



ARTIGO DE REVISÃO

Etiologia e fisiopatologia da fibromialgia

Etiology and pathophysiology of fibromyalgia

Ana Placida Marino Chamani Almanza , Dayani Silva da Cruz , Silvio Assis de Oliveira-Junior ,
 Paula Felipe Martinez* 

Programa de Pós-graduação em Ciências do Movimento, Instituto Integrado de Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil.

Submetido em 2 de abril de 2023, aceito em 5 de julho de 2023, publicado em 16 de setembro de 2023.

PALAVRAS-CHAVE

Condições patológicas
 Dor crônica
 Fibromialgia
 Sistema nervoso
 autônomo

KEYWORDS

Autonomic nervous
 system
 Chronic pain
 Fibromyalgia
 Pathological conditions

RESUMO

A fibromialgia é uma condição crônica de etiologia desconhecida e de diagnóstico complexo, devido à pobre caracterização de sua etiopatogenia. Em geral, as alterações comuns à fibromialgia também são observadas em outras condições de dor crônica, tornando a patogênese controversa. A etiologia desconhecida dificulta o diagnóstico e, conseqüentemente, repercute sobre a eficácia do tratamento de pacientes com fibromialgia. No contexto fisiopatológico, a sensibilização central é um dos mecanismos mais aceitos para explicar a fisiopatologia da fibromialgia. Além disso, alterações do sistema nervoso autônomo já foram associadas a vários sintomas na fibromialgia, incluindo a dor. Nessa perspectiva, a restauração de distúrbios sistêmicos confere amplo espectro de possibilidades terapêuticas com potencial de orientar profissionais a estabelecer metas e métodos de avaliação. Diante disso, essa revisão narrativa se volta para debater hipóteses etiológicas e fisiopatológicas no desenvolvimento da fibromialgia.

ABSTRACT

Fibromyalgia is a chronic condition of unknown etiology and complex diagnosis, due to poor characterization of its etiopathogenesis. In general, the changes common to fibromyalgia are also observed in other chronic pain conditions, making the pathogenesis controversial. The unknown etiology makes the diagnosis difficult and, consequently, affects the effectiveness of treatment for patients with fibromyalgia. In the pathophysiological context, central sensitization is one of the most accepted mechanisms to explain the pathophysiology of fibromyalgia. Furthermore, changes in the autonomic nervous system have been associated with several symptoms in fibromyalgia, including pain. From this perspective, the restoration of systemic disorders provides a wide spectrum of therapeutic possibilities with the potential to guide professionals in establishing goals and evaluation methods. Therefore, this narrative review discusses the etiological and pathophysiological hypotheses involved in the development of fibromyalgia.

*Autor de correspondência:

Instituto Integrado de Saúde, Cidade Universitária, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

End.: Av. Costa e Silva, sem número - Bairro: Universitário. Campo Grande, MS, Brasil | CEP: 79.070-900

Fone: (67) 33457768

E-mail: paula.martinez@ufms.br (Martinez PF)

Este estudo foi realizado na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

<https://doi.org/10.21876/rcshci.v13i3.1420>

Como citar este artigo: Almanza APMC, Cruz DS, Oliveira-Junior AS, Martinez PF. Etiology and pathophysiology of fibromyalgia. Rev Cienc Saude. 2023;13(3):3-9. <https://doi.org/10.21876/rcshci.v13i3.1420>

2236-3785/© 2023 Revista Ciências em Saúde. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob uma licença CC BY-NC-SA

(https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.pt_BR)

INTRODUÇÃO

A fibromialgia é a segunda doença reumática mais comum, com prevalência inferior apenas à osteoartrite¹. Foi reconhecida pela Organização Mundial da Saúde na 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID 10) sob o código M79.7, a qual incorpora “*transtornos dos tecidos moles não classificados em outra parte*”. A partir de 2022, na atualização e nova Classificação Internacional de Doenças, o CID 11, a fibromialgia obteve código relativo à descrição de “dor crônica generalizada”².

A fibromialgia consiste em uma condição de etiologia desconhecida, caracterizada pela dor musculoesquelética crônica e generalizada, hiperalgesia, alodinia, fadiga, distúrbios do sono, alterações de humor, ansiedade, depressão, alteração do sistema digestivo, parestesia e rigidez articular^{3,4} (Tabela 1). Com frequência, é associada a doenças específicas como distúrbios psiquiátricos, neurológicos, diabetes e outras doenças reumáticas⁵.

Tabela 1 – Sintomas da fibromialgia.

Sistema afetado	Sintomas correspondentes
Sistema Músculo esquelético	Dor crônica generalizada Fadiga física Rigidez articular matinal Intolerância a exercícios
Sintomas Psiquiátricos	Ansiedade Depressão Alterações do humor Fadiga mental
Distúrbios do Sono	Insônia Despertar frequente Sono não reparador
Sistema Nervoso Autônomo	Parestesia Alodínia Hiperalgesia Hipotensão ortostática
Sistema Digestivo	Síndrome do intestino irritável Dispepsia
Disfunções Cognitivas	Dificuldade de concentração Déficits de memória

O desenvolvimento da fibromialgia envolve flutuações na intensidade dos sintomas e importante variabilidade de manifestações clínicas³. Esse aspecto torna difícil não apenas a realização de estudos científicos, mas também o estabelecimento do diagnóstico de fibromialgia⁴.

Por conseguinte, têm-se relevantes e variados impactos da fibromialgia, subsidiando a necessidade de melhor compreensão em termos de abordagem e evolução da enfermidade, o que poderá minimizar seu estigma social^{3,6}. Sendo assim, a elucidação de mecanismos responsáveis pela dor na fibromialgia pode ser útil para traçar terapêuticas que repercutam de

forma positiva na condição geral da fibromialgia. Por sua vez, a etiologia desconhecida dessa enfermidade dificulta o diagnóstico e, conseqüentemente, culmina na proposição de tratamentos de eficácia limitada⁷. Considerando-se a escassez de marcadores laboratoriais sensíveis e específicos, o diagnóstico de fibromialgia é geralmente baseado em características clínicas^{5,6}.

Nesses termos, realizamos uma revisão narrativa da literatura sobre as hipóteses etiológicas e fisiopatológicas para desenvolvimento da fibromialgia.

PREVALÊNCIA, CUSTOS E PRODUTIVIDADE

Diversos estudos foram desenvolvidos para descrever a prevalência de fibromialgia⁸⁻¹⁰. Porém, o uso de diferentes critérios diagnósticos e métodos de amostragem entre as investigações resultaram em estimativas epidemiológicas diversas⁸.

Em geral, a maioria dos trabalhos é baseada em critérios diagnósticos estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR), com predomínio de diretrizes de 1990, a despeito de atualizações posteriores^{8,11}. Outros procedimentos para diagnóstico de fibromialgia foram documentados em estudos científicos, incluindo-se inquéritos, como Questionário do Impacto da Fibromialgia, *London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire*¹¹ e Critérios do ACTION-APS *Pain Taxonomy*¹². Entretanto, a depender do critério diagnóstico adotado, público avaliado e da experiência clínica do pesquisador, a prevalência da fibromialgia pode ser até 73% maior^{12,13}.

Com efeito, uma revisão com metanálise mostrou que a prevalência da fibromialgia na população em todo o mundo é de 1,78%, sendo maior em populações com distúrbios específicos, como diabéticos, dialíticos e indivíduos com doenças reumáticas¹¹. A Tunísia registra a prevalência mais elevada de fibromialgia do mundo (9,3%). No continente europeu, a prevalência é de 8,8% na Turquia, 3,0% na Itália, 2,7% em Portugal e na Alemanha, e 2,4% na Espanha. Irã (2,3%) e Brasil mostram os maiores índices de fibromialgia na Ásia e Américas, respectivamente³. No Brasil, com base em dados secundários obtidos em estudo sobre a prevalência da dor crônica, tem-se a prevalência de fibromialgia na ordem de 2,0% da população, com uma proporção de um homem para cada cinco mulheres⁴.

Diversos estudos são convergentes em relatar que a fibromialgia é uma enfermidade mais frequente no sexo feminino, com prevalência que aumenta com a idade, atingindo um ápice na faixa etária entre 40 e 65 anos^{8,10,12,13}. O custo médio de saúde de pacientes com fibromialgia é três vezes maior em comparação com usuários que não apresentam a doença^{4,14}. Essa circunstância é associada com alto número de consultas, exames, procedimentos e uso excessivo de analgésico¹⁵⁻¹⁷.

A dor constante em intensidade elevada e distúrbios do sono são as queixas mais relatadas, repercutindo negativamente no autocuidado, vida social, trabalho e produtividade doméstica⁴. Há relatos de redução de até 75% de produtividade no trabalho, com diferença de até 200% entre casos leves a graves, sustentando gastos totais mais elevados em casos mais graves de fibromialgia¹⁸. A incapacidade para o trabalho pode ser sete vezes maior em indivíduos com fibromialgia do que em pessoas saudáveis¹⁷, com perda

de três a quatro semanas de trabalho ao ano, em média, devido à dor^{19,18}. Além disso, 18% acabam por perder o emprego em até 12 meses²⁰.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DA FIBROMIALGIA

A fibromialgia é considerada uma condição de etiologia multifatorial sem base orgânica plenamente definida^{3,5}. Apesar de estudos buscarem biomarcadores confiáveis com alta tecnologia para diferenciá-la de outras condições reumáticas, ainda não há um teste objetivo, com sensibilidade e especificidade diagnósticas adequadas, para uso clínico^{6,21}.

A etiologia e fisiopatologia da fibromialgia não são completamente compreendidas²². Porém, há inúmeros estudos que ajudam a aumentar a aceitação da fibromialgia como um distúrbio de dor clinicamente reconhecido com base neurobiológica²³. Classicamente, pacientes com fibromialgia apresentam hiperalgesia difusa (dor exacerbada em resposta a estímulo doloroso) e alodínia (sensação de dor ao estímulo não doloroso), o que indica disfunção no processamento sensorial e resultando em aumento da percepção de dor, além de dor crônica^{24,25}.

Além disso, a fibromialgia se associou com atrofia da substância cinzenta do cérebro, principalmente em regiões relacionadas ao estresse e processamento da dor, como giro parahipocampal, córtex cingulado, insular e pré-frontal. Segundo consta, o comprometimento dessas áreas encefálicas pode variar de um indivíduo para outro, o que explicaria, pelo menos em parte, a diversidade de sintomas na fibromialgia^{26,27}. Outros estudos mostraram conectividade diminuída em regiões sensorio-motoras, pré-frontais e corticais occipitais durante repouso e após estímulo doloroso, indicando processamento cerebral alterado em áreas relacionadas à dor^{28,29}. Esses achados sugerem um processo fisiopatológico subjacente que também pode modular a variação e manutenção da dor, além da cronificação de sintomas²³.

Há ainda evidências sobre possível associação entre fibromialgia e neuroinflamação, pois foram constatados níveis elevados do marcador glial fractalquina e de interleucina-8 no líquido cefalorraquidiano de indivíduos com fibromialgia³⁰. Essas quimiocinas atuam na comunicação neurônio-glia e elevam-se em células gliais ativadas durante respostas neuroinflamatórias, tendo sido foco de estudos quanto a possíveis associações entre alterações autonômicas e dor em indivíduos com doenças reumáticas³¹. Com isso, há suporte para a hipótese de inflamação derivada de ativação neuroimune glial na fibromialgia, sendo importante no desenvolvimento da dor patológica³².

Além da alteração das quimiocinas, indivíduos com fibromialgia apresentam menor disponibilidade de receptores de dopamina no córtex cingulado anterior, área envolvida no processamento e regulação dos componentes emocionais e afetivos da dor. Essa alteração foi associada com menores índices de sensibilidade e tolerância à dor mecânica em mulheres com fibromialgia, indicando participação da dopamina na regulação perceptiva de dor neste público²⁵.

Uma vertente recente traz evidências que sustentam uma origem neurológica periférica dos sintomas. Segundo os autores, tem-se uma importante sobreposição de sintomas entre fibromialgia e

neuropatia de pequenas fibras, além da presença objetiva de neuropatia de pequenas fibras em indivíduos com fibromialgia³³⁻³⁵. Essa compatibilidade sugere vigência de dor crônica de causa neurológica, desafiando o conceito de fibromialgia como parte de uma doença do sistema nervoso central, pois implica mecanismos de origem periférica³⁶.

De acordo com outra hipótese de comprometimento periférico, os sintomas de fibromialgia seriam causados por aumento do gradiente de pressão hidrostática rostro-caudal nos gânglios da raiz dorsal. Em geral, essa desregulação idiopática da pressão cérebro-espinhal intensifica-se em posição ortostática e em resposta ao esforço, provocando sobrecarga de enchimento das raízes nervosas com líquido cefalorraquidiano. Como resultado, verifica-se compressão das fibras de raízes nervosas, o que culmina em dor neurogênica^{37,38}.

Atualmente, a hipótese mais sustentada por estudos de imagem cerebral é fundamentada na sensibilização central como principal mecanismo fisiopatológico da fibromialgia. Por esse mecanismo, ocorre a amplificação da entrada sensorial pelo sistema nervoso autônomo. Características de sensibilização central, como dor generalizada, alodínia e hiperalgesia, foram identificadas em quase todas as condições de dor crônica, incluindo fibromialgia^{39,40}.

Em contexto celular, a sensibilização central mostrou alterar o estado funcional dos neurônios nociceptivos, acarretando aumento da excitabilidade da membrana, facilitação da transmissão sináptica e diminuição da transmissão inibitória em neurônios do corno dorsal da medula espinhal. Mudanças no equilíbrio das modulações excitatórias e inibitórias nas vias nociceptivas podem alterar as propriedades funcionais dos neurônios, aumentando a magnitude e duração das respostas às aferências nociceptivas e fazendo com que aferências não dolorosas passem a gerar sensações dolorosas^{41,42}. Sendo assim, há dois subtipos de sensibilização central: descendente, quando tem origem em estruturas supraespinhais e não requer estímulo nociceptivo contínuo para manter o processo, e ascendente, quando é impulsionada por estímulos nociceptivos contínuos advindos de áreas periféricas⁴⁰.

Por outro lado, alguns autores sugerem que a sensibilização central pode ser responsável por alterações autonômicas na fibromialgia⁴³. Esta desregulação na função autonômica em pessoas com fibromialgia, ainda sem uma causa específica, contribuiria tanto para a fisiopatologia quanto para os sintomas e, conseqüentemente, com a gravidade geral da doença⁴⁴.

Com efeito, o sistema nervoso autônomo (SNA) é responsável por manter e controlar a homeostase das funções do organismo e sinais vitais por meio de ações antagonistas e balanceadas⁴⁵. O SNA é dividido anatomicamente em três sistemas: sistema nervoso simpático, sistema nervoso parassimpático e sistema nervoso entérico. Os sistemas simpático e parassimpático contêm fibras aferentes e eferentes responsáveis por transmitir informações ao hipotálamo e tronco encefálico ou ao órgão efector, respectivamente⁴⁶.

O SNA abrange mecanismos de regulação vigentes em áreas do sistema nervoso central ao periférico, incluindo numerosas regiões pré-ganglionares e pós-ganglionares, que permitem ajustes rápidos na pressão arterial, frequência cardíaca, reatividade vascular,

função da bexiga, órgãos sexuais, pupilas, sudorese e termorregulação⁴⁷. A maioria dos órgãos recebe inervação de ambos os sistemas, simpático e parassimpático, os quais, geralmente, exercem ações opostas na excitação autonômica. Ambos os sistemas têm influência fundamental no sistema cardiovascular, pois garantem melhor desempenho do coração frente às demandas internas e externas⁴⁸.

Por sua vez, há múltiplos métodos que permitem avaliar a função autonômica, como microneurografia simpática, inclinação QT-RR, recuperação da frequência cardíaca após exercício físico, turbulência da frequência cardíaca, sensibilidade barorreflexa, variabilidade da frequência cardíaca (VFC), teste da mesa inclinada, teste de reflexo do axônio sudomotor e outros^{34,49}. Dentre estes métodos, um dos mais utilizados em pesquisas é a análise da VFC, que permite avaliar a dinâmica do sistema nervoso simpático e parassimpático⁴⁵. Nesse contexto, o funcionamento do SNA pode ser avaliado em estado de repouso, no qual normalmente predominam os efeitos parassimpáticos, e em situações de estresse, como exercício físico, dor induzida ou excitação psicológica⁴⁹.

VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E FIBROMIALGIA

A análise da VFC consiste em um procedimento não invasivo, amplamente utilizado para avaliar a regulação autonômica cardíaca. Baseia-se no conceito de que os intervalos entre os batimentos cardíacos consecutivos não são constantes, mas revelam oscilação fisiológica controlada por modulação simpato-vagal do SNA⁵⁰. A análise é oriunda de medições dos intervalos entre duas ondas R sucessivas do complexo QRS proveniente de cada ciclo cardíaco⁵¹, refletindo a medida de influências regulatórias do SNA no marcapasso do nó sinoatrial^{52,53}.

A VFC é influenciada por diversos fatores, como estímulos químicos, hormonais, neurais, alterações circadianas, esforço físico, emoções, postura e condições patológicas^{52,54}. Com isso, a adaptação da frequência cardíaca a fatores estressantes é realizada pela ação de múltiplos subsistemas reguladores⁵⁴. Assim, o método de análise da VFC permite análises de curto prazo, geralmente obtidos em ambiente rigorosamente controlado e, em longo prazo, podem captar dados de até 24 h, permitindo registros durante diversas atividades diárias⁵³.

Considerando-se respostas do SNA em indivíduos com fibromialgia, muitos estudos foram desenvolvidos com medição da VFC^{39,44,45,55,56}. Apesar disso, verificam-se algumas inconsistências entre os achados, principalmente, em razão de importantes diferenças quanto ao desenho dos estudos. Ademais, em grande parte, o nível de evidência é classificado como baixo ou moderado⁵⁷.

Em relação aos resultados, os estudos mostram que indivíduos com fibromialgia apresentam alteração da modulação autonômica quando comparados a indivíduos sem fibromialgia. Comumente, verifica-se redução da VFC em repouso, condição sustentada por hiperatividade simpática e reduzida regulação parassimpática, além de diminuição da sensibilidade barorreflexa e incompetência cronotrópica⁵⁵. Em situações de esforço, estresse e durante a recuperação de exercício agudo, a regulação cardiovascular

autonômica é prejudicada, respondendo com hiporreatividade simpática^{39,44,45,55,56,58}. Essa desregulação autonômica reduz a capacidade do organismo de lidar com situações de estresse⁵⁹.

Apesar de ainda não se saber se essas alterações são causa ou consequência da fibromialgia, vários estudos já mostraram que os índices de VFC são importantes, pois detêm correlação significativa com diferentes características clínicas, como depressão, qualidade do sono, qualidade de vida e dor^{50,56,57,60}. De fato, a disfunção autonômica é um mecanismo que poderia explicar a variedade de sintomas observados na fibromialgia⁶¹. A hiperatividade simpática pode estar relacionada a algumas características da fibromialgia, como ansiedade, insônia e síndrome do intestino irritável, enquanto a hiporreatividade simpática ao estresse poderia explicar a fadiga constante⁴⁵.

Com efeito, o SNA tem um efeito regulatório inibitório sobre a dor⁶². Sabe-se que o nervo vago, um nervo parassimpático, tem papel no processamento da dor na transmissão nociceptiva para o cérebro e que pacientes com dor crônica têm menor atividade vagal em comparação a controles saudáveis⁶³. O nervo vago, por meio de seus núcleos, é responsável por integrar informações motoras e sensoriais, dentre estas informações nociceptivas⁶⁴. O núcleo do trato solitário, principal aferente vagal localizado no tronco encefálico, recebe aferências dos barorreceptores e fibras do vago, além de projetar neurônios envolvidos no processamento nociceptivo⁶⁵. Também estimula respostas cardiovasculares regulando os nervos simpáticos e parassimpáticos para o coração, entre outras funções⁵² (Figura 1).

Zamuner et al.⁶⁵ (2015), encontraram associação entre a atividade simpática cardiovascular e dor em indivíduos com fibromialgia. Foi observado que quanto maior o impulso simpático cardiovascular, maior a intensidade da dor crônica, possivelmente devido à interação entre o sistema autônomo e sensorial que ocorre no núcleo do trato solitário. No entanto, ainda não está claro se é o aumento simpático que facilita a dor crônica ou se é a intensidade da dor progressiva que aumenta a atividade simpática. Tais achados refletem a necessidade de normalização do controle vagal nociceptivo e das funções autonômicas⁶⁴ no intuito de reduzir a atividade simpática exacerbada e, consequentemente, diminuir a dor⁶⁵.

Em revisão sistemática, Tracy et al.⁶⁶ (2016) mostraram que redução da VFC é associada com presença de dor em indivíduos com dor crônica, principalmente quando derivada de fibromialgia. Segundo os autores, menor ativação parassimpática, sustentada por controle vagal prejudicado, propiciaria interrupção do controle inibitório nas vias descendentes inibitórias da dor.

Por sua vez, o principal sintoma e queixa na fibromialgia é a dor difusa⁶⁷ e cerca de 70% dos indivíduos com fibromialgia relatam dor crônica grave²⁰. Nesses indivíduos, a dor está presente mesmo em repouso e pode aumentar significativamente em reposta a condições estressantes³⁹. Portanto, diversas intervenções para atenuar a dor têm sido alvo de estudos em indivíduos com fibromialgia⁶⁴. Recentemente, Molero-Chamizo et al.⁶⁴ (2022) constataram que a estimulação transcutânea não invasiva do nervo vago induziu alívio da dor em pacientes com artrite reumatoide e cefaleia. A transmissão nervosa por meio de vias aferentes vagais em

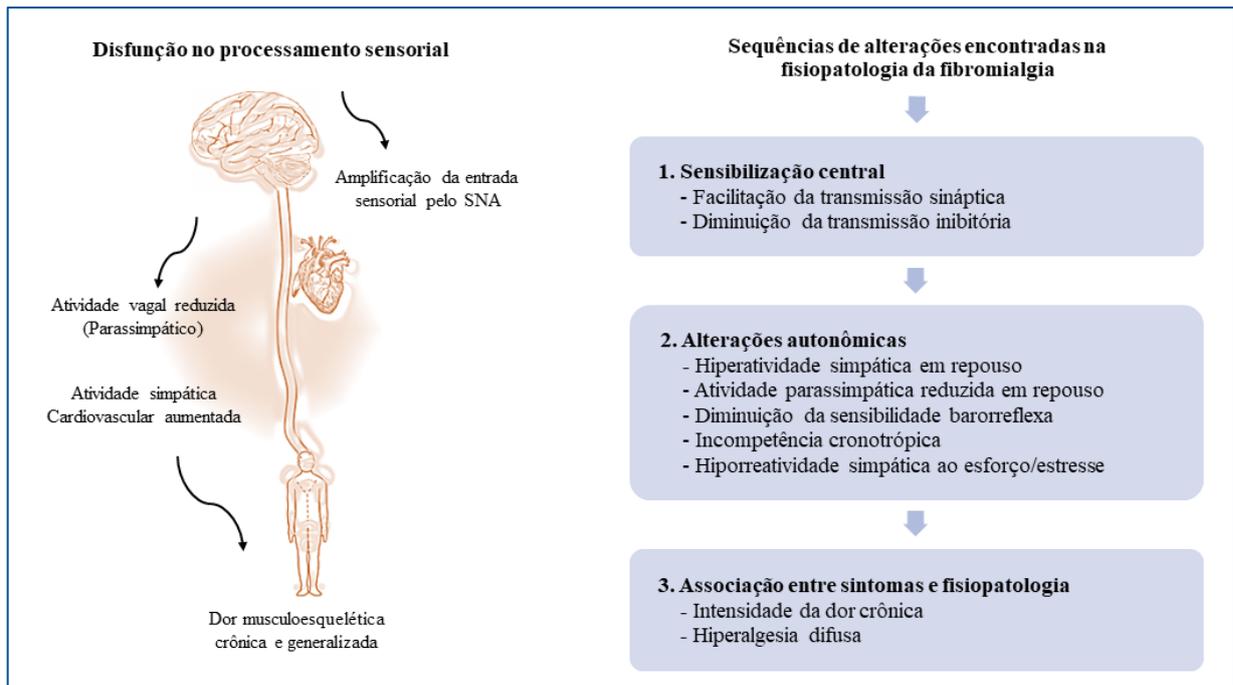


Figura 1 – Esquema resumido das alterações encontradas no sistema nervoso autônomo envolvidas na fisiopatologia da fibromialgia.

direção ao núcleo do trato solitário tem sido proposta como mecanismo fisiológico responsável pela redução da intensidade da dor⁶⁴.

Nesse sentido, já se sabe que a atividade física regular induz adaptações positivas na regulação da função cardiovascular pelo sistema nervoso autônomo em diversos públicos^{68,69}. Em homens adultos, verificou-se que a atividade parassimpática foi positivamente associada a atividade física relacionada ao esporte, lazer e transporte, enquanto atividades ocupacionais estiveram mais relacionadas aos índices de modulação simpática. Tal achado reforça a hipótese de que o estímulo à prática de atividade física em diferentes domínios do cotidiano pode contribuir para a melhora da modulação autonômica⁷⁰ e redução do estado de dor tipicamente relacionado com a fibromialgia⁷¹.

CONCLUSÃO

Alteração na massa cinzenta do cérebro, desequilíbrios neuroquímicos, conectividade alterada nas áreas cerebrais e envolvimento periférico são observados em várias condições de dor crônica além da fibromialgia, o que torna a patogênese controversa e a confunde com outros diagnósticos. A sensibilização central acaba por ser o mecanismo mais aceito pelos pesquisadores para explicar a fisiopatologia da fibromialgia. Ademais, alterações no SNA são frequentemente descritas e já foram associadas a vários sintomas na fibromialgia, incluindo a dor. Formas de restaurar o equilíbrio autonômico alterado abrem um leque de estratégias terapêuticas promissoras que podem orientar profissionais a estabelecer metas de tratamento bem como aperfeiçoar métodos de avaliação.

REFERÊNCIAS

- Cavalcante AB, Sauer JF, Chalot SD, Assumpção A, Lage L V, Akemi Matsutani L, et al. The Prevalence of Fibromyalgia: a Literature Review. *Rev Bras Reum.* 2006;46(1):40-8. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042006000100009>
- Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain.* 2015;156(6):1003-7. <https://doi.org/10.1097/j.pain.000000000000160>
- Cabo-meseguer A, Cerdá-olmedo G, Trillo-mata L. Fibromialgia: prevalencia , perfiles epidemiológicos y costes económicos. 2017;149(10):441-8. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.06.008>
- Souza JB, Perissinotti DMN. The prevalence of fibromyalgia in Brazil - a population-based study with secondary data of the study on chronic pain prevalence in Brazil. *Brazilian J Pain.* 2018;1(4):345-8. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20180065>
- Maffei ME. Fibromyalgia: Recent advances in diagnosis, classification, pharmacotherapy and alternative remedies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):7877. <https://doi.org/10.3390/ijms21217877>
- Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):3891. <https://doi.org/10.3390/ijms22083891>
- Briones-Vozmediano E, Vives-Cases C, Ronda-Pérez E, Gil-González D. Patients' and professionals' views on managing fibromyalgia. *Pain Res Manag.* 2013;18(1):19-24. <https://doi.org/10.1155/2013/742510>
- Marques AP, Santo ASE, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(4):356-63. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2016.10.004>
- Wolfe F, Walitt B, Perrot S, Rasker JJ, Häuser W. Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: Sex, prevalence and bias. *PLoS One.* 2018;13(9):e0203755. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203755>
- Font Gayà T, Bordoy Ferrer C, Juan Mas A, Seoane-Mato D, Álvarez Reyes F, Delgado Sánchez M, et al; Working Group

- Proyecto EPISER2016. Prevalence of fibromyalgia and associated factors in Spain. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 123(1):47-52.
11. Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2017;37(9):1527-39. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3725-2>
 12. Häuser W, Brähler E, Ablin J, Wolfe F. Modified 2016 American College of Rheumatology Fibromyalgia Criteria, the Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Networks-American Pain Society Pain Taxonomy, and the Prevalence of Fibromyalgia. *Arthritis Care Res*. 2021;73(5):617-25. <https://doi.org/10.1002/acr.24202>
 13. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Macfarlane GJ, Group E, Building P. The prevalence of fibromyalgia in the general population - a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010 and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):568-75. <https://doi.org/10.1002/art.38905>
 14. Berger A, Sadosky A, Dukes EM, Edelsberg J, Zlateva G, Oster G. Patterns of healthcare utilization and cost in patients with newly diagnosed fibromyalgia. *Am J Manag Care*. 2010;16(5 Suppl):126-37.
 15. Palacio A, Uribe CL, Li H, Hanna J, Deminski M, Alvir J, et al. Financial and clinical characteristics of fibromyalgia: a case-control comparison. *Am J Manag Care*. 2010;16(5 Suppl):118-25.
 16. Berger A, Dukes E, Martin S, Edelsberg J, Oster G. Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pract*. 2007;61(9):1498-508. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01480.x>
 17. Walitt B, Katz RS, Bergman MJ, Wolfe F. Three-Quarters of Persons in the US Population Reporting a Clinical Diagnosis of Fibromyalgia Do Not Satisfy Fibromyalgia Criteria: The 2012 National Health Interview Survey. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157235. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157235>
 18. Winkelmann A, Perrot S, Schaefer C, Ryan K, Chandran A, Sadosky A, Zlateva G. Impact of fibromyalgia severity on health economic costs: results from a European cross-sectional study. *Appl Health Econ Health Policy*. 2011;9(2):125-36. <https://doi.org/10.2165/11535250-000000000-00000>
 19. Lacasse A, Bourgault P, Choinière M. Fibromyalgia-related costs and loss of productivity: a substantial societal burden. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:168. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1027-6>
 20. 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 Serv Res*. 2010;10:102. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-10-102>
 21. Hackshaw K V., Aykas DP, Sigurdson GT, Plans M, Madiar F, Yu L, et al. Metabolic fingerprinting for diagnosis of fibromyalgia and other rheumatologic disorders. *J Biol Chem*. 2019;294(7):2555-68. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.005816>
 22. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain Kathleen. *Neuroscience*. 2016;338:114-29. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.06.006>
 23. Schreiber KL, Loggia ML, Kim J, Cahalan CM, Napado W V, Edwards RR. Painful After-Sensations in Fibromyalgia are Linked to Catastrophizing and Differences in Brain Response in the Medial Temporal Lobe. *J Pains*. 2017;18(7):855-67. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.02.437>
 24. Clauw DJ. Fibromyalgia and related conditions. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(5):680-92. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.03.014>
 25. Albrecht DS, MacKie PJ, Kareken DA, Hutchins GD, Chumin EJ, Christian BT, Yoder KK. Differential dopamine function in fibromyalgia. *Brain Imaging Behav*. 2016;10(3):829-39. <https://doi.org/10.1016/s11682-015-9459-4>
 26. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: Premature aging of the brain? *J Neurosci*. 2007;27(15):4004-7. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0098-07.2007>
 27. Robinson ME, Craggs JG, Price DD, Perlstein WM, Staud R. Gray Matter Volumes of Pain Related Brain Areas are Decreased in Fibromyalgia Syndrome. *J Pain*. 2011;12(4):436-43. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.10.003>
 28. Flodin P, Martinsen S, Löfgren M, Bileviciute-Ljungar I, Kosek E, Fransson P. Fibromyalgia is associated with decreased connectivity between pain- and sensorimotor brain areas. *Brain Connect*. 2014;4(8):587-94. <https://doi.org/10.1089/brain.2014.0274>
 29. Jensen KB, Petzke F, Carville S, Fransson P, Marcus H, Williams SCR, et al. Anxiety and depressive symptoms in fibromyalgia are related to poor perception of health but not to pain sensitivity or cerebral processing of pain. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3488-95. <https://doi.org/10.1002/art.27649>
 30. Bäckryd E, Tanum L, Lind AL, Larsson A, Gordh T. Evidence of both systemic inflammation and neuroinflammation in fibromyalgia patients, as assessed by a multiplex protein panel applied to the cerebrospinal fluid and to plasma. *J Pain Res*. 2017;10:515-25. <https://doi.org/10.2147/JPR.S128508>
 31. Kosek E, Altawil R, Kadetoff D, Finn A, Westman M, Le Maître E, et al. Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain - Interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1 B in rheumatoid arthritis. *J Neuroimmunol*. 2015;280:49-55. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.02.002>
 32. Albrecht DS, Forsberg B A, Sandstrom A, Bergana C, Kadetoff D, Protsenko E, et al. Brain glial activation in fibromyalgia - a multi-site positron emission tomography investigation. *Brain Behav Immun*. 2019;75:72-83. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.09.018>
 33. Di Carlo M, Cesaroni P, Salaffi F. Neuropathic pain features suggestive of small fibre neuropathy in fibromyalgia syndrome: A clinical and ultrasonographic study on female patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(130):102-7. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/r0kho4>
 34. Kelley MA, Hackshaw K V. Intraepidermal nerve fiber density as measured by skin punch biopsy as a marker for small fiber neuropathy: Application in patients with fibromyalgia. *Diagnostics*. 2021;11(3):536. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030536>
 35. Viceconti A, Geri T, De Luca S, Maselli F, Rossetini G, Sulli A, et al. Neuropathic pain and symptoms of potential small-fiber neuropathy in fibromyalgic patients: A national on-line survey. *Jt Bone Spine*. 2021;88(4):105153. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105153>
 36. Grayston R, Czanner G, Elhadd K, Goebel A, Frank B, Üçeyler N, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(5):933-40. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.08.003>
 37. Hulens M, Dankaerts W, Stalmans I, Somers A, Vansant G, Rasschaert R, et al. Fibromyalgia and unexplained widespread pain: The idiopathic cerebrospinal pressure dysregulation hypothesis. *Med Hypotheses*. 2018;110:150-4. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.12.006>
 38. Hulens M, Bruyninckx F, Rasschaert R, Vansant G, De Mulder P, Stalmans I, et al. Electrodiagnostic abnormalities associated with fibromyalgia. *J Pain Res*. 2020;13:737-44. <https://doi.org/10.2147/JPR.S234475>
 39. Hazra S, Venkataraman S, Handa G, Yadav SL, Wadhwa S, Singh U, et al. A cross-sectional study on central sensitization and autonomic changes in fibromyalgia. *Front Neurosci*. 2020;14:788. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00788>
 40. Harte SE, Harris RE, Clauw DJ. The neurobiology of central sensitization. *J Appl Biobehav Res*. 2018;23(2):e12137. <https://doi.org/10.1111/jabr.12137>
 41. Fleming KC, Volcheck MM. Central Sensitization Syndrome and the Initial Evaluation of a Patient with Fibromyalgia: A Review. *Rambam Maimonides Med J*. 2015;6(2):e0020. <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10204>
 42. Ashmawi HA, Freire GMG. Peripheral and central sensitization. *Rev Dor*. 2016;17(Suppl 1):31-4. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160044>
 43. Jay GW, Barkin RL. Fibromyalgia. *Dis Mon*. 2015;61:66-111. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2015.01.002>
 44. Vincent A, McAllister SJ, Singer W, Toussaint LL, Stetten DM, Whipple MO, et al. A Report of the Autonomic Symptom Profile in Patients with Fibromyalgia. *J Clin Rheumatol*.

- 2014;20(2):106-8.
<https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3182a225dd>
45. Martinez-Lavin M. Fibromyalgia: When distress becomes (Un)sympathetic pain. *Pain Res Treat.* 2012;2012:981565.
<https://doi.org/10.1155/2012/981565>
 46. Waxenbaum JA, Reddy V, Varacallo M. Anatomy, Autonomic Nervous System. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969667/>
 47. Gibbons CH. Basics of autonomic nervous system function. *Handb Clin Neurol.* 2019;160:407-18.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00027-8>
 48. Gordan R, Gwathmey JK, Xie LH. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World J Cardiol.* 2015;7(4):204. <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i4.204>
 49. Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, Shivkumar K. Autonomic Nervous System Dysfunction: *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(10):1189-206.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.064>
 50. Kang JH, Kim JK, Hong SH, Lee CH, Choi BY. Heart rate variability for quantification of autonomic dysfunction in fibromyalgia. *Ann Rehabil Med.* 2016;40(2):301-9.
<https://doi.org/10.5535/arm.2016.40.2.301>
 51. Schwab JO, Eichner G, Schmitt H, Weber S, Coch M, Waldecker B. The relative contribution of the sinus and AV node to heart rate variability. *Heart.* 2003;89(3):337-8.
<https://doi.org/10.1136/heart.89.3.337>
 52. Dong JG. The role of heart rate variability in sports physiology (Review). *Exp Ther Med.* 2016;11(5):1531-6.
<https://doi.org/10.3892/etm.2016.3104>
 53. Hayano J, Yuda E. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *J Physiol Anthropol.* 2019;38(1):3. <https://doi.org/10.1186/s40101-019-0193-2>
 54. Garavaglia L, Gulich D, Defeo MM, Mailland JT, Irurzun IM. The effect of age on the heart rate variability of healthy subjects. *PLoS One.* 2021;16(10):e0255894.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255894>
 55. da Cunha Ribeiro RP, Roschel H, Artioli GG, Dassouki T, Perandini LA, Calich AL, et al. Cardiac autonomic impairment and chronotropic incompetence in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):R190. <https://doi.org/10.1186/ar3519>
 56. Rost S, Crombez G, Sütterlin S, Vögele C, Veirman E, Van Ryckeghem DML. Altered regulation of negative affect in patients with fibromyalgia: A diary study. *Eur J Pain (United Kingdom).* 2021;25(3):714-24.
<https://doi.org/10.1002/ejp.1706>
 57. Meeus M, Goubert D, De Backer F, Struyf F, Hermans L, Coppieters I, et al. Heart rate variability in patients with fibromyalgia and patients with chronic fatigue syndrome: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(2):279-87.
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.03.004>
 58. Figueroa A, Kingsley JD, Mcmillan V, Panton LB. Resistance exercise training improves heart rate variability in women with fibromyalgia. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2008;28(1):49-54.
 59. Paso GAR del, Coba P de la. Reduced activity, reactivity and functionality of the sympathetic nervous system in fibromyalgia: An electrodermal study. *PLoS One.* 2020;15(10):e0244830.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244830>
 60. Glasgow A, Stone TM, Kingsley JD. Resistance Exercise Training on Disease Impact, Pain Catastrophizing and Autonomic Modulation in Women with Fibromyalgia. *Int J Exerc Sci.* 2017;10(8):1184-1195. PMID: 29399247
 61. Gavi MBRO, Vassalo DV, Amaral FT, Macedo DCF, Gava PL, Dantas EM, et al. Strengthening exercises improve symptoms and quality of life but do not change autonomic modulation in fibromyalgia: A randomized clinical trial. *PLoS One.* 2014;9(3):e90767.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090767>
 62. Gunduz OH, Kenis-Coskun O. Ganglion blocks as a treatment of pain: Current perspectives. *J Pain Res.* 2017;10:2815-26.
<https://doi.org/10.2147/JPR.S134775>
 63. Koenig J, Thayer JF, Falvey D, Clamor A, Wagner J, Jarczok MN, et al. Pneumogastric (vagus) nerve activity indexed by heart rate variability in chronic pain patients compared to healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Pain Physician.* 2016;19(1):E55-78.
<https://doi.org/10.36076/ppj/2016.19.E55>
 64. Molero-Chamizo A, Nitsche MA, Bolz A, Barroso RTA, Bailén JRA, Palomeque JCG, et al. Non-Invasive Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Fibromyalgia Symptoms: A Study Protocol. *Brain Sci.* 2022;12(1):95.
<https://doi.org/10.3390/brainsci12010095>
 65. Zamunér AR, Barbic F, Dipaola F, Bulgheroni M, Diana A, Atzeni F, et al. Relationship between sympathetic activity and pain intensity in fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:S53-7.
 66. Tracy LM, Ioannou L, Baker KS, Gibson SJ, Georgiou-Karistianis N, Giummarra MJ. Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation. *Pain.* 2016;157(1):7-29.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000360>
 67. Le Fur Bonnabesse A, Cabon M, L'Heveder G, Kermarrec A, Quinio B, Woda A, et al. Impact of a specific training programme on the neuromodulation of pain in female patient with fibromyalgia (DouFiSport): A 24-month, controlled, randomised, double-blind protocol. *BMJ Open.* 2019;9(1):e023742. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023742>
 68. Hughson RL, Shoemaker JK. Autonomic responses to exercise: Deconditioning/inactivity. *Auton Neurosci Basic Clin.* 2014;188:32-5. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2014.10.012>
 69. Zaffalon Júnior JR, Viana AO, de Melo GEL, De Angelis K. The impact of sedentarism on heart rate variability (HRV) at rest and in response to mental stress in young women. *Physiol Rep.* 2018;6(18):13873. <https://doi.org/10.14814/phy2.13873>
 70. Tebar WR, Ritti-Dias RM, Mota J, Farah BQ, Saraiva BTC, Damato TMM, et al. Relationship between domains of physical activity and cardiac autonomic modulation in adults: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2020;10(1):155-10.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-72663-7>
 71. Sabharwal R, Rasmussen L, Sluka KA, Chapleau MW. Exercise prevents development of autonomic dysregulation and hyperalgesia in a mouse model of chronic muscle pain. *Pain.* 2016;157(2):387-398.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000330>

Conflitos de interesse: Os autores informam não haver conflitos de interesse relacionados a este artigo.

Concepção e desenho do estudo: APMCA, SAOJ, PFM
 Redação do manuscrito: APMCA, SAOJ, PFM
 Revisão crítica do texto: APMCA, DSC, SAOJ, PFM
 Aprovação final do manuscrito*: APMCA, DSC, SAOJ, PFM
 Responsabilidade geral pelo estudo: APMCA, DSC, SAOJ, PFM

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito submetido para publicação da Rev Cienc Saude.

Informações sobre financiamento: Este estudo recebeu apoio financeiro da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul-UFMS/MEC-Brasil, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, processo número 311588/2022-0).