

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

José da Mota Neto

HOTFy: ensaio clínico randomizado sobre a eficácia da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento da fibromialgia e análise de custo-efetividade da tecnologia

Juiz de Fora

2026

José da Mota Neto

HOTFy: ensaio clínico randomizado sobre a eficácia da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento da fibromialgia e análise de custo-efetividade da tecnologia

Exame de obtenção do título de Doutor em Saúde apresentado ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora. Área de concentração: Pesquisa Pré-clínica e Inovação Tecnológica.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Nádia Rezende Barbosa Raposo

Coorientador: Prof^a. Dr^a. Viviane Angelina de Souza

Juiz de Fora

2026

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

da Mota Neto, José.

HOTFy: ensaio clínico randomizado sobre a eficácia da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento da fibromialgia e análise de custo-efetividade da tecnologia / José da Mota Neto. -- 2026.

207 f. : il.

Orientadora: Nádia Rezende Barbosa Raposo

Coorientadora: Viviane Angelina de Souza

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde, 2026.

1. Fibromialgia . 2. Oxigenoterapia hiperbárica . 3. Análise de custo-efetividade. 4. Dor Crônica. 5. Custos de cuidados em saúde. I. Rezende Barbosa Raposo, Nádia , orient. II. de Souza , Viviane Angelina , coorient. III. Título.

José da Mota Neto

HOTFy: ensaio clínico randomizado sobre a eficácia da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento da fibromialgia e análise de custo-efetividade da tecnologia

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde. Área de concentração: Pesquisa Pré-clínica e de Inovação Tecnológica.

Aprovada em 28 de janeiro de 2026.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Nádia Rezende Barbosa Raposo - Orientadora
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Patrícia Aparecida Baumgratz de Paula
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Geraldo Sérgio Farinazzo Vitral
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Fabrício Valandro Rech
Instituto de Medicina Hiperbárica

Prof. Dr. Bruno Gonçalves Schroder e Souza
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Juiz de Fora, 08/01/2026.



Documento assinado eletronicamente por **Nádia Rezende Barbosa Raposo, Professor(a)**, em 28/01/2026, às 18:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Geraldo Sergio Farinazzo Vitral, Professor(a)**, em 28/01/2026, às 19:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Patrícia Aparecida Baumgratz de Paula, Professor(a)**, em 29/01/2026, às 08:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **BRUNO GONCALVES SCHRODER E SOUZA, Usuário Externo**, em 29/01/2026, às 12:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabricio Valandro Rech, Usuário Externo**, em 02/02/2026, às 10:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **2816343** e o código CRC **744052DF**.



**Termo de Autorização para publicação de trabalhos acadêmicos em formato eletrônico no
Repositório Institucional Digital da Produção Científica e Intelectual da UFJF**

- 1. Identificação da material bibliográfico:** Tese Dissertação
 TCC graduação TCC Especialização

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Autor: José da Mota Neto

Matrícula: 130040011 CPF: 042.746.166-90 Telefone fixo _____

Telefone celular: (32)99912-0909 E-mail: motadort@gmail.com

Nome do orientador: Profa. Dra. Nádia Rezende Barbosa Raposo

Título do trabalho: HOTFY: ensaio clínico randomizado sobre a eficácia da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento da fibromialgia e análise de custo-efetividade da tecnologia.

Co-orientador: Profa. Dra. Viviane Angelina de Souza

Membros da Banca: Profa. Dra. Patrícia Aparecida Baumgratz de Paula, Prof. Dr. Geraldo Sérgio Farinazzo Vitral, Prof. Dr. Fabrício Valandro Rech, Prof. Dr. Bruno Gonçalves Schroder e Souza, Prof. Dr. Marcos Antônio Fernandes Brandão (suplente) e Profa. Dra. Mônica de Albuquerque Costa (suplente).

Pós Graduação Stricto Sensu (Mestrado e Doutorado)

Programa: Pós-graduação em Saúde

Curso: Medicina

Área do Conhecimento: Pesquisa Pré-clínica e Inovação Tecnológica

Palavras-chave: Fibromialgia, dor crônica, oxigenoterapia hiperbárica, análise de custo-efetividade, custos de cuidados em saúde e qualidade de vida

Data da defesa: 28 /01 / 2026

3. Agência (s) de fomento (se houver): _____

4. Licença de uso

Na qualidade de titular dos direitos de autor do conteúdo supracitado, autorizo o Centro de Difusão do Conhecimento da Universidade Federal de Juiz de Fora a disponibilizar a obra no Repositório Institucional gratuitamente, de acordo com a licença pública **Creative Commons** Licença 4.0 Internacional por mim declarada sob as seguintes condições.

Permite uso comercial de sua obra? Sim não

Permitir alterações em sua obra? sim sim, desde que outros compartilhem pela mesma licença não

A obra continua protegida por Direitos Autorais e/ou por outras leis aplicáveis. Qualquer uso da obra que não o autorizado sob esta licença ou pela legislação autoral é proibido.

4. Informação de acesso ao documento:

Liberação para publicação: Total Parcial

A restrição (parcial ou total) poderá ser mantida por até um ano a partir da data de autorização da publicação. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à PROPP ou PROGRAD. Em caso de publicação parcial, o embargo será de 12 meses. Especifique o (s) arquivo(s) capítulo(s) restritos:

Declaração de distribuição não-exclusiva

O referido autor:

a) Declara que o documento entregue é seu trabalho original e que detém o direito de conceder os direitos contidos nesta licença. Declara também que a entrega do documento não infringe, tanto quanto lhe é possível saber, os direitos de qualquer pessoa ou entidade.

b) Se o documento entregue contém material do qual não detém os direitos de autor, declara que obteve autorização do detentor dos direitos de autor para conceder à Universidade Federal de Juiz de Fora os direitos requeridos por esta licença e que esse material, cujos direitos são de terceiros, está claramente identificado e reconhecido no texto ou conteúdos do documento entregue.

c) Se o documento entregue é baseado em trabalho financiado ou apoiado por outra instituição que não a UFJF, declara que cumpriu quaisquer obrigações exigidas pelo contrato ou acordo.

Assinatura do autor

Data 15 de março de 2026

Dedico este trabalho, primeiramente, a Deus, por todas as oportunidades que me ofereceu, à minha amada esposa Viviane, pelo apoio diário e incentivo na realização do doutorado, e por toda a paciência e suporte.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus, por me dedicar à missão tão valiosa: a de cuidar da saúde de outrem e a de ensinar outros a cuidarem com tanto zelo e amor como faço. Eternamente, Te agradeço pelas oportunidades e pelos aprendizados, pelas possibilidades de melhoria e pelas alegrias que elas proporcionaram. Por jamais me deixar andar sozinho e por me prover o que necessito no caminho, inclusive calma quando as situações são desesperadoras. Enfim, obrigado por me ofertar o dom da vida e a possibilidade de viver a gratidão e o perdão.

À minha amada esposa Vivi, por toda a paciência que me dispensa, escutando meus lamentos e me tranquilizando todos os dias dessa jornada, não só na formação educacional, mas em todos os dias de nossas vidas. Obrigado também por me trazer a oportunidade de ser “pai”, mesmo sem nunca ter tido tempo de parar para pensar no quanto isso me faria mais completo na jornada e me traria aprendizados infinitos.

Aos meus pais, José e Maria, que já se encontram ao lado do Pai, mas que tenho certeza de que, como podem, cuidam de mim e me protegem nesse caminho, bem como à minha avó Luvina, que sempre me mostrou o amor, a grandeza e a honra como instrumentos de busca dos objetivos.

A todos os meus familiares e amigos próximos, que torcem verdadeiramente pelas minhas conquistas.

À professora Nádia, pela oportunidade ofertada em 2021 de conduzir minha pesquisa e meu sonho de formação acadêmica, que acabou abrindo caminho para pensamentos e planos maiores. Por todos os ensinamentos, pela confiança no meu trabalho, pelo desenvolvimento empreendedor e científico e por toda a equidade com que trata seus alunos de graduação e pós-graduação, ofertando o necessário aos desiguais para evoluírem. Palavras são pequenas para agradecer-lhe a possibilidade de concretizar um sonho e pelos ensinamentos ofertados, que são propulsivos de novos sonhos e projetos.

À professora Viviane, que aceitou minha coorientação e abriu oportunidade para a coleta de dados da minha pesquisa, bem como aos colegas da reumatologia do HU-UFJF: Dr. Rafael Fraga, Dra. Aline Landa e Dra. Renata Azevedo, que foram fundamentais na coleta dos pacientes do projeto.

Ao professor Alfredo, que me acolheu na segunda fase da pesquisa e me coorientou na análise econômica da pesquisa, proporcionando aprendizado ímpar e que será fundamental no meu futuro.

Ao professor Brandão, por todos os ensinamentos empreendedores e de vida, pela alegria e pelo entusiasmo, e por ter sido o primeiro a abrir meus olhos para uma progressão acadêmica rápida.

Ao professor Elmano Loures, que, na chegada em Juiz de Fora, me acolheu no ambiente acadêmico e fora dele, abrindo portas e incentivando-me sempre na evolução acadêmica e na pesquisa.

Ao amigo Adriano Mendes, parceiro de vários anos que contribuiu sobremaneira para minha evolução como profissional, professor e pesquisador e que me auxilia e continuará auxiliando por muitos anos no Brasil ou à distância em minhas pesquisas. Você é uma inspiração para quem ama pesquisa e ciência.

Aos amigos do NUPICS, por sempre terem uma relação amistosa e colaborativa, transformando nosso ambiente acadêmico em especial; à amiga Laura, que agora retorna à casa e sempre foi disponível, contribuindo bastante para meu crescimento acadêmico.

À amiga e pesquisadora colaboradora Anita Magalhães, que, além de escutar minhas angústias de pesquisador às terças-feiras, me incentivou e apoiou nessa trajetória.

Ao meu amigo Fabrício Rech, por aceitar participar e engrandecer minha pesquisa, por participar da minha qualificação e defesa, e por todos os ensinamentos durante nossos 10 anos de convivência.

A todos os amigos da empresa O2 JF que, de alguma forma, auxiliaram na pesquisa com seu tempo, dedicação ou trabalho, meu muito obrigado.

Aos meus residentes de ortopedia do HU-UFJF e alunos da medicina da UFJF, obrigado por serem meu estímulo à vida acadêmica e por me impulsionarem sempre no caminho do questionamento e da dúvida, além da humildade de todo dia aprender algo de que ontem não pensava que pudesse necessitar.

Por fim, à medicina hiperbárica e a todas as suas possibilidades oferecidas a mim, desde a assistência, passando pela gestão, até chegar à pesquisa e inovação.

"A medicina é uma ciência de incerteza e uma arte de probabilidade"
(William Osler)

RESUMO

Introdução: A fibromialgia é uma condição crônica caracterizada por dor musculoesquelética difusa, associada a sintomas multissistêmicos, como fadiga, distúrbios do sono e manifestações neuropsiquiátricas; afeta cerca de 2,5% da população brasileira e gera impacto funcional, laboral e assistencial. Embora o manejo multimodal represente o padrão terapêutico atual, muitos pacientes apresentam sintomas persistentes, o que justifica a investigação de intervenções adjuvantes, como a oxigenoterapia hiperbárica (OHB), que pode modular vias inflamatórias e imunológicas envolvidas na neuroinflamação associada à fibromialgia, sendo também necessária a avaliação de seu valor econômico.

Objetivos: Avaliar o impacto clínico da OHB sobre os sintomas somáticos e neuropsiquiátricos da fibromialgia e analisar sua viabilidade econômica como estratégia terapêutica adjuvante. **Métodos:** Este estudo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos, integrou os desfechos clínicos do ensaio clínico randomizado HOTFy à análise de custo-efetividade, comparando o tratamento padrão multimodal isolado e associado à OHB em 56 participantes com fibromialgia. As avaliações nas semanas 8 e 16, utilizaram instrumentos validados para impacto da doença (FIQR-Br), sintomas psicopatológicos (EAS-40) e qualidade de vida relacionada à saúde (SF-12) com análises estatísticas e de sensibilidade determinística e univariada adequadas. **Resultados:** A adição da OHB ao tratamento padrão resultou em melhorias estatisticamente significativas nos desfechos funcionais e sintomáticos, bem como na redução do impacto global da fibromialgia, com relevância clínica. Análises exploratórias sugeriram maior benefício quando a intervenção foi iniciada precocemente. A análise econômica demonstrou razão de custo-efetividade incremental favorável, abaixo dos limiares de aceitabilidade (R\$ 50.000,00) adotados no Brasil. **Conclusões:** A OHB representou uma intervenção adjuvante clinicamente eficaz e custo-efetiva no tratamento da fibromialgia, contribuindo para a decisão quanto à sua incorporação em estratégias terapêuticas multimodais nos sistemas de saúde.

Palavras-chave: Fibromialgia; Dor crônica; Oxigenoterapia hiperbárica; Análise de custo-efetividade; Qualidade de vida; Custos de cuidados de saúde.

ABSTRACT

Introduction: Fibromyalgia is a chronic condition characterised by widespread musculoskeletal pain and associated multisystem symptoms, including fatigue, sleep disturbances, and neuropsychiatric manifestations. It affects approximately 2.5% of the Brazilian population and significantly impacts functional capacity, work productivity, and healthcare utilisation. Although multimodal management is the current standard of care, many patients experience persistent symptoms, warranting investigation of adjunctive interventions such as hyperbaric oxygen therapy (OHB). OHB may modulate inflammatory and immunological pathways involved in fibromyalgia-associated neuroinflammation, and its economic value also warrants evaluation. **Objectives:** To evaluate the clinical impact of OHB on somatic and neuropsychiatric symptoms of fibromyalgia and to assess its economic feasibility as an adjunctive therapeutic strategy. **Methods:** This study, approved by a Research Ethics Committee and registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials, integrated clinical outcomes from the HOTFy randomised clinical trial into a cost-effectiveness analysis. Standard multimodal treatment alone was compared with standard treatment combined with OHB in 56 participants with fibromyalgia. Assessments conducted at weeks 8 and 16 employed validated instruments to measure disease impact (FIQR-Br), psychopathological symptoms (EAS-40), and health-related quality of life (SF-12), alongside appropriate statistical analyses and deterministic, univariate sensitivity analyses. **Results:** The addition of OHB to standard treatment resulted in statistically significant and clinically meaningful improvements in functional and symptomatic outcomes, as well as a reduction in the overall impact of fibromyalgia. Exploratory analyses suggested greater benefit when the intervention was initiated earlier. The economic evaluation demonstrated a favourable incremental cost-effectiveness ratio, remaining below the acceptability thresholds adopted in Brazil. **Conclusions:** Hyperbaric oxygen therapy was a clinically effective and cost-effective adjunct for treating fibromyalgia, supporting its consideration for inclusion in multimodal therapeutic strategies within healthcare systems.

Keywords: Fibromyalgia; Chronic pain; Hyperbaric oxygen therapy; Cost-effectiveness analysis; Quality of life; Healthcare costs.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –Sintomatologia da fibromialgia.	28
Figura 2 –Prevalência de fibromialgia nas diferentes regiões de acordo com diferentes critérios diagnósticos.	29
Figura 3–Processo de modulação da dor.....	32
Figura 4–Fisiopatologia: anormalidades do sistema neuroendócrino e nervoso autônomo e gatilhos ambientais.....	34
Figura 5–Pontos sensíveis (“tender points”).....	39
Figura 6–Pilares da estratégia de tratamento da fibromialgia	48
Figura 7–Aparelho estimulação elétrica nervosa transcutânea.....	65
Figura 8–Laserterapia de baixa intensidade	66
Figura 9–Imagem ilustrativa aparelho tDCS.....	70
Figura 10–Aparelho para estimulação neuro adaptativa	71
Figura 11–Câmara hiperbárica monopaciente ECOBAR® 800.....	74
Figura 12–Câmara hiperbárica multipaciente Fogliene® FH220-5 Plus.....	74
Figura 13–Neovascularização mediada por espécies reativas de oxigênio provocada por OHB	80
Figura 14–Fluxograma CONSORT do ensaio clínico	107
Figura 15–Progressão dos pacientes no ensaio clínico.....	110
Figura 16–Modelo de árvore decisória simples de custo-efetividade.....	113

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1–Análise de sensibilidade de limiar bivariada.....	101
Gráfico 2–Curva de aceitabilidade de custo-efetividade.....	102

LISTA DE QUADROS

Quadro 1–Critérios de classificação da fibromialgia do “American College of Rheumatology” de 1990.....	37
Quadro 2–Critérios de classificação da fibromialgia do “American College of Rheumatology” de 2010.....	41
Quadro 3–Classificação das análises econômicas em saúde.....	85
Quadro 4–Análises econômicas completas	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1–Medicamentos comumente prescritos para o tratamento da FM e seus efeitos adversos	50
Tabela 2–Exemplos de categorias de custos em saúde	89
Tabela 3–Comparação entre razões de custo médio versus custo incremental	93

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

6 MWT	Teste de caminhada de 6 minutos
[¹⁸ F] DPA-714	Radioligante de 2ª geração para proteína translocadora
ACB	Análise de custo-benefício
ACE	Análise de custo-efetividade
ACM	Análise de custo-minimização
ACR	<i>American College of Reumatology</i>
ACU	Análise de custo-utilidade
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	Antidepressivo tricíclico
ATS	Avaliação de tecnologias em saúde
AVDs	Atividades de vida diária
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro (do inglês, <i>Brain-derived Neurotrophic Factor</i>)
bFGF	Fator de crescimento básico de fibroblastos (do inglês, <i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>)
BID	Banco Interamericano de Desenvolvimento
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CBD	Canabidiol
CCL2	Quimiocina que atrai monócitos para locais de inflamação (do inglês, <i>C-motif chemokine ligand 2</i>)
CCL11	Quimiocina que atrai eosinófilos relacionados a resposta alérgica e infecção parasitária (do inglês, <i>C-C-motif chemokine ligand 11</i>)
CCL17	Quimiocina que atrai linfócitos para locais de inflamação (do inglês, <i>C-motif chemokine ligand 17</i>)
CCL22	Quimiocina que atrai linfócitos relacionados a resposta alérgica e infecção parasitária (do inglês, <i>C-motif chemokine ligand 22</i>)
CCR4	Receptor de quimiocina 4 (do inglês, <i>C-motif chemokine receptor 4</i>)
CCR7	Receptor de quimiocina 7 (do inglês, <i>C-motif chemokine receptor 7</i>)

CXCL 9	Quimiocina que atrai linfócitos relacionados a inflamação e infecção mediada por interferon gama (do inglês, <i>C-X-C-motif chemokine ligand 9</i>)
CXCL11	Quimiocina que atrai linfócitos relacionados a inflamação e infecção mediada por interferon gama (do inglês, <i>C-X-C-motif chemokine ligand 11</i>)
CXCR1	Receptor acoplado a proteína G 1 envolvido no crescimento tumoral e processo inflamatório (do inglês, <i>C-X-C-motif chemokine receptor 1</i>)
CEP	Comitê de ética em pesquisa em seres humanos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
COPCORD	<i>Community Oriented Program for the Control of Rheumatic Diseases</i>
DAMP	Padrão molecular associado a dano tecidual (<i>do inglês, Damage-associated Molecular Pattern</i>)
DRG	Grupo de diagnósticos relacionados (do inglês, <i>Diagnosis-related-group</i>)
DATASUS	Fonte eletrônica de dados do sistema único de saúde
EAS-40	Escala de avaliação de sintomas-40
EMLA	<i>European Medical Laser Association</i>
ERNs	Espécies reativas de nitrogênio
EROs	Espécies reativas de oxigênio
EULAR	<i>European Alliance of Rheumatology Associations</i>
EVA	Escala visual analógica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIQ	<i>Fibromyalgia Impact Questionnaire</i>
FIQR-Br	<i>Brazilian Portuguese version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire</i>
FM	Fibromialgia
FODMAP	Dietas com baixo teor de oligo di-monossacarídeos fermentáveis e polióis (do inglês, <i>Fermentable Oligo-Di-Monosaccharides and Polyols</i>)

FS	Escala de Gravidade da Fibromialgia (do inglês, <i>Fibromyalgia Severity Score</i>)
GABA	Ácido gama-aminobutírico
HIF-1 α	Fator indutível por hipóxia 1alfa (do inglês, <i>Hypoxia, Inducible Factor 1 alfa</i>)
HLA	Antígeno leucocitário humano (do inglês, <i>Human Leukocyte Antigen</i>)
HPA	Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
HOTFy	Ensaio clínico randomizado sobre a eficácia da oxigenoterapia hiperbárica no tratamento da fibromialgia (do inglês, <i>Hyperbaric Oxigenotherapy to Fibromyalgia</i>)
ICMJE	<i>International Committee of Medical Journal Editors</i>
IDSP	Índice de distúrbios de sintomas positivos da Escala de Avaliação de Sintomas-40
IGS	Índice global de severidade da Escala de Avaliação de Sintomas-40
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
INF- γ	Interferon gama
ISSN	<i>International Standard Serial Number</i>
IRSN	Inibidor da recaptação de serotonina-noradrenalina
LCE	Limiar de custo-efetividade
LED	Diodo emissor de luz (do inglês, <i>Light Emitting Diode</i>)
LFESSQ	<i>London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire</i>
LLLT	Terapia a laser de baixa intensidade (do inglês <i>low-level laser therapy</i>)
MAIT	Células T invariáveis associadas à mucosa (do inglês, <i>Mucosal-associated invariant T cell</i>)
MBCT	<i>Mindfulness-Based Cognitive Therapy</i>
MBSR	<i>Mindfulness-Based Stress Reduction</i>
MCID	Diferença clínica minimamente importante
MS	Ministério da Saúde

NAE	Eletroestimulação neuro adaptativa (do inglês <i>Neuro Adaptive Electrostimulation therapy</i>)
NATS	Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde
NF-kB	Fator de transcrição nuclear <i>kappa</i> ativador de células B (do inglês, <i>Nuclear Factor kappa B</i>)
NKp80	Receptor de superfície ativado de células NK (do inglês, <i>Natural Killer cell p80</i>)
NGF	Fator de crescimento neuronal (do inglês, <i>Nerve Growth Factor</i>)
NICE	Instituto Nacional para Excelência em Saúde e Cuidado (do inglês, <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NRF2	Fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (do inglês, <i>Nuclear Factor Erythroid 2- related fator 2</i>)
OHB	Oxigenoterapia hiperbárica
OMS	Organização mundial da saúde
PAMP	Padrão molecular associado a patógeno (do inglês, <i>Pathogen-associated Molecular Pattern</i>)
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaqueta (do inglês, <i>Platelet Derived Growth Factor</i>)
PET	Tomografia com emissão de pósitrons
PGF	Fator de crescimento placentário (do inglês, <i>Placental Growth Factor</i>)
PIB	Produto interno bruto
PRMT	Técnica de relaxamento muscular progressivo (do inglês <i>Progressive Relaxation Muscle Technique</i>)
PSD	Escala de Angústia Polissintomática
QALY	Anos de vida ajustado pela qualidade (do inglês, <i>Quality-Adjusted Life-Year</i>)
QV	Qualidade de vida
RAGE	Receptor para produtos finais de glicação avançada (do inglês, <i>Receptor Advanced Glycation End-products</i>)
RCEI	Razão de Custo-efetividade Incremental (do inglês, <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
REBRATS	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde

RV	Realidade virtual
SDF-1	Fator 1 derivado de estroma (do inglês, <i>Stromal cell-Derived Factor 1</i>)
SED	Simulação de eventos discretos
SF-12	Questionário 12 itens para qualidade de vida (do inglês, 12 item Short form health survey)
SF-36	Questionário 36 itens para qualidade de vida (do inglês, 36 item Short form health survey)
SF-6D	Questionario 6 dimensões para qualidade de vida (do inglês, Six-dimensional short form quality of life questionnaire)
SNC	Sistema nervoso central
SNC	Sistema privado de saúde
SPS	Enzima Superóxido dismutase (do inglês, <i>Superoxide dismutase</i>)
SOD	<i>Symptom Severity Score</i>
SS	Sistema único de saúde
SUS	Tempo de início
T0	8 semanas de tratamento
T8	16 semanas de tratamento
T16	Terapia de aceitação e compromisso
TAC	Terapia comportamental
TC	Terapia cognitivo-comportamental
TCC	Termo de consentimento livre esclarecido
TCLE	Estimulação transcraniana por corrente contínua (do inglês
tDCS	<i>transcranial direct current stimulation</i>) <i>Transcutaneous electrical nerve stimulation</i>
TENS	Fator de crescimento transformador 1 (do inglês, <i>Transforming Growth Factor</i> beta1)
TGF-β1	Tetra-hidrocarbinol
THC	Fator neurotrófico derivado do cérebro (do inglês, <i>Brain-derived Neurotrophic Factor</i>)
TLR 4	Fator de necrose tumoral alfa (do inglês, <i>Tumor Necrosis Factor</i> alfa)
TNF- α	

TO	Terapia ocupacional
	Total de sintomas positivos da Escala de Avaliação de Sintomas-40
TSP	<i>Timed Up and Go test</i>
TUG	Estados Unidos da América
USA	Fator de crescimento endotelial vascular (do inglês, <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
VEGF	
WPI	<i>Widespread Pain Index</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
®	Marca registrada
£	Libra esterlina (moeda britânica)
€	Euro (moeda da comunidade europeia)
ATA	Atmosfera absoluta
atm	Atmosfera
cm	Centímetro
Cun	Medida chinesa que corresponde a 3,33 cm
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
h	Hora
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
m	Metro
mg	Miligrama
min	Minutos
NO	Óxido nítrico
O ₂	Oxigênio
O ₃	Ozônio
Qi	Energia vital que circula pelos meridianos, segundo a medicina tradicional chinesa
R\$	Real (moeda brasileira)
US\$	Dólar americano (moeda norte-americana)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	26
2.1	FIBROMIALGIA	26
2.1.1	História e conceitos	26
2.1.2	Epidemiologia	28
2.1.3	Fisiopatologia	30
2.1.4	Crterios classificat3rios	36
2.1.5	Princ3pios de tratamento	45
2.1.5.1	<i>Farmacoterapia</i>	<i>48</i>
2.1.5.2	<i>Terapia f3sica</i>	<i>54</i>
2.1.5.3	<i>Psicoterapia.....</i>	<i>57</i>
2.1.5.4	<i>T3cnicas de relaxamento.....</i>	<i>60</i>
2.1.5.5	<i>Fisioterapia e Terapia Ocupacional.....</i>	<i>61</i>
2.1.5.6	<i>Novas modalidades terap3uticas</i>	<i>69</i>
2.2	OXIGENOTERAPIA HIPERB3RICA	71
2.3	AN3LISE ECON3MICA EM SA3DE	84
2.3.1	Custos.....	88
2.3.2	Horizonte temporal.....	94
2.3.3	Modelagem	95
2.3.4	Valida33o	96

2.3.4.1	<i>Validade de Face (Face Validity)</i>	96
2.3.4.2	<i>Verificação ou validade interna (Internal Validity or Technical Validity)</i> 97	
2.3.4.3	<i>Validação Cruzada (Cross Validation)</i>	97
2.3.4.4	<i>Validação Externa</i>	97
2.3.5	Tipos de análises econômicas completas em saúde	98
2.3.5.1	<i>Análise de custo-minimização</i>	98
2.3.5.2	<i>Análise de custo-efetividade</i>	98
2.3.5.3	<i>Análise de custo-utilidade</i>	99
2.3.5.4	<i>Análise de custo-benefício</i>	99
2.3.6	Análise de sensibilidade	100
3	OBJETIVOS	104
3.1	GERAL.....	104
3.2	ESPECÍFICOS	104
4	MATERIAL E MÉTODOS	105
4.1	TIPO E LOCAL DO ESTUDO	105
4.2	POPULAÇÃO	106
4.3	ASPECTOS ÉTICOS.....	108
4.4	AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA.....	109
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	110
4.6	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	111
4.6.1	Construção do modelo de árvore decisória	113
4.6.2	Parâmetros de entrada	114
4.6.3	Análise de custo-efetividade	115
4.6.4	Análise de sensibilidade	115
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	118

5.1	PRIMEIRA ETAPA.....	118
5.2	SEGUNDA ETAPA.....	125
5.3	TERCEIRA ETAPA.....	126
6	CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	127
	REFERÊNCIAS.....	129
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	141
	APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO UTILIZADO NA COLETA DE DADOS.....	148
	ANEXO A – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS.....	187
	ANEXO B - APROVAÇÃO NO REGISTRO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICOS.....	189
	ANEXO C – QUESTIONÁRIO EAS-40 MODIFICADO.....	152
	ANEXO D – QUESTIONÁRIO FIQR-BR.....	157
	ANEXO E – QUESTIONÁRIO SF-12.....	163
	ANEXO F – SUBMISSÃO DO MANUSCRITO REFERENTE AO ENSAIO CLÍNICO HOTFY.....	166
	ANEXO G – SUBMISSÃO DO MANUSCRITO CORRESPONDENTE REFERENTE À ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	167

1 INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma síndrome polissintomática que consiste em dor crônica difusa, fadiga, distúrbios do equilíbrio, distúrbios do sono e distúrbios autonômicos, disfunção cognitiva, hipersensibilidade a estímulos, sintomas somáticos e distúrbios psiquiátricos (Garrido-Ardila; Sarzi-Puttini, 2020). A prevalência de FM na população em geral varia de país para país e afeta entre 0,2% e 13% da população (Heidari, 2017; Wolfe, 2018; Häuser, 2021). No Brasil, a prevalência na população está em torno de 2,5% (Rezende, 2013; Martinez, 2017). Notavelmente, a FM é a condição de dor crônica com a maior taxa de desemprego, licenças médicas, pedidos de invalidez e absenteísmo, e entre 23% e 66% dos indivíduos com essa síndrome são forçados a deixar o trabalho devido às suas consequências (Serrat, 2022). Além disso, os indivíduos com FM são geralmente considerados “usuários hiperfrequentes” dos serviços de saúde escandinavos (Gerdle, 2008), correspondendo a 6% dos pacientes adultos atendidos na atenção primária e entre 10% e 20% dos pacientes atendidos nos serviços de reumatologia (Serrat, 2022).

A FM é uma condição que apresenta custos elevados, sendo os custos diretos (medicamentos, visitas a profissionais de saúde, exames médicos, atendimentos em serviços de urgência e internamentos hospitalares) até três vezes superiores aos observados em outras condições de dor crônica e características sociodemográficas semelhantes e causa incapacidade para o trabalho em mais da metade dos pacientes afetados (Henriksson, 2005; Alberti, 2021). As estimativas anuais dos custos diretos por paciente variaram de US\$ 1.750 a 35.920 nos Estados Unidos da América (EUA) e de US\$ 1.250 a 8.504 na Europa e os medicamentos foram os maiores responsáveis pelos gastos totais com a patologia (D’Onghia, 2022). As horas de trabalho são frequentemente reduzidas em 50-75%, e não é incomum que pacientes com FM fiquem incapacitados e/ou desempregados. A proporção de mulheres com FM que conseguem preservar seus empregos foi relatada entre 34 e 77%. Além disso, taxas de desemprego entre 51% a 80,6% também foram documentadas (Skaer, 2014). Há um consenso entre os pesquisadores de que a FM está associada a uma carga de custo significativa. Durante um período de 9 anos, as

despesas hospitalares nos EUA para pacientes com FM totalizaram aproximadamente US\$ 1 bilhão. Na França, a perda de produtividade representou a maioria dos custos (88,5%) e o custo médio por paciente com fibromialgia foi proporcional à gravidade da doença (grave: € 10.087; moderada: € 6.633; leve: € 5.473), o que equivale a uma carga pessoal e social substancial (Alberti, 2021; D'Onghia, 2022). Mulheres portadoras de FM apresentam queda de produtividade entre 50 e 75% e o absenteísmo entre 9,6 e 52,6% de acordo com a gravidade da doença, o que acarreta taxas de desempenho de até 80,6% (Skaer, 2014), conforme a literatura, o que compõe uma parcela importante dos gastos indiretos com a doença crônica, afetando a sociedade por meio de encargos econômicos, sociais e educacionais significativos com esses pacientes (Gerdle, 2008).

Em decorrência da ausência de um diagnóstico preciso por meio de ferramentas e biomarcadores adequados, a utilização de critérios classificatórios ainda é a estratégia adotada (Sarzi-Puttini, 2020). De acordo com o *American College of Rheumatology* (ACR) e a *European Alliance of Rheumatology Associations* (EULAR), dor bilateral generalizada acima e abaixo da cintura por pelo menos 3 meses, ou 11 pontos dolorosos, são critérios classificatórios para FM, além da presença de sintomas autonômicos, distúrbios do sono e problemas neuropsiquiátricos (Wolfe, 1990; 2010; 2016; Sarzi-Puttini, 2020). A abordagem terapêutica da FM constitui uma lacuna de conhecimento, e o futuro parece estar em terapias multimodais (Larsson, 2015; Geneen, 2017; Azteni, 2019; Serrat; Udina-Cortés, 2020; Farag, 2022).

Vários fatores estão relacionados aos resultados do tratamento da FM, como predisposição genética, experiências pessoais de dor, fatores cognitivo-emocionais, relações mente-corpo e capacidade psicológica para lidar com o estresse (Sarzi-Puttini, 2020; Häuser, 2021). Segundo a EULAR, o tratamento ideal da FM deve abranger pelo menos quatro pilares e pode incluir novas modalidades adjuvantes. Deve-se iniciar com uma modalidade farmacoterapêutica que inclui o uso de antidepressivos, anticonvulsivantes e/ou analgésicos, e com medidas adjuvantes não farmacológicas, da educação do paciente sobre a doença, atividade física regular pelo menos três vezes por semana e modalidades de psicoterapia e relaxamento. Com relação às

modalidades de tratamento adjuvante, foram observados resultados positivos com o uso de *Cannabis* sp. (utilizado desde óleos, oral e inalatório), terapia a laser de baixa intensidade, terapias de atividades em ambientes externos, estimulação elétrica nervosa transcutânea, acupuntura e oxigenoterapia hiperbárica (OHB) (Efrati, 2015; Yeh, 2019; Serrat, 2020; Khurshid, 2021). Existem vários estudos de custo-efetividade comparando essas modalidades terapêuticas, principalmente as farmacológicas (Choy, 2010; Lloyd; Ornelas, 2012; Franco, 2019), e estudos de custo-utilidade comparando medidas não farmacológicas (Serrat, 2022); no entanto, ainda há uma lacuna de conhecimento sobre modalidades adjuvantes, como a oxigenoterapia hiperbárica.

A modalidade de tratamento OHB envolve pacientes respirando quase 100% de oxigênio (O₂) em uma câmara hermeticamente fechada, na qual a pressão é duas a três vezes maior do que a pressão atmosférica ao nível do mar (Azteni, 2019; Yildiz, 2004; Azteni, 2020). OHB apresentou resultados promissores em modelos pré-clínicos nociceptivos inflamatórios (Liu, S., 2014) e em modelos de dor neuropática, com benefícios clínicos no tratamento da dor crônica, de sequelas de acidente vascular cerebral, de traumatismo crânioencefálico, de trauma da medula espinhal e de autismo (Efrati, 2013; Yildiz, 2004; Azteni, 2020). A OHB pode desempenhar um papel na modulação da resposta inflamatória após lesão tecidual, resultando em diminuição da nocicepção de 80% a 95%, com efeito mantido por até 90 minutos após a exposição (Thom, 2009; 2019). No entanto, o efeito antinociceptivo da OHB em modelos pré-clínicos parece não estar relacionado ao estresse oxidativo (Liu, S., 2014). Ensaio clínicos randomizados sobre OHB para FM mostraram redução da dor e do número de pontos dolorosos, bem como melhora nos questionários funcionais, neuropsiquiátricos e de qualidade de vida (QV) (Efrati, 2015).

Vários protocolos de tratamento da FM com OHB têm sido aplicados com diferentes valores de pressão, número total de sessões e tempo para iniciar a terapia (Efrati, 2015; Curtis, 2021) e, embora a eficácia do OHB já tenha sido avaliada em outros estudos, ainda restam dúvidas sobre o momento ideal para a introdução do tratamento, a consistência e a durabilidade do efeito da metodologia, bem como sobre sua custo-efetividade. Portanto, avaliar o

comportamento de uma amostra brasileira quanto ao tratamento da fibromialgia com OHB e sua custo-efetividade é o escopo dessa pesquisa.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FIBROMIALGIA

2.1.1 História e conceitos

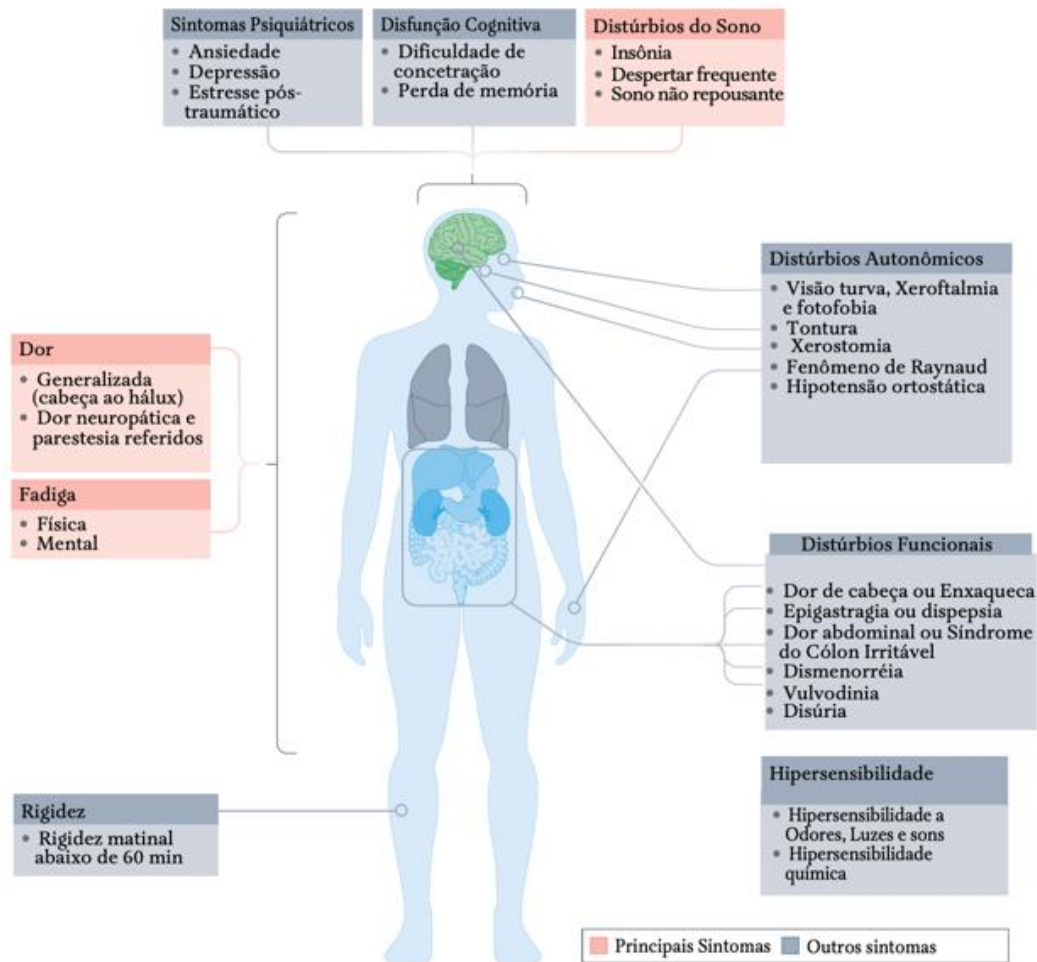
Os primeiros relatos acerca da FM datam do século XIX, mas somente em 1904 foi proposto um termo para designá-la. Nos primórdios do século XX, o Sr. William Gowers apelidou a doença de “fibrosite”, como um tipo de reumatismo que se acreditava ser originado pela inflamação do músculo (Smith, 2011). Após meados do século XX, foram propostos outros termos para a doença, mas o primeiro permaneceu por mais tempo, sendo utilizado para descrever a dor generalizada e sem causa aparente relatada por pessoas portadoras da patologia (Smith, 2011). Foi também nessa época que Moldofsky e colaboradores (1977) descobriram que os pacientes apresentavam alterações do sono e fadiga (Smythe, 1977). Mais tarde, Hudson e colaboradores (1989) descobriram que havia predisposição familiar para o desenvolvimento da doença (Smith, 2011).

A conceituação da FM evoluiu desde a adoção desta terminologia por Hench em 1976, em detrimento do termo “fibrosite” utilizado até então, e difere significativamente da visão da doença defendida no início do século XX. Em parte, essas mudanças resultaram de critérios diagnósticos tendenciosos na definição da síndrome. Assim, a ênfase nos distúrbios funcionais, como síndrome do intestino irritável, enxaqueca e dispepsia, além de fatores moduladores descritos por Yunus e colaboradores (1981), acrescentou uma nova dimensão à síndrome definida anteriormente pelos critérios de Smythe e Moldofsky (Smythe, 1977; Yunus, 1981; 1988; 1989). No entanto, para alguns pesquisadores, a FM pode ser considerada uma desordem psicológica ou até mesmo uma síndrome de dor miofascial generalizada. Essa confusão na concepção levou a uma mistura nas fronteiras da doença e à ideia consequente de que a FM significa algo diferente para cada observador, o que, ao longo do tempo, acarreta dificuldades diagnósticas, no seguimento da patologia e na terapêutica.

A FM é uma das causas mais comuns de dor crônica difusa. Apesar de dor e sensibilidade em locais anatômicos específicos serem as características mais reconhecidas, a patologia pode apresentar-se com diversos sinais e sintomas. Dor generalizada, sintomas neuropsiquiátricos e funcionais, como fadiga, distúrbios do sono e síndrome do cólon irritável, que podem estar associados a maior gravidade (Yildiz, 2004; Banfi; Sarzi-Puttini, 2020). Esses sintomas neuropsiquiátricos e funcionais podem ser os principais fatores que reduzem a QV desses pacientes acometidos pela doença (Wolfe, 2016). Os sintomas musculoesqueléticos ou do tecido conjuntivo fibroso mais prevalentes incluem dores e desconforto difuso, rigidez articular, edema de tecidos moles, pontos sensíveis e nodulações miofasciais associadas a espasmos musculares. Há uma diminuição global do limiar de sensibilidade à dor por pressão denominada alodinia (Yildiz, 2004; Efrati, 2015), presente na maioria dos pacientes (Figura 1).

É uma síndrome ainda não totalmente elucidada que foge à definição mecanicista de doença e, devido à falta de consenso quanto aos critérios classificatórios e à etiopatogenia, tem sua terapêutica, por vezes, prejudicada, tornando difícil definir uma terapia isolada como a melhor opção de tratamento.

Figura 1 – Sintomatologia da fibromialgia.



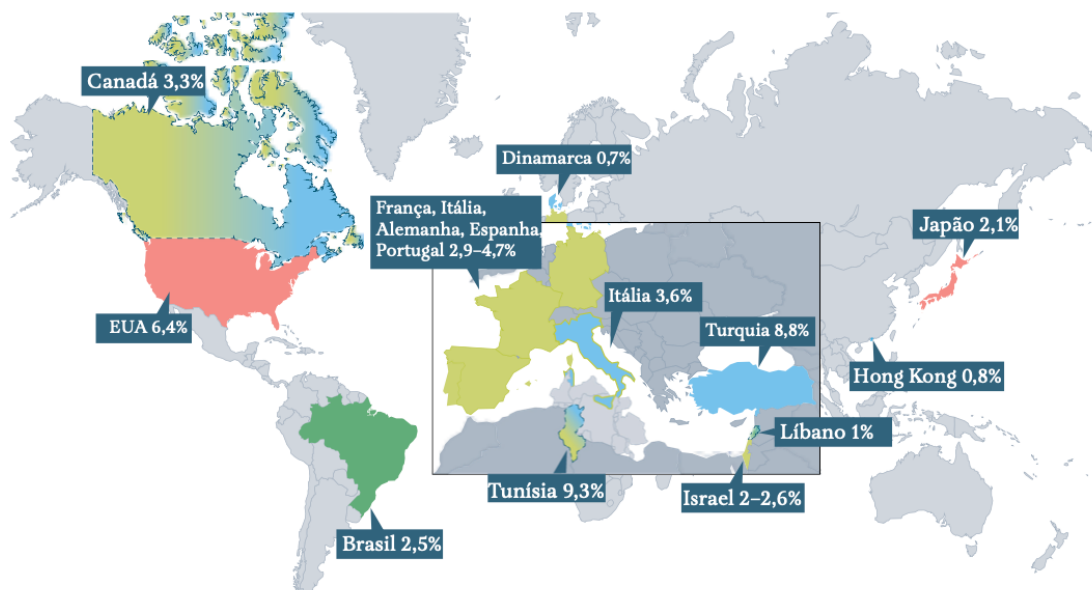
Fonte: Adaptado de Sarzi-Puttini e colaboradores (2020).

* A fibromialgia apresenta sintomatologia complexa. Os sintomas podem ser divididos em dois grupos: sintomas principais (em rosa), que incluem os sintomas mais característicos da fibromialgia, essenciais para sua classificação segundo os critérios mais recentes, e outros sintomas comuns (em cinza).

2.1.2 Epidemiologia

A prevalência de FM na população em geral varia entre países (Figura 2) e afeta entre 0,2% e 3,9% dos homens e entre 0,7% e 13% das mulheres (Heidari, 2017; Häuser, 2021). A razão entre o sexo feminino e o masculino é de 9:1 (Chen, 2023). A FM é a terceira maior causa de dor musculoesquelética, atrás da lombalgia e da osteoartrite (Efrati, 2015; Sarzi-Puttini, 2020). A prevalência é proporcional em todas as faixas etárias, podendo inclusive ocorrer na infância (Banfi, 2020). Porém, seu pico ocorre próximo dos 50 anos, podendo acometer a faixa etária entre 17 e 89 anos (Rezende, 2013; Martinez, 2017; Sarzi-Puttini, 2020).

Figura 2 – Prevalência de fibromialgia nas diferentes regiões de acordo com diferentes critérios diagnósticos.



Critérios e/ou questionário	País ou região	Estudo	Prevalência total (%)
1990 ACR	Hong Kong	Scudds et al. (2006) ¹³	0,8
	Dinamarca	Prescott et al. (1993) ¹⁵	0,7
	Itália	Salaffi et al. (2005) ¹⁶	3,6
	Peru	Turhanoglu et al. (2008) ⁸	8,8
Os critérios ACR de 2010	Japão	Nakamura et al. (2014) ⁷	2,1
	EUA	Vicente et al. (2013) ¹²	6,4
LFESSQ	Israel	Ablin et al. (2012) ¹⁴	LFESSQ-4: 2,6 LFESSQ-6: 2,0
	França, Itália, Alemanha, Espanha e Portugal	Branco et al. (2009) ⁵	LFESSQ-4: 4,7 LFESSQ-6: 2,9
COPCORD/EPIFIBRO	Brasil	Rodrigues Senna et al. (2004) ¹⁰	2,5
LFESSQ e os critérios ACR de 1990	Canadá	Branco e outros. (1999) ¹¹	3,3
	Tunísia*	Guerhazi et al. (2008) ⁹	9,3
COPCORD e os critérios ACR de 1990	Líbano	Chaaya et al. (2011) ⁶	1
	Mundo	Queiroz (2013) ¹	2,7

Fonte: Adaptado de Sarzi-Puttini e colaboradores (2020).

Prevalência estimada de fibromialgia em diferentes regiões, usando critérios classificatórios ou questionários, como o *London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire* (LFESSQ; verde claro), o *Community Oriented Program for Control of Rheumatic Diseases* (COPCORD) e o EPIFIBRO (verde escuro), e os critérios classificatórios da *American College of Rheumatology* (ACR) de 1990 (azul) e de 2010 (rosa). Deve-se notar que comparações diretas da prevalência entre diferentes regiões não podem ser realizadas devido ao uso de metodologias de avaliação distintas. *Indivíduos com teste de triagem positivo foram convidados para exame para confirmar ou excluir a presença de fibromialgia, por meio da aplicação dos critérios do ACR de 1999.

Muitos estudos confirmam a correlação entre FM e fatores de estresse psicossocial: cerca de 60% dos pacientes relataram estar persistentemente

sobrecarregados no trabalho (Egloff, 2015). Há manifestação clínica de transtorno depressivo em mais de 85% dos casos, concomitante ao quadro algico (Sarzi-Puttini, 2020).

A QV geralmente ruim dos pacientes com FM é refletida nos elevados custos diretos de assistência médica. O número anual de consultas necessárias é quase o dobro em comparação com outros indivíduos, e os custos totais de assistência médica para pacientes com fibromialgia são estimados em três vezes mais altos do que os de outros indivíduos, quando comparados os custos entre pacientes portadores da FM e uma amostra aleatória da população (Alberti, 2021). Os custos indiretos para a sociedade também são elevados, principalmente devido à perda de produtividade no trabalho. Em torno de 24,3% dos pacientes com fibromialgia deixam de trabalhar 5 anos após o início da doença (Guymer, 2016). Em um estudo para avaliar a capacidade laboral das mulheres portadoras de fibromialgia, envolvendo Suécia, Noruega, Canadá, USA e Reino Unido, observou-se que 34 a 77% das mulheres avaliadas trabalhavam e apresentavam satisfação profissional, principalmente quando ajustes individuais encontravam um nível correspondente às suas habilidades (Henriksson, 2005). A intervenção precoce e o conhecimento sobre como aproveitar a capacidade de trabalho parcial desses pacientes são de grande importância para aumentar as satisfações pessoais e profissionais.

2.1.3 Fisiopatologia

A fisiopatologia da FM é multifatorial e permanece parcialmente elucidada. No entanto, evidências de alterações da conectividade funcional e química no sistema de processamento da dor no cérebro têm caracterizado a doença como um distúrbio do processamento central da dor, ou síndrome de sensibilização central (Deitos, 2028). A FM é teorizada como um mau funcionamento do sistema nervoso central, caracterizado pela sensibilização central, uma resposta exacerbada a estímulos dolorosos, associada a alterações na inibição endógena da dor (Deitos, 2018; Martínez-Lavín, 2020). Além disso, condições emocionais podem desencadear ou piorar os sintomas, sendo amplamente desconhecida a relação entre neuroinflamação, estresse, ansiedade, sensibilização central e

desregulação das respostas imunes inatas e adaptativas (Bazzichi, 2008; Deitos, 2018; Martínez-Lavín; Banfi, 2020).

Recentemente, teorias autoimunes, que complementam a teoria da neuropatia de pequenas fibras (NPF), encontrada em todas as condições clínicas que se sobrepõem à FM e que pode explicar manifestações clínicas como parestesia, dor generalizada e fadiga intensa (Clauw, 2024), têm sido propostas como componentes da fisiopatologia desta síndrome dolorosa crônica, relacionando a presença de autoanticorpos anti-GPCR (do inglês, *anti-G-protein-coupled receptor*) contra receptores do sistema nervoso autônomo no soro de pacientes com FM. Estas alterações podem afetar a microestrutura de várias regiões cerebrais já identificadas como córtex pré-frontal dorsolateral, córtex orbitofrontal, giro pré-central e giro pós-central esquerdo e direito, massa cinzenta occipital direita, massa cinzenta temporal direita, precuneus e massa cinzenta parietal, cuja neuroinflamação, identificada por meio de marcadores como o [¹⁸F] DPA-714, detectados na tomografia com emissão de pósitrons (PET), foi relacionada a sintomas psicológicos e algícos (Lo, 2022; Mueller, 2023).

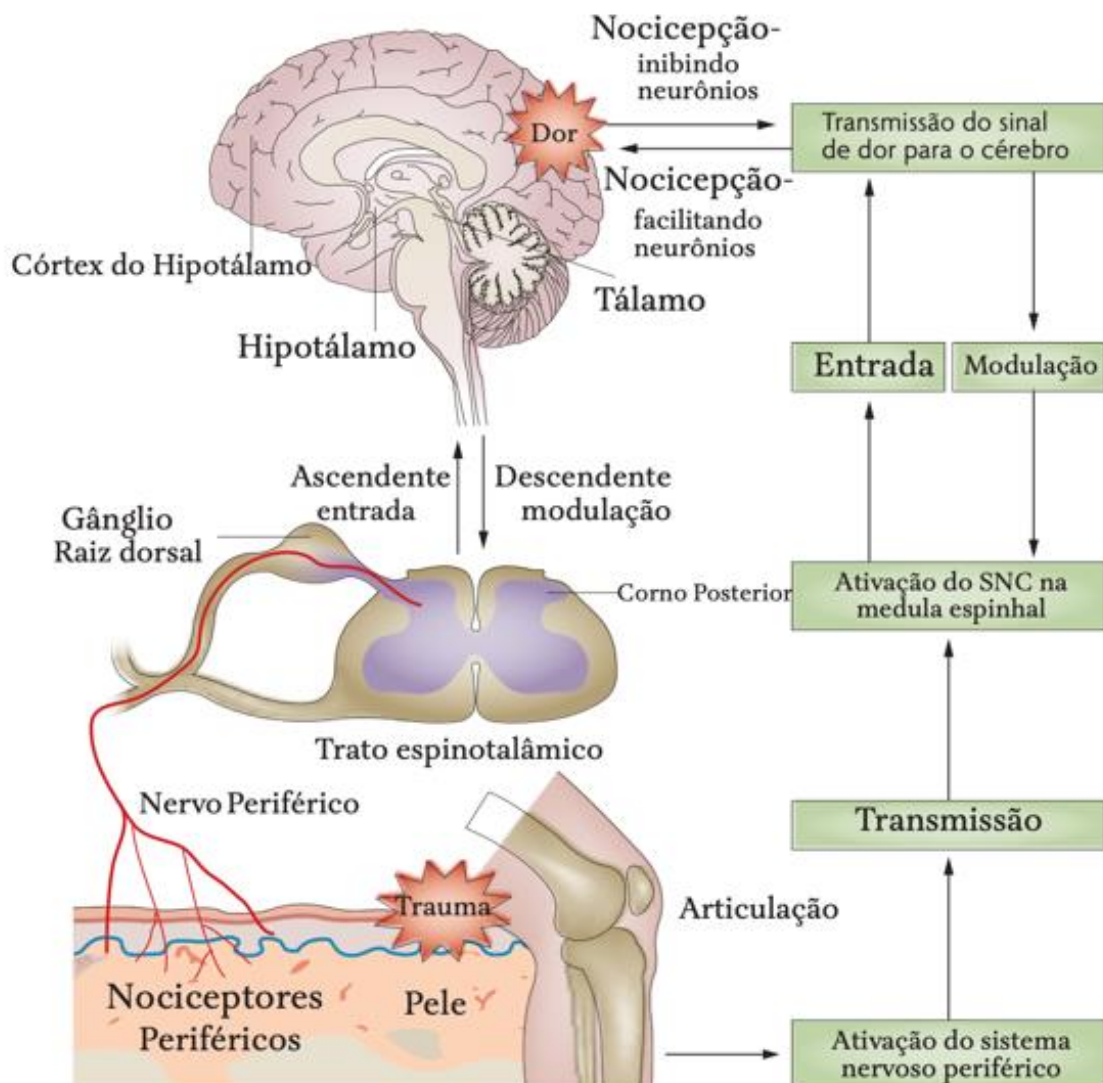
Alguns fatores podem contribuir para a fisiopatologia da fibromialgia:

1. Anormalidades no processamento da dor: até o momento, a FM é mais bem caracterizada por alterações no processamento central dos estímulos sensoriais e na inibição endógena da dor. Os receptores cerebrais podem desenvolver uma espécie de memória da dor e se tornar sensibilizados, reagindo de forma exacerbada a sinais dolorosos de distintas intensidades (Figura 3) (Deitos, 2018; Banfi, 2020);

2. Fatores genéticos: a FM tende a ocorrer em famílias, o que sugere que certas mutações genéticas podem tornar os indivíduos mais suscetíveis a desenvolver a síndrome. A hipótese de associação da fibromialgia aos alelos HLA (do inglês, *Human Leukocyte Antigen*) B58, DR5 e DR8, em alguns pacientes, está relacionada à suscetibilidade genética e interfere nas respostas autoimunes. A associação HLA, em particular com alelos HLA de classe II, pode indicar o envolvimento de respostas de células T CD4+ e de anticorpos mediados por células B (Banfi, 2020);

3. Gatilhos ambientais: A exposição a estressores físicos ou psicossociais (Figura 4), bem como respostas biológicas anormais no sistema nervoso autônomo e no sistema neuroendócrino, pode contribuir para o processamento disfuncional da dor. Teorias envolvendo a imunidade adaptativa apontam para um componente autoimune na patogênese da FM e para que tanto a infecção — *Pathogen-associated Molecular Pattern* (PAMPs) quanto o trauma — *Damage-associated Molecular Pattern* (DAMPs) possam configurar agentes desencadeantes da doença (Banfi, 2020);

Figura 3—Processo de modulação da dor



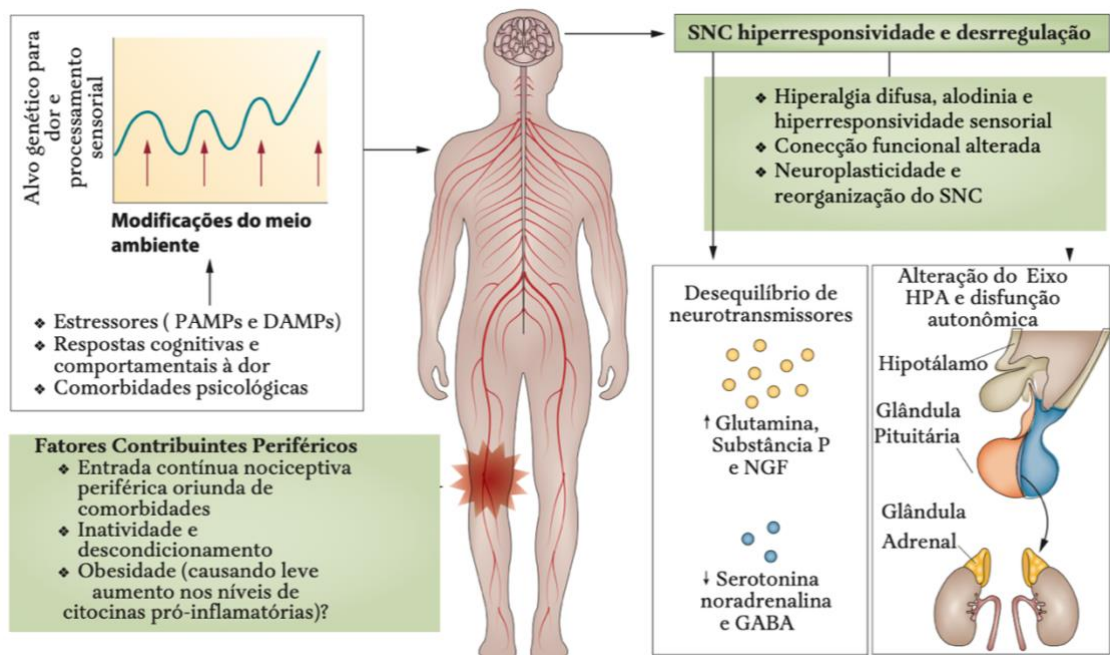
Fonte: Adaptado de Häuser e colaboradores (2015).

*A ativação de receptores periféricos de dor (também chamados nociceptores) por estímulos nocivos gera sinais que estimulam o corno posterior da medula espinhal

através do gânglio da raiz dorsal. Do corno posterior, os sinais são transportados ao longo da via ascendente da dor ou do trato espinotalâmico até o tálamo e o córtex. A dor pode ser controlada por neurotransmissores inibitórios e facilitadores da nocicepção. Sinais descendentes originados nos centros supraespinhais podem modular a atividade no corno posterior, controlando a transmissão da dor medular.

4. Anormalidades nos sistemas neuroendócrino e nervoso autônomo: A FM pode compartilhar esses fatores causais com várias condições de dor relacionadas e concorrentes, como síndrome do cólon irritável e distúrbios temporomandibulares. O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal desempenha papel no estabelecimento da sensibilização central, pois leva à secreção do hormônio liberador de corticotropina, que modula a resposta imunológica por meio da secreção de glicocorticoides (Figura 4). Portadores de sensibilização central podem apresentar alteração desse eixo e manifestar hiper ou hipocortisolismo, elevação de catecolaminas e diminuição de triptofano e/ou serotonina no líquido cefalorraquidiano (Bazzichi, 2008). Podem apresentar também aumento da infiltração de mastócitos que expressam receptores para o hormônio liberador de corticotropina, aumentado no soro e no líquido cefalorraquidiano e cuja ativação leva à liberação de grânulos que sensibilizam nociceptores periféricos e centrais e aumentam citocinas pró-inflamatórias (Banfi, 2020);

Figura 4—Fisiopatologia: anormalidades do sistema neuroendócrino e nervoso autônomo e gatilhos ambientais



Fonte: Adaptado de Häuser e colaboradores (2015).

SNC: sistema nervoso central; HPA: eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; GABA: ácido γ -aminobutírico; NGF: fator de crescimento nervoso.

*A sensibilização do SNC tem sido sugerida como uma das principais alterações fisiopatológicas subjacentes à fibromialgia. O ponto de referência genético para a regulação sensorial (incluindo a dor) pode ser modificado por fatores psicológicos, como ansiedade, depressão e estresse catastrófico, e por fatores biopsicossociais, como trauma, adversidades na infância, acontecimentos importantes na vida ou infecções. Fatores periféricos, como a entrada nociceptiva contínua decorrente de comorbidades, também podem afetar a patogênese. No SNC, diversas alterações podem ser observadas, incluindo desequilíbrios de neurotransmissores, alterações da conectividade funcional e do HPA, que influenciam o sistema autonômico. As setas vermelhas representam estressores: GABA e NGF.

5. Anormalidades bioquímicas, metabólicas e imunorregulatórias: Desde o surgimento dos conceitos de neuroimunologia, em 1950, o papel da imunidade inata no início da dor e nas manifestações relacionadas ao estresse foi parcialmente caracterizado. Os mastócitos desempenham um papel significativo na manutenção da dor na FM. Eles podem mediar a ativação da micróglia, que é o macrófago residente do sistema nervoso central, por meio da produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas (IL-1 β e IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF α , do inglês *Tumor Necrosis Factor*). Os mastócitos também podem liberar grânulos que levam à sensibilização de nociceptores periféricos e

centrais, além do aumento de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, os níveis de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias estão elevados no soro de pacientes com FM, contribuindo para a inflamação em nível sistêmico. Os níveis elevados de quimiocinas, como as relacionadas a eosinófilos na resposta alérgica e infecciosa parasitária (CCL11, do inglês *C-C motif chemokine ligand 11*) e a monócitos na inflamação (CCL2, do inglês *C-C motif chemokine ligand 2*), em pacientes com FM corroboram ainda mais o envolvimento dos mastócitos em condições de dor. No geral, os mastócitos contribuem para os processos neuroinflamatórios e para a sensibilização central associados à FM. Pacientes portadores de FM apresentam níveis elevados de quimiocinas inflamatórias: atraentes de linfócitos para locais de inflamação (CCL17, do inglês *C-motif chemokine ligand 17*), de linfócitos relacionados a inflamação e infecção mediada por interferon gama (CXCL9, do inglês *C-X-C-motif chemokine ligand 9*), de linfócitos relacionados a resposta alérgica e infecção parasitária (CCL22, do inglês *C-motif chemokine ligand 22*), de linfócitos relacionados a inflamação e infecção mediada por interferon gama (CXCL11, do inglês, *C-X-C-motif chemokine ligand 11*) e CCL11, ao mesmo tempo em que apresentam redução sérica de células T invariáveis associadas à mucosa (MAIT, do inglês *Mucosal-associated Invariant T*). Entre os antígenos de superfície celular de células MAIT, o receptor de quimiocina 7 (CCR7, do inglês *C-motif chemokine receptor 7*), que medeia o direcionamento para os gânglios linfáticos, e a molécula coestimuladora de células T CD27 apresentam-se significativamente elevados. Em contraste, há diminuição na expressão dos receptores de quimiocinas: receptor de quimiocina 4 (CCR4, do inglês *C-motif chemokine receptor 4*) e receptor acoplado à proteína G 1 envolvido no crescimento tumoral e processo inflamatório (CXCR1, do inglês *C-X-C-motif chemokine receptor 1*), além do receptor de superfície ativado de células NK (NKp80, do inglês *Natural Killer cell p80*). Esses resultados sugerem que as células MAIT podem apresentar um fenótipo a amplificação da resposta e ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias (Banfi, 2020; Lo, 2022).

2.1.4 Critérios classificatórios

O artigo publicado em 1977 por Smythe e Moldofsky, intitulado “Two contributions to understanding of the “fibrositis’ syndrome” (Smythe, 1977), revitalizou o interesse médico pela síndrome da fibromialgia (fibrosite), que já era conhecida há muito tempo, mas geralmente negligenciada. Ao proporem critérios de classificação, os autores estimularam outros pesquisadores e desencadearam um crescente interesse que resultou na publicação de mais de 60 artigos de pesquisa e na maior aceitação clínica da síndrome (Wolfe, 1990).

Nos idos da década de 1970 até meados da década de 1980, vários conjuntos de critérios, frequentemente semelhantes ao considerar uma combinação de pontos sensíveis e sintomas, foram formalmente propostos como "critérios" ou usados, até mesmo informalmente, em relatos clínicos como método diagnóstico (Smythe, 1977; Bennett, 1981; Wolfe, 1983; 1986; Yunus, 1981;1988;1989). Esses conjuntos de critérios foram úteis e avançaram consideravelmente o conceito de FM, porém apresentavam sérios problemas metodológicos, como a ausência de cegamento nos estudos de validação. Muitos deles não foram submetidos a testes clínicos, e nenhum foi avaliado fora dos centros onde foram desenvolvidos. Frequentemente, as definições das características avaliadas na história clínica e no exame físico eram imprecisas. Contudo, a maior preocupação em relação aos critérios era que tendiam a ser circulares, ou seja, confirmavam a definição de FM mantida pelos investigadores que os desenvolveram, o que poderia ter sido influenciado pelo fato de que os estudos não eram cegos (Wolfe, 1990).

Devido a essas incertezas, em 1986, dezesseis centros de pesquisa interessados na FM no USA e no Canadá, em instituições acadêmicas e clínicas, formaram um comitê e iniciaram conjuntamente um estudo sobre a criação de critérios para a classificação de fibromialgia primária e secundária, que culminou com a publicação dos critérios do ACR publicados em 1990, fundamentados nos seguintes objetivos:

1. Fornecer uma definição de consenso para a FM;
2. Estabelecer novos critérios para a classificação da FM;

3. Estudar a relação entre a FM primária e a FM secundária ou concomitante em termos de critérios de classificação;

4. Avaliar o desempenho de conjuntos de critérios anteriores em um conjunto de dados multicêntrico e estabelecer sua relação com os novos critérios.

Os primeiros critérios propostos com metodologia científica mais adequadamente alinhada foram publicados em 1990 pela ACR e estão listados abaixo (Quadro 1) e utilizaram como pontos fundamentais: a dolorimetria através de instrumento de medição (Chatillon Instruments, Kew Gardens, NY) e a palpação de pontos sensíveis com pressão aproximada de 4 kg realizada pelo polegar ou os primeiros 2 ou 3 dedos (Wolfe, 1990).

Quadro 1–Critérios classificatórios da fibromialgia do “American College of Rheumatology” de 1990

Critério	Definição
1. História de dor generalizada;	<p>A dor é considerada generalizada quando todos os seguintes elementos estão presentes:</p> <ul style="list-style-type: none">a) dor no lado esquerdo do corpo;b) dor no lado direito do corpo;c) dor acima da cintura e dor abaixo da cintura;d) além disso, a dor na estrutura axial (coluna cervical, parte anterior do tórax, coluna torácica ou região lombar) deve estar presente. <p>*Nesta definição, a dor no ombro e na região glútea é considerada como dor em cada lado afetado. A dor lombar é considerada como dor na parte inferior do corpo.</p>
2. Dor à palpação digital de pontos sensíveis (Figura 5).	<p>Para ser considerada, a dor à palpação digital deve estar presente em pelo menos 11 dos 18 pontos sensíveis à palpação digital a seguir:</p> <p>Occipital: bilateral, nas inserções musculares suboccipitais;</p>

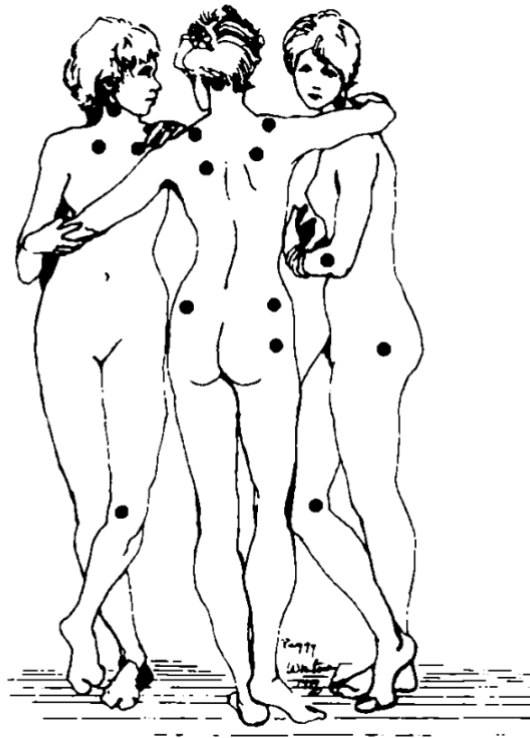
Critério	Definição
	<p>Cervical baixa: bilateral, no aspecto anterior dos espaços intertransversos entre C5 -C7;</p> <p>Trapézio: bilateral, no ponto médio da borda superior;</p> <p>Acima da espinha da escápula: próximo à borda medial, para- espinhal, 3 cm lateral à linha média no nível da porção média da escápula bilateral;</p> <p>Segunda costela nas segundas junções costocondrais: imediatamente lateral às junções nas superfícies superiores com a borda lateral do peitoral ao nível da quarta costela na linha axilar anterior;</p> <p>Epicôndilo lateral: bilateral, 2 cm distal aos epicôndilos;</p> <p>Glúteos: bilateral, nos quadrantes superiores externos das nádegas na dobra anterior do músculo;</p> <p>Trocanter maior: bilateral, posteriormente à proeminência trocantérica;</p> <p>Joelhos: bilateral, na camada de gordura medial proximal à linha da articulação.</p> <p style="text-align: center;">* A palpação digital deve ser realizada com uma força aproximada de 4 kg.</p> <p style="text-align: center;">**Para que um ponto sensível seja considerado positivo, o paciente deve afirmar que a palpação foi dolorosa. Sensível não deve ser considerada dolorosa.</p>

Fonte: Adaptado de Wolfe e colaboradores (1990).

#Para fins de classificação, os pacientes serão considerados com fibromialgia se ambos os critérios forem atendidos. A dor generalizada deve estar presente há pelo menos 3 meses. A presença de um segundo distúrbio clínico não exclui o diagnóstico de fibromialgia.

A disseminação do uso dos critérios acima, principalmente na Atenção Primária em Saúde, evidenciou uma deficiência importante nos critérios propostos, uma vez que a maioria dos médicos não sabia utilizar a palpação dos pontos sensíveis (Figura 5) e acabava por definir o diagnóstico apenas com base nos sintomas. Outra correção necessária na revisão dos critérios realizada em 2010, após sua ampla utilização e que não foi considerada pelo comitê da ACR em 1990, foi a valorização de sintomas característicos da FM, como, por exemplo, fadiga, sintomas cognitivos e a extensão dos sintomas somáticos (Wolfe, 2010). Além disso, vários especialistas em FM acreditavam que os pontos dolorosos obscureciam considerações importantes e, erroneamente, associavam o distúrbio a anormalidades musculares periféricas.

Figura 5–Pontos sensíveis (“tender points”)



Fonte: Adaptado de Wolfe e colaboradores (1990).

Um terceiro ponto a ser considerado na primeira revisão dos critérios ACR de 1990 refere-se a pacientes que melhoravam ou cujos sintomas e pontos dolorosos diminuía e passavam a não atender à definição da classificação da ACR de 1990. Não estava claro como categorizar ou avaliar esses pacientes (Wolfe, 2010; 2011). Além disso, os critérios de classificação do ACR estabeleciam um padrão tão elevado para o diagnóstico que havia pouca variação nos sintomas entre os pacientes com FM. Essas duas considerações sugeriam a necessidade de uma escala de gravidade abrangente que diferenciasse os pacientes conforme o nível de sintomas da FM.

Assim, foram realizadas pela ACR em 2010 (Quadro 2) e 2011 revisões dos critérios através de estudos multicêntricos com pacientes diagnosticados com fibromialgia e um grupo de controle de pacientes com doenças reumatológicas de origem não inflamatória para abordar as questões do diagnóstico da FM e da gravidade dos sintomas. Os objetivos deste estudo foram:

1. identificar critérios de classificação de FM não baseados em pontos dolorosos; esses critérios não têm a intenção de substituir os critérios de classificação da ACR, mas de representar um método alternativo de diagnóstico;

2. integrar sintomas baseados em uma escala de gravidade nessas novas diretrizes clínicas, construídas com base nas características da FM; esses critérios devem ser adequados para uso na atenção primária e úteis no acompanhamento dos pacientes ao longo do tempo;

3. desenvolver uma escala de gravidade dos sintomas da FM (SS, do inglês *Symptom Severity Score*), que representa uma melhoria nos critérios do ACR 2010 que vale a pena mencionar (Wolfe, 2010), pois incorporaram sintomas mentais, deixando claro que a FM não é apenas uma doença musculoesquelética, mas um complexo distúrbio de processamento de dor e estresse (Egloff, 2015).

Quadro 2–Critérios classificatórios da fibromialgia do “American College of Rheumatology” de 2010

Critério	Definição
Um paciente satisfaz os critérios de classificação para a FM se forem atendidos os seguintes 3 critérios:	
<p>1. Índice de dor generalizada (WPI) ≥ 7 e pontuação na escala de gravidade de sintomas (SS) ≥ 5 ou WPI de 3 a 6 e pontuação na escala SS ≥ 9;</p>	<p>#WPI: observe o número de áreas nas quais o paciente teve dor na última semana. Em quantas áreas o paciente teve dor? A pontuação estará entre 0 e 19:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Área da cintura escapular esquerda 2) Área da cintura escapular direita 3) Braço superior esquerdo 4) Braço superior direito 5) Antebraço esquerdo 6) Antebraço, direito 7) Quadril (nádega, trocânter) esquerdo 8) Quadril (nádega, trocânter) direito 9) Coxa superior esquerda 10) Coxa superior direita 11) Perna inferior esquerda 12) Perna inferior direita 13) Maxila esquerda 14) Maxila direita 15) Peito 16) Abdômen 17) Costas superiores 18) Costas inferiores 19) Pescoço <p>#Pontuação na escala SS:</p> <p>Fadiga Acordar sem energia Sintomas cognitivos</p> <p>*Para cada um dos 3 sintomas acima, indique o nível de gravidade durante a última semana usando a seguinte escala:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nenhum problema 2) problemas leves ou ligeiros, geralmente leves ou intermitentes 3) problemas moderados, consideráveis, frequentemente presentes e/ou a um nível moderado 4) grave: problemas abrangentes, contínuos, que perturbam a vida

Critério	Definição
<p>2. Os sintomas estiveram presentes em um nível semelhante por pelo menos 3 meses;</p>	<p>**Considerando os sintomas somáticos em geral, indique se o paciente apresenta:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) sem sintomas 2) poucos sintomas 3) um número moderado de sintomas 4) muitos sintomas <p>A pontuação na escala SS é a soma da gravidade dos 3 sintomas (fadiga, acordar sem energia, sintomas cognitivos) mais a extensão (gravidade) dos sintomas somáticos em geral.</p> <p>A pontuação final está entre 0 e 12.</p> <p>*** Sintomas somáticos que podem ser considerados: dor muscular, síndrome do intestino irritável, fadiga/cansaço, problemas de pensamento ou memória, fraqueza muscular, dor/cãibras no abdome, dormência/formigamento, tontura, insônia, depressão, constipação, dor na parte superior do abdome, náusea, nervosismo, dor no peito, visão turva, febre, diarreia, boca seca, coceira, chiado, fenômeno de Raynaud, urticária/erupções cutâneas, zumbido nos ouvidos, vômitos, azia, úlceras bucais, perda/mudança no paladar, convulsões, olhos secos, falta de ar, perda de apetite, erupção cutânea, sensibilidade ao sol, dificuldades auditivas, hematomas fáceis, perda de cabelo, micção frequente, micção dolorosa e espasmos da bexiga.</p>

Critério	Definição
3. O paciente não tem um distúrbio que de outra forma explicaria a dor.	

Fonte: Adaptado de Wolfe e colaboradores (2010).

SS: *Symptom Severity Scale*; WPI: *Widespread Pain Index*.

O estudo ACR 2010 descobriu que cerca de 25% dos pacientes com FM não atenderam aos critérios da classificação ACR 1990 (Wolfe, 2010;2011). O grupo de estudo da ACR desenvolveu a escala SS para que pacientes que melhoram, mas não atendem aos critérios de 1990, pudessem ser seguidos quanto à gravidade dos sintomas de FM. Esta escala poderia ser utilizada também em pacientes com outros diagnósticos reumatológicos, ou não, para determinar até que ponto alguém pode ter sintomas de FM como comorbidade. Além disso, alguns pacientes com outras doenças reumatológicas também atendiam aos critérios dicotômicos para FM (sim ou não) quando testados. A partir desses dados, é provável que uma proporção importante de pacientes com FM não atenda aos critérios de FM de 1990 ou 2010, enquanto muitos pacientes com outras doenças reumatológicas atendem aos critérios da ACR 2010 se tivessem sido questionados sobre sintomas de FM (Wolfe, 2011).

Uma grande limitação na compreensão da prevalência da FM e de suas características é a dificuldade decorrente da exigência de exame médico, uma vez que não há exames complementares capazes de diagnosticar a síndrome. Uma vez que a maioria dos quesitos da ACR 2010 pode ser obtida por autorrelato, passou-se a considerar a pontuação de gravidade dos sintomas pela soma da gravidade dos 3 sintomas (fadiga, despertar sem energia e sintomas cognitivos) conforme critérios ACR 2010 (Quadro 1) mais a soma do número dos seguintes sintomas avaliados por perguntas dicotômica (sim/não) que ocorreram durante os 6 meses anteriores: dores de cabeça, dor ou cólicas na parte inferior do abdome e depressão (0–3), ficando a pontuação final entre 0 e 12, para que o autorrelato completo fosse possível, já que na revisão de 2010 há necessidade de pelo menos um entrevistador (Wolfe, 2011). Embora isso elimine habilidades

especiais que um entrevistador possa possuir, permite a administração de pesquisas e de ambientes onde o uso de entrevistas seria difícil ou caro demais. Outra modificação proposta em 2011 foi o desenvolvimento de uma escala de gravidade da fibromialgia (FS) ou escala de angústia polissintomática (PSD) que seria a soma do WPI, do inglês Widespread Pain Index (0-19), e do SS (0-12), modificada com 4 itens de autorrelato completo e representada pelo intervalo 0 a 31 (Wolfe, 2011;2016).

Estudos que avaliaram dados algométricos e psicométricos e compararam as implicações dos critérios de classificação do ACR 2010/2011 para FM com síndromes dolorosas funcionais evidenciaram que esses critérios descrevem a “metade grave” do espectro dessas síndromes e resultam em confusão na distinção entre dores mais localizadas funcionais (Engloff, 2015; Wolfe, 2016). Dependendo do ponto de referência escolhido (critérios ACR 1990 ou ACR 2010), os dados do estudo de Engloff e colaboradores (2015) sugerem que, no antigo sistema de diagnóstico de 1990, muitos pacientes com FM foram “perdidos” (falso negativo); por outro lado, o uso sistemático dos critérios ACR 2010 resultaria no diagnóstico de FM de muitos pacientes que não teriam sido diagnosticados com essa condição antes (sobrediagnóstico). Ao abandonar o conceito de ponto doloroso e de dor generalizada, a principal vantagem dos critérios ACR 2010, que os tornam acessíveis à atenção primária, também se torna sua maior desvantagem. Não há, na literatura, sugestão de restabelecer o antigo conceito do ACR 1990 de pontos sensíveis; por outro lado, há recomendação de inclusão do achado clínico de hiperalgesia generalizada, reintegrando-o e operacionalizando-o como um procedimento algométrico padronizado.

Por fim, a última revisão desses critérios classificatórios para FM realizada pela ACR aconteceu em 2016 e traz as seguintes alterações em relação aos critérios de 2010/2011:

1. Altera o critério 1 para índice de dor generalizada (WPI) ≥ 7 e escala de severidade de sintomas ≥ 5 OU WPI 4-6 e SS ≥ 9 (O valor mínimo do WPI deve ser ≥ 4 em detrimento do anterior ≥ 3);

2. Adiciona-se um critério de dor generalizada (critério 2), que difere da definição anterior de 1990. A definição é a seguinte: dor generalizada

caracteriza-se por dor em pelo menos 4 das 5 regiões. Nesta definição, a dor na mandíbula, no peito e no abdômen não é avaliada como parte da definição de dor generalizada;

3. Padroniza e torna a redação do critério 3 de 2010 e 2011 a mesma para os sintomas terem estado geralmente presentes por pelo menos 3 meses;

4. Remove a exclusão referente a distúrbios que poderiam, de forma suficiente, explicar a dor (critério 4) e adiciona o seguinte texto: “um diagnóstico de FM é válido independentemente de outros diagnósticos”. Um diagnóstico de FM não exclui a presença de outras doenças clinicamente importantes;

5. Adiciona a escala de sintomas da fibromialgia, FS, como um componente completo dos critérios da FM;

6. Cria um conjunto de critérios, em vez de critérios separados para médicos e pacientes, substituindo a estimativa médica da carga de sintomas somáticos pela verificação da presença de dores de cabeça, dores ou câibras no baixo abdome e depressão nos 6 meses anteriores (Wolfe, 2016).

As alterações propostas pelo ACR 2016, principalmente a redefinição e reconsideração da dor generalizada e a remoção da exclusão de distúrbios musculoesqueléticos que poderiam explicar a dor (critério 4), buscam mitigar os problemas relacionados ao desconsiderar a hiperalgia generalizada (sensibilidade central), conforme já sugerido por Yunus e colaboradores (2007) como sendo o elemento central da FM e dos distúrbios sobrepostos. Pacientes com FM (critérios ACR 2016) em comparação com outros pacientes com dor musculoesquelética crônica apresentam níveis mais elevados de dor (em repouso ou após movimento) e fadiga, maior comprometimento tanto na funcionalidade quanto no impacto global e piores sintomas (maior gravidade). Portanto, os instrumentos WPI e SS devem ser utilizados exclusivamente para avaliar os sintomas da FM e não devem ser aplicados em outras causas de dor crônica musculoesquelética (Pontes-Silva, 2023).

2.1.5 Princípios de tratamento

Ainda não há uma padronização para o tratamento da FM, uma vez que as abordagens são individualizadas e as respostas são heterogêneas, o que dificulta a avaliação de eficácia por meio de estudos e a definição de opções

mais adequadas para compor as linhas de tratamento ou cuidado. Métodos que utilizam tratamentos isolados ainda não têm relatado resultados clínicos consistentes (Saral, 2016). Existe uma necessidade de conhecimento sistêmico e integrativo da fisiopatologia da FM para entendermos as melhores indicações terapêuticas para cada perfil de paciente e estabelecermos princípios ou pilares de tratamento para a doença (Sarzi-Puttini, 2020).

O tratamento multimodal vem crescendo rapidamente como a opção ideal para a FM (Serrat, 2020; Martinez-Calderon, 2021). Visando a melhor estratégia terapêutica, a combinação de tratamentos farmacológicos e não farmacológicos, como educação em neurociência da dor, atividade física, apoio psicológico, técnicas de fisioterapia e exposição à natureza, oferece uma opção que pode melhorar a adesão ao tratamento (Mota Neto, 2023). Nesse sentido, a introdução de outras modalidades terapêuticas adjuvantes, como a OHB, os canabinoides e a estimulação elétrica do sistema nervoso, poderia melhorar a eficácia terapêutica no curto e no médio prazo.

Atualmente, existem alguns tratamentos disponíveis para a FM, e outros integram modalidades adjuvantes que necessitam de estudos mais robustos para serem incorporados aos pilares de tratamento da doença (Sarzi-Puttini, 2020). Alguns dos tratamentos mais comuns incluem:

Farmacoterapia: pode ser empregada com o objetivo de aliviar os principais sintomas da FM, como dor, fadiga e distúrbios do sono. Algumas classes farmacológicas mais comumente utilizadas incluem analgésicos, antidepressivos, relaxantes musculares e medicamentos anticonvulsivantes;

Terapia física: pode ajudar a melhorar a força muscular, a flexibilidade e a mobilidade das articulações. Isso pode incluir exercícios de alongamento, fortalecimento muscular e técnicas de relaxamento;

Terapia cognitivo-comportamental (TCC): é uma forma de terapia que ajuda os pacientes a identificar e modificar padrões de pensamento negativos e comportamentos disfuncionais. Isso pode ajudar a reduzir a dor e melhorar a QV;

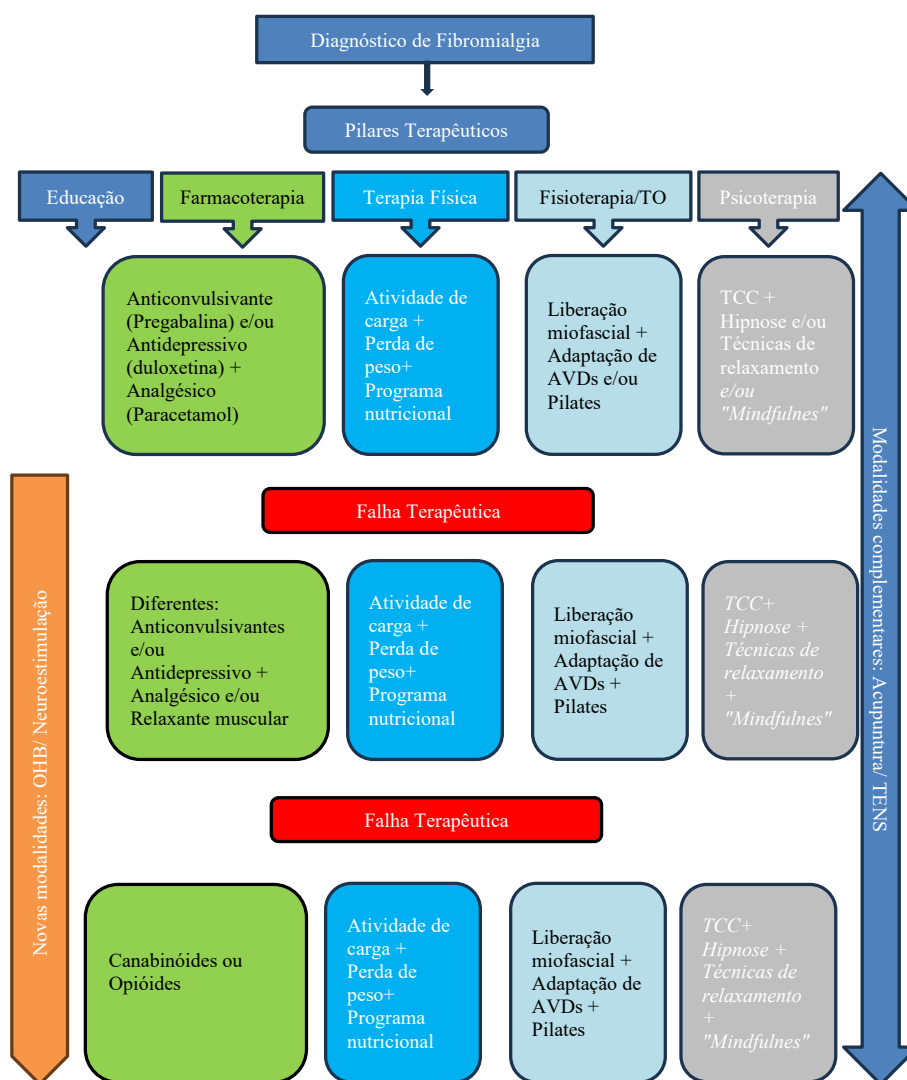
Fisioterapia e Terapia Ocupacional (TO): pode ajudar os pacientes a desenvolver estratégias para lidar com as atividades diárias, como o trabalho, os cuidados pessoais e as tarefas domésticas. Isso pode incluir a modificação do ambiente e o uso de dispositivos de auxílio;

Educação sobre a doença: é necessário que os pacientes compreendam sua doença antes de receberem qualquer medicamento. É crucial tranquilizar os pacientes e informar que a FM é uma condição patológica real, legitimar seu sofrimento e deixar claro que, embora incapacitante, ela não é progressiva e não decorre de danos nos tecidos periféricos. O “autogerenciamento” deve ser usado em qualquer condição crônica. Além disso, como o estresse, o humor e os distúrbios do sono desempenham um papel importante na FM, os pacientes devem ser incentivados a adotar boas práticas de higiene do sono e técnicas de relaxamento e a participar de programas formais de redução do estresse, incluindo consultas psiquiátricas e psicológicas, se necessário. O tratamento farmacológico pode ser útil para aliviar alguns sintomas, mas os pacientes raramente apresentam melhora substancial sem adotar essas estratégias básicas de autogerenciamento;

Práticas integrativas e complementares: alguns pacientes com FM relatam benefícios de intervenções como acupuntura, massagem, ioga e meditação. Embora a evidência científica disponível ainda seja limitada, muitos pacientes relatam alívio dos sintomas (Sarzi-Puttini, 2020; Saral, 2016).

É importante ressaltar que o tratamento da FM é individualizado e pode variar conforme as necessidades e preferências de cada paciente. A abordagem multimodal terapêutica vem ganhando espaço no tratamento da FM e estudos referem resultados positivos desse tipo de abordagem no curto (6 semanas) e no longo (6 meses) prazo (Saral, 2016; Sarzi-Puttini; Serrat, 2020). É recomendado que os pacientes consultem um médico especialista para discutir as opções de tratamento mais adequadas ao seu caso (Figura 6).

Figura 6–Pilares da estratégia de tratamento da fibromialgia



Fonte: Adaptado de Sarzi-Puttini e colaboradores (2020).

OHB: Oxigenoterapia hiperbárica; TCC: Terapia cognitivo-comportamental; AVDs: Atividades de vida diária; TENS: *Transcutaneous electrical nerve stimulation*.

2.1.5.1 Farmacoterapia

O tratamento farmacológico da FM abrange várias classes de medicamentos, com tolerância e segurança distintas, bem como custo-efetividade variada, devendo a prescrição médica ser individualizada e fundamentada nesses fatores, além de levar em consideração o desejo do paciente e a estratégia de terapia multimodal para o planejamento terapêutico adequado (Figura 6). Por exemplo, ao considerar o ajuste de classes farmacológicas, os custos envolvidos, o perfil de efeitos adversos, a posologia e a resposta às terapias não farmacológicas, é possível estruturar um bom

tratamento multimodal para a FM com impacto significativo na redução da gravidade dos sintomas e/ou no controle da síndrome, desde que sempre realizado de maneira individualizada e centrada no paciente.

A farmacoterapia deve ser direcionada à analgesia, de modo orientado ao mecanismo fisiopatológico. Medicamentos de ação central são eficazes na FM, particularmente antidepressivos e anticonvulsivantes, que aumentam os neurotransmissores inibidores da dor e reduzem a hiperexcitabilidade sistêmica. Algumas classes de medicamentos mais utilizados são:

1. Antidepressivos:

a. Amitriptilina: eficaz para reduzir dor e fadiga, podendo atuar no sono (Sarzi-Puttini, 2020);

b. Duloxetina e milnaciprano: utilizados no manejo da dor na FM; apesar de terem eficácia superior ao placebo, seu benefício incremental é pequeno em relação aos outros sintomas, e seus efeitos adversos têm sido associados às taxas de desistências variáveis, estimadas entre 9 e 23% em estudos de curto prazo e entre 11,4 e 27,2% em estudos de longo prazo. Estratégias de titulação gradual mais lenta da dose podem contribuir para a redução desses eventos e melhorar a adesão ao tratamento (Sarzi-Puttini, 2020);

2. Anticonvulsivantes:

a. Gabapentinídeos: os benefícios do gabapentina são incertos, enquanto a pregabalina é eficaz e segura para alguns pacientes (Sarzi-Puttini, 2020);

b. Pregabalina: único anticonvulsivante aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para FM, mas efeitos adversos como tontura são comuns (Sarzi-Puttini, 2020);

3. Relaxantes musculares:

a. Ciclobenzaprina: melhora a dor e QV, especialmente o sono, mas não atua na fadiga;

b. Tizanidina: agonista do receptor α_2 , útil na FM por suas propriedades ansiolíticas, analgésicas e sedativas (Sarzi-Puttini, 2020);

4. Analgésicos:

Pacientes com FM têm atividade opioide endógena alterada, com pouca disponibilidade de receptores opioides, mas altas concentrações de peptídeos

opioides em fluidos biológicos (Harris, 2007), o que pode explicar por que essa classe, geralmente, não é muito eficaz e a naltrexona (antagonista do receptor opioide que também tem efeitos antagonistas em receptores não opioides) pode ter efeitos neuroprotetores e analgésicos.

- a. Tramadol: agonista de receptores μ opioide e inibidor da recaptação da serotonina-noradrenalina, único analgésico eficaz na FM, associado ou não ao paracetamol;
- b. Paracetamol: geralmente, não é eficaz contra a dor na FM, mas útil para tipos de dor periférica concomitantes ou associado ao tramadol (Sarzi-Puttini, 2020);

5. Hipnóticos e antipsicóticos:

- a. Zolpidem: útil para melhorar o sono a curto prazo apenas, sem ação analgésica (Sarzi-Puttini, 2020);
- b. Quetiapina: demonstra benefício no tratamento de dor relacionada à FM, problemas de sono, depressão e ansiedade, mas a qualidade da evidência é baixa (Sarzi-Puttini, 2020);

6. *Cannabis sp.* Canabinoides:

- a. Nabilona e *Cannabis sp.*: alguma evidência de eficácia moderada em condições de dor crônica, mas o papel na FM ainda requer mais pesquisas (Khurshid, 2021; Lopera, 2024).

Esses medicamentos utilizados no tratamento da FM podem apresentar efeitos adversos (Tabela 1), a serem considerados individualmente, e podem ser reduzidos com a introdução de terapias não farmacológicas com menos efeitos colaterais.

Tabela 1–Medicamentos comumente prescritos para o tratamento da FM e seus efeitos adversos

Medicamento	Classe	Liberado pelo FDA para FM	Efeitos Adversos
Antidepressivos			
Duloxetina	IRSN	Sim	Náusea, palpitações, dor de cabeça, fadiga, taquicardia,

Medicamento	Classe	Liberado pelo FDA para FM	Efeitos Adversos
			insônia, xerostomia, constipação e síndrome serotoninérgica ^a
Milnaciprano	IRSN	Sim	Náusea, palpitações, dor de cabeça, fadiga, taquicardia, insônia, xerostomia, constipação e síndrome serotoninérgica ^a
Amitriptilina	ATC	Não	Xerostomia, constipação, ganho de peso, retenção urinária, sedação e síndrome serotoninérgica ^a
Anticonvulsivantes			
Pregabalina	GABA	Sim	Sedação, tontura, vertigem, astenia, náusea e ganho de peso
Gabapentina	GABA	Não	Sedação, tontura, vertigem, astenia, náusea e ganho de peso
Relaxante Muscular			
Ciclobenzaprina	Serotoninérgico	Não	Náusea, palpitações, dor de cabeça, fadiga, xerostomia, constipação e síndrome serotoninérgica ^a
Tizanidina	Agonista α_2	Não	Tontura, astenia, xerostomia, vômito, constipação, anormalidades nos testes hepáticos, bradicardia, hipotensão e visão embaçada
Analgésicos			

Medicamento	Classe	Liberado pelo FDA para FM	Efeitos Adversos
Tramadol	Opioide fraco	Não	Constipação, náusea, vômito, tontura, fadiga, dor de cabeça, coceira e xerostomia
Paracetamol	Analgésico e antipirético	Não	Náusea, vômito, constipação e doença hepática
Hipnóticos			
Zolpidem	GABA e não benzodiazepínico	Não	Tontura, dor de cabeça, sonolência, confusão, agitação, dor abdominal, constipação e xerostomia
Antipsicótico			
Quetiapina	Medicamento antipsicótico atípico	Não	Sonolência, dor de cabeça, tontura, sintomas extrapiramidais, ganho de peso, dislipidemia, hiperglicemia, xerostomia, vômito, náusea e constipação
<i>Cannabis</i>			
Canabinoides			
Nabilona	THC	Não	Sonolência, tontura, náusea, xerostomia, confusão, ansiedade e taquicardia
<i>Cannabis</i>	Fitofarmacêutico (diferentes concentrações de THC e CBD)	Não	Sonolência, tontura, náusea, xerostomia, visão embaçada, aumento/diminuição do apetite, vertigem, taquicardia e hipotensão

Fonte: Adaptado de Sarzi-Puttini e colaboradores (2020)

FDA: *Food and Drug Administration*; FM: fibromialgia; IRSN: inibidor da recaptção de serotonina-noradrenalina; ATC: antidepressivo tricíclico; GABA: ácido γ -aminobutírico; THC: tetra-hidrocanabinol; CBD: canabidiol. Todos esses medicamentos atuam sobre neurotransmissores e sua classificação é baseada na doença para a qual foram inicialmente aprovados (por exemplo, antidepressivos para depressão). Os efeitos adversos dos anticonvulsivantes são dependentes da dose, enquanto os dos antidepressivos dependem do metabolismo do indivíduo. O tratamento com combinação de antidepressivos deve ser evitado devido ao risco de síndrome serotoninérgica.

^a Síndrome potencialmente fatal, caracterizada pela combinação de alteração do estado mental (como agitação, ansiedade, desorientação e excitação), hiperatividade neuromuscular (como tremores, hiperreflexia, rigidez muscular e clônus) e hiperatividade autonômica (como vômito, diarreia, hipertensão, taquicardia e midríase).

Combinações e sequências de medicamentos são a melhor estratégia na primeira linha do tratamento, uma vez que não existe um tratamento padrão-ouro. Prefere-se combinações de medicamentos, geralmente iniciando com um antidepressivo inibidor da recaptção da serotonina-noradrenalina, seguido de um anticonvulsivante (Sarzi-Puttini, 2020). Metanálises com comparações indiretas demonstraram resultados relevantes na redução da dor. Para uma redução de 50%, observaram-se benefícios com amitriptilina 25 mg, duloxetina 20 mg e 30 mg e pregabalina 150 mg e 450 mg. Em relação à redução de 30% da dor, a pregabalina 450 mg apresentou desempenho superior à duloxetina 30 mg e à pregabalina 150 mg, enquanto a duloxetina nas doses de 20 mg e 30 mg não demonstrou superioridade em relação ao placebo. Assim, para a redução de 30% da dor, a pregabalina 450 mg apresentou o melhor desempenho, devendo seu uso ser monitorado quanto à tolerância, enquanto, para a redução de 50% da dor, a amitriptilina 25 mg foi a opção mais eficaz (Alberti, 2022).

Na falha de eficácia de medicamentos isolados e associados a terapias não farmacológicas e, ainda, na falha da combinação de medicamentos de primeira e segunda escolhas como os citados acima, a utilização de *Cannabis sp.* e canabinoides mostraram-se uma boa opção para redução da dor na fibromialgia (Van de Donk, 2019), podendo reduzir em 30% a dor por digitopressão após uma única dose inalatória (Van de Donk, 2019) e reduzir significativamente a dor espontânea comparada ao placebo na variedade de

Cannabis Bediol^{®1} (van Dam, 2023). O tratamento com base em produtos da *Cannabis* não é o padrão, nem a primeira escolha, sendo geralmente utilizado em situações de refratariedade aos tratamentos convencionais (Freires, 2023). Os produtos comerciais à base de canabidiol (CBD) possuem teores residuais de tetrahydrocannabinol (THC) e percentuais variáveis de CBD (15 a 26%), o que influencia diretamente o valor do produto (Freires, 2023).

Opioides, principalmente oxicodona, continuam sendo amplamente prescritos para dor crônica não oncológica (incluindo FM), apesar do conhecimento de que essa medicação proporciona apenas alívio da dor a curto prazo, acarreta acúmulo de doses, apresenta numerosos efeitos adversos e é difícil de interromper devido ao desenvolvimento de dependência e sintomas de abstinência (van Dam, 2023). Estudos sugerem que o uso de inúmeras variedades de *Cannabis sp.* pode atuar como adjuvante aos opioides, reduzindo a dor e o consumo dos mesmos em alguns pacientes, porém, a especificidade da variedade de *cannabis* para FM e seu perfil de segurança ainda não se encontram bem claros na literatura e necessitam evolução dos estudos nesses quesitos (van Dam, 2023; Kurlyandchik, 2020).

Em suma, a terapêutica farmacológica para FM deve ser individualizada conforme a melhor eficácia, os menores efeitos adversos, as terapias não farmacológicas associadas, a tolerabilidade, os custos e a adaptabilidade dos pacientes ao planejamento terapêutico, uma vez que se trata de uma patologia crônica e sem perspectivas atuais de cura (Efrati, 2015; Puttini; Serrat, 2020; van Dam; Mota Neto, 2023). Há necessidade de novas modalidades terapêuticas com efeitos adversos reduzidos, a fim de substituir tratamentos menos benéficos.

2.1.5.2. *Terapia física*

As terapias físicas (programas aeróbicos e resistidos, flexibilidade e amplitude de movimentos) compõem um dos pilares do tratamento da FM e apresentam (Geneen, 2017) resultados cada vez mais robustos, com evidência

¹ Bediol[®]: medicamento derivado *Cannabis sativa* desenvolvido na Holanda e que possui na sua fórmula original 6,5 % de tetrahydrocannabinol (THC) (Freires, 2023).

de qualidade, na melhora da severidade da dor como resposta a exercícios físicos (Larsson, 2015; Geneen, 2017; Serrat; Hernando-Garijo, 2022). Existe evidência de melhora na capacidade física e de efeito variável sobre a atividade psicológica e a QV (Geneen, 2017; Serrat, 2022). Como ponto positivo, as intervenções físicas parecem não causar dano importante aos pacientes, sendo consideradas sem efeitos adversos na dor crônica e na FM, com apenas o aumento discreto da dor muscular, que reduz após algumas semanas da implementação.

Apesar da necessidade de estudos com melhor qualidade de evidências científicas para a superioridade da utilização das terapias físicas isoladas comparadas ao tratamento farmacológico padrão, podemos afirmar que existe uma tendência de terapias relacionadas a movimentação do corpo de diversas formas poderem melhorar sintomas da FM e sintomas psicológicos, principalmente, por ativação de diferentes sistemas endógenos como o sistema imunológico, autonômico e endócrino de maneira distinta da produzida pela sensibilização central da nocicepção que acontece na síndrome. Esse tipo de intervenção afeta a presença de neuroinflamação na dor crônica (Bravo, 2019) e pode levar à redução da neuroinflamação e, conseqüentemente, à melhora da QV e dos sintomas da FM.

Em geral, o exercício aeróbico parece reduzir a percepção da dor e a depressão e melhorar a QV; ele também melhora a QV relacionada à saúde mental e física. Estudos revelaram que o exercício de alongamento reduz a percepção da dor e, adicionalmente, melhora a QV relacionada à saúde, sem efeito sobre sintomas neuropsiquiátricos. Qualquer tipo de exercício, especialmente o resistido, pode ser uma maneira de reduzir a depressão e a dor causadas pela doença, além de melhorar a QV em adultos, devendo fazer parte do seu tratamento (Couto, 2022).

Dentre as terapias físicas mais estudadas, os exercícios resistidos comparados com exercícios de relaxamento, foram os que mostraram melhor desempenho. A resistência na execução produziu aumento na força isométrica de extensão do joelho; melhora no estado de saúde; redução na intensidade atual de dor; melhora na condição de treinamento básica; aumento na força isométrica de flexão do cotovelo; redução da incapacidade pela dor e melhor

aceitação da dor (n = 56) em comparação com os exercícios de relaxamento (n = 49). Também foi observado que o exercício de resistência parece ter um efeito positivo, não significativo, sobre a depressão e sobre a dimensão mental da QV relacionada à saúde. A percepção global de mudança de perfil diferiu significativamente a favor do grupo de exercícios de resistência nas avaliações pós-tratamento (Larsson, 2015; Couto, 2022).

Exercícios físicos combinados, exercícios físicos aquáticos e outras terapias ativas melhoraram a intensidade da dor, a incapacidade e a função física no curto prazo (Hernando-Garijo, 2022). Terapias conservadoras multimodais também podem proporcionar benefícios no médio e no longo prazo (Hernando-Garijo, 2022).

Também considerados uma atividade física aplicada no tratamento da FM, os *exergames* são jogos eletrônicos que exigem atividade física e são projetados para promover exercícios. Eles geralmente envolvem movimentos corporais e podem ser jogados com dispositivos de detecção de movimento, como o Nintendo Wii® ou o Xbox Kinect®. *Exergames* são frequentemente usados como forma de fisioterapia ou reabilitação, pois podem ajudar a melhorar o equilíbrio, a coordenação e a aptidão física geral (Martín-Martínez, 2019). A utilização de *exergames* pode basear-se em sessões de exercícios físicos de Realidade Virtual (RV), realizadas duas vezes por semana, durante 1 hora, que visam melhorar o condicionamento físico e a capacidade de realizar atividades de vida diária de mulheres com FM. Estudos constataram que a intervenção com *exergames*, focada em mobilidade, controle postural, coordenação dos membros superiores e inferiores, aptidão aeróbica e força, teve um efeito positivo significativo na aptidão física dos participantes que adotaram a metodologia de exercícios. Os resultados desse grupo mostraram melhorias significativas no desempenho dos testes de flexão de braço, de flexibilidade (*Sit and Reach test*) e do teste TUG (*Timed Up and Go*) após a intervenção (Martín-Martínez, 2019), mas não apresentaram efeitos significativos nos questionários de QV (Santos Villafaina, 2019).

Terapias multimodais não farmacológicas (suporte psicológico, educação sobre a doença, terapias físicas e exposição à natureza) apresentam-se como uma boa opção de tratamento da FM, principalmente quando incorporam

atividades físicas relacionadas à natureza, em comparação ao tratamento padrão farmacológico isolado. Podem resultar em melhora da valência afetiva, excitação, dominância, fadiga, dor, estresse e autoeficácia, com tamanhos de efeito moderados a elevados, observados em seis semanas (Serrat, 2021). Exercitar-se ao ar livre (em comparação com ambientes fechados) também pode promover o direcionamento da atenção e as interações sociais, o que pode influenciar positivamente a intenção futura de manter uma rotina de exercícios (Serrat, 2020). O controle da cinesiofobia e a melhora da capacidade física, percebidos pelo paciente, foram os indicadores que puderam explicar uma parte significativa das melhorias obtidas em pacientes que executam atividades físicas em ambiente externo (Serrat, 2020; 2021). Apesar do efeito aparentemente ser maior no grupo tratado em ambiente externo, em contato com a natureza, conforme justificado acima, os formatos hospitalar e *online* configuram boas opções de tratamento quando aplicados de forma multimodal (Serrat, 2022).

Uma avaliação econômica em saúde está em andamento para determinar a eficiência, em termos de custo e utilidade, de modalidades de tratamento multimodais complementares à terapêutica medicamentosa. Esta análise compara duas abordagens: a primeira, um método que incorpora terapias físicas ao ar livre, instrução sobre neurociência, Terapia Cognitivo-Comportamental e práticas de atenção plena (conhecidas como *FIBRO Out*); e a segunda, uma abordagem que inclui terapias físicas monitoradas à distância, educação em neurociência realizada online, TCC via teleconsulta e práticas de atenção plena virtuais (*FIBRO On*). O baixo custo e a flexibilidade do formato online, que superam barreiras geográficas e otimizam tanto o tempo quanto a consistência dos tratamentos em ambientes hospitalares, favorecem a continuidade do cuidado para pacientes hospitalizados ou em cuidados de longa duração. O objetivo do estudo é avaliar e comparar as diferenças de eficácia a curto e a longo prazo, bem como o nível de adesão terapêutica associado a cada uma destas modalidades de tratamento (Serrat, 2022).

2.1.5.3 *Psicoterapia*

As terapias psicológicas são eficazes na redução da intensidade da dor e da incapacidade, na melhoria do humor e na redução da catastrofização,

contribuindo, de maneira importante, para um dos pilares da terapia multimodal da FM. Elas também são seguras e bem toleradas pelos pacientes. No entanto, a qualidade da evidência para as terapias psicológicas é geralmente baixa, o que indica a necessidade de mais estudos de alta qualidade nesta área (Williams, 2021).

Dentre os tipos de terapia psicológica eficazes no tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos da FM, podemos citar a terapia cognitivo-comportamental como moderadamente eficaz na redução da intensidade da dor e da incapacidade, na melhoria do humor, na redução da catastrofização no término do tratamento e no acompanhamento (Mascarenhas, 2021). A TCC é uma forma de terapia de fala que se concentra em mudar pensamentos e comportamentos negativos que contribuem para a dor e incapacidade. Ela ajuda os pacientes a desenvolver habilidades e estratégias de enfrentamento para gerir a dor e melhorar a QV. Uma revisão sistemática com metanálise da literatura recente avaliou 65 diferentes terapias para FM entre tratamentos não farmacológicos, tratamentos farmacológicos, combinação de tratamentos não farmacológicos, combinação de tratamentos farmacológicos e combinação de tratamento farmacológico com não farmacológico, envolvendo mais de 30 mil participantes e evidenciando, apesar das limitações do estudo, que algumas terapias como a TCC e alguns medicamentos específicos, mostraram-se eficazes para redução da dor e melhora da QV (Mascarenhas, 2021). Outra terapia que temos utilizado no tratamento psicológico da FM é a terapia comportamental, cuja qualidade da evidência também é baixa (Williams, 2021), o que indica a necessidade de mais estudos de alta qualidade nessa área. A TC é uma forma de terapia que se concentra em mudar comportamentos que contribuem para a dor e incapacidade. Ela também ajuda os pacientes a desenvolverem hábitos e rotinas saudáveis que podem melhorar sua QV.

A terapia de aceitação e compromisso (TAC), apesar de apresentar baixa qualidade metodológica nos estudos, não se mostrou inferior às demais terapias psicológicas como opção terapêutica para FM (Williams, 2021). A TAC é uma forma de terapia cognitivo-comportamental que enfatiza a liberdade em relação a pensamentos e a sentimentos negativos, em vez de lutar contra eles ou sentir vergonha deles. Em contraste, a terapia cognitivo-comportamental tradicional

pode concentrar-se mais na mudança do conteúdo dos pensamentos e crenças, em vez de otimizá-los e trabalhar para melhorar o comportamento, apesar dos pensamentos e sentimentos negativos. O objetivo da TAC é ajudar os indivíduos a criar significado na vida, ao mesmo tempo em que aceitam os problemas associados a ela. A TAC baseia-se na teoria da “flexibilidade psicológica”, que é a capacidade de manter contato com o momento presente e de mudar ou persistir em comportamentos alinhados aos valores pessoais (Hayes, 2004).

Outra forma de utilizar as terapias psicológicas no tratamento da dor crônica e da FM seria por meio da internet, que vem sendo amplamente utilizada após a pandemia e tem se mostrado cada vez mais eficaz na redução da dor, da depressão, da ansiedade e da incapacidade, no curto e no longo prazo. As terapias psicológicas guiadas, baseadas na internet, foram mais eficazes do que as não guiadas (Bernardy, 2018). Os tipos específicos de terapias psicológicas que podem ser aplicadas via internet são a terapia cognitivo-comportamental tradicional, a TCC baseada na exposição, a TCC baseada na aceitação e a TCC tradicional combinada com a terapia interpessoal (Bernardy, 2018).

Além das terapias psicológicas baseadas no comportamento, temos ainda as terapias psicológicas baseadas na atenção plena (*Mindfulness*) e na aceitação, que têm efeito de pequeno a moderado na redução dos sintomas de depressão, ansiedade e distúrbios do sono em pacientes com FM. Outro ponto de atenção para essa técnica é o tamanho dos efeitos, que diminuem ao longo do acompanhamento, exceto para a ansiedade, que apresenta um pequeno aumento no tamanho do efeito. As intervenções baseadas na atenção plena e na aceitação não apresentam efeito significativo sobre a dor, a fadiga ou o funcionamento físico (Haugmark, 2019). A redução do estresse baseada na atenção plena, do inglês *Mindfulness-Based Stress Reduction* (MBSR), e a terapia cognitiva baseada na atenção plena, do inglês *Mindfulness-Based Cognitive Therapy* (MBCT), são dois exemplos de intervenções baseadas no *Mindfulness* que visam treinar os participantes a observar intencionalmente seus pensamentos, emoções e sensações corporais com uma atitude aberta e sem julgamento. O objetivo é aumentar a aceitação e diminuir a luta para controlar o que não pode ser controlado, levando a um maior autocuidado e autocompaixão (Haugmark, 2019).

2.1.5.4 Técnicas de relaxamento

Outros tipos de intervenção que vêm sendo estudados e utilizados para o tratamento da FM são técnicas ou treinamentos de relaxamento, como, por exemplo, *Tai Chi*, yoga e outras técnicas orientais de relaxamento, a técnica de relaxamento muscular progressivo (do inglês *Progressive Relaxation Muscle Technique*, PRMT), meditação e auto-hipnose. O *Tai Chi* é eficaz na redução dos sintomas de dor, sono, depressão e fadiga em pacientes com FM (Cheng, 2019). Portanto, embora o *Tai Chi* possa ter alguns benefícios psicológicos, é considerado, principalmente, um exercício mente-corpo que incorpora relaxamento e movimento físico (Cheng, 2019). Já o ponto principal do yoga é que é considerado uma das abordagens orientais que se enquadram na categoria de tradições de movimento meditativo. Essas técnicas envolvem alguma forma de movimento e de posicionamento corporal, com foco na respiração e em um estado de espírito calmo e tranquilo, visando a estados profundos de relaxamento (Bravo, 2019). Ainda sobre exercícios tradicionais chineses de relaxamento e meditação (*Liuzijue, Chaoyi Fanhuan Qigong, Goulin New Qigong, Tai chi, Chan-Chuang Qigong e Baduanjin*), é reconhecido que podem melhorar a qualidade do sono em pacientes com FM, idosos normais, portadores de linfoma não-Hodgkin, osteoartrite de joelho, carcinoma nasofaríngeo e insônia (Liu, H., 2023). O local de prática (*in* ou *outdoor*), a duração e a idade dos participantes não influenciam os efeitos da terapia de relaxamento (Liu, H., 2023).

Técnicas de PRMT apresentam efeito estatisticamente significativo e clinicamente relevante na fadiga e na dor de portadores de FM, porém sem diferença significativa no controle do nível de estresse desses pacientes (Yoo, 2021).

Entre os exercícios de relaxamento corporal, a sofrologia é bem conhecida nos países europeus (Saidi, 2017) e vem ganhando espaço no cenário nacional. A sofrologia tem origem nas palavras: *sos* = serenidade, harmonia; *phren*: mente, consciência; e *logos*: estudo, conhecimento. Assim, etimologicamente, “Sofrologia” significa: o estudo da consciência em equilíbrio. É a ciência do espírito sereno aplicada à consciência humana. A sofrologia

abrange técnicas e métodos específicos. Quando o psiquiatra e neurologista Alfonso Caycedo criou a Sofrologia em 1960, após passar vários anos estudando meditação e yoga, notadamente na Índia e no Japão, ele tinha em mente melhorar a qualidade de vida e a saúde mental de pacientes psiquiátricos (Silva, 2019).

Os principais resultados relacionados à sofrologia, comparados ao treinamento de resistência, mostraram-se eficazes para melhorar a força geral e a capacidade funcional de mulheres com FM. Contudo, a análise entre os grupos submetidos à técnica de harmonia mental e ao treino de força resistido por 12 semanas demonstrou desempenho superior do grupo de treinamento resistido no fortalecimento físico, avaliado pelo teste de Caminhada de 6 Minutos (6MWT), e na capacidade funcional, no questionário SF-36 (Silva, 2019).

Outra modalidade terapêutica de relaxamento, na qual se observa aumento na melhora da dor e da qualidade de vida dos portadores de FM, é a terapia de spa. Esta terapia consiste em um tratamento que envolve o uso de águas minerais naturais, lama e outros recursos da terra para promover a saúde e o bem-estar. Geralmente, inclui uma combinação de hidroterapias, como *Watsu* (método de hidroterapia que promove relaxamento físico e mental, introduzido por Harold Dull em 1980), massagem e outros tratamentos projetados para ajudar os pacientes a relaxar, reduzir o estresse e aliviar a dor (Maindet, 2021). Um estudo clínico comparativo entre grupos que recebiam tratamento fisioterápico associado ou não a terapia de spa (intervenção) que avaliou a diferença clínica minimamente importante (MCID), definida como uma diminuição de mais de 14% em sua pontuação no Índice de Impacto da Fibromialgia (FIQ) aos 6 meses em comparação com a inclusão como desfecho primário, demonstrou melhora clínica e estatisticamente significativa no grupo que recebeu a terapia multimodal não farmacológica associada a terapia de Spa e ainda foi observado redução do uso de medicamentos analgésicos nesse mesmo grupo (Maindet, 2021).

2.1.5.5 Fisioterapia e Terapia Ocupacional

Atualmente, as intervenções multimodais compõem a melhor opção de tratamento da FM (Sarzi-Puttini; Serrat, 2020; Martinez-Calderon, 2021). Apesar

de ainda necessitar de evidência científica mais robusta para definir como padrão-ouro o tratamento multimodal para FM, as terapias não farmacológicas focadas em intervenções multimodais ou multicomponentes, exercícios e terapias psicológicas mostram-se eficazes na redução da cinesiofobia e no controle da dor (Martinez-Calderon, 2021).

A fisioterapia e a terapia ocupacional, associadas ao processo de reabilitação, são as medidas não farmacológicas mais amplamente utilizadas no tratamento da FM (Fonseca, 2019). Terapeutas ocupacionais, em associação com fisioterapeutas, podem ajudar portadores de FM de diversas formas, como, por exemplo, por meio de programas de autogestão desenvolvidos junto aos pacientes, que consistem em intervenção multidisciplinar e não farmacológica, combinando exercícios e educação, visando fornecer educação específica para a condição, centrada no paciente, além de orientações sobre exercícios e apoio ao desenvolvimento de habilidades de autogestão. Tal programa consiste em uma sessão semanal de 2,5 horas, durante seis semanas consecutivas, e inclui educação sobre FM, estabelecimento de metas, controle do ritmo, higiene do sono e aconselhamento nutricional (Pearson, 2022). Outras técnicas utilizadas incluem: exercícios resistidos ou aeróbicos, hidroterapia ou atividades aquáticas, eletroterapia transcutânea, laser de baixa intensidade, agulhamentos a seco e acupuntura, reabilitação postural, trabalho de musculatura do “core” e liberação miofascial (Bravo; Pearson; Maciel; 2018; Eröksüz; Fonseca; Silva; Yeh, 2019; Dailey; Garrido-Ardila; Udina-Cortés, 2020; Jamison; Mawla; Park, 2021; Valera-Calero; Nielsen, 2022; Matsutani, 2023).

A terapia de consciência corporal básica é um tipo de fisioterapia que se concentra em melhorar a percepção dos pacientes sobre seus próprios corpos e movimentos. Seu objetivo é ajudar os pacientes a desenvolverem uma melhor noção de suas próprias limitações e capacidades físicas, e a utilizarem esse conhecimento para aprimorar sua função física geral e QV. No contexto da FM, a terapia de consciência corporal básica pode auxiliar os pacientes a gerirem melhor sua dor e outros sintomas, aprimorando sua consciência corporal e seu controle (Bravo, 2018).

Terapia de consciência corporal básica, associada ao tratamento convencional, melhorou a dor musculoesquelética e a qualidade do movimento

como resultados primários, e a função psicológica e a QV como resultados secundários. Há melhora significativa da dor apenas após a terapia e na qualidade do movimento, do início ao final das 24 semanas da terapia de consciência corporal. Efeitos no longo prazo não foram significativos de acordo com a pontuação EVA após 24 semanas. O estudo sugere que a terapia de consciência corporal básica pode ser uma adjuvante útil no tratamento da FM e melhorar a QV dos pacientes com esta condição, embora não sustente a redução do nível algico (Bravo, 2018).

O engajamento ocupacional, como componente de intervenções multidisciplinares para o tratamento da dor crônica, pode ampliar o efeito da atividade física no curto prazo e melhorar a qualidade do sono no longo prazo. Complementarmente, o envolvimento em atividades ocupacionais que promovam um estilo de vida mais saudável poderia aumentar a eficácia das intervenções de estilo de vida para portadores de dor crônica, ao adicionar à sua rotina atividades que estimulem o sistema endocanabinoide (Nielsen, 2022). A terapia ocupacional poderia auxiliar no início de mudanças no estilo de vida e na melhoria da saúde e do bem-estar ao envolver pacientes que vivem com dor crônica em atividades que promovam um estilo de vida mais saudável. Contudo, as evidências sobre a eficácia do engajamento ocupacional no tratamento da dor crônica, seja isoladamente ou em combinação com outras abordagens, ainda são escassas e demandam investigações mais rigorosas. Portanto, os profissionais de saúde devem considerar as necessidades e preferências individuais de seus pacientes e colaborar com eles para desenvolver um plano de tratamento personalizado que inclua o engajamento ocupacional (Nielsen, 2022).

Sobre as terapias aquáticas (hidroterapia, hidroginástica e peloidoterapia), observamos que não existe superioridade estatística dessa técnica sobre a educação do paciente, por exemplo. Em um grupo de treinamento aquático que recebe um programa de exercícios em uma piscina aquecida, não há superioridade desse em relação ao grupo de educação em saúde que recebe um programa de sessões educativas sobre FM e hábitos saudáveis (Fonseca, 2019). A hidroterapia é um tipo de fisioterapia que envolve o uso de água para o alívio da dor e o tratamento funcional. Inclui exercícios

realizados em uma piscina ou em outro ambiente aquático aquecido. Por outro lado, a peloidoterapia é um tipo de terapia que envolve o uso de lama ou argila para aliviar a dor. Inclui a aplicação de compressas de lama aquecida nas áreas do corpo afetadas. Tanto a hidroterapia quanto a peloidoterapia podem ser utilizadas como parte do tratamento balneológico ambulatorial em pacientes com FM (Eröksüz, 2019). Um estudo piloto randomizado e com cegamento simples realizado com 50 mulheres por 11 semanas para avaliar técnicas balneológicas e comparar a eficácia de regimes de tratamento consecutivos e intermitentes em pacientes com FM demonstrou que a intensidade da dor e o número de pacientes que alcançaram MCID para o FIQ no 1º mês após o término do tratamento não foram significativos entre os regimes de tratamento (Eröksüz, 2019). Em relação à capacidade funcional aeróbica e à melhoria dos sintomas da FM com terapias aquáticas, encontramos uma melhora desses indicadores, avaliados em estudo clínico controlado simples-cego, após 16 semanas de treinamento aquático, em comparação com a não realização dessas terapias, porém, seu efeito não se mantém por mais de 12 semanas (Andrade, 2019).

Dentre as técnicas fisioterapêuticas de alívio de dor, a estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS), do inglês *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*, ativa vias inibitórias endógenas no sistema nervoso central, liberando neurotransmissores inibitórios, como a serotonina, opioides e GABA, para reduzir a sensibilização dos neurônios centrais. O efeito analgésico da TENS (Figura 7) é produzido pela liberação desses neurotransmissores inibitórios e os efeitos são máximos durante o tempo real em que o aparelho está ligado (Dailey, 2020). Os eventos adversos mais comuns da técnica foram, paradoxalmente, dor com o uso da TENS (menos de 5%) e irritação da pele por conta dos eletrodos. Estudos não evidenciam redução da dor provocada por movimentação, mudança na dor em repouso, fadiga, função, impacto da doença, qualidade de vida, medo do movimento ou outros fatores psicológicos entre os grupos de TENS ativa e TENS placebo (Dailey, 2020), bem como redução na utilização de medicamentos analgésicos (Jamison, 2021).

Figura 7–Aparelho estimulação elétrica nervosa transcutânea



Fonte: "TENS 7000 2nd Edition Digital TENS Unit". Disponível em: <https://accessibilitymedical.org/tens-7000-2nd-edition-digital-tens-unit.html>. Acesso em: [09/12/2023].

TENS: estimulação elétrica nervosa transcutânea

Outra terapia adjuvante relacionada a esse tratamento multimodal é a terapia a laser de baixa intensidade, do inglês, *Low- Level Laser Therapy* (LLLT), que é um tratamento não invasivo que utiliza lasers de baixa potência ou diodos emissores de luz, do inglês, *Light Emitting Diode* (LEDs), para estimular a função celular e promover a cicatrização de tecidos (Figura 8). Em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado envolvendo 32 pacientes com FM, a LLLT ou placebo foi aplicada bilateralmente em diferentes pontos dos músculos quadríceps, isquiotibiais e tríceps sural durante 8 semanas, por 3 vezes por semana, com intervalo de aplicação da sessão de exercícios associada à fototerapia de 40 a 60 minutos. Os resultados do estudo indicam que não houve melhora significativa da dor, da depressão e da QV no grupo LLLT, nem na funcionalidade desse grupo (Maciel, 2018).

Uma revisão sistemática realizada para avaliar o uso de LLLT em pacientes com FM, com base em nove ensaios clínicos randomizados, identificou diferenças significativas entre os grupos de tratamento com LLLT e placebo, sem associação com exercícios. A meta-análise mostrou melhora significativa no

escore FIQ, na severidade da dor e no número de pontos sensíveis, além de, secundariamente, melhorar a fadiga, a ansiedade e a rigidez após o tratamento com LLLT de comprimento de onda único/fixo, em comparação com o tratamento com laser placebo. Não houve melhora da depressão com esse tipo de tratamento. Foi observada ausência de significância estatística na comparação entre LLLT mais exercício e tratamento a laser placebo mais exercício (Yeh, 2019).

Figura 8–Laserterapia de baixa intensidade



Fonte: "Low-Level Laser Therapy - Effective Treatment for Various Conditions". Disponível em: <https://emla.info/low-level-laser-therapy/>. Acesso em: [09/12/2023]. LLLT: terapia a laser de baixa intensidade.

Portadores de FM podem apresentar sintomas severos de equilíbrio, com comprometimento funcional que afeta negativamente a QV. O exercício é uma das abordagens de tratamento cuja eficácia no manejo da FM é suportada por evidências mais robustas e o treinamento de estabilidade central (“core”) demonstrou sua eficácia ao melhorar o equilíbrio estático e dinâmico, funcionalidade, dor, fadiga, qualidade do sono, QV e risco de quedas (Garrido-Ardila, 2020; Park, 2021), conforme já visto na seção 2.1.5.2 *terapia física*. Os exercícios de “core” normalmente compreendem apoio lateral horizontal, manobra de contração abdominal, abdominal “sit up”, abdominal “sit up” com

sustentação de peso, inclinação pélvica, abdominais “*crunches*”, ponte lateral, extensão dorsal e exercício perdigueiro (Park, 2021).

Técnicas de agulhamento são frequentemente utilizadas para reduzir a dor, o estresse, a fadiga, a rigidez, o equilíbrio e os sintomas de ansiedade e depressão da FM (Garrido-Ardila, 2020; Mawla, 2021; Valera-Calero, 2022). A acupuntura foi outra abordagem que demonstrou ter efeito positivo nos distúrbios do equilíbrio em várias condições, incluindo acidente vascular cerebral e FM. Pontos de acupuntura como GV20² e ST36³ foram indicados para aumentar os níveis de Qi, harmonizar a energia e o sangue e ter um efeito tonificante e fortalecedor para o corpo. O GV20 é considerado uma conexão de todos os canais de energia e é indicado para o tratamento de distúrbios de equilíbrio, entre outros. O ST36 tem um efeito tonificante do Qi e fortalecedor do corpo, e é indicado para harmonizar a energia e o sangue (Garrido-Ardila, 2020). Ela aumenta a conectividade do somatossensorial primário e alivia a dor da FM por meio do ácido γ -aminobutírico (GABA) insular. Verificou-se que uma maior aferência somatossensorial por meio da acupuntura aumentava a conectividade entre o córtex somatossensorial primário e a ínsula, o que, por sua vez, aumentava a concentração de GABA na ínsula e reduzia a dor (Mawla, 2021). Portanto, a acupuntura pode ser uma intervenção útil para melhorar distúrbios de equilíbrio e dor em indivíduos com fibromialgia (Garrido-Ardila, 2020, Mawla, 2021). Ambas as intervenções: treinamento de estabilidade central e acupuntura, apresentam melhoria do equilíbrio e da dor, devendo ser consideradas em portadores de FM, porém sem significância estatística de superioridade entre si (Garrido-Ardila, 2020; Mawla, 2021).

² GV20 (Baihui): ponto de acupuntura localizado no ponto mais alto da cabeça, no meio da linha que conecta os ápices das duas orelhas. Esse ponto e o ST36 são indicados para aumentar os níveis de Qi, harmonizar energia e sangue, e ter um efeito tonificante e fortalecedor no corpo (Garrido-Ardila, 2020).

³ ST36 (Zusanli): encontrado no aspecto anterior da perna inferior, 3 cun (largura dos 4 dedos de uma pessoa no nível da articulação interfalângiana proximal) abaixo da borda inferior da patela e 1 cun (largura do polegar de uma pessoa no nível da articulação) do cume anterior da tíbia (Garrido-Ardila, 2020).

Quando combinada com outros tratamentos, a acupuntura é uma técnica eficaz para reduzir a utilização de analgésicos e melhorar a percepção da dor, a QV, a depressão e a ansiedade até 12 meses após o seu emprego (Valera-Calero, 2022). Outra técnica de agulhamento utilizada para FM é o agulhamento a seco, que apresenta resultados semelhantes à acupuntura, reduzindo os limiares de digito-pressão, ansiedade, depressão, fadiga, distúrbios do sono e incapacidade funcional no curto prazo.

A reeducação postural global (RPG) é um método de exercícios de alongamento muscular passivo e estático que se concentra em corrigir a postura e o alinhamento do corpo para melhorar a função geral e reduzir a dor. No contexto da FM, a RPG é utilizada como método de tratamento para reduzir a intensidade da dor e o impacto na qualidade de vida, bem como exercícios de PRMT, que visam aumentar a flexibilidade e reduzir a tensão nessas áreas. Um ensaio clínico randomizado constatou que exercícios de alongamento muscular baseados em reeducação postural global, quando usados em conjunto com uma abordagem educacional fundamentada na TCC foram eficazes em reduzir a intensidade da dor e melhorar o limiar de dor em pontos sensíveis, atitudes em relação à dor crônica e controle postural em pacientes com fibromialgia (Cheng, 2019; Matsutani, 2023). Embora ambos os métodos tenham sido considerados eficazes na redução da dor e na melhoria da QV em pacientes com FM, não houve diferenças significativas entre eles quanto à eficácia (Matsutani, 2023).

A maioria dos sintomas somáticos da FM, como dor musculoesquelética generalizada e fadiga, pode responder a terapias complementares para aliviar os sintomas, melhorar a qualidade do sono e a QV desses pacientes. A liberação miofascial é uma técnica de terapia manual que envolve a aplicação de pressão suave e sustentada no tecido miofascial para aliviar a dor e a tensão corporais. A liberação miofascial funciona ao liberar a tensão e as restrições na fáscia, uma camada fina de tecido conjuntivo que envolve e suporta músculos, ossos e órgãos no corpo, e pode manter esse alívio por até 6 meses pós-tratamento (Ughreja, 2021).

2.1.5.6 Novas modalidades terapêuticas

Devido ao fato de a FM ser uma doença com elevada morbidade e baixa mortalidade e pela característica crônica e de elevada demanda dos sistemas de saúde (Gerdle, 2008; Alberti, 2021; D’Onghia, 2022), a busca por novas modalidades adjuvantes custo-efetivas permanece aquecida e, com base nos possíveis mecanismos fisiopatológicos, várias teorias são formuladas sobre possibilidades terapêuticas. Assim, teorias sobre intervenções dietéticas no manejo da FM foram postuladas e, até 2020, cerca de dezoito ensaios clínicos randomizados (ECR) foram publicados sobre o tema, nos quais os resultados foram analisados em revisão sistemática, na qual foram observadas melhorias significativas na dor relatada por aqueles que seguiram uma dieta vegana, bem como para as dietas com baixo teor de oligodissacarídeos fermentáveis e polióis, do inglês, *Fermentable Oligo-Di-Monosaccharides and Polyols* (FODMAP). A suplementação com algas verdes *Chlorella*, coenzima Q10, acetil-L-carnitina ou a combinação de vitaminas C e E melhorou significativamente as medidas de dor. A interpretação desses estudos foi limitada, devido à baixa qualidade do desenho dos estudos, à grande heterogeneidade entre os estudos, ao pequeno tamanho das amostras e à elevada possibilidade de viés, não sendo possível realizar a metanálise dos dados. Portanto, não há evidências suficientes para recomendar uma intervenção nutricional específica para o manejo da FM, sendo necessárias mais pesquisas (Lowry, 2020).

A busca por tratamentos eficazes para FM, tem levado a estudos com outras formas de eletroterapias além do TENS, como por exemplo, a estimulação transcraniana por corrente contínua, do inglês, *Transcranial Direct Current Stimulation* (tDCS) e a eletroestimulação neuro adaptativa, do inglês, *Neuro-adaptive Electrostimulation* (NAE) que configuram novas modalidades terapêuticas para FM e surgem como opção de eletroterapia mais eficazes que a TENS (Udina-Cortés; Dailey, 2020; Jamison, 2021). A tDCS (Figura 9) envolve a aplicação de uma corrente direta de baixo nível no couro cabeludo, que se acredita modular a atividade dos neurônios no cérebro. A tDCS anódica no córtex motor primário esquerdo demonstrou eficácia para reduzir a dor e melhorar a qualidade do sono em pessoas com FM. A tDCS é considerada eficaz ao alterar

o potencial de membrana de repouso dos neurônios, o que pode levar a mudanças na excitabilidade e na plasticidade cortical (Brietzke, 2020).

Figura 9–Imagem ilustrativa aparelho tDCS

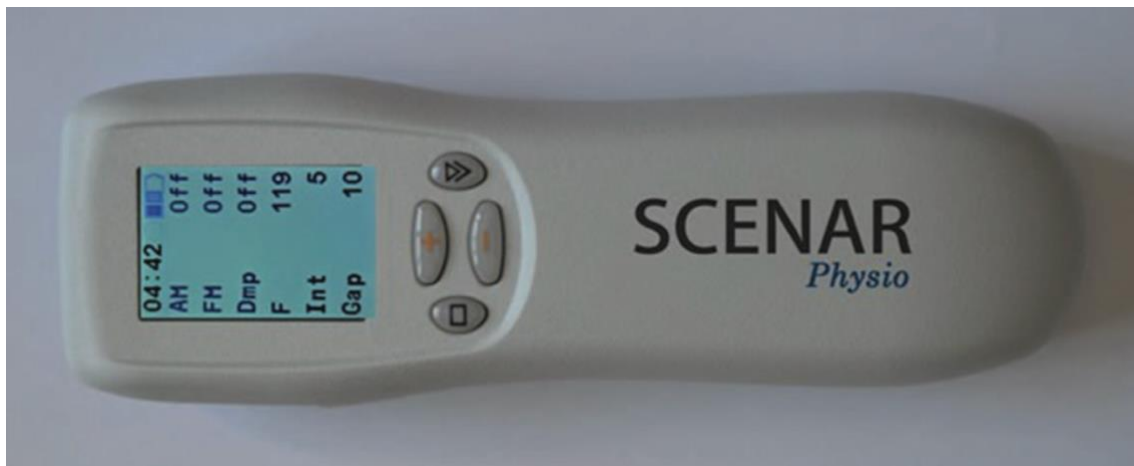


Fonte: [tdcs_neurotherapie_montreal \(2020\)](https://increasing.com.br/2023/03/tdcs-conheca-tecnica-que-melhora.html). Disponível em: <https://increasing.com.br/2023/03/tdcs-conheca-tecnica-que-melhora.html>. Acesso em: [09/12/2023].

tDCS: estimulação transcraniana por corrente contínua, do inglês, *Transcranial Direct Current Stimulation*.

A NAE (Figura 10) é considerada influenciadora das vias de processamento de dor nociceptiva (Udina-Cortés, 2020). Em um estudo que comparou a eficácia da NAE e da TENS em pacientes com lesão cervical traumática, a NAE mostrou melhores resultados tanto na dor cervical quanto na incapacidade, em comparação ao grupo da TENS. De acordo com o estudo, a terapia NAE demonstrou melhora na intensidade da dor, incapacidade e prejuízo do sono imediatamente após o tratamento, mas não se manteve aos 3 meses após sua suspensão. Também mostrou benefício para a modulação da dor condicionada no acompanhamento de 3 meses, embora o tamanho do efeito tenha sido pequeno.

Figura 10–Aparelho para estimulação neuro adaptativa



Fonte: Adaptado de Udina-Cortés e colaboradores (2020).

NAE: estimulação neuro adaptativa, do inglês, *Neuro-adaptive Electrostimulation*.

No entanto, são necessários estudos mais rigorosos, com maiores tamanhos de amostra e períodos de acompanhamento mais longos, para ampliar nosso conhecimento sobre a eficácia da NAE no alívio da dor e da incapacidade em FM (Udina-Cortés, 2020). A tDCS representa uma opção de tratamento promissora porque é relativamente segura, econômica e demonstrou potencial para tratar uma variedade de condições neurológicas e psiquiátricas, incluindo dor crônica, depressão e acidente vascular cerebral. No entanto, são necessárias mais pesquisas para compreender plenamente seus mecanismos de ação e otimizar os protocolos de tratamento (Brietzke, 2020).

Além de novas modalidades terapêuticas adjuvantes relacionadas com a neuroestimulação elétrica, a utilização de OHB vem ganhando espaço e robustez científica com vários estudos prospectivos (Azteni, 2019; Curtis, 2021) e ensaios clínicos randomizados (Yildiz, 2004; Efrati, 2015; Hadanny, 2018; Izquierdo-Alventosa, 2020) e mais recentemente uma revisão sistemática (Chen, 2023) evidenciou, com moderada qualidade, melhorias significativas em dor, fadiga, distúrbios do sono e QV em pacientes com FM.

2.2 OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA

A OHB é um tratamento médico que envolve a respiração de O₂ medicinal sob pressão superior à pressão atmosférica (1 atmosfera) ao nível do mar, em equipamento pressurizado, denominado câmara hiperbárica (Yang, 2021). De

acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT, 2022), oxigênio medicinal é um gás utilizado na área da saúde para fins diagnósticos e terapêuticos. Ele é produzido por meio de processos de separação do ar atmosférico e apresenta concentração mínima de 99% de oxigênio. A utilização de oxigênio medicinal deve ser realizada e acompanhada por um profissional de saúde capacitado, uma vez que se trata de um medicamento.

Sobre os equipamentos destinados à aplicação de oxigênio hiperbárico, atualmente existem dois tipos de câmaras hiperbáricas destinadas ao tratamento de seres humanos no Brasil: câmara hiperbárica monopaciente (Figura 11), que acomoda apenas um paciente, e câmara hiperbárica multipaciente (Figura 12), que pode acomodar de 2 a 15 pacientes simultaneamente (ABNT, 2022). Essa terapia aumenta a quantidade de O₂ no sangue do paciente, podendo atingir concentrações séricas até 20 vezes maiores do que as de uma condição normobárica quando aplicadas pressões de até 3 ATA (atmosferas absolutas), o que pode promover efeitos metabólicos, anti-inflamatórios, imunológicos, angiogênicos e contra infecções graves (Ishihara, 2019; Yang, 2021).

A pressão elevada na câmara também favorece a entrega de mais O₂ aos tecidos do corpo, incluindo aqueles que podem estar danificados ou lesionados. Sabemos que o incremento da concentração de oxigênio nos tecidos ocorre de forma não linear e pode variar conforme diversos fatores (Ishihara, 2019). A OHB demonstrou modificar a proporção de células imunes, o que também pode desempenhar papel em seus efeitos sobre a dor crônica (Guggino, 2019).

Os efeitos de diferentes pressões parciais de oxigênio podem conduzir à expressão de proteínas específicas em diferentes células do organismo, como plaquetas, neutrófilos, células endoteliais e micróglia (Ishihara, 2019; Balestra, 2022). A utilização de pressões de 1,4 ATA de O₂ resultou em diminuição da produção de micropartículas sanguíneas, o que difere da resposta observada em outras pressões parciais de oxigênio (Balestra, 2022). Esses achados sugerem que a pressão parcial de oxigênio pode ser um alvo potencial para tratamentos médicos que visam modular a expressão de proteínas específicas em células específicas. Por isso, a OHB tem sido utilizada no tratamento de diversas condições, incluindo doença descompressiva, envenenamento por monóxido de carbono, doenças neuroinflamatórias como fibromialgia e síndrome dolorosa

regional complexa, lesões de partes moles e feridas de difícil cicatrização (Wilson, 2006; Efrati, 2015; Yang, 2021).

Esses efeitos da OHB ocorrem em camadas interferindo desde a ação do O_2 como doador e receptor de elétrons em nível molecular, principalmente nas mitocôndrias celulares, passando por vias de sinalização em diversas células imunológicas como neutrófilo, macrófago e mastócito, além de outras células do organismo até a camada de efeito tecidual onde observamos sua interação com fatores de crescimento de diversos tecidos e proteínas celulares como interleucinas e quimiocinas (Dias, 2018; Balestra, 2022; De Wolde, 2022).

Outra importante função da OHB é sua atuação no estresse oxidativo celular, regulando o balanço das espécies reativas de oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERNs) através da atuação na produção de enzimas que atuam como mecanismo tampão dessas espécies reativas como a superóxido dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase entre outras e também no estímulo de fatores de crescimento que atuam como protetores teciduais e no combate ao estresse oxidativo com efeito antioxidante como o NGF (do inglês, *Nerve Growth Factor*) (Kalns, 2002; Thom, 2009; Memar, 2019; Schottlender, 2021; Ren, 2023).

Figura 11–Câmara hiperbárica monopaciente ECOBAR® 800



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Figura 12–Câmara hiperbárica multipaciente Fogliene® FH220-5 Plus

A) Visão externa do equipamento e B) Visão interna do equipamento.





Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

A terapia com oxigênio hiperbárico demonstrou modular a atividade cerebral e amenizar a dor crônica, por meio de diversos mecanismos. Estudos demonstraram que OHB induz a liberação neural de peptídeos opioides dependentes de óxido nítrico (NO), o que pode alterar as percepções de dor e contribuir para a melhoria do limiar de dor, da severidade dos sintomas, do sono e da qualidade de vida em pacientes com fibromialgia (Guggino, 2019). Efeitos analgésicos da terapia foram comprovados em modelos de dor nociceptiva inflamatória e neuropática, tanto em camundongos quanto em humanos. A OHB pode exercer seus efeitos sobre a atividade cerebral e a dor crônica por meio de uma combinação de mecanismos neurais, imunológicos e bioquímicos (Liu, S., 2014; Guggino, 2019).

O O_2 celular é um regulador-chave de várias funções biológicas importantes (Fratantonio, 2021). O complexo fator indutível por hipóxia, do inglês, *Hypoxia, Inducible Factor* (HIF-1 α)⁴ é um fator de transcrição importante

⁴ HIF-1 α : é um componente do complexo de fatores de transcrição HIF-1, que regula a expressão de genes envolvidos na resposta a ambientes com deficiência de oxigênio. Sob condições normais de oxigênio (normóxia), HIF-1 α é continuamente sintetizado e rapidamente degradado. No entanto, em condições de hipóxia, a degradação de HIF-1 α é inibida, permitindo que ele se acumule no núcleo celular, onde se liga a HIF-1 β . Esse complexo HIF-1 então se liga a elementos de resposta à hipóxia no DNA, ativando a transcrição de genes que promovem adaptações celulares à hipóxia. Esses genes

que regula vários genes em resposta a baixos níveis de oxigênio tecidual, resultando nessa sinalização celular em proliferação e crescimento tecidual sob hipóxia, auxiliando tecidos hipóxicos a restabelecer suas funções. HIF-1 α e Fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2, do inglês, *Nuclear Factor Erythroid 2-related fator 2* (NRF2⁵) têm sido reportados como interagentes com o fator de transcrição nuclear *kappa* ativador de células B, do inglês, *Nuclear Factor kappa B* (NF- κ B⁶) na inflamação e na resposta celular (Ziello, 2007; Hahn, 2017). Muitos estudos relataram que uma variedade de tratamentos inibe a via de sinalização do NF- κ B, principalmente através da supressão da expressão do Receptor para produtos de glicação avançada, do inglês, *Receptor Advanced Glycation End-products* (RAGE) e é capaz de ativar o NRF2, sugerindo uma interação entre esses dois fatores de transcrição, porém, ainda não está totalmente esclarecido

estão envolvidos em vários processos biológicos, incluindo angiogênese, metabolismo energético, sobrevivência celular, eritropoiese e outras rotas metabólicas que ajudam as células a se adaptar e sobreviver em condições de baixo oxigênio (Ziello, 2007).

⁵ NRF2: Fator Nuclear derivado de eritroides 2 relacionado ao fator 2 é uma proteína que atua como um regulador chave na resposta celular ao estresse oxidativo. NRF2 controla a expressão de genes antioxidantes e fase II de desintoxicação, desempenhando um papel crucial na manutenção do equilíbrio redox celular e na proteção contra danos causados por espécies reativas de oxigênio e toxinas ambientais. A ativação do NRF2 promove a expressão de uma variedade de genes que codificam enzimas antioxidantes e desintoxicantes, como glutatona S-transferase e heme oxigenase-1, contribuindo assim para a defesa celular contra estresses oxidativos. Além disso, o NRF2 é associado à regulação de processos inflamatórios, metabolismo celular e homeostase de ferro, sendo considerado um alvo terapêutico potencial para o tratamento de várias doenças relacionadas ao estresse oxidativo, incluindo doenças neurodegenerativas, cardiovasculares e inflamatórias (Hahn, 2017).

⁶ NF- κ B: Fator Nuclear kappa de cadeia leve-ativador de células B é um complexo proteico que desempenha um papel crucial na regulação da resposta imune às infecções. É um fator de transcrição que está presente em praticamente todas as células animais e está envolvido na regulação da expressão gênica que responde a estímulos como estresse, citocinas, radicais livres, radiação ultravioleta, antígenos e bactérias. Este fator é essencial para a manutenção da homeostase imunológica e desempenha um papel na resposta inflamatória. Sua ativação resulta na expressão de genes que controlam a resposta inflamatória, o desenvolvimento e a manutenção do sistema imunológico, a diferenciação celular, a proliferação e a sobrevivência celular (Gilmore, 1999). Desempenha um papel central na regulação da expressão do Receptor para produtos de glicação avançada (RAGE), controlada pelo fator de transcrição NF κ B, o que implica uma interconexão funcional entre estes componentes na resposta inflamatória (Wang, 2016).

se há um controle “*upstream*” dessas vias ou se são vias independentes e antagônicas (Wang, 2016; Fratantonio, 2021).

Outro conceito relacionado à atividade do oxigênio hiperbárico refere-se ao “**paradoxo do oxigênio normobárico**” ou “**paradoxo hiperóxico-hipóxico**” como uma resposta fisiológica à normóxia após um evento hiperóxico (Fratantonio, 2021, Balestra, 2022). Essa variação é percebida pelos tecidos como escassez de oxigênio, o que resulta na regulação positiva da atividade de HIF-1 α , estimulando o aumento da produção endógena de eritropoetina. A regulação da atividade de HIF-1 α é crucial para a resposta adaptativa à hipóxia, bem como para outras vias relacionadas à angiogênese e à resposta imune a infecções (Fratantonio, 2021). Sendo assim, níveis elevados de oxigênio estão associados à geração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, podendo levar à disfunção celular e à morte como mecanismo imunológico de defesa contra as infecções. O HIF está envolvido tanto em vias pró-apoptóticas quanto em vias anti-apoptóticas e, no cérebro, promove a síntese de quimiocinas mediada por astrócitos. Em vários modelos, a exposição a OHB parece atenuar a lesão cerebral pós-isquêmica ao reduzir a expressão de HIF-1 α . No entanto, quando a OHB é aplicada de maneira profilática (pré-condicionamento) para induzir tolerância isquêmica, seu mecanismo parece estar relacionado à regulação positiva de HIF-1 α em pelo menos um de seus genes-alvo, a eritropoetina (Thom, 2009).

As espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio atuam como moléculas sinalizadoras em cascatas de transdução ou vias de sinalização celular, envolvendo uma variedade de fatores de crescimento, citocinas e hormônios (Thom, 2009). As células respondem a essas condições, tentando eliminar e reparar os danos induzidos pelo aumento da concentração dessas espécies moleculares reativas. O NRF2 é um dos fatores de transcrição mais importantes envolvidos na ativação dessa rede gênica sensível ao balanço redox (Hahn, 2017). O nível exato de aumento do metabolismo oxidativo/estresse necessário para mudar de um gatilho positivo para um estresse oxidativo elevado não é claramente conhecido (Thom, 2009; Fratantonio, 2021). Estresses oxidativos intermitentes de baixo nível, como a atividade física, são conhecidos por aumentar a proteção antioxidante na presença de estresse oxidativo induzido

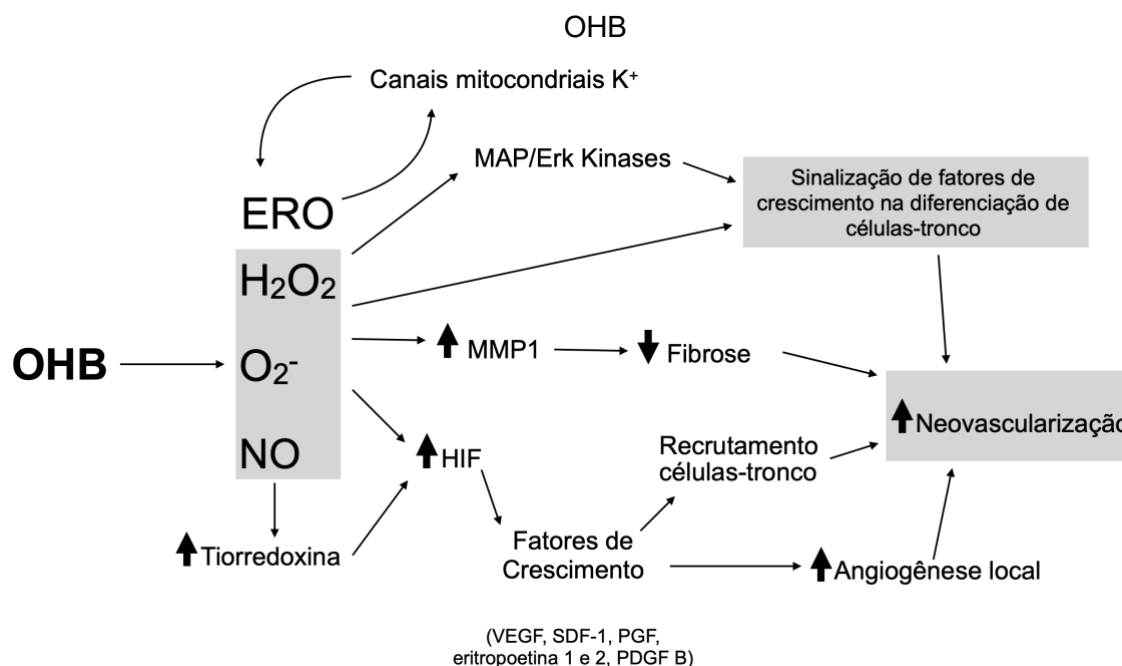
por sessões de exercício físico agudo. Terapias repetidas de oxigênio hiperbárico, apesar de induzirem estresse oxidativo, mostraram-se benéficas para diferentes parâmetros de saúde e associadas a um aumento significativo no HIF e fatores de crescimento, estimulando processos celulares benéficos e relacionados com angiogênese, proliferação celular e regulação da resposta inflamatória (Thom, 2009; 2019; Fratantonio, 2021), sendo semelhantes ao processo antioxidante induzido por exercício físico intermitente e ambos podendo contribuir para o tratamento da fibromialgia.

Além de participar da regulação das vias de sinalização celular relacionadas ao metabolismo redox e à resposta à hipóxia, o oxigênio hiperbárico exerce influência sobre proteínas de resposta inflamatória, como citocinas pró-inflamatórias, estando associado à redução dos níveis dessas interleucinas na vigência de síndrome da resposta inflamatória sistêmica por infecções graves (Thom, 2019; Hedetoft, 2021). Acredita-se que o tratamento com oxigênio hiperbárico possa induzir vários efeitos imunomoduladores, podendo levar a alterações nos níveis de citocinas. É possível que o aumento inicial nos níveis de citocinas pró-inflamatórias após o primeiro tratamento com OHB seja devido a uma resposta inflamatória transitória, enquanto a subsequente diminuição nos níveis de citocinas após o segundo tratamento com OHB possa ser devida a um efeito anti-inflamatório sustentado, ainda pouco esclarecido. Não se observa redução dos níveis de citocinas anti-inflamatórias no seguimento do tratamento com OHB (Hedetoft, 2021). A OHB precoce atenuou a neuroinflamação ao inibir a via do receptor do tipo *Toll* 4, do inglês *Toll-like receptor 4* (TLR-4), dependente de galectina-3 em estudos para surdez neurosensorial idiopática e a produção de fator de necrose tumoral, do inglês *Tumor Necrosis Factor* α (TNF- α), e interferon gama (IFN- γ) (Guggino, 2019; Liu, X., 2020). Esses achados, coletivamente, sugerem que a OHB exerce efeitos anti-inflamatórios ao modular as vias de sinalização TLR4 e NF- κ B, levando a melhores resultados em patologias com neuroinflamação (Liu, X., 2020).

A neovascularização ocorre por dois processos: angiogênese, que se deve a estímulos angiogênicos regionais, influenciando o crescimento de novos vasos sanguíneos derivados de células endoteliais locais, e “vasculogênese”, em que o estímulo à formação de novos vasos vem do recrutamento e diferenciação

de células-tronco/progenitoras circulantes (Thom, 2009). A OHB tem efeitos sobre ambos os processos (Figura 13) (Sutherland, 2015). Além disso, a OHB estimula a síntese do fator de crescimento básico de fibroblastos, do inglês, *Basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF), fator de crescimento endotelial vascular, do inglês, *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), fator 1 derivado de estroma, do inglês, *Stromal cell-Derived Factor 1* (SDF-1) e do fator de crescimento transformador-1, do inglês, *Transforming Growth Factor β 1* (TGF- β 1) por fibroblastos dérmicos humanos e endotélio, além de regular positivamente o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas, do inglês, *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) em feridas (Fosen, 2014). A formação da matriz extracelular está intimamente associada à neovascularização, sendo outro processo dependente de O₂. A OHB tem sido descrita como potencializadora da síntese e da reticulação de colágeno, mas ainda não está claro se as mudanças estão ligadas à dependência de oxigênio ou a alguma alteração no equilíbrio de fatores de crescimento da ferida, metaloproteinases e inibidores de metaloproteinases (Thom, 2009; Fosen, 2014). Outro efeito da OHB, não relacionado ao oxigênio, mas que influencia positivamente a resposta a processos inflamatórios agudos ou crônicos e a coagulação vascular, é a melhoria na deformabilidade de células vermelhas sanguíneas, induzida por citocinas inflamatórias e ERO, por meio da mieloperoxidase (Steenebruggen, 2023).

Figura 13—Neovascularização mediada por espécies reativas de oxigênio provocada por



Fonte: Adaptado de Fosen e Thom (2014).

OHB: oxigenoterapia hiperbárica; NO: óxido nítrico; O₂⁻: radical superóxido; H₂O₂: peróxido de hidrogênio; ERO: espécies reativas de oxigênio; MMP1: matriz de metaloproteinase 1; MAP/Erk: proteína cinase ativadora de mitose; HIF: fator indutível por hipóxia; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; SDF-1: fator 1 derivado do estroma; PGF: fator de crescimento placentário, do inglês, *Placental Growth Factor*; PDGF: fator de crescimento derivado de plaqueta.

Os mecanismos de dor crônica envolvem alterações no sistema nervoso central em múltiplos níveis, como sensibilização periférica, sensibilização central e neuroinflamação (Zhao, 2014). A sensibilização periférica ocorre quando há dano ou inflamação dos nervos periféricos, levando a uma maior sensibilidade a estímulos dolorosos, denominada alodinia, presente em condições patológicas como neuropatia periférica e fibromialgia. A sensibilização central ocorre quando há alterações na medula espinhal e no cérebro que amplificam os sinais de dor e reduzem os limiares de dor. A neuroinflamação envolve a ativação de células imunes e gliais, como os astrócitos, no sistema nervoso, o que pode contribuir para o desenvolvimento e/ou manutenção de dor não nociceptiva (Sutherland, 2015). Esses mecanismos podem interagir entre si e levar a um estado de dor crônica, difícil de tratar com medicamentos e terapias convencionais para dor (Zhao, 2014). Assim, outro mecanismo proposto para OHB é a modulação da via do NO. Estudos em animais demonstraram que a analgesia induzida pela OHB

é mediada pelo NO neural supraespinal e por opioides endógenos (Figura 13). Além disso, a OHB demonstrou aumentar a pressão parcial de oxigênio e a concentração de NO nos tecidos do córtex cerebral (Sutherland, 2015).

Especificamente relacionada à dor, a OHB pode atuar em astrócitos, um tipo de célula glial do sistema nervoso central, que desempenham um papel crucial na manutenção da homeostase cerebral e na regulação da atividade neuronal (Zhao, 2014). Eles fornecem suporte estrutural e metabólico aos neurônios, modulam a transmissão sináptica e participam da formação da barreira hematoencefálica. No contexto de dor neuropática e nociplástica, os astrócitos podem se tornar ativados e liberar citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, contribuindo para o desenvolvimento e a manutenção da dor crônica (Zhao, 2014). O oxigênio hiperbárico pode reduzir a produção endoneural do fator de necrose tumoral (TNF) e inibir a ativação de astrócitos e a resposta inflamatória na medula espinal. Além disso, o tratamento com OHB pode aumentar a viabilidade neuronal, reduzir o edema e prevenir lesões neurológicas permanentes (Zhao, 2014; Ying, 2019; Atzeni, 2020). Associado a esses efeitos, o tratamento com OHB consegue reduzir marcadores de estresse oxidativo no soro e aumentar a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro, do inglês, *Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)*⁷, promovendo a neuroplasticidade e levando à reparação de funções cerebrais cronicamente prejudicadas e à qualidade de vida (Zhao, 2014; Ying, 2019; Atzeni, 2020).

Em suma, o O₂ hiperbárico na possibilidade de tratamento da FM produz efeito metabólico através da modulação de ERO, fatores de crescimento e

⁷ BDNF/TrkB: as vias de sinalização BDNF/TrkB estão envolvidas na sobrevivência e plasticidade de populações neuronais após lesão na medula espinal. O BDNF é um neurotrofina que se liga ao receptor TrkB, expresso na medula espinal e em outras partes do sistema nervoso. Os níveis de expressão de BDNF e TrkB são elevados em lesões da medula espinal após 7 dias. O BDNF desempenha um papel positivo na ramificação dendrítica, morfologia da espinha dendrítica, plasticidade sináptica e potenciação de longo prazo em cérebro de cobaias. Além disso, o BDNF demonstrou suprimir a atrofia dendrítica e a degeneração sináptica em neurônios motores lombares. Portanto, acredita-se que as vias de sinalização BDNF/TrkB contribuam para a recuperação da lesão medular espinal, promovendo a sobrevivência e plasticidade neuronal (Ying, 2019).

hormônios; efeito sobre peptídeos opioides neurais dependentes do metabolismo do NO; efeito angiogênico estimulando a síntese celular de fatores de crescimento que estimulam angiogênese e vasculogênese como VEGF, TGF- β 1, SDF-1, bFGF e PDGF; efeito anti-inflamatório, especificamente no sistema nervoso central, através da redução da produção de TNF e ativação dos astrócitos da glia, bem como outras citocinas pró-inflamatórias e promoção de neuroplasticidade, reduzindo o estresse oxidativo tecidual e estimulando a via de sinalização do fator neurotrófico derivado cerebral e seu receptor quinase de tropomiocina B, do inglês, *Brain-derived Neurotrophic Factor/Tropomyosin Receptor kinase B* (BDNF/TrkB).

Uma revisão sistemática com metanálise recente, incluindo nove estudos (3 ensaios clínicos randomizados e 6 estudos não randomizados) e envolvendo 288 pacientes nesses estudos, avaliou os efeitos da OHB para controle de dor e pontos dolorosos, sensibilidade, fadiga e distúrbios do sono, bem como a segurança da OHB em portadores de FM (Chen, 2023). Apesar da baixa qualidade da evidência demonstrada no estudo secundário, houve indícios importantes de que a OHB é capaz de quebrar o ciclo vicioso de dor-hipóxia, elevando o limiar algico e reduzindo o número de pontos dolorosos nos portadores de FM, bem como melhora dos níveis de fadiga, da resposta funcional multidimensional avaliada no FIQR, da qualidade do sono e do índice de dor global (WPI) (Chen, 2023).

Em relação à segurança, a OHB tem se mostrado bem tolerada e com poucos efeitos adversos de baixa gravidade (Curtis, 2021). A duração do alívio dos sintomas é sustentável por pelo menos 3 meses após o término das sessões, utilizando 2 ATA de pressão durante 90 min, cinco vezes na semana, por 8 semanas consecutivas (Curtis, 2021). Outra excelente justificativa para o uso da OHB em pacientes fibromiálgicos seria a melhora da condição cardiorrespiratória e muscular, em pacientes com altos níveis de dor e fadiga que são impossibilitados de iniciar atividade física. A OHB de baixa pressão (1,45 ATA) se mostrou mais eficaz que exercícios de baixa intensidade em um estudo controlado e randomizado comparativo, porém, mais estudos são necessários para verificar sua ação devido ao baixo número de participantes do estudo (49 participantes) (Izquierdo-Alventosa, 2020).

Apesar de inúmeros efeitos benéficos da OHB em diversas patologias, incluindo a fibromialgia, podemos observar efeitos adversos e complicações, como: barotraumas leves, que podem ser resolvidos espontaneamente e não impedir os pacientes de completarem o regime de tratamento; miopia de início recente (McMonnies, 2014); cefaleia; tontura; claustrofobia e incapacidade de equalização da orelha média (Chen, 2023). Os efeitos adversos mais comuns (23,8%) são leves e reversíveis, sendo que apenas 6,5% dos casos acabam por suspender a terapia definitivamente, enquanto casos graves ou morte normalmente não são relatados como consequência do tratamento para FM (Chen, 2023). Outros efeitos adversos relacionados à toxicidade do oxigênio, como redução da capacidade pulmonar (Hadanny, 2019), catarata (Kindwall, 2008; McMonnies, 2014) e crises convulsivas (1: 8.945 casos tratados) (Kindwall, 2008; Hadanny, 2016) ou da pressão elevada como redução da frequência cardíaca, elevação da pressão arterial e hipoglicemia (1,5% em diabéticos) (Al-Waili, 2006; Stevens, 2015) não foram observadas até o momento nos tratamentos de fibromialgia pela técnica da OHB.

Mesmo sendo um tratamento seguro (Curtis, 2021) e com poucas contraindicações, a OHB deve ser examinada e analisada em algumas situações antes de sua aplicação. Dessa maneira, a exclusão de situações como pneumotórax não tratado e o uso de alguns medicamentos, como doxorubicina e acetato de mafenida, devem ser considerados absolutas contraindicações ao tratamento, pois podem ter consequências desastrosas, como o agravamento da compressão do mediastino pelo pneumotórax e a interação medicamentosa e a potencialização dos efeitos adversos dessas drogas (Kindwall, 2008).

Algumas situações são consideradas contraindicações à aplicação da OHB e devem ser avaliadas individualmente, considerando-se os riscos e benefícios da terapia. Dentre elas podemos citar: uso de medicamentos como cisplatina e derivados, bleomicina e dissulfiram pelo risco de interação medicamentosa, epilepsia, doença pulmonar obstrutiva crônica com retenção de dióxido de carbono, febre alta, história de pneumotórax espontâneo, infecção de vias aéreas superiores ou sinusite crônica, cirurgia prévia para otosclerose, esferocitose congênita, história de neurite ótica, gravidez, uso de marca-passos

antigos (sempre consultar o fabricante sobre a possibilidade do uso de OHB), história de cirurgia torácica aberta recente e asma (Kindwall, 2008).

Lacunhas de conhecimento acerca do uso da OHB com terapia adjuvante no tratamento da FM ainda persistem (Chen, 2023), e são necessários mais estudos de eficácia, segurança e custo-efetividade para a incorporação dessa tecnologia, com forte evidência científica, no tratamento da fibromialgia. Nesse sentido, a análise comparativa da efetividade dos diversos tratamentos, classificando-os por custo-efetividade, seria um avanço no tratamento dessa doença, que acomete até 13% da população mundial (Heidari, 2017) e acarreta elevados custos para os diversos sistemas de saúde (Gerdle, 2008; Skaer, 2014; Alberti, 2021; D'Onghia, 2022).

2.3 ANÁLISE ECONÔMICA EM SAÚDE

De acordo com o Ministério da Saúde - Diretrizes metodológicas: Diretriz de avaliação econômica (2014, p. 15):

A avaliação econômica em saúde é definida como uma técnica analítica formal para comparar diferentes alternativas de ação propostas, levando em consideração custos e consequências para a saúde, tanto positivas quanto negativas. Essas análises comparativas ponderam os custos dos recursos aplicados e das consequências obtidas em termos de saúde, ajudando nas decisões sobre a priorização de intervenções e a alocação de recursos.

As avaliações econômicas no contexto da saúde fundamentam-se no princípio do custo de oportunidade. Este conceito postula que a alocação de recursos a programas e tecnologias específicos implica renúncia à provisão de outros programas ou tecnologias alternativas. Em um cenário de alocação eficiente, os custos de oportunidade são minimizados, o que resulta na utilização ótima dos recursos disponíveis. As metodologias para a análise econômica de tecnologias no setor da saúde são diversificadas, abrangendo tanto avaliações econômicas empíricas, fundamentadas exclusivamente em dados primários sobre o consumo de recursos e os resultados de saúde, quanto avaliações econômicas baseadas em modelagem computacional. Esta última abordagem

consiste na integração de dados provenientes de múltiplas fontes em modelos computacionais, visando fornecer estimativas mais consistentes das relações de custo-efetividade existentes, bem como uma apreciação mais precisa do grau de incerteza associado a esses valores (Edejer, 2003; Anderson, 2010).

Existem diferentes tipos de análises econômicas em saúde (Quadro 3), podendo ser consideradas parciais ou totais (envolvem a comparação entre custos e desfechos em saúde de pelo menos duas alternativas concorrentes) e com diferentes aplicabilidades, incluindo:

1. Análises parciais descritivas:
 - a. Descrição de custos e/ou resultados
 - i. Apenas custos: descrição de custos
 - ii. Apenas consequências: descrição de resultados
2. Análises totais comparativas:
 - a. Avaliação de eficácia ou efetividade/Análise de custos:
 - i. Custo-minimização
 - ii. Custo-efetividade
 - iii. Custo-utilidade
 - iv. Custo-benefício

Quadro 3—Classificação das análises econômicas em saúde

Análise de custos e consequências					
		Não	Sim	Tipos	
Comparação entre alternativas	Não	Apenas custo: descrição de custos	Apenas consequências: descrição de resultados	Descrição de custos e resultados	
	Sim	Avaliação de eficácia ou efetividade	Análise de custos	ACM ACE ACU ACB	

Fonte: Adaptado de Brasil (2014).

ACM: análise de custo-minimização; ACE: análise de custo-efetividade; ACU: análise de custo-utilidade; ACB: análise de custo-benefício.

As análises parciais são importantes para determinar: o custo-consequência de intervenções em saúde, mesmo que de maneira desconexa, com causalidade temporal entre o custo e o desfecho; e o custo de doenças,

podendo, no caso dessa última, adotar-se uma abordagem por meio da incidência ou prevalência da doença (Brasil, 2014).

Para realizar uma tomada de decisão assertiva a respeito de alguma tecnologia em saúde, há necessidade de as análises econômicas serem feitas de maneira completa (Quadro 4), considerando custos, consequências ou resultados e a comparação entre alternativas, com manutenção da preocupação em relacionar a causalidade temporal entre custos e desfechos em saúde.

Quadro 4–Análises econômicas completas

Tipos de análises	Medidas de custos	Medidas de desfechos	Medidas de resultados
ACM	Valor monetário	Equivalência de desfechos para intervenções comparadas	Apenas comparação de custos: $[(C1-C2)]$
ACE	Valor monetário	Medida clínica (anos de sobrevida, desfechos graves evitados)	R\$/medida desfecho ganha: $[(C1-C2)/(Q1-Q2)]$
ACU	Valor monetário	Anos de vida ajustados para qualidade	R\$/QALY ganho: $[(C1-C2)/(Q1-Q2)]$
ACB	Valor monetário	Convertida para valor monetário	R\$ líquido: $[(B \text{ total}-Q \text{ total})]$ valor positivo ou negativo

Fonte: Adaptado de Brasil (2014).

ACM: análise de custo-minimização; ACE: análise de custo-efetividade; ACU: análise de custo-utilidade; ACB: análise de custo-benefício; C: custos da intervenção; Q: qualidade de vida; B: benefícios financeiros líquidos; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade.

A diferença entre eficácia, efetividade e eficiência é crucial para a avaliação de tecnologias em saúde, pois cada um desses conceitos representa aspectos distintos do desempenho e do impacto das intervenções de saúde e constitui motivo frequente de interpretação equivocada nas análises de tecnologias e nas tomadas de decisão em saúde. Uma breve explicação de cada termo e sua importância na avaliação de tecnologias em saúde se faz necessária:

Eficácia: refere-se à capacidade de uma intervenção em saúde produzir um resultado desejado em condições ideais, como em ensaios clínicos randomizados controlados. Assim, a eficácia mede a habilidade de uma intervenção de produzir o efeito pretendido em um ambiente controlado.

Importância na avaliação de tecnologias em saúde: A eficácia é fundamental para determinar se uma intervenção é capaz de produzir o efeito desejado em condições ideais. No contexto da avaliação de tecnologias em saúde, a evidência de eficácia é essencial para fundamentar a análise de custo-efetividade, pois intervenções ineficazes não devem ser consideradas para a alocação de recursos;

Efetividade: refere-se à capacidade de uma intervenção em saúde produzir um resultado desejado em condições do mundo real, ou seja, em situações de prática clínica cotidiana. A efetividade considera a aplicação da intervenção em uma ampla gama de pacientes e contextos clínicos.

Importância da avaliação de tecnologias em saúde: A efetividade é crucial para medir o impacto real de uma intervenção de saúde na população-alvo. Ao considerar a efetividade, os avaliadores podem entender como a intervenção se comporta na prática clínica e como ela contribui para os resultados de saúde da população;

Eficiência: refere-se à relação entre os recursos utilizados e os resultados alcançados por uma intervenção em saúde. Em outras palavras, a eficiência mede se os benefícios de uma intervenção justificam os custos associados a ela.

Importância da avaliação de tecnologias em saúde: a eficiência é fundamental para a tomada de decisões sobre a alocação de recursos. Ao avaliar a eficiência de uma tecnologia, os decisores podem determinar se os recursos limitados devem ser direcionados a uma determinada intervenção com base na relação custo-efetividade (Edejer; Silva, L., 2003).

Em resumo, a distinção entre eficácia, efetividade e eficiência é de suma importância na avaliação de tecnologias em saúde, pois cada um desses conceitos fornece informações valiosas sobre o desempenho e o impacto das intervenções em saúde em seus respectivos contextos. Ao considerar esses aspectos, os avaliadores podem tomar decisões conscientes e analíticas sobre a incorporação e o financiamento de tecnologias em saúde, visando à melhoria

da qualidade, da eficiência e da equidade na atenção à saúde, com base em evidências científicas e econômicas (Brasil, 2022).

De acordo com o Ministério da Saúde - Recomendações da comissão nacional de incorporação de novas tecnologias no SUS (2022, p. 6):

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) pode ser entendida como um “processo contínuo de análise e síntese dos benefícios para a saúde e das consequências econômicas e sociais do emprego de tecnologias em saúde”.

A responsável, em território nacional, pelas recomendações de incorporação e desincorporação de tecnologias em saúde no Sistema Único de Saúde (SUS) é a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), que desempenha papel fundamental e contínuo na ATS (Brasil, 2022).

Para avaliarmos adequadamente tecnologias em saúde, necessitamos analisar a segurança, a eficácia, a efetividade e a custo-efetividade dessas tecnologias. Para tanto, uma síntese técnica das evidências científicas de eficácia, acurácia, efetividade e segurança, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao SUS, deve ser conduzida pela CONITEC, por meio da rede brasileira de avaliação de tecnologias em saúde (REBRATS), composta por vários núcleos de avaliação de tecnologias em saúde (NATS) (Brasil, 2022).

2.3.1 Custos

Segundo a teoria econômica, o custo “efetivo” de um recurso seria o seu custo de oportunidade (valor da melhor alternativa abdicada), e não necessariamente a quantia que troca de mãos. O “preço” cobrado de um pagador não é sinônimo do custo do produto ou do serviço (Rascati,2010).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2018, os sistemas de saúde de seus países-membros gastaram 8,3 trilhões de dólares americanos, o que equivale a 10% do Produto Interno Bruto (PIB) global. Apesar do montante significativo, existem graves deficiências na incorporação de tecnologias e na prestação de cuidados de saúde, especialmente nos países em desenvolvimento (Vieira, 2022), e existe uma grande lacuna de conhecimento

em relação aos custos de tecnologias e prestação de cuidados de saúde devido à dificuldade de padronização dos gastos e a comparação entre alternativas com preocupação na causalidade temporal de custos e desfechos (Vieira, 2022).

Os custos em saúde podem ser categorizados conforme a origem dos gastos em: custos diretos médicos, custos diretos não médicos, custos indiretos e custos intangíveis (Tabela 2) (Gold, 1996; Mogyrosy, 2005).

Tabela 2–Exemplos de categorias de custos em saúde

Categorias de custos em saúde	Exemplos
Custos diretos médicos	<ul style="list-style-type: none"> • Medicamentos • Monitoramento de medicamentos • Administração de medicamentos • Aconselhamentos e consultas com pacientes • Exames diagnósticos • Hospitalizações • atendimentos ambulatoriais • atendimentos no setor de emergência • atendimentos médicos domiciliares • Serviços de ambulância • Serviços de enfermagem
Custos diretos não médicos	<ul style="list-style-type: none"> • Custos de transporte para recebimento de assistência à saúde • Assistência não médica relacionada a condição de saúde em questão • Pernoites em hotéis durante a assistência a pacientes e família de fora da cidade • Perda de produtividade para o paciente
Custos indiretos	<ul style="list-style-type: none"> • Perda de produtividade para um acompanhante não remunerado • Perda de produtividade devido a mortalidade prematura
Custos intangíveis	<ul style="list-style-type: none"> • Dores e sofrimento • Fadiga • Ansiedade

Fonte: Adaptado de Rascati (2010).

Uma outra opção de categorização dos custos seria a proposta por Drummond e colaboradores (1997), na qual há uma divisão não conforme a fonte dos gastos, mas sim conforme a fonte pagadora: custos do setor de assistência à saúde (não incluem custos diretos médicos pagos pelos pacientes), custos de outros setores, custos dos pacientes e familiares e custos de produtividade, que corresponderiam aos custos indiretos em outras categorizações (Rascati, 2010).

Apesar do custo de oportunidade ser a melhor opção de valoração dos custos, na prática, ela ocorre por meio de: mensuração direta de custos, métodos contábeis de custos, custos unitários padrão (sistemas de dados oficiais), pagamentos, remunerações, tarifas, preços de mercado, estimativas e extrapolações (Brasil, 2014).

Para se estabelecer quais são os custos importantes e que devem ser medidos em um estudo, a perspectiva desse estudo deve ser determinada e dentro da teoria econômica convencional existem três visões para análise dos custos: a da sociedade (mais abrangente e envolve custos do setor de assistência à saúde, custos de outros setores, custos dos pacientes e custos de produtividade), a da fonte pagadora (engloba custos do setor de assistência à saúde e/ou do paciente, principalmente quando há coparticipação do mesmo) e a do prestador de serviço de saúde (analisa custos diretos médicos e não médicos) (Edejer, 2003; Rascati, 2010).

Além das perspectivas do estudo dos custos, quando comparamos custos coletados com mais de um ano de diferença, há necessidade de ajuste no tempo que denominamos padronização de custos. Essa padronização pode ser necessária devido à coleta de dados retrospectivos ou a projeções futuras de custos ou benefícios financeiros com diferença superior a um ano. Em relação aos valores analisados do passado, existem duas maneiras de padronizar os custos: levantar as unidades gastas ou o volume de serviço prestado no passado e multiplicar pelo valor atual do produto ou serviço, ou multiplicar o valor de custo passado do produto ou serviço pela taxa de inflação relacionada à saúde para trazer os valores para o momento presente. Quando os custos ou benefícios financeiros são estimados em anos futuros, é necessário que façamos outra modificação, denominada taxa de desconto, pois há um valor temporal associado à moeda. Há necessidade de trazer os valores para o presente para que sejam comparáveis e geralmente os valores utilizados para intervenções em assistência à saúde são descontados com uma taxa entre 3 e 6% para comparação de desfechos, segundo a fórmula (Gold, 1996; Mogyorosy, 2010):

$$F = \frac{1}{(1+r)^t} \quad (\text{Equação 1})$$

Onde: F é o fator de desconto, r corresponde a taxa de desconto (em %) e t corresponde ao número de anos no futuro em que o custo ou a economia ocorrerá.

Variar essas taxas de desconto é uma opção de análise de sensibilidade que pode ser aplicada nas análises econômicas em saúde.

Uma vez definidos os custos pelas perspectivas de estudo e pelas categorizações, e aplicadas a padronização de custos e as taxas de desconto, precisamos entender qual seria a diferença de custos entre as alternativas concorrentes de serviço em saúde ou de tecnologias de saúde, chamada de custo incremental, para podermos auxiliar na tomada de decisão.

Quando comparamos um novo tratamento com um tratamento padrão, devemos utilizar o cálculo da razão de variação de custos à variação de desfechos. O resultado desse cálculo chama-se razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e pode ser muito diferente da comparação baseada apenas nos custos médios dos tratamentos, especialmente quando a diferença entre os desfechos é pequena (Rascati, 2010).

$$RCEI = (C1 - C2)/(E1 - E2) \quad (\text{Equação 2})$$

Onde: $RCEI$ é a razão de custo-efetividade incremental; $C1$ corresponde ao custo da primeira alternativa e $C2$ ao custo da segunda alternativa; $E1$ corresponde ao desfecho da primeira alternativa e $E2$ ao da segunda alternativa, ambos medidos por anos de vida ajustados para qualidade ou medida clínica importante.

Portanto, quando comparamos desfechos com a preocupação com a causalidade temporal, devemos considerar os custos incrementais, e não médios, por meio do cálculo da RCEI, para obtermos uma análise fidedigna de qual terapia é mais efetiva em relação ao custo extra, visando maior sucesso clínico (Rascati, 2010).

Quatro resultados são possíveis nas avaliações de custo-efetividade: a alternativa estudada é mais cara e mais efetiva; ela é mais cara e menos efetiva; ela é mais barata e mais efetiva; e ela é mais barata e menos efetiva. Quando a alternativa a ser avaliada é mais cara e menos efetiva, diz-se que ela foi “dominada” pelas alternativas em estudo e, teoricamente, deveria ser rejeitada. A alternativa é dita “dominante” quando é, ao mesmo tempo, mais barata e mais efetiva, e, teoricamente, deveria ser adotada (Guedes, 2016).

A dúvida geralmente está presente quando a alternativa é mais cara e mais efetiva, ou mais barata e menos efetiva. Para solucioná-la, utilizamos o valor da RCEI, que corresponde ao custo de cada benefício alcançado com cada alternativa (por exemplo: R\$/meses sem sintomas ou melhora na qualidade de vida). Existe um limite teórico abaixo do qual os gestores ou a sociedade estariam dispostos a pagar para alcançar um determinado benefício em saúde. Este limite é chamado de limiar de custo-efetividade (LCE). Nos Estados Unidos da América (EUA), este limiar é usualmente considerado de US\$150.000/QALY pelo “*Institute for Clinical and Economic Review*” (Brasil, 2022). A Organização Mundial da Saúde (OMS) sugere um valor de até 3 vezes o Produto Interno Bruto per capita do país (Guedes, 2016). No Brasil, este valor estaria em aproximadamente R\$ 50.000,00 por QALY (Brasil, 2022).

No exemplo da Tabela 3, o tratamento B custa apenas US\$125 a mais por paciente que o tratamento A (US\$450 *versus* US\$325, respectivamente), porém, o custo para cada sucesso a mais com o tratamento B calculado através da RCEI é de US\$3.125, ou seja, comparando-se a custo-efetividade média temos uma diferença de US\$121, mas para uma efetividade próxima como a do exemplo, para cada sucesso adicional, o custo subirá para US\$3.125, pois as terapias ofertam resultados terapêuticos próximos e o tratamento B é 28% aproximadamente mais caro que o A, impactando diretamente no custo para sucesso adicional.

Tabela 3–Comparação entre razões de custo médio versus custo incremental

	Tratamento A	Tratamento B
Custo total	US\$325	US\$450
Efetividade	87%	91%
Custo-efetividade média	$US\$325/0,87=US\$373/\text{sucesso}$	$US\$450/0,91=US\$494/\text{sucesso}$
Custo-efetividade incremental	–	$(US\$450-US\$325)/(0,91-0,87)=US\$3.125/\text{sucesso adicional}$

Fonte: Adaptado de Rascati (2010).
US\$: dólar americano.

Os custos diretos usualmente não têm apenas uma única fonte de dados e podem ser obtidos por meio de dados coletados retrospectivamente de prontuários médicos ou de dados de sinistros para fins de reembolso pelos sistemas de saúde, ou ainda obtidos durante um estudo clínico por meio da manutenção de registros e da história clínica dos pacientes. Para cada tipo de custo, direto ou não, existe uma orientação sobre como apurar o custo (Mogyorosy, 2010; Vieira, 2022). Outra forma de obtenção dos custos diretos seria estudos de ATS que optem por utilizar fontes de informações do pagamento via tabelas de remuneração, como, por exemplo, o sítio eletrônico do DATASUS. Ainda dentro dessa lógica de levantamento da utilização dos recursos de saúde, o uso de informações obtidas da literatura científica pode ser uma boa alternativa, embora deva haver uma contextualização dos dados segundo o país, o sistema de saúde, o horizonte temporal e a moeda corrente. Por fim, apesar de algumas limitações, como variação do padrão de tratamento entre regiões, diferentes níveis de atendimento nas unidades de saúde e resultados variáveis e sem consenso em algumas situações, um painel de especialistas com discussão dos dados pode ser uma opção na ausência completa de dados ou evidência insuficiente na literatura (Brasil, 2014).

O nível de precisão das estimativas varia amplamente quando os estudos incluem custos hospitalares, podendo a apuração ser feita por meio de custeio bruto (menos preciso) ou macro custeio (mais preciso) ou por meio de micro custeio (mais preciso). Os métodos para estimativa de custos hospitalares são: diária, diária específica para doença, grupos de diagnósticos relacionados (GDR/DRG) ou micro custeio (Rascati, 2010; Vieira, 2022). O micro custeio costuma ser obtido por meio da análise de prontuários hospitalares, para determinar se serviços específicos foram utilizados e atribuir custo a cada um. Na perspectiva de um prestador de serviços de saúde, como um hospital ou clínica, o micro custeio permite determinar se uma nova tecnologia economizaria recursos desses prestadores para pacientes que se enquadrassem em um DRG (Rascati, 2010). O microcusteio é a melhor opção para valoração de serviços complexos que envolvem grandes gastos, como recursos humanos, e o macrocusteio é aplicável no caso de avaliações que envolvem tecnologias, como equipamentos e medicamentos (Brasil, 2014).

2.3.2 Horizonte temporal

As avaliações econômicas de tecnologias devem ter como base a história natural da doença e a forma como a intervenção modifica o comportamento dessa evolução. O horizonte temporal de análise deve contemplar o intervalo necessário para capturar todas as consequências e os custos importantes do problema e da intervenção, em relação à medida de desfecho escolhida. Para doenças crônicas, prioritariamente, medidas de desfecho duras, como a mortalidade, ou medidas clínicas que impactam a qualidade de vida devem ser consideradas. Para doenças ou condições agudas, sem sequelas a longo prazo, o menor período possível que permita avaliar os desfechos relevantes é indicado (Edejer, 2003). Análises de longo prazo apresentam dificuldade na coleta de dados primários devido à característica do horizonte temporal, sendo, nesses casos, a análise de curto prazo, baseada em dados factíveis, utilizada para a obtenção de dados intermediários que, uma vez extrapolados ou modelados computacionalmente, podem gerar análises de longo prazo com valor real (Brasil, 2014).

2.3.3 Modelagem

Modelos atuam como representações simplificadas da realidade, particularmente usados em análises econômicas para auxiliar na tomada de decisões relativas à saúde e à distribuição de recursos. Eles são instrumentos de análise que permitem, após a configuração de um cenário específico de doença, comparar várias estratégias de saúde para determinar seus respectivos resultados e custos. Na ausência de análises econômicas integradas aos ensaios clínicos, recorre-se à modelagem como meio de fornecer “*insights*” essenciais aos decisores no campo da saúde (Roberts, 2012).

A escolha do modelo mais adequado depende da formulação adequada da pergunta de pesquisa, da população, das intervenções a serem comparadas, do horizonte temporal e dos desfechos mensuráveis, especialmente os relacionados ao QALY.

Os principais modelos utilizados com frequência são: árvore decisória, modelos de estados transicionais (modelos de Markov), simulações de eventos discretos (SED) e modelos de transmissão dinâmica.

As árvores de decisão são mais apropriadas para contextos com horizonte temporal restrito, notadamente em doenças agudas ou crônicas, nas quais a recorrência de eventos é rara ou o desfecho avaliado refere-se à incapacidade. Os modelos de Markov, prevalentes na literatura, são pertinentes para períodos prolongados e para situações em que as probabilidades variam ao longo do tempo. A SED é preferencial para modelar indivíduos de forma distintiva, especialmente sob condições de interação ou de escassez de recursos. Modelos de transmissão dinâmica são vantajosos em circunstâncias em que as interações coletivas influenciam os resultados, como em programas de imunização e em doenças infecciosas (Rascati, 2010).

Para uma tomada de decisão acertada do tipo de modelo, a equipe responsável deve ponderar cinco questões fundamentais: se o modelo deve representar indivíduos ou grupos; a necessidade de contemplar interações entre os sujeitos ou com limitações de recursos; o horizonte temporal adequado; a recorrência de eventos; e se o tempo deve ser tratado de forma contínua ou discreta. Essas reflexões orientam a seleção do modelo mais adequado à análise proposta.

Enquanto as árvores de decisão e os modelos de Markov convencionais tratam os indivíduos como partes de uma coorte homogênea, os modelos de Markov com microsimulação e a SED, entre outros, oferecem uma abordagem individualizada, proporcionando um detalhamento mais granular, especialmente útil em representações clínicas e na consideração da influência de eventos passados. A escolha entre essas modalidades de modelagem depende do nível de detalhamento desejado, da complexidade dos dados disponíveis, e da capacidade computacional. Cada abordagem possui suas vantagens específicas e deve ser escolhida com base nas necessidades analíticas e contextuais da pesquisa em questão (Brasil, 2014).

Dessa forma, a construção de um modelo apresenta-se como um processo meticuloso, que demanda uma seleção cuidadosa do tipo de modelo, além de uma rigorosa integração dos pressupostos teóricos e práticos. A escolha criteriosa e a implementação detalhada são essenciais para assegurar a validade, a confiabilidade e a utilidade do modelo na análise econômica em saúde.

2.3.4 Validação

A validação consiste em uma série de métodos destinados a avaliar a adequação das previsões geradas por um modelo. A validação é empregada para verificar se os métodos utilizados efetivamente atingem os objetivos propostos. Quatro formas principais de validação são amplamente reconhecidas.

2.3.4.1 Validade de Face (Face Validity)

Esta técnica envolve a avaliação de quão bem o modelo e seus pressupostos refletem o conhecimento científico e as evidências disponíveis sobre o problema em questão. Deve ser conduzida por indivíduos com experiência relevante no tema do modelo, incluindo aqueles internos e externos à equipe de desenvolvimento. A validade de face concentra-se na estrutura do modelo, nas fontes de dados, na formulação do problema e nos resultados clínicos derivados. Devido à sua natureza subjetiva, recomenda-se uma abordagem cega quanto aos resultados econômicos obtidos, a fim de garantir imparcialidade (Gold, 1996).

2.3.4.2 Verificação ou validade interna (Internal Validity or Technical Validity)

Este método verifica a acurácia dos cálculos matemáticos do modelo e sua consistência com as especificações técnicas estabelecidas. Inclui a revisão individual das equações e a confirmação de que foram corretamente implementadas no código do modelo. A verificação pode envolver comparações com cálculos manuais ou com software alternativo, bem como testes de sensibilidade utilizando valores extremos para assegurar que as previsões se comportam conforme o esperado (Gold, 1996; O'Sullivan, 2005).

2.3.4.3 Validação Cruzada (Cross Validation)

Conhecida também como consistência externa ou modelagem comparativa, esta forma de validação compara o modelo em questão com outros que abordam o mesmo problema, analisando a concordância entre os resultados. A aplicabilidade da validação cruzada pode ser limitada pela disponibilidade de modelos comparativos adequados (Gold, 1996).

2.3.4.4 Validação Externa

Refere-se à comparação dos resultados do modelo com dados empíricos reais, incluindo eventos ocorridos, a incidência de doenças, a progressão de condições, entre outros aspectos. A validação externa é particularmente útil quando o modelo utiliza equações de previsão, permitindo uma comparação direta entre os resultados do modelo e os dados observacionais de uma população com características semelhantes. É importante realizar essa validação em diferentes seções do modelo para garantir a integridade global. No entanto, a eficácia deste método pode ser condicionada pela disponibilidade e pela robustez dos dados (Gold, 1996).

Em suma, a validação é um processo crítico que assegura a confiabilidade e precisão das previsões de um modelo, sendo essencial para sua aceitação e aplicabilidade em contextos acadêmicos e profissionais. Cada método de validação possui características distintas e deve ser escolhido com base nas necessidades específicas e no contexto do modelo desenvolvido.

2.3.5 Tipos de análises econômicas completas em saúde

Os principais tipos de avaliação econômica diferem quanto à medida de desfecho utilizada para o estudo das consequências das alternativas em estudo. São elas: custo-minimização; custo-efetividade; custo-utilidade e custo-benefício.

2.3.5.1 Análise de custo-minimização

A análise de custo-minimização é um tipo de análise econômica em saúde indicada quando há forte evidência de efetividade equivalente entre alternativas concorrentes e quando não se espera que a valoração de outros parâmetros (como efeitos adversos leves e o método de uso) afete significativamente a qualidade de vida dos usuários. Nesse tipo de análise, o elemento principal é determinar qual das alternativas implicará menores custos, uma vez que a efetividade das intervenções comparadas pode ser considerada equivalente. A análise de custo-minimização é um caso particular dos estudos de custo-efetividade, em que a efetividade das intervenções comparadas pode ser considerada equivalente (Brasil, 2014).

2.3.5.2 Análise de custo-efetividade

A análise de custo-efetividade é um tipo de análise econômica em saúde que compara as alternativas de intervenção com base em custos e desfechos em saúde. Ela utiliza medidas clínicas, como anos de sobrevida ou eventos evitados, para avaliar a efetividade das intervenções. Os resultados são expressos em termos de custo por unidade de desfecho clínico alcançado, por exemplo, o custo por ano de vida salvo ou por fratura evitada.

A fórmula para calcular a custo-efetividade é a diferença de custos entre as intervenções comparadas dividida pela diferença de desfechos clínicos alcançados. Essa análise é útil para comparar a eficiência de diferentes intervenções em termos de custo e benefício para a saúde (Anderson, 2010).

Um estudo de custo-efetividade constitui uma modalidade integral de avaliação econômica no âmbito da saúde, caracterizada pela comparação de diversas tecnologias sanitárias. Assim, os custos são quantificados em termos monetários, enquanto os efeitos são mensurados em unidades de benefício

clínico, exemplificadas por anos de vida ganhos e por eventos adversos prevenidos. Os achados deste estudo são expressos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI/ICER, do inglês "Incremental Cost Effectiveness Ratio"), que representa o quociente entre a variação de custos e a diferença obtida em termos de benefícios à saúde ao comparar duas alternativas sanitárias. Adicionalmente, o limiar de custo-efetividade, definido como o parâmetro numérico do RCEI/ICER, é interpretado como o montante financeiro considerado aceitável pela sociedade para o fornecimento de *Quality-Adjusted Life Years* (QALY) adicionais. Este valor desempenha papel crucial na orientação das decisões relativas à incorporação de novas tecnologias nos sistemas de saúde (Brasil, 2022).

2.3.5.3 *Análise de custo-utilidade*

A análise de custo-utilidade é um tipo de análise econômica em saúde que compara as alternativas de intervenção com base em custos e desfechos em saúde, utilizando como medida de desfecho a "utilidade", que é uma medida de preferência ou qualidade de vida. A utilidade é medida em anos de vida ajustados para qualidade (QALYs), que levam em consideração tanto a quantidade quanto a qualidade de vida. A fórmula para calcular o custo-utilidade é a diferença de custos entre as intervenções comparadas dividida pela diferença de QALYs alcançados. Essa análise é útil para comparar a eficiência de diferentes intervenções em termos de custo-benefício para a saúde, considerando a qualidade de vida dos pacientes.

É comum referir-se tanto a uma ACE quanto a uma ACU como "custo-efetividade", inclusive em títulos de artigos da área. O nome genérico empregado, no entanto, não deve indicar que as suas análises são equivalentes (Anderson, 2010).

2.3.5.4 *Análise de custo-benefício*

A análise de custo-benefício é um tipo de análise econômica em saúde que compara alternativas de intervenção com base em custos e benefícios financeiros líquidos. Ela converte o eixo de consequências em valor monetário.

Nessa análise, tanto os custos quanto os benefícios são expressos em unidades monetárias, o que permite a comparação direta entre as intervenções.

A fórmula para calcular o custo-benefício é a diferença entre os benefícios financeiros líquidos e os custos, dividida pelos custos. Essa análise é útil para avaliar se uma intervenção é financeiramente viável, ou seja, se os benefícios financeiros líquidos superam os custos, como por exemplo a utilização de um robô para uma cirurgia de prostatectomia radical poderia reduzir gastos com internação prolongada e novas intervenções, gerando um benefício financeiro líquido que se for maior que os custos com o procedimento convencional, pode ser considerada custo-benéfica. No entanto, é importante lembrar que essa análise não leva em consideração os benefícios à saúde, que podem ser difíceis de quantificar em termos monetários (Brasil, 2014).

2.3.6 Análise de sensibilidade

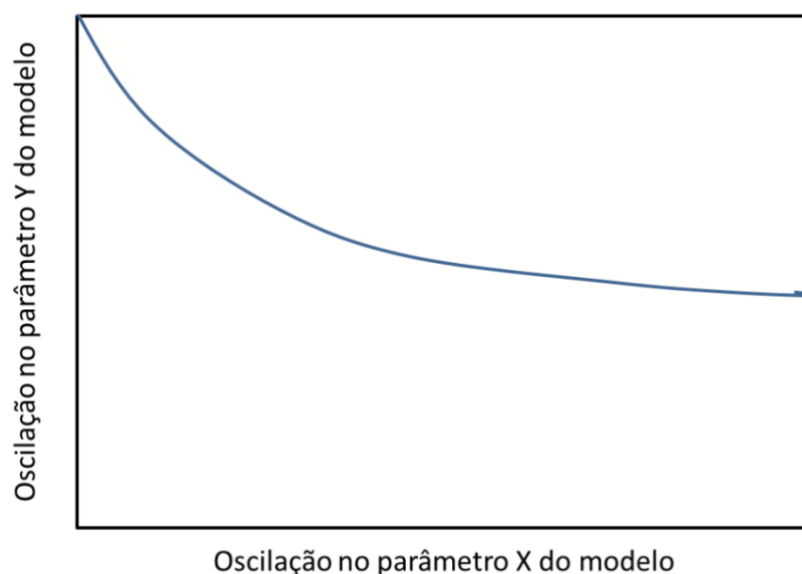
Em todas as avaliações econômicas, a incerteza é uma condição inerente, o que torna as análises de sensibilidade componentes cruciais nessas avaliações. A incerteza mais comumente abordada é a associada aos valores dos parâmetros do modelo, conhecida como incerteza de parâmetros. Entretanto, outras formas de incerteza, como as relacionadas à estrutura do modelo e a aspectos metodológicos, também são relevantes e devem ser consideradas nas análises de sensibilidade (Jain, 2011).

Para conduzir uma análise de sensibilidade que avalia a incerteza dos parâmetros, é necessário um processo trifásico: primeiro, identificar quais parâmetros são incertos ou controversos; em seguida, estabelecer um intervalo de variação crível para esses parâmetros; e por fim, expor como variações nestes parâmetros influenciam os resultados do modelo (Brasil, 2014).

Análises univariadas, geralmente de natureza determinística, são essenciais e devem ser aplicadas aos parâmetros considerados mais críticos para o modelo. Para cada parâmetro, deve-se estabelecer e justificar limites de variação plausíveis, que reflitam a totalidade da variabilidade e da incerteza pertinentes ao modelo. A definição desses limites muitas vezes se origina de revisões da literatura, mas também pode ser suplementada por consultas a especialistas ou por exploração de cenários extremos. Em situações em que os

dados são amostrais, pode-se considerar a amplitude do intervalo de confiança como uma variação ou, quando oriundos de múltiplos estudos, os extremos do conjunto de dados. As análises univariadas são tipicamente relatadas tanto textualmente, descrevendo a variação do indicador de custo-efetividade incremental (RCEI), quanto graficamente, por meio de diagramas de tornado ou de análise de limiar. A análise bivariada geralmente é apresentada em gráficos (Gráfico 1), nos quais os eixos mostram a variação dos parâmetros e uma linha que representa o limiar de disposição para pagamento, que divide o gráfico conforme o tratamento preferido (Edejer, 2003).

Gráfico 1–Análise de sensibilidade de limiar bivariada



Fonte: Adaptado de Brasil (2014).

*Nos eixos X e Y: variação dos parâmetros, com uma linha que divide o gráfico em duas áreas, cada uma mostrando qual tratamento seria preferido, de acordo com um limiar de disposição a pagar preestabelecido.

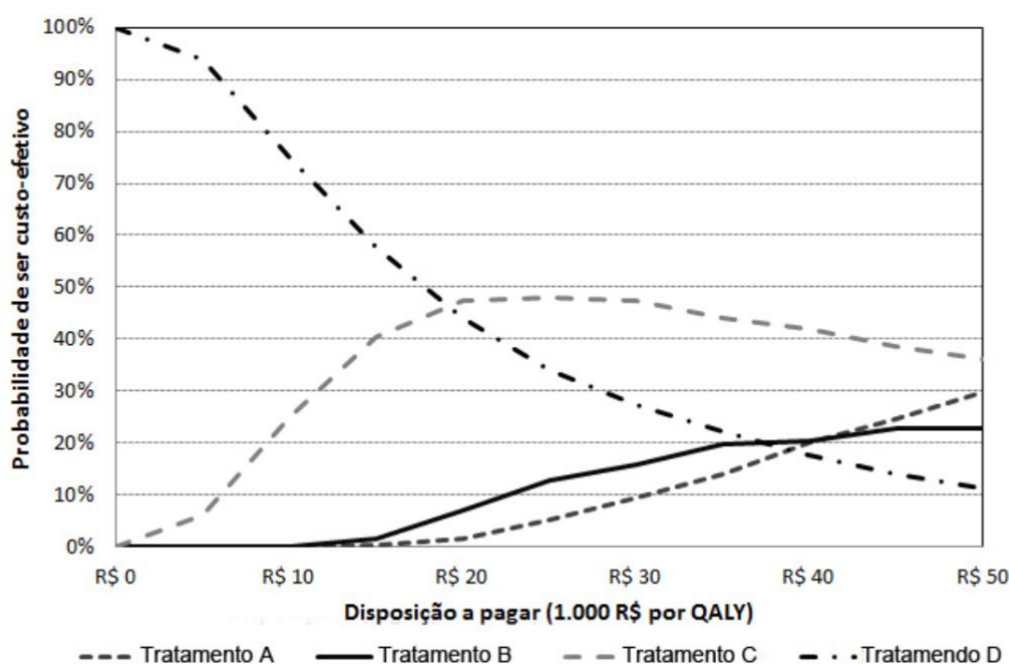
Além de análises univariadas, recomenda-se análises multivariadas que incluem diversos parâmetros simultaneamente para uma avaliação mais abrangente da solidez dos resultados. Tais análises são preferencialmente realizadas utilizando métodos probabilísticos, como a simulação de Monte Carlo⁸

⁸ A simulação de Monte Carlo é uma técnica computacional que utiliza amostragem aleatória para modelar e analisar sistemas ou processos complexos. Ela recebeu esse nome em homenagem ao famoso Cassino de Monte Carlo em Mônaco, onde jogos de azar envolvem resultados aleatórios. Na simulação de Monte Carlo, um grande número de amostras aleatórias é gerado para simular o comportamento de um sistema ou

de segunda ordem, que aplicam distribuições de probabilidade aos parâmetros variáveis — comumente log-normal para riscos relativos, beta para probabilidades e utilidades e gama ou log-normal para custos (Edejer, 2003).

Estas análises probabilísticas geralmente compreendem mil ou mais simulações e seus resultados são apresentados por meio de gráficos de dispersão ou de curvas de aceitabilidade (Gráfico 2), fornecendo uma visão abrangente da viabilidade econômica e da efetividade da tecnologia ou intervenção em análise (Jain, 2011).

Gráfico 2—Curva de aceitabilidade de custo-efetividade



Fonte: Adaptado de Brasil (2014).

processo, e análise estatística é utilizada para estimar a probabilidade de diferentes resultados. Para facilitar a aplicação do método, um modelo paramétrico é utilizado e permite que cada distribuição seja especificada por dois valores: a estimativa basal e um limite do intervalo de confiança de 95%. Múltiplas simulações da árvore de decisão são então realizadas, com cada probabilidade e utilidade recebendo aleatoriamente um valor dentro de sua distribuição. Os resultados dessas simulações incluem a média e o desvio padrão da utilidade esperada de cada estratégia, a frequência com que cada estratégia é ótima, e a frequência com que cada estratégia "compra" ou "custa" uma quantidade específica de utilidade em relação às demais estratégias. Esta técnica é amplamente utilizada em vários campos, incluindo finanças, engenharia, física e ciência da computação, para modelar e analisar sistemas complexos que são difíceis ou impossíveis de resolver analiticamente (Doubilet, 1985).

Análises econômicas em saúde são complexas, porém fundamentais no processo de tomada de decisão. Levar em consideração sua finalidade e a perspectiva do tomador de decisão pode tornar mais assertiva a escolha do tipo de análise. Outros critérios, como a utilização de modelagem computacional, a validação adequada da metodologia de modelagem e a análise de sensibilidade a parâmetros incertos, podem conferir robustez à análise econômica, bem como o caráter comparativo entre os desfechos e a causalidade temporal, ambos presentes nas análises completas, como a de custo-efetividade.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar o efeito da oxigenoterapia hiperbárica (OHB) sobre os sintomas somáticos e as manifestações neuropsiquiátricas da FM, bem como a viabilidade econômica da tecnologia no tratamento da doença.

3.2 ESPECÍFICOS

Avaliar a efetividade da OHB no tratamento dos sintomas somáticos e neuropsiquiátricos da FM na amostra proposta, por meio dos questionários FIQR-Br e EAS-40, aplicados nos T0, T8 e T16 no horizonte temporal de 4 meses.

Avaliar o impacto da tecnologia na QV dos pacientes com FM tratados com OHB, por meio do questionário SF-12 aplicado nos T0, T8 e T16.

Avaliar, em paralelo ao estudo de efetividade da terapia na amostra da população brasileira, a custo-efetividade da tecnologia, através de modelo de árvore decisória simples, nas perspectivas do prestador de serviço em saúde (custos diretos médicos e não médicos) e com horizonte temporal curto (<1 ano).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 TIPO E LOCAL DO ESTUDO

O presente estudo é uma investigação prospectiva, randomizada e controlada, que incorpora o cegamento do reumatologista avaliador para minimizar viés de desempenho. Este estudo tem como objetivo a comparação entre a eficácia do tratamento com oxigênio hiperbárico (OHB) e o tratamento convencional administrado por reumatologistas, que envolve uma abordagem integrada incluindo educação do paciente, prescrição de exercícios físicos, intervenção psicoterapêutica conforme necessário e uma terapia farmacológica que pode abranger antidepressivos, anticonvulsivantes, analgésicos e relaxantes musculares.

Após oito semanas desde a sua randomização, os participantes dos grupos terão seus tratamentos alternados, o que é conhecido como ensaio clínico randomizado sequencial, do inglês *sequential intervention design* ou *non-washout crossover design*. Esta pesquisa é realizada em um ambiente controlado e singular, o Departamento de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, localizado em Minas Gerais. Além de medir a eficácia dos tratamentos, o estudo também visa avaliar a relação custo-efetividade da terapia com oxigênio hiperbárico em comparação com o regime terapêutico padrão em pacientes com fibromialgia.

Os atendimentos clínicos foram realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e pelo Sistema Privado de Saúde (SPS). O tratamento com OHB foi realizado nas clínicas privadas O2 Sabin e O2 JF, pertencentes ao Sistema Privado de Saúde (SPS), e o custo foi coberto exclusivamente pelo pesquisador, sem financiamento público ou privado. A amostra foi extraída da população da Zona da Mata Mineira e contempla pacientes atendidos no ambulatório de referência de Reumatologia do SUS, no período de agosto de 2023 a fevereiro de 2025.

4.2 POPULAÇÃO

Todos os participantes incluídos no estudo seguiram os critérios classificatórios do ACR (Wolfe, 1990; 2010; 2016), considerando a hiperalgia generalizada conforme Yunus (2007).

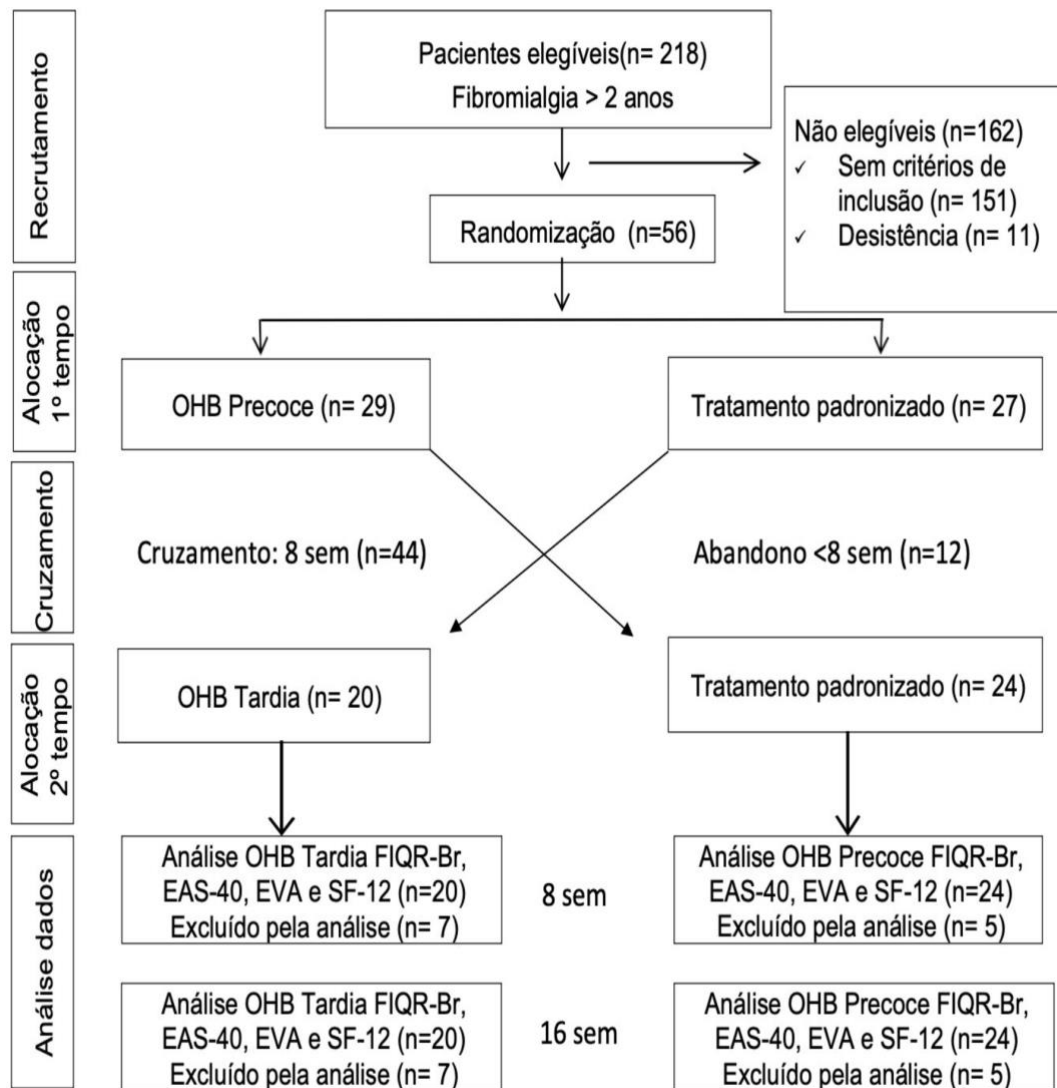
Os critérios de inclusão do estudo foram: adultos com idade entre ≥ 18 anos e ≤ 70 anos; diagnóstico de fibromialgia há pelo menos 2 anos antes da inclusão e seguindo os critérios classificatórios revisados do ACR de 2016 com base em um dos dois critérios: 1) sintomas bilaterais de dor generalizada, definida como dor em pelo menos 4 de 5 regiões, ocorrendo acima e abaixo da cintura, há pelo menos 3 meses e sem outro distúrbio somático que justifique os sintomas, associados à presença de pelo menos 11 dos 18 pontos dolorosos (Quadro 1). Dor na mandíbula, no peito e no abdome não está incluída na definição de dor generalizada, e 2) índice de dor generalizada (WPI) ≥ 7 e pontuação na escala de gravidade de sintomas (SS) ≥ 5 , ou WPI 4–6 e pontuação na SS ≥ 9 (Quadro 2) (Wolfe, 1990; 2010; 2016).

Os critérios de não inclusão foram: contra-indicações de OHB (gravidez, uso de bleomicina, cisplatina, dissulfiram e doxorrubicina, cirurgia do ouvido médio, pneumotórax não tratado ou pneumomediastino, claustrofobia) (Kindwall, 2008); doença autoimune reumatológica associada (artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia entre outras) identificada na consulta de reumatologia inicial, para evitar interferência no desfecho primário de eficácia.

Os critérios de inclusão e de não inclusão, após a análise dos dados, estão dispostos no fluxograma CONSORT do ensaio clínico, conforme o protocolo publicado da pesquisa (Figura 14; Mota Neto, 2023).

Os critérios de exclusão, após análise dos dados, foram: participantes que não realizaram sessões diárias de OHB, cinco vezes por semana, totalizando entre 32 e 40 procedimentos ao final do protocolo, ou que não retornaram às avaliações de 8 e 16 semanas. Cada sessão compreendeu 90 min de OHB com fração inspirada de oxigênio (FiO_2) medicinal de 99% (Associação Brasileira de Normas Técnicas, 2022) a 2,3 ATA (atmosferas absolutas) de pressão em equipamento hiperbárico individualizado (Mota Neto, 2023) registrado conforme marca: ECOBAR[®] 800 (número de série: E4-034), fabricado em abril de 2015 e ECOBAR[®] 800 (número de série: E4-033).

Figura 14–Fluxograma CONSORT do ensaio clínico



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

OHB: oxigenoterapia hiperbárica; FIQR-Br: questionário de impacto da fibromialgia-versão brasileira; EAS-40: escala de avaliação de sintomas-40 ; EVA: escala visual analógica; SF-12: questionário de qualidade de vida; sem: semanas.

Todos os pacientes que assinaram o TCLE (Apêndice A) e atenderam aos critérios de elegibilidade, avaliados por um reumatologista, foram randomizados em proporção 1:1. Cada participante recebeu um número em ordem sequencial. A sequência de randomização foi gerada com um *software* (www.randomizer.org). Os participantes foram alocados com igual probabilidade para a intervenção e randomizados em um único bloco aleatório fixo. A lista foi

gerenciada por um indivíduo não pertencente ao grupo de pesquisa sediado na unidade musculoesquelética do hospital universitário. Este indivíduo preparou uma sequência de envelopes opacos, identificados com o número de inscrição do participante, contendo apenas uma intervenção a ser realizada, conforme a sequência gerada pelo computador. Na solicitação de alocação do pesquisador participante, esse indivíduo independente acessou o envelope e divulgou seu conteúdo. Os grupos foram cruzados para os tratamentos após 8 semanas e sem período de *wash out*.

Para o cálculo amostral foi utilizado o software G*Power 3.1 (Faul, 2007). A partir do estudo de Efrati e colaboradores (2015), considerando o teste de hipótese da interação grupo x medida da variável: melhora clínica dos sintomas básicos e neuropsiquiátricos da FM, tamanho do efeito moderado ($f = 0,25$) (Cohen, 1992); correlação entre as medidas ($r = 0,30$), correção para não esfericidade ($\epsilon = 1,0$), 80% de poder e 95% de confiança, são necessários 46 pacientes, sendo 23 em cada grupo. Considerando uma perda de seguimento ("*drop-out*") estimada no longo período de coleta de dados em 20%, foi recomendado, no protocolo, o recrutamento de 56 pacientes, sendo 28 em cada grupo (Mota Neto, 2023).

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi conduzida em conformidade com a Resolução N° 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde e declaração de Helsinque (WMA, 2013), que dispõem sobre pesquisas envolvendo seres humanos, após a aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora sob o protocolo: 53058421.9.00005133, 4ª versão (Anexo A) e no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC) através do protocolo: RBR-6prps8g, 2ª versão (Anexo B).

Antes do início da coleta de dados, o participante foi orientado, esclarecido e solicitado, após concordância, a assinar o TCLE, aplicado em duas vias, sendo uma entregue ao participante e a outra arquivada pelo pesquisador responsável. Foram claramente informados os objetivos da pesquisa, bem como os riscos associados.

O autor declara participação societária em um centro privado de medicina hiperbárica (O2 Hiperbárica) e atuação como Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Medicina Hiperbárica. Não houve financiamento institucional ou industrial relacionado a este estudo. Todas as etapas do ensaio clínico foram conduzidas de forma independente, incluindo o delineamento, a coleta, a análise e a interpretação dos dados. Essas relações foram declaradas por motivos de transparência e não influenciaram os resultados nem as conclusões do estudo. Os conflitos de interesse foram declarados conforme as recomendações do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE).

4.4 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA

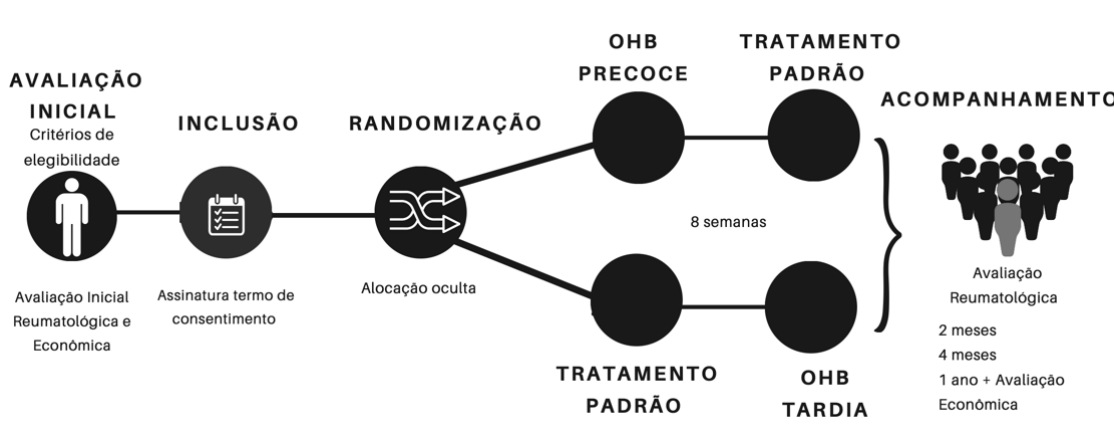
Após as aprovações supracitadas, os dados propostos no protocolo publicado (Mota Neto, 2023) foram coletados.

Os participantes receberam sessões diárias de OHB 5 vezes por semana, totalizando entre 32 e 40 procedimentos ao final do protocolo. Cada tratamento consistiu em 90 min de oxigenoterapia hiperbárica com FiO₂ medicinal >99% a 2,3 ATA de pressão em equipamento hiperbárico individualizado. O tratamento padrão foi oferecido por um reumatologista e consistiu em educação do paciente, prescrição de atividade física, psicoterapia quando indicada e tratamento farmacológico (antidepressivos, anticonvulsivantes, analgésicos e miorrelaxantes).

Ambos os grupos foram submetidos a questionários específicos para os desfechos selecionados em T0 (após randomização), T8 (8 semanas após a randomização) e T16 (16 semanas após a randomização): melhora da dor (aplicação de escala de dor EVA) (Hawker, 2011) (Apêndice B); comprometimento funcional "*Brazilian Portuguese Version Fibromyalgia Impact Questionnaire*" (FIQR-Br) (Lupi, 2016) (Anexo D); questionário de sintomas psicopatológicos adaptado do "*Symptom Checklist-90-R*" (EAS-40) (Anexo C) para examinar o nível de sofrimento psicológico (Yoshida, 2007) e questionário de qualidade de vida "*12 item short form health survey*" (SF-12) (Silveira, 2013; Damasio, 2015) (Anexo E).

É importante salientar que todos os participantes receberam o mesmo protocolo de OHB em momentos distintos da pesquisa, a depender da randomização aplicada (Figura 15).

Figura 15–Progressão dos pacientes no ensaio clínico



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).
OHB: oxigenoterapia hiperbárica.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A estatística descritiva foi realizada usando a média e o desvio-padrão (variáveis numéricas), frequência absoluta e proporções (variáveis categóricas). A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. O pressuposto de igualdade de variâncias foi avaliado pelo teste de Levene. Para testar possíveis diferenças entre os grupos OHB precoce vs. OHB tardia no momento baseline, foram utilizados o teste t de Student para amostras independentes (variáveis numéricas) e o teste do Qui-Quadrado (X^2) ou o teste Exato de Fisher, quando apropriado (variáveis categóricas). O teste de análise de variância (ANOVA) mista [Grupo (OHB precoce vs. OHB tardia) x tempo (baseline, 2 meses e 4 meses)] foi conduzido para identificar diferenças nas variáveis dependentes. Quando necessário, o post hoc de Bonferroni foi realizado. O tamanho do efeito (TE) foi avaliado pelo d de Cohen, adotando a seguinte classificação: pequeno ($< 0,50$); moderado ($0,50-0,79$); grande ($\geq 0,80$). O d de Cohen é uma medida de tamanho do efeito que indica o quanto uma diferença entre duas médias é importante sob o ponto de vista clínico (Cohen, 1992). As análises foram realizadas no *software* SPSS (IBM SPSS Statistics, versão 22.0; IBM Corporation). O valor de $p < 0,05$ foi adotado como critério de significância estatística. O *software* Treeage Pro[®] 11 foi utilizado para a

construção da árvore decisória da análise econômica e para a análise de sensibilidade, por meio do intervalo de confiança dos dados, quanto à incerteza dos parâmetros do estudo.

4.6 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

Dentre as avaliações econômicas em saúde, optamos pela análise completa, devido à possibilidade de comparar os custos e alguma medida de desempenho das alternativas consideradas, o que é mais adequado para uma análise econômica de tecnologia inovadora no cenário dos sistemas de saúde brasileiros, público e privado. Por apresentarem o elemento comparativo, os estudos de avaliação econômica completos são a melhor ferramenta para contemplar a incorporação ou substituição de novas tecnologias no sistema de saúde.

Uma ferramenta auxiliar importante na tomada de decisão na análise de tecnologia em saúde é o uso do limiar de custo-efetividade (LCE), rotineiramente empregado em diversos sistemas de saúde importantes: Inglaterra, Canadá, Tailândia, Austrália, Polônia e Alemanha. Irlanda, Japão, Suécia, Nova Zelândia, Holanda, Noruega, Colômbia e Chile (Brasil, 2022). No Brasil, em 2022, a CONITEC estabeleceu o LCE para a incorporação de novas tecnologias, conforme estudos de ATS e considerando o cenário nacional, utilizando, assim, parâmetros já descritos internacionalmente, adaptados.

Como premissa para a ACE, consideraremos o LCE, conforme previsto pela CONITEC como importante parâmetro da análise econômica completa, da seguinte forma: o valor de R\$ 50.000,00/QALY foi calculado com base no documento do Banco Interamericano de Desenvolvimento (BID) elaborado por Pichon-Rivière (Pichon-Rivière, 2016; 2021). Além disso, foi comparado aos limiares explícitos disponíveis no contexto internacional, como o limiar de US\$150 mil/QALY adotado pelo *Institute for Clinical and Economic Review*, dos Estados Unidos, assim como a abordagem adotada pelo NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), segundo a qual a decisão seja tomada com base no limiar de custo-efetividade (£ 20 mil a £ 50 mil) em combinação com outros dados provenientes de estudos econômicos.

Ainda como premissa do estudo de custo-efetividade, definimos a perspectiva da análise focada no prestador de serviço em saúde e consideramos

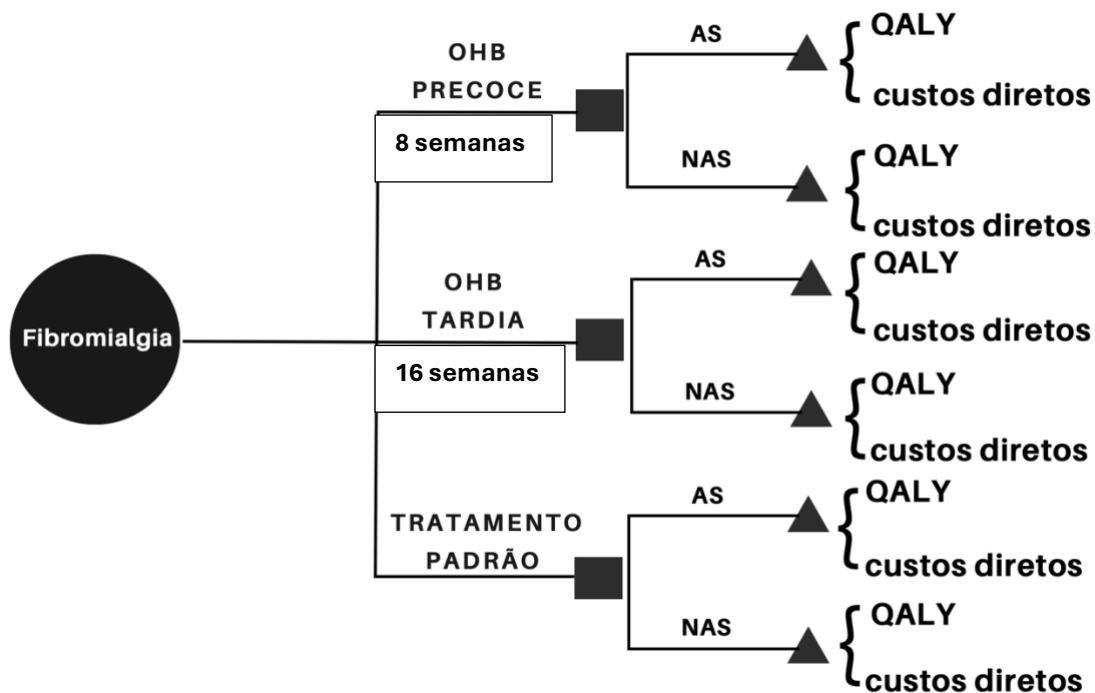
os custos diretos como os principais desfechos econômicos, uma vez que para as demais perspectivas em saúde como gestor público ou privado em saúde e pela visão do paciente ou da sociedade deveríamos considerar, respectivamente, custos indiretos com divulgação e educação da população sobre o tratamento e gastos intangíveis como por exemplo custos previdenciários, os quais não temos acesso e tornaria o estudo inconceito.

Em paralelo ao ensaio clínico, foi realizada a análise de custo-efetividade dos tratamentos com a utilização de dados primários do custo da OHB coletados durante o ensaio clínico e dados secundários da literatura e de tabelas eletrônicas de custos relacionados aos diversos tratamentos para fibromialgia, em especial os relacionados ao tratamento padronizado, levando em consideração apenas a perspectiva do prestador de serviços em saúde e contabilizando apenas os custos diretos com medicamentos, fisioterapia e consultas médicas e de outros profissionais de saúde.

O modelo de árvore decisória (Figura 16) foi utilizado para representar as diferentes estratégias de tratamento e as possíveis transições entre os estados de saúde. O grupo precoce recebeu 40 sessões de OHB por 8 semanas quando, ao final, foram avaliados pelo mesmo reumatologista e aplicados os mesmos questionários da avaliação inicial e, então, foram cruzados com o grupo padronizado, que iniciou o tratamento no grupo tardio por 8 semanas, de acordo com o mesmo protocolo, e foram avaliados em 16 semanas, pelo mesmo reumatologista, e aplicados os mesmos questionários iniciais.

O horizonte temporal do estudo foi de 4 meses para obtenção adequada dos desfechos clínicos e econômicos da OHB bem como dos demais tratamentos e os pacientes foram submetidos nos seguintes momentos: T0, T8 e T16 ao instrumento SF-12 preconizado anteriormente para conversão em utilidade nos mesmos marcos temporais (Gray, 2006; Ferreira, 2013; Santos, 2016) com validação interna e análise de sensibilidade pelo intervalo de confiança para a incerteza dos parâmetros e realizada a análise de custo-efetividade modelada por árvore decisória simples (Figura 16) através do *software* Treeage Pro 11, utilizando como comparador o QALY nos marcos temporais e calculando o RCEI para orientação da tomada de decisão quando comparada a LCE proposta pela CONITEC em 2022 (Brasil, 2022).

Figura 16—Modelo de árvore decisória simples de custo-efetividade



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

OHB: oxigenoterapia hiperbárica; QALY: anos de vida ajustados por qualidade; AS: atenuação dos sintomas; NAS: não atenuação dos sintomas.

O diagrama da árvore decisória incluiu nós de decisão, de chance e terminal. No nó de decisão inicial, os pacientes foram alocados em dois braços (precoce e tardio) e o terceiro braço correspondente ao tratamento padrão-controle (sem intervenção) teve seus dados coletados da literatura através de estudos observacionais tipo *coorte*, estudos pragmáticos de efetividade (“*Comparative Effectiveness Research*”), revisão sistemática e metanálise e estudos de custo para fibromialgia além de dados secundários de custo de tabelas eletrônicas padronizadas como DATASUS, com horizonte temporal de 4 meses para a realização da análise de custo-efetividade (Lloyd; Ornelas, 2012; Choy, 2010; Franco, 2019; Guedes, 2016; Curtis, 2021; D’Onghia, 2022).

4.6.1 Construção do modelo de árvore decisória

O modelo de árvore decisória foi utilizado para representar as diferentes estratégias de tratamento e as possíveis transições entre os estados de saúde. É uma ferramenta de análise que representa graficamente uma sequência de decisões e eventos em um processo de tomada de decisão. É uma estrutura

hierárquica composta por nós de decisão, nós de chance e nós terminais, que ajudam a visualizar e compreender as possíveis opções e resultados ao longo do tempo (Brasil, 2014).

Os nós de decisão representam pontos em que uma escolha deve ser feita, geralmente entre duas ou mais alternativas. Os nós de chance representam eventos incertos ou aleatórios, em que diferentes resultados são possíveis com probabilidades atribuídas. Os nós terminais representam os resultados ou desfechos do processo de decisão.

No nó de decisão inicial, os participantes foram alocados em um dos dois braços de tratamento: OHB precoce e OHB tardia, e o terceiro braço, correspondente ao tratamento padrão-controle (sem intervenção), teve seus dados coletados da literatura e tabelas eletrônicas utilizadas pela ANVISA para precificar medicamentos e utilizadas pelos conselhos de profissionais e do SUS para precificar seus serviços, conforme descritos anteriormente.

Os nós de chance representaram as diferentes probabilidades de transição entre os estados de saúde relevantes, como "Estado inicial de fibromialgia", "Remissão dos sintomas da fibromialgia" e "Recorrência dos sintomas da fibromialgia".

Os nós terminais representaram os resultados de cada estratégia de tratamento, como "Melhora da qualidade de vida" ou "Persistência da sintomatologia", e os custos diretos do tratamento (Figura 16).

4.6.2 Parâmetros de entrada

Probabilidades de transição: estimou-se as probabilidades de transição entre os estados de saúde com base em dados de ensaios clínicos, revisões sistemáticas ou estudos observacionais relevantes.

Custos diretos: identificaram-se e quantificaram-se os custos diretos associados a cada estratégia de tratamento, incluindo custos da OHB, medicamentos, intercorrências, exames necessários e consultas médicas.

Desfechos clínicos e qualidade de vida: utilizamos medidas de qualidade de vida relacionadas à fibromialgia para atribuir utilidades aos diferentes estados de saúde em cada estratégia de tratamento. Esses dados foram obtidos por meio da aplicação do questionário QV SF-12 nos horizontes temporais estabelecidos

no protocolo do ensaio clínico (Mota Neto, 2023), a partir do ingresso do participante, para o cálculo do QALY (Gray, 2006; Ferreira, 2013; Santos, 2016).

4.6.3 Análise de custo-efetividade

Calcularam-se os custos totais e os desfechos em saúde, como QALYs, para cada estratégia de tratamento ao longo do horizonte temporal do estudo.

Calculou-se a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) a partir das diferenças de custos e de QALYs entre duas estratégias de tratamento.

Interpretou-se o RCEI em relação a um limiar de aceitabilidade (R\$ 50.000,00), geralmente definido com base na disposição a pagar por um ganho adicional de QALY.

4.6.4 Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade para avaliar a incerteza relacionada à estimativa de parâmetros consiste em três estágios: a) identificação dos parâmetros objeto de questionamento; b) escolha de uma faixa plausível de variância dos fatores relacionados à incerteza; e c) apresentação dos diferentes resultados decorrentes da variância dos parâmetros selecionados (Jain, 2011).

Neste estudo, foram realizadas análises de sensibilidade univariadas e determinísticas para explorar a incerteza nos resultados, variando os parâmetros de entrada e avaliando seu impacto sobre o custo-efetividade. Também foram consideradas análises de sensibilidade para avaliar a robustez dos resultados em relação a diferentes suposições e cenários alternativos.

A composição dos custos diretos no estudo de avaliação econômica da oxigenoterapia hiperbárica (OHB) no tratamento da fibromialgia foi realizada considerando os seguintes elementos:

1. OHB:
 - a. Os custos diretos relacionados à OHB incluíram o uso de equipamentos de oxigenoterapia, como câmaras hiperbáricas, equipamentos de monitoramento e suprimentos (oxigênio e energia elétrica) necessários à realização do procedimento.

- b. Os custos relacionados à administração da OHB, como a taxa de uso de câmara hiperbárica, o tempo de tratamento e a frequência de sessões, foram considerados.
 - c. Foram considerados os custos associados à preparação e à desinfecção dos equipamentos, bem como a manutenção e os reparos realizados no intervalo de 1 ano e ajustados para o período da coleta.
2. Tratamento padrão:
- a. Os custos diretos relacionados ao tratamento padrão incluíram medicamentos, consultas médicas e de outros profissionais de saúde, exames laboratoriais, terapias físicas e ocupacionais, psicoterapia e técnicas de relaxamento.
 - b. Os custos com medicamentos prescritos para FM foram considerados, incluindo analgésicos, antidepressivos, anticonvulsivantes, miorrelaxantes, medicamentos para o tratamento de dispepsia, diarreia e cefaleia, bem como benzodiazepínicos, indutores do sono e medicamentos estabilizadores de humor.
 - c. Foram considerados os custos com consultas médicas regulares (uma consulta/mês), fisioterapia (10 sessões/mês) e outros profissionais de saúde.

A composição dos custos diretos foi realizada por meio da coleta de dados em fontes diversas, como registros médicos das clínicas onde foram os participantes submetidos à intervenção, faturas ambulatoriais das clínicas de oxigenoterapia hiperbárica, gastos contabilizados para realização dos procedimentos, gastos com transporte realizado pelos pacientes, atendimentos médicos no setor de emergência se necessário, exames diagnósticos se necessários, tabelas de preços de medicamentos e de serviços de saúde privados e públicos e estudos publicados sobre o tema. É importante considerar os custos diretos específicos da realidade local do estudo, incluindo os preços e as tarifas aplicáveis à região de interesse.



Além disso, foram utilizadas metodologias padronizadas de mensuração e valoração dos custos, como o enquadramento dos custos em diferentes categorias (medicamentos, consultas, exames, terapias etc.) e a utilização de fontes de dados confiáveis para estimar os valores monetários dos recursos utilizados. A composição detalhada dos custos diretos por técnica de microcusteio foi essencial para uma análise precisa dos custos associados à OHB e ao tratamento padrão, permitindo a comparação adequada dos custos e a avaliação da relação custo-efetividade entre as estratégias de tratamento na fibromialgia.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 PRIMEIRA ETAPA

O protocolo de pesquisa adotado para a realização do ensaio clínico randomizado foi publicado em 2022 (1ª publicação derivada da tese) no periódico científico BMJ Open (ISSN: 2044-6055), com fator de impacto de 2,3 e citações de 4,5, sendo considerado Qualis A1 na Medicina 1 pela CAPES.

BMJ Open Protocol of HOTFy: randomised clinical trial to hyperbaric oxygen therapy in fibromyalgia

José Mota Neto ^{1,2} Adriano Fernando Mendes Jr. ^{2,3}
Anita Fernanda Magalhães Martins,⁴ Aline Teixeira de Landa,⁵
Rafael de Oliveira Fraga,⁵ Viviane Angelina de Souza,^{4,5}
Nádia Rezende Barbosa Raposo^{1,4}

To cite: Mota Neto J, Mendes Jr. AF, Martins AFM, *et al.* Protocol of HOTFy: randomised clinical trial to hyperbaric oxygen therapy in fibromyalgia. *BMJ Open* 2023;13:e069153. doi:10.1136/bmjopen-2022-069153

► Prepublication history and additional supplemental material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-069153>).

Received 14 October 2022
Accepted 19 December 2022



© Author(s) (or their employer(s)) 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr. José Mota Neto;
jose.jmota@ebserh.gov.br

ABSTRACT

Introduction Fibromyalgia is a polysymptomatic syndrome with a prevalence between 0.2% and 13% of the population and causes work disabilities in approximately half of affected patients. Several treatments to fibromyalgia have been proposed with partial improvement. This study aims to evaluate the efficacy of hyperbaric oxygen therapy and when it should be introduced to fibromyalgia.

Methods and analysis This is a protocol for an open-label, crossover, randomised clinical trial comparing treatment with hyperbaric oxygen therapy and standardised treatment to fibromyalgia. In the proposed study, 56 individuals with fibromyalgia will be randomised in a 1:1 ratio into a single, fixed, random block, in which one group will receive hyperbaric oxygen therapy and another will receive standard treatment. Subsequently, the groups will be crossed. Participants will be evaluated at baseline, eight and 16 weeks based on functional impairment assessed with the Fibromyalgia Impact Questionnaire—Brazilian Portuguese version, psychopathological symptoms questionnaire and short-form quality of life questionnaire. The improvement of symptoms concerning the moment of therapy used will be compared between groups. For sample size calculation, a moderate effect size, 80% power and 95% CI will be estimated, in a total of 46 patients. Considering a dropout of 20%, 56 patients should be recruited.

Ethics and dissemination The study was approved by the Universidade Federal de Juiz de Fora Teaching Hospital ethics committee and assigned the number 53058421.9.0000.5133 (version 3). The results will be disseminated via publications in peer-reviewed journals and presentations in medical meetings.

Trial registration number RBR-6prps8g/UTN U1111-1278-3224.

INTRODUCTION

Fibromyalgia (FM) is a polysymptomatic syndrome that consists of diffuse chronic pain, fatigue, sleep disturbances and autonomic disturbances, cognitive dysfunction, hypersensitivity to stimuli, somatic symptoms and psychiatric disorders.¹ The prevalence of FM in the general population is distinct

STRENGTHS AND LIMITATIONS OF THIS STUDY

- ⇒ Analysis of treatment in the same group and between treatment and no treatment in different groups.
- ⇒ Assess the impact of hyperbaric oxygen therapy on the quality of life of fibromyalgia patients.
- ⇒ Sample size was previously statistically calculated.
- ⇒ The protocol was previously published, minimising publication bias.
- ⇒ Due to the long-term nature of the treatment (40 sessions), participants may be lost to follow-up.

in each country² and affects between 0.2% and 13% of the population and causes work disability in approximately half of affected patients.^{3,4}

Due to the absence of accurate diagnostic tools and adequate biomarkers, a diagnosis based on constantly evolving clinical criteria remains the best option.¹ Treatment and prevention constitute knowledge gaps and move towards multimodal therapies.^{5–12} According to the American College of Rheumatology, generalised bilateral pain above and below the waist for at least 3 months or 11 tender points are diagnostic criteria for FM.^{13–15}

Several factors are related to the results of the treatment of FM, such as genetic predisposition, personal experiences of pain, emotional-cognitive factors, mind-body relationships and psychological capacity to deal with stress. According to the European Alliance of Rheumatology Associations, the ideal treatment of FM must contain at least four pillars and may also use new adjuvant modalities.¹ It should begin with a pharmacotherapeutic modality with antidepressants, anticonvulsants, analgesics and adjuvant non-pharmacological measures, such as patient education about the disease, regular physical activity at least three times per week,



psychotherapy modalities, such as relaxation techniques, hypnosis and cognitive-behavioural therapy. With respect to adjuvant treatment modalities, positive results have been observed with the use of medical cannabis, low laser therapy, nature activity therapies, transcutaneous electrical nerve stimulation, acupuncture and hyperbaric oxygen therapy (HOT).^{6 8 9 16}

The HOT treatment modality involves patients breathing nearly 100% oxygen while inside a closed chamber in which the pressure is two to three times higher than the atmospheric pressure at sea level.^{12 17 18} HOT has led to promising results in preclinical models of nociceptive, inflammatory, and neuropathic pain and clinical benefits in the treatment of chronic pain, stroke sequelae, traumatic brain injury, spinal cord trauma and autism.^{16 17 19} HOT may play a role in modulating the inflammatory response after tissue injury, resulting in a decrease in the nociceptive response by 80%–95% for up to 90 min after exposure to HOT. However, the antinociceptive effect of HOT in preclinical models appear to be unrelated to oxidative stress.²⁰ Randomised clinical trials on HOT for FM have shown reduction of pain, number of tender points, improvement of functional and neuropsychiatric questionnaires and quality of life.¹⁶

Several protocols for the treatment of FM with HOT have been applied with different pressure values, total number of sessions and time to begin the therapy.¹⁶ Although the effectiveness of HOT has already been evaluated in other studies, doubts remain about the ideal time to introduce the technology and about the consistency of the results. This study aims to evaluate the efficacy of HOT and when it should be introduced for FM.

MATERIALS AND METHODS

Study design and settings

This protocol was written according to the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials guidelines.²¹ This work uses a randomised, cross-over primary study protocol to conduct a clinical trial

comparing treatment with hyperbaric oxygen and standardised treatment at a single research centre in the rheumatology department of a tertiary teaching hospital.

Recruitment

All participants will be referred from the Teaching Hospital Rheumatology outpatient clinic, after being diagnosed with FM according to the American College of Rheumatology diagnostic criteria^{13–15} and enrol in the study according to the inclusion and exclusion criteria identified by a rheumatologist (figure 1). After being considered eligible as a participant, the patient will be informed verbally about the study and its objectives. Those who consent to participate will be offered the consent form (online supplemental appendix I); they will then be asked to sign the consent form, and a registration number will be accepted for the participant.

Inclusion and exclusion criteria

Patients will be included if they meet the following criteria: adults aged between ≥ 18 years and ≤ 70 years; diagnosis of FM at least 2 years before inclusion based on one of two criteria—bilateral symptoms of generalised pain occurring above and below the waist for at least 3 months without another somatic disorder that warrants the symptoms and/or the presence of at least 11 of the 18 tender points.^{13–15} The exclusion criteria included the following: HOT contraindications (pregnancy, use of bleomycin, cisplatin, disulfiram and doxorubicin, middle ear surgery, untreated pneumothorax or pneumomediastinum, claustrophobia)²²; associated autoimmune rheumatologic disease (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, scleroderma and others) to avoid interference in the primary outcome due to the autoimmune disease and inability to sign the consent form.

Withdraw from the study

The participants who wish to withdraw from the study before the completion of 32 sessions and/or interrupt the treatment for more than five consecutive sessions will

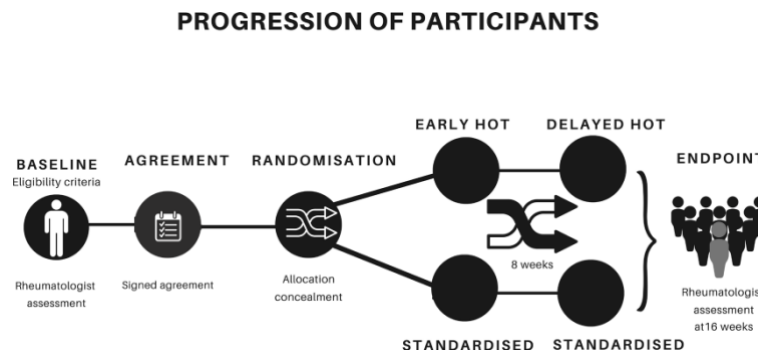


Figure 1 Participant progression flow chart. HOT, hyperbaric oxygen therapy.



be able to continue their assistance treatment without interruption at the rheumatology outpatient clinic and without prejudice to the usual recommended treatment, according to the orientation of the preparticipation recommendations.

Randomisation

All patients who give written consent to participate and meet the eligibility criteria, as assessed by a rheumatologist, will be randomised in a 1:1 ratio. Each participant will receive a number in sequential order. The randomisation sequence will be generated using computer software (randomizer.org). Participants will be allocated with equal probability to the intervention and will be randomised into a single, fixed, random block. The list will be prepared by an individual not belonging to the research group based in the musculoskeletal unit of the university hospital. This individual will prepare a sequence of opaque envelopes identified with the participant's registration number, containing only one intervention to be performed, according to the computer-generated sequence. In the participant researcher's allocation request, that independent individual will access the envelope and disclose its contents.

Blinding

Clinical findings will be assessed by a rheumatologist evaluator blinded to treatment allocation. Due to the nature of the intervention, evaluators, data collectors and care providers will be blinded.

Intervention

The participants will receive daily HOT sessions five times per week, totalling between 32 and 40 procedures at the end of the protocol. Each treatment will consist of 90 min of oxygen therapy with an inspired fraction of medicinal oxygen (purity >99%)²³ at 2.3 ATA (absolute atmospheres) of pressure in individualised hyperbaric equipment registered according to ECO BAR 800 (serial number: E4-034, manufactured in April 2015 and ECO BAR 800, serial number: E4-033, manufactured in November 2014). Each chamber will be up to date on maintenance.

The standard treatment will be offered by a rheumatologist and will consist of simultaneous patient education, physical activity and pharmacological treatment (antidepressants, anticonvulsants, analgesics and myorelaxants).¹ Both groups will complete the functional impairment questionnaire assessed with the Visual Analogue Scale (VAS),²⁴ Fibromyalgia Impact Questionnaire-Brazilian Portuguese version (FIQR-Br),²⁵ Psychopathological Symptoms Questionnaire (EAS-40)²⁶ and 12-Item Short-Form Quality of Life Questionnaire (SF-12)²⁷ initially after randomisation. Consecutively, they will receive the same HOT protocol at different times. The early group will receive 40 sessions of HOT for 8 weeks and will be reassessed by the same rheumatologist and applied the same baseline questionnaires and will be crossed over

to the standardised group, which will receive the standardised treatment alone now. The standardised group will now be crossed over to the delayed group will receive HOT for 8 weeks according to the same protocol and will be reassessed at 16 weeks by the same rheumatologist and the same baseline questionnaires will be applied (figure 2).

Follow-up

Enrolled patients will undergo assessments by a blinded rheumatologist at baseline, 8 weeks and 16 weeks (figure 2). In addition, during the baseline, 8-week and 16-week appointments, they will be subjected to additional pain assessment with the VAS,²⁴ functional evaluation using the FIQR-Br,²⁵ psychopathological evaluation using the EAS-40²⁶ and the SF-12 quality of life questionnaire.²⁷

Risks and modifications

The risks described in the literature in decreasing order of frequency will be considered those related to the treatment with HOT: hypoglycaemia in diabetic patients, barotraumas, central nervous system intoxication by oxygen (convulsive seizures), pulmonary toxicity related to a long time of exposure to oxygen, temporary changes in eye refraction and acceleration of the lens opacification process.^{28–33} Before each HOT session, medical and nursing evaluations specialised in hyperbaric medicine will be carried out as risk reduction and control measures. The patient will be asked about possible side effects and situations that could trigger them, which will be recorded in a form preestablished by qualified professionals in hyperbaric medicine who will perform the treatment.

Adherence

Daily reminders are performed by the hyperbaric medicine team for adherence purposes and with the following approach: education on the importance of following study guidelines for treatment adherence; instructions on equalisation manoeuvres and their effects; guidelines in the first session on adverse effects and how to identify them; notification of exclusion from the study if there are more than five consecutive days of absence of treatment; importance of notifying the hyperbaric medicine team quickly about possible adverse effects reported in the informed consent; instruction on the flowchart of care in case of interferences in the first care of the hyperbaric medicine team.

Concomitant care

The use of antibiotic, hormonal and non-hormonal anti-inflammatory drugs for less than 10 days due to adverse effects should not be considered as a covariate, as well as the use of topical drugs in the ear, for example.

Concomitant drugs or therapies that will be considered prohibited will be potent analgesic drugs that are introduced during the research without justification or prior evaluation by the rheumatology medical team or other treatment methodology that was not introduced before randomisation such as hypnotherapy.



be used only for this research and will not be exchanged with other institutions.

Data access and dissemination

The study protocol will be available on request. Study data will be collected for academic and non-commercial use, and any participant will have access to their data per their request. The researchers involved in the study will have access to the summary data of the research at the end, and they will be able to publish the study and present it at a scientific event. To ensure confidentiality, data dispersed to project team members will be masked from any information identifying the participants. This work will be disseminated by the publication of peer-reviewed manuscripts, presentation in abstract form at national and international scientific meetings and data sharing with other investigators.

Patient and public involvement

Patients participating in the study will not be involved in the development of this protocol. The results of the study will be made available to patients on request.

Sample size

The software G*Power V.3.1³⁴ was used to calculate the sample size. The study by Efrati *et al*¹⁶ guided the calculation when considering the hypothesis for a clinical improvement of the somatic and neuropsychiatric symptoms of FM, associated with a moderate effect size ($f=0.25$)³⁵; the correlation between measurements ($r=0.30$), correction for non-sphericity ($\epsilon=1.0$), 80% power and 95% CI were also included in the calculation. Ultimately, a total of 46 patients will be required. Considering a lost to follow-up ('drop-out') of 20%, 56 patients should be recruited, with 28 patients in each group.

Statistical analysis

Descriptive statistics will be expressed as the mean \pm SD (continuous data) or numbers and percentages (categorical data). Data will be analysed with the SPSS software (V.24.0, IBM). To test differences between groups (early vs delayed), a 2 \times 3 analysis of variance of repeated measures will be performed based on a crossover design with a sequence effect. Post hoc comparisons will be performed with unpaired *t* tests for intergroup comparisons and paired *t*-tests for intragroup comparisons. The significance level adopted will be 5% ($p<0.05$).³⁵

DISCUSSION

The presented protocol intends to study the adjuvant effect of HOT in patients with FM. The hypotheses about the pathogenic mechanism of FM lead to the multifactorial comprehension of the disease and still has points to clarify; but data show that genetic factors, stressful events, peripheral (inflammatory) and central (cognitive-emotional) mechanisms are associated with neuromorphological and nociplastic changes, leading to pain misperception.¹

The multimodal treatment has been rapidly growing as the ideal option for FM.⁹ In this strategy, the combination of pharmacological and non-pharmacological treatment strategies, such as education in pain neuroscience, physical activity, psychological support, physical therapy techniques and nature exposure, offers option that may improve the adherence of the treatment. In this sense, the introduction of other adjuvant therapeutic modality as oxygen therapy improves the effectiveness.

HOT consists of a treatment modality with a low risk of complications and few contraindications^{28 31} that can greatly reduce the pain symptoms of FM patients, due to its immunomodulatory action on several cells of the immune system and by acting on the inflammatory pathways of different tissues. Furthermore, the role of HOT in inducing neuroplasticity in FM patients was endorsed by studies showing clinical and brain functionality improvement through single photon emission CT.^{16 18 19}

The strengths of this study are the possibility of evaluating the best time to apply HOT based on functional and neuropsychiatric scores, in addition to ratifying the effectiveness of the method as an adjuvant treatment for FM at Brazilian population. The risk of losing participants due to the long period of the intervention and the moderate power of the sample size ratio for the primary outcome should be mentioned as limitations. The study may generate new hypotheses for the application of HOT in FM and its effects on neuroplasticity and the modulation of the inflammatory process.

Author affiliations

¹Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde (NUPICS), Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil

²Serviço de Ortopedia e Traumatologia, Universidade Federal de Juiz de Fora Hospital Universitário, Juiz de Fora, Brazil

³Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil

⁴Programa de Pós Graduação em Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil

⁵Departamento de Reumatologia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil

Contributors JdMN was the main researcher involved in the study concept and design, data collection and drafting of the manuscript. VAdS, AFM, AFMM, ATdL, RdOF and NRBR initiated the study design. ATdL, RdOF, VAdS and AFMM will take part in the implementation and data collection. JdMN, VAdS, AFM, AFMM and NRBR provided statistical insights into the clinical trial design. VAdS, AFM, AFMM, ATdL, RdOF and NRBR will perform primary statistical analysis. All authors contributed to the refinement of the study protocol and approved the final manuscript.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient and public involvement Patients and/or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research.

Patient consent for publication Not applicable.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been



peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iDs

José Mota Neto <http://orcid.org/0000-0003-2919-0971>

Adriano Fernando Mendes Jr. <http://orcid.org/0000-0003-1877-8155>

REFERENCES

- Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, et al. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:645–60.
- Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2017;37:1527–39.
- Henriksson CM, Liedberg GM, Gerde B. Women with fibromyalgia: work and rehabilitation. *Disabil Rehabil* 2005;27:685–94.
- Alberti F, Blatt C, Pilger D. Direct and indirect costs of fibromyalgia: a scoping review. *J Bras Econ Saúde* 2021;13:338–44.
- Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, et al. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011279.
- Khurshid H, Qureshi IA, Jahan N, et al. A systematic review of fibromyalgia and recent advancements in treatment: is medicinal cannabis a new hope? *Cureus* 2021;13:e1733.
- Farag HM, Yunusa I, Goswami H, et al. Comparison of amitriptyline and US food and drug Administration-approved treatments for fibromyalgia: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022;5:2212939.
- Yeh S-W, Hong C-H, Shih M-C, et al. Low-level laser therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 2019;22:241–54.
- Serrat M, Almirall M, Musté M, et al. Effectiveness of a multicomponent treatment for fibromyalgia based on pain neuroscience education, exercise therapy, psychological support, and nature exposure (NAT-FM): a pragmatic randomized controlled trial. *J Clin Med* 2020;9:3348.
- Udina-Cortés C, Fernández-Carnero J, Romano AA, et al. Effects of neuro-adaptive electrostimulation therapy on pain and disability in fibromyalgia: a prospective, randomized, double-blind study. *Medicine* 2020;99:e23785.
- Larsson A, Palstam A, Löfgren M, et al. Resistance exercise improves muscle strength, health status and pain intensity in fibromyalgia—a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2015;17:161.
- Atzeni F, Casale R, Alciati A, et al. Hyperbaric oxygen treatment of fibromyalgia: a prospective observational clinical study. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37 Suppl 116:63–9.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160–72.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, et al. The American college of rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 2010;62:600–10.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, et al. 2016 revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:319–29.
- Efrati S, Golan H, Bechor Y, et al. Hyperbaric oxygen therapy can diminish fibromyalgia syndrome—prospective clinical trial. *PLoS One* 2015;10:e0127012.
- Yildiz S, Kiralp MZ, Akin A, et al. A new treatment modality for fibromyalgia syndrome: hyperbaric oxygen therapy. *J Int Med Res* 2004;32:263–7.
- Atzeni F, Masala IF, Cirillo M, et al. Hyperbaric oxygen therapy in fibromyalgia and the diseases involving the central nervous system. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38 Suppl 123:94–8.
- Efrati S, Fishlev G, Bechor Y, et al. Hyperbaric oxygen induces late neuroplasticity in post stroke patients—randomized, prospective trial. *PLoS One* 2013;8:e53716.
- Liu S, Shirachi DY, Quock RM. The acute antinociceptive effect of hyperbaric oxygen is not accompanied by an increase in markers of oxidative stress. *Life Sci* 2014;98:44–8.
- Chan A-W, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* 2013;346:e7586.
- Kindwall EP, Whelan HT. Contraindications and side effects to hyperbaric oxygen treatment. In: Joiner J, ed. *Hyperbaric medicine practice*. 3a. Flagstaff: Best Publishing Company, 2008: 273–88.
- Associação Brasileira de Normas Técnicas. *Pressure vessel for human occupancy (PVHO) for therapeutic purposes – minimum requirements for manufacturing, installation, and operation*. ABNT NBR 15949. Rio de Janeiro, 2011: 1–18.
- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, et al. Measures of adult pain: visual analog scale for pain (VAS pain), numeric rating scale for pain (NRS pain), McGill pain questionnaire (MPQ), short-form McGill pain questionnaire (SF-MPQ), chronic pain grade scale (CpGs), short form-36 bodily pain scale (SF-36 BPs), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (ICOAP). *Arthritis Care Res* 2011;63 Suppl 11:240–52.
- Lupi JB, Carvalho de Abreu DC, Ferreira MC, et al. Brazilian portuguese version of the revised fibromyalgia impact questionnaire (FIQR-B): cross-cultural validation, reliability, and construct and structural validation. *Disabil Rehabil* 2017;39:1650–63.
- Yoshida EMP, Silva FCS. Escala de Avaliação de Sintomas-40 (EAS-40): validade E precisão em amostra não-clínica Validade E precisão da EAS-40. *Rev ABRAPPE* 2007;2:89–9.
- Damásio BF, Andrade TF, Koller SH. Psychometric properties of the Brazilian 12-item short-form health survey version 2 (SF-12v2). *Paidéia* 2015;25:29–37.
- Plafki C, Peters P, Almeling M, et al. Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Aviat Space Environ Med* 2000;71:119–24.
- Hadanny A, Meir O, Bechor Y, et al. Seizures during hyperbaric oxygen therapy: retrospective analysis of 62 614 treatment sessions. *Undersea Hyperb Med* 2016;43:21–8.
- Al-Waili NS, Butler GJ, Beale J, et al. Influences of hyperbaric oxygen on blood pressure, heart rate and blood glucose levels in patients with diabetes mellitus and hypertension. *Arch Med Res* 2006;37:991–7.
- Stevens SL, Narr AJ, Claus PL, et al. The incidence of hypoglycemia during HbO2 therapy: a retrospective review. *Undersea Hyperb Med* 2015;42:191–6.
- Hadanny A, Zubari T, Tamir-Adler L, et al. Hyperbaric oxygen therapy effects on pulmonary functions: a prospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2019;19:148.
- McMonnies CW. Hyperbaric oxygen therapy and the possibility of ocular complications or contraindications. *Clin Exp Optom* 2015;98:122–5.
- Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, et al. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007;39:175–91.
- Cohen J. A power primer. *Psychol Bull* 1992;112:155–9.

5.2 SEGUNDA ETAPA

Em outubro de 2025, foi submetido ao periódico científico BMJ Open (ISSN: 2044-6055), com fator de impacto de 2,3 e citações de 4,5, sendo classificado como Qualis A1 na Medicina 1 pela CAPES, o manuscrito correspondente ao ensaio clínico randomizado, contendo a análise e a discussão dos resultados, intitulado **“HOTFy: randomised clinical trial for hyperbaric oxygen therapy in fibromyalgia”**, que encontra-se em fase de revisão por pares

5.3 TERCEIRA ETAPA

Em dezembro de 2025, foi submetido ao periódico científico BMJ Open (ISSN: 2044-6055), com fator de impacto de 2,3 e citações de 4,5, sendo considerado Qualis A1 na Medicina 1 pela CAPES o manuscrito referente ao estudo de análise econômica em saúde, com avaliação de custo-efetividade, intitulado “**Cost-effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for fibromyalgia based on real-world spending: Evidence from the HOTFy randomised clinical trial**”, encontrando-se atualmente em processo de revisão por pares.

6 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Os resultados deste ensaio clínico randomizado indicam que a OHB, quando associada ao tratamento padrão, promoveu melhora estatisticamente e clinicamente significativa nos desfechos relacionados à dor, à funcionalidade, aos sintomas somáticos e ao impacto global da fibromialgia, especialmente quando aplicada precocemente. O tamanho do efeito observado sugere relevância clínica robusta, compatível com uma intervenção adjuvante capaz de modificar significativamente o curso dos sintomas da doença.

Do ponto de vista mecanicístico, os achados reforçam a plausibilidade biológica da OHB como intervenção capaz de modular processos inflamatórios e neuroinflamatórios, influenciando vias relacionadas ao estresse oxidativo, à angiogênese e à neuroplasticidade, aspectos centrais na fisiopatologia contemporânea da fibromialgia. Assim, os resultados observados não apenas corroboram evidências prévias da literatura, como também ampliam o entendimento sobre o potencial terapêutico da OHB nesse contexto clínico específico.

Adicionalmente, a incorporação da análise econômica em saúde constitui um diferencial relevante desta tese. A avaliação de custo-efetividade, baseada em dados primários do ensaio clínico e em parâmetros consolidados da literatura e de fontes eletrônicas de custos do governo, permitiu uma análise mais abrangente da viabilidade da OHB como tecnologia em saúde. A utilização de desfechos de utilidade, como os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), e a modelagem por árvore decisória ofereceram subsídios objetivos para a tomada de decisão em níveis clínicos, gerenciais e de políticas públicas.

Apesar dos resultados promissores, algumas limitações inerentes ao desenho do estudo e ao tamanho amostral reforçam a necessidade de novas investigações. Futuramente, estudos multicêntricos, com maior número de participantes e maior diversidade populacional, são fundamentais para ampliar a validade externa dos achados e confirmar a magnitude dos benefícios observados, além de maiores horizontes temporais, que permitem avaliar a

sustentabilidade dos efeitos clínicos, o que poderia modificar o curso natural da doença com protocolos de manutenção dos efeitos terapêuticos.

Do ponto de vista da avaliação de tecnologias em saúde, recomenda-se a realização de modelos econômicos mais complexos, como simulações de Markov ou de eventos discretos, capazes de incorporar a recorrência de sintomas, a adesão ao tratamento e diferentes cenários assistenciais. A comparação da OHB com outras modalidades não farmacológicas emergentes também constitui uma linha de pesquisa relevante.

Por fim, esta tese contribui de maneira original para o campo da fibromialgia ao integrar evidências clínicas e econômicas, posicionando a oxigenoterapia hiperbárica como uma estratégia adjuvante eficaz e custo-efetiva no contexto de um modelo de cuidado multimodal. Os achados apresentados fornecem base científica consistente para futuras discussões sobre a incorporação dessa tecnologia em protocolos assistenciais e em sistemas de saúde, respeitando-se critérios de efetividade, segurança e racionalidade econômica.

REFERÊNCIAS

- ABLIN, J. N. *et al.* Hyperbaric oxygen therapy compared to pharmacological intervention in fibromyalgia patients following traumatic brain injury: A randomized, controlled trial. **PloS One**, v. 18, n. 3, e0282406, 2023.
- AL-WAILI, N. S. *et al.* Influences of Hyperbaric Oxygen on Blood Pressure, Heart Rate, and Blood Glucose Levels in Patients with Diabetes Mellitus and Hypertension. **Arch Med Res**, v. 37, n. 8, p. 991–7, 2006.
- ALBERTI, F. F. *et al.* Comparative efficacy of amitriptyline, duloxetine and pregabalin for treating fibromyalgia in adults: an overview with network meta-analysis. **Clin Rheumatol**, v.41, n. 7, p.1965-78, 2022.
- ALBERTI, F. F.; BLATT, C.; PILGER, D. Direct and indirect costs of fibromyalgia: a scoping review. **J Bras Econ Saúde**, v. 13, p. 338–44, 2021.
- ANDERSON, R. Systematic reviews of economics evaluation: utility or futility? **Health Econ**, v. 19, n. 3, p. 350-64, 2010.
- ANDRADE, C. P. *et al.* Effects of aquatic training and detraining on women with fibromyalgia: controlled randomized clinical trial. **Eur J Phys Rehabil Med**, v. 55, n. 1, p. 79-88, 2019.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ABNT NBR 15949**: Vaso de pressão para ocupação humana (VPOH) para fins terapêuticos - Requisitos para fabricação, instalação e operação. Rio de Janeiro. ABNT, 2022.
- ATZENI, F. *et al.* Hyperbaric oxygen therapy in fibromyalgia and the diseases involving the central nervous system. **Clin Exp Rheumatol**, v. 38, p. 94–8, 2020. Suppl 123.
- ATZENI, F. *et al.* Hyperbaric oxygen treatment of fibromyalgia: a prospective observational clinical study. **Clin Exp Rheumatol**, v. 37, (Suppl 116), p. 63–9, 2019. Suppl 116.
- BALESTRA, C. *et al.* Varying oxygen partial pressure elicits blood-borne microparticles expressing different cell-specific proteins—toward a targeted use of oxygen? **Int J Mol Sci**, v. 23, n. 14, p. 7888, 2022.
- BANFI, G. *et al.* T Cell Subpopulations in the Physiopathology of Fibromyalgia: Evidence and Perspectives. **Int J Mol Sci**, v. 21, p. 1186-98, 2020.
- BAZZICHI, L. *et al.* ATP, calcium, and magnesium levels in platelets of patients with primary fibromyalgia. **Clinical Biochemistry**, v. 41 ,41, p. 1084-1090, 2008.
- BENNETT, R.M. *et al.* The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties. **Arthritis Res Ther**, v. 11, n. 4, p. R120, 2009.

BENNETT, R.M. Fibrositis: misnomer for a common rheumatic disorder. **West J Med**, v.134, p.405-13,1981.

BERNARDY, K. *et al.* Efficacy, acceptability, and safety of Internet-delivered psychological therapies for fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Eur J Pain**, v. 1, p. 3-14, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica**. *Ministério da Saúde*, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. 2ª edição. Brasília (DF): editora MS – OS 2014/0583 Ministério da Saúde, 2014. p. 1-132. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br>. Editora MS – OS 2014/0583.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: Recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no sus**. 1ª edição. Brasília (DF): editora MS – OS 2014/0583, 2022. p. 1-112. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br>.

BRAVO, C. *et al.* Effectiveness of movement and body awareness therapies in patients with fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. **Eur J Phys Rehabil Med**, v. 55, n. 5, p. 646-57, 2019.

BRAVO, C. *et al.* Basic Body Awareness Therapy in patients suffering from fibromyalgia: A randomized clinical trial. **Physiother Theory Pract**, v. 35, n.10, p. 919-29, 2019.

BRIETZKE, A.P. *et al.* Treatment effect with extended home-based transcranial direct current stimulation over dorsolateral prefrontal cortex in fibromyalgia: a proof-of-concept sham-randomized clinical study. **J Pain**. v. 21, n.1-2, p. 212-24, 2020.

CASALE, R. *et al.* Neuromuscular efficiency in fibromyalgia is improved by hyperbaric oxygen therapy: looking inside muscles by means of surface electromyography. **Clin Exp Rheumatol**, v. 37, n. 1, p. 75-80, 2019. Suppl 116.

CLAUW, D. *et al.* Is fibromyalgia an autoimmune disorder? **Autoimmun Rev**, v.23, n.1, e103424, 2024.

CHEN, X. *et al.* Efficacy and safety of hyperbaric oxygen therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**, v. 13, e062322, 2023.

CHENG, C. A. *et al.* Effectiveness of Tai Chi on fibromyalgia patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Complement Ther Med**, v. 46, p. 1-8, 2019.

COHEN, J. A power primer. **Psychol Bull**, v. 112, p. 155–9, 1992.

COUTO, N. *et al.* Effect of different types of exercise in adult subjects with fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. **Sci Rep**. v.12, n.1, p.10391, 2022.

- CURTIS, K. *et al.* Evaluation of a Hyperbaric Oxygen Therapy Intervention in Individuals with Fibromyalgia. **Pain Med**, v. 22(6), p. 1324–1332, 2021.
- DAMÁSIO, B. F.; ANDRADE, T.F.; KOLLER, S.H. Psychometric properties of the Brazilian 12-Item short-form health survey version 2 (SF-12v2). **Paidéia**, v. 25, p. 29–37, 2015.
- DAILEY, D. L. *et al.* Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Reduces Movement-Evoked Pain and Fatigue: A Randomized Controlled Trial. **Arthritis Rheumatol**, v. 72, n. 5, p. 824-36, 2020.
- DEITOS, A. *et al.* Novel Insights of Effects of Pregabalin on Neural Mechanisms of Intracortical Disinhibition in Physiopathology of Fibromyalgia: An Explanatory, Randomized, Double-Blind Crossover Study. **Front Hum Neurosci**, v. 12, p. 406, 2018.
- De WOLDE, S.D. *et al.* The effect of hyperbaric oxygen therapy on markers of oxidative stress and the immune response in healthy volunteers. **Front Physiol**, v. 13, e826163, 2022
- DIAS, P.C. *et al.* Hyperbaric Oxygen therapy effects on bone regeneration in Type 1 diabetes mellitus in rats. **Connect Tissue Res**, v. 59, n. 6, p. 574-580, 2018.
- D'ONGHIA, M. *et al.* The economic burden of fibromyalgia: A systematic literature review. **Semin Arthritis Rheum**, v. 56, e56, e152060, 2022.
- DOUBILET, P. *et al.* Probabilistic sensitivity analysis using Monte Carlo simulation. **Med Decis Making**, v. 5, n. 2, p. 155-177, 1985.
- EDEJER, T. T. *et al.* (Ed.). **Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis**. Geneva: World Health Organization, 2003.
- EFRATI, S. *et al.* Hyperbaric Oxygen Induces Late Neuroplasticity in Post-Stroke Patients - Randomized, Prospective Trial. **PLoS One**, v. 8, n. 1, e53716, 2013.
- EFRATI, S. *et al.* Hyperbaric oxygen therapy can diminish fibromyalgia syndrome--prospective clinical trial. **PLoS One**, v. 10, e0127012, 2015.
- EGLOFF, N. *et al.* Implications of proposed fibromyalgia criteria across other functional pain syndromes. **Scand J Rheumatol**, v. 44, p. 416-24, 2015.
- ERÖKSÜZ, R. *et al.* Comparison of intermittent and consecutive balneological outpatient treatment (hydrotherapy and peloidotherapy) in fibromyalgia syndrome: a randomized, single-blind, pilot study. **Int J Biometeorol**, v. 64, n. 3, p. 513-20, 2020.
- FARAG, H. *et al.* Comparison of amitriptyline and US Food and Drug Administration-approved treatments for fibromyalgia: a systematic review and network meta-analysis. **JAMA Netw Open**, v. 5, e2212939, 2022.
- FAUL, F. *et al.* G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. **Behav Res Methods**, v. 39, p. 175–91, 2007.

- FERREIRA, P.L.; FERREIRA, L.N.; PEREIRA, L.N. Contributos para a Validação da Versão Portuguesa do EQ-5D [Contribution for the validation of the Portuguese version of EQ-5D]. **Acta Med Port**, v. 26, n. 6, p. 664-75, 2013.
- FONSECA, A. C. S. *et al.* Effects of aquatic physiotherapy or health education program in women with fibromyalgia: a randomized clinical trial. **Physiother Theory Pract**, v. 37, n. 5, p. 620-32, 2021.
- FOSEN, K. M.; THOM, S. R. Hyperbaric Oxygen, Vasculogenic Stem Cells, and Wound Healing. **Antioxid Redox Signal**, v. 21, n. 11, p. 1634-47, 2014.
- FRATANTONIO, D. *et al.* Increasing Oxygen Partial Pressures Induce a Distinct Transcriptional Response in Human PBMC: A Pilot Study on the "Normobaric Oxygen Paradox". **Int J Mol Sci**, v. 22, n.1, p. 458-70, 2021.
- FREIRES, B. S. *et al.* Atualizações sobre a comercialização de medicamentos contendo substâncias isoladas da cannabis sativa no Brasil. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 5, e20012541748, 2023.
- GARRIDO-ARDILA, E. M. *et al.* Effectiveness of acupuncture vs. core stability training in balance and functional capacity of women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. **Clin Rehabil**, v. 34, n. 5, p. 630-45, 2020.
- GENEEN, L. J. *et al.* Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. **Cochrane Database Syst Rev**, v.4, n. 4, art. CD011279, 2017.
- GERDLE, B. *et al.* Prevalence of widespread pain and associations with work status: a population study. **BMC Musculoskelet Disord**, v. 15, p. 9-102, 2008.
- GILMORE, T. D. The Rel/NF-kB signal transduction pathway: introduction. **Oncogene**, v. 18, p. 6842-44, 1999.
- GOLD, M. R. *et al.* **Cost-effectiveness in health and medicine**. New York: Oxford University Press, 1996.
- GRAY, A.; RIVERO-ARIAS, O.; CLARKE, P. Estimating the association between SF-12 responses and EQ-5D utility values by response mapping. **Medical Decision Making**, v. 26, n. 1, p. 18-29, 2006.
- GUEDES, R. A. P.; GUEDES, V. M. P.; CHAOUBAH, A. Custo-efetividade no glaucoma. Conceitos, resultados e perspectiva atual. **Rev Bras Oftalmol**, v 75, n 4, p. 336-41, 2016.
- HADANNY, A. *et al.* Seizures during hyperbaric oxygen therapy: retrospective analysis of 62,614 treatment sessions seizures. **UHM**, v. 43, n. 1, p. 21-8, 2016.
- HADANNY, A. *et al.* Hyperbaric oxygen therapy can induce neuroplasticity and significant clinical improvement in patients suffering from fibromyalgia with a history of childhood sexual abuse-randomized controlled trial. **Front Psychol**, v. 9, a. 2495, 2018.
- HADANNY, A. *et al.* Hyperbaric oxygen therapy effects on pulmonary functions: A prospective cohort study. **BMC Pulm Med**, v.19, n.1, p. 148, 2019.

- HAHN, G. F.; OLIVEIRA, J. R.; BOCK, P. M. The role of factor 2 erythroid nuclear factor 2 (Nrf2) in diabetes mellitus. **Clin Biomed Res**, v. 37, n. 3, p. 203-213, 2017.
- HARRIS, R. E. *et al.* Decreased central μ opioid receptor availability in fibromyalgia. **J. Neurosci**, v. 27, p. 10000-06, 2007.
- HAUGMARK, T. *et al.* Mindfulness- and acceptance-based interventions for patients with fibromyalgia - A systematic review and meta-analyses. **PLoS One**, v. 14, n. 9, e0221897, 2019.
- HÄUSER, W. *et al.* Fibromyalgia. **Nat Rev Dis Primers**, v. 1, p. 15022, 2015.
- HÄUSER, W. *et al.* 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 (Hoboken)**, v.73, n. 5, p. 617-25, 2021.
- HAWKER, G. A. *et al.* Measures of adult pain: visual analog scale for pain (vas pain), numeric rating scale for pain (NRS pain), McGill pain questionnaire (MPQ), short-form McGill pain questionnaire (SF-MPQ), chronic pain grade scale (CpGs), short form-36 bodily pain scale (SF-36 BPs), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (ICOAP). **Arthritis Care Res**, v.63, p. 240–52, 2011. Suppl 11.
- HAYES, S. C. Acceptance and commitment therapy, relational frame theory, and the third wave of behavioral and cognitive therapies. **Behavior Therapy**, v. 35, p. 639–65, 2004.
- HEDETOFT, M. *et al.* Hyperbaric oxygen treatment is associated with a decrease in cytokine levels in patients with necrotizing soft-tissue infection. **Physiol Rep**, v. 9, n. 6, e14757, 2021.
- HEIDARI, F.; AFSHARI, M.; MOOSAZADEH, M. Prevalence of fibromyalgia in the general population and patients, a systematic review and meta-analysis. **Rheumatol Int**, v. 37, p. 1527–39, 2017.
- HENRIKSSON, C.M.; LIEDBERG, G.M.; GERDLE, B. Women with fibromyalgia: work and rehabilitation. **Disabil Rehabil**, v. 27, p.685–94, 2005.
- HERNANDO-GARIJO, I. *et al.* Effectiveness of non-pharmacological conservative therapies in adults with fibromyalgia: A systematic review of high-quality clinical trials. **J Back Musculoskelet Rehabil**, v.35, n.1, p. 3-20, 2022.
- ISHIHARA, A. Mild hyperbaric oxygen: mechanisms and effects. **J Physiol Sci**, v. 69, n. 4, p. 573-580, 2019.
- IZQUIERDO-ALVENTOSA, R. *et al.* Comparative study of the effectiveness of a low-pressure hyperbaric oxygen treatment and physical exercise in women with fibromyalgia: randomized clinical trial. **Ther Adv Musculoskelet Dis**, v. 12, 1759720X20930493, 2020.
- IZQUIERDO-ALVENTOSA, R. *et al.* Effectiveness of high-frequency transcranial magnetic stimulation and physical exercise in women with

fibromyalgia: a randomized controlled trial. **Phys Ther**, v.101, n. 10, p.159-169, 2021.

JAIN, R.; ONUKWUGHA, E. Sensitivity analysis in cost-effectiveness studies. **Pharmacoeconomics**, v. 29, n. 4, p. 297-314, 2011.

JAMISON, R. N. *et al.* Higher pain sensitivity predicts efficacy of a wearable transcutaneous electrical nerve stimulation device for persons with fibromyalgia: a randomized double-blind sham-controlled trial. **Neuromodulation**, v. 8, p. 1410-20, 2022.

KALNS, J. *et al.* Hyperbaric oxygen exposure temporarily reduces Mac-1 mediated functions of human neutrophils. **Immunol Lett**, v. 83, n. 2, p. 25-31, 2002.

KELLEY, G. A.; KELLEY, K. S.; CALLAHAN, L. F. Are There Inter-Individual Differences in Anxiety as a Result of Aerobic Exercise Training in Adults with Fibromyalgia? An Ancillary Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Arch Phys Med Rehabil**, v.103, n. 9, p. 1858-65, 2022.

KHURSHID, H. *et al.* A systematic review of fibromyalgia and recent advancements in treatment: is medicinal cannabis a new hope? **Cureus**, v. 13, e1733, 2021.

KINDWALL, E.P. Contraindications and side effects to hyperbaric oxygen treatment. *In*: KINDWALL, E.P.; WHELAN, H.T. **Hyperbaric medicine practice**. 3rd edition. Flagstaff: Best Publishing Company, 2008. p. 273–88.

KURLYANDCHIK, I.; TIRALONGO, E.; SCHLOSS, J. Safety and Efficacy of Medicinal Cannabis in the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review. **J Altern Complement Med**, v. 00, n. 00, p. 1-16, 2020.

LARSSON, A. *et al.* Resistance exercise improves muscle strength, health status, and pain intensity in fibromyalgia--a randomized controlled trial. **Arthritis Res Ther**, v. 17, p. 161, 2015.

LIU, S.; SHIRACHI, D. Y.; QUOCK, R. M. The acute antinociceptive effect of hyperbaric oxygen is not accompanied by an increase in markers of oxidative stress. **Life Sci**, v. 98, p. 44–8, 2014.

LIU, H. *et al.* Effects of traditional Chinese exercise on sleep quality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Medicine**, v. 102, n. 44, e35767, 2023.

LIU, X. H. *et al.* Hyperbaric oxygen treatment improves hearing level *via* attenuating TLR4/NF-KB mediated inflammation in sudden sensorineural hearing loss patients. **Biomed Environ Sci**, v. 33, n. 5, p. 331-337, 2020.

LO, Y.C. *et al.* Microstructural Evidence of Neuroinflammation for Psychological Symptoms and Pain in Patients With Fibromyalgia. **J Rheumatol**, v.49, n.8, p. 942-47, 2022.

LOPERA, V.; RESTREPO, J.C.; AMARILES, P. Effectiveness and safety of cannabis-based products for medical use in patients with fibromyalgia syndrome: A systematic review. **Explor Res Clin Soc Pharm**, v.16, e100524, 2024.

- LOWRY, *et al.* Dietary Interventions in the management of fibromyalgia: A systematic review and best-evidence synthesis. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 2664, 2020.
- LUPI, J. B. *et al.* Brazilian Portuguese version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR-Br): cross-cultural validation, reliability, and construct and structural validation. **Disabil Rehabil**, v. 39, n. 16, p. 1650-63, 2017.
- MACIEL, D. G. *et al.* Low-level laser therapy combined to functional exercise on treatment of fibromyalgia: a double-blind randomized clinical trial. **Lasers Med Sci**, v. 33, n. 9, p. 1949-59, 2018.
- MAINDET, C. *et al.* Spa Therapy for the Treatment of Fibromyalgia: An Open, Randomized Multicenter Trial. **J Pain**, v. 22, n. 8, p. 940-51, 2021.
- MARTÍN-MARTÍNEZ, J. P. Effects of 24-week exergame intervention on physical function under single- and dual-task conditions in fibromyalgia: A randomized controlled trial. **Scand J Med Sci Sports**, v. 29, n. 10, p. 1610-17, 2019.
- MARTINEZ, J. E. *et al.* EpiFibro (Registro Brasileiro de Fibromialgia: dados sobre a classificação do ACR e preenchimento dos critérios diagnósticos preliminares e avaliação de seguimento. **Rev Bras Reumatol**, v. 57, n. 2, p. 129-33, 2017.
- MARTINEZ-CALDERON, J. *et al.* Intervention Therapies to Reduce Pain-Related Fear in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. **Pain Med**, v. 22, n. 2, p. 481-98, 2021.
- MARTÍNEZ-LAVÍN, M. Holistic Treatment of Fibromyalgia Based on Physiopathology: An Expert Opinion. **J Clin Rheumatol**. v. 26, p. 204–207, 2020.
- MASCARENHAS, R. O. *et al.* Association of Therapies With Reduced Pain and Improved Quality of Life in Patients With Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Intern Med**, v. 181, n.1, p. 104-12, 2021.
- MATSUTANI, L. A. *et al.* Global posture reeducation compared with segmental muscle stretching exercises in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. **Trials**, v. 24, n. 1, p. 384- 97, 2023.
- MAWLA, I. *et al.* Greater somatosensory afference with acupuncture increases primary somatosensory connectivity and alleviates fibromyalgia pain via insular γ -aminobutyric acid: a randomized neuroimaging trial. **Arthritis Rheumatol**, v. 73, n. 7, p. 1318-28, 2021.
- MCMONNIES, C.W. Hyperbaric oxygen therapy and the possibility of ocular complications or contraindications. **Clin Exp Optom**, v. 98, p. 122–5, 2015.
- MEMAR, M.Y. *et al.* Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. **Biomed Pharmacother**, v.109, p. 440-447, 2019.
- MOGYOROSY, Z.; SMITH, P. **The main methodological issues in costing health care services**: a literature review. York: The University of York, 2005

- MOTA NETO, J. *et al.* Protocol of HOTFy: randomized clinical trial of hyperbaric oxygen therapy in fibromyalgia. **BMJ Open**, v. 13, e069153, 2023.
- MUELLER, C. *et al.* Evidence of neuroinflammation in fibromyalgia syndrome: a [18 F]DPA-714 positron emission tomography study. **Pain**, v.164, n.10, p.2285-95, 2023.
- NIELSEN, S. S. *et al.* The Effect of Occupational Engagement on Lifestyle in Adults Living with Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. **Occup Ther Int**, v. 2022, p. 7082159, 2022.
- O'SULLIVAN, A. K.; THOMPSON, D.; DRUMMOND, M. F. Collection of health-economic data alongside clinical trials: Is there a future for piggyback evaluation? **Value in Health**, v. 8, n. 1, p. 67-79, 2005.
- PARK, H. K. *et al.* Comparison of core muscle strengthening exercise and stretching exercise in middle-aged women with fibromyalgia: a randomized, single-blind, controlled study. **Medicine**, v. 100, n. 50, e27854, 2021.
- PEARSON, J. *et al.* A feasibility randomised controlled trial of a Fibromyalgia Self-management Programme for adults in a community setting with a nested qualitative study (FALCON). **BMC Musculoskelet Disord**, v. 23, n. 1, p. 656-70, 2022.
- PICHON-RIVIER, A.; DRUMMOND, M.; GARCIA-MARTI, S; AUGUSTOVISKY, F. **Application of economic evidence in health technology assessment and decision-making for the allocation of health resources in Latin America: Seven key topics and a preliminary proposal for implementation.** Inter-American Development Bank. 2021. (IDB Technical Note, n. 2286).
- PICHON-RIVIERE, A.; AUGUSTOVISKY, F.; GARCIA-MARTI, S. **Derivation of cost-effectiveness thresholds based on per capita health expenditures and life expectancy, and country-level estimates for 194 countries.** Buenos Aires: [S. n.], 2016. (IECS Technical Document, n. 16).
- PLAFKI, C. *et al.* Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy. **Aviat Space Environ Med**, v. 71, n. 2, p. 119–24, 2000.
- PONTES-SILVA, A. *et al.* Do the instruments used to assess fibromyalgia symptoms according to American College of Rheumatology criteria generate similar scores in other chronic musculoskeletal pain? **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 24, p. 467-73, 2023.
- RASCATI, Karen L. **Introdução à farmacoeconomia.** Porto Alegre: Artmed, 2010.
- REN, B.*et al.* Effect of Hyperbaric Oxygen Intervention on Oxidative Stress and Expression of Nerve Growth Factor in Patients with Craniocerebral Injury. **J Inflamm Res**, v.16, p. 4925-32, 2023.
- REZENDE, M. C. *et al.* EpiFibro – um banco de dados nacional sobre a síndrome da fibromialgia – análise inicial de 500 mulheres. **Rev Bras Reumatol**, v. 53, n. 5, p. 382-7, 2013.

ROBERTS, M. *et al.* Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-2. **Value Int Health**, v. 15, n. 6, p. 804-11, 2012.

SAIDI, R.; SOULHI, A. Sophrology as a new model for accompaniment of african managers, what prospects? **International Journal of Research Science and Management**, v.4, n.10, p. 29–34, 2017.

SANTOS, M. *et al.* Brazilian valuation of EQ-5D-3L Health States: Results from a Saturation Study. **Med Decis Making**, v.36, n. 2, p. 253-63, 2016.

SARAL, I. *et al.* The effects of long- and short-term interdisciplinary treatment approaches in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. **Rheumatol Int**, v. 36, n. 10, p. 1379-89, 2016.

SARZI-PUTTINI, P. *et al.* Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. **Nat Rev Rheumatol**, v. 16, p. 645–60, 2020.

SCHOTTLENDER, N.; GOTTFRIED, I.; ASHERY, U. Hyperbaric Oxygen Treatment: Effects on Mitochondrial Function and Oxidative Stress. **Biomolecules**, v. 11, n. 12, p. 827, 2021.

SERRAT, M. *et al.* Effectiveness of a multicomponent treatment for fibromyalgia based on pain neuroscience education, exercise therapy, psychological support, and nature exposure (NAT-FM): a pragmatic randomized controlled trial. **J Clin Med**, v. 9, e3348, 2020.

SERRAT, M. *et al.* Effectiveness of a multicomponent treatment based on pain neuroscience education, therapeutic exercise, cognitive behavioral therapy, and mindfulness in patients with fibromyalgia (FIBROWALK Study): A Randomized Controlled Trial. **Phys Ther**, v.101, n.12, p.200, 2021.

SERRAT, M. *et al.* Effectiveness, cost-utility, and physiological underpinnings of the FIBROWALK multicomponent therapy in online and outdoor format in individuals with fibromyalgia: Study protocol of a randomized, controlled trial (On&Out study). **Front Physiol**, v. 13, e1046613, 2022.

SILVA, H. J. A. *et al.* Sophrology versus resistance training for treatment women with fibromyalgia: A randomized controlled trial. **J Bodyw Mov Ther**, v. 2, p. 382-89, 2019.

SILVA, L. K. Technology assessment and cost-effectiveness analysis in health care: the adoption of technologies and the development of clinical guidelines for the Brazilian national system. **Cienc Sau Coletiva**, v. 8, n. 2, p. 501-20, 2003.

SILVEIRA, M. F. *et al.* Propriedades psicométricas do instrumento de avaliação da qualidade de vida: 12-item health survey (SF-12). **Ciênc Saúde Coletiva**, v. 18, p. 1923-31, 2013.

SKAER, T. L. Fibromyalgia: Disease Synopsis, Medication Cost Effectiveness and Economic Burden. **Pharmaco Economics**, v. 32(5), p. 457-66, 2014.

SMITH, H. S.; HARRIS, R.; CLAUW, D. Fibromyalgia: An Afferent Processing Disorder Leading to a Complex Pain Generalized Syndrome. **Pain Physician**, v. 14, p. 217-45, 2011.

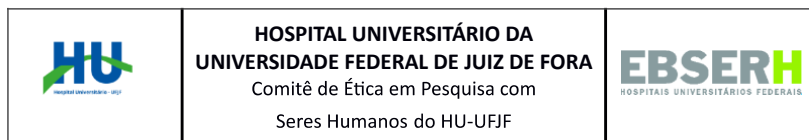
- SMYTHE, H. A.; MOLDOFSKY, H. Two contributions to understanding of the “fibrositis” syndrome. **Bull Rheum Dis**, v. 28, p. 928-31, 1977.
- STEENEBRUGGEN, F. *et al.* Hyperbaric oxygenation improves red blood cell deformability in patients with acute or chronic inflammation. **Microvasc Res**, v. 148, p 104534, 2023.
- STEVENS, S.L. *et al.* Hypoglycemia during HBO2 therapy: A retrospective review. **UHM**, v. 42, n. 3, p. 191–6, 2015.
- SUTHERLAND, A. M. *et al.* Hyperbaric Oxygen Therapy: A New Treatment for Chronic Pain? **Pain Pract**, v.16, n. 5, p. 620-8, 2016.
- THOM, S. R. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. **J Appl Physiol**, v. 106, p. 988-95, 2009.
- THOM, S. R.; BHOPALE, V. M.; YANG, M. Microparticle-induced vascular injury in mice following decompression is inhibited by hyperbaric oxygen: effects on microparticles and interleukin-1. **J Appl Physiol**, v. 126, p. 1006-14, 2019.
- UDINA-CORTÉS, C. *et al.* Effects of neuro-adaptive electrostimulation therapy on pain and disability in fibromyalgia: a prospective, randomized, double-blind study. **Medicine**, v. 99, e23785, 2020.
- UGHREJA, R. A. *et al.* Effectiveness of myofascial release on pain, sleep, and quality of life in patients with fibromyalgia syndrome: A systematic review. **Complement Ther Clin Pract**, v. 45, p. 101477, 2021.
- VALERA-CALERO, J. A. *et al.* Efficacy of Dry Needling and Acupuncture in Patients with Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Int J Environ Res Public Health**, v.19, n.16, p. 9904, 2022.
- VIEIRA, B. B. *et al.* An Integrated Cost Model Based on Real Patient Flow: Exploring Surgical Hospitalization. **Healthcare**, v. 10, p.1458-72, 2022.
- VILLAFAINA, S. *et al.* Benefits of 24-Week Exergame Intervention on Health-Related Quality of Life and Pain in Women with Fibromyalgia: A Single-Blind, Randomized Controlled Trial. **Games Health J**, v. 86, n. 5, p. 380-86, 2019.
- WANG, Y. *et al.* Effects of hyperbaric oxygen therapy on RAGE and MCP-1 expression in rats with spinal cord injury. **Mol Med Rep**, v. 14, n. 6, p. 5619-25, 2016.
- WILLIAMS, A.C.C. *et al.* Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 8, n. 8, CD007407, 2020.
- WILSON, H. D.; WILSON, J. R.; FUCHS, P. N. Hyperbaric oxygen treatment decreases inflammation and mechanical hypersensitivity in an animal model of inflammatory pain. **Brain Res**, v. 1098, n. 1, p. 126-8, 2006.
- WOLFE, F.; CATHEY, M.A. Prevalence of primary and secondary fibrositis. **J Rheumatol**, v.10, p. 965-68,1983.
- WOLFE, F. Development of criteria for the diagnosis of fibrositis. **Am J Med**, v. 81, p. 99-104, 1986.

- WOLFE, F. *et al.* The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. **Arthritis Rheum**, v. 33, p. 160–72, 1990.
- WOLFE, F. *et al.* The American college of rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. **Arthritis Care Res**, v. 62, p. 600–10, 2010.
- WOLFE, F. *et al.* Fibromyalgia Criteria and Severity Scales for Clinical and Epidemiological Studies: A Modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. **J Rheumatol**, v.38, p. 1113–22, 2011.
- WOLFE, F. *et al.* 2016 revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. **Semin Arthritis Rheum**, v. 46, p. 319–29, 2016.
- WORLD MEDICAL ASSOCIATION. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. **JAMA**, v. 310, n. 20, p. 2191-4, 2013.
- YANG, Y. *et al.* The effect of hyperbaric oxygen therapy on serum Hmgb-1, gsn, igf-1, vascular endothelial function, and immune function in patients with hypertensive cerebral hemorrhage. **Acta Med Medit**, v. 37, p. 281-85, 2021.
- YEH S. W. *et al.* Low-level laser therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. **Pain Physician**, v. 22, p. 241–54, 2019.
- YILDIZ, S. *et al.* A new treatment modality for fibromyalgia syndrome: hyperbaric oxygen therapy. **J Int Med Res**, v. 32, p. 263–7, 2004.
- YING, X. *et al.* Hyperbaric oxygen therapy reduces apoptosis and dendritic/synaptic degeneration via the BDNF/TrkB signaling pathways in SCI rats. **Life Sci**, v. 229, p. 187-99, 2019.
- YOO, S. A. *et al.* Effects of progressive muscle relaxation therapy with home exercise on pain, fatigue, and stress in subjects with fibromyalgia syndrome: A pilot randomized controlled trial. **J Back Musculoskelet Rehabil**, v. 35, n. 2, p. 289-99, 2021.
- YOSHIDA, E. M. P.; SILVA, F. C. S. Escala de Avaliação de Sintomas-40 (EAS- 40): validade e precisão em amostra não-clínica validade e precisão da EAS-40. **Rev ABRAPPE**, v. 2, p. 89–9, 2007.
- YUNUS, M.B. *et al.* Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. **Semin Arthritis Rheum**, v. 11, p. 151-71,1981.
- YUNUS, M.B. Diagnosis, etiology, and management of fibromyalgia syndrome: an update. **Compr Ther**, v. 14, p. 8-20, 1988.
- YUNUS, M.B.; MASI, A.T.; ALDAG, J.C. Preliminary criteria for primary fibromyalgia syndrome (PFS): multivariate analysis of a consecutive series of PFS, other pain patients, and normal subjects. **Clin Exp Rheumatol**, v. 7, p. 63-9, 1989.
- YUNUS, M.B. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. **Semin Arthritis Rheum**, v. 36, p. 339–56, 2007.

ZHAO, B. S. *et al.* Hyperbaric oxygen treatment produces an antinociceptive response phase and inhibits astrocyte activation and inflammatory response in a rat model of neuropathic pain. **J Mol Neurosci.** v. 53, n. 2, p. 251-61, 2014.

ZIELLO, J. E.; JOVIN, I. S.; HUANG, Y. Hypoxia-inducible factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia. **Yale J Biol Med.** v.80, n. 2, p.51-60, 2007.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Ambulatório de Reumatologia

Pesquisador Responsável: José da Mota Neto

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, s/n

CEP: 36038-330 - Juiz de Fora – MG Telefone: (32)99912-0909

E-mail: motadort@gmail.com

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Senhor (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“HOTFy: ensaio clínico randomizado para oxigenoterapia hiperbárica na fibromialgia”**. Neste estudo pretendemos "avaliar o efeito agudo e residual da oxigenoterapia hiperbárica (OHB) sobre sintomas físicos e mentais, bem como o impacto da tecnologia na qualidade de vida de pacientes portadores de fibromialgia." O motivo que nos leva a estudar **“consiste na dificuldade de tratamento da fibromialgia, necessitando de novas tecnologias ou metodologias que reduzam sintomas e melhorem a qualidade de vida dos pacientes”**.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: **“os pacientes serão distribuídos por sorteio em dois grupos: grupo 1 - receberá oxigenoterapia hiperbárica inicialmente e grupo 2 - receberá oxigenoterapia hiperbárica após período inicial de 2 meses. Esses grupos serão avaliados pelos critérios estabelecidos, nos seguintes momentos: início da pesquisa e no final dos 4 meses da inclusão.”** Os riscos envolvidos na pesquisa consistem nos “riscos relacionados com a oxigenoterapia hiperbárica: hipoglicemia (queda de glicemia) em pacientes diabéticos; dor no ouvido; crises convulsivas devido ao excesso de oxigênio; problemas pulmonares relacionados com longo tempo de exposição ao oxigênio (>120 sessões); agravamento transitório da função cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca grave antes de 20 sessões; alterações temporárias de refração do olho, podendo melhorar ou piorar, transitoriamente

Versão Maio 2021

por exemplo, miopia prévia; aceleração do processo de opacificação do cristalino (catarata). Como medidas de minimização e controle dos riscos, a avaliação médica e de enfermagem, criteriosa, pré-tratamento, questionando o paciente sobre os riscos mencionados acima, será realizada por formulário pré-estabelecido e pelos profissionais qualificados das clínicas de oxigenoterapia hiperbárica. No caso de intercorrências, será seguido fluxograma de atendimento de intercorrências aprovado por entidades certificadoras de qualidade de atendimento como Instituto de Certificação Qualidade Brasil (ICQ), respeitando padrão de certificação Organização Nacional de Acreditação (ONA) e realizado de imediato e gratuitamente."

A pesquisa poderá contribuir para "**melhoria dos sintomas físicos e mentais relacionados com a fibromialgia, além de melhorar a qualidade de vida desses pacientes**".

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Senhor (a) tem assegurado o direito a indenização. O Sr. (a) será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a) é atendido pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O (A) Senhor (a) não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo, mantendo a confidencialidade e a anonimização do participante. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma via será

Versão Maio 2021

arquivada pelo pesquisador responsável, na Unidade Músculo-esquelética do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) e a outra será fornecida ao Senhor (a).

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo **“HOTFy: ensaio clínico randomizado para oxigenoterapia hiperbárica na fibromialgia”**, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de _____.

Nome e assinatura do (a) participante (a)

Data

ou responsável legal

Pesquisador

Data

Nome e assinatura da testemunha

Data

Versão Maio 2021

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa HU-UFJF:

Rua Catulo Breviglieri, s/nº - Bairro Santa Catarina
CEP.: 36036-110 - Juiz de Fora – MG

Telefone: 4009-5167

E-mail: cep.hu@uff.edu.br

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO UTILIZADO NA COLETA DE DADOS

Questionário de avaliação utilizado coleta de dados demográficos, comorbidades, sintomas e tratamentos

Pesquisa: _____

Pesquisador avaliador: _____

1. Identificação:

1.1. Data avaliação: __/__/____

1.2. Reumatologista:

1.3. Nome completo:

1.4. Idade:

Gênero:

1.5. Endereço:

1.6. CEP:

1.7. E-mail:

Telefones:

1.8. Estado civil:

Religião:

1.9. Profissão:

Escolaridade:

2. Previdência:

2.1. Trabalho: () total () parcial () aposentado () afastamento
() desempregado

2.2. Tempo de afastamento: _____

2.3. Renda: () ausente () 1 salário () 2-4 salários () 5-10 salários
() >10 salários

3. Comorbidades:

3.1. Tabagista: () sim () não

3.2. Diabetes: () sim () não

3.3. HAS: () sim () não

3.4. Dislipidemia: () sim () não

4. História da doença atual:

4.1. Tempo de diagnóstico: _____

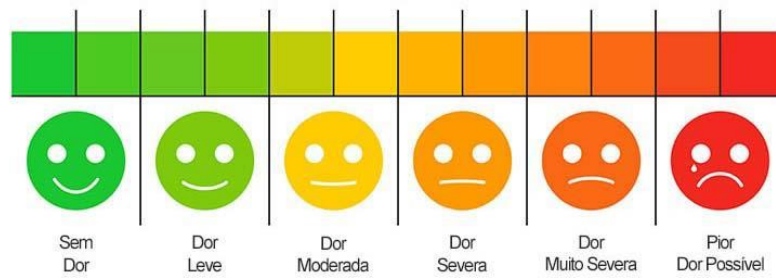
4.2. Principais sintomas:

- 4.2.1. Dor generalizada ()
- 4.2.2. Mialgia ()
- 4.2.3. Artralgia ()
- 4.2.4. Fadiga ()
- 4.2.5. Alodinia ()
- 4.2.6. Formigamento de pés e/ou mãos ()
- 4.2.7. Enxaqueca ()
- 4.2.8. Déficit de concentração.memória ()
- 4.2.9. Déficit cognitivo ()
- 4.2.10. Dor abdominal ()
- 4.2.11. Diarréia ()
- 4.2.12. Dispepsia ()
- 4.2.13. Depressão ()
- 4.2.14. Ansiedade ()
- 4.2.15. Distúrbio de sono ()

4.3. Pontos dolorosos: _____



4.4. EVA:



5. História familiar:

- 5.1. Fibromialgia: () sim () não
- 5.2. Enxaqueca: () sim () não
- 5.3. Síndrome do colón irritable: () sim () não
- 5.4. Depressão: () sim () não
- 5.5. Ansiedade: () sim () não
- 5.6. Esquizofrenia: () sim () não

6. História atividade física:

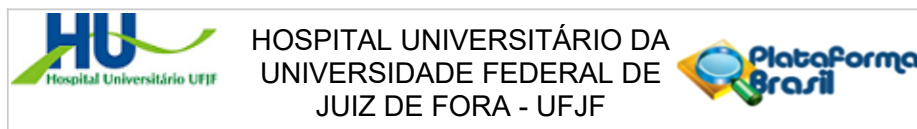
- 6.1. Qual: _____
- 6.2. Frequência: _____
- 6.3. Sedentarismo: () sim () não

7. Medicamentos em uso:

- 7.1. Fibromialgia:

- 7.2. Outros:

ANEXO A – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: HOTFy: ensaio clínico randomizado para oxigenoterapia hiperbárica na fibromialgia.

Pesquisador: JOSE DA MOTA NETO

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 53058421.9.0000.5133

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.602.666

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda ao projeto: "HOTFy: ensaio clínico randomizado para oxigenoterapia hiperbárica na fibromialgia"

Objetivo da Pesquisa:

Alterar o cronograma do estudo e inserir instrumento na forma de questionário.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador Justifica a emenda com o seguinte texto:

"Como continuidade da pesquisa e por ocasião do projeto de progressão de mestrado para doutorado em curso no PPGS da UFJF, será realizada a aplicação do questionário SF-6D validado em português para avaliação da qualidade de vida e composição do QALY nos 56 pacientes da amostra ao completarem aproximadamente 1 ano de evolução, com intuito de análise econômica em saúde através de análise de custo-efetividade, comparando o tratamento avaliado no ensaio clínico (braço da intervenção) com os tratamentos padronizados (controle) através de levantamento na literatura de análises de custo-efetividade ou custo-utilidade, revisões sistemáticas com análise de qualidade de vida e ensaios clínicos randomizados

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n
Bairro: Santa Catarina **CEP:** 36.036-110
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5167 **E-mail:** cep.hu@ufjf.br

Continuação do Parecer: 6.602.666

com análise de qualidade de vida"

Para tanto, novo cronograma de execução e o questionário foram devidamente apresentados.

A coleta de dados passou de 09-2022 a 09-2023 para 09-2022 a 11-2024.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos:

CRONOGRAMA_NOVEMBRO_23.pdf

SF_6D.pdf

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2255553_E2.pdf

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda Aprovada

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2255553_E2.pdf	28/11/2023 15:16:51		Aceito
Outros	SF_6D.pdf	28/11/2023 15:08:42	JOSE DA MOTA NETO	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_NOVEMBRO_23.pdf	28/11/2023 14:02:04	JOSE DA MOTA NETO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	28/07/2022 14:27:21	JOSE DA MOTA NETO	Aceito
Orçamento	PLANEJAMENTO_ORCAMENTARIO_JUL_2022.pdf	26/07/2022 21:38:08	JOSE DA MOTA NETO	Aceito
Brochura Pesquisa	BROCHURA_PESQUISA_JUL_2022.pdf	26/07/2022 19:20:22	JOSE DA MOTA NETO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA_BROCHURA_PESQUISADOR_JUL_2022.pdf	26/07/2022 19:18:06	JOSE DA MOTA NETO	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_JUL_2022.pdf	26/07/2022 19:13:50	JOSE DA MOTA NETO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Pequisa_Fibromialgia_Jul_2022.pdf	26/07/2022 19:04:00	JOSE DA MOTA NETO	Aceito
Parecer Anterior	PARECER_5143078.pdf	07/12/2021 09:38:01	JOSE DA MOTA NETO	Aceito

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n

Bairro: Santa Catarina

CEP: 36.036-110

UF: MG

Município: JUÍZ DE FORA

Telefone: (32)4009-5167

E-mail: cep.hu@ufjf.br

Continuação do Parecer: 6.602.666

Outros	Resposta_Parecer.pdf	07/12/2021 09:35:19	JOSE DA MOTA NETO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	COMPROVANTE_DE_CADASTRO_DE_PESQUISADOR.pdf	05/11/2021 09:24:46	JOSE DA MOTA NETO	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	COMPROVANTE_DE_CADASTRO_DE_PROJETO.pdf	05/11/2021 09:23:58	JOSE DA MOTA NETO	Aceito
Outros	LATTES_NADIA_REZENDE_RAPOSO.pdf	04/11/2021 21:06:43	JOSE DA MOTA NETO	Aceito
Outros	LATTES_ANITA_MAGALHAES.pdf	04/11/2021 21:03:16	JOSE DA MOTA NETO	Aceito
Outros	LATTES_VIVIANE_ANGELINA_SOUZA.pdf	04/11/2021 21:01:36	JOSE DA MOTA NETO	Aceito
Outros	LATTES_JOSE_DA_MOTA_NETO.pdf	04/11/2021 20:57:41	JOSE DA MOTA NETO	Aceito
Outros	TERMO_DE_CONFIDENCIALIDADE_E_SIGILO.pdf	04/11/2021 20:51:57	JOSE DA MOTA NETO	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	TERMO_DE_ENCAMINHAMENTO.pdf	04/11/2021 19:54:34	JOSE DA MOTA NETO	Aceito
Declaração de concordância	TERMO_DE_COMPROMETIMENTO_COVID.pdf	04/11/2021 19:32:12	JOSE DA MOTA NETO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAO_INSTITUICAO_E_INFR AESTRUTURA.pdf	04/11/2021 19:31:14	JOSE DA MOTA NETO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 27 de Dezembro de 2023

Assinado por:
Leandro Marques de Resende
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n

Bairro: Santa Catarina

CEP: 36.036-110

UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)4009-5167

E-mail: cep.hu@uffj.br

ANEXO B - APROVAÇÃO NO REGISTRO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICOS

De: ReBEC sistema.rebec@gmail.com
Assunto: Ensaio clínico RBR-6prps8g aprovado
Data: 10 de novembro de 2022 13:06
Para: motadort@gmail.com, ReBEC rebec@icict.fiocruz.br



Esta é uma mensagem automática. Por favor não responda.

Prezado Registrante,

Temos o prazer de informar que seu estudo foi publicado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC) com o número RBR-6prps8g . Agradecemos por seu registro e colaboração e, desde já, nos colocamos à disposição para esclarecer quaisquer dúvidas que possam surgir, seja em caso de atualização do registro ou, até mesmo, uma nova submissão. Por favor, não hesite em contactar-nos. Cordialmente, ReBEC Staff - ReBEC/ICICT/LIS Av. Brasil 4036 - Maré - sala 807 Rio de Janeiro RJ CEP: 21040-360 Tel: +55(21)3882-9227

Acesso: <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-6prps8g>

Esta é uma mensagem automática. Por favor não responda.

ANEXO C – QUESTIONÁRIO EAS-40 MODIFICADO

1

PROTOCOLO DE PESQUISA PARA FIBRIOMIALGIA -
VERSÃO BRASILEIRA DA SCL-90-R- "ESCALA DE AVALIAÇÃO DE SINTOMAS -40"
Adaptado por Diana Tosello Laloni (2001)

Nome: _____

Idade: _____ Data de nascimento: _____

Sexo: M F

Estado civil: solteiro casado ou amigado separado viúvo

Grau de escolaridade: analfabeto 1ª. a 4ª. 5ª. a 8ª. 2º. Grau 3º. Grau

Data ____/____/____

Orientações:

- 1- Preencha os dados da identificação na parte superior da folha.
- 2- Use um lápis preto para marcar a resposta.
- 3- Se você desejar alterar sua resposta, apague com cuidado a 1ª. marca e marque a nova resposta.
- 4- Não faça outras anotações fora dos círculos.

INSTRUÇÕES:

Olá prezado participante,

Será apresentada uma lista de problemas que as pessoas algumas vezes têm relacionadas com a fibromialgia. Por favor leia-os cuidadosamente e pinte, um círculo por resposta, que melhor descreve o quanto algum problema o tem procurado ou angustiado durante os últimos tempos incluindo hoje. Pinte o círculo em apenas 1 número para cada problema e não pule nenhum item. Se mudar de idéia, apague sua primeira resposta e remarque o círculo.

Nenhum pouco Um pouco Muito			EXEMPLO
0	1	2	O quanto você está preocupado com:
			Dores no corpo

Nenhum pouco	Um pouco	Muito	O quanto você está preocupado com:
0	1	2	Fraqueza ou tonturas
0	1	2	Dores do coração ou no peito
0	1	2	Sentir medo em espaço abertos ou nas ruas
0	1	2	Pensamentos de acabar com a própria vida
0	1	2	Repetidamente sentir medo sem razão
0	1	2	Ter medo de sair de casa sozinho
0	1	2	Dores nas costas e quadris
0	1	2	Sentir-se sem importância
0	1	2	Sentir medo
0	1	2	Náuseas, enjôos ou estômago ruim

Nenhum pouco Um pouco Muito			O quanto você está preocupado com:
0	1	2	Dores musculares (dor no corpo)
0	1	2	Sentir-se vigiado e comentado pelos outros
0	1	2	Ter que conferir e reconferir o que fez
0	1	2	Sentir medo de andar de ônibus, metro ou trem
0	1	2	Problemas para respirar
0	1	2	Ondas de calor ou frio
0	1	2	Ter que evitar certas coisas, lugares ou atividades que o amedrontam (dão medo)
0	1	2	Um "branco" na cabeça (ter incapacidade momentânea de raciocinar ou lembrar-se de algo)
0	1	2	Dormência ou formigamento em partes do corpo
0	1	2	Sentir-se sem esperança sobre o futuro

Nenhum pouco Um pouco Muito			O quanto você está preocupado com:
0	1	2	Dificuldade de concentração
0	1	2	Sentir fraqueza em partes do corpo
0	1	2	Sentir-se tenso ou travado
0	1	2	Sentir peso nos braços e pernas
0	1	2	Sentir-se desconfortável quando as pessoas o observam ou falam de você
0	1	2	Ter que repetir as mesmas ações como tocar, contar ou lavar
0	1	2	Ter desejos de quebrar ou destruir coisas
0	1	2	Sentir-se muito acanhado ou preocupado com os outros
0	1	2	Sentir-se inquieto numa multidão, fazendo compras ou no cinema
0	1	2	Sentir que tudo é um esforço

Nenhum pouco	Um pouco	Muito	O quanto você está preocupado com:
0	1	2	Ondas de terror ou pânico
0	1	2	Envolver-se frequentemente em discussões
0	1	2	Sentir nervosismo quando é deixado sozinho
0	1	2	Sentir-se solitário mesmo quando está acompanhado
0	1	2	Sentir-se tão agitado que não é capaz de parar quieto (de movimentar-se)
0	1	2	Girar ou atirar coisas
0	1	2	Com medo de desmaiar em público
0	1	2	Nunca se sentir próximo a outra pessoa
0	1	2	Sentimentos de culpa
0	1	2	A idéia de que há algo errado com sua mente

Instruções: Para cada questão, marque um "X" no quadrado que melhor descreve o impacto global da sua fibromialgia em sua vida, nos últimos 7 dias:

A fibromialgia me impediu de realizar as atividades da semana	Nunca <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sempre
Eu fiquei completamente esgotado pelos meus sintomas de fibromialgia	Nunca <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sempre

Sub-total do domínio impacto global
(somente para uso interno)

Instruções: Para cada uma das 10 questões seguintes, marque um "X" no quadrado que melhor indica a intensidade dos seus sintomas de fibromialgia nos últimos 7 dias:

Por favor, indique o seu nível de dor	Sem dor <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Dor insuportável
Por favor, indique o seu nível de energia	Muita energia <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Sem energia
Por favor, indique o seu nível de rigidez	Sem rigidez <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Muita rigidez
Por favor, indique a qualidade do seu sono	Acordo bem descansado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Acordo muito cansado
Por favor, indique o seu nível de depressão	Sem depressão <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Muito deprimido
Por favor, indique a qualidade de sua memória	Boa memória <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Memória muito ruim
Por favor, indique o seu nível de ansiedade	Sem ansiedade <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Muito ansioso

Lupi JB, Carvalho de Abreu DC, Ferreira MC, Oliveira RDR, Chaves TC. Brazilian Portuguese version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR-Br): cross-cultural validation, reliability, and construct and structural validation. *Disabil Rehabil.* 2017 Aug;39(16):1650-1663. doi:10.1080/09638288.2016.1207106

Por favor, indique o seu nível de sensibilidade ao toque	Sem sensibilidade <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Muita sensibilidade
Por favor, indique o nível de equilíbrio do seu corpo	Sem desequilíbrio <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Muito desequilíbrio
Por favor, indique o seu nível de sensibilidade a barulhos altos, luzes fortes, odores e frio	Sem sensibilidade <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Muita sensibilidade

Sub-total do domínio sintomas
(somente para uso interno)

PONTUAÇÃO TOTAL – FIQR
(somente para uso interno)

Lupi JB, Carvalho de Abreu DC, Ferreira MC, Oliveira RDR, Chaves TC. Brazilian Portuguese version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR-Br): cross-cultural validation, reliability, and construct and structural validation. *Disabil Rehabil.* 2017 Aug;39(16):1650-1663. doi:10.1080/09638288.2016.1207106

Pontuação do FIQR

O Questionário do Impacto da Fibromialgia Revisado, é composto por 21 itens que investigam 3 domínios.

Domínios e Conjuntos

Domínios	Número de itens	Conjuntos de itens	Item invertido	Orientação para os Domínios
Função	9	1-9	Não	Pontuação mais baixa = Melhor qualidade de vida
Impacto global	2	10, 11	Não	
Sintomas	10	12-21	Não	

Pontuação dos Domínios

Itens da escala	Cada item é graduado em uma escala numérica de 0 a 10
Ponderação/ coeficiente dos itens	Não
Faixa de pontuação	<ul style="list-style-type: none"> - A pontuação para o domínio da função varia de 0 a 90 - A pontuação para a gama do domínio impacto global varia de 0 a 20 - A pontuação para a faixa do domínio sintomas varia de 0 a 100 e - O alcance total FIQR de 0 a 100
Pontuação dos domínios	<p>O FIQR é pontuado em três etapas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Para cada item, a escala numérica é pontuada entre 0 e 10 - A pontuação para cada um dos três domínios é obtido somando-se a pontuação de cada item neste domínio

Lupi JB, Carvalho de Abreu DC, Ferreira MC, Oliveira RDR, Chaves TC. Brazilian Portuguese version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR-Br): cross-cultural validation, reliability, and construct and structural validation. *Disabil Rehabil.* 2017 Aug;39(16):1650-1663. doi:10.1080/09638288.2016.1207106

	<p>- Um fator de normalização é aplicado a cada uma das três pontuações dos domínios: a pontuação do domínio função deve ser dividida por 3, o conjunto de pontuação do domínio impacto global é dividido por 1 (ou seja, ele é deixado inalterado), e o escore do domínio sintoma é dividido por 2</p> <p>- O FIQR pontuação total é a soma das três pontuações dos domínios normalizados</p>
Interpretação e análise de questões não respondidas	<p>No caso do paciente deixar de responder alguma questão, o seguinte sistema de ponderação precisa ser utilizado para minimizar esse problema: se apenas X questões do primeiro domínio (função) forem respondidas o escore final das X questões deve ser multiplicado por 9/x (uma vez que existem 9 itens para o domínio função). De modo semelhante deve ser realizado para o segundo domínio (Impacto Global) que contém apenas 2 itens. Assim, o escore final deve ser multiplicado por 2/x e o terceiro domínio (Sintomas) com 10 itens deve ter uma ponderação de 10/x. O questionário deve ser considerado inválido se três ou mais questões individuais não forem respondidas.</p>
Interpretação de múltiplas respostas para um item	<p>Se o sujeito faz várias respostas para um item, o item não pode ser pontuado. O questionário deve ser considerado inválido se o sujeito faz várias respostas para três ou mais itens individuais</p>
Interpretação e análise das respostas de itens não representativos	<p>No caso de alguns itens do primeiro domínio (ou seja, o domínio função) não puderem ser respondidos, porque não realizou essa atividade nos últimos 7 dias ou é fisicamente incapaz de realizar essa atividade, a seguinte alteração deve ser usada para a questão sentinela deste domínio</p> <p><i>"Marque o quadrado que melhor indica o quanto a fibromialgia dificultou na realização de cada um dos 9 itens e atividades durante os últimos 7 dias. Se você não executou uma atividade particular nos últimos 7 dias, marque a taxa de dificuldade para a última vez que realizou esta atividade. Se</i></p>

Lupi JB, Carvalho de Abreu DC, Ferreira MC, Oliveira RDR, Chaves TC. Brazilian Portuguese version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR-Br): cross-cultural validation, reliability, and construct and structural validation. *Disabil Rehabil.* 2017 Aug;39(16):1650-1663. doi:10.1080/09638288.2016.1207106

	<p><i>você não pode realizar essa atividade, marque a última caixa de opções"</i></p> <p>O domínio pode ser marcado como descrito no procedimento de pontuação</p>
--	--

Lupi JB, Carvalho de Abreu DC, Ferreira MC, Oliveira RDR, Chaves TC. Brazilian Portuguese version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR-Br): cross-cultural validation, reliability, and construct and structural validation. *Disabil Rehabil.* 2017 Aug;39(16):1650-1663. doi:10.1080/09638288.2016.1207106

ANEXO E – QUESTIONÁRIO SF-12

A Sua Saúde e Bem-Estar

As perguntas que se seguem pedem-lhe sua opinião sobre a sua saúde. Esta informação nos ajudará a saber como se sente, e como é capaz de desempenhar as atividades habituais. *Obrigado por responder a este questionário!*

Para cada uma das seguintes perguntas, por favor marque uma na caixa que melhor descreve sua resposta.

1. Em geral, diria que a sua saúde é:

Excelente	Muito boa	Boa	Razoável	Fraca
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

2. As perguntas que se seguem são sobre atividades que pode executar no seu dia-a-dia. Será que a sua saúde atual o/a limita nestas atividades? Se sim, quanto?

Sim, muito limitado/a	Sim, um pouco limitado/a	Não, nada limitado/a
▼	▼	▼

- a. Atividades moderadas, tais como deslocar uma mesa, aspirar a casa, andar de bicicleta, ou nadar 1 2 3
- b. Subir vários lanços de escada 1 2 3

3. Durante as últimas 4 semanas, quanto tempo teve no seu trabalho ou outras atividades diárias regulares algum dos problemas apresentados a seguir como consequência do seu estado de saúde físico?

Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
▼	▼	▼	▼	▼

- a. Realizou menos do que queria 1 2 3 4 5
- b. Sentiu-se limitado/a no tipo de trabalho ou outras atividades 1 2 3 4 5

4. Durante as últimas 4 semanas, quanto tempo teve algum dos problemas apresentados a seguir com o seu trabalho ou outras atividades diárias regulares, devido a quaisquer problemas emocionais (tal como sentir-se deprimido/a ou ansioso/a)?

Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
▼	▼	▼	▼	▼

- a. Realizou menos do que queria 1 2 3 4 5
- b. Realizou o trabalho ou outras atividades de forma menos cuidadosa que o habitual 1 2 3 4 5

5. Durante as últimas 4 semanas, de que forma é que a dor interferiu com o seu trabalho normal (tanto o trabalho fora de casa como o trabalho doméstico)?

Absolutamente nada	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Imenso
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

6. As perguntas que se seguem pretendem avaliar a forma como se sentiu e como lhe correram as coisas durante as últimas 4 semanas. Para cada pergunta, por favor dê a resposta que melhor descreva a forma como se sentiu. Quanto tempo, durante as últimas 4 semanas...

	Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
	▼	▼	▼	▼	▼
a Se sentiu calmo/a e tranquilo/a?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b Teve muita energia?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c Se sentiu triste e deprimido/a?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

7. Durante as últimas 4 semanas, até que ponto é que a sua saúde física ou problemas emocionais limitaram a sua atividade social (tal como visitar amigos ou familiares próximos)?

Sempre	A maior parte do tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Obrigado por completar estas perguntas!

ANEXO F – SUBMISSÃO DO MANUSCRITO REFERENTE AO ENSAIO CLÍNICO HOTFY

BMJ Open

BMJ Open

HOTFY: randomised clinical trial for hyperbaric oxygen therapy in fibromyalgia

Journal:	<i>BMJ Open</i>
Manuscript ID	bmjopen-2025-112284
Article Type:	Original research
Date Submitted by the Author:	12-Oct-2025
Complete List of Authors:	da Mota Neto, José; Universidade Federal de Juiz de Fora, Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde (NUPICS) Mendes Jr, Adriano ; Universidade Federal de Juiz de Fora Hospital Universitário, Departamento de Ortopedia e Traumatologia Magalhães Martins, Anita ; Universidade Federal de Juiz de Fora Teixeira De Landa, Aline ; Universidade Federal de Juiz de Fora, Departamento de Reumatologia de Oliveira Fraga, Rafael ; Universidade Federal de Juiz de Fora, Departamento de Reumatologia Souza, Viviane; Universidade Federal de Juiz de Fora Hospital Universitário, Departamento de Reumatologia Raposo, Nádia ; Universidade Federal de Juiz de Fora, Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde (NUPICS)
Keywords:	Chronic Pain, Hyperoxia, Fatigue, RHEUMATOLOGY, Randomized Controlled Trial

SCHOLARONE™
Manuscripts

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>

ANEXO G – SUBMISSÃO DO MANUSCRITO CORRESPONDENTE REFERENTE À ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

BMJ Open

BMJ Open

Cost-effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for fibromyalgia based on real-world spending: Evidence from the HOTFy randomised clinical trial

Journal:	BMJ Open
Manuscript ID:	bmjopen-2025-115739
Article Type:	Original research
Date Submitted by the Author:	21-Dec-2025
Complete List of Authors:	da Mota Neto, José; Universidade Federal de Juiz de Fora, Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde (NUPICS) De Souza, Viviane Angelina; Universidade Federal de Juiz de Fora, Departamento de Clínica Médica Cabral, Pedro Henrique; Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina Mendes Jr, Adriano; Universidade Federal de Juiz de Fora Faculdade de Medicina, Surgery Chaoubah, Alfredo; Universidade Federal de Juiz de Fora, Departamento de Estatística Universidade Federal de Raposo, Nádia; Universidade Federal de Juiz de Fora, Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde (NUPICS)
Keywords:	Health Care Costs, Hyperoxia, Chronic Pain

SCHOLARONE™
Manuscripts

For peer review only - <http://bmjopen.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml>