFE *et al.*, 2016). Nessa atualização mais recente, manteve-se o IDG e EGS conforme o documento de 2011, mas os critérios em relação aos escores necessários para confirmar o diagnóstico de FM foram modificados: (1) IDG com escore maior ou igual a 7 e EGS com escore maior ou igual a 5; ou (2): IDG com escore entre 4 e 6 e EGS com escore maior ou igual a 9. Além disso, a dor generalizada foi definida como dor em pelo menos 4 de 5 regiões corporais (região superior esquerda, região superior direita, região inferior esquerda, região inferior direita e região axial). Destacou-se também que um diagnóstico de FM é válido independentemente de outros diagnósticos e não exclui a presença de outras doenças (HAUSER *et al.*, 2015; WOLFE *et al.*, 2016).

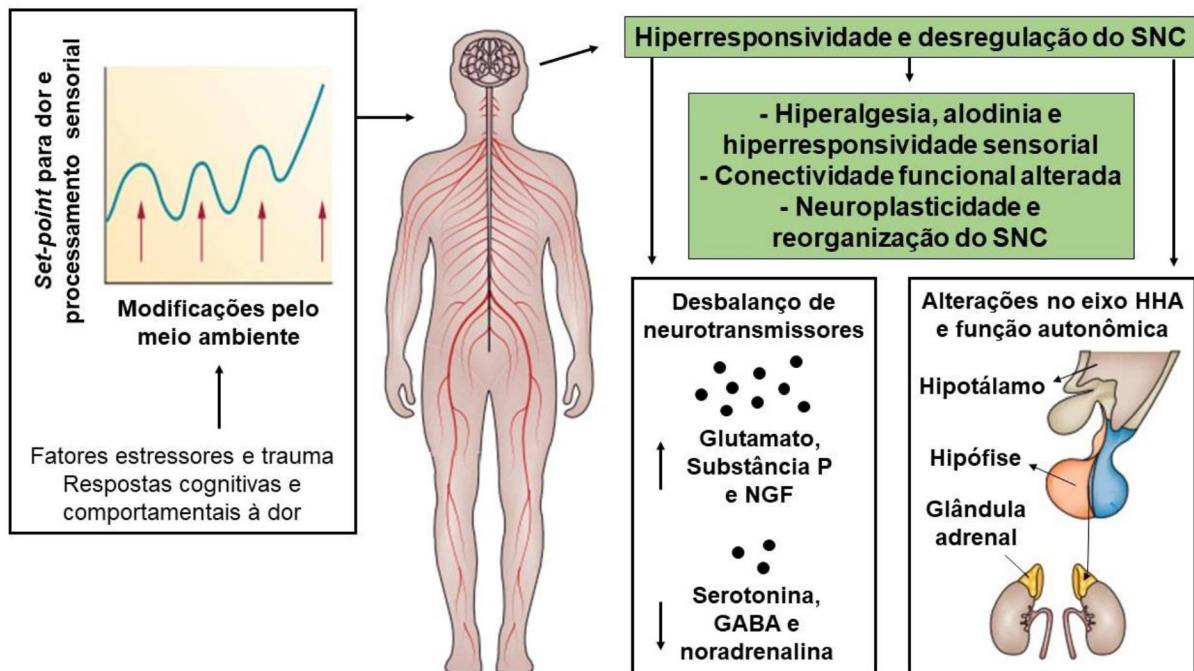
Muitos pacientes relatam um diagnóstico tardio da FM, obtido muitos anos após o surgimento dos primeiros sintomas (CHOY *et al.*, 2010). Isso ocorre porque em alguns casos os médicos podem não reconhecer que algumas pessoas com dor

crônica satisfariam os critérios de diagnóstico da FM. Além disso, outros médicos simplesmente discordam das evidências científicas sobre a síndrome, não acreditando no conceito da FM e na sua existência, enquanto outros acham que uma confirmação do diagnóstico seria prejudicial ao paciente e/ou ao sistema de saúde (HAUSER *et al.* 2015).

2.4 ETIOLOGIA E PATOGÊNESE DA FIBROMIALGIA

Os mecanismos desencadeantes da FM são extremamente complexos, e ainda não totalmente compreendidos (HAUSER *et al.*, 2015; WOLFE *et al.*, 2016). O conhecimento atual acerca da etiologia e patogênese da FM indica alterações funcionais em muitos sistemas, que podem explicar os sintomas multissistêmicos característicos nessa síndrome (*veja os detalhes sobre os sintomas da FM na subseção 2.2*). No entanto, o envolvimento do sistema nervoso central (SNC), principalmente em relação ao processamento neuronal da dor, é considerado como um elemento chave na patogênese da FM (SARZI-PUTTINI *et al.*, 2020). Os potenciais processos fisiopatológicos da FM estão resumidos na figura 2, e serão explicados mais detalhadamente nas subseções a seguir.

FIGURA 2 – PRINCIPAIS PROCESSOS FISIOPATOLÓGICOS DA FIBROMIALGIA



FONTE: Adaptado de Hauser *et al.* (2015).

LEGENDA: A sensibilização do sistema nervoso central (SNC) tem sido sugerida como uma das principais alterações fisiopatológicas relacionadas à fibromialgia. O set point (ponto de ajuste) para a regulação sensorial (incluindo a dor) pode ser modificado por fatores psicológicos, como ansiedade, depressão e estresse biopsicossocial (por exemplo, trauma, adversidades na infância, eventos importantes da vida ou infecções). No SNC, várias alterações podem ser observadas, incluindo desequilíbrios de neurotransmissores, conectividade funcional alterada e alterações no eixo HAA, que influenciam o sistema autonômico. GABA: ácido γ -aminobutírico; HAA: eixo hipotálamo-hipófise adrenal; NGF: fator de crescimento nervoso.

2.4.1 Sensibilização central

A sensibilização central refere-se a um processo neurofisiológico de amplificação da dor no sistema nervoso central, e pode ocorrer como resultado de algumas disfunções tanto em vias ascendentes quando descendentes do controle e modulação da dor (SARZI-PUTTINI *et al.*, 2020). Esse processo de amplificação no sinal sensorial no SNC tem sido considerado como o fator mais importante da fisiopatologia da FM (ABLIN; NEUMANN; BUSKILA, 2008). Acredita-se que dois fenômenos comuns na FM podem ser explicados pela sensibilização central: a alodinia, na qual um estímulo normalmente não doloroso é percebido como doloroso; e hiperalgesia, na qual um estímulo doloroso é percebido como mais

doloroso do que o esperado (SARZI-PUTTINI *et al.*, 2020). Um estudo observou que o padrão de ativação neuronal em regiões cerebrais de processamento de dor foi semelhante entre indivíduos com e sem FM quando a percepção subjetiva à dor induzida por um estímulo mecânico nos leitos ungueais da mão foi pareada. Entretanto, os pacientes com FM apresentaram um padrão de ativação neuronal maior em resposta a um estímulo de pressão de mesma intensidade (que induz maior dor nos pacientes) (GRACEY *et al.*, 2002). Posteriormente, outros estudos obtiveram resultados similares, utilizando a técnica de imagem de ressonância magnética funcional (BURGMER *et al.*, 2009; COOK *et al.*, 2004; ICHESCO *et al.*, 2016). Esses achados fortaleceram a hipótese de que na FM há um aumento exacerbado no processamento da dor em um nível cortical e/ou subcortical.

Uma alteração na concentração de neurotransmissores envolvidos na transmissão sináptica da dor pode explicar a sensibilização central na FM (Figura 2). Por exemplo, neurotransmissores excitatórios (ação pró-nociceptiva) como a substância P (RUSSELL *et al.*, 1994) e o fator de crescimento nervoso (*nerve growth factor* – NGF) (GIOVENGO; RUSSELL; LARSON, 1999; SARCHIELLI *et al.*, 2007) apresentaram níveis mais elevados no fluido cerebroespinal em pacientes com FM. Da mesma forma, foi identificada uma concentração mais elevada de glutamato na região da ínsula posterior direita em pacientes com FM, e uma relação negativa ($r = -0,43$; $p = 0,012$) entre os níveis de glutamato com os limiares de dor por pressão (LDP) (HARRIS *et al.*, 2009). Além disso, os níveis dos principais neurotransmissores que promovem uma diminuição na transmissão do impulso doloroso, como a serotonina (5-HT) (AL-NIMER; MOHAMMAD; ALSAKENI, 2017) e a noradrenalina (RUSSELL *et al.*, 1992), estão diminuídos no SNC em fibromiálgicos. Esses neurotransmissores atuam em diferentes segmentos do SNC, mas principalmente na medula espinhal, inibindo a transmissão ascendente da dor (ABLIN; NEUMANN; BUSKILA, 2008).

2.4.2 Disfunção no sistema nervoso autônomo

O sistema nervoso autônomo é responsável pelo controle da maioria das funções viscerais do organismo, como a frequência cardíaca (FC), pressão arterial, motilidade e secreção gastrointestinal, entre outras funções (HALL, 2011). O sistema opera por meio das subdivisões simpática e parassimpática, a partir de sinais

sensoriais periféricos que chegam aos centros controladores, localizados no SNC, principalmente no tronco encefálico e no hipotálamo (BLESSING; GIBBINS, 2015).

Uma disfunção do sistema nervoso autônomo, denominada disautonomia, foi identificada em alguns estudos e pode desempenhar um papel na patogênese da FM (FURLAN *et al.* 2005; GURSOY *et al.*, 2003; MARTÍNEZ-LAVIN *et al.*, 1998; MEEUS *et al.*, 2013; TORPY *et al.*, 2001) (Figura 2). Um estudo investigou o padrão de polimorfismo da enzima catecol-O-metiltransferase, responsável pela inativação de catecolaminas e drogas que contém o grupamento catecol em indivíduos com FM e CON. Os autores observaram um percentual menor no polimorfismo responsável por alta atividade enzimática nas mulheres fibromiálgicas em comparação às mulheres saudáveis (26,2% vs. 47,5%; $p < 0,05$). Além disso, 73,8% das mulheres fibromiálgicas apresentaram baixa ou intermediária atividade enzimática (GURSOY *et al.*, 2003). Acredita-se que o padrão alterado de atividade da enzima catecol-O-metiltransferase em pacientes com FM diminui a atividade dessa enzima, promovendo uma elevação nos níveis de catecolaminas circulantes em condição de repouso. O possível aumento crônico nos níveis de catecolaminas circulantes poderia, a longo prazo, promover uma dessensibilização em receptores β_1 -adrenérgicos no nodo sinoatrial (TORPY *et al.*, 2000), que por sua vez, dificulta o aumento da FC mediado pela ativação simpática durante o esforço (RIBEIRO *et al.*, 2011). Além disso, a hiporreatividade simpática durante o exercício na FM também pode ser atribuída a uma diminuição da secreção de catecolaminas quando o paciente é submetido à condição de estresse fisiológico (KADETOFF; KOSEK, 2010).

Alguns estudos, utilizando a análise de índices da variabilidade de FC em repouso, verificaram que pacientes com FM apresentam atividade vagal cardíaca reduzida (FIGUEROA *et al.*, 2008; FURLAN *et al.*, 2005; SOCHODOLAK *et al.*, 2022), assim como uma hiperatividade simpática em comparação com indivíduos saudáveis (MARTINEZ-LAVIN *et al.*, 1998; COHEN *et al.*, 2000; FURLAN *et al.*, 2005). Além disso, outros estudos demonstram que há uma hiporreatividade do sistema nervoso simpático em resposta ao exercício físico (MAIA *et al.*, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2011; SCHAMNE *et al.*, 2021). Evidências demonstram uma elevação insuficiente da FC para atender à demanda do esforço durante testes progressivos máximos em bicicleta ou esteira ergométrica (isto é, incompetência cronotrópica), e uma recuperação mais lenta aos valores de repouso após o

exercício em indivíduos com FM (MAIA *et al.*, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2011). Todas essas alterações (em repouso, durante e após esforço máximo) também foram observadas em mulheres fibromiálgicas mesmo com desempenho no teste incremental semelhante aos indivíduos CON (SCHAMNE *et al.*, 2021).

2.5 TRATAMENTOS PARA A FIBROMIALGIA

A complexidade da patogênese da FM resulta em uma grande dificuldade no planejamento de estratégias para o tratamento dessa síndrome (CALANDRE; RICO-VILLADEMOROS; SLIM, 2015), tendo em vista que os pacientes podem apresentar vários outros sintomas além da dor (*veja os detalhes sobre os sintomas da FM na subseção 2.2*) (SARZI-PUTTINI *et al.*, 2020; WOLFE *et al.*, 2016). Dessa forma, recomenda-se uma abordagem multidisciplinar para o tratamento da FM, combinando estratégias farmacológicas e não farmacológicas (LAWSON *et al.*, 2016).

2.5.1 Tratamento farmacológico

Os avanços no entendimento sobre os mecanismos fisiopatológicos da FM nos últimos anos têm fornecido uma base para o desenvolvimento de novos medicamentos (LAWSON *et al.*, 2016). As classes dos medicamentos mais comuns utilizados no tratamento da FM são os antidepressivos, anticonvulsivos, relaxantes musculares, analgésicos e hipnóticos (SARZI-PUTTINI *et al.*, 2020). Um breve resumo sobre os mecanismos de ação desses medicamentos será descrito nos parágrafos abaixo.

Os antidepressivos tricíclicos são utilizados com muita frequência entre pacientes com FM, dentre os quais o principal é a amitriptilina (ABELES *et al.*, 2008). Esses fármacos aumentam as concentrações sinápticas de 5-HT e noradrenalina no SNC, reduzindo a sinalização da dor (CALANDRE; RICO-VILLADEMOROS; SLIM, 2015). Além disso, os inibidores da recaptação de noradrenalina e 5-HT (conhecidos como inibidores duais) atuam de modo similar aos tricíclicos, produzindo analgesia central por meio da ação em vias inibitórias descendentes (BELLATO *et al.*, 2012). Na classe dos inibidores duais, o fármaco mais eficiente para o tratamento da FM é a duloxetina (RECLA, 2010).

Os medicamentos anticonvulsivos também são comumente utilizados no tratamento farmacológico da FM. Nessa classe de medicamentos, um dos mais comuns é a gabapentina (SARZI-PUTTINI *et al.*, 2020). O efeito analgésico da gabapentina consiste na sua ligação à subunidade $\alpha 2\delta$ -1 do complexo do canal de cálcio (Ca^{2+}) voltagem-dependente presente no axônio dos neurônios sensitivos, provocando diminuição do influxo de Ca^{2+} , e diminuindo a excitabilidade neuronal (TAYLOR, 2009).

Os relaxantes musculares também são medicamentos prescritos para o tratamento farmacológico da FM (SARZI-PUTTINI *et al.*, 2020). A ciclobenzaprina, um dos principais fármacos dessa classe, atua como um antagonista de receptores 5-HT₂ serotoninérgicos e α -2 adrenérgicos no sistema nervoso central, resultando em um declínio da atividade motora somática tônica, e consequentemente em relaxamento muscular (CIMOLAI, 2009).

Na classe dos medicamentos analgésicos, o tramadol é o medicamento com maior efeito benéfico na FM (MACFARLANE *et al.*, 2017). O tramadol inibe a recaptação de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica, aumentando os efeitos inibitórios na transmissão da dor na medula espinhal. Além disso, o tramadol também se liga aos receptores μ -opioides, bloqueando a transmissão de sinais de dor ao cérebro (MINAMI; OGATA; UEZONO, 2015).

Por fim, alguns medicamentos com ação hipnótica, como o zolpidem, são geralmente prescritos visando melhorar o sono dos pacientes, mas tendem a não ser eficazes para a dor na FM (MOLDOFSKY *et al.*, 1996). O zolpidem é um agonista do receptor GABA_A, e possui alta afinidade química pela subunidade α -1 desse receptor (SANGER, 2004). A melhora do sono a partir da administração do zolpidem consiste na ativação desses receptores GABAérgicos, visto que o GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC (GOTTESMANN, 2002).

2.5.2 Tratamento não-farmacológico

Em relação às alternativas de tratamento não-farmacológico, a prática de exercícios físicos regulares é considerada uma alternativa altamente eficaz no tratamento da FM (FIGUEROA *et al.*, 2008; KAYO *et al.*, 2012; SAÑUDO *et al.*, 2010; SCHACHTER *et al.*, 2003). Um estudo de revisão “guarda-chuva”, analisando 37 estudos de revisão sistemática (totalizando 531 artigos originais) sobre a

efetividade do exercício para o tratamento dos sintomas da FM concluiu que os exercícios aeróbios, exercícios resistidos, e exercícios realizados em meio aquático são recomendados para o manejo dos sintomas da FM (ANDRADE; DOMINSKI; SIECZKOWSKA, 2020). Alguns dos estudos originais revisados merecem destaques e serão detalhados a seguir.

Um estudo investigou os efeitos de dois programas diferentes de exercício físico realizados durante 16 semanas sobre os sintomas da FM (KAYO *et al.*, 2012). Um grupo de mulheres fibromiálgicas realizou um programa de exercícios de fortalecimento muscular, que consistia em onze exercícios (3 séries de 10 a 15 repetições). O segundo grupo realizou um treinamento de caminhada com duração de 25 a 50 minutos e intensidade de 40% a 70% da FC de reserva, enquanto o terceiro grupo (controle) não realizou exercício. Após a intervenção, os indivíduos dos dois grupos que realizaram exercício físico apresentaram escores mais altos em questionário de qualidade de vida e diminuição da percepção de dor em comparação aos indivíduos do grupo CON. Além disso, apenas 40% a 50% dos pacientes de ambos os grupos experimentais estavam utilizando medicamentos para o controle da dor ao final da intervenção, enquanto no grupo controle, que não realizou nenhum treinamento, a grande maioria dos pacientes (80%) estavam fazendo o uso de medicamentos para o controle da dor ao final da intervenção (KAYO *et al.*, 2012).

Um aumento da força muscular nos membros inferiores e no músculo peitoral em mulheres com FM foi verificado após 16 semanas de treinamento resistido (FIGUEROA *et al.*, 2008). Em cada sessão de treinamento, foram realizados nove exercícios (1 série de 8 a 12 repetições) com a carga sendo progressivamente aumentada de 50% a 80% de uma repetição máxima até o final do treinamento. Além disso, os autores também verificaram um aumento no tônus vagal cardíaco nos pacientes após a intervenção, demonstrando que a prática regular do exercício físico pode atenuar a disfunção autonômica presente nas fibromiálgicas. Considerando que os pacientes apresentam menor força muscular (GÓES *et al.*, 2012; VALKEINEN *et al.*, 2008) e um desenvolvimento mais rápido de fadiga neuromuscular durante o exercício em relação a pessoas saudáveis (BACHASSON *et al.*, 2013; BERARDI *et al.*, 2021), o aumento na força muscular promovido pelo treinamento resistido é importante para melhorar a função musculoesquelética e a capacidade funcional das pacientes, tornando-os mais independentes na realização de suas tarefas diárias (GÓES *et al.*, 2012).

O exercício físico também parece melhorar significativamente a qualidade do sono, que é prejudicada na FM. Um tempo menor de comportamento sedentário e maiores níveis de atividade física, determinados por acelerometria durante sete dias consecutivos, foram significativamente associados a uma melhor qualidade do sono em mulheres com FM (BORGES-COSIC *et al.*, 2019). Nesse sentido, uma meta-análise analisou 13 estudos originais (n = total de 731 pacientes fibromiálgicos) e concluiu que programas de exercício físico, de maneira geral, promovem uma pequena melhora na qualidade do sono na FM (diferença média [exercício vs. controle] = -0,17; intervalo de confiança 95% = -0,32 a -0,01). No entanto, os exercícios associados a práticas meditativas (exemplo: *tai chi chuan* e yoga) podem apresentar um efeito maior na melhora da qualidade do sono quando comparados a outros tipos de exercícios (ESTÉVEZ-LÓPEZ *et al.*, 2021). Acredita-se que os problemas com o sono observados na FM estejam relacionados à disautonomia (LERMA *et al.*, 2011). Nesse sentido, o exercício físico realizado regularmente pode aumentar o tônus vagal e diminuir a atividade simpática em repouso, revertendo parte da disautonomia observada nesses pacientes (FIGUEROA *et al.*, 2008). A predominância do sistema nervoso parassimpático em relação ao sistema nervoso simpático promove bradicardia e diminuição da frequência respiratória, melhorando a qualidade do sono (UCHIDA *et al.*, 2012).

A grande maioria dos estudos clínicos randomizados investigaram os efeitos do treinamento físico na FM utilizando algumas semanas de intervenção (até 16 semanas) (ANDRADE; DOMINSKI; SIECZKOWSKA, 2020). No entanto, o exercício físico também pode trazer benefícios para a FM a longo prazo (FITZCHARLES; DA-COSTA; POYHIA, 2003; ISOMERI *et al.*, 2018; SANTOS-E-CAMPOS *et al.*, 2020). Por exemplo, um estudo observou uma melhora significativa em diferentes desfechos clínicos da FM após uma intervenção de nove anos (SANTOS-E-CAMPOS *et al.*, 2020). No estudo em questão, um grupo de mulheres fibromiálgicas com idade média de 62 anos realizou um programa de exercícios de fortalecimento muscular e exercícios realizados em meio aquático, em uma frequência de três vezes por semana (grupo de exercício), enquanto um outro grupo de mulheres fibromiálgicas com idade média de 61 anos não realizou nenhuma atividade física programada e sistematizada durante os nove anos (grupo CON). Ao final da intervenção, o grupo de mulheres que se exercitaram apresentou uma redução da gravidade da FM, e uma melhora da percepção de qualidade de vida e no

desempenho em testes de capacidade funcional. Em contrapartida, o grupo CON apresentou um agravamento da FM e uma piora na capacidade funcional. Os autores acreditam que a piora no quadro clínico no grupo CON ocorreu não apenas devido ao sedentarismo, mas também ao envelhecimento das pacientes ao longo do período do estudo (SANTOS-E-CAMPOS *et al.*, 2020).

Além do exercício físico, evidências demonstram que a acupuntura pode ser uma alternativa não farmacológica para o tratamento e a redução na gravidade dos sintomas da FM (MARTIN *et al.*, 2006; UGURLU *et al.*, 2017). A acupuntura é uma técnica que consiste, normalmente, na inserção de agulhas finas em zonas específicas do corpo (acupontos) (ZHUANG *et al.*, 2013). Poucas sessões de acupuntura (6 a 12 sessões de 30 minutos) podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir a manifestação dos sintomas (percepção de dor, fadiga, depressão) em pacientes com FM (UGURLU *et al.*, 2017). Acredita-se que a inserção das agulhas estimula os receptores de dor (terminações nervosas), promovendo efeitos analgésicos relacionados principalmente ao aumento da produção de opioides endógenos, como endorfinas e encefalinas (CABÝOGLU; ERGENE; TAN, 2006).

Aparentemente, o tratamento combinado das terapias farmacológicas e não farmacológicas (abordagem multidisciplinar) parece reduzir a manifestação dos sintomas da FM, e oferecer melhores condições de vida aos pacientes. No entanto, é digno de nota que o engajamento de pacientes com FM em programas de exercício físico, a longo prazo, pode contribuir para uma redução da necessidade de se utilizar estratégias farmacológicas como complementação ao tratamento dos sintomas (KAYO *et al.*, 2012).

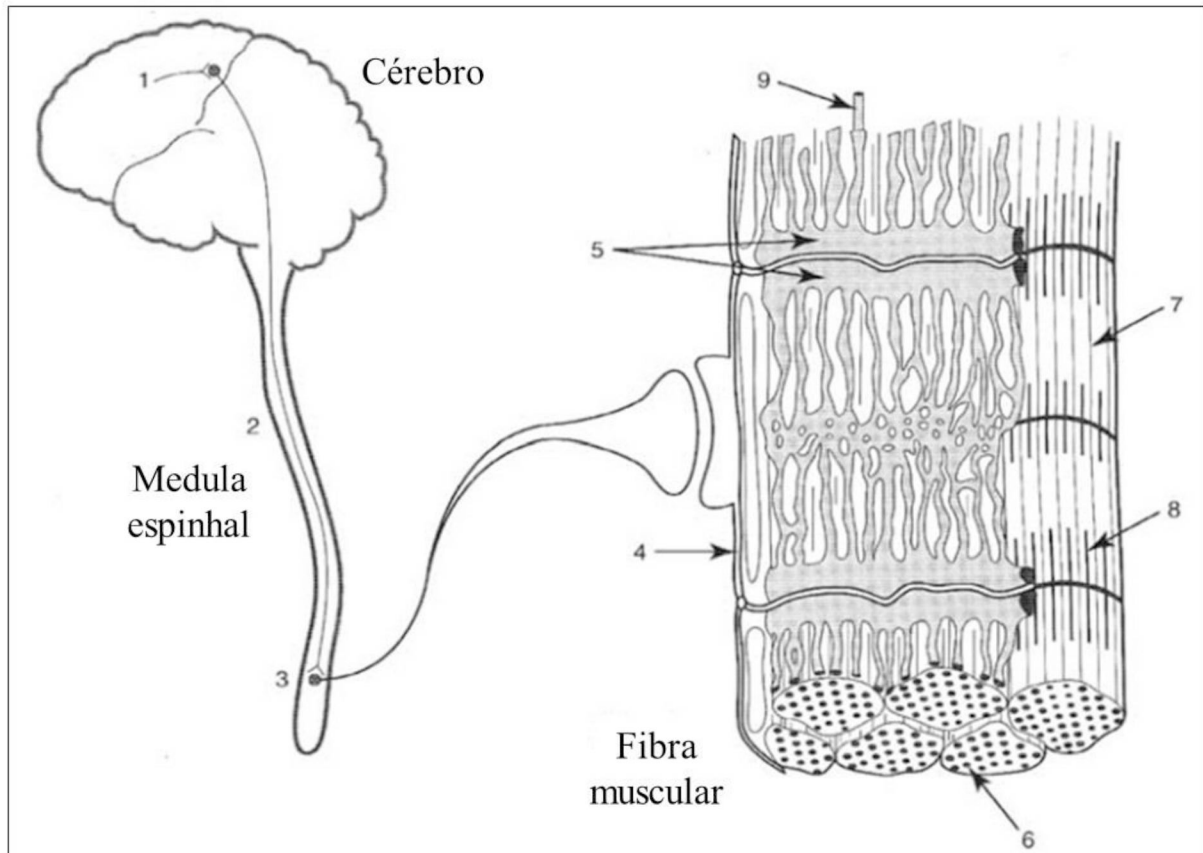
Apesar dos amplos benefícios da prática regular de exercícios sobre o manejo dos sintomas da FM citados nessa subseção, destaca-se que alguns estudos têm verificado uma exacerbação de alguns sintomas, principalmente a dor, em resposta aguda ao exercício físico (BERARDI *et al.*, 2021; KADETOFF; KOSEK, 2010; LUND *et al.*, 2003; MENGSHOEL; VØLLESTAD; FØRRE, 1995; UMEDA *et al.*, 2015). Essa resposta contribui para que o nível de atividade física (NAF) de pacientes com FM seja menor em comparação com indivíduos que não possuem a síndrome (MC-LOUGHLIN *et al.*, 2011). Um estudo de revisão sistemática analisou 34 ensaios clínicos, totalizando 2276 pacientes fibromiálgicos, e reportou um percentual médio de desistência durante programas de treinamento aeróbio de 27%

(variando entre 0% e 67%) (BUSCH *et al.*, 2008). Esse percentual médio de desistência dos participantes dos grupos de exercício é maior do que o percentual observado nos participantes dos grupos CON que não realizaram exercício (10% em média), e parece estar associada à exacerbação dos sintomas da FM (BUSCH *et al.*, 2011). Isso torna, portanto, desafiadora a tarefa de prescrever o treinamento para que os pacientes iniciem a prática (NORREGAARD *et al.*, 1997), ou mantenham o engajamento após iniciá-la (DOBKIN *et al.*, 2006; VAN-SANTEN *et al.*, 2002).

2.6 FADIGA NEUROMUSCULAR

O termo “fadiga” é definido como uma redução temporária no desempenho físico, que inclui um aumento na percepção de esforço necessária para exercer uma força ou potência desejada e uma eventual incapacidade de produzir essa força ou potência (GANDEVIA, 2001). Os processos que explicam o desenvolvimento de fadiga neuromuscular durante o exercício são complexos e envolvem múltiplos mecanismos fisiológicos, cujas respostas são específicas e dependem de diversos fatores relacionados à tarefa realizada, como o tipo de exercício (RAMPININI *et al.*, 2016), o volume e a intensidade (THOMAS *et al.*, 2016), além de outros fatores como a temperatura ambiente (GOODALL *et al.*, 2015), idade (SENEFELD; YOON; HUNTER, 2017) e aspectos nutricionais (DAVIS; ALDERSON; WELSH, 2000). A realização do exercício físico promove diversas alterações neurais e metabólicas que contribuem para o desenvolvimento de fadiga em diferentes locais ao longo do aparato neuromuscular (BOYAS; GUÉVEL, 2011), conforme demonstrado na figura 3.

FIGURA 3 - LOCAIS AO LONGO DO APARATO NEUROMUSCULAR ONDE OCORREM ALTERAÇÕES QUE LEVAM À FADIGA NEUROMUSCULAR.



FONTE: Boyas e Guével (2011).

LEGENDA: A fadiga pode ocorrer devido a alterações em diferentes locais: (1) ativação do córtex motor primário; (2) propagação do sinal do sistema nervoso central para os motoneurônios; (3) ativação das unidades motoras; (4) propagação do sinal na junção neuromuscular; (5) acoplamento excitação-contracção; (6) disponibilidade de substratos energéticos; (7) estado do meio intracelular; (8) desempenho do aparelho contrátil; (9) fluxo sanguíneo.

A partir das alterações neurais e metabólicas induzidas pelo exercício, a fadiga pode ter diferentes denominações, de acordo com o local do aparato neuromuscular onde essas alterações ocorrem (HUNTER, 2018). Por exemplo, “fadiga central” refere-se a uma diminuição na AV do músculo por parte do SNC (isto é, uma diminuição na capacidade de recrutar as unidades motoras) (GANDEVIA, 2001). Por outro lado, a “fadiga periférica” indica uma diminuição na geração de força pelo músculo por conta de alterações que ocorrem após a junção neuromuscular (BOYAS; GUÉVEL, 2011). Os fatores fisiológicos causais para o desenvolvimento de fadiga central e periférica, bem como alguns procedimentos

técnicos empregados para a sua quantificação serão explorados mais detalhadamente nas próximas subseções.

2.6.1 Fadiga central

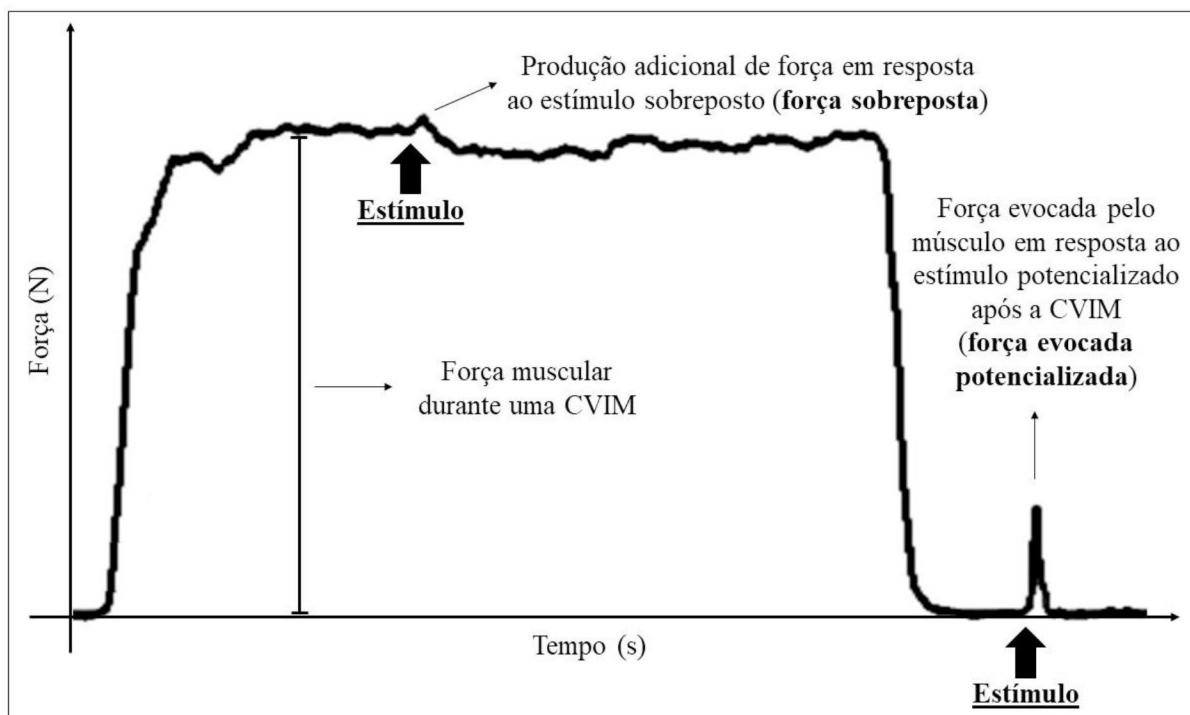
A fadiga central caracteriza-se por uma redução progressiva na AV do músculo durante o exercício, e é ocasionada por fenômenos fisiológicos que podem ter origem espinhal ou supraespinhal (GANDEVIA, 2001).

O método considerado como padrão ouro para a determinação da fadiga central é a técnica de *twitch interpolation*, ou técnica de interpolação de estímulos, proposta por Merton (1954). O método consiste, basicamente, na aplicação de um estímulo elétrico ou magnético no nervo motor durante a realização de uma CVIM, e logo após a CVIM, com o músculo totalmente relaxado (MERTON, 1954). A intensidade ideal utilizada para a aplicação dos estímulos é previamente determinada em um protocolo específico, onde aumenta-se progressivamente a intensidade de estímulos aplicados no nervo motor com o músculo relaxado, até que o aumento da intensidade não seja mais capaz de promover aumento nas respostas de força muscular e na medida de excitabilidade da membrana do músculo esquelético (onda-M). A partir disso, acrescenta-se entre 20% e 30% na intensidade de estímulo referente à ocorrência do platô nas respostas de força e de excitabilidade da membrana, garantindo um estímulo “supramáximo” durante o protocolo de avaliação neuromuscular (MILLET *et al.*, 2012).

Durante a contração, ocorre um aumento na frequência de disparos de potenciais de ação do comando central para os motoneurônios, a fim de ativar maximamente o músculo (WAN *et al.*, 2017). Nesse sentido, quando se observa um aumento de força com a aplicação do estímulo no nervo motor durante a CVIM (isto é, estímulo sobreposto), isso indica que o estímulo promoveu um recrutamento adicional de unidades motoras, tornando evidente que as unidades motoras do músculo não haviam sido totalmente recrutadas e que, portanto, a ativação do músculo não atingiu o nível máximo apenas por meio do esforço voluntário do indivíduo (BOYAS; GUÉVEL, 2011). A produção de força adicional resultante da aplicação do estímulo sobreposto é denominada força sobreposta. A força evocada pelo músculo em resposta ao estímulo aplicado logo após a CVIM, com o músculo relaxado, é denominada força evocada potencializada (Figura 4). A força sobreposta

e a força evocada potencializada são utilizadas para o cálculo da AV, como será discutido mais adiante nesta revisão.

FIGURA 4 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA FORÇA SOBREPOSTA E DA FORÇA EVOCADA POTENCIALIZADA.



FONTE: O autor (2024).

LEGENDA: CVIM: Contração voluntária isométrica máxima.

Dessa forma, a partir da aplicação da técnica de interpolação de estímulos antes e após a realização de uma determinada tarefa (por exemplo, pedalar durante 30 minutos), é possível quantificar a magnitude de redução da capacidade do SNC em recrutar as unidades motoras em decorrência desse exercício (GANDEVIA, 2001; MILLET, 2012). Além disso, outras metodologias têm sido propostas e utilizadas paralelamente à técnica de estimulação do nervo motor em alguns experimentos laboratoriais para verificar se a diminuição do grau de excitabilidade dos neurônios eferentes no SNC ocorre predominantemente no córtex motor ou na medula espinhal, o que permite discriminar os componentes espinhais e supraespinhais da fadiga central (HUNTER *et al.*, 2018). Essas técnicas incluem a aplicação de estimulações em diferentes segmentos do SNC, como por exemplo, diretamente no córtex motor (estimulação transcraniana magnética) (TEMESI *et al.*, 2015), ou na medula espinhal (SKARABOT *et al.*, 2019).

Os fatores fisiológicos determinantes para essa redução da AV induzida pelo exercício têm sido alvo de grande debate na literatura científica (TAYLOR *et al.*, 2016). Um dos neurotransmissores mais estudados e cuja elevação observada durante o exercício possivelmente contribui para o desenvolvimento da fadiga central é a 5-HT, que é sintetizada pelos neurônios a partir do aminoácido essencial triptofano (NEWSHOLME; BLOMSTRAND, 2006). Estudos realizados com roedores demonstraram que, durante o exercício, os níveis de 5-HT podem aumentar em diversas regiões cerebrais, como o hipotálamo (BAILEY; DAVIS; AHLBORN, 1993), o tronco encefálico (BAILEY; DAVIS; AHLBORN, 1993) e no fluido cerebrospinal (CHAOULOFF *et al.*, 1986). Esse aumento se deve principalmente devido à elevação da disponibilidade de triptofano ao SNC, que é facilitada por conta do uso muscular de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs) e pelo aumento nos níveis de ácidos graxos livres no plasma (DAVIS; ALDERSON; WELSH, 2000). Visto que o triptofano compete com os BCAAs em relação ao transporte para o cérebro, e que o aumento nos níveis de ácidos graxos livres deslocam o triptofano de seus sítios de ligação na albumina (ou seja, os níveis de triptofano livre aumentam), a síntese neuronal de 5-HT aumenta à medida que a proporção triptofano/BCAA aumenta no plasma (MEEUSEN; ROELANDS, 2010). Acredita-se que a modificação da atividade neuronal promovida pelo aumento dos níveis de 5-HT no SNC durante o exercício tem uma contribuição para a elevação da percepção de esforço, o que limitaria o desempenho físico e mental (CORDEIRO *et al.*, 2017).

Além da serotonina, acredita-se que a adenosina também pode ter uma contribuição para o desenvolvimento de fadiga central (WAN *et al.*, 2017). A molécula de adenosina é um constituinte normal das células, e sua concentração intracelular é regulada por diversas enzimas e pela taxa de degradação e síntese de adenosina trifosfato (ATP) (FREDHOLM *et al.*, 1999). Embora uma das principais funções biológicas da adenosina seja a regulação local do fluxo sanguíneo, promovendo vasodilatação (HALL, 2011), essa molécula também atua como um neuromodulador no SNC (FREDHOLM *et al.*, 1999). Durante o exercício físico, as contrações musculares promovem uma elevação nos níveis intracelulares de adenosina por conta do aumento da degradação de ATP, e nos níveis extracelulares devido ao aumento da atividade da enzima ecto-5-nucleotidase, que hidrolisa a adenosina monofosfato (AMP) em adenosina e fosfato inorgânico (Pi) (HELLSTEN, 1999). A adenosina modula a liberação de neurotransmissores, principalmente a

dopamina, em diversas regiões cerebrais, promovendo uma hiperpolarização dos neurônios e dificultando os potenciais pós-sinápticos excitatórios (MYERS; PUGSLEY, 1986; PHILLIS *et al.*, 1979). Isso pode resultar, entre outras alterações, em um aumento do nível de sonolência e na diminuição da disposição em realizar o exercício físico (CORDEIRO *et al.*, 2017).

Alterações metabólicas que ocorrem no músculo esquelético também podem promover uma redução da excitabilidade neuronal no SNC (BOYAS; GUÉVEL, 2011). Isso ocorre devido ao fato de que, com a contração muscular, há um acúmulo de metabólitos intramusculares (exemplo: H^+ , lactato e Pi), que é detectado por meio do grupo de fibras aferentes III/IV (FISHER *et al.*, 2013). O *feedback* aferente promovido por essas fibras pode diminuir a excitação dos motoneurônios α a nível medular (SIDHU *et al.*, 2017) ou reduzir o impulso nervoso diretamente no córtex motor (HUREAU *et al.*, 2019), promovendo o desenvolvimento de fadiga central.

Apesar disso, a capacidade do grupo de fibras III/IV em detectar as alterações metabólicas no músculo é importante para o ajuste do sistema cardiorrespiratório durante o exercício, pois a integração desses sinais periféricos no SNC proporciona o aumento da ventilação e do fluxo sanguíneo para aumentar a oferta de sangue oxigenado ao músculo em atividade (TAYLOR *et al.*, 2016). A importância do grupo de fibras aferentes III/IV e sua significância para o desenvolvimento de fadiga foi demonstrado em alguns estudos utilizando o bloqueio farmacológico de parte da transmissão do sinal do grupo de fibras aferentes III/IV ao SNC (AMANN *et al.*, 2009; HUREAU *et al.*, 2019; SIDHU *et al.*, 2017). De maneira geral, o bloqueio das fibras parece diminuir o desenvolvimento de fadiga central (HUREAU *et al.*, 2019), mas aumenta o desenvolvimento de fadiga periférica devido à disponibilidade reduzida de O_2 ao músculo e/ou ao excesso de estímulos neurais ao músculo ativo (AMANN *et al.*, 2009).

2.6.2 Fadiga periférica

A fadiga periférica ocorre quando a diminuição da capacidade do músculo em gerar força ou potência é ocasionada por fatores que ocorrem a partir da junção neuromuscular. Alguns desses fatores podem incluir: (a) redução da excitabilidade da membrana da fibra muscular (sarcolema) aos estímulos neurais; (b) diminuição da velocidade de propagação do potencial de ação ao longo do sarcolema até

chegar nos túbulos T; (c) redução da liberação e/ou na recaptação de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático da fibra muscular, e (d) diminuição do aporte de sangue oxigenado e de substratos energéticos ao músculo durante o exercício físico (ALLEN; LAMB; WESTERBLAD, 2008a; BOYAS; GUÉVEL, 2011).

Acredita-se que, durante a realização de exercícios prolongados, ocorre uma diminuição da atividade da bomba de Na^+ e K^+ , devido ao aumento da depleção de ATP, prejudicando o restabelecimento dos gradientes eletroquímicos desses íons (MC-KENNA; BANGSBO; RENAUD, 2008). Dessa forma, o aumento da $[\text{K}^+]$ no meio extracelular, associado ao aumento da $[\text{Na}^+]$ dentro da fibra muscular, resulta em uma diminuição da excitabilidade do sarcolema, tornando a membrana muscular menos responsiva aos estímulos neurais (ALLEN; LAMB; WESTERBLAD, 2008a; MC-KENNA; BANGSBO; RENAUD, 2008). Essa diminuição da excitabilidade do sarcolema é comumente verificada por meio da observação de uma variação na amplitude da onda-M, que representa a atividade elétrica do músculo, e pode ser medida por meio de um equipamento de eletromiografia (MILLET, 2012). Nesse sentido, uma eventual diminuição na amplitude pico a pico da onda-M, a partir de um estímulo magnético ou elétrico supramáximo no nervo motor, com o músculo relaxado, reflete uma maior dificuldade da membrana em responder aos estímulos neurais, e/ou na propagação do potencial de ação ao longo da membrana (RODRIGUEZ-FALCES; PLACE, 2018).

Outro fator preponderante para o desenvolvimento de fadiga periférica durante o exercício é a liberação de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático (BOYAS; GUÉVEL, 2011). Esse processo de liberação de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático pode ser prejudicado durante o exercício por diversos fatores (ALLEN; LAMB; WESTERBLAD, 2008). A diminuição da capacidade de propagação do potencial de ação ao longo da membrana, citada anteriormente, pode comprometer a ativação adequada dos receptores de di-hidropiridina e os eventos subsequentes que levam à liberação de Ca^{2+} (LEPPIK *et al.*, 2004). Acredita-se que variações nas concentrações de Pi [Pi], hidrogênio (H^+) [H^+], magnésio (Mg^{2+}) [Mg^{2+}] e outros metabólitos no sarcoplasma também podem ter um papel importante. Por exemplo, um aumento da [Pi] ocorre principalmente devido à dissociação da fosfocreatina em creatina e Pi e à quebra da molécula de ATP durante o exercício (BOYAS; GUÉVEL, 2011). Esse aumento da [Pi] favorece a entrada de Pi no retículo sarcoplasmático e

a ligação do Pi ao Ca^{2+} , limitando as reservas de Ca^{2+} livre disponíveis para serem liberadas (ALLEN; KABBARA; WESTERBLAD, 2002).

Em adição, o aumento da $[\text{Mg}^{2+}]$ no sarcoplasma durante o exercício devido à quebra da molécula de ATP, associado ao aumento da $[\text{Pi}]$ e $[\text{H}^+]$ e outros metabólitos musculares, também pode diminuir a ativação do canal de Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático, resultando em uma diminuição da liberação de Ca^{2+} pelo retículo e consequentemente da $[\text{Ca}^{2+}]$ no sarcoplasma (ALLEN; LAMB; WESTERBLAD, 2008; LAMB; STEPHENSON, 1991). O aumento da concentração de alguns desses metabólitos no interior da fibra também causa uma redução da sensibilidade das miofibrilas ao Ca^{2+} , resultando em um prejuízo na produção de força muscular, como consequência da redução da formação de pontes cruzadas (ALLEN; LAMB; WESTERBLAD, 2008a; WAN *et al.*, 2017; WESTERBLAD; ALLEN; LANNERGREN, 2002).

Por fim, uma diminuição de fluxo sanguíneo muscular pode diminuir o aporte de sangue oxigenado e de substratos energéticos para o músculo esquelético durante o exercício. Com isso, as concentrações dos metabólitos intramusculares aumentam devido a necessidade do músculo em utilizar fontes não oxidativas para produzir ATP e à dificuldade de remoção dos metabólicos da fibra (BOYAS; GUÉVEL, 2011). Esse aumento dos níveis de metabólitos intramusculares por conta do fluxo sanguíneo reduzido resulta em um decréscimo da capacidade de produção de força, em decorrência dos mecanismos citados anteriormente.

Da mesma forma como é utilizada para quantificação da fadiga central, a técnica de estimulação do nervo motor também é a técnica mais utilizada para a quantificação da fadiga periférica. No entanto, quando o objetivo é avaliar a função muscular, considera-se apenas a força evocada potencializada (MILLET, 2012), como será detalhado a seguir.

2.6.3 Quantificação da fadiga central e periférica

A partir dos estímulos aplicados no nervo motor durante e após a CVIM, os componentes centrais e periféricos da fadiga neuromuscular podem ser quantificados (MILLET, 2012). O primeiro passo é calcular o percentual de AV (GANDEVIA, 2001). Esse percentual reflete a capacidade do indivíduo em recrutar

maximamente suas unidades motoras, e é calculado a partir da equação 1 (MERTON, 1954):

$$(1) AV (\%) = (1 - [\text{força evocada pelo estímulo sobreposto durante a CVIM} / \text{força evocada potencializada após a CVIM}]) \times 100.$$

Nessa equação, a força evocada pelo estímulo sobreposto durante a CVIM representa a produção adicional de força que ocorre em resposta ao estímulo sobreposto aplicado no nervo motor (representado anteriormente na figura 4). Por outro lado, a força evocada potencializada após a CVIM representa a produção de força muscular em resposta ao estímulo aplicado no nervo motor enquanto o músculo está relaxado (representado anteriormente na 4).

No entanto, em determinadas avaliações, o estímulo sobreposto é aplicado após a ocorrência do platô na força, quando já se observa um ligeiro declínio na força muscular durante a CVIM. Nesse caso, uma adequação à fórmula original foi proposta por Strojnik e Komi (1998) (equação 2), com o intuito de ajustar o cálculo do percentual de AV quando o estímulo não é aplicado no momento de platô da força.

$$(2) AV (\%) = (1 - [\text{força evocada pelo estímulo sobreposto durante a CVIM} \times [\text{força no momento exato do estímulo} / \text{força máxima atingida na CVIM antes do estímulo}]] / \text{força evocada potencializada após a CVIM}) \times 100.$$

Independente da equação utilizada para a determinação da AV, a magnitude de redução da AV, expressa em termos percentuais, representa o grau de fadiga central o grau de fadiga central do momento pré-exercício para pós-exercício (BOYAS; GUÉVEL, 2011; GANDEVIA, 2001).

Por outro lado, a quantificação da fadiga periférica é realizada a partir do cálculo da magnitude de redução percentual da força evocada potencializada após a CVIM. Nesse sentido, a observação de uma queda na força evocada com o músculo relaxado no momento pós-exercício, em comparação ao pré-exercício, indica que o decréscimo da capacidade do músculo em produzir força é inerente às propriedades do próprio músculo, e independe de uma eventual redução do percentual de AV por

parte do SNC, caracterizando, portanto, a ocorrência de uma fadiga de ordem periférica (BOYAS; GUÉVEL, 2011; MILLET, 2012).

2.7 A FADIGA NEUROMUSCULAR NA FIBROMIALGIA

Embora ainda não se saiba exatamente quais são as causas da fadiga e da intolerância ao exercício em fibromiálgicos, algumas alterações ao longo do aparato neuromuscular, desde o córtex motor (GENTILE *et al.*, 2019; GENTILE *et al.*, 2020; MHALLA *et al.*, 2010; SALERNO *et al.*, 2000) até o acoplamento excitação-contracção (BACHASSON *et al.*, 2013), foram documentadas em indivíduos com FM. Dessa forma, acredita-se que mecanismos centrais e/ou periféricos tem uma contribuição para a maior fadiga neuromuscular na FM (BARHORST *et al.*, 2020). Alguns desses mecanismos serão descritos nas próximas duas subseções.

2.7.1 Alterações no sistema nervoso central

Anormalidades funcionais em áreas corticais responsáveis pelo controle de funções motoras e/ou na transmissão sináptica na medula espinhal são documentadas na FM, e podem ter um papel sobre o desempenho motor desses indivíduos (GENTILE *et al.*, 2019, GENTILE *et al.*, 2020; JACOBSEN *et al.*, 1991; LINDH *et al.*, 1994; MHALLA *et al.*, 2010; SALERNO *et al.*, 2000).

Estudos observaram menores concentrações de oxiemoglobina no córtex motor nas pacientes com FM em comparação ao grupo controle durante uma tarefa de movimento rápido dos dedos da mão, sugerindo que a ativação da área motora primária e de áreas secundárias do controle motor é disfuncional em pacientes com FM durante a tarefa motora (GENTILE *et al.*, 2019, GENTILE *et al.*, 2020).

Além disso, utilizando a técnica de estimulação magnética transcraniana, e o monitoramento da atividade elétrica do primeiro músculo interósseo dorsal (na mão), alguns pesquisadores investigaram a resposta do limiar motor em repouso em pacientes com FM (MHALLA *et al.*, 2010; SALERNO *et al.*, 2000). Os resultados demonstram que a menor intensidade de estímulo capaz de evocar potenciais motores de amplitude mínima de 50 microvolts em pelo menos 50% das tentativas do experimento (isto é, o limiar motor) é maior em indivíduos com FM, quando comparados aos indivíduos do grupo controle. Esses achados indicam uma

hipoexcitabilidade global do trato corticoespinal em indivíduos com FM, que pode ter um efeito sobre o desempenho motor desses indivíduos. No entanto, investigações adicionais são necessárias para esclarecer se essa hipoexcitabilidade neuronal ocorre em um nível espinal e/ou supraespinal (MHALLA *et al.*, 2010).

Outros estudos também observaram, utilizando a técnica de interpolação de estímulos, um menor percentual de AV do córtex motor durante uma CVIM do quadríceps em mulheres com FM (JACOBSEN *et al.*, 1991; LINDH *et al.*, 1994), que poderia ser explicada por fatores motivacionais, inibição reflexa devido à dor ou medo da dor e/ou uma redução do impulso nervoso do SNC para o músculo esquelético (LINDH *et al.*, 1994). No entanto, ainda não está totalmente claro se a AV é realmente menor em pacientes fibromiálgicos, visto que outros mais recentes estudos não observaram tal alteração (BACHASSON *et al.*, 2013; BERARDI *et al.*, 2021).

2.7.2 Alterações periféricas

Em adição aos mecanismos centrais, alterações periféricas também foram observadas em alguns estudos e podem ter relação com as limitações funcionais em pacientes com FM (BACHASSON *et al.*, 2013; BERARDI *et al.*, 2021). Por exemplo, a força evocada do quadríceps em resposta a um estímulo magnético no nervo femoral demonstrou ser menor em pacientes fibromiálgicas, quando comparadas com mulheres aparentemente saudáveis (BACHASSON *et al.*, 2013). Além disso, a resposta muscular evocada do quadríceps também mostrou um declínio significativo nas mulheres com FM durante um teste de contrações isométricas do quadríceps (BACHASSON *et al.*, 2013). Esse achado indica que há um desenvolvimento elevado de fadiga periférica (isto é, fadiga que ocorre a nível muscular) nessa população. Além disso, os percentuais de fadiga periférica durante o teste de contrações do quadríceps apresentaram uma associação significativa ($r = 0,84$; $p < 0,05$) com a percepção de esforço autorrelatada durante um teste incremental em bicicleta ergométrica em intensidade submáxima (75% do consumo máximo de O_2) (BACHASSON *et al.*, 2013).

O desenvolvimento de fadiga neuromuscular em indivíduos com FM também foi maior no músculo bíceps braquial do braço direito após um protocolo de contrações concêntricas e isométricas do músculo bíceps braquial em comparação

aos indivíduos do grupo CON (BERARDI *et al.*, 2021). Além disso, o decréscimo de força isométrica no membro contralateral (isto é, no músculo não exercitado) após o exercício foi semelhante entre mulheres com e sem FM, sugerindo que a fadiga no braço exercitado não ocorreu por mecanismos neurais (BERARDI *et al.*, 2021). Os achados dos dois estudos citados, em conjunto, reforçam a contribuição substancial de mecanismos periféricos (que ocorrem a nível muscular) para a elevação da percepção de esforço e o desenvolvimento de fadiga neuromuscular em pacientes fibromiálgicos em modelos de exercício uniarticulares.

Os mecanismos subjacentes ao aumento do desenvolvimento de fadiga periférica durante o exercício em fibromiálgicos podem estar relacionados com uma redução na oferta de sangue oxigenado para o músculo (ELVIN *et al.*, 2006; MC-IVER *et al.*, 2006; MORF *et al.*, 2005; SCHAMNE *et al.*, 2021) e/ou na redução da capacidade do músculo extrair e utilizar o O₂ para produzir ATP (DINLER *et al.*, 2007; SHANG *et al.*, 2012), devido a uma redução da densidade capilar (SRIKUEA *et al.*, 2013) e disfunção mitocondrial (GERDLE *et al.*, 2020), além de possíveis alterações estruturais na própria fibra muscular (SRIKUEA *et al.*, 2013). Além disso, a hiporreatividade do sistema nervoso simpático em fibromiálgicos promove incompetência cronotrópica ao exercício (veja os detalhes na subseção 2.4.2) (RIBEIRO *et al.*, 2011; SCHAMNE *et al.*, 2021), que pode ter um papel na redução do fluxo sanguíneo direcionado para a musculatura esquelética. Essa redução de fluxo sanguíneo foi verificada durante e após um teste de contrações dinâmicas do músculo infraespinal (ELVIN *et al.*, 2006) e durante um teste incremental na bicicleta (MC-IVER *et al.*, 2006) em pacientes fibromiálgicos. Portanto, a incompetência cronotrópica e a consequente diminuição do fluxo sanguíneo muscular durante o exercício limita a disponibilidade de O₂ para os músculos em atividade (DINLER *et al.*, 2007; SHANG *et al.*, 2012), resultando em uma aceleração do desenvolvimento de fadiga periférica durante uma determinada tarefa (BACHASSON *et al.*, 2013; BERARDI *et al.*, 2021), e dificultando a recuperação muscular após o fim do exercício (DINLER *et al.*, 2007; SHANG *et al.*, 2012).

Dessa forma, sugere-se que tanto mecanismos centrais quanto periféricos contribuem significativamente para um desenvolvimento exacerbado de fadiga neuromuscular durante o exercício em fibromiálgicos. Dessa forma, é necessário pensar em estratégias que possam atuar sistemicamente para amenizar tais

complicações, a fim de melhorar a experiência de mulheres fibromiálgicas com o exercício.

2.8 ALTERAÇÕES PERCEPTIVAS DURANTE E APÓS O EXERCÍCIO

As alterações fisiológicas detalhadas nas subseções anteriores não resultam apenas em um desenvolvimento elevado de fadiga neuromuscular, mas também em algumas alterações perceptivas ao exercício na FM. De fato, a sensação de fadiga muscular é um sintoma bastante comum, e que afeta mais de 80% das pacientes com FM (OVERMAN *et al.*, 2016). Como destacado, pacientes com FM geralmente apresentam uma incapacidade de realizar determinadas tarefas por um tempo muito prolongado (CLAUW *et al.*, 2014). Nesse contexto, um estudo de meta-análise demonstrou que pacientes fibromiálgicas apresentam uma maior percepção de esforço durante a realização de exercícios aeróbios em comparação com participantes CON (BARHORST *et al.*, 2020). O aumento exacerbado da percepção de esforço autorrelatado pelas pacientes fibromiálgicas também é uma queixa muito comum durante exercícios de força (KADETOFF; KOSEK, 2010; UMEDA *et al.*, 2015; BERARDI *et al.*, 2021), que juntamente com os exercícios aeróbios, são os modelos de exercício mais utilizados em estudos de investigação de respostas perceptivas agudas na FM.

A dor musculoesquelética induzida pela contração muscular também apresenta um aumento exacerbado na FM durante exercícios aeróbios (COOK *et al.*, 2012; LIGHT *et al.*, 2012) e exercícios de força (BERARDI *et al.*, 2021; KADETOFF; KOSEK, 2010; LUND *et al.*, 2003; MENGSHOEL; VØLLESTAD; FØRRE, 1995). Curiosamente, a percepção de esforço/fadiga e de dor muscular localizada podem permanecer por algumas horas mesmo após o fim do exercício (BERARDI *et al.*, 2023; MENGSHOEL; VØLLESTAD; FØRRE, 1995). Por exemplo, um estudo observou maior percepção de fadiga e dor muscular localizada nos pacientes com FM após um teste de contração muscular estática de membros inferiores, e um teste de movimentos repetitivos de subir e descer de uma plataforma de 20 centímetros (MENGSHOEL; VØLLESTAD; FØRRE, 1995). A percepção de fadiga e dor muscular permaneceram elevadas mesmo 24 horas após o fim do exercício (MENGSHOEL; VØLLESTAD; FØRRE, 1995). Um resultado semelhante foi encontrado em um estudo recente, que reportou um aumento maior da percepção de fadiga e de dor

muscular no membro em exercício durante contrações isométricas e concêntricas dos flexores do cotovelo (20% da CVIM) em mulheres com FM, em comparação com mulheres CON (BERARDI *et al.*, 2023). Além disso, essas alterações perceptivas também não apresentaram uma redução relevante no dia seguinte à realização do exercício nas pacientes com FM (BERARDI *et al.*, 2023).

É importante destacar que a dor muscular induzida pela contração da musculatura esquelética (isto é, a dor induzida pelo exercício) difere substancialmente da dor muscular generalizada, característica da FM (VØLLESTAD; MENGSHOEL, 2005). A dor induzida pela contração muscular é aguda e localizada, e diminui algumas horas ou dias após o fim do exercício. Por outro lado, a dor crônica generalizada é a manifestação sintomática primária da FM, que ocorre em diferentes regiões do corpo, mesmo em músculos não exercitados (VØLLESTAD; MENGSHOEL, 2005). Dessa forma, enquanto a dor musculoesquelética crônica apresenta-se independentemente da contração muscular, tendo relação mais direta com a patogênese da FM, a dor muscular induzida pela contração está mais relacionada a um processo de ativação do músculo (VØLLESTAD; MENGSHOEL, 2005). Acredita-se que a dor crônica em um determinado músculo poderia modificar a dor induzida pela contração muscular no mesmo músculo, por meio de um efeito nas propriedades neuromusculares e na função muscular (VØLLESTAD; MENGSHOEL, 2005). Além disso, embora a dor crônica generalizada não tenha relação direta com a atividade física, a contração dos músculos durante o exercício produz um efeito sistêmico, podendo resultar em uma redução ou aumento da dor em outras regiões do corpo (RICE *et al.*, 2019).

Nesse contexto, buscando investigar o efeito agudo do exercício na dor crônica generalizada na FM, estudos verificaram a resposta do LDP em músculos não exercitados após o exercício, para avaliar o efeito sistêmico do exercício (BERARDI *et al.*, 2021; GE *et al.*, 2012; KADETOFF; KOSEK, 2010; LANNERSTEN; KOSEK, 2010; STAUD; ROBINSON; PRICE, 2005). Em mulheres controles, é comum observar um aumento nos LDPs após o exercício, fenômeno que é conhecido como hipoalgesia induzida pelo exercício (RICE *et al.*, 2019). No entanto, em alguns protocolos realizados com pacientes fibromiálgicas, não foram observadas alterações significativas no LDP, sugerindo uma ativação disfuncional de mecanismos inibitórios da dor em resposta ao exercício (GE *et al.*, 2012; LANNERSTEN; KOSEK, 2010). Além disso, outros estudos apontam até mesmo

para um aumento da sensibilidade experimental à dor na FM, fenômeno conhecido como hiperalgesia induzida pelo exercício (LANNERSTEN; KOSEK, 2010; STAUD *et al.*, 2005). Em outro estudo, a dor generalizada (isto é, a dor no corpo todo) foi avaliada por autorrelato das pacientes com FM utilizando uma escala visual analógica, e foi significativamente maior após um protocolo de contrações concêntricas e isométricas do músculo bíceps braquial, em comparação ao momento *Baseline* (BERARDI *et al.*, 2021).

O efeito agudo do exercício em aspectos do humor (por exemplo, percepção de ansiedade e raiva) em pacientes fibromiálgicas permanece pouco explorado até o momento. O único estudo realizado observou que uma sessão de exercícios de fortalecimento muscular para grandes e pequenos grupos musculares, que consistia em doze exercícios (3 séries de 12 repetições), melhorou significativamente a percepção de ansiedade, depressão, raiva, fadiga e confusão mental logo após o exercício (ANDRADE *et al.*, 2019). No entanto, a ausência de um grupo controle no estudo citado, somado à ausência de estudos testando outros protocolos de exercício limita uma melhor compreensão em relação aos efeitos agudos do exercício em aspectos do humor na FM.

2.9 CAFEÍNA

A cafeína (1,3,7-metilxantina) é um alcaloide naturalmente encontrado em vários alimentos e bebidas amplamente consumidos pela população mundial, como o chocolate, café, chás, e bebidas derivadas da cola (VERSTER; KOENIG, 2018). Na população norte-americana, estima-se que os consumidores habituais de bebidas contendo cafeína constituem mais de 85% da população (MITCHELL *et al.*, 2014). Dessa forma, acredita-se que a cafeína é o composto psicoativo mais consumido no mundo (REYES; CORNELIS, 2018; VERSTER; KOENIG, 2018).

A partir da descoberta dos mecanismos de ação sistêmicos da cafeína, diversos contextos de aplicação prática têm sido atribuídos à ingestão desse composto. Por exemplo, estudos de meta-análise demonstram que a ingestão aguda de cafeína pode melhorar o desempenho físico em tarefas de característica aeróbia (SOUTHWARD; RUTHERFURD-MARKWICK; ALI, 2018; SOUZA *et al.*, 2017) e anaeróbia (GRGIC, 2018), além de aumentar a força e potência muscular (GRGIC *et al.*, 2018; SOUZA *et al.*, 2017). Por isso, a cafeína pode ser utilizada por atletas de

diversas modalidades esportivas como um recurso ergogênico para a melhora no desempenho esportivo. Além do âmbito esportivo, a cafeína também é muito utilizada em um âmbito clínico, como um princípio ativo adjuvante em medicamentos para o controle da dor, devido às suas propriedades analgésicas (SCOTT *et al.*, 2017). Nas próximas subseções, serão detalhados os aspectos relacionados à farmacocinética da cafeína e os seus mecanismos de ação no corpo humano.

2.9.1 Farmacocinética da cafeína

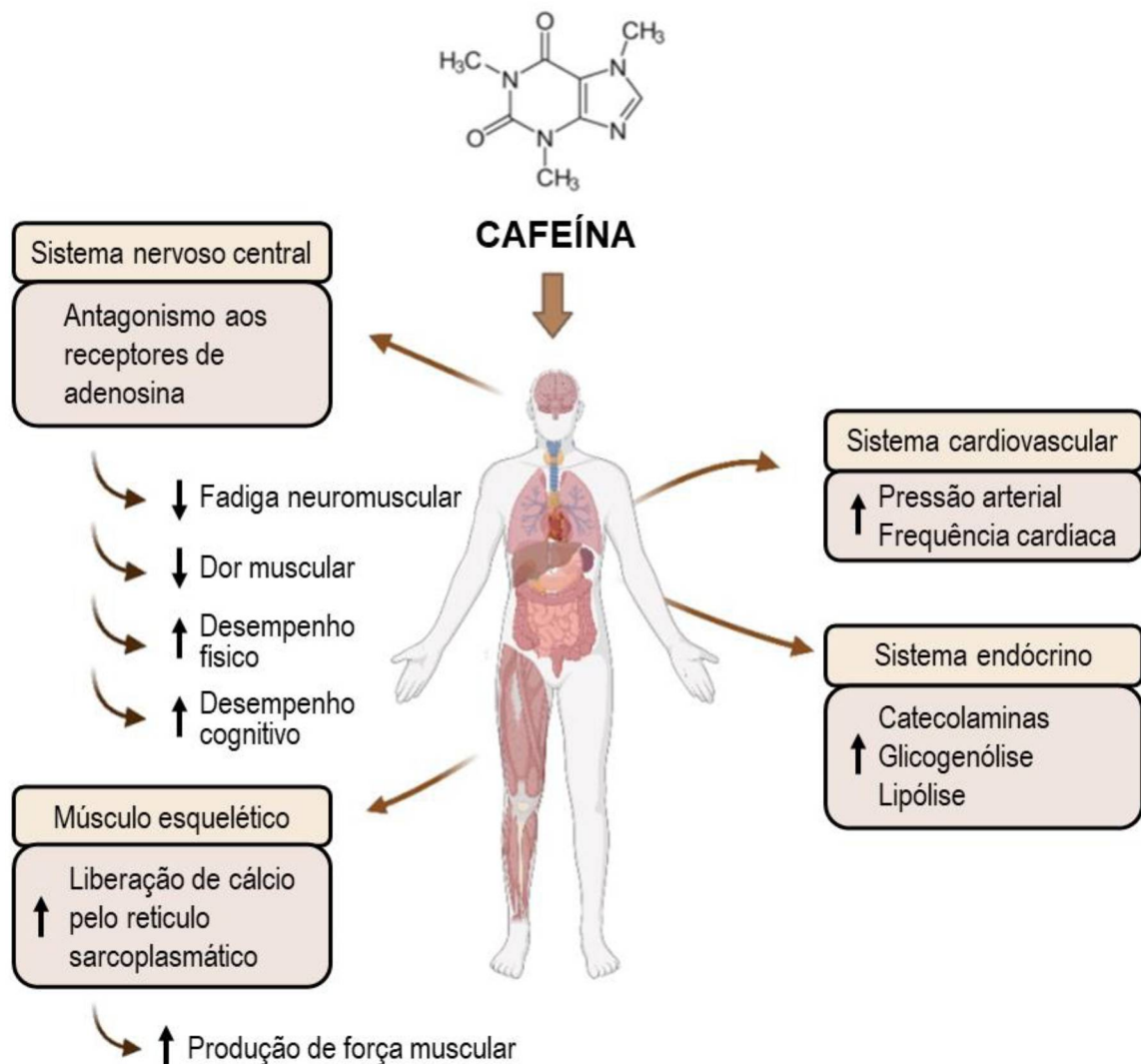
Após sua ingestão, a cafeína é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e distribuída aos tecidos do corpo por meio da circulação sanguínea (MAGKOS; STRAVOS; KAVOURAS, 2005). Grande parte da metabolização da cafeína no fígado é realizada por meio de um grupo de enzimas do citocromo p450, principalmente os subtipos 1A2 (CYP1A2) e 2E1 (CYP2E1), resultando em diversos metabólitos, cujos principais são a paraxantina, teobromina e teofilina (ARNAUD, 2011). Acredita-se que alguns fatores promovem alterações no padrão de atividade das enzimas responsáveis pela metabolização da cafeína, podendo aumentar ou diminuir o tempo de meia-vida da cafeína no organismo. Esses fatores incluem modificações no estilo de vida, como por exemplo o tabagismo (SCHRENK *et al.*, 1998) e a ingestão habitual elevada de cafeína (TANTCHEVA-POÓR *et al.*, 1999), que aumentam a atividade da enzima CYP1A2, além de outros fatores que diminuem a atividade da CYP1A2, como a obesidade (KAMIMORI *et al.*, 1987), a gravidez (TSUTSUMI *et al.*, 2001) e o uso de contraceptivos orais (ABERNETHY; TODD, 1985).

O pico de concentração plasmática da cafeína é atingido entre 15 minutos à 120 minutos, sendo geralmente mais rápido quando a dose de cafeína ingerida é menor (MUMFORD *et al.*, 1996). A taxa de absorção da cafeína ao longo do tempo pode variar a partir da forma como é realizada a sua ingestão, sendo mais rápida com a administração na forma de goma de mascar (KAMIMORI *et al.*, 2002) em comparação às mesmas doses quando é administrada em cápsulas, por exemplo (KAMIMORI *et al.*, 2002). O tempo de meia-vida (isto é, o tempo necessário para que a concentração plasmática da cafeína no organismo se reduza à metade) pode variar entre 150 minutos e 600 minutos, em doses relativas até 10 miligramas por quilograma de massa corporal (MAGKOS; STRAVOS; KAVOURAS, 2005).

2.9.2 Mecanismos de ação da cafeína

A cafeína possui diversos mecanismos de ação descritos na literatura. Muitos desses mecanismos ocorrem em diferentes locais ao longo do aparato neuromuscular, desde o córtex motor até o acoplamento excitação-contração, e podem explicar a redução de fadiga central e periférica com a ingestão aguda de cafeína (LIMA-SILVA *et al.*, 2021; STARLING-SOARES; PEREIRA; RENKE, 2023). Alguns dos principais mecanismos de ação da cafeína estão resumidos na figura 5, e serão descritos mais detalhadamente nos próximos parágrafos.

FIGURA 5 – PRINCIPAIS MECANISMOS DE AÇÃO DA CAFEÍNA NO CORPO HUMANO



FONTE: Adaptado de Starling-Soares, Pereira e Renke (2023).

A natureza lipofílica da estrutura química da cafeína permite-lhe cruzar facilmente a barreira hematoencefálica e chegar até o SNC (MC-CALL; MILLINGTON; WURTMAN, 1982), onde atua como antagonista não-seletivo de receptores de adenosina, bloqueando a ação desse neurotransmissor (FREDHOLM, 1995). A ligação da cafeína junto aos receptores de adenosina no SNC, principalmente nos subtipos A₁ e A_{2A}, pode aumentar a liberação de neurotransmissores excitatórios, diminuindo os limiares de ativação neuronal, facilitando as sinapses e aumentando consequentemente a frequência de disparos neuronais (FREDHOLM, 1999). Esse aumento da excitabilidade neuronal pode ocorrer tanto no córtex motor (CERQUEIRA *et al.*, 2006), quanto na medula espinhal (WALTON; KALMAR; CAFARELLI, 2003), e possivelmente exerce um papel na diminuição de fadiga central (DAVIS *et al.*, 2003; KALMAR; CAFARELLI, 2004; MEEUSEN; ROELANDS; SPRIET, 2013) (Figura 5).

Além do SNC, a cafeína também pode atuar como antagonista de receptores de adenosina em nervos sensitivos no sistema nervoso periférico, promovendo um efeito antinociceptivo (SAWYNOK; YAKSH, 1993). A ativação dos receptores A_{2A} e A_{2B} pela adenosina no corno dorsal da medula espinhal estimula a atividade da enzima adenilato ciclase, que promove um aumento dos níveis de AMP cíclico em terminais sinápticos dos nervos sensoriais aferentes, resultando em aumento da nocicepção (SAWYNOK, 2016). Dessa forma, o antagonismo dos receptores de adenosina da classe A₂ é, provavelmente, o principal mecanismo pelo qual a cafeína possui um efeito antinociceptivo (SCOTT *et al.*, 2017). Por esse motivo, é possível observar a utilização da cafeína em diversos medicamentos analgésicos, normalmente em uma dose de 65 miligramas, atuando como um agente potencializador do constituinte analgésico primário (SAWYNOK, 2011). O efeito analgésico da cafeína também é notável durante o exercício, visto que alguns estudos observaram uma redução na dor muscular localizada durante exercícios aeróbios de carga constante, quando a ingestão de cafeína foi feita antes do início do experimento (BLACK *et al.*, 2015; GLIOTTONI, 2009; MOTL *et al.*, 2006; O'CONNOR *et al.*, 2004) (Figura 5). Outro mecanismo de ação que possivelmente contribui para essa diminuição observada na dor muscular durante o exercício com cafeína é o aumento dos níveis de β -endorfina (LAURENT *et al.*, 2000), um hormônio peptídeo opióide endógeno secretado pela glândula hipófise anterior que potencializa o mecanismo de inibição descendente da dor (HALL, 2011). O

aumento da concentração plasmática de β -endorfina provavelmente se deve ao aumento da liberação de do fator liberador de corticotropina do hipotálamo, o que, por sua vez, aumenta a liberação de pró-opiomelanocortina (POMC), resultando em aumento da liberação de β -endorfina (LAURENT *et al.*, 2000). Esse aumento na liberação da β -endorfina promovido pela cafeína também pode explicar a maior sensação de prazer e satisfação em realizar o exercício (ALI *et al.*, 2015; SCHRADER *et al.*, 2014; SCHUBERT 2014).

A cafeína também pode ter um efeito direto no músculo esquelético. Por exemplo, uma menor $[K^+]$ intersticial em jovens saudáveis foi observada logo após séries de extensão unilateral de joelho em um ergômetro adaptado, com ingestão prévia de cafeína (dose de 6 miligrama por quilograma de massa corporal) uma hora antes do início do experimento (MOHR *et al.*, 2011). Essa diminuição do acúmulo de K^+ no meio extracelular pode ser explicada por um aumento da atividade da bomba de Na^+ e K^+ promovido pela cafeína (MAGKOS *et al.*, 2005), e possivelmente contribui para um aumento da resistência à fadiga (MOHR *et al.*, 2011). Além disso, estudos sugerem que a cafeína pode potencializar a liberação de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático (ALLEN; WESTERBLAD, 1995; TARNOPOLSKY; CUPIDO, 2000; WEBER; HERZ, 1968) via interação direta com os receptores de rianodina (PENNER *et al.*, 1989) (Figura 5). Alguns estudos têm questionado esse efeito da cafeína, justificando que apenas com ingestão de doses muito altas de cafeína, que seriam tóxicas para humanos, seria possível promover um aumento da liberação de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático que fosse suficientemente capaz de aumentar a contratilidade muscular (JAMES *et al.*, 2004; NEYROUD *et al.*, 2019). No entanto, outros estudos que examinam o efeito direto de concentrações de até 70 micromoles por litro de cafeína, consideradas não tóxicas para humanos e possíveis de serem atingidas após a ingestão de doses recomendadas de cafeína (6 miligramas por quilograma de massa corporal), em fibras isoladas do músculo esquelético em roedores, demonstraram uma melhora significativa na produção de força muscular (TALLIS *et al.*, 2012; TALLIS *et al.*, 2013). Além disso, outro estudo demonstrou que a cafeína (dose de 6 miligramas por quilograma de massa corporal) potencializou a força de contração muscular dos músculos dorsiflexores durante o minuto final de um protocolo de estimulação tetânica de 20 hertz no nervo fibular comum, o que não foi observado na frequência de 40 hertz. Esse achado sugere que cafeína teve um efeito diretamente no músculo esquelético, provavelmente aumentando a liberação

de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático (TARNOPOLSKY; CUPIDO, 2000). O efeito intramuscular da cafeína tem sido considerado como um dos principais mecanismos subjacentes à redução do desenvolvimento de fadiga periférica (CRISTINA-SOUZA *et al.*, 2022; MEYERS; CAFARELLI, 2005).

Um efeito sistêmico importante da cafeína é a modulação do metabolismo lipídico (BARCELOS *et al.*, 2020) (Figura 5). A cafeína e seus metabólitos podem desencadear uma inibição das enzimas fosfodiesterases, que são responsáveis pela quebra de uma ligação fosfodiéster principalmente no AMP cíclico, que atua como um importante segundo mensageiro intracelular (UKENA; SCHUDT; SYBRECHT, 1993). A inibição da fosfodiesterase exercida pela cafeína resulta em um acúmulo de AMP cíclico, sinalizando para um aumento da lipólise, que consiste na quebra de triglicerídeos em glicerol e ácidos graxos livres no tecido adiposo (UKENA; SCHUDT; SYBRECHT, 1993). Além disso, a cafeína também pode modular o metabolismo lipídico por meio de um aumento na atividade da subdivisão simpática do sistema nervoso autônomo (BARCELOS *et al.*, 2020). Especificamente, a cafeína potencializa a liberação de catecolaminas no eixo simpatoadrenal (isto é, adrenalina e noradrenalina) durante o exercício (JACKMAN *et al.*, 1996; VAN-SOEREN; GRAHAM, 1998). As catecolaminas atuam em receptores β_3 -adrenérgicos no tecido adiposo, promovendo um aumento na atividade da enzima adenilato ciclase, e consequentemente no AMP cíclico, desencadeando uma sinalização intracelular para a lipólise (HALL, 2011).

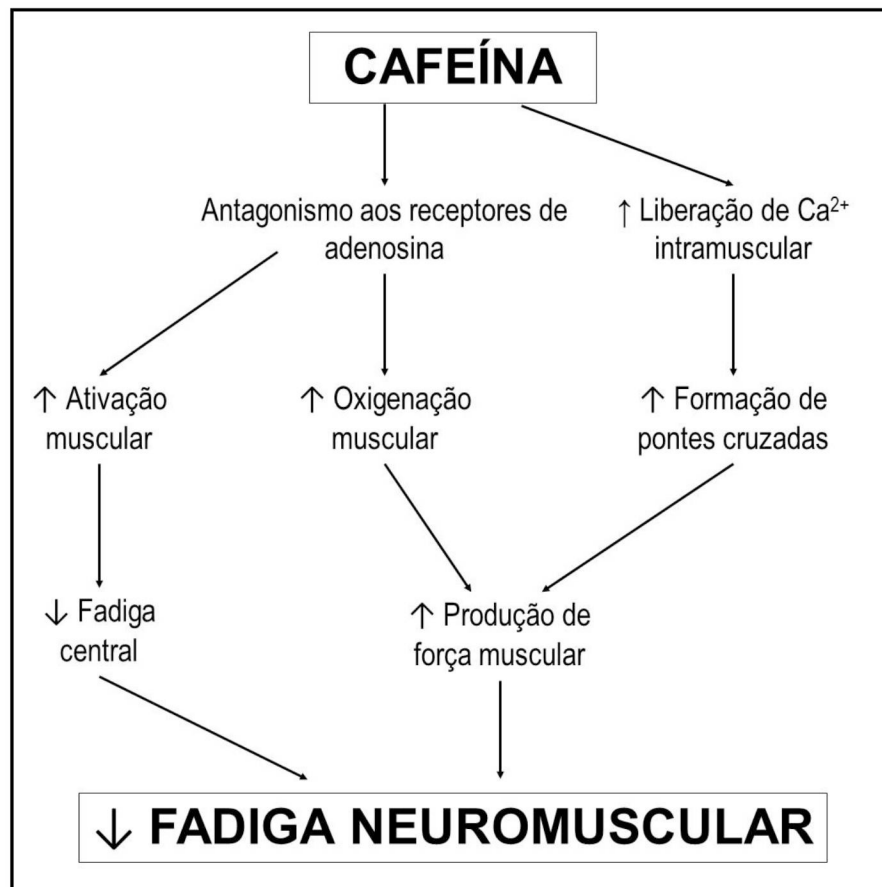
O efeito da cafeína no componente simpático do sistema nervoso autônomo também pode promover um aumento na FC (TURNBULL *et al.*, 2017) (Figura 5). No coração humano, as catecolaminas atuam em receptores β_1 -adrenérgicos no nodo sinoatrial, promovendo um aumento do fluxo iônico de Na^+ e K^+ pelos canais If e de Ca^{2+} pelos canais de Ca^{2+} . Como consequência, o fluxo acelerado de cátions aumenta a taxa de despolarização da membrana celular, fazendo a célula atingir mais rapidamente o limiar do potencial de ação. Dessa maneira, a taxa de disparos de potenciais de ação aumenta, acelerando a FC (SILVERTHORN, 2010). Portanto, o aumento nos níveis de catecolaminas circulantes promovido pela cafeína pode aumentar a FC tanto em condição de repouso (TURNBULL *et al.*, 2017), quanto em exercício (BELL; MC-LELLAN, 2002; BUNSAWAT *et al.*, 2015; HADJICHARALAMBOUS *et al.*, 2006). Um possível aumento da FC durante o exercício com a ingestão de cafeína seria interessante em pacientes com FM, pois

poderia atenuar a hiporreatividade do sistema nervoso simpático observada na FM (veja os detalhes na subseção 2.4.2).

Um último efeito interessante da cafeína que merece destaque é o aumento da SmO_2 durante o exercício. Esse efeito foi demonstrado em homens jovens aparentemente saudáveis durante um teste incremental máximo realizado na esteira ergométrica (RUÍZ-MORENO *et al.*, 2020). Embora ainda não se tenha conhecimento suficiente para detalhar os mecanismos subjacentes ao aumento na SmO_2 com cafeína, acredita-se que seja consequência de uma redistribuição do fluxo sanguíneo de músculos inativos para músculos ativos durante o exercício (LIMA-SILVA *et al.*, 2021). Essa redistribuição se deve ao bloqueio da vasodilatação induzida pela adenosina nos vasos sanguíneos das regiões inativas durante o exercício promovida pela cafeína. Além disso, a cafeína também aumenta a concentração plasmática de angiotensina II, promovendo vasoconstrição e diminuindo o fluxo sanguíneo em regiões inativas do corpo durante o exercício (DANIELS *et al.*, 1998). Em conjunto, esses dois mecanismos de ação associados à cafeína resultariam em um aumento do fluxo sanguíneo em regiões mais ativas durante o exercício, aumentando a entrega de O_2 aos músculos ativos, e consequentemente a SmO_2 .

Um esquema resumindo os principais efeitos fisiológicos da cafeína que potencialmente reduzem o desenvolvimento de fadiga neuromuscular durante o exercício na FM está apresentado em na figura 6.

FIGURA 6 – POTENCIAIS EFEITOS DA CAFEÍNA NA REDUÇÃO DA FADIGA NEUROMUSCULAR NA FIBROMIALGIA.



Fonte: O autor (2024).

2.10 Considerações finais sobre a revisão

A partir da presente revisão, destaca-se que um desenvolvimento elevado de fadiga neuromuscular é comumente observado durante o exercício na FM, assim como diversas alterações perceptivas durante e após o exercício. Os mecanismos subjacentes ao aumento da fadiga neuromuscular na FM têm sido pouco estudados, principalmente em exercícios cíclicos generalizados. Destaca-se também que a cafeína apresenta mecanismos de ação em muitos sistemas fisiológicos afetados pela FM, e que podem estar associados ao aumento da fadiga neuromuscular e às alterações perceptivas nessa população. Portanto, a cafeína poderia retardar o desenvolvimento da fadiga neuromuscular na FM, independente da causa primária dessa fadiga, e também melhorar a experiência de pacientes com FM ao realizarem o exercício.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 PARTICIPANTES

Inicialmente, foi realizado um cálculo amostral para verificar o número total de mulheres necessário. Como nenhum estudo anterior investigou a interação potencial entre FM e cafeína na fadiga neuromuscular durante um exercício de ciclismo, inicialmente foi conduzido um estudo piloto para estimar o tamanho da amostra necessário. Para isso, quatro mulheres com FM e quatro mulheres CON participaram deste estudo piloto, e realizaram os ensaios experimentais após ingestão de placebo e cafeína. A partir desses dados, foi obtido um η^2 ao quadrado de 0,167 para a interação grupo (FM e CON) vs. tempo (pré, 15 e 30 minutos de exercício) vs. condição (placebo e cafeína) para fadiga neuromuscular. Usando um η^2 de 0,167, um poder de 0,80 e um α de 0,05, o número necessário de participantes no presente estudo foi estimado em 10 em cada grupo (software G*power 3.1, Universidade de Kiel, Kiel, Alemanha). Assim, participaram deste estudo 10 mulheres com diagnóstico clínico de FM, de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (WOLFE *et al.*, 1990; WOLFE *et al.*, 2010), e 10 mulheres CON.

As mulheres com FM foram recrutadas no ambulatório de reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), enquanto as mulheres CON foram recrutadas na comunidade universitária. As participantes foram consideradas elegíveis para participação na pesquisa se não apresentassem quaisquer anomalias cardiovasculares (arritmias e insuficiência cardíaca), ou lesões articulares ou ósseas, não fossem usuários atuais de tabaco e não estivessem grávidas. A coleta de dados foi realizada no período de fevereiro de 2022 a janeiro de 2023 no HC-UFPR. Além disso, todas as participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE 1) antes de iniciar os procedimentos do estudo, o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Paraná (protocolo de aprovação número 5.091.561; APÊNDICE 2). O protocolo do estudo foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (identificador RBR-9n9yq4p).

3.2 DESENHO EXPERIMENTAL

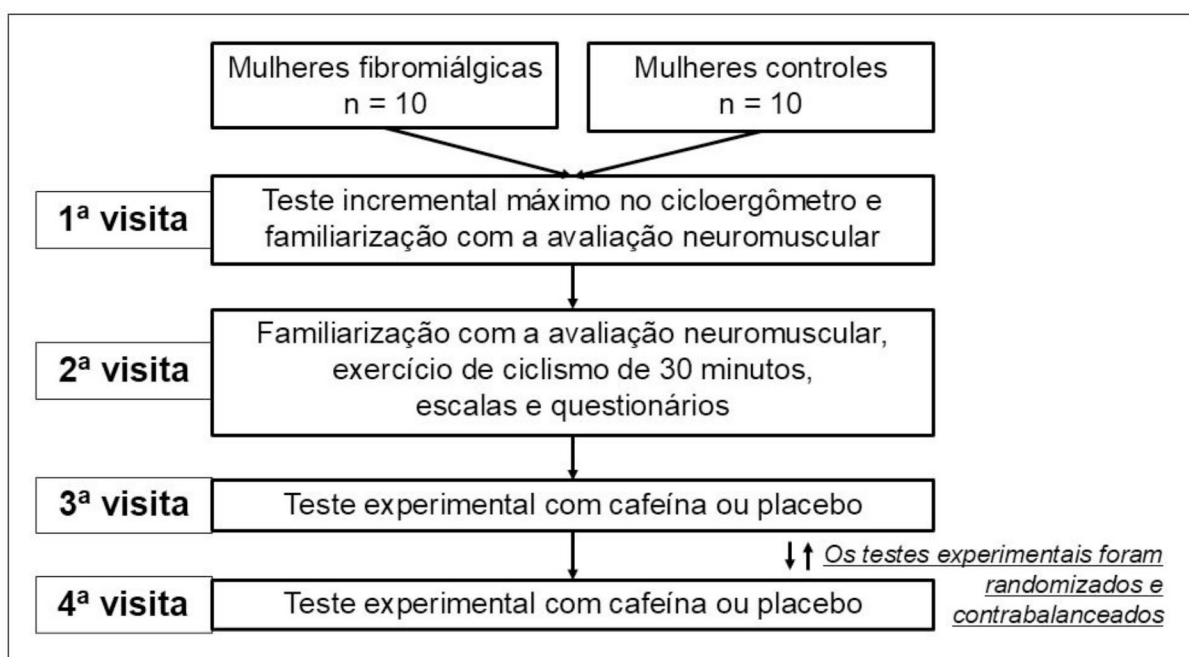
Este foi um ensaio clínico randomizado do tipo *crossover*, controlado por placebo e duplo-cego. A coleta de dados foi realizada em quatro dias não consecutivos, com um intervalo mínimo de 72 horas e máximo de sete dias entre cada visita. Todos os testes foram realizados no mesmo período do dia. No primeiro dia, as participantes fibromiálgicas foram inicialmente orientadas a responderem alguns questionários: 1) questionário revisado do impacto da FM para avaliar o nível de gravidade da FM (PAIVA *et al.*, 2014) (ANEXO 1); 2) questionário para avaliar o consumo habitual de cafeína (ANEXO 2) e; 3) questionário internacional de atividade física para a avaliação do NAF (MATSUDO *et al.*, 2001) (ANEXO 3). As participantes do grupo CON responderam apenas os questionários 2 e 3 na primeira visita. Na sequência, as participantes realizaram uma avaliação antropométrica e um teste incremental máximo em um cicloergômetro para a determinação da potência pico (PP). Trinta minutos após o teste incremental, foi realizada uma primeira familiarização com os procedimentos de mensuração da fadiga central e periférica, isto é, teste de CVIM associado a estimulação elétrica do nervo femoral.

No segundo dia de visita ao laboratório, inicialmente as participantes com FM foram convidadas a responder o questionário revisado do impacto da FM (PAIVA *et al.*, 2014). Depois, para ambos os grupos (FM e CON), uma nova familiarização com os procedimentos de mensuração da fadiga central e periférica foi realizada, seguida por uma familiarização com o exercício de carga constante. O exercício foi realizado no mesmo cicloergômetro utilizado no teste incremental, com as voluntárias pedalando em uma intensidade correspondente a 50% da PP durante 30 minutos, mantendo a cadência entre 50 e 60 rotações por minuto durante todo o teste. Além disso, as participantes também realizaram uma familiarização com todas as escalas perceptivas e questionários a serem utilizados durante os testes experimentais.

Nas duas últimas sessões, o teste de carga constante foi realizado uma hora após a ingestão de uma cápsula contendo cafeína (5 miligramas por quilograma de massa corporal) ou celulose como placebo. Essa dose de cafeína foi escolhida com base em estudos anteriores que observaram uma redução na percepção de dor e de esforço durante um exercício aeróbio realizado em carga constante após a ingestão aguda desta dose de cafeína (BLACK *et al.*, 2015; GLIOTTONI *et al.*, 2009; MOTL *et*

al., 2006; O'CONNOR *et al.*, 2004). Além disso, um estudo também observou uma redução na percepção de esforço em mulheres fibromiálgicas durante o exercício com a ingestão aguda desta dose de cafeína (SCHAMNE *et al.*, 2022). A ordem dessas duas sessões foi randomizada e contrabalanceada, de forma a evitar qualquer efeito de ordem no experimento. A randomização foi realizada por meio do site <http://www.jerrydallal.com/random/permute.htm>. Além disso, as cápsulas foram administradas de forma duplo-cega, em que o avaliador e o avaliado não tinham conhecimento sobre o conteúdo contido na cápsula. As cápsulas também foram feitas de maneira idêntica em relação à cor, formato e tamanho, para impossibilitar sua identificação, evitando assim qualquer influência por conhecimento da substância ingerida. Por fim, foi questionado a cada participante, nos dias de sessões experimentais, qual substância ela acreditava ter ingerido, dentre as opções cafeína, placebo ou “não sei”. Esse questionamento foi realizado logo após a ingestão da cápsula, 50 minutos após a ingestão (isto é, antes do início do exercício), e após a finalização do teste de carga constante. Além disso, possíveis reações adversas relacionadas à ingestão da cafeína foram questionadas às participantes 50 minutos após a ingestão da cápsula e logo após a ingestão da cápsula. Uma representação esquemática das visitas. Uma representação esquemática do desenho experimental está apresentada na Figura 7.

FIGURA 7 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO DESENHO EXPERIMENTAL.



Fonte: O autor (2024).

3.3 TESTE INCREMENTAL MÁXIMO

As participantes iniciaram o teste pedalando em uma carga de 15 watts durante um minuto, seguido por incrementos de 15 watts a cada minuto até a exaustão. As participantes foram orientadas a manterem a cadência entre 50 e 60 rotações por minuto durante todo o teste. A exaustão foi considerada quando a participante não conseguiu manter a cadência mínima estabelecida por cinco segundos, quando a cadência for reduzida abaixo da cadência mínima estabelecida por mais de três vezes consecutivas, ou quando o exercício foi interrompido espontaneamente. A todo momento, as participantes foram encorajadas verbalmente pelos avaliadores.

Durante todo o teste, ao final de cada estágio, as voluntárias reportaram a sua percepção de esforço por meio da escala de Borg (6-20) (CABRAL *et al.*, 2020) (ANEXO 4). A FC também foi monitorada continuamente durante todo o teste por meio de um monitor cardíaco portátil Polar Vantage V (Polar Electro, Kempele, Finlândia).

A PP foi considerada como a carga máxima alcançada durante o último estágio completo. Quando a etapa final estava incompleta, a PP foi calculada considerando a fração do tempo realizada no último estágio incompleto multiplicado pela taxa de incremento (isto é, 15 watts) (KUIPERS *et al.*, 2003).

3.4 TESTES EXPERIMENTAIS

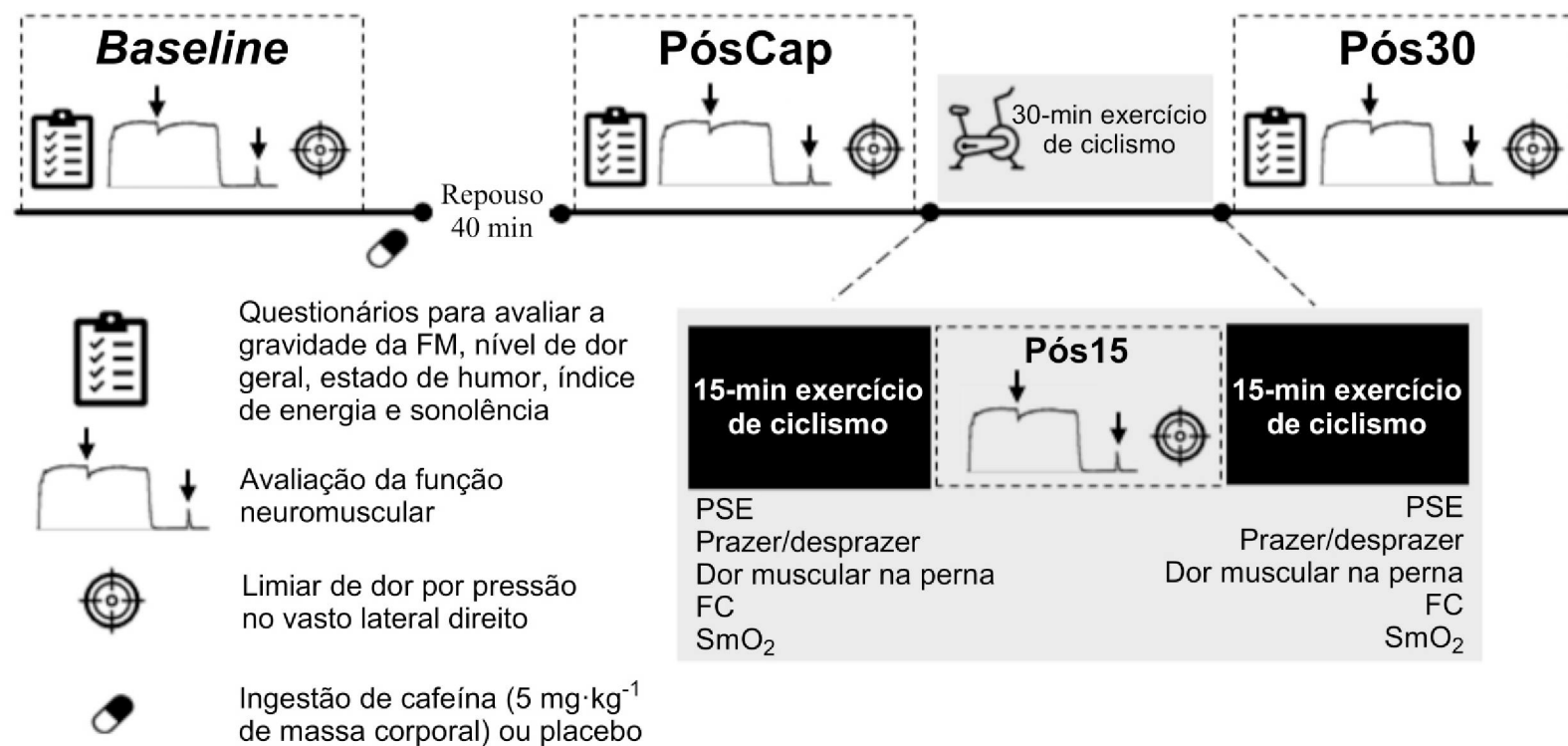
Inicialmente, logo quando chegaram ao laboratório, as participantes do grupo FM preencheram o questionário revisado do impacto da FM com o intuito de verificar a estabilidade dos sintomas (PAIVA *et al.*, 2014). Em seguida, as participantes preencheram uma série de escalas e questionários padronizados para avaliar o nível de dor generalizada, humor, índice de energia e sonolência (momento *Baseline*). Em seguida, as participantes realizaram um aquecimento que consistiu em duas contrações isométricas voluntárias do quadríceps a 60%, 70%, 80% e 100% da CVIM, com intervalos de descanso de um minuto entre as contrações. A intensidade das contrações submáximas foi definida de maneira subjetiva pela própria participante (CRISTINA-SOUZA *et al.*, 2022; TOMAZINI *et al.*, 2022; FELIPPE *et al.*, 2018). Após o aquecimento, foi realizado um teste de CVIM com

estímulos elétricos aplicados no nervo femoral, para a avaliação da função neuromuscular do quadríceps direito. Além disso, o LDP do músculo vasto lateral direito também foi avaliado (*Baseline*). Depois disso, as participantes ingeriram uma cápsula contendo cafeína ou placebo e permaneceram confortavelmente sentadas por aproximadamente 40 minutos. Posteriormente, as participantes foram questionadas sobre qual substância eles acreditavam ter ingerido. Em seguida, o nível de dor generalizada, o humor, o índice de energia, a sonolência, a função neuromuscular e o LDP foram avaliados novamente (medidas PósCap).

Após as medidas no momento PósCap, as participantes pedalarão durante 30 minutos na bicicleta a 50% do PP, mantendo a cadência entre 50 e 60 rotações por minuto durante todo o exercício. A percepção de esforço, prazer/desprazer percebido e dor muscular nas pernas foram reportadas pelas participantes a cada cinco minutos, por meio de escalas padronizadas. Além disso, a FC e a SmO₂ do vasto lateral esquerdo foram registradas continuamente durante o exercício. As medidas da função neuromuscular e do LDP foram realizadas novamente no minuto 15 e após 30 minutos de exercício (medidas Pós15 e Pós30). Além disso, o nível de dor generalizada, o humor, o índice de energia, e o nível de sonolência foram avaliados após a finalização do teste de carga constante (medidas Pós30). Como um tempo significativo foi necessário para o preenchimento desses questionários (entre 5 e 10 minutos), a avaliação da dor generalizada, humor, índice de energia e sonolência não foram realizados no momento Pós15, para evitar uma recuperação substancial da fadiga neuromuscular. Após o exercício (Pós30), as participantes também foram questionadas sobre a probabilidade de engajamento em um programa de exercícios composto por um exercício de ciclismo como o que acabaram de realizar.

Um esquema com as medidas realizadas nas sessões experimentais é apresentado na Figura 8. Os procedimentos e os equipamentos utilizados para a medida de cada variável do estudo estão detalhados nas subseções a seguir.

FIGURA 8- REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS MEDIDAS REALIZADAS NAS SESSÕES EXPERIMENTAIS.



FONTE: O autor (2024).

LEGENDA: FC: Frequência cardíaca; Pós15: Após 15 minutos de exercício; Pós30: Após 30 minutos de exercício;
PSE: Percepção subjetiva de esforço; SmO₂: Saturação muscular de oxigênio.

Ao final da participação na pesquisa, cada participante do estudo recebeu de um pesquisador da equipe um relatório com alguns dos resultados obtidos (ANEXO 5). O objetivo do relatório foi mostrar para cada participante do estudo, de maneira individual, se a ingestão de cafeína poderia ter um efeito benéfico nas medidas fisiológicas e perceptivas durante a realização do exercício.

3.4.1 Procedimentos para a avaliação neuromuscular

As participantes foram inicialmente posicionadas sentadas em uma cadeira extensora customizada com o quadril e o joelho direito em um ângulo de 120° e 90°, respectivamente. Um eletrodo catódico (eletrodo de estimulação) foi posicionado na região do triângulo femoral e um eletrodo anódico na prega glútea por uma pesquisadora auxiliar. Um eletrodo bipolar de superfície foi posicionado sobre o músculo vasto lateral direito (a 2/3 do comprimento do músculo) e um eletrodo de referência foi posicionado sobre a tíbia para registrar o potencial de ação muscular do vasto lateral (onda-M) (HERMENS, 2000). Os eletrodos (Ambu Neuroline 715, Ballerup, Dinamarca) foram fixados nessas regiões após uma raspagem e limpeza da pele realizada com álcool isopropílico 70%, para reduzir a impedância para <10 quiloohms.

A intensidade da estimulação utilizada na avaliação da função neuromuscular foi determinada a partir da aplicação de estímulos elétricos progressivos no nervo femoral, com a utilização de um estimulador elétrico (Neuro-TES, Neurosoft, Ivanovo, Rússia). A intensidade de estimulação na primeira tentativa foi fixada em 15 miliamperes, com incrementos de cinco miliamperes a cada 30 segundos até que fosse observado um platô na onda-M e no torque de contração do quadríceps. A onda-M foi registrada com uma taxa de amostragem de 20 quilohertz usando um aparelho de eletromiografia (Neuro-MEP Micro; Neurosoft, Ivanovo, Rússia). A força muscular foi registrada com taxa de amostragem de dois quilohertz, por meio de uma célula de carga (EMG System, São José dos Campos, Brasil) presa a um manguito ancorado acima do tornozelo direito, na região do maléolo. O torque de extensão do joelho foi calculado multiplicando a força pela distância entre o ponto médio do manguito e o côndilo lateral do fêmur (RAFFALT *et al.*, 2023). Posteriormente, foram acrescentados 20% na amperagem referente à identificação do platô para garantir que o estímulo elétrico fosse supramáximo durante o protocolo de

avaliação neuromuscular (149 ± 35 miliamperes) (MILLET *et al.*, 2012). A posição dos eletrodos foi marcada com uma caneta para garantir o posicionamento idêntico dos eletrodos nas duas sessões experimentais.

Para avaliação da função neuromuscular, as participantes realizaram uma CVIM de cinco segundos. Elas foram instruídas a atingir o nível máximo de torque e mantê-lo por cinco segundos, enquanto recebiam feedback visual e incentivo verbal da equipe de pesquisa. O primeiro estímulo elétrico foi aplicado assim que o platô de torque foi atingido (torque sobreposto). O segundo estímulo foi aplicado assim que as participantes relaxaram completamente o quadríceps após a CVIM (torque evocado potencializado do quadríceps, Q_{tw-pot}). Esse procedimento foi realizado duas vezes em cada momento da avaliação da função neuromuscular (ou seja, *Baseline*, PósCap, Pós15 e Pós30), com intervalo de descanso de um minuto entre cada CVIM. Nos momentos Pós15 e Pós30, a primeira CVIM foi realizada um minuto após o término do exercício.

A CVIM de cada contração foi considerada como o torque médio durante os 250 milissegundos no momento de pico do torque (THOMAS *et al.*, 2016). O Q_{tw-pot} foi considerado como o pico de torque evocado pelo estímulo elétrico após a CVIM. A amplitude pico a pico da onda-M também foi obtida por meio do estímulo aplicado após a CVIM (MILLET *et al.*, 2012). Uma versão modificada da equação original para determinação do AV foi utilizada para ajustar os casos em que o estímulo sobreposto não foi aplicado no instante do platô de torque (STROJNIK; KOMI, 1998):

$$(1) \text{ AV (\%)} = [1 - [\text{torque sobreposto} \times (T_{stim}/CVIM)] / Q_{tw-pot}] \times 100$$

onde o torque sobreposto é a magnitude do aumento no torque evocado pelo estímulo elétrico aplicado durante a CVIM, T_{stim} é o nível de torque imediatamente antes do estímulo, CVIM é o nível de torque máximo atingido, e Q_{tw-pot} é o torque evocado potencializado do quadríceps.

3.4.1.1 Quantificação da fadiga neuromuscular, central e periférica

A média das duas tentativas em cada ponto de tempo para CVIM, AV, Q_{tw-pot} e Onda-M (isto é, *Baseline*, PósCap, Pós15 e Pós30) foi usada para quantificar o

desenvolvimento da fadiga neuromuscular e seus determinantes centrais e periféricos (MILLET *et al.*, 2012). O desenvolvimento da fadiga neuromuscular foi medido por meio de alterações ao longo do tempo na CVIM. A fadiga central e periférica foi medida por meio de mudanças ao longo do tempo no AV e no Q_{tw-pot} , respectivamente. As mudanças ao longo do tempo na amplitude pico a pico da onda-M foram assumidas como mudanças na excitabilidade da membrana muscular (RODRIGUES-FALCES; PLACE, 2018).

3.4.2 Avaliação da frequência cardíaca e da saturação muscular de oxigênio

A FC foi monitorada continuamente durante todo o exercício de carga constante (30 minutos) por meio de um monitor cardíaco portátil. Além disso, a SmO_2 também foi monitorada continuamente ao longo do exercício por meio do método de espectroscopia no infravermelho próximo (*near infrared spectroscopy*, *NIRS*) (equipamento Moxy Monitor, Fortiori Design LLC, Minnesota, EUA). O equipamento foi posicionado e mantido durante todo o exercício sobre o músculo vasto lateral do quadríceps esquerdo, entre o epicôndilo lateral e o trocânter do fêmur. As médias da FC e SmO_2 foram calculadas em janelas de tempo não sobrepostas de um minuto, e representadas a cada três minutos durante o exercício.

3.4.3 Avaliação das respostas perceptivas ao exercício

As participantes foram orientadas a quantificar as suas respostas perceptivas (esforço, prazer/desprazer e dor muscular na coxa) durante o exercício a cada cinco minutos. A percepção de esforço foi avaliada por meio da escala de Borg, constituída por 15 números, os quais variam de 6 (nenhum esforço) a 20 (máximo esforço) (CABRAL *et al.*, 2020). A sensação de prazer ou desconforto em realizar o exercício foi mensurada por meio da escala *Feeling Scale* (11 números e 7 descritores) (HARDY; REJESKI, 1989) (ANEXO 6). Além disso, a percepção de dor muscular induzida pelo exercício (dor nas pernas) foi quantificada por meio da escala *Muscle Pain Rating*, composta por doze números (0, ½, 1-10), dos quais nove números contêm descritores de dor (0 = sem dor, 10 = extremamente doloroso) (COOK *et al.*, 1997) (ANEXO 7).

3.4.4 Avaliação do limiar de dor por pressão e dor generalizada

O LDP foi avaliado por meio de um algômetro (modelo EMG800C-A30, EMG System, São José dos Campos, Brasil) em quatro momentos: *Baseline*, PósCap, Pós15 e Pós30. Para a avaliação do LDP, as participantes permaneceram sentadas em uma posição relaxada com seu quadril e joelho fletidos em um ângulo aproximado de 90° (BLACK *et al.*, 2016). O equipamento foi posicionado perpendicularmente à pele da participante, e uma pressão foi gradualmente aplicada a uma taxa aproximada de um quilograma por segundo até que a participante reportasse a primeira sensação de dor, sendo este ponto considerado o LDP. A medida foi realizada duas vezes no músculo vasto lateral da coxa direita, com um intervalo de 30 segundos entre cada medida. A média das duas medidas realizadas foi calculada e considerada para a análise (BLACK *et al.*, 2016).

A versão curta do questionário de dor de McGill (ANEXO 8) foi utilizada para avaliar o estado clínico geral da dor generalizada das participantes em cada sessão experimental nos momentos *Baseline*, PósCap e Pós30. Esse questionário é composto por 15 descritores de dor com escala de intensidade de 0 (nenhum) a 3 (severo) (MELZAK, 1987). A pontuação total de dor foi obtida somando as pontuações reportadas em cada descritor.

3.4.5 Avaliação do perfil do estado de humor, índice de energia e nível de sonolência

A escala de humor de Brunel (ANEXO 9) foi usada para avaliar as mudanças no perfil do estado humor nos momentos *Baseline*, PósCap e Pós30 (ROHLFS *et al.*, 2008). A escala é composta por um total de 24 adjetivos divididos em seis subescalas de humor (tensão/ansiedade, depressão/desânimo, raiva/hostilidade, vigor/atividade, fadiga/inércia e confusão mental/perplexidade). Foi solicitado às participantes para selecionar quão bem cada adjetivo da escala descrevia a maneira como elas se sentiam naquele momento, usando uma escala de 5 pontos (0 a 4) que varia de “nada” para “muitíssimo”. O índice de energia foi calculado subtraindo os valores do fator vigor/atividade e fadiga/inércia (AUBRY *et al.*, 2014).

Tendo em vista que problemas com o sono são comuns entre pacientes fibromiálgicos, o nível de sonolência foi avaliado nas sessões experimentais em três momentos (*Baseline*, PósCap e Pós30) para verificar o efeito do suplemento e do

tempo de sessão sobre o nível de sonolência das participantes. Para isso, foi utilizado a escala de sonolência de *Stanford* (HODDES, DEMENT, ZARCON, 1973) (ANEXO 10). Essa escala é composta por 7 números, os quais apresentam descritores do grau de sonolência de 1 (alerta, bem-disposto) à 7 (na iminência do sono). Foi solicitado às participantes para que selecionasse qual dos sete níveis representava melhor a sua percepção do nível de sonolência no momento perguntado.

3.4.6 Avaliação da chance de aderência ao exercício

Por fim, ao final de cada sessão experimental também foi questionado qual era a possibilidade de aderência das pacientes fibromiálgicas ao exercício físico. Para isso, foi questionado, utilizando uma escala visual numérica de 0 a 10 (0 = nenhuma chance; 10 = total chance), qual a chance de elas realizarem o mesmo exercício no cicloergômetro (sem a avaliação neuromuscular e do LDP) em uma frequência de três vezes por semana (ANEXO 11).

3.4.7 Desfechos primário e secundário

As variáveis associadas à fadiga neuromuscular (CVIM, AV, Q_{tw-pot} , e Onda-M) foram considerados como desfecho primário no presente estudo. A FC, SmO_2 , percepção de esforço, prazer/desprazer, dor muscular nas pernas, LDP, dor generalizada, estado de humor, índice de energia, sonolência e chance de aderência ao exercício foram considerados como desfechos secundários.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são relatados como média $\pm$ desvio padrão. O teste t independente foi utilizado para comparar as principais características gerais entre os grupos FM e CON. O escore total do FIQR no grupo FM foi comparado entre as condições cafeína e placebo por meio de um teste t pareado. O sucesso do procedimento de cegamento das cápsulas foi verificado por meio do teste qui-quadrado (χ^2). Os parâmetros neuromusculares (CVIM, AV, Q_{tw-pot} e onda-M), FC, SmO_2 , percepção de esforço, percepção de prazer/desprazer, percepção de dor nas pernas, LDP, nível

de dor generalizada, estado de humor, índice de energia e nível de sonolência foram comparados usando ANOVA *two-way* mista (grupos [FM e CON] x condições [caféina e placebo] x momentos [*Baseline*, PósCap, Pós15 e Pós30]). A chance em aderir ao exercício no cicloergômetro, questionada ao final das sessões experimentais, foi analisada por meio do teste ANOVA *two-way* (grupos [FM e CON] x condições [caféina e placebo]). Em todos os testes envolvendo ANOVA, a esfericidade dos dados foi verificada por meio do teste de *Mauchly*, e a correção de *Greenhouse-Geisser* foi aplicada quando a esfericidade foi violada. O eta parcial ao quadrado (η^2) também foi calculado para os efeitos principais de grupo, condição ou tempo, e interações da ANOVA. Quando efeitos principais ou interações foram detectados, as comparações em pares foram realizadas usando o teste *post hoc* de Tukey HSD. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas utilizando o software estatístico gratuito Jamovi (versão 2.3, <https://www.jamovi.org>).

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Os grupos FM e CON foram semelhantes em relação à idade, características antropométricas, NAF e nível de aptidão física (Tabela 1). As mulheres do grupo FM apresentaram um tempo médio de diagnóstico da síndrome de 8 ± 4 anos. Além disso, algumas pacientes com FM apresentavam algumas comorbidades e estavam em tratamento farmacológico (Tabela 1).

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DAS PARTICIPANTES DO GRUPO CONTROLE (CON) E FIBROMIALGIA (FM).

	CON (n = 10)	FM (n = 10)	Valor de p
Idade (anos)	48 ± 6	47 ± 9	0,610
Estatura (cm)	160 ± 9	160 ± 11	0,905
Massa corporal (kg)	65 ± 8	67 ± 13	0,725
Índice de massa corporal (kg.m ⁻²)	25 ± 4	26 ± 4	0,759
Tempo de diagnóstico (anos)	NA	8 ± 4	NA
NAF (MET-min. semana ⁻¹)	2519 ± 2470	2489 ± 2099	0,975
Consumo habitual de cafeína (mg.dia ⁻¹)	286 ± 117	322 ± 203	0,634
Potência pico (watts)	142 ± 15	123 ± 30	0,097
Frequência cardíaca pico (bpm)	161 ± 13	146 ± 17	0,051
Percepção de esforço pico (u.a)	19 ± 1	19 ± 2	0,684
<i>Comorbidades, n (%)</i>			
Artrite Reumatoide	0 (0)	2 (20)	NA
Esclerodermia	0 (0)	2 (20)	NA
Hipertensão arterial	0 (0)	3 (30)	NA
Diabetes Mellitus	0 (0)	2 (20)	NA
Dislipidemia	0 (0)	1 (10)	NA
<i>Tratamento farmacológico, n (%)</i>			
Anticonvulsivos	0 (0)	6 (60)	NA
Antidepressivos	0 (0)	5 (50)	NA
Analgésicos	0 (0)	3 (30)	NA
Anti-hipertensivos	0 (0)	3 (30)	NA
Biguanidas	0 (0)	1 (10)	NA
Estatinas	0 (0)	1 (10)	NA

Fonte: O autor (2024).

LEGENDA: NA: não se aplica; NAF: Nível de atividade física.

O escore total do FIQR verificado no início de cada sessão não diferiu ($p = 0,428$) entre as condições placebo (52 ± 22 unidades arbitrárias) e cafeína (48 ± 18 unidades arbitrárias), indicando que, antes do exercício, as pacientes com FM apresentavam gravidade semelhante dos sintomas de FM nas sessões placebo e cafeína. As participantes identificaram corretamente a cápsula que ingeriram em apenas em 44% dos casos, o que não difere dos resultados esperados pelo acaso ($\chi^2 = 1,250$, $p = 0,264$). Isso indica que os procedimentos de cegamento foram realizados de maneira bem-sucedida. Além disso, as sessões de teste placebo e cafeína foram realizados em temperaturas (placebo: $21,8 \pm 1,8$ °C e cafeína: $22,2 \pm 1,3$ °C; $p = 0,242$) e níveis de umidade (placebo: $66,4 \pm 8,8\%$ e cafeína: $63,6 \pm 8,7\%$; $p = 0,355$) semelhantes.

4.2 FADIGA NEUROMUSCULAR, CENTRAL E PERIFÉRICA

A Tabela 2 apresenta os valores absolutos da função neuromuscular no *Baseline*, PósCap, Pós15 e Pós30 durante o exercício de carga constante.

TABELA 2 – PARÂMETROS DA FUNÇÃO NEUROMUSCULAR NO MOMENTO *BASELINE*, PÓS-SUPLEMENTAÇÃO (PósCap), E APÓS 15 (Post15) E 30 (Post30) MINUTOS DE EXERCÍCIO NOS GRUPOS CONTROLE (CON) E FIBROMIALGIA (FM).

<i>Variável</i>	CON (n = 10)								FM (n = 10)							
	Placebo				Cafeína				Placebo				Cafeína			
	<i>Baseline</i>	PósCap	Post15	Pós30	<i>Baseline</i>	PósCap	Pós15	Pós30	<i>Baseline</i>	PósCap	Pós15	Pós30	<i>Baseline</i>	PósCap	Pós15	Pós30
CVIM (Nm)	70 ± 22	69 ± 22	62 ± 19 ^{b,d,e}	64 ± 18 ^{b,d,e}	71 ± 20	76 ± 22	69 ± 19 ^{b,e}	69 ± 19 ^{b,e}	76 ± 28	71 ± 27 ^d	66 ± 24 ^{a,d,e}	63 ± 27 ^{a,b,c,d,e}	73 ± 22	73 ± 24	70 ± 24 ^{a,e}	64 ± 23 ^{a,b,c,e}
AV (%)	89 ± 6	91 ± 5	89 ± 4	89 ± 4	90 ± 6	93 ± 3 ^a	92 ± 5	91 ± 4	87 ± 7	86 ± 8	82 ± 8	82 ± 10 ^{a,b}	89 ± 6	88 ± 6	87 ± 7	87 ± 10 ^{a,b}
Q _{tw-pot} (Nm)	31 ± 7	32 ± 9	25 ± 9 ^{a,b}	26 ± 7 ^{a,b}	33 ± 12	33 ± 12	28 ± 9 ^{a,b}	28 ± 11 ^{a,b}	35 ± 11	34 ± 10	27 ± 8 ^{a,b}	26 ± 8 ^{a,b}	34 ± 9	34 ± 11	29 ± 11 ^{a,b}	27 ± 12 ^{a,b}
Onda-M (mV)	12 ± 2	12 ± 2	12 ± 3	12 ± 3	12 ± 3	11 ± 3	12 ± 4	12 ± 3	11 ± 3	11 ± 3	11 ± 4	11 ± 4	12 ± 3	11 ± 3	12 ± 4	11 ± 4

Fonte: O autor (2024).

LEGENDA: CVIM: contração voluntária isométrica máxima; AV: ativação voluntária; Q_{tw-pot}: torque evocado potencializado do quadríceps; Onda-M: componente de potencial de ação muscular.

a Significativamente diferente em comparação ao *Baseline* no mesmo grupo e condição (p < 0.05).

b Significativamente diferente em comparação ao PósCap no mesmo grupo e condição (p < 0.05).

c Significativamente diferente em comparação ao Pós15 no mesmo grupo e condição (p < 0.05).

d Significativamente diferente em comparação ao *Baseline* na mesma condição, independente do grupo (p < 0.05).

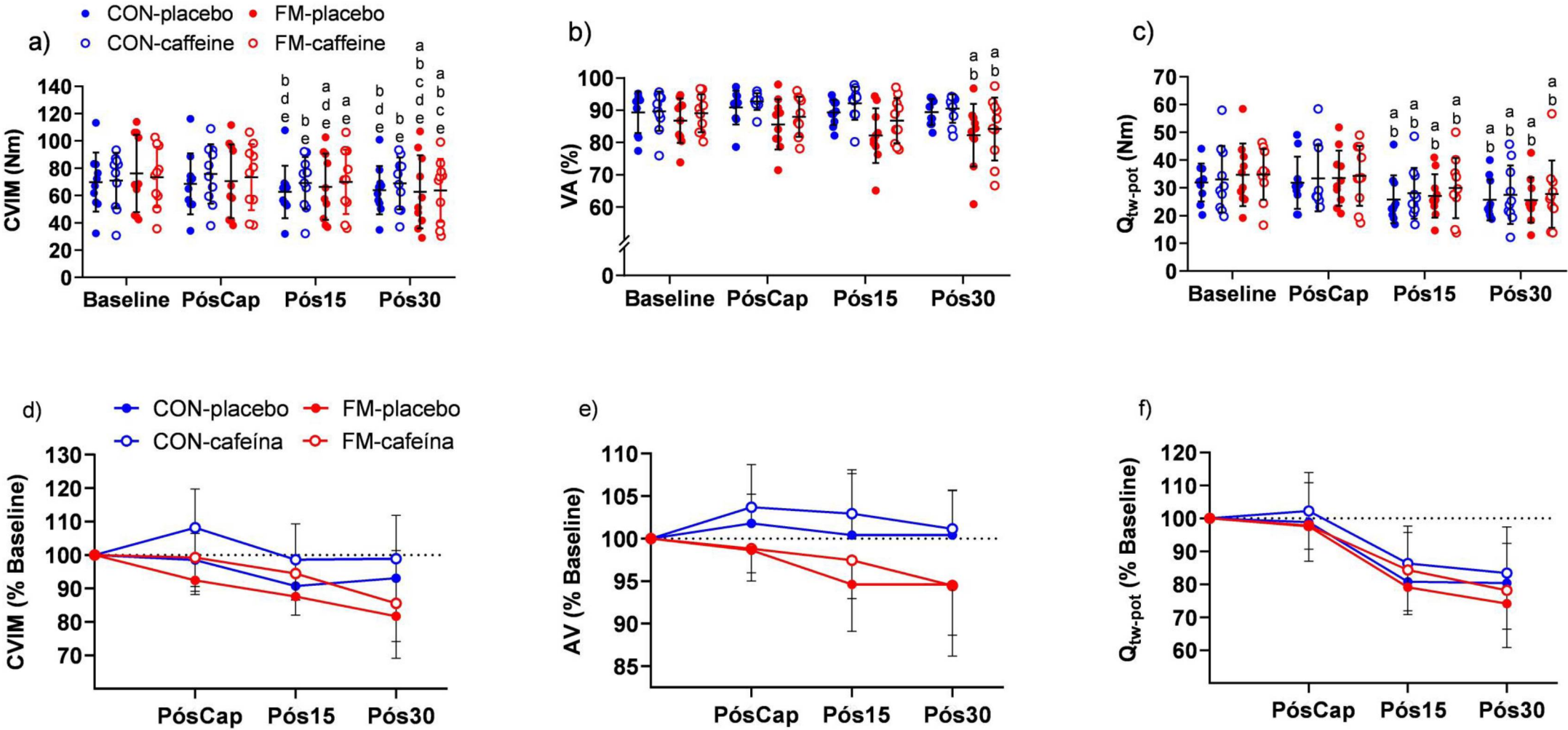
e Significativamente diferente em comparação ao PósCap na mesma condição, independente do grupo (p < 0.05).

Para a CVIM, houve uma interação tempo vs. grupo ($F_{(3,54)} = 4,31$, $p = 0,008$, $\eta^2 = 0,19$) para CVIM (Tabela 2 e Figura 9a). No grupo CON, a CVIM reduziu do PósCap para o Pós15 ($p = 0,005$) e Pós30 ($p = 0,048$). No grupo FM, entretanto, a CVIM diminuiu do *Baseline* ao Pós15 ($p = 0,013$) e Pós30 ($p < 0,001$), com redução adicional do Pós15 ao Pós 30 ($p = 0,008$). Além disso, a CVIM foi menor no Pós30 do que no PósCap no grupo FM ($p = 0,001$). Houve também uma interação tempo vs. condição ($F_{(1,18)} = 5,48$, $p = 0,002$, $\eta^2 = 0,23$) para CVIM. Na condição placebo, a CVIM diminuiu do *Baseline* e do PostCap para o Pós15 ($p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente) e Pós30 ($p = 0,004$ e $p = 0,004$, respectivamente), permanecendo inalterada do Pós15 para o Pós30 ($p = 0,968$). Na condição cafeína, a CVIM reduziu do PósCap para o Pós15 ($p = 0,011$) e Pós30 ($p < 0,001$), permanecendo inalterada do Pós15 para o Pós30 ($p = 0,110$).

Para a AV, houve uma interação tempo vs. grupo ($F_{(3,54)} = 5,26$, $p = 0,003$, $\eta^2 = 0,23$) (Tabela 2 e Figura 9b). No grupo CON, a AV não se alterou com o exercício ($p > 0,05$). No grupo FM, entretanto, a AV reduziu do valor *Baseline* e PósCap para o Pós30 ($p = 0,020$ e $p = 0,010$, respectivamente). Houve também um efeito principal de condição ($F_{(1,18)} = 8,14$, $p = 0,011$, $\eta^2 = 0,31$) para a AV, com valores de AV mais elevados na condição cafeína do que na condição placebo (Tabela 2 e Figura 9b).

Houve apenas um efeito principal de tempo ($F_{(3,54)} = 69,43$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,79$) para a Q_{tw-pot} (Tabela 2 e Figura 9c), com a Q_{tw-pot} reduzindo do *Baseline* e PósCap para o Pós15 e Pós30 ($p < 0,001$), independente do grupo ou da condição. Para a onda-M, a ANOVA não detectou efeitos principais ou interações ($p > 0,05$) (Tabela 2).

FIGURA 9 – MÉDIA, DESVIO PADRÃO, E DADOS INDIVIDUAIS DA (A) CONTRAÇÃO VOLUNTÁRIA ISOMÉTRICA MÁXIMA (CVIM), (B) ATIVAÇÃO VOLUNTÁRIA (AV), e (C) PICO DE TORQUE EVOCAO POTENCIALIZADO (Q_{tw-pot}) NOS GRUPOS CONTROLE (CON) E FIBROMIALGIA (FM) APÓS A INGESTÃO DE PLACEBO OU CAFEÍNA. A MÉDIA E O DESVIO PADRÃO DAS MUDANÇAS RELATIVAS AO BASELINE PARA A CVIM, AV E Q_{tw-pot} TAMBÉM SÃO MOSTRADAS NOS PAINÉIS D, E, e F, RESPECTIVAMENTE..



FONTE: O autor (2024).

LEGENDA: PósCap: após a ingestão da cápsula; Pós15: após 15 minutos de exercício; Pós30: após 30 minutos de exercício.

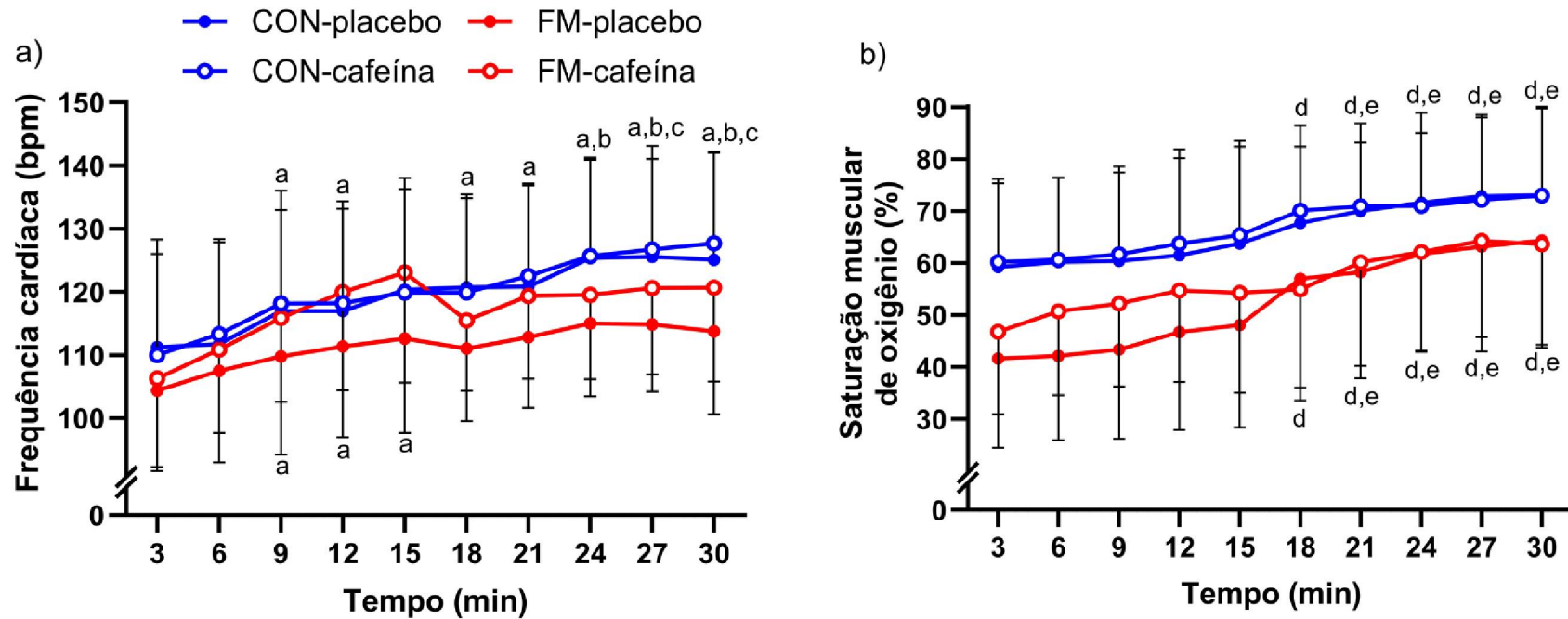
- a Significativamente diferente do *Baseline* no mesmo grupo, independente da condição ($p < 0.05$).
- b Significativamente diferente do PósCap no mesmo grupo, independente da condição ($p < 0.05$).
- c Significativamente diferente do Pós15 no mesmo grupo, independente da condição ($p < 0.05$).
- d Significativamente diferente do *Baseline* na mesma condição, independente do grupo ($p < 0.05$).
- e Significativamente diferente do PósCap na mesma condição, independente do grupo ($p < 0.05$).

4.3 FREQUÊNCIA CARDÍACA E SATURAÇÃO MUSCULAR DE OXIGÊNIO

Houve apenas uma interação tempo vs. grupo ($F_{(9,162)} = 2,70$, $p = 0,006$, $\eta^2 = 0,13$) para a FC (Figura 10a). No grupo CON, a FC aumentou progressivamente ao longo do exercício ($p < 0,05$). No grupo FM, entretanto, a FC aumentou durante os primeiros 15 minutos de exercício ($p < 0,05$), permanecendo relativamente estável nos últimos 15 minutos ($p > 0,05$).

Para a SmO_2 , houve apenas uma interação tempo vs. condição ($F_{(9,162)} = 2,43$, $p = 0,013$, $\eta^2 = 0,12$) (Figura 10b), sugerindo que a SmO_2 em alguns momentos do exercício foi maior na condição cafeína do que na condição placebo. No entanto, a análise do post hoc não foi capaz de localizar diferenças entre placebo e cafeína em nenhum momento específico ($p > 0,05$). Independentemente do grupo ou condição, a SmO_2 foi maior na última do que na primeira parte do exercício ($p < 0,05$).

FIGURA 10 – FREQUÊNCIA CARDÍACA E SATURAÇÃO MUSCULAR DE OXIGÊNIO DURANTE O EXERCÍCIO DE CICLISMO REALIZADO A 50% DA POTÊNCIA PICO NOS GRUPOS CONTROLE (CON) E FIBROMIALGIA (FM) APÓS A INGESTÃO DE PLACEBO OU CAFEÍNA.



FONTE: O autor (2024).

a Significativamente maior que o terceiro e sexto minuto de exercício dentro do mesmo grupo, independentemente da condição ($p < 0,05$).

b Significativamente maior do que o nono e o décimo segundo minuto de exercício dentro do mesmo grupo, independente da condição ($p < 0,05$).

c Significativamente maior que o décimo oitavo e o vigésimo primeiro minuto de exercício dentro do mesmo grupo, independente da condição ($p < 0,05$).

d Significativamente maior que os primeiros doze minutos de exercício dentro do mesmo grupo, independentemente da condição ($p < 0,05$).

e Significativamente maior que o décimo quinto minuto de exercício dentro do mesmo grupo, independente da condição ($p < 0,05$).

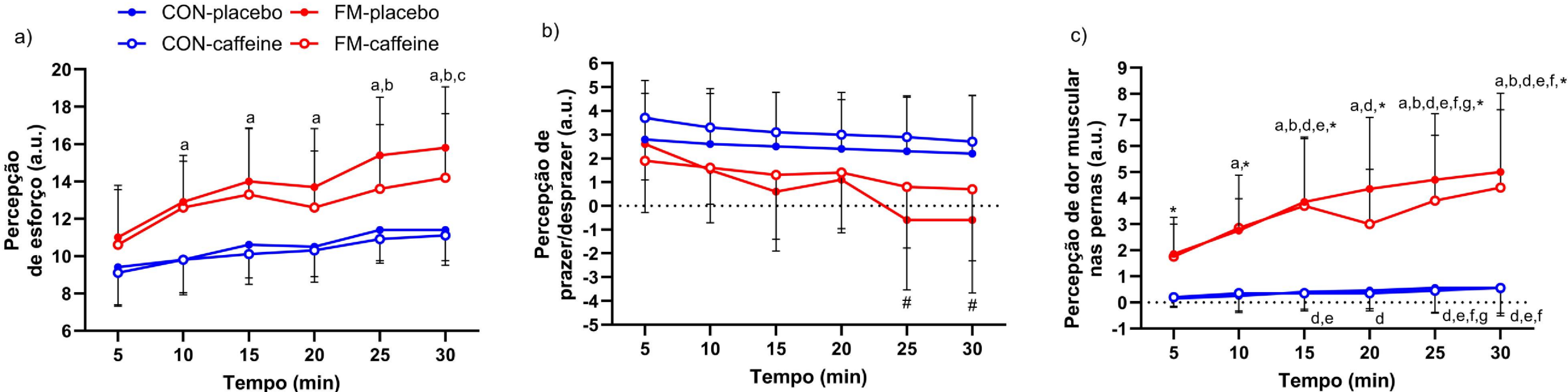
4.4 PERCEPÇÃO DE ESFORÇO, PERCEPÇÃO DE PRAZER/DESPRAZER, PERCEPÇÃO DE DOR MUSCULAR NAS PERNAS

Para a percepção de esforço, houve um efeito principal de grupo ($F_{(1,18)} = 20,10$, $p = 0,006$, $\eta^2 = 0,35$), com maior percepção de esforço no grupo FM do que no grupo CON. Além disso, também houve uma interação tempo vs. grupo para a percepção de esforço ($F_{(5,90)} = 2,99$, $p = 0,015$, $\eta^2 = 0,14$). A percepção de esforço aumentou à medida que o exercício progrediu no grupo FM ($p < 0,05$), mas não no grupo CON ($p > 0,05$) (Figura 11a).

Houve uma interação tempo vs. grupo ($F_{(5,90)} = 2,78$; $p = 0,022$; $\eta^2 = 0,13$) e interação tempo vs. condição vs. grupo ($F_{(5,90)} = 3,70$, $p = 0,004$, $\eta^2 = 0,17$) para a percepção de prazer/desprazer (Figura 11b). A percepção de prazer/desprazer não mudou ao longo do tempo nas condições placebo ou cafeína para o grupo CON ($p > 0,05$). Na condição placebo para o grupo FM, entretanto, a percepção de prazer/desprazer diminuiu do quinto para o vigésimo quinto ($p = 0,048$) e trigésimo ($p = 0,048$) minutos de exercício. Na condição cafeína para o grupo FM, entretanto, a percepção de prazer/desprazer permaneceu estável durante todo o exercício ($p > 0,05$).

Além disso, houve uma interação tempo vs. grupo ($F_{(5,90)} = 9,95$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,36$) e uma interação tempo vs. condição ($F_{(5,90)} = 3,06$, $p = 0,014$, $\eta^2 = 0,14$) para a dor muscular nas pernas (Figura 11c). Embora a dor muscular nas pernas tenha permanecido estável durante o exercício no grupo CON, a dor aumentou progressivamente no grupo FM ($p < 0,05$), sendo maior do que no grupo CON em todos os momentos ($p < 0,05$). Embora a interação tempo vs. condição sugira que a dor muscular nas pernas foi menor na condição com cafeína do que na condição com placebo em alguns momentos, a análise do post hoc não foi capaz de localizar tais diferenças ($p > 0,05$).

FIGURA 11 – PERCEÇÃO SUBJETIVA DE (A) ESFORÇO, (B) PRAZER/DESPRAZER E (C) DOR MUSCULAR NAS PERNAS DURANTE UM EXERCÍCIO DE CICLISMO DE CARGA CONSTANTE REALIZADO A 50% DA POTÊNCIA PICO NO GRUPO CONTROLE (CON) E FIBROMIALGIA (FM) APÓS A INGESTÃO DE PLACEBO OU CAFEÍNA.



FONTE: O autor (2024).

- a Significativamente maior que o quinto minuto dentro do mesmo grupo, independente da condição ($p < 0,05$).
- b Significativamente maior que o décimo minuto dentro do mesmo grupo, independente da condição ($p < 0,05$).
- c Significativamente maior que o vigésimo minuto dentro do mesmo grupo, independente da condição ($p < 0,05$).
- d Significativamente maior que o quinto minuto na condição placebo, independente do grupo ($p < 0,05$).
- e Significativamente maior que o quinto minuto na condição cafeína, independente do grupo ($p < 0,05$).
- f Significativamente maior que o décimo minuto na condição placebo, independente do grupo ($p < 0,05$).
- g Significativamente maior que o décimo quinto minuto na condição placebo, independente do grupo ($p < 0,05$).
- * Significativamente maior que o grupo CON no mesmo momento, independentemente da condição ($p < 0,05$).
- # Significativamente menor que o quinto minuto de exercício apenas na condição placebo para o grupo FM ($p < 0,05$).

4.5 LIMIAR DE DOR POR PRESSÃO E NÍVEL DE DOR GENERALIZADA

Houve efeito principal de grupo para o LDP ($F_{(1,18)} = 20,10$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,53$), no qual o LDP foi menor no grupo FM do que no grupo CON (Tabela 3). Houve também um efeito principal de tempo para o LDP ($F_{(3,54)} = 5,54$, $p = 0,002$, $\eta^2 = 0,24$), com o LDP aumentando do *Baseline* e PósCap para o momento Pós30, independente do grupo ou condição.

Em relação à dor generalizada, houve uma interação tempo vs. grupo ($F_{(1,18)} = 22,1$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,55$) (Tabela 3). No grupo CON, os participantes não relataram qualquer dor durante os testes com placebo e cafeína. No entanto, no grupo FM, a dor generalizada reduziu significativamente do *Baseline* para o PósCap e Pós30 ($p < 0,001$), independente da condição. Além disso, a dor generalizada foi significativamente maior no grupo FM do que no grupo CON em todos os momentos ($p < 0,001$).

TABELA 3. LIMIAR DE DOR POR PRESSÃO E NÍVEL DE DOR GENERALIZADA NO MOMENTO *BASELINE*, PÓS-SUPLEMENTAÇÃO (PósCap), E APÓS 15 (Pós15) E 30 MINUTOS DE EXERCÍCIO (Pós30) NOS GRUPOS CONTROLE (CON) E FIBROMIALGIA (FM).

Variável	CON (n = 10)								FM (n = 10)							
	Placebo				Cafeína				Placebo				Cafeína			
	Baseline	PósCap	Post15	Pós30	Baseline	PósCap	Pós15	Post30	Baseline	PósCap	Pós15	Pós30	Baseline	PósCap	Pós15	Pós30
LDP (kPa)	582 ± 121	611 ± 113	635 ± 163	646 ± 122 ^{a,b}	594 ± 163	626 ± 216	662 ± 217	693 ± 232 ^{a,b}	337 ± 116	337 ± 87	296 ± 121	367 ± 147 ^{a,b}	350 ± 131	377 ± 137	391 ± 129	410 ± 134 ^{a,b}
Dor generalizada (u.a.)	0 ± 0	0 ± 0	NA	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	NA	0 ± 0	13.4 ± 8.7 *	7.7 ± 6.3 ^{a,*}	NA	10.7 ± 8.3 ^{a,*}	13.4 ± 8.4 *	7.0 ± 5.3 ^{a,*}	NA	6.7 ± 6.6 ^{a,*}

Fonte: O autor (2024).

LEGENDA: PósCap: após a ingestão da cápsula; Pós15: após 15 minutos de exercício; Pós30: após 30 minutos de exercício.

a Significativamente diferente em comparação ao *Baseline* no mesmo grupo e condição (p < 0,05).

b Significativamente diferente em comparação ao PósCap no mesmo grupo e condição (p < 0,05).

* Significativamente maior do que o grupo CON no mesmo momento, independente da condição (p < 0,05).

4.6 PERFIL DO ESTADO DE HUMOR, ÍNDICE DE ENERGIA E NÍVEL DE SONOLÊNCIA

As subescalas da escala do perfil do estado de humor são apresentadas na Tabela 4. A ANOVA indicou um efeito principal de grupo para a subescala de fadiga ($F_{(1,18)} = 6,27$, $p = 0,022$, $\eta^2 = 0,26$) e vigor ($F_{(1,18)} = 10,90$, $p = 0,004$, $\eta^2 = 0,38$), de modo que o grupo FM apresentou maiores níveis de fadiga e menores níveis de vigor em comparação ao grupo CON. Houve também uma interação tempo vs. condição ($F_{(2,36)} = 6,32$, $p = 0,004$, $\eta^2 = 0,26$) para a subescala de fadiga, com redução da fadiga do *Baseline* para o momento PósCap ($p = 0,001$) apenas na condição de cafeína. Além disso, houve um efeito principal de condição para o vigor ($F_{(1,18)} = 13,34$, $p = 0,002$, $\eta^2 = 0,43$), com o vigor sendo maior na condição cafeína em comparação à condição placebo.

Houve uma interação tempo vs. grupo para raiva ($F_{(2,36)} = 4,14$, $p = 0,024$, $\eta^2 = 0,19$), depressão ($F_{(2,36)} = 4,14$, $p = 0,024$, $\eta^2 = 0,19$) e confusão mental ($F_{(2,36)} = 5,51$, $p = 0,008$, $\eta^2 = 0,23$). A raiva, a depressão e a confusão mental reduziram ao longo do tempo apenas no grupo FM ($p < 0,05$). Além disso, houve uma interação tempo vs. condição ($F_{(2,36)} = 3,35$, $p = 0,046$, $\eta^2 = 0,16$) para confusão mental, mas a análise do post hoc não foi capaz de identificar as diferenças entre as condições placebo e cafeína em nenhum ponto específico. Houve apenas um efeito principal de tempo para a ansiedade ($F_{(2,36)} = 8,45$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,32$), com a ansiedade diminuindo ao longo do tempo, independente do grupo ou condição.

A ANOVA indicou um efeito principal de grupo para o índice de energia ($F_{(1,18)} = 12,18$, $p = 0,002$, $\eta^2 = 0,42$) e nível de sonolência ($F_{(1,18)} = 6,79$, $p = 0,018$, $\eta^2 = 0,18$). O índice de energia foi menor e a sonolência foi maior no grupo FM em comparação ao grupo CON. Houve também interação tempo vs. condição para índice de energia ($F_{(2,36)} = 6,18$, $p = 0,005$, $\eta^2 = 0,26$) e sonolência ($F_{(2,36)} = 7,39$, $p = 0,002$, $\eta^2 = 0,29$). O índice de energia aumentou do *Baseline* ao PósCap ($p = 0,009$), e foi maior no PósCap na condição cafeína do que na condição placebo ($p = 0,010$). A sonolência, por outro lado, reduziu do *Baseline* ao Pós30 ($p = 0,014$) apenas na condição cafeína, independente do grupo.

TABELA 4 – PERFIL DO ESTADO DE HUMOR, ÍNDICE DE ENERGIA E NÍVEL DE SONOLÊNCIA NO MOMENTO *BASELINE*, PÓS-SUPLEMENTAÇÃO (PósCap), E APÓS 15 (Pós15) E 30 (Pós30) MINUTOS DE EXERCÍCIO NOS GRUPOS CONTROLE (CON) E FIBROMIALGIA (FM).

<i>Variável</i>	CON (n = 10)						FM (n = 10)					
	Placebo			Cafeína			Placebo			Cafeína		
	<i>Baseline</i>	PósCap	Pós30	<i>Baseline</i>	PósCap	Pós30	<i>Baseline</i>	PósCap	Pós30	<i>Baseline</i>	PósCap	Pós30
Perfil de humor												
Fadiga (u.a.)	1.8 ± 2.3	2.8 ± 2.8	2.5 ± 3.0	2.5 ± 2.7	0.9 ± 1.6 ^c	1.6 ± 2.9	6.1 ± 3.8	5.8 ± 4.5	6.4 ± 5.4	6.7 ± 4.3	4.2 ± 4.3 ^c	3.8 ± 4.2
Vigor (u.a.)	10.0 ± 3.6	9.9 ± 3.6	11.6 ± 4.2	11.8 ± 3.3	13.6 ± 2.3	13.3 ± 2.7	6.8 ± 2.3	6.5 ± 2.3	7.1 ± 2.6	7.9 ± 3.3	8.9 ± 4.3	9.1 ± 4.6
Raiva (u.a.)	0.9 ± 2.0	0.5 ± 1.3	0.8 ± 1.9	0.2 ± 0.6	0.2 ± 0.6	0.2 ± 0.6	2.3 ± 3.0	2.6 ± 3.8	1.2 ± 2.3 ^b	2.4 ± 4.6	1.4 ± 2.7	0.6 ± 1.9 ^b
Ansiedade (u.a.)	1.6 ± 2.1	1.6 ± 2.5	1.0 ± 1.5 ^{a,b}	1.1 ± 1.9	0.8 ± 1.6	0.6 ± 1.3 ^{a,b}	4.4 ± 3.9	3.9 ± 3.9	3.0 ± 3.6 ^{a,b}	4.4 ± 4.0	3.1 ± 3.6	2.3 ± 2.9 ^{a,b}
Confusão mental (u.a.)	0.4 ± 0.7	0.6 ± 1.3	0.6 ± 1.3	0.5 ± 1.1	0.4 ± 0.8	0.2 ± 0.6	2.3 ± 2.8	1.9 ± 2.6 ^a	1.1 ± 2.0 ^a	2.9 ± 3.4	1.2 ± 2.3 ^a	1.0 ± 2.0 ^a
Depressão (u.a.)	0.7 ± 1.9	0.4 ± 1.3	0.6 ± 1.3	0.2 ± 0.6	0 ± 0	0 ± 0	4.4 ± 4.2	3.3 ± 4.1	3.0 ± 3.6 ^a	4.6 ± 4.5	2.7 ± 3.7	1.8 ± 2.7 ^a
Índice de energia (u.a.)	8.2 ± 4.6	7.1 ± 5.0	9.1 ± 6.2	9.3 ± 5.0	12.7 ± 3.3 ^{c,†}	11.7 ± 4.4	0.7 ± 5.0	0.7 ± 5.4	0.7 ± 7.1	1.2 ± 6.5	4.7 ± 7.8 ^{c,†}	5.3 ± 7.4
Nível de sonolência (u.a.)	1.7 ± 0.8	2.0 ± 1.1	1.7 ± 0.8	2.0 ± 1.3	1.5 ± 0.9	1.3 ± 0.7 ^c	2.8 ± 1.0	2.9 ± 1.1	2.9 ± 1.7	3.4 ± 1.8	2.8 ± 1.7	2.4 ± 1.9 ^c

Fonte: O autor (2024).

LEGENDA: PósCap: após a ingestão da cápsula; Pós30: após 30 minutos de exercício

a Significativamente diferente do *Baseline* no mesmo grupo e condição (p < 0,05).

b Significativamente diferente do PostCap no mesmo grupo e condição (p < 0,05).

c Significativamente diferente do valor *Baseline* na mesma condição, independente do grupo (p < 0,05).

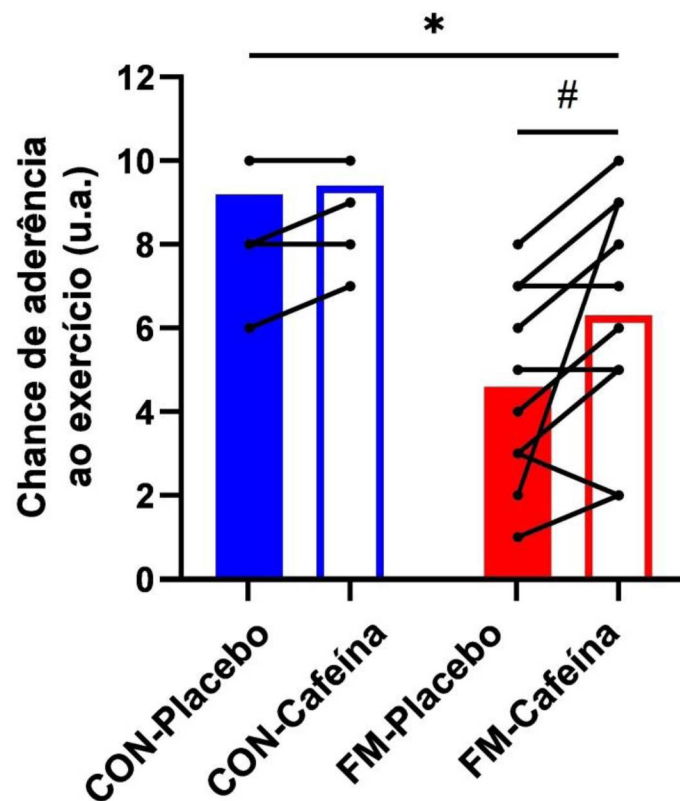
* Significativamente maior que CON no mesmo momento, independente da condição (p < 0,05).

† Significativamente maior em comparação ao placebo no mesmo momento, independente do grupo (p < 0,05).

4.7 CHANCE DE ADERÊNCIA AO EXERCÍCIO

A chance de aderência ao exercício foi significativamente menor no grupo FM do que no grupo CON (efeito principal do grupo: $F_{(1,18)} = 20,7$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,54$, Figura 12). Além disso, houve uma interação grupo vs. condição ($F_{(1,18)} = 4,63$, $p = 0,045$, $\eta^2 = 0,21$), na qual a chance de aderência ao exercício foi maior na condição cafeína em comparação à condição placebo para o grupo FM ($p = 0,014$), mas não para o grupo CON ($p = 0,977$).

FIGURA 12 – CHANCE DE ADERÊNCIA AO EXERCÍCIO AO FINAL DOS TESTES EXPERIMENTAIS COM PLACEBO E CAFEÍNA NOS GRUPOS CONTROLE (CON) E FIBROMIALGIA (FM).



FONTE: O autor (2024).

LEGENDA: Valores apresentados em barras com as médias e valores individuais. Algumas linhas individuais do grupo CON apresentam sobreposição.

* Significativamente menor no grupo FM, independente da condição ($p < 0,001$).

Significativamente maior na condição cafeína em comparação à condição placebo no mesmo grupo ($p = 0,014$).

5. DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo revelam que a causa da maior fadiga neuromuscular na FM durante o exercício de ciclismo apresenta origem no sistema nervoso central, uma vez que as mulheres fibromiálgicas tiveram maior redução na AV ao longo do exercício do que as mulheres do grupo CON. Além disso, a ausência de diferenças entre os grupos na Q_{tw-pot} indica um desenvolvimento semelhante de fadiga periférica em ambos os grupos. Independente do grupo, a ingestão aguda de cafeína atenuou o desenvolvimento de fadiga central. A ingestão aguda de cafeína também aumentou a oxigenação muscular e diminuiu a dor muscular nas pernas durante o exercício nos grupos FM e CON. Além disso, a ingestão aguda de cafeína reduziu a sonolência e a percepção de fadiga e aumentou a percepção de vigor e o índice de energia nos grupos FM e CON. No entanto, a cafeína melhorou a percepção de prazer ao realizar o exercício e aumentou a chance de aderência ao exercício apenas no grupo FM.

5.1 FADIGA NEUROMUSCULAR

Uma descoberta interessante do presente estudo foi que as mulheres com FM apresentaram uma maior redução ao longo do exercício na CVIM (ou seja, maior desenvolvimento de fadiga neuromuscular) em comparação às mulheres CON. Houve também um declínio na AV ao longo do exercício (isto é, fadiga central) no grupo FM, mas não no grupo CON. Uma redução maior da CVIM foi reportada em pacientes com FM após exercícios de flexão de cotovelo (BERARDI *et al.*, 2021) e extensão de joelho (BACHASSON *et al.*, 2013), mas o mecanismo primário subjacente a essa fadiga neuromuscular foi atribuído a mecanismos periféricos (BACHASSON *et al.*, 2013; BERARDI *et al.*, 2021). Deve-se ressaltar, entretanto, que o exercício de ciclismo recruta maior volume de massa muscular, o que resulta em maior *feedback* aferente do grupo de fibras III/IV ao sistema nervoso central, em comparação aos exercícios uniarticulares (por exemplo, flexão de cotovelo) (WEAVIL; AMANN, 2019). Este maior *feedback* somatossensorial dos músculos durante o ciclismo pode restringir o impulso neural descendente aos músculos em atividade, aumentando o desenvolvimento da fadiga central (HSU *et al.*, 2020;

SIDHU *et al.*, 2017). Assim, diferentemente dos estudos com exercícios uniarticulares, os achados do presente estudo indicam, pela primeira vez, que a origem da fadiga neuromuscular exacerbada em pacientes com FM durante o ciclismo é central, e não periférica. Embora não se possa determinar os mecanismos subjacentes a este aumento da fadiga central em pacientes com FM a partir dos dados do presente estudo, essa maior fadiga central pode ser consequência da redução da excitabilidade neuronal ao longo do trato corticoespinhal (MHALLA *et al.*, 2010; SALERNO *et al.*, 2000) e da ativação disfuncional do córtex motor nas pacientes (GENTILE *et al.*, 2019). Essas anormalidades neurais ao longo da via motora podem contribuir para o aumento da fadiga central em pacientes com FM ao praticarem um modo de exercício que já causa fadiga central significativa, como o ciclismo. Além disso, cabe ressaltar que as principais evidências científicas em relação à patogênese da FM apontam para anormalidades no sistema nervoso central (Sarzi-Puttini *et al.*, 2020), o que reforça a ideia de que a fadiga neuromuscular exacerbada realmente se deve às alterações no funcionamento do SNC. Portanto, embora os mecanismos subjacentes à fadiga exacerbada em pacientes com FM possam mudar de acordo com as características específicas do exercício executado, os achados aqui reportados sugerem que a fadiga central é a principal causa da fadiga neuromuscular em pacientes com FM ao realizar exercícios de ciclismo de intensidade moderada.

A ingestão de cafeína aumentou a AV nos grupos FM e CON, sugerindo que a cafeína atenuou de forma semelhante o desenvolvimento de fadiga central durante exercícios de ciclismo de intensidade moderada em mulheres FM e CON. Esse achado é corroborado por estudos anteriores que demonstraram aumento da AV com a ingestão de cafeína em participantes aparentemente saudáveis (CRISTINA-SOUZA *et al.*, 2022; PETHICK; WINTER; BURNLEY, 2018). A cafeína pode atenuar a fadiga central agindo como um antagonista dos receptores de adenosina no sistema nervoso central, o que aumenta a liberação de neurotransmissores excitatórios no córtex motor e diminui o limiar de ativação neuronal, aumentando consequentemente o impulso neural para os músculos esqueléticos (DAVIS *et al.*, 2003; KALMAR; CAFARELLI, 2004; MEEUSEN; ROELANDS; SPRIET, 2013). A cafeína também pode aumentar a excitabilidade dos neurônios motores em um nível espinhal, facilitando a ativação muscular (WALTON; KALMAR; CAFARELLI, 2003).

Dessa forma, um aumento da excitabilidade neural induzido pela cafeína em regiões supraespinhais e/ou espinhais da via motora pode explicar o aumento da AV com a ingestão de cafeína. Do ponto de vista clínico, esses achados sugerem que a ingestão de 5 miligramas de cafeína por quilograma de massa corporal pode ser recomendada como uma estratégia para o manejo da fadiga central, principalmente em pacientes com FM, que apresentam uma exacerbação nessa fadiga.

5.2 FREQUÊNCIA CARDÍACA E SATURAÇÃO MUSCULAR DE OXIGÊNIO

Outro achado relevante do presente estudo foi que houve uma interação significativa tempo vs. condição para a SmO_2 , indicando que a ingestão de cafeína alterou a resposta de SmO_2 durante o exercício tanto nos grupos FM quanto CON. Este resultado está de acordo com descobertas anteriores que demonstraram um aumento na SmO_2 induzido pela cafeína durante um teste incremental máximo realizado na esteira ergométrica em homens aparentemente saudáveis (RUÍZ-MORENO *et al.*, 2020). A SmO_2 refere-se às porcentagens de hemoglobina e mioglobina que transportam oxigênio, refletindo, portanto, o equilíbrio entre a entrega de O_2 para os músculos e a extração de O_2 aos músculos ativos (JONES *et al.*, 2016). Embora seja difícil determinar os mecanismos exatos pelos quais a cafeína promoveu um aumento na SmO_2 , a cafeína pode ter melhorado a SmO_2 por meio de um aumento no fornecimento de O_2 aos músculos. Acredita-se que a cafeína pode promover uma redistribuição do fluxo sanguíneo de músculos inativos para músculos ativos (LIMA-SILVA *et al.*, 2021). Especificamente, a cafeína bloqueia a vasodilatação induzida pela adenosina nos vasos sanguíneos das regiões inativas durante o exercício, resultando em uma redução no fluxo sanguíneo para os músculos inativos (por exemplo, fluxo sanguíneo no antebraço) (DANIELS *et al.*, 1998). Além disso, a cafeína também aumenta a concentração plasmática de angiotensina II, um peptídeo que promove um aumento da vasoconstrição dos vasos sanguíneos, principalmente em regiões inativas durante o exercício (DANIELS *et al.*, 1998). Dessa forma, ocorre uma redistribuição do fluxo sanguíneo induzida pela cafeína de regiões menos ativas para regiões mais ativas durante o exercício, promovendo um aumento no fornecimento de O_2 aos músculos ativos, e aumentando consequentemente a SmO_2 .

5.3 RESPOSTAS PERCEPTIVAS DURANTE E APÓS O EXERCÍCIO

Outro achado relevante do presente estudo foi que a ingestão aguda de cafeína reduziu a dor muscular nas pernas, o nível de sonolência e a percepção de fadiga, e aumentou a percepção de vigor e o índice de energia nos grupos FM e CON. Além disso, a cafeína também melhorou a percepção de prazer em realizar o exercício, e aumentou a chance de aderência ao exercício apenas no grupo FM. Embora os efeitos da cafeína sobre respostas perceptivas, humor e sonolência já tenham sido amplamente documentados em indivíduos aparentemente saudáveis (ALI *et al.*, 2015; BRICE; SMITH, 2002; DOMÍNGUEZ *et al.*, 2021; DRAKE *et al.*, 2013), dados sobre esses efeitos em mulheres com FM são extremamente escassos. Assim, as descobertas do presente estudo sugerem que a cafeína melhora diferentes aspectos perceptivos durante e após o exercício, e o estado de humor. É importante destacar que a cafeína melhorou a percepção de prazer em realizar o exercício, assim como também aumentou a chance de aderência ao exercício apenas nas mulheres com FM. Considerando que a falta de prazer é considerada pelas mulheres com FM como uma das principais barreiras para o engajamento em programas de exercício físico (RUSSELL *et al.*, 2018; ROOKS, 2008), as melhorias induzidas pela cafeína na percepção de prazer em realizar o exercício pode estar relacionada ao aumento da probabilidade de aderência ao exercício relatada por pacientes com FM com ingestão de cafeína.

5.4 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Alguns pontos fortes do presente estudo merecem ser mencionados. O primeiro ponto forte é que as mulheres com FM e as mulheres CON foram pareadas em relação à idade e às características antropométricas. Além disso, a aptidão física (medida pela PP, e pela CVIM e Q_{tw-pot} no momento *Baseline*) e o nível de atividade física foram semelhantes entre mulheres com FM e mulheres CON. O pareamento dessas características entre FM e CON exclui a possibilidade de que a maior fadiga neuromuscular e fadiga central durante o exercício em FM tenha sido consequência de uma menor aptidão física nas mulheres com FM, levando à conclusão de que a

maior fadiga central durante o exercício na FM apresenta relação íntima com a etiologia e patogênese da síndrome. Outro ponto forte do presente estudo é o que o desenho experimental paralelo, randomizado, cruzado, duplo-cego e controlado por placebo, permitiu determinar a influência isolada da FM, bem como a influência combinada da FM e da cafeína, na fadiga neuromuscular e seus determinantes centrais e periféricos. Além disso, a avaliação de diversas respostas perceptivas proporcionou uma compreensão mais ampla da influência da ingestão de cafeína na experiência que os pacientes têm ao realizar o exercício. Portanto, o desenho experimental do presente estudo permitiu concluir que a ingestão de cafeína melhora diversos parâmetros perceptivos na FM, inclusive, aqueles diretamente relacionados aos sintomas da FM (por exemplo, sonolência e percepção de fadiga). Conjuntamente, todas essas melhorias podem ter contribuído para melhorar a experiência de pacientes fibromiálgicas com a realização do exercício.

Algumas limitações do presente estudo, no entanto, também precisam ser mencionadas. Uma limitação importante é que a função neuromuscular foi avaliada um minuto após a interrupção do exercício nos momentos Pós15 e Pós30. Esse intervalo de tempo foi adotado para permitir uma movimentação mais segura das participantes do cicloergômetro para a cadeira extensora. O intervalo de tempo de um minuto pode ter permitido uma ligeira recuperação da função neuromuscular, subestimando a medida da magnitude da fadiga neuromuscular (CARROLL; TAYLOR; GANDEVIA, 2017). No entanto, esse intervalo de tempo foi fixado para a avaliação da função neuromuscular pós-exercício nos grupos FM e CON e nas condições placebo e cafeína. Portanto, qualquer potencial redução da magnitude da fadiga neuromuscular foi semelhante entre os grupos e as condições. Uma segunda limitação é que os pacientes com FM mantiveram a ingestão atual de medicamentos durante o período do estudo. Nesse sentido, a ingestão de alguns medicamentos como analgésicos e relaxantes musculares pode ter reduzido os potenciais efeitos da cafeína nas medidas de dor e outras respostas perceptivas. No entanto, a manutenção da ingestão de medicamentos simula de maneira mais próxima o cenário real, no qual as pacientes com FM realizam exercícios sem descontinuar os medicamentos prescritos. Outra limitação é a falta de uma calibração fisiológica utilizando um procedimento de isquemia para a medição de SmO₂. Geralmente, um período de isquemia de 5 minutos tem sido usado para normalizar as diferenças

mínima e máxima entre indivíduos em relação à SmO₂ (MC-MANUS; COLLISON; COOPER, 2018). Porém, em concordância com estudos anteriores em pacientes com FM (SHANG *et al.*, 2012; VILLAFAINA *et al.*, 2023), no presente estudo não foi realizado isquemia prévia para não promover uma exacerbação da dor muscular pré-exercício nas pacientes com FM. Além disso, foi sugerido que a quantidade de tecido adiposo regional influencia a medida da SmO₂ local (NIEMEIJER *et al.*, 2017). Infelizmente, não foi possível medir a quantidade de tecido adiposo na coxa. No entanto, como as mulheres FM e CON tinham peso corporal e índice de massa corporal semelhantes, a quantidade de tecido adiposo na coxa provavelmente poderia ter sido semelhante entre os grupos. Alguns estudos sugerem que a ingestão de cafeína poderia influenciar negativamente alguns aspectos do humor que já são comprometidos em pacientes com FM, como raiva e a ansiedade (DOMÍNGUEZ *et al.*, 2021; BRICE; SMITH, 2002). Contudo, este não foi o caso no presente estudo, no qual a cafeína não aumentou a raiva e ansiedade em pacientes com FM; pelo contrário, a cafeína aumentou a percepção de prazer durante o exercício, indicando um potencial clínico associado à ingestão de cafeína. Outra limitação é que algumas participantes do estudo autorrelataram uma ingestão diária de cafeína bastante elevada (isto é, ≥ 300 mg/dia). Essa ingestão significativa de cafeína pode ter causado uma habituação à cafeína nessas participantes, reduzindo consequentemente o potencial efeito agudo associado à ingestão desse composto (LARA *et al.*, 2019). Outra limitação é a ausência de análise genotípica das enzimas que fazem a metabolização da cafeína (CYP1A2 e CYP2E1). Alguns polimorfismos genéticos nessas enzimas podem resultar em uma variabilidade individual nas respostas individuais à cafeína (WANG *et al.*, 2023). Por fim, alguns pacientes com FM apresentavam comorbidades que poderiam aumentar o desenvolvimento de fadiga durante o exercício (por exemplo, diabetes do tipo 2) (BHATI *et al.*, 2021). Assim, novos estudos incluindo pacientes com FM sem comorbidades ajudariam na compreensão sobre a fadiga neuromuscular na FM.

5.5 PERSPECTIVAS PARA FUTURAS PESQUISAS

Os resultados do presente estudo fornecem direcionamentos para estudos futuros. Primeiro, se a maior fadiga central identificada na FM reside em um nível

supraespinal ou espinal permanece incerto. Portanto, estudos adicionais empregando outras técnicas (por exemplo, estimulação magnética transcraniana e estimulação de neurônios descendentes em nível espinal) poderão fornecer novas informações sobre os mecanismos envolvidos na maior fadiga central na FM. Além disso, a melhora nas respostas perceptivas e na chance de aderência ao exercício com a ingestão de cafeína indica que sua ingestão antes do exercício poderia facilitar o envolvimento de pacientes com FM em programas de treinamento físico. Curiosamente, um estudo observou que a ingestão aguda de cafeína pode aumentar o tempo de duração do exercício autodeterminado em mulheres sedentárias (SCHRADER *et al.*, 2013). Além disso, a ingestão regular de cafeína foi significativamente associada a maiores níveis de atividade física entre mulheres saudáveis (TRIPETTE *et al.*, 2018). No entanto, se esta maior propensão para praticar exercícios relatada por pacientes com FM após a ingestão de cafeína se traduz realmente em maior aderência ao exercício precisa ser confirmada em estudos futuros, de acompanhamento a longo prazo.

6. CONCLUSÃO

Mulheres com FM apresentam maior desenvolvimento de fadiga neuromuscular durante um exercício de ciclismo de intensidade moderada em comparação às mulheres do grupo CON. A causa desta fadiga neuromuscular exacerbada em pacientes com FM provavelmente tem origem no sistema nervoso central. Além disso, a cafeína reduziu essa fadiga central exacerbada na FM, e promoveu uma melhora nas respostas perceptivas durante e após o exercício, e no perfil do estado de humor na FM, resultando em maior chance de aderência ao exercício nessa população. A ingestão aguda de cafeína apresenta-se como uma estratégia promissora para o manejo da fadiga central e das alterações perceptivas da FM.¹

¹ O artigo científico com os resultados desse trabalho foi aprovado para publicação no periódico *Medicine & Science in Sports & Exercise* (Anexo 12) Citação: Schamne JC, Santos PS, Cavalcante VHV, Gonçalves F, Bertuzzi, R Pereira G, Paiva ES, Okuno NM, Lima-Silva, AE. Caffeine Attenuates Exacerbated Central Fatigue during Moderate Intensity Cycling Exercise in Women with Fibromyalgia. *Med Sci Sports Exerc* [Epub ahead of print].

REFERÊNCIAS

- ABELES, M.; SOLITAR, B. M.; PILLINGER, M. H.; ABELES, A. M. Update on fibromyalgia therapy. **The American Journal of Medicine**, v. 121, n. 7, p. 555-561, 2008.
- ABERNETHY, D. R.; TODD, E. L. Impairment of caffeine clearance by chronic use of low-dose oestrogen-containing oral contraceptives. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 28, n. 4, p. 425-428, 1985.
- ABLIN, J.; NEUMANN, L.; BUSKILA, D. Pathogenesis of fibromyalgia: a review. **Joint Bone Spine**, v. 75, p. 273-279, 2008.
- ALI, A.; O'DONNELL, J.; VON-HURST, P.; FOSKETT, A.; HOLLAND, S.; STARCK, C.; RUTHERFURD-MARWICK, K. Caffeine ingestion enhances perceptual responses during intermittent exercise in female team-game players. **Journal of Sports Sciences**, v. 34, n. 4, p. 330-341, 2016.
- ALLEN, D. G.; KABBARA, A. A.; WESTERBLAD, H. Muscle fatigue: The role of intracellular calcium stores. **Canadian Journal of Applied Physiology**, v. 27, n. 1, p. 83-96, 2002.
- ALLEN, D. G.; LAMB, G. D.; WESTERBLAD, H. Impaired calcium release during fatigue. **Journal of Applied Physiology**, v. 104, n. 1, p. 296-305, 2008.
- ALLEN, D. G.; LAMB, G. D.; WESTERBLAD, H. Skeletal muscle fatigue: Cellular mechanisms. **Physiological Reviews**, v. 88, n. 1, p. 287-332, 2008a.
- ALLEN, D. G.; WESTERBLAD, H. The effects of caffeine on intracellular calcium, force and the rate of relaxation of mouse skeletal muscle. **The Journal of Physiology**, v. 487, n. 2, p. 331-342, 1995.
- AL-NIMER, M. S. M.; MOHAMMAD, T. A. M.; ALSAKENI, R. A. Serum levels of serotonin as a biomarker of newly diagnosed fibromyalgia in women: Its relation to the platelet indices. **Journal of Research in Medical Sciences**, v. 23, p. 1-5, 2018.
- AMANN, M.; PROCTOR, L. T.; SEBRANEK, J. J.; PEGELOW, D. F.; DEMPSEY, J. A. Opioid-mediated muscle afferents inhibit central motor drive and limit peripheral muscle fatigue development in humans. **Journal of Physiology**, v. 587, n. 1, p. 271-283, 2009.
- ANDRADE, A.; DOMINSKI, F. H.; SIECZKOWSKA, S. M. What we already know about the effects of exercise in patients with fibromyalgia: An umbrella review. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 50, n. 6, p. 1465-1480, 2020.
- ANDRADE, A.; DE-AZEVEDO KLUMB STEFFENS, R.; MENDES-SIECZKOWSKA, S.; REIS-COIMBRA, D.; TORRES VILARINO, G. Acute effect of strength training on mood of patients with fibromyalgia syndrome. **Reumatismo**, 71, n. 3, p. 141-147, 2019.

ANDRIANAKOS, A.; TRONTZAS, P.; CHRISTOYANNIS, F.; DANTIS, P.; VOUDOURIS, C.; GEORGOUNTZOS, A.; KAZIOLAS, G.; VAFIADOU, E.; PANTELIDOU, K.; KARAMITSOS, D.; KONTELIS, L.; KRACHTIS, P.; NIKOLIA, Z.; KASKANI, E.; TAVANIOTOU, E.; ANTONIADES, C.; KARANIKOLAS, G.; KONTOYANNI, A. Prevalence of rheumatic diseases in Greece: a cross-sectional population based epidemiological study. The ESORDIG Study. **The Journal of Rheumatology**, v. 30, p. 1589-1601, 2003.

ARCIERO, P. J.; ORMSBEE, M. J. Relationship of blood pressure, behavioral mood state, and physical activity following caffeine ingestion in younger and older women. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v. 34, n. 4, p. 754-762, 2009.

ARNAUD, M. J. Pharmacokinetics and metabolism of natural methylxanthines in animal and man. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 200, p. 33-91, 2011.

AUBRY, A.; HAUSSWIRTH, C.; LOUIS, J.; COUTTS, A. J.; MEUR, L. E. Functional overreaching: the key to peak performance during the taper? **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 46, n. 9, p. 1769-1777, 2014.

BACHASSON, D.; GUINOT, M.; WUYAM, B.; FAVRE-JUVIN, A.; MILLET, G. Y.; LEVY, P.; VERGES, S. Neuromuscular fatigue and exercise capacity in fibromyalgia syndrome. **Arthritis Care and Research**, v. 54, n. 3, p. 432-440, 2013.

BAILEY, S. P.; DAVIS, J. M.; AHLBORN, E. N. Neuroendocrine and substrate responses to altered brain 5-HT activity during prolonged exercise to fatigue. **Journal of Applied Physiology**, v. 74, n. 6, p. 3006-3012, 1993.

BALBALOGLU, O.; TANIK, N.; ALPAYCI, M.; AK, H. KARAAHMET, E.; INAN, L. E. Paresthesia frequency in fibromyalgia and its effects on personality traits. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 21, n. 7, 1343-1349, 2018.

BARCELOS, R. P.; LIMA, F. D.; CARVALHO, N. R.; BRESCIANI, G.; ROYES, L. F. Caffeine effects on systemic metabolism, oxidative-inflammatory pathways, and exercise performance. **Nutrition Research**, v. 80, p. 1-17, 2020.

BARHORST, E. E.; ANDRAE, W. E.; RAYNE, T. J.; FALVO, M. J.; COOK, D. B.; LINDHEIMER, J. B. Elevated Perceived Exertion in People with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia: A Meta-analysis. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 52, n. 12, p. 2615-2627, 2020.

BELL, D. G.; MC-LELLAN, T. M. Exercise endurance 1, 3, and 6 h after caffeine ingestion in caffeine users and nonusers. **Journal of Applied Physiology (1985)**, v. 93, n. 4, p. 1227-1234, 2002.

BELLATO, E.; MARINI, E.; CASTOLDI, F.; BARBASETTI, N.; MATTEI, L.; BONASIA, D. E.; BLONNA, D. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Pain Research and Treatment**, v. 2012, p. 1-17, 2012.

BERARDI, G.; EBLE, C.; HUNTER, S. K.; BEMENT, M. H. Pain and Fatigue During Recovery From Submaximal Resistance Exercise in People With Fibromyalgia. **Physical Therapy**, v. 103, n. 6, p. 1033-1043, 2023.

BERARDI, G.; SENEFFELD, J. W.; HUNTER, S. K.; BEMENT, M. K. H. Impact of isometric and concentric resistance exercise on pain and fatigue in fibromyalgia. **European Journal of Applied Physiology**, n. 123456789, 2021.

BHATI, P.; SINGLA, D.; MASOOD, S.; HUSSAIN, M. E. Type 2 Diabetes Mellitus Patients Manifest Greater Muscle Fatigability Than Healthy Individuals During Dynamic Fatigue Protocol. **The Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics**, v. 44, n. 3, p. 205-220.

BIDARI, A.; GHAVIDEL-PARSA, B.; RAJABI, S.; SANAEI, O.; TOUTOUNCHI, M. The acute effect of maximal exercise on plasma beta-endorphin levels in fibromyalgia patients. **Korean Journal of Pain**, v. 4, p. 249-254, 2016.

BLACK, C. D.; GONGLACH, A. R.; RENFROE, J. B.; HIGHT, R. E. The effects of caffeine ingestion on exercise-induced hypoalgesia: A pilot study. **Physiology and Behavior**, v. 161, p. 1-6, 2016.

BLACK, C. D.; WADDELL, D. E.; GONGLACH, A. R. Caffeine's ergogenic effects on cycling: neuromuscular and perceptual factors. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 47, n. 6, p. 1145-1158, 2015.

BLESSING, B.; GIBBINS, I. Autonomic nervous system. In: PRESCOTT, T.; AHISSAR, E.; IZHIKEVICH, E. **Scholarpedia of Touch**. 1. ed. ATLANTIS PRESS, 2015. cap 37. p. 466-477.

BORGES-COSIC, M.; APARICIO, V. A.; ESTÉVEZ-LÓPEZ, F.; SORIANO-MALDONADO, A.; ACOSTA-MANZANO, P.; GAVILÁN-CARRERA, B.; DELGADO-FERNÁNDEZ, M.; GEENEN, R.; SEGURA-GIMÉNEZ, V. Sedentary time, physical activity, and sleep quality in fibromyalgia: The al-Ándalus project. **Scandinavian Journal of Medicine Science and Sports**, v. 29, n. 2, p. 266-274, 2019.

BOWTELL, J. L.; MOHR, M.; FULFORD, J.; JACKMAN, S. R.; ERMIDIS, G.; KRUSTRUP, P.; MILEVA, K. N. Improved Exercise Tolerance with Caffeine Is Associated with Modulation of both Peripheral and Central Neural Processes in Human Participants. **Frontiers in Nutrition**, v. 5, n. 6, 2018.

BOYAS, S.; GUÉVEL, A. Neuromuscular fatigue in healthy muscle: Underlying factors and adaptation mechanisms. **Annals of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 54, n. 2, p. 88-108, 2011.

BUNSAWAT, K.; WHITE, D. W.; KAPPUS, R. M.; BAYNARD, T. Caffeine delays autonomic recovery following acute exercise. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 22, n. 11, p. 1473-1479, 2015.

BURGMER, M.; POGATZKI-ZAHN, E.; GAUBITZ, M.; WESSOLECK, E.; HEUFT, G.; PFLEIDERER, B. Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. **Neuroimage**, v. 44, n. 2, p. 502–508, 2009.

BUSCH, A. J.; SCHACHTER, C. L.; OVEREND, T. J.; PELOSO, P. M.; BARBER, K. A. R. Exercise for fibromyalgia: A systematic review. **Journal of Rheumatology**, v. 35, n. 6, p. 1130–1144, 2008.

BUSCH, A. J.; WEBBER, S. C.; BRACHANIEC, M.; BIDONDE, J.; BELLO-HAAS, V. D.; DANYLIW, A. D.; OVEREND, T. J.; RICHARDS, R. S.; SAWANT, A.; SCHACHTER, C. L. Exercise therapy for fibromyalgia. **Current Pain and Headache Reports**, v. 15, n. 5, p. 358–367, 2011.

BRICE, C. F.; SMITH, A. P. Effects of caffeine on mood and performance: a study of realistic consumption. **Psychopharmacology**, v. 164, n. 2, p. 188–192, 2002.

CABRAL, L. L.; NAKAMURA, F. Y.; STEFANELLO, J. M. F.; PESSOA, L. C. V.; SMIRMAUL, B. P. C.; PEREIRA, G. Initial Validity and Reliability of the Portuguese Borg Rating of Perceived Exertion 6–20 Scale, **Measurement in Physical Education and Exercise Science**, v. 24, n. 2, p. 103–114, 2020.

CABÝOGLU, M. T.; ERGENE, N.; TAN, U. The mechanism of acupuncture and clinical applications. **International Journal of Neuroscience**, v. 116, n. 2, p. 115–125, 2006.

CALANDRE, E. P.; RICO-VILADEMOROS, F.; SLIM, M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 16, n. 9, p. 1347–1468, 2015.

CARROLL, T. J.; TAYLOR, J. L.; GANDEVIA, S. C. Recovery of central and peripheral neuromuscular fatigue after exercise. **Journal of Applied Physiology** (1985), v. 122, n. 5, p. 1068–1076, 2017.

CERQUEIRA, V.; DE-MENDONÇA, A.; MINEZ, A.; DIAS, A. R.; DE-CARVALHO, M. Does caffeine modify corticomotor excitability? **Neurophysiologie Clinique**, v. 36, n. 4, p. 219–226, 2006.

CHAOULOFF, F.; LAUDE, D.; GUEZENNEC, Y.; ELGHOZI, J. L. Motor Activity Increases Tryptophan, 5-Hydroxyindoleacetic Acid, and Homovanillic Acid in Ventricular Cerebrospinal Fluid of the Conscious Rat. **Journal of Neurochemistry**, v. 46, n. 4, p. 1313–1316, 1986.

CHOY, E.; PERROT, S.; LEON, T.; KAPLAN, J.; PETERSEL, D.; GINOVKER, A.; KRAMER, E. A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. **BMC Health Services Research**, v. 10, 102, 2010.

CIMOLAI, N. Cyclobenzaprine: a new look at an old pharmacological agent. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 2, n. 3, p. 255–263, 2009.

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

COHEN, H.; NEUMANN, L.; SHORE, M.; AMIR, M.; CASSUTO, Y.; BUSKILA, D. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 29, n. 4, p. 217-227, 2000.

COOK, D. B.; LANGE, G.; CICCONE, D. S.; LIU, W. C.; STEFFENER, J.; NATELSSON, B. H. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. **Journal of Rheumatology**, v. 31, n. 2, p. 364–378, 2004.

COOK, D. B., O'CONNOR, P. J., EUBANKS, S. A., SMITH, J. C., LEE, M. Naturally occurring muscle pain during exercise: Assessment and experimental evidence. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 24, p. 999-1012, 1997.

COOK, D. B.; STEGNER, A. J.; NAGELKIRK, P. R.; MEYER, J. D.; TOGO, F.; NATELSON, B. H. Responses to exercise differ for chronic fatigue syndrome patients with fibromyalgia. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 44, n. 6, 1186-1193, 2012.

CORDEIRO, L. M. S.; RABELO, P. C. R.; MORAES, M. M.; TEIXEIRA-COELHO, F.; COIMBRA, C. C.; WANNER, S. P.; SOARES, D. D. Physical exercise-induced fatigue: The role of serotonergic and dopaminergic systems. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 50, n. 12, p. 1–13, 2017.

CRISTINA-SOUZA, G.; SANTOS, P. S.; SANTOS-MARIANO, A. C.; COELHO, D. B.; RODACKI, A.; DE-OLIVEIRA, F. R.; BISHOP, D. J.; BERTUZI, R.; LIMA-SILVA, A. E. Caffeine Increases Endurance Performance via Changes in Neural and Muscular Determinants of Performance Fatigability. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 54, n. 9, p. 1591-1603, 2022.

DANIELS, J. W.; MOLÉ, P. A.; SHAFFRATH, J. D.; STEBBINS, C. L. Effects of caffeine on blood pressure, heart rate, and forearm blood flow during dynamic leg exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 85, n. 1, p. 154–159, 1998.

DAVIS, J. M.; ALDERSON, N. L.; WELSH, R. S. Serotonin and central nervous system fatigue: Nutritional considerations. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 2, 2000.

DAVIS, J. M.; ZHAO, Z.; STOCK, H. S.; MEHL, K. A.; BUGGY, J.; HAND, G. A Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 284, p. 399–404, 2003.

D'ONGHIA, M.; CIAFFI, J.; RUSCITTI, P.; CIPRIANI, P.; GIACOMELLI, R.; ABLIN, J. N.; URSINI, F. The economic burden of fibromyalgia: A systematic literature review. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 56, 152060, 2022.

DINLER, M.; KASIKCIOGLU, E.; AKIN, A.; SAYLI, O.; AKSOY, C.; ONCEL, A.; BERKER, E. Exercise capacity and oxygen recovery half times of skeletal muscle in patients with fibromyalgia. **Rheumatology International**, v. 27, n. 3, p. 311-313, 2007.

DOBKIN, P. L.; DA-COSTA, D.; ABRAHAMOWICZ, M.; DRITSA, M.; DU-BERGER, R.; FITZCHARLES, M. A.; LOWENSTEYN, I. Adherence during an individualized home based 12-week exercise program in women with fibromyalgia. **Journal of Rheumatology**, v. 33, n. 2, p. 333-341, 2006.

DOMÍNGUÉZ, R.; VEIGA-HERREROS, P.; SÁNCHEZ-OLIVER, A. J.; MONTOYA, J. J.; RAMOS-ÁLVAREZ, J. J.; MIGUEL-TOBAL, F.; LAGO-RODRÍGUEZ, A.; JODRA, P. Acute Effects of Caffeine Intake on Psychological Responses and High-Intensity Exercise Performance. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 2, p. 584, 2021.

DRAKE, C.; ROEHRS, T.; SHAMBROOM, J.; ROTH, T. Caffeine effects on sleep taken 0, 3, or 6 hours before going to bed. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 9, n. 11, p. 1195-200, 2013.

ELVIN, A.; SOSTEEN, A. K.; NILSSON, A.; KOSEK, E. Decreased muscle blood flow in fibromyalgia patients during standardised muscle exercise: a contrast media enhanced colour Doppler study. **European Journal of Pain**, v. 10, n. 2, p. 137-144, 2006.

ESTÉVEZ-LÓPEZ, F.; MAESTRE-CASCALES, C.; RUSSEL, D.; ÁLVAREZ-GALLARDO, I. C.; RODRIGUEZ-AYLLON, M.; HUGHES, C. M.; DAVISON, G. W.; SAÑUDO, B.; MCVEIGH, J. G. Effectiveness of Exercise on Fatigue and Sleep Quality in Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 102, n. 4, p. 752-761, 2021.

FIGUEROA, A.; KINGSLEY, J. D.; MCMILLAN, V.; PANTON, L. B. Resistance exercise training improves heart rate variability in women with fibromyalgia. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 28, n. 1, p. 49-54, 2008.

FISHER, J. P.; ADLAN, A. M.; SHANTSILA, A.; SECHER, J. F.; SORENSEN, H.; SECHER, N. H. Muscle metaboreflex and autonomic regulation of heart rate in humans. **Journal of Physiology**, v. 591, n. 15, p. 3777-3788, 2013.

FITZCHARLES, M. A.; DA-COSTA, D.; POYHIA, R. A study of standard care in fibromyalgia syndrome: a favorable outcome. **The Journal of Rheumatology**, v. 30, n. 1, p. 154-159, 2003.

FURLAN, R.; COLOMBO, S.; PEREGO, F.; ATZENI, F.; DIANA, A.; BARBIC, F.; PORTA, A.; PACE, F.; MALLIANI, A.; SARZI-PUTTINI, P. Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. **The Journal of Rheumatology**, v. 32, n. 9, p. 1787-1793, 2005.

FREDHOLM, B. B. Adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. **Pharmacology and Toxicology**, v. 76, n. 2, p. 93-101, 1995.

FREDHOLM, B. B.; BATTIG, K.; HOLMÉN, J.; NEHLIG, A.; ZVARTAU, E. E. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. **Pharmacological Reviews**, v. 51, n. 1, p. 83-133, 1999.

GANDEVIA, S. C. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. **Physiological Reviews**, v. 81, n. 4, p. 1725-1789, 2001.

GE, H. Y.; NIE, H.; GRAVEN-NIELSEN, T.; DANNESKIOLD-SAMSØE, B.; ARENDT-NIELSEN, L. Descending pain modulation and its interaction with peripheral sensitization following sustained isometric muscle contraction in fibromyalgia. **European Journal of Pain**, v. 16, n. 2, p. 196-203, 2012.

GENTILE, E.; BRUNETTI, A.; RICCI, K.; DELUSSI, M.; BEVILACQUA, V.; DE-TOMMASO, M. Mutual interaction between motor cortex activation and pain in fibromyalgia: EEG-fNIRS study. **PLoS One**, v. 15, n. 1, e0228158, 2020.

GENTILE, E.; RICCI, K.; DELUSSI, M.; BRIGHINA, F.; DE-TOMMASO, M. Motor Cortex Function in Fibromyalgia: A Study by Functional Near-Infrared Spectroscopy. **Pain Research and Treatment**, 2623161, 2019.

GERDLE, B. GHAFOURI, B.; LUND, E.; BENGTSSON, A.; LUNDBERG, P.; ETTINGER-VEENSTRA, H. V.; LEINHARD, O. D.; FORSGREN, M. F. Evidence of Mitochondrial Dysfunction in Fibromyalgia: Deviating Muscle Energy Metabolism Detected Using Microdialysis and Magnetic Resonance. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 11, p. 3527, 2020.

GIOVENGO, S. L.; RUSSELL, I. J.; LARSON, A. A. Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. **Journal of Rheumatology**, v. 26, n. 7, p. 1564-1569, 1999.

GÓES, S. M.; LEITE, N.; SHAY, B. L.; HOMANN, D.; STEFANELLO, J. M.; RODACKI, A. L. Functional capacity, muscle strength and falls in women with fibromyalgia. **Clinical Biomechanics (Bristol, Avon)**, v. 27, n. 6, p. 578-583, 2012.

GOODALL, S.; CHARLTON, HIGNETT, C.; PROCHARD, J.; BARWOOD, M.; HOWATSON, G.; THOMAS, K. Augmented supraspinal fatigue following constant-load cycling in the heat. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 1, p. 164-172, 2015.

GOREN, A.; GROSS, H. J.; KENZOU-FUJI, R.; PANDEY, A.; MOULD-QUEVEDO, J. Prevalence of pain awareness, treatment, and associated health outcomes across different conditions in Brazil. **Revista Dor**, v. 13, n. 4, p. 308-319, 2012.

GOTTESMANN, C. GABA mechanisms and sleep. **Neuroscience**, v. 111, n. 2, p. 231-239, 2002.

GRACEY, R. H.; PETZKE, F.; WOLF, J. M.; CLAUW, D. J. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. **Arthritis and Rheumatism**, v. 46, n. 5, p. 1333-1343, 2002.

GRGIC, J. Caffeine ingestion enhances Wingate performance: a meta-analysis. **European Journal of Sport Science**, v. 18, n. 2, p. 219–225, 2018.

GRGIC, J.; TREXLER, E. T.; LAZINCA, B.; PEDISIC, Z. Effects of caffeine intake on strength and power. **Sports Medicine**, v. 28, n. 2, p. 104–125, 2018.

GURSOY, S.; ERDAL, E.; HERKEN, H.; MADENCI, E.; ALASEHIRLI, B.; ERDAL, N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. **Rheumatology International**, v. 23, n. 3, p. 104-107, 2003.

GUYMER, E. K.; LITTLE-JOHN, G. O.; BRAND, C. K.; KWIAK, R. A. Fibromyalgia onset has a high impact on work ability in Australians. **Internal Medicine Journal**, v. 46, n. 9, p. 1069-1074, 2016

HADJICHARALAMBOUS, M.; GEORGIADIS, E.; KILDUFF, L. P.; TURNER, A. P.; TSOFLIOU, F.; PITSILADIS, Y. P. Influence of caffeine on perception of effort, metabolism and exercise performance following a high-fat meal. **Journal of Sports Sciences**, v. 24, n. 8, p. 875-887, 2006.

HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: ELSEVIER, 2011. 1173 p.

HARDY, C. J.; REJESKI, W. J. Not what, but how one feels: the measurement of affect during exercise. **Journal of Sport and Exercise Physiology**, v. 11, p. 304-317, 1989.

HARRIS, R. E.; SUNDGREN, P. C.; CRAIG, A. D.; KIRSHENBAUM, E.; SEN, A.; NAPADOW, V.; CLAUW, D. J. Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. **Arthritis and Rheumatism**, v. 60, n. 10, p. 3146-3152, 2009.

HAUSER, W.; ABLIN, J.; FITZCHARLES, M. A.; LITTLE-JOHN, G.; LUCIANO, J. V.; USUI, C.; WALITT, B. Fibromyalgia. **Nature Reviews: Disease Primers**, v. 1, p. 1-16, 2015.

HELLSTEN, Y. The effect of muscle contraction on the regulation of adenosine formation in rat skeletal muscle cells. **Journal of Physiology**, v. 518, n. 3, p. 761–768, 1999.

HERMENS, H. J.; FRERIKS, B.; DISSELHORST-KLUG, G.; RAU, G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. **Journal of Electromyography and Kinesiology**, v. 10, p. 361–374, 2000.

HODDES, E.; DEMENT, W. C.; ZARCON, V. The development and use of the Stanford Sleepiness Scale (SSS). **Psychophysiology**, v. 10, p. 431–436, 1973.

HSU, M. J.; CHAN, H. L.; HUANG, Y. Z.; LIN, J. H.; HSU, H. H.; CHANG, Y. J. Mechanism of Fatigue Induced by Different Cycling Paradigms With Equivalent Dosage. **Frontiers in Physiology**, v. 11, 545, 2020.

HUNTER, S. K. Performance fatigability: Mechanisms and task specificity. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 8, n. 7, p. 1–21, 2018.

HUREAU, T. J.; WEAVIL, J. C.; THURSTON, T. S.; WAN, H. Y.; GIFFORD, J. R.; JESSOP, J. E.; BUYS, M. J.; RICHARDSON, R. S.; AMANN, M. Pharmacological attenuation of group III/IV muscle afferents improves endurance performance when oxygen delivery to locomotor muscles is preserved. **Journal of Applied Physiology**, v. 127, n. 5, p. 1257–1266, 2019.

ICHESCO, E.; PUIU, T.; HAMPSON, J. P.; KAIRYS, A. E.; CLAUW, D. J.; HARTE, S. E.; PELTIER, S. J.; HARRIS, R. E.; SCHMIDT-WILCKE. Altered fMRI resting-state connectivity in individuals with fibromyalgia on acute pain stimulation. **European Journal of Pain**, v. 20, n. 7, p. 1079-1089, 2016.

ISOMERI, R.; MIKKELSSON, M.; PARTINEN, M.; KAUPPI, M. J. Severity of symptoms persists for decades in fibromyalgia-a 26-year follow-up study. **Clinical Rheumatology**, v. 37, n. 5, p. 1383-1388, 2018.

JACKMAN, M.; WENDLING, P.; FRIARS, D.; GRAHAM, T. E. Metabolic catecholamine, and endurance responses to caffeine during intense exercise. **Journal of Applied Physiology (1985)**, v. 81, n. 4, p. 1658-1563, 1996.

JACOBSEN, S.; WILDSCHIODTZ, G.; DANNESKIOLD-SAMSOE, B. Isokinetic and isometric muscle strength combined with transcutaneous electrical muscle stimulation in primary fibromyalgia syndrome. **Journal of Rheumatology**, v. 18, p. 1390-1393, 1991.

JAMES, R. S.; WILSON, R. S.; ASKEW, G. N. Effects of caffeine on mouse skeletal muscle power output during recovery from fatigue. **Journal of Applied Physiology**, v. 96, n. 2, p. 545–552, 2004.

JONES, S.; CHIESA, S. T.; CHATURVEDI, N.; HIGHER, A. D. Recent developments in near-infrared spectroscopy (NIRS) for the assessment of local skeletal muscle microvascular function and capacity to utilise oxygen. **Artery Research**, v. 16, p. 25-33, 2016.

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

KALMAR, J. M.; CAFARELLI, E. Caffeine: a valuable tool to study central fatigue in humans? **Exercise and Sport Sciences Reviews**, v. 32, n. 4, p. 143-147, 2004.

KAMIMORI, G. H.; KARYEKAR, C. S.; OTTERSTETTER, R.; COX, D. S.; BALKIN, T. J.; BELENKY, G. L.; EDDINGTON, N. D. The rate of absorption and relative bioavailability of caffeine administered in chewing gum versus capsules to normal

healthy volunteers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 234, n. 1–2, p. 159–167, 2002.

KAMIMORI, G. H.; SOMANI, S. M.; KNOWLTON, R. G.; PERKINS, R. M. The effects of obesity and exercise on the pharmacokinetics of caffeine in lean and obese volunteers. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 31, n. 5, p. 595–600, 1987.

KAYO, A. H.; PECCIN, M. S.; SANCHES, C. M.; TREVISANI, V. F. Effectiveness of physical activity in reducing pain in patients with fibromyalgia: a blinded randomized clinical trial. **Rheumatology International**, v. 32, n. 8, p. 2285–2292, 2012.

KILLEN, L. G.; GREEN, J. M.; O'NEAL, E. K.; MCINTOSH, J. R.; HORNSBY, J.; COATES, T. E. Effects of caffeine on session ratings of perceived exertion. **European Journal of Applied Physiology**, v. 113, n. 3, p. 721–727, 2013.

KUIPERS, H.; RJETJENS, G.; VERSTAPPEN, F.; SCHOENMAKERS, H.; HOFMAN, G. Effects of stage duration in incremental running tests on physiological variables. **International Journal of Sports Medicine**, v. 24, n. 7, p. 486–491, 2003.

KREMENIC, I. J.; GLACE, B. W.; BEN-AVI, S.S.; NICHOLAS, S. J.; MC-HUGH, M. P. Central fatigue after cycling evaluated using peripheral magnetic stimulation. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 41, n. 7, p. 1461–1466, 2009.

LACASSE, A.; BOURGAULT, P.; CHOINIÈRE, M. Fibromyalgia-related costs and loss of productivity: a substantial societal burden. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 17, 168, 2016.

LAMB, G. D.; STEPHENSON, D. G. Effect of Mg^{2+} on the control of Ca^{2+} release in skeletal muscle fibers of the toad. **Journal of Physiology**, v. 434, p. 507–528, 1991.

LANNERSTEN, L.; KOSEK, E. Dysfunction of endogenous pain inhibition during exercise with painful muscles in patients with shoulder myalgia and fibromyalgia. **Pain**, v. 151, n. 1, p. 77–86.

LARA, B.; RUIZ-MORENO, C.; SALINERO, J. J.; DEL-COSO, J. Time course of tolerance to the performance benefits of caffeine. **PLoS One**, v. 14, n. 1, e0210275, 2019.

LAURENT, D.; SCHNEIDER, K. E.; PRUSACZYK, W. K.; FRANKLIN, C.; VOGEL, S. M.; KRSSAK, M.; PETERSEN, K. F.; GOFORTH, H. W.; SHULMAN, G. I. Effects of caffeine on muscle glycogen utilization and the neuroendocrine axis during exercise. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 85, n. 6, p. 2170–2175, 2000.

LAWSON, K. Potential drug therapies for the treatment of fibromyalgia. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 25, n. 9, p. 1071–1081, 2016.

LEPPIK, J. A.; AUGHEY, R. J.; MEDVED, I.; FAIRWEATHER, I.; CAREY, M. F.; MCKENNA, M. J. Prolonged exercise to fatigue in humans impairs skeletal muscle

Na⁺-K⁺-ATPase activity, sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release, and Ca²⁺ uptake. **Journal of Applied Physiology**, v. 97, n. 4, p. 1414–1423, 2004.

LERMA, C.; MARTINEZ, A.; RUIZ, N.; VARGAS, A.; INFANTE, O. Nocturnal heart rate variability parameters as potential fibromyalgia biomarker: correlation with symptoms severity. **Arthritis Research and Therapy**, v. 13, n. 6, p. 1-9, 2011.

LIEDBERG, G. M.; BJORK, M.; BORSBO, B. Self-reported nonrestorative sleep in fibromyalgia - relationship to impairments of body functions, personal function factors, and quality of life. **Journal of Pain Research**, v. 8, p. 499-505, 2015.

LIGHT, A. R.; BATEMAN, L.; JO, D.; HUGHEN, R. W.; VANHAITSMA, T. A.; WHITE, A. T.; LIGHT, K. C. Gene expression alterations at baseline and following moderate exercise in patients with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. **Journal of Internal Medicine**, v. 271, n. 1, p. 64-81, 2012.

LINDH, M. H.; JOHANSSON, L. G.; HEDBERG, M.; GROMBY, G. L. Studies on maximal voluntary muscle contraction in patients with fibromyalgia. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 75, n. 11, p. 1217–1222, 1994.

LUND, E.; KENDALL, S. A.; JANEROT-SJOBERG, B.; BENGTSSON, A. Muscle metabolism in fibromyalgia studied by P-31 magnetic resonance spectroscopy during aerobic and anaerobic exercise. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 32, n. 3, p. 138–145, 2003.

MACFARLANE, G. J.; KRONISCH, C.; DEAN, L. E.; ATZENI, F.; HAUSER, W.; FLUß, E.; CHOY, E.; KOSEK.; AMRIS, K.; BRANCO, J.; DINCER, F.; LEINO-ARJAS, P.; LONGLEY, K.; MC-CARTHY, G. M.; MAKRI, S.; PERROT, S.; SARZI-PUTTINI, P.; TAYLOR, A.; JONES, G. T. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 76, p. 318–328, 2017.

MAIA, M. M.; GUALANO, B.; SÁ-PINTO, A. L.; SALLUM, A. M. E.; PEREIRA, R. M. R.; LEN, C. A.; TERRERI, M. T. A.; BARBOSA, C. M.; ROSCHEL, H.; SILVA, C. A. Juvenile fibromyalgia syndrome: Blunted heart rate response and cardiac autonomic dysfunction at diagnosis. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 46, n. 3, p. 338-343, 2016.

MAGKOS, F.; KAVOURAS, S. A. Caffeine use in sports, pharmacokinetics in man, and cellular mechanisms of action. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 45, n. 7–8, p. 535–562, 2005.

MANNERKORPI, K.; KROKSMARK, T.; EKDAHL, C. How patients with fibromyalgia experience their symptoms in everyday life. **Physiotherapy Research International**, v. 4, n. 2, p. 110-122, 1999.

MARTIN, D.; SLETTEN, C.; WILLIAMS, B.; BERGER, I. Improvement in fibromyalgia symptoms with acupuncture: results of a randomized controlled trial. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 81, p. 749–757, 2006.

MARTINEZ-LAVIN, M.; HERMOSILLO, A. G.; ROSAS, M.; SOTO, M. E. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. **Arthritis and Rheumatology**, v. 41, n. 11, p. 1966-1971, 1998.

MAS, A. J.; CARMONA, L.; VALVERDE, M.; RIBAS, B.; EPISER study group. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 26, n. 4, p. 519-526, 2008.

MATSUDO, S.; ARAÚJO, T.; MATSUDO, V.; ANDRADE, D.; OLIVEIRA, L. C.; BRAGGION, G. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v. 6, p. 5-18, 2001.

MC-CALL, A. L.; MILLINGTON, W. R.; WURTMAN, R. J. Blood-brain barrier transport of caffeine: dose-related restriction of adenine transport. **Life Sciences**, v. 31, n. 24, p. 2709-2715, 1982.

MC-IVER, K. L.; EVANS, C.; KRAUS, R. M.; ISPAS, L.; SCIOTTI, V. M.; HICKNER, R. C. NO-mediated alterations in skeletal muscle nutritive blood flow and lactate metabolism in fibromyalgia. **Pain**, v. 120, p. 161-169, 2006.

MC-KENNA, M. J.; BANGSBO, J.; RENAUD, J. M. Muscle K^+ , Na^+ , and Cl^- disturbances and $Na^+ K^+$ pump inactivation: Implications for fatigue. **Journal of Applied Physiology**, v. 104, n. 1, p. 288-295, 2008.

MC-LOUGHLIN, M. J.; COLBERT, L. H.; STEGNER, A. J.; COOK, D. B. Are women with fibromyalgia less physically active than healthy women? **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 43, n. 5, p. 905-912, 2011.

MC-MANUS, C. J.; COLLISON, J.; COOPER, C.E. Performance comparison of the MOXY and PortaMon near-infrared spectroscopy muscle oximeters at rest and during exercise. **Journal of Biomedical Optics**, v. 23, n. 1, p. 1-14, 2018.

MEEUS, M.; GOUBERT, D.; DE-BACKER, F.; STRUYF, F.; HERMANS, L.; COPPIETERS, I.; DE-WANDELE, I.; DA-SILVA, H.; CALDERS, P. Heart rate variability in patients with fibromyalgia and patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 43, n. 2, p. 279-287, 2013.

MEEUSEN, R.; ROELANDS, B. Central fatigue and neurotransmitters, can thermoregulation be manipulated? **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 20, n. 3, p. 19-28, 2010.

MEEUSEN, R.; ROELANDS, R.; SPRIET, L. L. Caffeine, exercise and the brain. **Nestle Nutrition Institute Workshop Series**, v. 76, p. 1-12, 2013.

MELZAK, R. The short-form McGill Pain Questionnaire. **Pain**, v. 30, n. 191-197, 1987.

MENGSHOEL, A. M.; VØLLESTAD, N. K.; FØRRE, O. Pain and fatigue induced by exercise in fibromyalgia patients and sedentary healthy subjects. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 13, n. 4, p. 477-482, 1995.

MERTON, P. A. Voluntary strength and fatigue. **The Journal of Physiology**, v. 123, p. 553-564, 1954.

MEYERS, B. M.; CAFARELLI, E. Caffeine increases time to fatigue by maintaining force and not by altering firing rates during submaximal isometric contractions. **Journal of Applied Physiology (1985)**, v. 99, n. 3, p. 1056-1063, 2005.

MHALLA, A.; DE-ANDRADE, D. C.; BAUDIC, S.; PERROT, S.; BOUHASSIRA, D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. **Pain**, v. 149, n. 3, p. 495-500, 2010.

MILLET, G. Y.; BACHASSON, D.; TEMESI, J.; WUYAM, B.; FÉASSON, L.; VERGÈS, S.; LÉVY, P. Potential interests and limits of magnetic and electrical stimulation techniques to assess neuromuscular fatigue. **Neuromuscular Disorders**, v. 22, n. 3, p. 181-186, 2012.

MINAMI, K.; OGATA, J.; UEZONO, Y. What is the main mechanism of tramadol? **Naunyn Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 388, n. 10, p. 999-1007, 2015.

MITCHELL, D. C.; KNIGHT, C. A.; HOCKENBERRY, J.; TEPLANSKY, R.; HARTMAN, T. J. Beverage caffeine intakes in the U.S. **Food and Chemical Toxicology**, v. 63, p. 136-142, 2014.

MOLDOFSKY, H.; LUE, F. A.; MOUSLY, C.; ROTH-SCHECHTER, B.; REYNOLDS, W. J. The effect of zolpidem in patients with fibromyalgia: a dose ranging, double blind, placebo controlled, modified crossover study. **The Journal of Rheumatology**, v. 23, n. 3, p. 529-533, 1996.

MOHR, M.; NIELSEN, J. J.; BANGSBO, J. Caffeine intake improves intense intermittent exercise performance and reduces muscle interstitial potassium accumulation. **Journal of Applied Physiology (1985)**, v. 111, n. 5, p. 1372-1379, 2011.

MORF, S.; AMANN-VESTI, B.; FORSTER, A.; FRANZECK, U. K.; KOPPENSTEINER, R.; UEBELHART, D.; SPROTT, H. Microcirculation abnormalities in patients with fibromyalgia - measured by capillary microscopy and laser fluxmetry. **Arthritis Research and Therapy**, v. 7, n. 2, p. R209-R216, 2005.

MOTL, R. W.; O'CONNOR, P. J.; TUBANDT, L.; PUETZ, T.; ELY, M. R. Effect of caffeine on leg muscle pain during cycling exercise among females. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 38, n. 3, p. 598-604, 2006.

MYERS, S.; PUGSLEY, T. A. Decrease in rat striatal dopamine synthesis and metabolism in vivo by metabolically stable adenosine receptor agonists. **Brain Research**, v. 375, n. 1, p. 193-197, 1986.

MUMFORD, G. K.; BENOWITZ, N. L.; EVANS, S. M.; KAMINSKI, B. J.; PRESTON, K. L.; SANNERUD, C. A.; SILVERMAN, K.; GRIFFITHS, R. R. Absorption rate of methylxanthines following capsules, cola and chocolate. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 51, n. 3–4, p. 319–325, 1996.

NEWSHOLME, E. A.; BLOMSTRAND, E. Branched-chain amino acids and central fatigue. **The Journal of Nutrition**, v. 136, p. 274S–276S, 2006.

NEYROUD, D.; CHENG, A. J.; DONNELLY, C.; BOURDILLON, N.; GASSNER, A. L.; GEISER, L.; RUDAZ, S.; KAYSER, B.; WESTERBLAD, H.; PLACE, N. Toxic doses of caffeine are needed to increase skeletal muscle contractility. **American Journal of Physiology - Cell Physiology**, v. 316, n. 2, p. C246–C251, 2019.

NIEMEIJER, V. M.; JANSEN, J. P.; VAN-DIJK, SPEE, R. F.; MEIJER, E. J.; KEMPS, H. M.; WIJN, P. F. The influence of adipose tissue on spatially resolved near-infrared spectroscopy derived skeletal muscle oxygenation: the extent of the problem. **Physiological Measurement**, v. 38, n. 3, p. 539–554, 2017.

NORREGAARD, J.; LYKKERGAARD, J. J.; MEHLSSEN, J.; DANNESKIOLD-SAMSOE, B. Exercise Training in Treatment of Fibromyalgia. **Journal of Musculoskeletal Pain**, v. 5, n. 1, p. 71–79, 1997.

O'CONNOR, P. J.; MOTL, R. W.; BROGLIO, S. P.; ELY, M. R. Dose-dependent effect of caffeine on reducing leg muscle pain during cycling exercise is unrelated to systolic blood pressure. **Pain**, v. 109, n. 3, p. 291–298, 2004.

OVERMAN, C. L.; KOOL, M. B.; DA-SILVA, J. A.; GEENEN, R. The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: an international study. **Clinical Rheumatology**, v. 35, n. 2, p. 409–415, 2015.

PAIVA, E. S.; HEYMAN, R. E.; REZENDE, M. C.; HELFESNSTEIN, M.; MARTINEZ, J. E.; PROVENZA, J. R.; RANZOLIN, A.; DE-ASSIS, M. R.; PASQUALIN, V. D.; BENNETT, R. M. A Brazilian Portuguese version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): a validation study. **Clinical Rheumatology**, v. 32, p. 1199–1206, 2013.

PAMUK, O. N.; CAKIR, N. The variation in chronic widespread pain and other symptoms in fibromyalgia patients. The effects of menses and menopause. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 23, n. 6, p. 778–82, 2005.

PENNER, R.; NEHER, E.; TAKESHIMA, H.; NISHIMURA, S.; NUMA, S. Functional expression of the calcium release channel from skeletal muscle ryanodine receptor cDNA. **FEBS Letters**, v. 259, n. 1, p. 217–221, 1989.

PETHICK, J.; WINTER, S. L.; BURNLEY, M. Caffeine Ingestion Attenuates Fatigue-induced Loss of Muscle Torque Complexity. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 50, n. 2, p. 236–245, 2018.

PHILLIS, J. W.; EDSTROM, J. P.; KOSTOPOULOS, G. K.; KIRKPATRICK, J. R. Effects of adenosine and adenine nucleotides on synaptic transmission in the cerebral cortex. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 57, n. 11, p. 1289–1312, 1979.

QUEIROZ, L. P. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. **Current Pain and Headache Reports**, v. 8, n. 356, p. 1-6, 2013.

RAMPININI, E.; CONNOLLY, D. R.; FERIOLI, D.; LA-TORRE, A.; ALBERTI, G.; BOSIO, A. Peripheral neuromuscular fatigue induced by repeated-sprint exercise: cycling vs. running. **The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness**, v. 56, p. 49-56, 2016.

RAFFALT, P. C.; YENTES, J. M.; FREITAS, S. R.; VAZ, J. R. Calculating sample entropy from isometric torque signals: methodological considerations and recommendations. **Frontiers in Physiology**, v. 14, 2023.

RECLA, J. M. New and emerging therapeutic agents for the treatment of fibromyalgia: an update. **Journal of Pain Research**, v. 23, n. 3, p. 89-103, 2010.

REYES, C. M.; CORNELIS, M. Caffeine in the Diet: Country-Level Consumption and Guidelines. **Nutrients**, v. 10, n. 11, 1772, 2018.

RIBEIRO, R. P. C.; ROSHEL, H.; ARTIOLI, G. G.; DASSOUKI, T.; PERANDINI, L. A.; CALICH, A. L.; DE-SÁ-PINTO, A. L.; LIMA, F. R.; BONFÁ, E.; GUALANO, B. Cardiac autonomic impairment and chronotropic incompetence in fibromyalgia. **Arthritis Research and Therapy**, v. 13, n. 6, p. 1-5, 2011.

RICE, D.; NIJS, J.; KOSEK, E.; WIDEMAN, T.; HASENBRING, M. I.; KOLTYN, K.; GRAVEN-NIELSEN, T.; POLLI, A. Exercise-Induced Hypoalgesia in Pain-Free and Chronic Pain Populations: State of the Art and Future Directions. **Journal of Pain**, v. 20, n. 11, p. 1249-1266, 2019.

RODRIGUEZ-FALCES, J.; PLACE, N. Determinants, analysis and interpretation of the muscle compound action potential (M wave) in humans: implications for the study of muscle fatigue. **European Journal of Applied Physiology**, v. 118, n. 3, p. 501–521, 2018.

ROEHRS, T.; ROTH T. Caffeine: sleep and daytime sleepiness. **Sleep Medicine Reviews**, v. 12, n. 2, p. 153-162, 2008.

ROHLFS, I. C. M.; ROTTA, T. M.; LUFT, C. D. B.; ANDRADE, A.; KREBS, R. J.; DE-CARVALHO, T. Brunel Mood Scale (BRUMS): an Instrument for Early Detection of Overtraining Syndrome. **Brazilian Journal of Sports Medicine**, v. 14, n. 3, p. 176-181, 2008.

ROOKS, D. S. Talking to patients with fibromyalgia about physical activity and exercise. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 20, n. 2 p. 208-212, 2008.

RUIZ-MORENO, C.; LARA, B.; BRITO-DE-SOUZA, D.; GUTIÉRREZ-HELLÍN, J.; ROMERO-MORALEDA, B.; CUÉLLAR-RAVO, A.; DEL-COSO, J. Acute caffeine intake increases muscle oxygen saturation during a maximal incremental exercise test. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 86, n. 5, p. 861-867, 2020.

RUSSELL, D.; ÁLVAREZ-GALLARDO, I. C.; WILSON, I.; HUGHES, C. M.; DAVISON, G. W.; SAÑUDO, B.; MCVEIGH, J. G. 'Exercise to me is a scary word': perceptions of fatigue, sleep dysfunction, and exercise in people with fibromyalgia syndrome-a focus group study. **Rheumatology International**, v. 38, n. 3, p. 507-515, 2018.

RUSSELL, I. J.; ORR, M. D.; LITTMAN, B.; VIPRAIO, G. A.; ALBOUKREK, D.; MICHALEK, J. E.; LOPEZ, Y.; MAC-KILLIP, F. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. **Arthritis and Rheumatism**, v. 37, n. 11, p. 1593-1601, 1994.

RUSSELL, I. J.; VAEROY, H.; JAVORS, M.; NYBERG, F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 35, n. 5, p. 550-556, 1992.

SALERNO, A.; THOMAS, E.; OLIVE, P.; BLOTMAN, F.; PICOT, M. C.; GEORGESCO, M. Motor cortical dysfunction disclosed by single and double magnetic stimulation in patients with fibromyalgia. **Clinical Neurophysiology**, v. 111, n. 6, p. 994-1001, 2000.

SANGER, D. J. The pharmacology and mechanisms of action of new generation, non-benzodiazepine hypnotic agents. **CNS Drugs**, v. 18, n. 1, p. 9-15, 2004.

SANTOS-E-CAMPOS, M. A.; PÁRRAGA-MONTILLA, J. A.; ARAGÓN-VELA, J.; LATORRE-ROMÁN, P. A. Effects of a functional training program in patients with fibromyalgia: A 9-year prospective longitudinal cohort study. **Scandinavian Journal of Medicine Science and Sports**, v. 30, n. 5, p. 904-913, 2020.

SAÑUDO, B.; GALIANO, D.; CARRASCO, L.; BLAGOJEVIC, M.; DE-HOYO, M.; SAXTON, J. Aerobic exercise versus combined exercise therapy in women with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 91, n. 12, p. 1838-1843, 2010.

SARCHIELLI, P.; MANCINI, M. L.; FLORIDI, A.; COPPOLA, F.; ROSSI, C.; NARDI, K.; ACCIARRESI, M.; PINI, L. A.; CALABRESI, P. Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: evidence from primary fibromyalgia syndrome. **The Journal of Pain**, v. 8, n. 9, p. 737-745, 2007.

SARZI-PUTTINI, P.; GIORGI, V.; MAROTTO, D.; ATZENI, F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. **Nature Reviews. Rheumatology**, v. 11, p. 645-660, 2020.

SAWYNOK, J. Caffeine and pain. **Pain**, v. 152, n. 4, p.726-729, 2011.

SAWYNOK, J. Adenosine receptor targets for pain. **Neuroscience**, v. 338, p. 1-18, 2016.

SAWYNOK, J.; YAKSH, T. L. Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of action. **Pharmacological Reviews**, v. 45, n. 1, p. 43-85, 1993.

SEGURA-JIMÉNEZ, V.; ESTÉVEZ-LÓPEZ, F.; CASTRO-PIÑERO, J.; ÁLVAREZ-GALLARDO, I. C.; SORIANO-MALDONADO, A.; BORGES-COSIC, M.; DELGADO-FERNÁNDEZ, M. Association of Patterns of Moderate-to-Vigorous Physical Activity Bouts With Pain, Physical Fatigue, and Disease Severity in Women With Fibromyalgia: the al-Andalus Project. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 100, n. 7, p. 1234-1242, 2019.

SENEFELD, J.; YOON, T.; HUNTER, S. K. Age differences in dynamic fatigability and variability of arm and leg muscles: Associations with physical function. **Experimental Gerontology**, v. 87, p. 74-83, 2017.

SENNA, E. R.; DE-BARROS, A. L.; SILVA, E. O.; COSTA, I. F.; PEREIRA, L. V.; CICONELLI, R. M.; FERRAZ, M. B. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **Journal of Rheumatology**, v. 31, n. 3, p. 594-597, 2004.

SCHAMNE, J. C.; RESSETTI, J. C.; BERTUZZI, R.; OKUNO, N. M.; LIMA-SILVA, A. E. Acute Caffeine Intake Reduces Perceived Exertion But Not Muscle Pain during Moderate Intensity Cycling Exercise in Women with Fibromyalgia. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 41, n. 7, p. 720-727, 2022.

SCHAMNE, J. C.; RESSETTI, J. C.; LIMA-SILVA, A. E.; OKUNO, N. M. Impaired cardiac autonomic control in women with fibromyalgia is independent of their physical fitness. **Journal of Clinical Rheumatology**, v. 27, n. 6, p. S278-S283, 2021.

SCHACHTER, C. L.; BUSCH, A. J.; PELOSO, P. M.; SHEPPARD, M. S. Effects of short versus long bouts of aerobic exercise in sedentary women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. **Physical Therapy**, v. 83, n. 4, p. 340-358, 2003.

SCHUBERT, M. M.; HALL, S.; LEVERITT, M.; GRANT, G.; SABAPATHY, S.; DESBROW, B. Caffeine consumption around an exercise bout: effects on energy expenditure, energy intake, and exercise enjoyment. **Journal of Applied Physiology (1985)**, v. 117, n. 7, p. 745-754.

SCHRADER, P.; PANEK, L. M.; TEMPLE, J. L. Acute and chronic caffeine administration increases physical activity in sedentary adults. **Nutrition Research**, v. 33, n. 6, p. 457-463, 2013.

SCHRENK, D.; BROCKMEIER, D.; MORIKE, K.; BOCK, K. W.; EICHELBAUM, M. A distribution study of CYP1A2 phenotypes among smokers and non-smokers in a cohort of healthy Caucasian volunteers. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 53, n. 5, p. 361-367, 1998.

SCOTT, J. R.; HASSETT, A. L.; BRUMMETT, C. M.; HARRIS, R. E.; CLAUW, D. J.; HARTE, S. E. Caffeine as an opioid analgesic adjuvant in fibromyalgia. **Journal of Pain Research**, v. 10, p. 1801–1809, 2017.

SHANG, Y.; GURLEY, K.; SYMONS, B.; LONG, D.; SRIKUEA, R.; CROFFORD, L. J.; PETERSON, C. A.; YU, G. Noninvasive optical characterization of muscle blood flow, oxygenation, and metabolism in women with fibromyalgia. **Arthritis Research and Therapy**, v. 14, n. 6, R216, 2012.

SIDHU, S. K.; WEAVIL, J. C.; MANGUM, T. S.; JESSOP, J. E.; RICHARDSON, R. S.; MORGAN, D. E.; AMANN, M. Group III/IV locomotor muscle afferents alter motor cortical and corticospinal excitability and promote central fatigue during cycling exercise. **Clinical Neurophysiology**, v. 128, n. 1, p. 44–55, 2017.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 5 ed. Porto Alegre – RS: ARTMED, 2010. 989 p.

SKARABOT, J.; ANSDELL, P.; BROWNSTEIN, C. G.; THOMAS, K.; HOWATSON, G.; GOODALL, S.; DURBABA, R. Electrical stimulation of human corticospinal axons at the level of the lumbar spinal segments. **European Journal of Neuroscience**, v. 49, n. 10, p. 1254–1267, 2019.

SOCHODOLAK, R. C.; SCHAMNE, J. C.; RESSETTI, J. C.; COSTA, B. M.; ANTUNES, E. L.; OKUNO, N. M. A comparative study of heart rate variability and physical fitness in women with moderate and severe fibromyalgia. **Journal of Exercise Rehabilitation**, v. 18, n. 2, p. 133–140, 2022.

SOUTHWARD, K.; RUTHERFURD-MARKWICK, K. J.; ALI, A. The Effect of Acute Caffeine Ingestion on Endurance Performance: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Medicine**, v. 48, n. 8, p. 1913–1928, 2018.

SOUZA, D. B.; DEL-COSO, J.; CASONATTO, J.; POLITO, M. D. Acute effects of caffeine-containing energy drinks on physical performance: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Nutrition**, v. 56, n. 1, p. 13–27, 2017.

SPAETH, M. Epidemiology, costs, and the economic burden of fibromyalgia. **Arthritis Research and Therapy**, v. 11, n. 3, 117, 2009.

SRIKUEA, R.; SYMONS, T. B.; LONG, D. E.; LEE, J. D.; SHANG, Y.; CHOMENTOWSKI, P. J.; YU, G.; CROFFORD, L. J.; PETERSON, C. A. Association of fibromyalgia with altered skeletal muscle characteristics which may contribute to postexertional fatigue in postmenopausal women. **Arthritis and Rheumatism**, v. 65, n. 2, p. 519–528, 2013.

STAUD, R.; ROBINSON, M. E.; PRICE, D. D. Isometric exercise has opposite effects on central pain mechanisms in fibromyalgia patients compared to normal controls. **Pain**, v. 176–184, 2005.

STARLING-SOARES, B.; PEREIRA, M.; RENKE, G. Extrapolating the Coffee and Caffeine (1,3,7-Trimethylxanthine) Effects on Exercise and Metabolism-A Concise Review. **Nutrients**, v. 15, n. 24, 5031, 2023.

STROJNIK, V.; KOMI, P. V. Neuromuscular fatigue after maximal stretch–shortening cycle exercise. **Journal of Applied Physiology (1985)**, v. 84, n. 1, p. 344–350, 1998.

TALLIS, J.; JAMES, R. S.; COX, V. M.; DUNCAN, M. J. The effect of physiological concentrations of caffeine on the power output of maximally and submaximally stimulated mouse EDL (fast) and soleus (slow) muscle. **Journal of Applied Physiology (1985)**, v. 112, n. 1, p. 64–71, 2012.

TALLIS, J.; JAMES, R. S.; COX, V. M.; DUNCAN, M. J. The effect of a physiological concentration of caffeine on the endurance of maximally and submaximally stimulated mouse soleus muscle. **Journal of Physiological Sciences**, v. 63, n. 2, p. 125–132, 2013.

TANTCHEVA-POÓR, I.; ZAIGLER, M.; RIETBROCK, S.; FUHR, U. Estimation of cytochromeP-450 CYP1A2 activity in 863 healthy Caucasians using a saliva-based caffeine test. **Pharmacogenetics**, v. 9, n. 2, p. 131-134, 1999.

TARNOPOLSKY, M.; CUPIDO, C. Caffeine potentiates low frequency skeletal muscle force in habitual and nonhabitual caffeine consumers. **Journal of Applied Physiology (1985)**, v. 89, n. 5, p. 1719-1724, 2000.

TAYLOR, C. P. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin–calcium channel alpha2-delta [Cavalpha2-delta] ligands. **Pain**, v. 142, p. 13-16, 2009.

TAYLOR, J. L.; AMANN, M.; DUCHATEAU, J.; MEEUSEN, R.; RICE, C. L. Neural contributions to muscle fatigue: From the brain to the muscle and back again. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 48, n. 11, p. 2294–2306, 2016.

TEMESI, J.; MARTIN, V.; ARNAL, P. J.; FÉASSON, L.; VERGES, S.; MILLET, G. Y. Central fatigue assessed by transcranial magnetic stimulation in ultratrail running. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 46, n. 6, p. 1166-1175.

THOMAS, K.; ELMEUA, M.; HOWATSON, G.; GOODALL, S. Intensity-Dependent Contribution of Neuromuscular Fatigue after Constant-Load Cycling. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 48, n. 9, p. 1751–1760, 2016.

TOMAZINI, F.; SANTOS-MARIANO, A. C.; DOS-SANTOS-ANDRADE, V. F.; COELHO, D. B.; BERTUZZI, R.; PEREIRA, G.; SILVA-CAVALCANTE, M. D.; LIMA-SILVA, A. E. Caffeine ingestion increases endurance performance of trained male cyclists when riding against a virtual opponent without altering muscle fatigue. **European Journal of Applied Physiology**, v. 122, n. 8, p. 1915-1928, 2022.

TORPY, D. J.; PAPANICPOLAOU, D. A.; LOTSIKAS, A. J.; WILDER, R. L.; CHROUSOS, G. P.; PILLEMER, S. R. Responses of the sympathetic nervous

system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. **Arthritis and Rheumatism**, v. 43, n. 4, p. 872-880, 2000.

TRIPETTE, J.; MURAKAMI, H.; HARA, H.; KAWAKAMI, R.; GANDO, Y.; OHNO, H.; MIYATAKE, N.; MIYACHI, M. Caffeine consumption is associated with higher level of physical activity in Japanese Women. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, v. 28, n. 5, p. 474–479, 2018.

TSUTSUMI, K.; KOTEGAWA, T.; MATSUKI, S.; TANAKA, Y.; ISHII, Y.; KODAMA, Y.; KUNANARI, M.; MIYAKAWA, I.; NAKANO, S. The effect of pregnancy on cytochrome P4501A2, xanthine oxidase, and N-acetyltransferase activities in humans. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 70, n. 2, p. 121-125, 2001.

TURHANOGLU, A.; YILMAZ, S.; KAYA, S.; DURSUN, M. D, KARARMAZ, A.; SAKA, G. The epidemiological aspects of fibromyalgia syndrome in adults living in turkey: a population-based study. **Journal of Musculoskeletal Pain**, v. 16, p. 141,147, 2008.

TURNBULL, D.; RODRICKS, J. V.; MARIANO, G. F.; CHOWDHURY, F. Caffeine and cardiovascular health. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 89, p. 165-185, 2017.

UCHIDA, S.; SHIODA, K.; MORITA, Y.; KUBOTA, C.; GANEKO, M.; TAKEDA, N. Exercise effects on sleep physiology. **Frontiers in Neurology**, v. 3, n. 48, 2012.

UGURLU, F. G.; SEZER, N.; AKTEKIN, L.; FIDAN, F.; TOK, F.; AKKUS, S. The effects of acupuncture versus sham acupuncture in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled clinical trial. **Acta Reumatologica Portuguesa**, v. 42, n. 1, p. 32-37, 2017.

UKENA, D.; SCHUDT, C.; SYBRECHT, G. W. Adenosine receptor-blocking xanthines as inhibitors of phosphodiesterase isozymes. **Biochemical Pharmacology**, v. 45, n. 4, p. 847-851, 1993.

UMEDA, M.; CORBIN, L. W.; MALUF, K. S. Examination of contraction-induced muscle pain as a behavioral correlate of physical activity in women with and without fibromyalgia. **Disability and Rehabilitation**, v. 37, n. 20, p. 1864-1869, 2015.

VALKEINEN, H.; HAKKINEN, A.; ALEN, M.; HANNONEN, P.; KUKKONEN-HARJULA, K.; HAKKINEN, K. Physical fitness in postmenopausal women with fibromyalgia. **International Journal of Sports Medicine**, v. 29, n. 5, p. 408-413, 2008.

VAN-SANTEN, M.; BOLWIJIN, P.; VERSTAPPEN, F.; BAKKER, C.; HIDDING, A.; HOUBEN, H.; VAN-DER-HEIJDE, D.; LANDEWÉ, R.; VAN-DER-LINDEN, S. A. A randomized clinical trial comparing fitness and biofeedback training versus basic treatment in patients with fibromyalgia. **Journal of Rheumatology**, v. 29, n. 3, p. 575–581, 2002.

VAN-SOEREN, M. H.; GRAHAM, T. E. Effect of caffeine on metabolism, exercise endurance, and catecholamine responses after withdrawal. **Journal of Applied Physiology** (1985), v. 85, n. 4, p. 1493-1501, 1998.

VERSTER, J. C.; KOENIG, J. Caffeine intake and its sources: A review of national representative studies. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 58, n. 8, p. 1250–1259, 2018.

VILLAFAINA, S.; TOMAS-CARUS, P.; SILVA, V.; COSTA, A. R.; FERNANDES, O.; PARRACA, J. A. The Behavior of Muscle Oxygen Saturation, Oxy and Deoxy Hemoglobin during a Fatigue Test in Fibromyalgia. **Biomedicines**, v. 11, n. 1, 132, 2023.

VINCENT, A.; BENZO, R. P.; WHIPPLE, M. O.; MC-ALLISTER, S. J.; ERWIN, P. J.; SALIGAN, L. N. Beyond pain in fibromyalgia: insights into the symptom of fatigue. **Arthritis Research and Therapy**, v. 15, n. 6, 221, 2013.

VØLLESTAD, N. K.; MENGSHOEL, A. M. Relationships between neuromuscular functioning, disability and pain in fibromyalgia. **Disability and Rehabilitation**, v. 27, n. 12, p. 667-673, 2005.

ZHUANG, Y.; XING, J. J.; LI, J.; ZENG, B. Y.; LIANG, F. R. History of acupuncture research. **International Review of Neurobiology**, v. 111, p. 1-23, 2013.

WALTON, C.; KALMAR, J.; CAFARELLI, E. Caffeine increases spinal excitability in humans. **Muscle Nerve**, v. 28, n. 3, p. 359-364, 2003.

WAN, J. J.; QIN, Z.; WANG, P. Y.; SUN, Y.; LIU, X. Muscle fatigue: General understanding and treatment. **Experimental and Molecular Medicine**, v. 49, n. 10, e384, 2017.

WANG, J.; DEWI, L.; PENG, Y.; HOU, C. W.; SONG, Y. CONDELLO, G. Does ergogenic effect of caffeine supplementation depend on CYP1A2 genotypes? A systematic review with meta-analysis. **Journal of Sport and Health Science**, v. 13, n. 4, 499-508, 2018.

WEAVIL, J. J.; AMANN, M. Neuromuscular fatigue during whole body exercise. **Current Opinion in Physiology**, v. 10, p. 128-136, 2019.

WEBER, A.; HERZ, R. The relationship between caffeine contracture of intact muscle and the effect of caffeine on reticulum. **The Journal of general physiology**, v. 52, n. 5, p. 750–759, 1968.

WESTERBLAD, H.; ALLEN, D. G.; LÄNNERGREN, J. Muscle fatigue: Lactic acid or inorganic phosphate the major cause? **News in Physiological Sciences**, v. 17, n. 1, p. 17–21, 2002.

WOLFE, F.; CLAUW, D. J.; FITZCHARLES, M. A.; GOLDENBERG, D. L.; HAUSER, W.; KATZ, R. S.; MEASE, P.; RUSSELL, A. S.; RUSSELL, I. J.; WINFIELD, J. B. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a

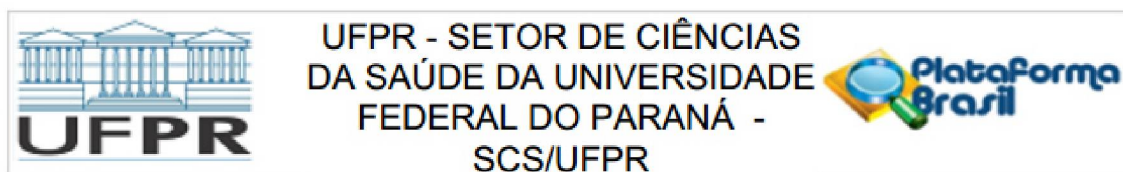
modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. **The Journal of Rheumatology**, v. 38, n. 6, p. 1113-1122, 2011.

WOLFE, F.; CLAUW, D. J.; FITZCHATLES, M. A.; GOLDENBERG, D. L.; HAUSER, W.; KATZ, R. L.; MEASE, P. J.; RUSSELL, A. S.; WALITT, B. Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 46, n. 3, p. 319-329, 2016.

WOLFE, F.; CLAUW, D. J.; FITZCHARLES, M. A.; GOLDENBERG, D. L.; KATZ, R. S.; MEASE, P.; RUSSELL, A. S.; RUSSEL, I. J.; WINFIELD, J. B.; YUNUS, M. B. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. **Arthritis Care and Research**, v. 62, n. 5, p. 600-610, 2010.

WOLFE, F.; SMYTHE, H. A.; YUNUS, M. B.; BENNETT, R. M.; BOMBARDIER, C.; GOLDENBERG, D. L.; TUGWELL, P.; CAMPBELL, S. M.; ABELES, M.; CLARK, P.; FAM, A. G.; FARBER, S. J.; FIECHTNER, J.; FRANKLIN, M.; GATTERM R. A.; HAMATY, D.; LESSARD, J.; LICHTBROUN, A. S.; MASI, A. T.; MC-CAIN, G. A.; REYNOLDS, W. J.; ROMANO, T. J.; RUSSELL, J.; SHEON, R. P. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. **Arthritis and Rheumatism**, v. 33, n. 2, p. 160-172, 1990.

APÊNDICE 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFPR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DA INGESTÃO AGUDA DE CAFEÍNA SOBRE RESPOSTAS PERCEPTIVAS, OXIGENAÇÃO MUSCULAR E DESENVOLVIMENTO DE FADIGA NEUROMUSCULAR DURANTE O EXERCÍCIO EM MULHERES COM FIBROMIALGIA

Pesquisador: Adriano Eduardo Lima da Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 51166221.5.0000.0102

Instituição Proponente: Programa de Pós-Graduação em Educação Física

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.091.561

Apresentação do Projeto:

Trata-se de respostas as pendências do protocolo de Pesquisa intitulado Efeito da ingestão aguda de cafeína sobre respostas perceptivas, oxigenação muscular e desenvolvimento de fadiga neuromuscular em mulheres com fibromialgia.

Pesquisador Principal Adriano Eduardo Lima da Silva

Colaboradores Julio Cezar Schamne, Pâmela de Souza dos Santos, Nilo Massaru Okuno.

Local de Realização Unidade escola - Promoção de saúde (UFPR), Rua Padre Camargo, 261

Período da Pesquisa abril/2022 a maio/2024

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os efeitos da ingestão aguda de cafeína sobre respostas perceptivas, oxigenação muscular e desenvolvimento de fadiga neuromuscular em mulheres com e sem fibromialgia durante um exercício de carga constante no cicloergômetro.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com os pesquisadores:

Riscos:

Desconforto devido ao esforço físico durante os testes na bicicleta ergométrica e devido aos

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar

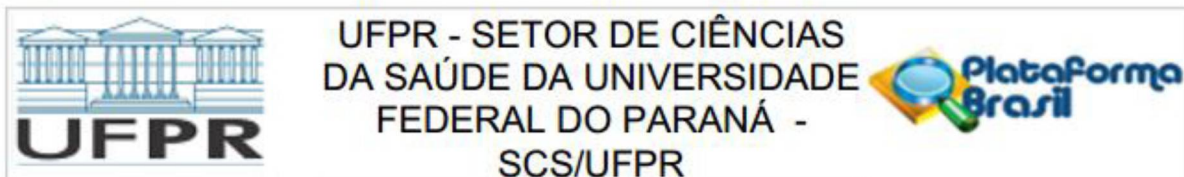
Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-240

UF: PR **Município:** CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 5.091.561

estímulos elétricos no nervo femoral (na coxa).

Benefícios:

Os benefícios esperados são: desenvolver estratégias terapêuticas que facilitem à adesão de indivíduos com fibromialgia à prática regular de exercícios físicos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pendências foram atendidas :

1. No documento Informações básicas do Projeto no item Riscos: colocar como os riscos serão minimizados:

"...Desconforto devido ao esforço físico durante os testes na bicicleta ergométrica e devido aos estímulos elétricos no nervo femoral (na coxa)."

Resposta: Os procedimentos para a minimização dos riscos foram descritos nos itens 8.4 (página 23) e 19 (página 27).

2. No PROJETO DETALHADO no item 6. Material e Metodologia – Escrever: como será a forma de recrutamento dos participantes de pesquisa ...

Resposta: A forma de recrutamento dos participantes de pesquisa foi descrita no item 6.1 (página 10).

3. No item 13. Propriedade das Informações- corrigir (deverá ser do pesquisador principal)

Resposta: A posse da propriedade das informações foi corrigida (página 25).

4. No PROJETO DETALHADO item 17. PLANOS PARA O RECRUTAMENTO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA:

Solicita-se esclarecer "como será essa divulgação eletrônica". Como será o realizado o recrutamento (convite) dos participantes? Ver resolução 466/12

Resposta: A forma de recrutamento dos participantes e da abordagem aos mesmos foi descrita no item 17 (página 26).

5. No Projeto Detalhado no item 20. PREVISÃO DE RESSARCIMENTO DE GASTOS AOS PARTICIPANTES DA PESQUISA:

Solicita-se que os pesquisadores completem com o mesmo texto do item critérios de suspender a pesquisa:

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar

Bairro: Alto da Glória

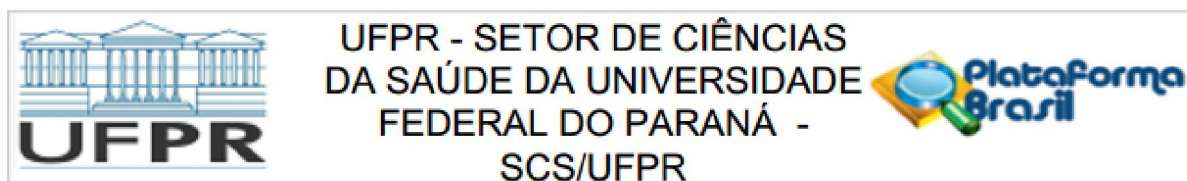
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

CEP: 80.060-240

E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 5.091.561

"O avaliado não terá nenhum custo ao participar deste estudo (sendo até mesmo o transporte do participante até o local de pesquisa, custeado pelo pesquisador responsável).

Resposta: O texto está completo com a descrição solicitada (página 27).

O TCLE, não seguiu o modelo deste CEP, não apresenta linguagem clara e objetiva, apresentando um texto longo na descrição das atividades.

Resposta: O TCLE foi readequado ao modelo do CEP/SD. Além disso, a descrição das atividades foi resumida para facilitar a compreensão no momento da leitura.

6. No TCLE no item riscos: reescrever e informar como os riscos serão minimizados

Resposta: A descrição dos riscos associados ao estudo foi refeita, bem como os procedimentos para a sua minimização (página 1 TCLE).

7. No TCLE falta: local e como os pesquisadores poderão ser contatados: completar com endereço físico institucional, telefone e e-mail.

Resposta: Os dados para contato com os pesquisadores foram adicionados ao TCLE (página 2).

8. No TCLE Informar que: O avaliado não terá nenhum custo ao participar deste estudo, sendo que o transporte do participante até o local de pesquisa será custeado pelo pesquisador responsável. Consultar a Resol. 466/2012 item referente a ressarcimento do participante.

Resposta: Essa informação foi adicionada ao TCLE (página 2).

9. Consultar a Resol. 466/2012 sobre tempo de guarda de material obtido.

Resposta: O tempo de guarda de material obtido foi readequado (página 2).

10. Informar, no TCLE, o tempo necessário para responder aos questionários

Resposta: O tempo necessário para responder os questionários foi descrito no TCLE (página 1).

11. Informar, no TCLE, a quantidade de cafeína a ser ingerida durante o teste

Resposta: A quantidade de cafeína a ser ingerida durante o teste foi descrita no TCLE (página 2).

12. Considerar como critério de exclusão e riscos: labirintite, enxaqueca e outras condições que são contraindicações para o uso/ingestão de cafeína.

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar

Bairro: Alto da Glória

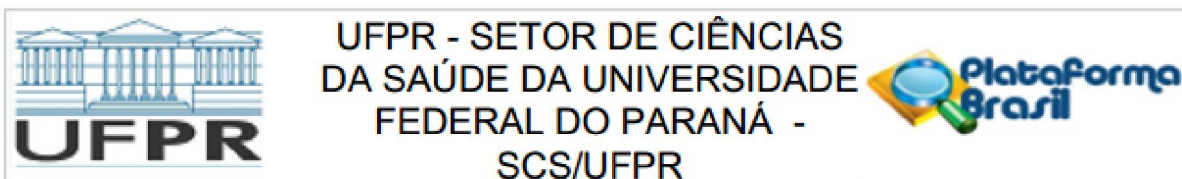
CEP: 80.060-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 5.091.561

Resposta: Essa descrição foi adicionada ao projeto detalhado (páginas 26 e 27) e ao TCLE (página 1).

13. No TCLE corrigir o CEP - não se trata de CEP/HC e sim CEP/SD, e adequar o endereço.

Resposta: O CEP e seu endereço foi corrigido no TCLE (página 3).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Favor inserir em seu TCLE e TALEo número do CAAE e o número deste Parecer de aprovação, para que possa aplicar aos participantes de sua pesquisa, conforme decisão da Coordenação do CEP/SD de 13 de julho de 2020.

Após o isolamento, retornaremos à obrigatoriedade do carimbo e assinatura nos termos para novos projetos.

Considerações Finais a critério do CEP:

01 - Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais(a cada seis meses de seu parecer de aprovado) e final, sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos, através da Plataforma Brasil - no modo: NOTIFICAÇÃO. Demais alterações e prorrogação de prazo devem ser enviadas no modo EMENDA. Lembrando que o cronograma de execução da pesquisa deve ser atualizado no sistema Plataforma Brasil antes de enviar solicitação de prorrogação de prazo.

Emenda – ver modelo de carta em nossa página: www.cometica.ufpr.br (obrigatório envio).

02 - Importante:(Caso se aplique): Pendências de Coparticipante devem ser respondidas pelo acesso do Pesquisador principal.

Para projetos com coparticipante que também solicitam relatórios semestrais, estes relatórios devem ser enviados por Notificação, pelo login e senha do pesquisador principal no CAAE

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar

Bairro: Alto da Glória

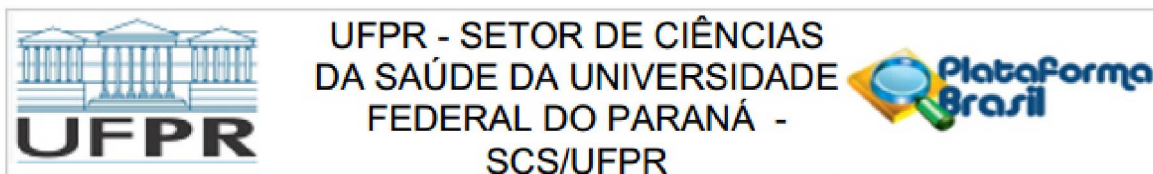
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

CEP: 80.060-240

E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 5.091.561

correspondente a este coparticipante, após o envio do relatório à instituição proponente.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1803372.pdf	18/10/2021 18:08:25		Aceito
Outros	carta_resposta.doc	18/10/2021 17:56:49	Adriano Eduardo Lima da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_novo.doc	18/10/2021 17:55:28	Adriano Eduardo Lima da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	7_TCLE_ADULTO_NOVO.doc	18/10/2021 17:54:29	Adriano Eduardo Lima da Silva	Aceito
Outros	CARTA_DE_ENCAMINHAMENTO_DO_PESQUISADOR_AO_CEP.pdf	25/08/2021 09:00:51	Adriano Eduardo Lima da Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	EQUIPE_DA_PESQUISA.pdf	25/08/2021 08:58:27	Adriano Eduardo Lima da Silva	Aceito
Declaração de concordância	Concordancia_dos_servicos_envolvidos.pdf	25/08/2021 08:57:55	Adriano Eduardo Lima da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	7_TCLE_ADULTO.doc	25/08/2021 08:57:16	Adriano Eduardo Lima da Silva	Aceito
Outros	Check_List.pdf	15/08/2021 14:02:43	Adriano Eduardo Lima da Silva	Aceito
Outros	ATA_Homologacao_Julio.pdf	15/08/2021 14:01:36	Adriano Eduardo Lima da Silva	Aceito
Outros	ANALISE_DO_MERITO_CIENTIFICO.pdf	15/08/2021 14:01:12	Adriano Eduardo Lima da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa.doc	15/08/2021 10:40:06	Adriano Eduardo Lima da Silva	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	15/08/2021 10:38:19	Adriano Eduardo Lima da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar

Bairro: Alto da Glória

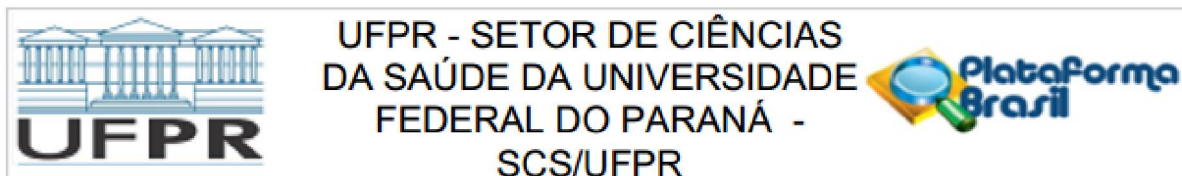
CEP: 80.060-240

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br



Continuação do Parecer: 5.091.561

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 09 de Novembro de 2021

Assinado por:
IDA CRISTINA GUBERT
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-240

Telefone: (41)3360-7259

E-mail: cometica.saude@ufpr.br

APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, professores Adriano Eduardo Lima da Silva e Nilo Massaru Okuno, e alunos de pós-graduação Julio Cezar Schamne e Pâmela de Souza dos Santos, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando a Senhora, portadora da síndrome da fibromialgia, a participar de um estudo intitulado “Efeito da ingestão aguda de cafeína sobre respostas perceptivas, oxigenação muscular e desenvolvimento de fadiga neuromuscular durante o exercício em mulheres com fibromialgia”. Essa pesquisa visa promover uma estratégia de intervenção nutricional, por meio da cafeína, para melhorar as respostas agudas de pessoas com fibromialgia ao exercício físico.

O objetivo da pesquisa é verificar se a cafeína, administrada em uma pequena cápsula, interfere na sua sensação de fadiga e esforço durante e após o exercício.

Os critérios de exclusão para a participação na pesquisa são: (1) tabagismo; (2) obesidade (definida como índice de massa corporal ≥ 30 quilogramas por metro quadrado); (3) presença de outras doenças crônicas; (4) lesões osteoarticulares que impossibilitem a realização dos testes e (5) restrições médicas para a ingestão de cafeína (como labirintite e enxaqueca) ou para a estimulação elétrica.

Caso a Senhora participe da pesquisa, será necessário que você compareça ao laboratório em quatro visitas. Nessas visitas, você realizará testes de esforço físico na bicicleta ergométrica, além de testes de contração máxima de extensão de joelho, juntamente com uma estimulação elétrica no seu nervo femoral, que produz uma sensação similar a daqueles equipamentos de eletroestimulação comerciais. Além disso, serão avaliadas algumas respostas perceptivas usando escalas descritas em folha A4, como percepção de esforço e percepção de dor, nível de disposição e prazer. Algumas respostas fisiológicas também serão avaliadas, como a atividade elétrica e nível de saturação de oxigênio do seu músculo via eletrodos posicionados em sua coxa; ventilação e consumo de oxigênio, via uma máscara de silicone que não restringe o fluxo de ar; frequência cardíaca via monitor cardíaco comum e nível de saturação de oxigênio arterial via em equipamento posicionado no seu dedo indicador direito. O seu nível de sonolência, nível de dor geral e perfil do estado de humor também serão avaliados antes, durante e após a finalização do exercício usando escalas e questionários, **que demorarão cerca de 20 minutos para serem preenchidos.**

Para tanto, a Senhora deverá comparecer na Unidade escola - Promoção de saúde (UFPR), Rua Padre Camargo, 261, Alto da Glória, Curitiba-PR, para realizar as avaliações detalhadas acima, o que levará aproximadamente duas horas.

Alguns riscos podem relacionados ao estudo podem ser: (a) constrangimento no momento de reportar os medicamentos utilizados no tratamento e no preenchimento de alguns questionários; (b) desconforto, principalmente relacionado ao esforço físico durante os testes na bicicleta ergométrica e devido aos estímulos elétricos no nervo femoral (na coxa). **Esses riscos poderão ser minimizados diminuindo a frequência de estímulos elétricos aplicados em seu nervo durante os testes, ou mesmo interrompendo integralmente a realização dos testes, caso o seu desconforto seja muito grande.**

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____

Orientador _____

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: desenvolver estratégias terapêuticas que facilitem a adesão de indivíduos com fibromialgia à prática de exercícios físicos, embora nem sempre a Senhora seja diretamente beneficiada por sua participação.

Neste estudo será utilizado condição controle uma e uma condição placebo. Isto significa que a Senhora receberá uma cápsula contendo cafeína em uma visita, e uma cápsula sem qualquer substância (sem efeito) na outra visita ao laboratório. **A dose de cafeína será de 5 miligramas de cafeína para cada quilograma de sua massa corporal. Isto é, se a sua massa corporal for de 70 kg, a dose de cafeína será 350 miligramas (70 x 5).**

Os pesquisadores (Adriano Eduardo Lima da Silva, Julio Cezar Schamne, Pâmela de Souza dos Santos, Nilo Massaru Okuno), responsáveis por este estudo, poderão ser localizados para esclarecer eventuais dúvidas que a Senhora possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo a por e-mail, telefone em horário comercial (08:00 horas as 17:00 horas de segunda a sexta-feira).

Em situações de emergência ou urgência, relacionadas à pesquisa, você poderá contatar os pesquisadores responsáveis:

Adriano Eduardo Lima da Silva - Endereço: Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Rua Pedro Gusso n° 2601, Cidade Industrial, Curitiba-PR. CEP: 81310900. E-mail: limasilvae@hotmail.com. Telefone: (41) 9 8503-5980.

Julio Cezar Schamne - Endereço: Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Rua Pedro Gusso n° 2601, Cidade Industrial, Curitiba-PR. CEP: 81310900. E-mail: juliocezarschamne@gmail.com. Telefone: (41) 9 9995-6270.

Pâmela de Souza dos Santos - Endereço: Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Rua Pedro Gusso n° 2601, Cidade Industrial, Curitiba-PR. CEP: 81310900. E-mail: pami.souz@gmail.com. Telefone: (41) 9 9637-9177.

Nilo Massaru Okuno - Endereço: Universidade Estadual de Ponta Grossa, Av. Carlos Cavalcanti n° 4748, Uvaranas, Ponta Grossa-PR. CEP: 84030900. E-mail: nilookuno@yahoo.com.br. Telefone: (41) 9 9990-7606.

A sua participação neste estudo é voluntária e se a Senhora não quiser mais fazer parte da pesquisa, poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado. **Além disso, a senhora não terá nenhum custo ao participar deste estudo, sendo que o seu transporte até o local de pesquisa será custeado pelo pesquisador responsável.**

O material obtido por meio de questionários, escalas, e outros equipamentos será utilizado unicamente para esta pesquisa e será destruído ou descartado em um local adequado ao término do estudo, **dentro de 5 anos.**

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas (Adriano Eduardo Lima da Silva (orientador)). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, será feito sob forma codificada, para que a **sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.**

() Permito a revelação da minha identidade durante a fase de análise dos dados no decorrer da pesquisa;

() Não permito a revelação da minha identidade durante a fase de análise dos dados no decorrer da pesquisa .

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____

Orientador _____

A Senhora terá a garantia de que quando os dados/resultados obtidos com este estudo forem publicados, não aparecerá seu nome, a menos que seja seu desejo ter sua identidade revelada.

☐) Permito a revelação da minha identidade na publicação dos resultados da pesquisa;

☐) Não permito a revelação da minha identidade na publicação dos resultados da pesquisa;

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (impressão de folhas, manutenção dos equipamentos e compra de materiais de consumo) não são de sua responsabilidade e a Senhora não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação. Entretanto, caso seja necessário seu deslocamento até o local do estudo os pesquisadores asseguram o ressarcimento dos seus gastos com transporte.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Se a Senhora tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, poderá contatar o **Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo e-mail cometica.saude@ufpr.br e/ou telefone 41 -3360-7259, das 08:30h às 11:00h e das 14:00h às 16:00h (Rua Padre Camargo, 285 - 1º andar, CEP 80.060-240 - Alto da Glória, Curitiba, PR).** O Comitê de Ética em Pesquisa é um órgão colegiado multi e transdisciplinar, independente, que existe nas instituições que realizam pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil e foi criado com o objetivo de proteger os participantes de pesquisa, em sua integridade e dignidade, e assegurar que as pesquisas sejam desenvolvidas dentro de padrões éticos (Resolução nº 466/12 Conselho Nacional de Saúde).

Eu, _____ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e o objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim.

Eu concordo, voluntariamente, em participar deste estudo.

Curitiba, ____ de _____ de _____

[Assinatura do Participante de Pesquisa ou Responsável Legal]

Eu declaro ter apresentado o estudo, explicado seus objetivos, natureza, riscos e benefícios e ter respondido da melhor forma possível às questões formuladas.

[Assinatura do Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE]

ANEXO 2 – QUESTIONÁRIO DE CONSUMO DE CAFEÍNA

Nome: _____

Sexo: F() M()

Data de nascimento: __/__/____ Idade: _____ Peso (kg): _____ Altura (m): _____

Profissão: _____

Telefone: () _____ e-mail: _____

Data: __/__/____ Dia da semana: _____

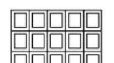
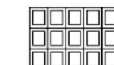
INSTRUÇÃO: Responda com um **X** de acordo com o seu consumo de alimentos, bebidas e suplementos que contém cafeína, marcando a porção em medidas caseiras (xícara de café, colher pequena, etc.), a frequência com que geralmente consome (entre 0 a 10 vezes) e a periodicidade (se por dia, semana ou mês) referente aos últimos 2 meses. Leia a legenda abaixo do questionário para auxiliar nas respostas.

Como preencher: Se você consome café coado, 1 xícara de 240ml, 3 vezes ao dia, marque o **X** como no exemplo abaixo:

CAFE	50 ml	180 ml	240 ml	300 ml														
Coado			X		0	1	2	X	4	5	6	7	8	9	10	X	Semana	Mês

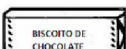
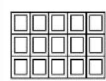
Bebida/Alimento	Porção consumida (medida)	Quantas vezes você consome?	Unidade de Tempo
-----------------	---------------------------	-----------------------------	------------------

CAFÉ	50 ml	180 ml	240 ml	300 ml														
Coado					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Filtrado					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Expresso					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Com leite					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Capuccino					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Instantâneo					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Descafeinado					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Outros:					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
CHÁ	50 ml	180 ml	240 ml	300 ml														
Verde					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Preto					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Branco					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Mate					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Outros:					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
CHOCOLATE	4g	10g	15g	30g														

Cacau em pó					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Achocolatado Pó					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
	200 ml	240 ml	300 ml															
Achocolatado Líquido					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
	6g	12g	45g	90g														
Chocolate ao leite					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Chocolate 50% cacau					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Chocolate 70% cacau					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Chocolate 80% cacau					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Chocolate amargo					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
	10g	20g	65g	130g														
Biscoito de chocolate					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Outros:					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
REFRIGERANTE	220 ml	240 ml	290 ml	350 ml														

Cola					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Guaraná					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Outros:					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
SUPLEMENTOS	Porção/quantidade consumida:																	
	4 g	10 g	15 g	30 g														
Guaraná em pó					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Guaraná em cápsula					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Cafeína anidra					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
CarboGel Com caféina					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Outros:					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
BEBIDAS ENERGÉTICAS (ex: Red bull)	Porção/quantidade consumida:																	
Red Bull					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
TNT					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Monster Energy Drink					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Burn Energy Drink					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Outros:					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
					0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês

LEGENDA:

 : 1 xícara de cafezinho	  : 2 colheres de sopa	 : 1 biscoito
 : 1 xícara de café	 : 1 unidade	  : 2 biscoitos
 : 1 xícara de chá	 : 1 copo duplo	 : ½ pacote
 : 1 caneca	 : 1 quadrado	 : 1 pacote
 : 1 colher de chá	 : 2 quadrados	 : 1 lata pequena
 : 1 colher de sobremesa	 : ½ barra	 : 1 garrafa média
 : 1 colher de sopa	 : 1 barra	 : 1 lata

Responda sobre sua ingestão de medicamentos que contém cafeína referente aos últimos 2 meses. Escreva a porção consumida

(ex: 1 comprimido), marque um **X** na frequência com que geralmente consome (entre 0 a 10 vezes) e a periodicidade (se por dia, semana ou mês).

Medicamentos (ex.: analgésicos)	Porção/quantidade consumida:	Quantas vezes você consome?											Unidade de Tempo		
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Neosaldina/Doralgina (Cafeína 30mg)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Paracetamol (500mg) + Cafeína (Cafeína 65mg)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Dorona (Cafeína 65 mg)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Dorflex (Cafeína 50mg)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Sedamed (Cafeína 30mg)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Engov (Cafeína 50mg)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Benegrip/Gripinew/Drenogrip (Cafeína 30mg)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Torsilax (Cafeína 30mg)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Tandrilax/Infralax (Cafeína 30mg)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Tylenol DC 1g de paracetamol (Cafeína 130mg)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Tylenol DC 500mg paracetamol (Cafeína 65mg)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Doril (Cafeína 30mg)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Doril Enxaqueca (Cafeína 65mg)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Doril DC (Cafeína 65mg)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Sonridor CAF (Cafeína 65mg)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Coristina D (Cafeína 30mg)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
Outros:		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dia	Semana	Mês

ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA

Nome: _____

Data: ____ / ____ / ____ Idade: _____ Sexo: F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

→ atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal.

→ atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal.

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

1 (a) Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias _____ por SEMANA () Nenhum

1 (b) Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

horas: _____ Minutos: _____

2 (a) Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias _____ por SEMANA () Nenhum

2 (b) Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ minutos: _____

3 (a) Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3 (b) Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: _____ minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4 (a) Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

horas: _____ minutos: _____

4 (b) Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?

horas: _____ minutos: _____

**ANEXO 4 – ESCALA DE PERCEPÇÃO SUBJETIVA DE ESFORÇO – VERSÃO
TRADUZIDA**

- 6 NENHUM ESFORÇO
- 7 EXTREMAMENTE LEVE
- 8
- 9 MUITO LEVE
- 10
- 11 LEVE
- 12
- 13 UM POUCO DIFÍCIL
- 14
- 15 DIFÍCIL (PESADO)
- 16
- 17 MUITO DIFÍCIL
- 18
- 19 EXTREMAMENTE DIFÍCIL
- 20 ESFORÇO MÁXIMO

ANEXO 5 – MODELO DE RELATÓRIO DE PESQUISA ENTREGUE ÀS PARTICIPANTES DO ESTUDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO FÍSICA
GRUPO DE PESQUISA EM PERFORMANCE HUMANA



RELATÓRIO DE PESQUISA

Título da pesquisa: Efeito da ingestão aguda de cafeína sobre respostas perceptivas, oxigenação muscular e desenvolvimento de fadiga neuromuscular durante o exercício em mulheres com fibromialgia

Pesquisadores responsáveis: Julio Cezar Schamne, Pâmela de Souza dos Santos, Victor Vieira Cavalcante, Nilo Massaru Okuno, Adriano Eduardo Lima da Silva.

Participante: [REDACTED]

Idade: [REDACTED] anos

Medidas antropométricas:

Estatura: [REDACTED] m **Peso:** [REDACTED] kg **Índice de massa corporal:** [REDACTED] kg/m²

INTRODUÇÃO

Sabemos a prática regular de exercícios físicos é de fundamental importância para o tratamento da fibromialgia. No entanto, muitas pacientes se queixam de muita dor e fadiga quando realizam uma caminhada ou pedalam em uma bicicleta, por exemplo. Essas sensações desagradáveis se tornam uma barreira para a paciente iniciar uma prática de atividade física e se manter sempre ativa.

Uma possível estratégia para superar essa barreira pode ser a ingestão aguda de cafeína. Evidências científicas demonstram que a cafeína pode promover efeito analgésico e também diminuir a sensação de esforço e cansaço durante o exercício físico, devido aos seus diversos mecanismos de ação no corpo humano (por exemplo, no sistema nervoso central e no músculo). No entanto, ainda não há estudos científicos que demonstrem esse efeito em pacientes fibromiálgicas. Por esse motivo, nossa pesquisa tem o objetivo principal do estudo é verificar se a ingestão aguda de cafeína, em uma dose individualizada de 5 miligramas por kg de massa corporal, pode reduzir a fadiga, a percepção de esforço e de dor muscular durante um exercício físico realizado na bicicleta ergométrica em mulheres com fibromialgia. **O segundo objetivo do estudo é verificar se a cafeína pode ter os mesmos efeitos em mulheres sem fibromialgia. Agradecemos muito sua participação em nossa pesquisa!** Os resultados serão muito importantes para concluir se a cafeína pode ser uma estratégia nutricional para reduzir as sensações de fadiga e dor durante o exercício físico em pacientes fibromiálgicas, o que pode diminuir a barreira que existe entre a fibromialgia e o exercício físico. Nas sessões a seguir estão os principais resultados das suas avaliações.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO FÍSICA
GRUPO DE PESQUISA EM PERFORMANCE HUMANA

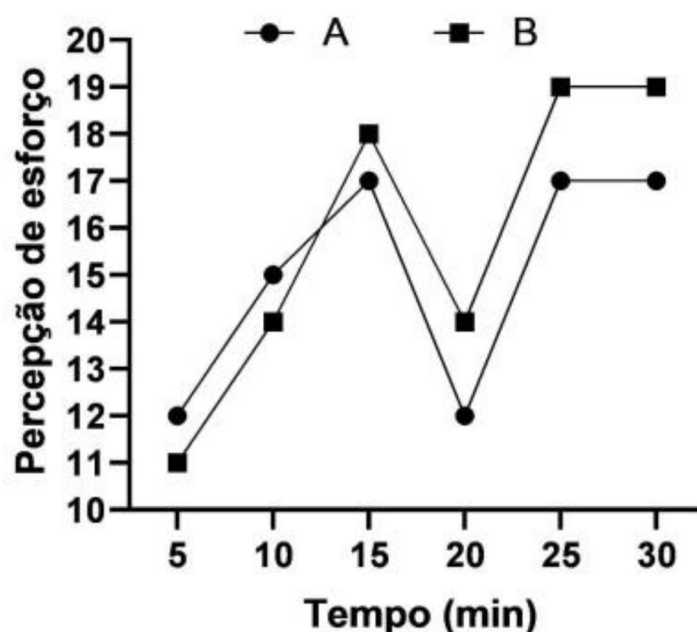


EXERCÍCIO DE 30 MINUTOS NA BICICLETA

Nas figuras a seguir, estão as respostas perceptivas (sua percepção subjetiva de esforço, nível de disposição e prazer/desprazer) durante o exercício realizado na bicicleta ergométrica durante 30 minutos nos dois últimos dias de visita ao laboratório. Você nos reportou essas sensações por meio de escalas ao longo do teste a cada 5 minutos. Em uma das visitas, a cápsula ingerida **1 hora antes do início** do exercício continha **cafeína** em uma dose de **285 miligramas**. Na outra visita, a cápsula não continha nenhum composto que pudesse causar algum efeito fisiológico relevante.

Note que, se a percepção de esforço diminuiu, e o exercício foi mais prazeroso com a ingestão de cafeína, significa que a ingestão desse composto em dose de aproximadamente 285 miligramas pode ser útil para você ao iniciar uma prática de atividade física, melhorando a sua percepção em relação ao exercício!

1. PERCEPÇÃO SUBJETIVA DE ESFORÇO

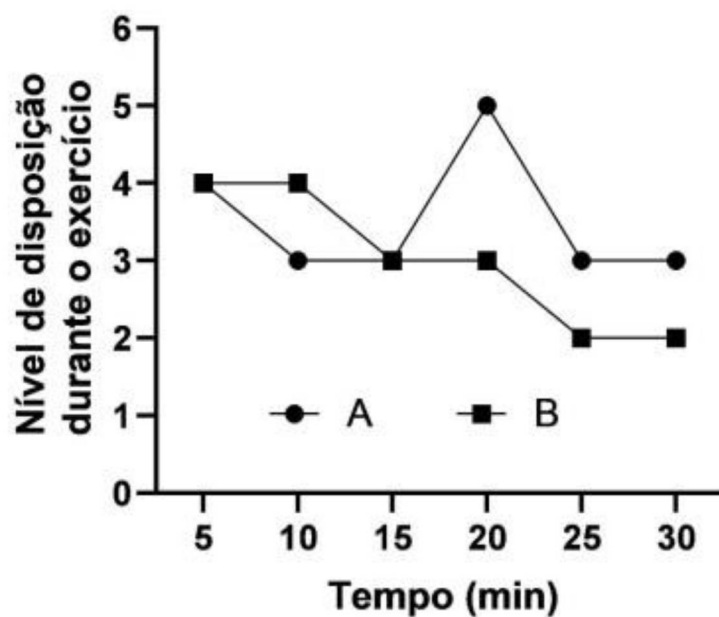




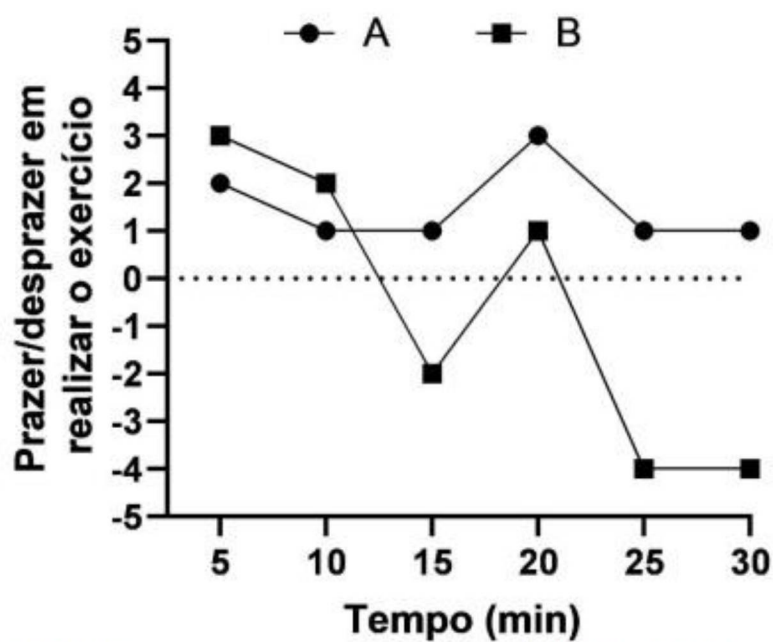
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO FÍSICA
GRUPO DE PESQUISA EM PERFORMANCE HUMANA



2. NÍVEL DE DISPOSIÇÃO DURANTE O EXERCÍCIO



3. SENSÇÃO DE PRAZER OU DESPRAZER EM REALIZAR O EXERCÍCIO



Condição A: Cafeína

Condição B: Placebo



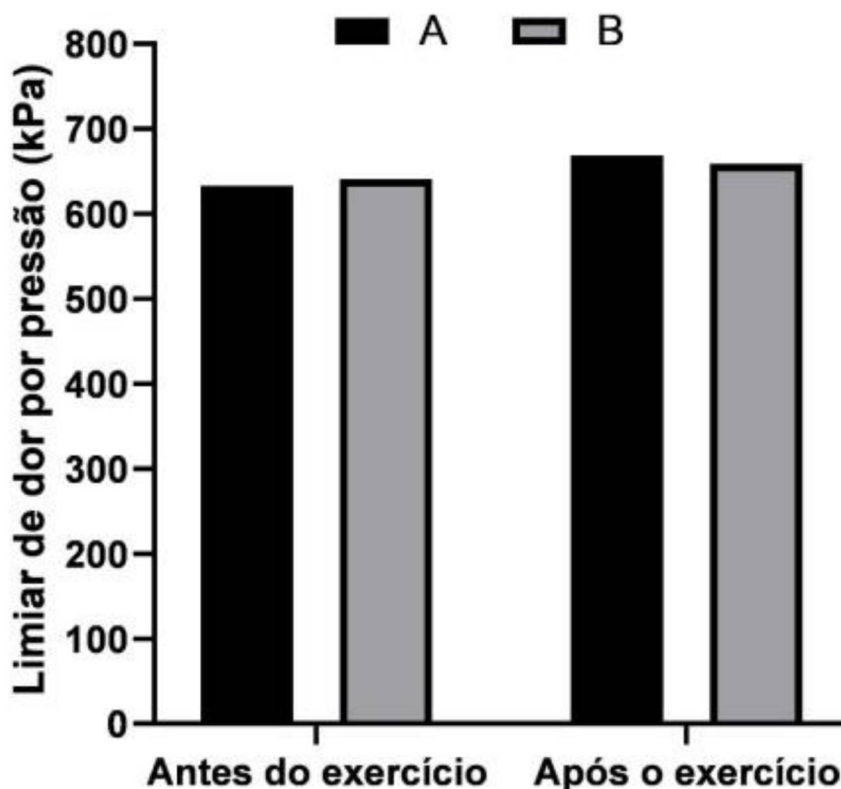
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO FÍSICA
GRUPO DE PESQUISA EM PERFORMANCE HUMANA



LIMIAR DE DOR POR PRESSÃO

Na figura a seguir, está a resposta do limiar de dor por pressão medido em sua coxa antes e após o exercício nas duas últimas visitas ao laboratório. Nesse teste, um algômetro foi posicionado em sua coxa direita, e uma pressão foi aplicada até o momento em que você reportasse dor. Em uma das visitas, a cápsula ingerida **1 hora antes do início** do exercício continha **cafeína** em uma dose de **285 miligramas**. Na outra visita, a capsula não continha nenhum composto que pudesse causar algum efeito fisiológico relevante.

Note que, após o exercício, um aumento no limiar de dor pode ocorrer independentemente da ingestão de cafeína, devido ao efeito analgésico do próprio exercício físico. Note também que, se na condição de cafeína o limiar de dor está maior em comparação à visita em que não foi ingerida cafeína, significa que a ingestão desse composto em dose de aproximadamente 285 miligramas pode ser útil para potencializar o efeito analgésico do exercício!





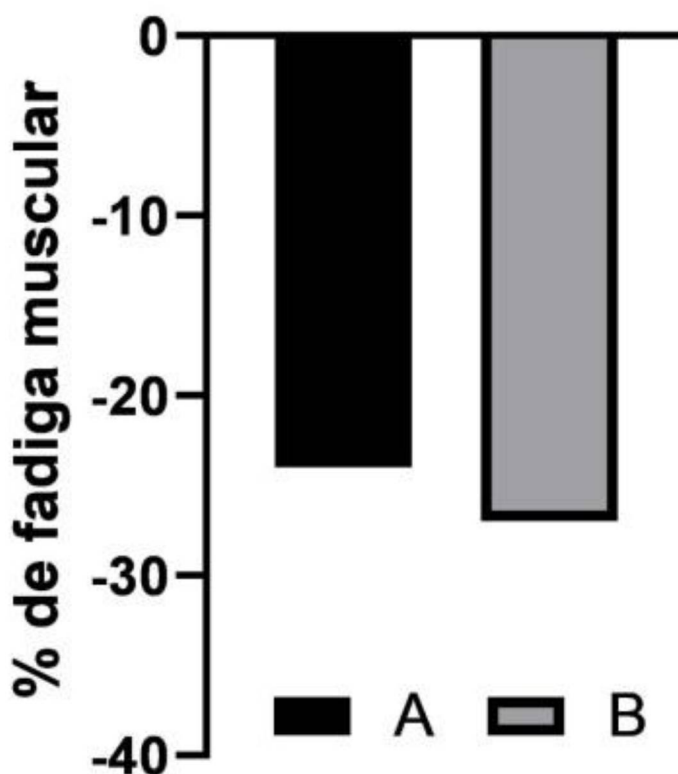
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO FÍSICA
GRUPO DE PESQUISA EM PERFORMANCE HUMANA



FADIGA MUSCULAR

Na figura a seguir, está o percentual de redução da força evocada pelo seu músculo quadríceps (na coxa) em resposta ao choque aplicado no seu nervo femoral enquanto a perna estava relaxada, no momento após o exercício em comparação ao pré-exercício. Cada percentual de redução representa a quantidade de fadiga muscular induzida pelo exercício nas sessões A e B. Em uma das visitas, a cápsula ingerida **1 hora antes do início** do exercício continha **cafeína** em uma dose de **285 miligramas**. Na outra visita, a capsula não continha nenhum composto que pudesse causar algum efeito fisiológico relevante.

Note que, se o percentual de redução foi menor após o exercício com a ingestão de cafeína, significa que a ingestão desse composto em dose de aproximadamente 285 miligramas pode ser útil para diminuir a sua fadiga muscular induzida pelo exercício!



ANEXO 6 – ESCALA DE PRAZER/DESPRAZER – VERSÃO TRADUZIDA

Enquanto você participa de um exercício, é comum que você sinta alterações no seu ânimo. Algumas pessoas acham o exercício prazeroso, enquanto outras acham desprazeroso. Essas sensações também podem alterar ao longo do tempo. Isto é, você pode estar se sentindo bem ou mal várias vezes durante o exercício. Esta escala foi desenvolvida para avaliar tais respostas.

- +5 MUITO BEM
- +4
- +3 BEM
- +2
- +1 LEVEMENTE BEM
- 0
- -1 LEVEMENTE MAL
- -2
- -3 MAL
- -4
- -5 MUITO MAL

ANEXO 7 – ESCALA DE PERCEPÇÃO DE DOR MUSCULAR – VERSÃO TRADUZIDA

Esta escala contém números de 0 a 10 e você vai usá-la para avaliar as percepções de dor nas pernas durante o teste de esforço. Neste contexto, a dor é definida como a intensidade de dor que você sente. Não subestime ou superestime o grau de dor que você sente, apenas tente estima-la de forma mais honesta e objetiva possível.

- 0 NENHUMA DOR
- ½ DOR MUITO FRACA
- 1 DOR FRACA
- 2 DOR LEVE
- 3 DOR MODERADA
- 4 DOR UM POUCO FORTE
- 5 DOR FORTE
- 6
- 7 DOR MUITO FORTE
- 8
- 9
- 10 DOR EXTREMAMENTE FORTE

ANEXO 8 - QUESTIONÁRIO DE DOR MC-GILL – VERSÃO CURTA TRADUZIDA

Por favor, leia cada palavra abaixo e decida se ela descreve a dor que você sente. Se a palavra não descreve a sua dor, assinale **NENHUMA** e vá para o próximo item. Se a palavra descreve a sua dor, quantifique essa sensação escolhendo as opções leve, moderada ou severa.

	Nenhuma	Leve	Moderada	Severa
Latejante				
Pontada				
Choque				
Fina-agulhada				
Fisgada				
Queimação				
Espalha				
Doída				
Cansativa-exaustiva				
Enjoada				
Sufocante				
Apavorante-enlouquecedora				
Aborrecida				
Que incomoda				
Insuportável				

ANEXO 9 – ESCALA DE HUMOR DE BRUNEL – VERSÃO TRADUZIDA

Serão apresentadas abaixo uma série de palavras que descrevem sensações que as pessoas sentem no dia a dia. Leia primeiro cada palavra com cuidado. Depois, assinale com um X no quadrado com o número que melhor corresponde com a forma como você se sente no momento perguntado.

		0	1	2	3	4
1	Apavorado					
2	Animado					
3	Confuso					
4	Esgotado					
5	Deprimido					
6	Desanimado					
7	Irritado					
8	Exausto					
9	Inseguro					
10	Sonolento					
11	Zangado					
12	Triste					
13	Ansioso					
14	Preocupado					
15	Com disposição					
16	Infeliz					
17	Desorientado					
18	Tenso					
19	Com raiva					
20	Com energia					
21	Cansado					
22	Mal-humorado					
23	Alerta					
24	Indeciso					

ANEXO 10 – ESCALA DE SONOLÊNCIA DE STANFORD

A escala de sonolência de Stanford é uma maneira rápida e fácil de avaliar o nível de sonolência. Usando a escala de 7 pontos abaixo, escolha o que melhor representa o quão alerta ou sonolento você está se sentindo.

- 1 Sente-se ativo, alerta, bem-disposto
- 2 Pode se concentrar, mas não está no nível máximo de alerta
- 3 Relaxado, acordado e responsivo, mas não completamente alerta
- 4 Sonolento, mas acordado
- 5 Quase dormindo, sem interesse em permanecer acordado
- 6 Prefere estar deitado, luta contra o sono
- 7 Encontra-se perdendo a luta contra o sono, na iminência do sono

ANEXO 12 – ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO NO PERIÓDICO *MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE*

Caffeine Attenuates Exacerbated Central Fatigue during Moderate-Intensity Cycling Exercise in Women with Fibromyalgia

JULIO CEZAR SCHAMNE^{1,2}, PAMELA DE SOUZA DOS SANTOS², VICTOR HENRIQUE VIEIRA CAVALCANTE², FELIPPI GONÇALVES², ROMULO BERTUZZI³, GLEBER PEREIRA¹, EDUARDO DOS SANTOS PAIVA⁴, NILO MASSARU OKUNO⁵, and ADRIANO EDUARDO LIMA-SILVA²

¹Department of Physical Education, Federal University of Parana (UFPR), Curitiba, PR, BRAZIL; ²Human Performance Research Group, Federal University of Technology—Parana (UTFPR), Curitiba, PR, BRAZIL; ³Endurance Performance Research Group (GEDAE-USP), School of Physical Education and Sport, University of São Paulo, São Paulo, SP, BRAZIL; ⁴Rheumatology, Internal Medicine Department, Federal University of Parana (UFPR), Curitiba, PR, BRAZIL; and ⁵Physical Education Department, State University of Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, BRAZIL

ABSTRACT

SCHAMNE, J. C., P. DE SOUZA DOS SANTOS, V. H. V. CAVALCANTE, F. GONÇALVES, R. BERTUZZI, G. PEREIRA, E. DOS SANTOS PAIVA, N. M. OKUNO, and A. E. LIMA-SILVA. Caffeine Attenuates Exacerbated Central Fatigue during Moderate-Intensity Cycling Exercise in Women with Fibromyalgia. *Med. Sci. Sports Exerc.*, Vol. 56, No. 9, pp. 00–00, 2024. **Purpose:** To compare the development of fatigability during a moderate-intensity cycling exercise between women with fibromyalgia (FM) and control women (CON) after acute ingestion of caffeine and placebo. **Methods:** Ten FM and 10 CON women performed a 30-min moderate-intensity cycling exercise 1 h after the ingestion of a capsule containing either caffeine or a placebo. Fatigability and its central and peripheral determinants were determined via changes from pre- to post-15 and post-30 min of exercise in maximal voluntary isometric contractions, voluntary activation (VA), and quadriceps potentiated twitch torque ($Q_{tw-post}$), respectively. Heart rate, muscle oxygen saturation, perceptible responses, mood state, localized and widespread pain, and sleepiness were also monitored during and after exercise. **Results:** There was a time versus group interaction for maximal voluntary isometric contraction and VA ($P < 0.001$) but not for $Q_{tw-post}$ ($P = 0.363$), indicating a greater rate of fatigability development, mainly caused by central mechanisms, in the FM than in the CON group. There was also a main effect of condition for VA ($P = 0.011$), indicating that caffeine attenuates central mechanisms of fatigability in both groups. Caffeine ingestion also increased muscle oxygenation, perceived vigor, and energy, and decreased leg muscle pain, sleepiness, and perceived fatigue in both groups. However, caffeine improved perceived pleasure/displeasure and exercise adherence likelihood only in the FM group. **Conclusions:** Compared with CON, women with FM present a greater rate of fatigability during exercise, mainly of central origin. Caffeine seems to be a promising bioactive to counteract the central mechanisms of fatigability and improve the exercise experience among FM women. **Key Words:** CENTRAL FATIGUE, CHRONIC WIDESPREAD PAIN, EXERCISE ADHERENCE, PERIPHERAL FATIGUE, THERAPEUTIC STRATEGY

Fibromyalgia (FM) is a syndrome characterized by chronic widespread musculoskeletal pain, accompanied by other symptoms, such as fatigue, anxiety, depressive episodes, and sleep disturbance (1). Although regular practice of physical exercise is an important nonpharmacological tool for the

management of these FM symptoms (2), its prescription is extremely challenging because FM patients commonly report increased perceived exertion and muscle pain, as well as a lack of pleasure in exercising (3,4). Some physiological abnormalities were also reported in FM patients and might lead to exacerbated fatigability (5–8). For example, when compared with control (CON) individuals, patients with FM present lower muscle blood flow and muscle oxygenation during exercise (5), and lower activation of motor cortex during rapid movement of hand fingers (6). A consequence of these abnormal perceptible and physiological responses in FM patients during exercise is higher fatigability and lower adherence to exercise training programs (4).

Fatigability is defined as a temporary exercise-induced impairment in the maximal capacity to generate force (9), which can be caused by a reduction in the voluntary activation (VA) of the active muscles by the central nervous system (i.e., central fatigue) and/or impairment in the excitation–contraction coupling of the active muscles (i.e., peripheral fatigue) (10).

Address for correspondence: Julio Cezar Schamne, Department of Physical Education, Federal University of Parana (UFPR), Coronel Francisco Heráclito dos Santos avenue, 100, Jardim das Américas, Curitiba, Paraná 81530-000, Brazil; E-mail: juliocezarshamne@hotmail.com.

Submitted for publication December 2023.

Accepted for publication April 2024.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.acsm-msse.org).

0195-9131/24/5609-0000/0

MEDICINE & SCIENCE IN SPORTS & EXERCISE®

Copyright © 2024 by the American College of Sports Medicine

DOI: 10.1249/MSS.0000000000003466