

pCENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO

ERIKY DE SENA ROSS

ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NO ESTUDO DA
FIBROMIALGIA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

BAURU-SP

2020

ERIKY DE SENA ROSS

ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NO ESTUDO DA
FIBROMIALGIA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Biomedicina - Centro Universitário
Sagrado Coração.

Orientadora: Prof.^a Dra. Fernanda
Furlanetto Bellentani

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com
ISBD

R823e	Ross, Eriky de Sena Espectroscopia por ressonância magnética no estudo da fibromialgia: uma revisão bibliográfica / Eriky de Sena Ross. -- 2020. 22f. : il. Orientadora: Prof.^a Dra. Fernanda Furlanetto Bellentani Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP 1. Fibromialgia. 2. Espectroscopia por Ressonância Magnética. 3. Fósforo 31. I. Bellentani, Fernanda Furlanetto. II. Título.
-------	---

ERIKY DE SENA ROSS

ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NO ESTUDO DA
FIBROMIALGIA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Biomedicina - Centro Universitário
Sagrado Coração.

Aprovado em: ____/____/____.

Banca examinadora:

Prof.^a Dr.^a. Fernanda Furlanetto Bellentani (Orientadora)
Centro Universitário Sagrado Coração

Prof.^a Dr.^a. Andrea Mendes Figueiredo
Centro Universitário Sagrado Coração

“O sucesso é ir de fracasso em fracasso
sem perder o entusiasmo” (Desconhecido)

RESUMO

A fibromialgia é uma doença de causa desconhecida, que leva a dificuldades de locomoção, relacionamento pessoal e saúde mental. Seu diagnóstico é complicado e o tratamento é direcionado aos sintomas, podendo ser farmacológico ou não farmacológico. A espectroscopia por ressonância magnética (ERM) é um método não invasivo, que gera dados quantitativos em vez de imagens e cujo objetivo é detectar metabólitos considerados marcadores bioquímicos de determinadas doenças. Dentre os diferentes tipos de ERM, a que rastreia o P31, embora ainda não seja muito explorada, vem sendo utilizada para estudo da fibromialgia. Esse trabalho de conclusão de curso teve como objetivo reconhecer a opinião acadêmica sobre a utilização da ERM no estudo da fibromialgia. Para isso foi realizada uma revisão bibliográfica sobre o tema e quatro artigos científicos foram selecionados. Os trabalhos analisados deram ênfase na mensuração das concentrações de Pi, Pcr e PDE em músculos esqueléticos de pacientes com fibromialgia em comparação com grupos controles saudáveis. Houve um consenso em relação a aumento nos níveis de PDE, o que indica possíveis alterações na membrana das células musculares desses pacientes, porém, houve divergência sobre os demais metabólitos analisados. De forma geral, os autores concluem que a causa dessa alteração necessita de estudos mais aprofundados e também não se pode considerar esse metabólito um marcador bioquímico específico para fibromialgia. Considerando que todos os trabalhos procuravam alterações no órgão alvo da sintomatologia, ou seja, no músculo esquelético, enquanto estudos mais recentes já levantam a hipótese de alterações a nível de sistema nervoso central, fica clara a necessidade de novos estudos que procurem aplicar a ERM para identificação da origem do problema.

Palavras-chave: Fibromialgia, Espectroscopia por Ressonância Magnética, Fósforo 31.

ABSTRACT

Fibromyalgia is a disease of unknown cause, causing to difficulties in locomotion, personal relationships and mental health. The diagnosis is complicated and the treatment is directed to the symptoms, which can be pharmacological or non-pharmacological. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) is a non-invasive method, which generates quantitative data instead of images and the goal is to detect metabolites considered biochemical markers of certain diseases. Among the different types of MRS, the one that tracks P31, although it is not yet widely explored, has been used to study fibromyalgia. This course conclusion work aimed to recognize the academic opinion on the use of MRS in the study of fibromyalgia. For this, a bibliographic review on the topic was carried out and four scientific articles were selected. The analyzed studies emphasized the measurement of Pi, Pcr and PDE concentrations in skeletal muscles of patients with fibromyalgia compared to healthy control groups. There was a consensus regarding an increase in the levels of PDE, which indicates possible changes in the muscle cell membrane of these patients, however, there was a divergence over the other analyzed metabolites. In general, the authors conclude that the cause of this alteration needs further studies and this metabolite cannot be considered a specific biochemical marker for fibromyalgia. Considering that all the works looked for alterations in the target organ of the symptomatology, that is, in the skeletal muscle, while more recent studies already raise the hypothesis of alterations in the level of central nervous system, it is clear the need for new studies that try to apply the MRS identification of the source of the problem.

Keywords: Fibromyalgia, Magnetic Resonance Spectroscopy, Phosphorus 31.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP – Adenosina trifosfato

ERM – Espectroscopia por Ressonância Magnética

FM - Fibromialgia

PCr – Fosfocreatina

PDE - Fosfodiester

Pi – Fosfato inorgânico

P-31 – Fósforo 31

RM – Ressonância Magnética

SNC – Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	FIBROMIALGIA	17
1.2	ESPECTROSCOPIA POR RESSONANCIA MAGNÉTICA	18
2	OBJETIVOS	23
2.1.1	OBJETIVO GERAL.....	23
2.1.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	23
3	METODOLOGIA	24
4	DESENVOLVIMENTO.....	25
5	CONCLUSÃO	27
	REFERÊNCIAS.....	28

1 INTRODUÇÃO

1.1 FIBROMIALGIA

No início do século XX, foi atribuído o termo “fibrosite” para se referir a patologia que hoje conhecemos como fibromialgia. Acreditava-se que se tratava de um reumatismo muscular na forma inflamação do tecido fibroso que cobre os músculos. Porém, em 1970, após constatado o caráter não inflamatório da doença, o nome foi então substituído por fibromialgia (FM), o qual se mantém até os dias atuais (SMITH; HARRIS; CLAUW, 2011). Embora seja uma doença reconhecida há muito tempo, a FM tem sido seriamente pesquisada somente há quatro décadas e até o momento, não existem tratamentos que sejam considerados muito eficazes (HEYMANN *et al*, 2010).

Na população em geral, a FM apresenta uma prevalência entre 0,2 e 6,6%, no Brasil girando em torno de 2%, e é comumente mais prevalente entre mulheres (MARQUES *et al*, 2017). Trata-se de uma doença que afeta todos os aspectos do funcionamento físico diário e causa dificuldades na execução de múltiplas atividades, como subir escadas, caminhadas longas, entre outras atividades básicas e comuns do dia a dia. Além disso, a FM tem um impacto negativo nos relacionamentos pessoais, carreira e saúde mental (SMITH; HARRIS; CLAUW, 2011).

A FM é classificada como uma síndrome crônica não inflamatória de causa desconhecida, que se manifesta no tecido muscular esquelético, também podendo afetar outros sistemas e aparelhos do corpo humano (PROVENZA *et al*, 2004). É caracterizada por dor multifocal, fadiga, distúrbios do sono e problemas cognitivos ou de memória. Outros sintomas podem incluir depressão, ansiedade, alteração do humor e do comportamento, sensação subjetiva de edema e disfunção sexual (PROVENZA *et al*, 2004; HEYMANN *et al*, 2010; SMITH; HARRIS; CLAUW, 2011). Essa síndrome causa controvérsia quanto ao seu diagnóstico por possuir uma fisiopatologia incerta e sintomas parecidos com depressão e a síndrome da fadiga crônica (PROVENZA *et al*, 2004).

Sobre sua fisiopatologia, são detectadas em seus portadores anormalidades no sistema de processamento sensorial e da dor. Além de apresentarem alterações no limiar da dor quando expostos a um maior nível de estresse, pacientes com FM

também exibem um limiar diminuído ao calor, frio, estímulos elétricos e tons auditivos, sugestivo de um problema mais global no processamento sensorial. Essa amplificação biológica de todos os estímulos sensoriais pode ser oriunda da hiperatividade de determinadas regiões do sistema nervoso central (SNC), já constatadas nesses pacientes por meio de exames de neuroimagem funcionais (SMITH; HARRIS; CLAUW, 2011).

O diagnóstico é clínico e alguns exames subsidiários, como exames de neuroimagem, podem ser solicitados para o diagnóstico diferencial (HEYMANN *et al*, 2010).

O tratamento da FM pode ser farmacológico ou não farmacológico. As opções para o tratamento farmacológico são bem amplas, sendo os medicamentos que agem no SNC os mais utilizados (RIVEIRA *et al*, 2012). Esse tipo de tratamento visa o alívio dos sintomas da doença, proporcionando melhora na qualidade de vida do indivíduo (SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA, 2020). São utilizados medicamentos para alívio das dores, melhora do sono e do equilíbrio emocional como antidepressivos, benzodiazepínicos, analgésicos, entre outros.

As opções não farmacológicas são principalmente a realização de exercícios físicos para a tonificação e alongamento muscular que acabam reduzindo a dor. Também pode ser realizado acupuntura e o suporte psicológico (PROVENZA *et al*, 2004; VAS *et al*, 2011).

1.2 ESPECTROSCOPIA POR RESSONANCIA MAGNÉTICA

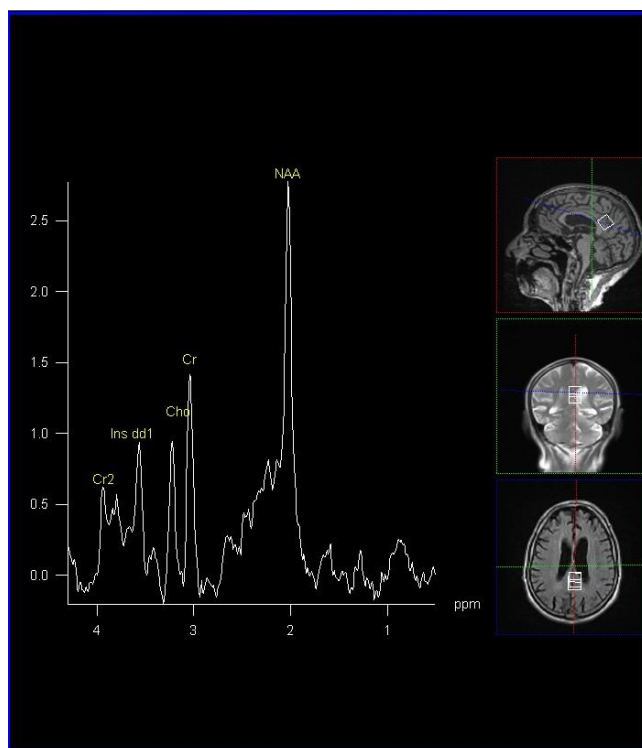
A espectroscopia por ressonância magnética (ERM) é um método não invasivo de diagnóstico por meio do qual são obtidos gráficos e não imagens como nos exames de ressonância magnética (RM) convencionais. Esses gráficos detectam a presença de determinados metabólitos em uma área do corpo selecionada para análise (LEITE, 2001).

O objetivo da ERM é detectar metabólitos que são considerados biomarcadores importantes e que, portanto, apresentariam níveis alterados em determinadas patologias. Essa detecção é feita por meio da captação de sinal emitido pelo núcleo de átomos que compõem esses biomarcadores, como o hidrogênio, o flúor, o carbono e o fósforo (P-31) (PEREIRA, 2017).

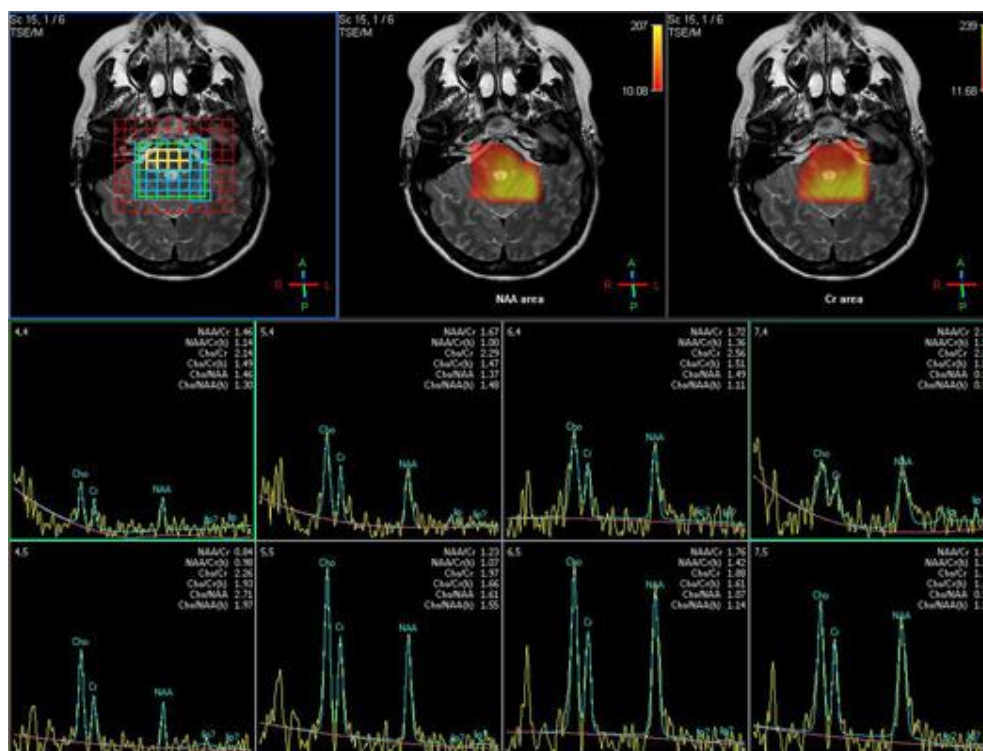
Os princípios físicos da ERM e da imagem por RM são semelhantes, que parte de um sinal de energia gerado quando o núcleo de um átomo é submetido a um campo magnético e ondas de radiofrequência específicas. Esse sinal é então captado pelo equipamento e convertido em gráficos ou imagens, dependendo do método de conversão de dados selecionado (RAMIN, 2003).

A ERM se baseia na diferença de comportamento de um determinado átomo de acordo com a molécula da qual faz parte, ou seja, o sinal emitido pelo átomo e captado pelo bobina do equipamento será diferente dependendo do metabólito analisado. A partir disso, torna-se possível a elaboração de um gráfico que apresenta no eixo das abscissas os diferentes metabólitos nos quais esse átomo está presente (as posições desses metabólitos no eixo são fixas) e picos que demonstram a quantidades desses metabólitos (MATSON; WEINER, 2005)

Na ERM existem dois métodos de aquisição de sinal, o *single voxel* e o *multi voxel*. Na *single voxel* (figura 1) só é possível analisar um único volume na área de interesse. Já a *multi voxel* (figura 2) fornece múltiplos dados do perfil bioquímico da área de interesse, esses dados podem ser processados e transformados em mapas de distribuição metabólica (RAMIN, 2003). Atualmente o método mais utilizado para os espectros de ERM é a técnica *single-voxel* que é a mais precisa, podendo ter um melhor relação sinal-ruído (SRS), porém, só é possível obter um espectro por vez (PEREIRA, 2017).

Figura 1: ERM *single voxel*

Fonte: Site Multimagem clínica de diagnósticos, 2020

Figura 2 - ERM *multi voxel*

Fonte: Site Elton Fernandes Advocacia especializada em saúde, 2020

As ERM's mais realizadas são as que captam o sinal do átomo de hidrogênio, por sua abundância no organismos (PEREIRA, 2017). Os metabólitos mais comumente identificados pela ERM do hidrogênio são: N-acetil-aspartato, colina, creatinina total, mio-inositol, glutamato/glutamina, lactato e lipídios (LEITE, 2001; SOARES; LAW, 2009) (Tabela 1).

Tabela 1: Metabólitos mais comumente analisados por ERM e suas indicações.

Metabólito	Marcador bioquímico de	Aplicação
N-acetil-aspartato	Parênquima cerebral	Demonstra densidade e viabilidade neuronal.
Colina	Densidade e integridade de membranas, síntese e degradação de fosfolipídios.	Elevada em patologias neoplásicas e diminuída em patologias não neoplásicas.
Creatina total	Metabolismo de energia	Reduzida em tumores com alta taxa metabólica.
mio-inositol	Células da Glia	Aumento pode indicar proliferação ou inflamação
Lactato	Falha da oxidação aeróbica e ativação da via glicolítica anaeróbica	Hipóxia, isquemia, desordens metabólicas e inflamação

Fonte: elaborado pelo autor

Já a ERM do P31, mesmo sendo um método com pouca exploração, tem o poder de fornecer dados da membrana celular e pH tecidual que através de outras técnicas não são possíveis de serem obtidas (ANDRADE, 2011). Os metabólitos avaliados por meio dessa técnica são: fosfocreatina (PCr), adenosina trifosfato (ATP), fosfato inorgânico (Pi) e fósfoliester (PDE) (BARROZO, 1992). Trata-se de

uma técnica muito utilizada para avaliação de patologias que afetam o tecido muscular.

A vantagem da ERM é que, além de não invasiva, permite avaliação de alterações funcionais em patologias que podem apresentar alterações morfológicas semelhantes na RM convencional (como, por exemplo, infecções e neoplasias), auxiliando, portanto, em diagnósticos diferenciais ou até mesmo indicar alterações no metabolismo de tecidos que não apresentem alterações estruturais perceptíveis.

2 OBJETIVOS

2.1.1 OBJETIVO GERAL

Reconhecer a opinião acadêmica atual sobre a utilização da Espectroscopia por Ressonância Magnética no estudo da fibromialgia.

2.1.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Descrever os aspectos fisiopatológicos da fibromialgia;
- Detalhar o funcionamento e aplicação da Espectroscopia por Ressonância Magnética;
- Avaliar se a aplicação dessa técnica é útil no estudo da fibromialgia de acordo com os trabalhos já publicados sobre o tema;
- Estabelecer os critérios diagnósticos encontrados pela maioria dos pesquisadores.

3 METODOLOGIA

Para o levantamento inicial foi realizada uma breve revisão não sistemática de artigos que faziam referência a Espectroscopia por Ressonância Magnética por meio das plataformas Google Acadêmico, Pubmed e Scielo. Os trabalhos foram selecionados pela sua aderência ao tema central desta pesquisa, com o objetivo de selecionar uma doença na qual a aplicação dessa tecnologia ainda não contasse com um consenso da sociedade acadêmica por meio de uma revisão bibliográfica do tema. Por se tratar, inicialmente, de uma pesquisa exploratória, as buscas foram estendidas a livros e a documentos que não passaram por um tratamento científico, como por exemplo, sites, vídeos, legislações, entre outros.

Foram excluídos todos os trabalhos que já tivessem uma revisão bibliográfica sobre o tema ou cuja patologia estudada já tivesse diagnóstico e fisiopatologia bem definidos. Após a seleção inicial do material de referência, optou-se pela aplicação da Espectroscopia por Ressonância Magnética no estudo da fibromialgia, e definiu-se então as palavras chaves: Fibromialgia, Espectroscopia por Ressonância Magnética, Fósforo 31.

Quatro artigos foram encontrados abordando a temática e serão discutidos a seguir.

4 DESENVOLVIMENTO

Considerando as dificuldades encontradas no diagnóstico clínico da fibromialgia, exames, como a ERM, poderiam auxiliar em seu diagnóstico diferencial, além de ampliar o conhecimento sobre alterações fisiológicas ocasionadas por essa patologia, permitindo um melhor direcionamento dos tratamentos.

Foram encontrados 4 artigos relacionados a esse tema na literatura, publicados no período de 1994 a 2003 e todos direcionaram suas análises para possíveis alterações no metabolismo do músculo esquelético de pacientes com fibromialgia, por meio da espectroscopia do P-31 (JUBRIAS; BENNETT; KLUG, 1994; PARK, 1998; SPROTT, 2000; LUND, 2003)

Jubrias, Bennett e Klug (1994), buscaram determinar se pacientes com fibromialgia seriam mais suscetíveis ao dano muscular induzido pela atividade que pacientes saudáveis por meio da mensuração do Pi, Pcr e PDE dos músculos flexores do punho. Por não encontrarem alterações nos níveis de Pi ou PCr, os autores concluíram que os pacientes não são mais suscetíveis ao dano muscular, porém, constataram um aumento significativo do PDE que poderia ser indicativo de anormalidades na membrana plasmática das fibras musculares desses pacientes. Como existem outras miopatias nas quais foram encontradas alterações do PDE por meio da ERM, esse metabólito não pode ser considerado um marcador específico para a fibromialgia.

Park *et al* (1998), também estudaram o metabolismo e funcionalidade dos músculos de pacientes com fibromialgia por meio da análise das concentrações de Pi, PCr, ATP e PDE do quadríceps durante repouso e exercícios. Os pesquisadores constataram que todos seus pacientes possuíam maior dificuldade em realizar atividades de vida diária, bem como aumento da dor, fadiga e fraqueza em comparação aos controles. Diferente dos achados Jubrias, Bennett e Klug (1994), os níveis de PCr e ATP estavam abaixo do normal nos pacientes com fibromialgia tanto durante o repouso e quanto quando expostos a exercícios. Essa redução de PCr e ATP nos músculos tem relação com o quadro de fraqueza e dor durante atividades. Já a razão PCr/Pi também apresentou-se abaixo dos níveis normais nos pacientes, mas apenas durante o repouso. A ausência dessa diferença entre os controles e pacientes foi atribuída pelos autores à diferença de carga levantada pelos dois grupos. Embora não seja específica para diagnóstico de doenças musculares, essa

razão serve como uma medida importante de bioenergética anormal. Os exames realizados também apontaram que os pacientes tiveram um valor médio mais alto para PDE do que os controles durante a contração voluntária máxima e assim, como Jubrias et al, 1994, os autores também relacionaram esse aumento a possíveis danos à membrana plasmática e anormalidades nos fosfolipídios. Por fim, é levantada uma possível relação dessas alterações metabólicas às alterações de capilares sanguíneos e diminuição da perfusão sanguínea tecidual, constatada na fibromialgia em estudos anteriores. A diminuição do fluxo sanguíneo local e a consequente isquemia focal levaria uma queda de ATP, que causaria danos à membrana plasmática e consequente desequilíbrio das concentrações de cálcio e potássio, resultando na ativação de nociceptores e alterações no processo de contração muscular.

Sprott et al, 2000, mensuraram o Pi, PCr, ATP e PDE no músculo eretor de pacientes com fibromialgia em repouso e também constataram um aumento nos níveis de PDE. Além disso, também foi verificado um aumento nos valores de Pi e dos nucleotídeos trifosfatos, que indicam distúrbios no metabolismo de energia tecidual e uma diminuição na razão PCr/Pi. Os autores ressaltam que esses achados não podem ser considerados específicos da fibromialgia, estando presentes também em outras miopatias ou causados por diminuição da perfusão tecidual.

Lund et al, 2003, examinaram os mecanismos relacionados à redução da capacidade muscular em pacientes com fibromialgia, por meio da análise dos músculos flexores do antebraço durante exercícios aeróbicos e anaeróbicos. Os pesquisadores não encontraram diferenças metabólicas entre pacientes e controles quando submetidos a exercícios moderados, porém, quando expostos a dinâmicas máximas, a exaustão muscular e uma diminuição semelhante no pH apareceram após metade do trabalho muscular nos pacientes quando comparados aos controles. Os autores sugerem que essas alterações podem estar associadas a distúrbios na microcirculação local que levariam a uma resposta diminuída sob demanda por aumento de sangue fluxo durante o trabalho muscular. Também foi observado um aparecimento mais frequente de picos de fosfodiéster (PDE) em pacientes com fibromialgia durante o trabalho dinâmico máximo o que poderia ser atribuído a um relaxamento incompleto entre as contrações musculares.

5 CONCLUSÃO

É possível notar que há um consenso dos autores discutidos a respeito do aumento dos níveis de PDE nos pacientes com fibromialgia, o que indica possíveis alterações na membrana das células musculares desses pacientes. Porém, a causa dessa alteração necessita de estudos mais aprofundados e também não se pode considerar esse metabólito um marcador bioquímico específico para fibromialgia, uma vez que esse tipo de alteração está presente em outras doenças que afetam a musculatura esquelética. Também fica evidente um desacordo a respeito dos níveis de ATP, Pi e PCr, cujos níveis aparecem alterados em alguns estudos, mas não em outros. Os autores atribuem essas diferenças ao tipo de músculo analisado ou ao fato dos estudos serem feitos com os pacientes em repouso ou em atividade, assim como o tipo de atividade realizada. Além disso, é importante atentar para o fato que todos os trabalhos procuravam alterações no órgão alvo da sintomatologia, ou seja, no músculo esquelético, enquanto estudos mais recentes, realizados após a data dessas publicações, já levantam a hipótese de alterações a nível de sistema nervoso central. Portanto, fica clara a necessidade da realização de novos estudos envolvendo fibromialgia e ERM que busquem alterações metabólicas em possíveis regiões de origem do problema.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, C. S. **Espectroscopia de fósforo por ressonância magnética em malformações do desenvolvimento cortical**. 2011. Tese (Doutorado em Radiologia) - Faculdade de Medicina, University of São Paulo, São Paulo, 2011. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5151/tde-15092011-232514/en.php>> . Acesso em: 09 set. 2020.
- BARROZO, C. A. M et al . Uso de fósforo 31 ressonância nuclear magnética para avaliação da proteção do miocárdio utilizando cardioplegia sangüínea contínua e normotérmica. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, São José do Rio Preto , v. 7, n. 4, p. 293-298, Dez. 1992. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-76381992000400010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 25 Set. 2020.
- HEYMANN, R. E. et al. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. **Revista Brasileira Reumatologia**, São Paulo, v. 50, n. 1, p. 56-66, Fev. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000100006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 03 Set. 2020.
- JUBRIAS, S. A. et al. Increased incidence of a resonance in the phosphodiester region of 31P nuclear magnetic resonance spectra in the skeletal muscle of fibromyalgia patients. **Arthritis and rheumatism**, v. 37, n. 6, p. 801-807, Jun. 1994. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/art.1780370604>>. Acesso em: 20 Ago. 2020.
- LEITE, C. C. Espectroscopia de prótons por ressonância magnética. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 34, n. 1, p. V-VI, Fev. 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842001000100001&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 16 Jun. 2020.
- LUND, E. et al. Muscle metabolism in fibromyalgia studied by P-31 magnetic resonance spectroscopy during aerobic and anaerobic exercise. **Scandinavian Journal Of Rheumatology**. Linkoping, p. 138-145. 5 maio 2003. Disponível em:

<https://www.researchgate.net/publication/10635215_Muscle_metabolism_in_fibromyalgia_studied_by_P-31_magnetic_resonance_spectroscopy_during_aerobic_and_anaerobic_exercise>
Acesso em: 25 out. 2020.

MARQUES, A. P. et al. A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. **Revista Brasileira de Reumatologia**. 2017;57(4):356–363. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbr/v57n4/pt_0482-5004-rbr-57-04-0356.pdf>. Acesso em: 07 Nov. 2020.

MATSON, G. B.; WEINER, M. W. Espectroscopia. *In*: STARK, D. D.; BRADLEY JR, W. G. **Ressonância Magnética**. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2005, p. 181-214.

PARK, J. H. et al. Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia. **Arthritis and rheumatism**, v.41, n.3, p.406-413. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9506567/>>. Acesso em: 20 Ago. 2020.

PEREIRA, D. R. **Método para seleção automática de espectros de interesse em espectroscopia multi-voxel por ressonância magnética**. 2017. 1 recurso online (66 p.). Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação, Campinas, SP. Disponível em: <<http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/322339>>. Acesso em: 09 set. 2020.

PROVENZA, JR et al. Fibromialgia. **Revista Brasileira Reumatologia**, São Paulo, v. 44, n. 6, p. 443-449, Dez. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-500420040006000008&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 25 Mai. 2020.

RAMIN, S. L. **Espectroscopia de prótons por ressonância magnética: aplicação clínica em pacientes com lesões encefálicas focais**. 2003. 131 f. Tese (Doutorado em Medicina Interna; Medicina e Ciências Correlatas) - Faculdade de

Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, 2003. Disponível em: <<http://bdtd.famerp.br/handle/tede/210>>. Acesso em: 1 Jul. 2020.

RIVEIRA, J. et al. Drug prescription strategies in the treatment of patients with fibromyalgia. **Reumatología Clínica**, v.8, n. 4, p. 184-188, Jul. 2012. Disponível em: <<https://www.reumatologiaclinica.org/en-drug-prescription-strategies-in-treatment-articulo-S2173574312000901>>. Acesso em: 08 Set . 2020.

SMITH; HARRIS; CLAUW (2011). Fibromyalgia: an afferent processing disorder leading to a complex pain generalized syndrome. **Pain Physician Journal**, 14, p. 217-245, Abr. 2010. Disponível em: <<https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=MTQ1Ng%3D%3D&journal=60>> Acesso em: 25 Mai. 2020.

SOARES, D. P.; LAW, M. Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications. **Clinical Radiology**, 2009.

SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA (Portugal). **Fibromialgia**: como se trata?. 2020. Disponível em: <https://spreumatologia.pt/fibromialgia/>. Acesso em: 03 set. 2020.

SPROTT, H. et al. ³¹P magnetic resonance spectroscopy in fibromyalgic muscle, **Rheumatology**, v. 39, n. 10, p.1121–1125, Out. 2000. Disponível em: <<https://academic.oup.com/rheumatology/article/39/10/1121/1783932>>. Acesso em: 25 ago. 2020.

VAS, J. et al. Effects of acupuncture on patients with fibromyalgia: study protocol of a multicentre randomized controlled trial. **Trials** 12, 59, 2011. Disponível em: <<https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-12-59#citeas>>. Acesso em: 15 set. 2020.