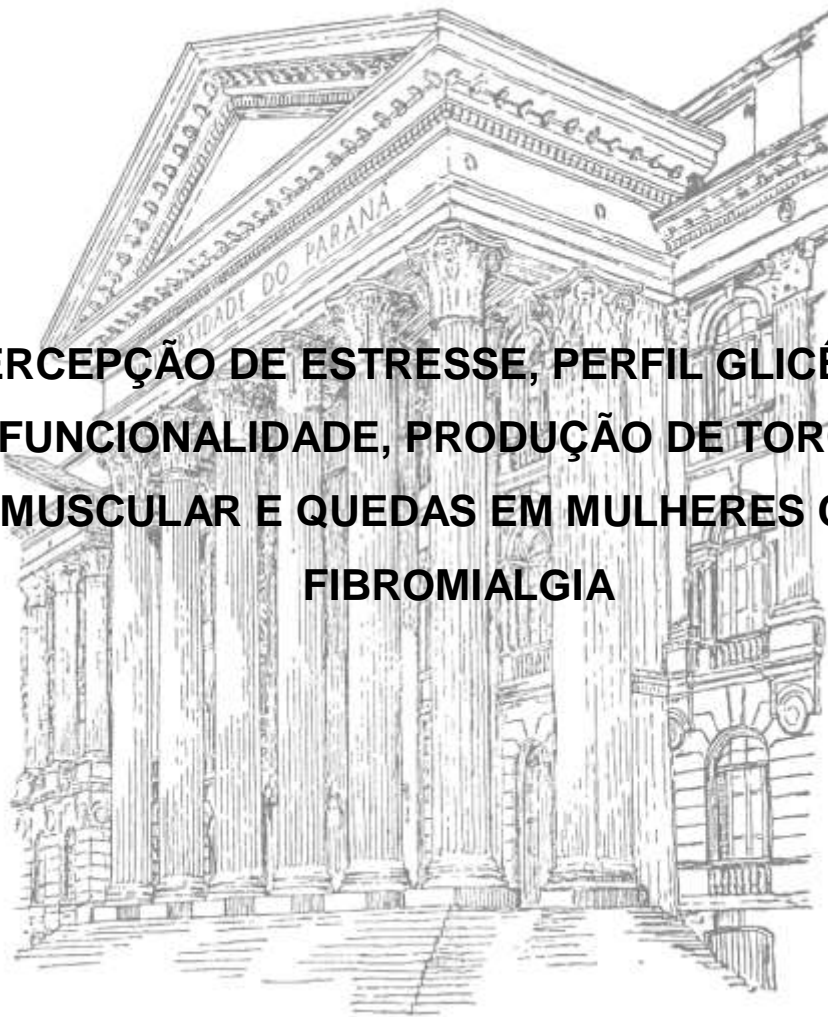


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

SUELEN MEIRA GÓES

**PERCEPÇÃO DE ESTRESSE, PERFIL GLICÊMICO,
FUNCIONALIDADE, PRODUÇÃO DE TORQUE
MUSCULAR E QUEDAS EM MULHERES COM
FIBROMIALGIA**



CURITIBA

2014

SUELEN MEIRA GÓES

**PERCEPÇÃO DE ESTRESSE, PERFIL GLICÊMICO,
FUNCIONALIDADE, PRODUÇÃO DE TORQUE MUSCULAR E
QUEDAS EM MULHERES COM FIBROMIALGIA**

**Tese apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de Doutora em
Educação Física do Programa de Pós-
Graduação em Educação Física, do Setor
de Ciências Biológicas da Universidade
Federal do Paraná.**

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Joice Mara Facco Stefanello

Coorientador: Prof. Dr. André Luiz Félix Rodacki

TERMO DE APROVAÇÃO

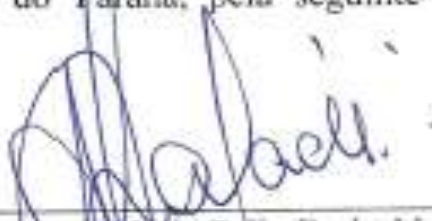
SUELEN MEIRA GÓES

“Percepção do estresse, perfil glicêmico, funcionalidade, produção de torque muscular e quedas em mulheres com fibromialgia”.

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Educação Física – Área de Concentração: Exercício e Esporte; Linha de Pesquisa: Comportamento Motor, do Programa de Pós-Graduação em Educação Física do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná, pela seguinte Banca Examinadora:



Prof.^a Dr.^a Joice Mara Facco Stefanello
Presidente / Orientadora - BL/UFPR



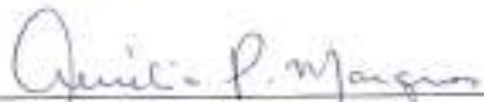
Prof. Dr. André Luiz Felix Rodacki
Coorientador - BL/UFPR



Prof. Dr. Gleber Pereira
Membro Interno



Prof.^a Dr.^a Neiva Leite
Membro Interno



Prof.^a Dr.^a Amélia Pasqual Marques
Membro Externo



Prof.^a Dr.^a Maria Regina Ferreira Brandão
Membro Externo

Curitiba, 21 de Março de 2014.

À vida, por ela nos mostrar que as divergências existem, não somente como parte do processo, mas como elementos transformadores. Os instrumentos para a transformação estão à nossa disposição, somente precisamos unir forças para fazer mudanças.

Aos meus pais, Reinaldo e Solange, por me ensinarem que tudo na vida vale a pena, que injustiças não devem ser toleradas e que não importa o que os outros falem ou deixem de falar, é o seu coração que deve ser seguido.

Ao Neumar, minha paixão e companheiro de todas as horas, por me mostrar que é na simplicidade da vida que encontramos os melhores momentos e por acreditar, junto comigo, que sonhos devem ser seguidos, não havendo fronteiras que nos barrem.

AGRADECIMENTOS

São tantas histórias construídas, tantos momentos memoráveis e muitas lutas, nunca sozinha, sempre com parceiras e parceiros que fizeram e ainda fazem os meus dias valerem a pena, que é difícil encontrar palavras que expressem o real tamanho da gratidão que tenho à todas as pessoas que estiveram ao meu lado durante o Doutorado.

Agradeço em especial à minha orientadora Joice Stefanello, pessoa querida, por ter me acolhido com segurança e motivação, confiando em minhas ideias, mesmo sabendo onde estávamos nos “metendo”; por me ensinar sobre o estresse, mesmo sob estresse constante; por me liberar e, muito mais, por me apoiar nas minhas saídas do país para desenvolver pesquisa; por me amparar e me compreender nos momentos de desespero e tristeza, com palavras de conforto e carinho. Muito obrigada por tudo!

Ao meu coorientador André Rodacki, nem sempre o mais “queridinho” com as palavras, mas sempre verdadeiro e pontual, por ter me “adotado” desde o mestrado como coorientanda; por ter me guiado na utilização da Biomecânica como instrumento de avaliação; por ter acreditado nas minhas ideias, me instigando sempre com suas questões sobre “quais os mecanismos que me levam a isso?”; e principalmente, por ter me dado apoio e me mostrado que eu era capaz de ir para outro país aprender e também ensinar todas as experiências adquiridas.

À professora Neiva Leite, sempre disposta a ajudar, por ser uma pessoa sempre cheia de disposição e alegria; pela parceria desde o mestrado; e principalmente pelas valiosas sugestões e contribuições ao projeto desde o seu início.

Aos professores Fernando Louzada, Gleber Pereira e Eduardo Paiva pelas contribuições no momento de estabelecer a metodologia a ser aplicada neste estudo.

À professora Rosana Morais e o pessoal do Laboratório de Fisiologia Endócrina e Reprodutiva Animal (Katherinne, Katlyn, Andrei e Evaldo) pelo apoio nas análises dos dados do hormônio cortisol e pelos momentos de descontração.

Aos professores do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Educação Física, pelos momentos divididos nas reuniões durante o meu período como representante discente; pelas ricas discussões; e, pelos momentos que divergíamos, era ali que crescíamos.

Ao Rodrigo Waki (secretário do Programa), por ser sempre atencioso e competente no exercício do seu trabalho.

Ao grupo “Fibromialgia”, Maikon, Ana Paula, Khaled e Diogo, pelo ótimo trabalho em equipe, sem vocês a realização deste trabalho seria inviável; por todo o aprendizado acadêmico e de vida que tivemos ao trabalharmos juntos, rompendo com todas as diferenças; pelo companheirismo, pelas risadas e pelos choros, fossem estes de alegria ou desespero. Muito obrigada!

Meu muito obrigada a todas as participantes deste estudo, pela disponibilidade; por terem compartilhado um pouco das suas experiências; por acreditarem que pesquisas, como essa, vêm para auxiliar no entendimento da fibromialgia; sem vocês este estudo não existiria. Agradeço a todas do fundo do meu coração!

Aos meus amigos do CECOM, Roberta, Angélica, Márcia, Renata, Araceli e Paulo Bento pelas histórias compartilhadas; por me ouvirem quando eu mais precisava desabafar; pela “forcinha” no momento das coletas e análises; e pela música “Segura, segura, segura” (autoria Angélica) que me fez sentir querida, lembrada e chorar de rir.

Aos minhas amigas do NQV Gerusa, Thais, Mayara e Kátia, por estarem ao meu lado com apoio, ajuda e boas histórias pra contar. A companhia de vocês fez a diferença neste processo!

Aos meus amigos Luciana e Kleverton pela força, amizade e parceria sempre!

À minha amiga e parceira Ana Osiecki, juntas desvendamos muitos mistérios e trilhamos muitos desafios, obrigada por estar presente sempre.

À minha amiga e companheira de aventuras em terras estrangeiras Claudinha, por ter me acolhido com muito carinho; pelas sugestões para meus estudos; e, principalmente, pelo apoio em muitos momentos de insegurança e baixo astral.

Ao meu amigo querido João que me fez sentir em casa durante minha estada fora do país, por me receber de braços abertos; pela confiança; e pelas contribuições acadêmicas.

Aos meus amigos especiais Deia, Oldy e Dre, obrigada por me ouvirem nos momentos que mais precisei; pelo companheirismo; e por dividir os mesmos ideais de vida.

À minha amiga Fátima, pessoa iluminada que traz muita luz nos meus caminhos. Obrigada pelo apoio, pelo carinho e cuidado sempre.

Às minhas amigas e coorientadoras estrangeiras Barbara Shay e Jessie Jones que, em momentos e países diferentes, me auxiliaram no desenvolvimento deste estudo com sugestões valiosíssimas; por terem me acolhido em suas casas e laboratórios de pesquisa; por terem tido paciência comigo em muitos momentos em que a língua inglesa se mostrava uma barreira; e, principalmente, pelos ensinamentos de vida compartilhados.

Aos meus pais, Reinaldo e Solange, por acreditarem incondicionalmente em meu potencial e tornarem seus os meus sonhos, mesmo que para isso fosse necessário abrir mão dos seus próprios. Faltam palavras...

Aos meus irmãos, Liz e Romulo, e ao meu tio-“irmão” Rogério, pela amizade, apoio, inspirações e ensinamentos.

Ao Neumar, meu porto seguro em meio às tempestades e tribulações da vida. Obrigada pelo seu amor, pela paz que você me traz, mesmo nos momentos mais difíceis, me dizendo que tudo ficará “tranquilo”; e pelo apoio, compreensão e encorajamento em todos os momentos.

RESUMO

Os sintomas da fibromialgia (FM) são multifacetários, com alterações nos sistemas nociceptivo, endócrino e comportamentais, bem como a presença de excesso de peso, comprometimento na funcionalidade, reduzida produção de força muscular e de maior número de quedas. O objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre sintomas da FM, estresse psicofisiológico, modificações no perfil glicêmico, aspectos da produção de força muscular e quedas em mulheres com FM. Participaram deste estudo 60 mulheres entre 26 e 52 anos de idade (grupo FM: 30 e grupo Controle: 30). Foram realizadas mensurações antropométricas (massa corporal, estatura, circunferência abdominal), caracterização da FM (intensidade da dor, limiar da dor, impacto da FM na qualidade de vida), avaliação do estresse psicofisiológico (percepção e sintomas de estresse, concentrações do hormônio adrenocorticotrófico plasmático, cortisol do cabelo, salivar e plasmático, e sintomas depressivos), determinação do perfil glicêmico (concentrações plasmáticas de glicose, hemoglobina glicolisada e insulina), avaliação da produção de torque muscular (pico e taxa de determinação de torque, nível de ativação voluntária e atividade elétrica) e determinação do número e dos motivos de quedas. As mulheres com FM apresentaram maior estresse psicofisiológico, resistência insulínica, menor funcionalidade, reduções na produção de torque muscular e maior número de quedas, sendo os tropeços as principais razões para as quedas. Além disso, o estresse psicofisiológico parece ter tido papel importante no desencadeamento dos sintomas de FM, estando relacionado às características da FM. A presença de resistência insulínica foi diretamente associada aos sintomas depressivos, mas não especificamente com o estresse psicofisiológico. A baixa funcionalidade e a reduzida produção de torque muscular foram explicadas parcialmente pela resistência insulínica (36%) e pela hemoglobina glicolisada elevada (21%), respectivamente. O maior número de quedas foi relacionado à menor concentração de cortisol salivar, bem como associado à presença de resistência insulínica, à maior coativação do músculo gastrocnêmio durante a dorsiflexão e à produção de torque reduzida dos plantiflexores e dorsiflexores. Particularmente, o tropeço foi explicado pelo menor tempo de diagnóstico da FM, elevada concentração de hemoglobina glicolisada, baixo desempenho no testes de equilíbrio/agilidade e maior coativação do músculo tibial anterior durante plantiflexão do tornozelo. O entendimento destes processos, possibilita maior esclarecimento sobre os fatores que afetam negativamente as atividades cotidianas de indivíduos com FM e, dessa forma, pode viabilizar diagnósticos mais objetivos e precisos para o estabelecimento de medidas interventivas mais eficazes para esta população.

Palavras chave: fibromialgia, estresse, perfil glicêmico, torque muscular, quedas

ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) symptoms are multifaceted, with changes in the nociceptive and endocrine systems, as well as in behavioral factors. In addition, overweight/obesity, impaired functionality, reduced muscle strength output and higher number of falls are generally seen in individuals with FM. The purpose of this study was to determine the relationship between FM symptoms, psychophysiological stress, glycemic profile, muscle torque production and falls in women with FM. The study included 60 women, between 26 and 52 years old, (FM group: 30; Control group: 30). Anthropometric measurements (weight, height and waist circumference); FM Features (pain intensity, pain threshold and the impact of FM on quality of life); Psychophysiological Stress (stress perception and symptoms, plasma adrenocorticotrophic hormone level, hair, saliva and plasma cortisol levels, and depressive symptoms); Glycemic Profile (plasma glucose, glycosylated hemoglobin and insulin levels); Muscle Torque Output (peak and rate of torque development, muscle recruitment activation rate and electrical activity in muscles); and Number/Reasons of Falls were assessed. Women with FM had higher psychophysiological stress, insulin resistance, functional incapacity, reduced muscle torque output, and greater number of falls, in which tripping was one of the main reasons. Furthermore, the psychophysiological stress seems to have an important role in FM symptoms onset, which was related to FM features. Presence of insulin resistance was directly associated with depressive symptoms, but not specifically with psychophysiological stress. The low functional capacity and reduced muscle recruitment were partly explained by higher insulin resistance (36%) and glycosylated hemoglobin level (21%), respectively. The largest number of falls was associated with presence of insulin resistance, greater gastrocnemius muscle coactivation throughout ankle dorsiflexion, and reduced peak torque of ankle plantarflexors and dorsiflexors muscles. Particularly, tripping was explained by shorter time of FM diagnosis, high glycosylated hemoglobin level, low performance on the balance/agility test and greater tibialis anterior muscle coactivation throughout ankle plantarflexion. The understanding of these processes provides greater insight into negative factors from FM in daily living activities. Additionally, it may be useful for more accurate FM diagnoses and for designing effective treatment intervention programs. Future prospective studies, with larger sample, are needed to clarify the role of stress and the presence, in long term, of insulin resistance in the FM pathophysiology, as well as for better understanding with reference to high number of falls in FM.

Key-words: fibromyalgia, stress, glycemic profile, muscle torque, falls

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Localização dos tender points de acordo com os critérios de 1990 do Colégio Americano de Reumatologia	30
FIGURA 2 - Os três estágios da Síndrome da Adaptação Geral.....	40
FIGURA 3 – Delineamento do estudo	53
FIGURA 4 - Procedimentos do Estudo 1	55
FIGURA 5 - Medições das coletas de saliva para análise do cortisol salivar.	65
FIGURA 6 - Procedimentos do Estudo 2.....	90
FIGURA 7 - Frequência das características antropométricas e perfil glicêmico nos grupos fibromialgia e controle.....	96
FIGURA 8 - Procedimentos do Estudo 3.....	112
FIGURA 9 - Teste <i>the 8 foot up and go</i>	116
FIGURA 10 - Teste levantar e sentar em 30 segundos.	117
FIGURA 11 - Posicionamento das participantes durante o teste de contração isométrica máxima dos músculos dorsiflexores e plantiflexores do tornozelo.	119
FIGURA 12 - Posicionamento dos sensores de EMG	120

FIGURA 13 - Posicionamento dos eletrodos do músculo tibial anterior. 121

FIGURA 14 - Localização do ponto motor do músculo tibial anterior 122

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Classificação do Índice de Massa Corporal	58
QUADRO 2 - Classificação do Nível de Atividade Física	59
QUADRO 3 - Relações entre quedas e sintomas da fibromialgia, estresse psicofisiológico, perfil metabólico da glicemia, resistência insulínica, funcionalidade, força muscular	131

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características gerais de ambos os grupos.....	68
TABELA 2 - Proporção dos medicamentos ingeridos no último mês	69
TABELA 3 – Motivos relatados como início da fibromialgia.....	70
TABELA 4 - Variáveis psicofisiológicas do estresse.....	71
TABELA 5 - Proporção da classificação econômica, sintomas depressivos e de estresse	72
TABELA 6 – Fatores de risco associados aos sintomas de estresse	73
TABELA 7 – Fatores de risco para apresentar sintomas da fibromialgia.....	74
TABELA 8 – Relação entre estresse psicofisiológico, características gerais do grupo fibromialgia e sintomas da fibromialgia.....	75
TABELA 9 – Preditores da percepção de estresse no grupo fibromialgia	75
TABELA 10 - Características demográficas e clínicas das participantes do grupo controle e fibromialgia.....	94
TABELA 11 - Perfil glicêmico de mulheres com e sem fibromialgia	95
TABELA 12 – Relações entre perfil glicêmico e sintomas depressivos	97

TABELA 13 – Preditores da resistência e sensibilidade insulínica no grupo fibromialgia	97
TABELA 14 - Características gerais de ambos os grupos.....	125
TABELA 15 – Testes de aptidão física de variáveis de força muscular e falha de ativação central de ambos os grupos	126
TABELA 16 - Medidas da frequência cardíaca e dor antes e depois do teste de caminhada de 6 minutos.....	127
TABELA 17 – Relações entre funcionalidade, produção de torque muscular, perfil glicêmico e resistência insulínica.....	128
TABELA 18 – Preditores da produção de torque muscular no grupo fibromialgia	129
TABELA 19 – Número total e motivos das quedas.....	130
TABELA 20 – Preditores de quedas oriundos do perfil glicêmico.....	132
TABELA 21 – Preditores de quedas dentre as variáveis de aptidão física e produção de força muscular	132
TABELA 22 – Preditores de tropeços nas quedas entre as mulheres com fibromialgia	133

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
1.1	OBJETIVO GERAL E HIPÓTESE CENTRAL DA TESE	25
1.1.1	Objetivos específicos	25
1.1.2	Hipóteses da tese	26
1.1.3	Estrutura da tese.....	27
2	REVISÃO DE LITERATURA	29
2.1	Conceito da fibromialgia	29
2.2	Diagnóstico da fibromialgia.....	29
2.2.1	Critérios classificatórios para a fibromialgia	29
2.2.2	Prevalência da fibromialgia	31
2.3	Etiologia e manifestações fisiopatológicas da fibromialgia	32
2.4	Alterações metabólicas da glicemia na fibromialgia	33
2.5	Produção de força muscular NA fibromialgia.....	35
2.6	Estresse e fibromialgia	37
2.6.1	Psicofisiologia e aspectos biológicos do Estresse	37

2.6.2	Síndrome de Adaptação Geral.....	39
2.6.3	Evidências do estresse psicofisiológico em indivíduos com fibromialgia	43
3	ESTRESSE PSICOFISIOLÓGICO EM MULHERES COM FIBROMIALGIA.....	47
3.1	INTRODUÇÃO.....	47
3.1.1	Objetivo geral.....	49
3.1.2	Objetivos específicos	50
3.1.3	Hipóteses	50
3.2	MÉTODOS.....	51
3.2.1	Caracterização do estudo	51
3.2.2	Critérios de exclusão do estudo.....	51
3.2.3	Participantes do estudo.....	52
3.2.4	Procedimentos gerais	53
3.2.5	Avaliações.....	55
3.2.5.1	Sintomas relacionados à fibromialgia	55
3.2.5.2	Medidas antropométricas.....	57
3.2.5.3	Nível de Atividade Física	59

3.2.5.4	Classificação Econômica	59
3.2.5.5	Relato dos motivos desencadeadores do início da fibromialgia e ingestão de medicamentos	60
3.2.5.6	Avaliação dos sintomas depressivos	60
3.2.5.7	Avaliação do estresse psicofisiológico.....	61
3.2.6	Análise estatística	67
3.3	RESULTADOS	68
3.4	DISCUSSÃO.....	76
3.5	CONCLUSÃO	83
4	ALTERAÇÕES NO PERFIL GLICÊMICO E nos marcadores De RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM MULHERES COM FIBROMIALGIA	85
4.1	INTRODUÇÃO.....	85
4.1.1	Objetivos Gerais	87
4.1.2	Objetivos específicos	87
4.1.3	Hipóteses	88
4.2	MÉTODOS.....	89

4.2.1	Caracterização do estudo	89
4.2.2	Critérios de exclusão.....	89
4.2.3	Participantes do estudo.....	89
4.2.4	Procedimentos do estudo	89
4.2.5	Avaliações realizadas no estudo.....	90
4.2.5.1	Avaliação antropométrica	90
4.2.5.2	Sintomas relacionados a fibromialgia	91
4.2.5.3	Nível de atividade física.....	91
4.2.5.4	Avaliações do perfil glicêmico	92
4.2.6	Análises estatísticas.....	93
4.3	RESULTADOS	94
4.4	DISCUSSÃO.....	98
4.5	CONCLUSÃO	102
5	PRODUÇÃO DE FORÇA MUSCULAR E QUEDAS EM MULHERES COM FIBROMIALGIA	104
5.1	INTRODUÇÃO.....	104

5.1.1	Objetivo geral.....	107
5.1.2	Objetivos específicos	107
5.1.3	Hipóteses	108
H9.	MÉTODOS.....	110
5.1.4	Delineamento da pesquisa.....	110
5.1.5	Participantes do estudo.....	110
5.1.6	Crterios de exclusão.....	110
5.1.7	Procedimentos do estudo	111
5.1.8	Avaliações.....	112
5.1.8.1	Características relacionados à fibromialgia	112
5.1.8.2	Medidas antropométricas.....	114
5.1.8.3	Nível de atividade física.....	114
5.1.8.4	Avaliação da Capacidade Funcional.....	114
5.1.8.4.1	Capacidade funcional de forma subjetiva	114
5.1.8.4.2	Avaliação da aptidão física	115
5.1.8.5	Avaliação da cinesiofobia	117

5.1.8.6	Avaliação do torque e da taxa de desenvolvimento de torque.....	118
5.1.8.7	Avaliação da atividade elétrica muscular	119
5.1.8.8	Avaliação da ativação voluntária muscular	121
5.1.8.9	Histórico de Quedas	123
5.1.9	Análise estatística	124
5.2	RESULTADOS	125
5.3	DISCUSSÃO.....	134
5.4	CONCLUSÃO	145
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	148
	REFERÊNCIAS.....	155
	APÊNDICES.....	184
	ANEXOS	193

1 INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma condição reumatológica caracterizada por dor crônica generalizada e reduzido limiar de dor, com hiperalgesia e alodínia (HENRIKSEN *et al.*, 2009). Os sintomas da FM são multifacetários, com alterações no sistema nociceptivo e fatores comportamentais, além de modificações na regulação dos sistemas endócrino (MELZACK, 1999; GEENEN *et al.*, 2002) e nervoso autônomo (MARTINEZ-LAVIN, 2007). Dentre os sintomas mais relevantes, destacam-se a fadiga (BLIDDAL; DANNESKIOLD-SAMSØE, 2007), o comprometimento das habilidades físicas (WOLFE; MICHAUD, 2004; PANTON *et al.*, 2006; HOMANN *et al.*, 2011), a capacidade funcional diminuída (MANNERKORPI *et al.*, 2006; BENNETT *et al.*, 2007), a produção de força muscular reduzida (NORREGAARD *et al.*, 1994; VALKEINEN *et al.*, 2008; GOES *et al.*, 2012) e características psicológicas peculiares, como altos níveis de depressão (RIVA *et al.*, 2010) e de percepção ao estresse (STISI *et al.*, 2008b; RIVA *et al.*, 2010).

Evidências científicas têm apontado que experiências estressoras têm sido associadas com alterações no limiar de dor em indivíduos com FM (RIBEIRO *et al.*, 2005; GEERSE *et al.*, 2006; IMBE *et al.*, 2006; BECKER *et al.*, 2010; MCEWEN; KALIA, 2010), sendo estas dependentes do tipo (físico ou emocional), da intensidade e da duração do estresse (IMBE *et al.*, 2006). Em alguns estudos, trauma físico ou psicológico, assim como dificuldades diárias, são associados ao desenvolvimento e aos sintomas da FM (CLAUW; CROFFORD, 2003; VAN HOUDENHOVE; EGLE, 2004; ADLER; GEENEN, 2005; VAN HOUDENHOVE *et al.*, 2009).

A ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) ocorre como resposta a um fator estressor (físico ou emocional), o qual estimula a liberação dos hormônios adrenocorticotrópico (ACTH) e cortisol (ULRICH-LAI; HERMAN, 2009). Assim, parece plausível que a ativação continuada e persistente do eixo HHA resulte em conjunto de respostas que podem culminar nos sintomas da FM (COHEN *et al.*, 1992), o que reforça a hipótese que a FM é uma síndrome associada ao estresse (VAN HOUDENHOVE *et al.*, 2009).

No entanto, avaliações dos componentes do eixo HHA, em indivíduos com FM, têm apresentado resultados inconsistentes. Alguns pesquisadores encontraram concentrações basais de ACTH elevadas (RIEDEL *et al.*, 1998), enquanto outros não identificaram diferenças nas concentrações deste hormônio (basal e 24 horas) entre indivíduos com FM e controles (GRIEP *et al.*, 1993; RIEDEL *et al.*, 2002). Com relação ao hormônio cortisol, tanto as concentrações basais (cortisol plasmático e salivar) como aquelas avaliadas em um período de 24 horas (cortisol salivar) também apresentam resultados controversos em indivíduos com FM. Quando comparados com grupo controle, indivíduos com FM têm apresentado concentrações elevadas (CATLEY *et al.*, 2000), reduzidas (VAN DENDEREN *et al.*, 1992; GRIEP *et al.*, 1993; CROFFORD *et al.*, 1994; LENTJES *et al.*, 1997; GRIEP *et al.*, 1998; CALIS *et al.*, 2004; GUR *et al.*, 2004a; GUR *et al.*, 2004b; MACEDO *et al.*, 2008; WINGENFELD *et al.*, 2008; RIVA *et al.*, 2010), ou nenhuma diferença significativa (MAES *et al.*, 1998; ADLER *et al.*, 1999), tanto na concentração plasmática quanto salivar deste hormônio.

Entretanto, é preciso considerar que estes métodos de análise (plasmático ou salivar) apresentam apenas a condição aguda das respostas fisiológicas do estresse. Quando considera-se que indivíduos com FM podem estar sob condições crônicas de estresse e que reduzidas concentrações de cortisol podem indicar exaustão do eixo HHA (CLAUW *et al.*, 2009), tornam-se necessárias avaliações psicofisiológicas sobre os aspectos crônicos desse fenômeno. Para tanto, estudos têm avaliado o estresse crônico por meio de análises da concentração de cortisol em amostras de cabelo (RAUL *et al.*, 2004; SAUVÉ *et al.*, 2007; PEREG *et al.*, 2011), visto que a absorção do hormônio cortisol no cabelo pode ocorrer por meio da circulação sanguínea durante a formação do fio de cabelo (CONE, 1996) e esta pode refletir a concentração média do cortisol ao longo de meses (SAUVÉ *et al.*, 2007). No entanto, somente um estudo avaliou a concentração do cortisol com a utilização de amostras de cabelo em indivíduos com dor crônica, o qual diagnosticou que as concentrações de cortisol são mais elevadas nestes sujeitos do que em controles, principalmente quando é relatado estresse crônico (VAN UUM *et al.*, 2008).

Como alterações na concentração de cortisol decorrentes do estresse podem aumentar a concentração de glicose (CHROUSOS, 2000), o diagnóstico do estresse crônico é de extrema relevância. As respostas ao estresse agudo têm aspecto adaptativo, no sentido de aumentar a disponibilidade de glicose circulante, a persistência do estresse, por longo prazo, pode contribuir para a hiperglicemia sanguínea e resistência insulínica (ANDREWS; WALKER, 1999; CHROUSOS, 2000). Observa-se que indivíduos com hiperglicemia apresentam limiar de dor reduzido (MORLEY *et al.*, 1984; THYE-RONN *et al.*, 1994), a ponto de estudos sugerirem que a fibromialgia é um dos problemas mais prevalentes entre as pessoas com diabetes melitus do que entre as pessoas sem esta síndrome (TISHLER *et al.*, 2003; KREIN *et al.*, 2005; TORRANCE *et al.*, 2006; HOFF *et al.*, 2008; MANTYSELKA *et al.*, 2008a; YANMAZ *et al.*, 2012).

A hiperglicemia também pode acarretar alterações musculares que ocasionam redução na força muscular, uma vez que o excesso de glicose sanguínea pode alterar a contratilidade do músculo esquelético (ANDERSEN *et al.*, 2005). Alguns estudos têm demonstrado que condições caracterizadas por hiperglicemia apresentam força muscular reduzida, como ocorre no diabetes (ANDERSEN *et al.*, 2005; NISHITANI *et al.*, 2011). De fato, a concentração de glicose sanguínea é negativamente correlacionada com produção de força muscular no diabetes (NISHITANI *et al.*, 2011).

Outro aspecto relevante associado com força muscular reduzida na FM é a coativação dos músculos antagonistas (VALKEINEN *et al.*, 2008). Os sintomas de dor parecem ocasionar a coativação muscular do antagonista, no intuito de proteger o músculo (doloroso) durante a contração, com adaptação muscular no sentido de limitar os movimentos (GRAVEN-NIELSEN *et al.*, 1997). Em adição, a falha na ativação voluntária do músculo também traz consequências na produção da força. Falhas na ativação voluntária da musculatura esquelética, ao longo das vias periférica e central, podem resultar em diminuição na produção de força muscular, seja por não ativar adequadamente a unidade motora ou por reduzir a sua frequência de descarga (GANDEVIA *et al.*, 1996; KENT-BRAUN; LE BLANC, 1996; KENT-BRAUN, 1997). De

fato, tanto indivíduos com dor muscular (GRAVEN-NIELSEN *et al.*, 2002) quanto com diabetes, têm apresentado falhas nas funções contráteis do músculo esquelético (ALMEIDA *et al.*, 2008). Logo, pode-se esperar que a hiperglicemia também tenha influência na produção da força muscular em indivíduos com FM, visto que alguns estudos têm reportado elevadas concentrações de glicose sanguínea (DAVIES *et al.*, 2006; LOEVINGER *et al.*, 2007; MANTYSELKA *et al.*, 2008b; 2009) e detrimento na produção de força muscular nesta população (LUND *et al.*, 1986; VALKEINEN *et al.*, 2008; HENRIKSSON, 2009).

Uma das implicações da redução de força muscular são as quedas (PERSCH *et al.*, 2009; AAGAARD *et al.*, 2010; GOES *et al.*, 2012). Na FM, a literatura tem apontado alta incidência, entre 34% e 50%, de quedas (JONES *et al.*, 2009; RUSSEK; FULK, 2009; RUTLEDGE *et al.*, 2010; GOES *et al.*, 2012). Dentre os motivos das quedas relatados por indivíduos com FM observa-se a fraqueza muscular e as alterações no equilíbrio e marcha, os quais ocorrem, principalmente, durante atividades como atravessar superfícies irregulares ou degraus, subir/descer escadas e movimentos envolvendo giros (RUTLEDGE *et al.*, 2013).

A partir deste contexto, observa-se a necessidade de compreensão da relação entre os sintomas da FM, o estresse psicofisiológico, o perfil glicêmico, a produção de força muscular e quedas em indivíduos com FM, visto que a dificuldade de estabelecer fatores causais desta síndrome as suas interrelações. O entendimento destes processos, além de possibilitar maior esclarecimento sobre os fatores que afetam negativamente as atividades cotidianas dos indivíduos com FM, pode orientar o diagnóstico que permita estabelecer medidas interventivas mais eficazes para esta população.

1.1 OBJETIVO GERAL E HIPÓTESE CENTRAL DA TESE

O objetivo principal do presente estudo foi avaliar as relações entre sintomas da fibromialgia (FM), estresse psicofisiológico, perfil glicêmico, aspectos da produção de força muscular e quedas em mulheres com FM.

A hipótese central deste estudo é que as características e os sintomas da FM estariam associados ao estresse psicofisiológico, os quais seriam relacionados com a elevada concentração da glicose e hemoglobina glicolisada, bem como a resistência insulínica. Estas alterações no perfil metabólico da glicemia estariam associadas a produção de força muscular reduzida, falha na ativação voluntária do músculo esquelético e coativação da musculatura antagonista, que poderiam levar as mulheres com FM a maior número de quedas.

1.1.1 Objetivos específicos

- Comparar o estresse psicofisiológico (percepção e sintomas de estresse e concentração dos hormônios adrenocorticotrófico e cortisol) entre mulheres com e sem fibromialgia (FM).
- Avaliar relação entre o estresse psicofisiológico com sintomas dolorosos e tempo de diagnóstico da FM em mulheres com FM.
- Determinar a relação entre as concentrações do hormônio cortisol salivar, sanguíneo e do cabelo em mulheres com FM.
- Comparar a concentração de glicose e hemoglobina glicolisada bem como a resistência e sensibilidade à insulina entre mulheres com e sem FM.
- Verificar a frequência de indivíduos com resistência insulínica e comprometimento da glicose em mulheres com e sem FM pareadas para idade, IMC, CA e AF.

- Comparar funcionalidade, força muscular, coativação da musculatura antagonista e falha na ativação voluntária dos músculos da perna entre mulheres com e sem FM.
- Determinar a frequência e os motivos das quedas em mulheres com e sem FM.
- Avaliar a relação entre as variáveis de estresse psicofisiológico, no perfil glicêmico e resistência insulínica, produção de força muscular e quedas em mulheres com FM.

1.1.2 Hipóteses da tese

De acordo com os objetivos propostos, as seguintes hipóteses foram testadas.

H1. O grupo fibromialgia (FM) apresentará maior percepção e sintomas de estresse, bem como elevada concentração do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e concentração reduzida do hormônio cortisol comparado com o grupo controle.

H2. Os sintomas dolorosos e tempo de diagnóstico da FM em mulheres com FM serão diretamente relacionados ao estresse psicofisiológico.

H3. As concentrações do hormônio cortisol salivar, sanguíneo e do cabelo em mulheres com FM serão positivamente relacionados entre si.

H4. As mulheres com FM exibirão maiores concentração da glicose e hemoglobina glicolisada e apresentarão resistência e sensibilidade insulínica comparado ao grupo controle.

H5. O grupo FM apresentará maior frequência de indivíduos com resistência insulínica e comprometimento da glicose do que o grupo Controle.

H6. O grupo FM apresentará detrimento na funcionalidade e na produção de torque muscular (pico e taxa de desenvolvimento e torque) quando comparado ao grupo controle. Além disso, as mulheres com FM exibirão maior falha na ativação voluntária da musculatura e coativação do músculo antagonista durante a contração voluntária máxima.

H7. As mulheres com FM relatarão maior número de quedas nos últimos seis meses quando comparadas as mulheres sem FM e as razões destas serão tropeço, perda de equilíbrio e escorregão.

H8. O estresse psicofisiológico estará diretamente relacionado às alterações no perfil glicêmico e resistência insulínica, e estas serão associadas negativamente com a produção de torque muscular, falha na ativação voluntária do músculo esquelético e coativação da musculatura antagonista, que se relacionarão inversamente às quedas.

1.1.3 Estrutura da tese

A tese apresenta primeiramente, na introdução geral, a argumentação teórica para o problema estudado. Um capítulo de revisão da literatura sobre os principais aspectos abordados neste trabalho e os três estudos relacionados aos objetivos propostos. Cada estudo contém objetivos geral e específicos, metodologia, resultados, discussão e conclusão. O Estudo 1 compara o estresse psicofisiológico entre mulheres com fibromialgia e controle e a relação entre os sintomas e características das mulheres com FM e o estresse psicofisiológico. O Estudo 2 avalia as diferenças no perfil glicêmico entre mulheres com e sem fibromialgia e a relação entre os sintomas e características das mulheres com FM e o perfil glicêmico. O Estudo 3 tem como objetivo determinar as diferenças na produção de força muscular, verificar a incidência e os motivos de quedas entre as mulheres com e sem fibromialgia, além de determinar a relação entre os sintomas da FM, estresse psicofisiológico, perfil glicêmico, produção de força muscular e quedas em mulheres com fibromialgia. Finalmente, após os três estudos, as considerações finais são descritas, nas quais as hipóteses da tese são confirmadas (total ou parcialmente) ou rejeitadas.

REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CONCEITO DA FIBROMIALGIA

Fibromialgia (FM) é uma síndrome debilitante caracterizada pela presença de dor musculoesquelética crônica e difusa em, no mínimo, três dos quatro quadrantes do corpo (WOLFE *et al.*, 1990). Estudos apontam para a provável diversidade etiológica (CLAUW; CROFFORD, 2003; MCLEAN *et al.*, 2005a; MCEWEN; KALIA, 2010), não havendo motivo único para os sintomas abrangentes e persistentes da FM (ABLIN *et al.*, 2008). Dessa forma, a associação da FM com diversos sintomas aumenta a busca de novos parâmetros para melhor acompanhamento clínico e desenvolvimento de intervenções mais específicas para esta população.

2.2 DIAGNÓSTICO DA FIBROMIALGIA

2.2.1 Critérios classificatórios para a fibromialgia

De acordo com os critérios de 1990 do Colégio Americano de Reumatologia, a fibromialgia (FM) é definida por dor crônica e difusa, além de relatar dor na palpação de 11 dos 18 pontos específicos denominados *tender points* (WOLFE *et al.*, 1990). Os nove pares de *tender points* estão nas regiões: occipital, cervical baixa, trapézio, supra-espinhoso, costochondral, epicôndilo lateral, trocânter maior, glúteo, joelho (WOLFE *et al.*, 1990) (Figura 1). A palpação pode ser realizada por digitopressão de aproximadamente quatro kgf por um examinador experiente, o que dispensa o emprego do aparelho algômetro, dispositivo que quantifica a compressão aplicada a uma superfície em kgf/cm² (WOLFE, 1997). Estes critérios para classificação da FM de 1990 foram validados para a população brasileira, determina o relato de dor em nove ou mais dos 18 *tender points* (HAUN *et al.*, 1999).



FIGURA 1 - Localização dos tender points de acordo com os critérios de 1990 do Colégio Americano de Reumatologia

Fonte: (WOLFE *et al.*, 1990). The Three Graces, Baron Jean-Baptiste Regnault, 1793, Museu de Louvre, Paris

A classificação da FM foi atualizada com novos critérios do Colégio Americano de Reumatologia em 2010 (WOLFE *et al.*, 2010). A partir dos novos critérios, a definição clínica da FM não requer exame físico ou verificação de *tender points* e apresentam mudanças, principalmente, no maior reconhecimento dos problemas cognitivos e sintomas somáticos, fatores que não eram considerados nos critérios de 1990. No desenvolvimento dos novos critérios, duas variáveis são identificadas para melhor definir FM e seus sintomas, o índice de dor generalizada (IDG) e a escala de gravidade dos sintomas (EGS).

O IDG é fortemente correlacionado com a contagem de *tender points*. A EGS identifica, de melhor forma, os pacientes com diagnóstico realizado por meio dos critérios de 1990, sendo composta por número maior de variáveis contemplando problemas cognitivos, sono não reparador, fadiga e sintomas somáticos. Tais variáveis são classificadas pelo avaliador para mensurar a gravidade dos sintomas na FM. Para diagnóstico, é necessária a utilização de ambos os instrumentos o IDG e a EGS (IDG \geq 7

e EGS \geq 5 ou IDG 3-6 e EGS \geq 9), além do exame físico proposto pelos critérios de 1990 (WOLFE *et al.*, 2010). Desta forma, os novos critérios podem ser considerados complementares aos critérios adotados anteriormente.

Os indivíduos com FM não apresentam somente o sintoma da dor crônica. Exibem também, sintomas associados diversificados. Uma compreensão mais clara da sintomatologia pode adicionar importantes informações para a definição de melhores formas de tratamento (CLAUW; CROFFORD, 2003; MEASE, 2005; RUTLEDGE *et al.*, 2009). Os sintomas associados a FM podem ser divididos em dois grandes grupos: físicos e cognitivos/psicológicos (STUIFBERGEN *et al.*, 2006; ROBINSON *et al.*, 2008). Entre os sintomas físicos estão rigidez matinal, fadiga, problemas com o sono, espasmos musculares, pernas e pés inchados, lesões na pele, pernas inquietas, problemas de bexiga, dor abdominal. Nos sintomas cognitivos/psicológicos encontram-se instabilidade postural, tontura, problemas de concentração, problemas de memória, sentimentos de raiva, ansiedade e sintomas depressivos (RUTLEDGE *et al.*, 2009).

2.2.2 Prevalência da fibromialgia

A fibromialgia (FM) está presente em 1 a 5% da população (WOLFE *et al.*, 1995; WHITE *et al.*, 1999; CARMONA *et al.*, 2001). Estudos afirmam que a maior proporção é entre as mulheres (3% – 5% em mulheres *versus* 0,5% – 2% em homens) (WOLFE *et al.*, 1995; WHITE *et al.*, 1999). No entanto, um recente estudo utilizando os novos critérios, adaptados para pesquisa do tipo *survey*, não apontou diferenças significativas nas proporções de FM entre mulheres e homens (7,7% em mulheres e 4,9% em homens) (VINCENT *et al.*, 2013). Estudos sobre a prevalência da FM no Brasil demonstram que 2,5% a 4,4% da população sofre com os sintomas da síndrome (RODRIGUES SENNA *et al.*, 2004).

Além disso, observa-se que a prevalência do diagnóstico da FM aumenta com a idade (0,42%: grupo 21-39 anos; 1,42%: grupo 40-59 anos; 1,91%: grupo 60 anos ou

mais) (VINCENT *et al.*, 2013) e é mais frequente, especialmente, na faixa etária de 35 a 60 anos (CAVALCANTE *et al.*, 2006).

2.3 ETIOLOGIA E MANIFESTAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS DA FIBROMIALGIA

Fatores genéticos apresentam papel importante na etiologia da fibromialgia (FM). Dentre os indivíduos com predisposição genética à síndrome, familiares de primeiro grau de indivíduos com FM, por exemplo, têm oito vezes mais chance de desenvolver a síndrome quando comparados à população em geral (ARNOLD *et al.*, 2013).

No entanto, tem-se constatado que 50% do risco de desenvolver sintomas de dor crônica é relacionado a fatores genéticos e a outra metade pode ser devido a fatores ambientais (KATO *et al.*, 2006) como trauma físico, estresse emocional, infecções e alterações imunológicas (CLAUW; CROFFORD, 2003).

As alterações em músculos e tecidos, além de modificações na sensibilidade dolorosa e nos sistemas nervoso e neuroendócrino são as áreas fisiopatológicas mais observadas na literatura sobre FM (DA COSTA *et al.*, 2000). Modificações nas áreas periféricas são observadas na FM com atrofia das fibras do tipo II em diferentes regiões musculares (KALYAN-RAMAN *et al.*, 1984; YUNUS *et al.*, 1986) e atividade eletromiográfica (frequência média, velocidade de condução e índice de fadiga) têm sido significativamente diferente, quando comparados os indivíduos com e sem FM (BAZZICHI *et al.*, 2009).

No entanto, a sensibilização central parece ser a chave das características relacionadas aos sintomas de dor na FM, sugerida pela hiperalgesia, alodínia, aumento da intensidade da dor em estímulo local e manutenção da dor pós-estímulo (YUNUS, 2008). Além disso, o envolvimento cerebral na FM tem sido confirmado por estudos com neuroimagem, os quais apresentam disfunção global do processo central de dor (NAPADOW *et al.*, 2010) com diferenças funcionais e morfológicas tanto nas regiões

corticais quanto nas sob-corticais, envolvendo as dimensões sensoriais e afetivas da dor (GRACELY *et al.*, 2002). As alterações morfofisiológicas são observadas pela perda de massa cinzenta em estruturas envolvidas com a funcionalidade como o córtex somatosensorial, amígdala, hipocampo, córtex singular anterior e frontal superior (LUTZ *et al.*, 2008) em indivíduos com FM.

A etiopatologia da FM ainda é motivo de controvérsia, porém pode-se observar principalmente, alterações no processo central e periférico de dor, as quais podem ser modificadas e intensificadas por fatores comportamentais, psicológicos e cognitivos. Além disso, observa-se provável processo de envelhecimento precoce, principalmente com relação à perda de massa cinzenta na maioria das estruturas envolvidas com a funcionalidade e a atrofia de fibras do tipo II, esta última pode também estar relacionada ao sedentarismo.

2.4 ALTERAÇÕES METABÓLICAS DA GLICEMIA NA FIBROMIALGIA

Observa-se que dor crônica diária e dor em lugares múltiplos, principais sintomas da fibromialgia (FM), são associadas à concentração de glicose plasmática elevada (MANTYSELKA *et al.*, 2008a). De fato, a dor difusa crônica é associada três vezes mais com risco de intolerância a glicose e seis vezes mais com aumento para risco de diabetes mellitus (MÄNTYSELKÄ *et al.*, 2009).

A dor crônica é um dos problemas mais prevalentes entre os indivíduos com controle comprometido de glicose do que entre as pessoas sem estas alterações (DAVIES *et al.*, 2006; ANDERSSON; LEDEN, 2009). Além disso, observa-se limiar de dor reduzido em indivíduos com hiperglicemia (THYE-RONN *et al.*, 1994).

Elevada concentração de hemoglobina glicosilada (HbA1c) está associada à presença de FM em indivíduos com diabetes mellitus, a qual também está relacionada ao número de *tender points* nestes indivíduos (TISHLER *et al.*, 2003). HbA1c é uma

forma de hemoglobina presente naturalmente nos eritrócitos humanos, sendo útil na identificação de altos níveis de glicemia durante períodos prolongados (dois a três meses prévios). Este tipo de hemoglobina é formado a partir de reações não enzimáticas entre a hemoglobina e a glicose (GROUP, 1993).

Pode-se especular que alguns fatores específicos podem ser responsáveis pela origem da dor difusa e crônica em pessoas com hiperglicemia. Uma hipótese é que a concentração elevada de glicose provoca degeneração do tecido por promover a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que são proteínas e lipídios que se tornam glicosados após exposição à glicose. A presença e acúmulo de AGEs em muitos tipos celulares afeta a estrutura e função extra e intracelular (GOH; COOPER, 2008). Os AGEs contribuem para complicações por meio de pontes cruzadas entre moléculas na membrana de base da matriz extracelular e pela ativação do receptor dos AGEs, os quais bloqueiam a atividade do óxido nítrico e provocam a produção de espécies reativas de oxigênio (GOH; COOPER, 2008) que acumulam na cartilagem (NAH *et al.*, 2008). Assim, os AGEs podem estar envolvidos na prevalência elevada de dor difusa e crônica entre indivíduos com concentração de glicose comprometida.

Observa-se, desta forma, que melhor controle da hiperglicemia pode reduzir a incidência de FM (TISHLER *et al.*, 2003), pois o estado de intolerância à glicose pode provocar disfunções e alterações patológicas em pequenas fibras nervosas periféricas resultando em dor. Este processo pode ser relacionado ao estresse oxidativo e alterações nas concentrações de citocinas causadas pela elevada concentração de glicose (YAGIHASHI *et al.*, 2007). Além disso, a coocorrência de dor difusa persistente e a hiperglicemia pode ser relacionada ao baixo nível de atividade física, aptidão cardiorrespiratória e desequilíbrio energético (MANTYSELKA *et al.*, 2009), porém isto não está claro na literatura referente a indivíduos com FM. Dessa forma, os exercícios físicos tem papel modificador e têm sido efetivos no tratamento tanto da dor crônica e difusa (BUSCH *et al.*, 2002; BUSCH *et al.*, 2007), quanto na diminuição do risco de diabetes mellitus em indivíduos com concentração de glicose comprometida (LAAKSONEN *et al.*, 2005).

2.5 PRODUÇÃO DE FORÇA MUSCULAR NA FIBROMIALGIA

O impacto da dor muscular crônica nas atividades diárias é substancial e a redução na força muscular pode contribuir para diminuição da capacidade funcional (OKUMUS *et al.*, 2006). A força muscular é um dos componentes essenciais da aptidão física, que se refere à habilidade de um indivíduo encontrar a variedade de demanda física para seu trabalho e outras atividades do dia-a-dia.

Estudos têm indicado que a força muscular de indivíduos com fibromialgia (FM) é reduzida, especificamente a força muscular dos membros inferiores (BORMAN *et al.*, 1999; VALKEINEN *et al.*, 2008; GOES *et al.*, 2012).

Alguns dos mecanismos para tal redução na função muscular na FM podem ter motivos variados, tais como o efeito da dor como *feedback* negativo no recrutamento de unidades motoras e no sistema neuromuscular, bem como alterações encontradas no músculo por meio de biopsia, como má distribuição na oxigenação e redução de fosfato de alta energia (BENGTSSON *et al.*, 1986; LUND *et al.*, 1986; JACOBSEN *et al.*, 1991).

A força muscular reduzida pode ser parcialmente explicada pela coativação da musculatura antagonista (HÄKKINEN *et al.*, 2002; VALKEINEN *et al.*, 2008), o qual pode ter efeito inibitório na produção de força do agonista (HÄKKINEN *et al.*, 1998). Evidências científicas indicam que mulheres com FM apresentam força muscular menor e maior coativação da musculatura antagonista nos membros inferiores do que mulheres sem FM (VALKEINEN *et al.*, 2008). Os sintomas de dor parecem ocasionar essa coativação muscular do antagonista, no intuito de proteger o músculo (doloroso) durante a contração, com adaptação funcional da coordenação muscular no sentido de limitar os movimentos (GRAVEN-NIELSEN *et al.*, 1997).

Além disso, a falha na ativação muscular também traz consequências negativas na produção da força. Devido as falhas na ativação voluntária do músculo esquelético, ao longo das vias periférica e central, a unidade motora não é ativada adequadamente

e a resposta para a contração muscular não é eficiente (GANDEVIA *et al.*, 1996; KENT-BRAUN; LE BLANC, 1996; KENT-BRAUN, 1997).

Observa-se que em pessoas com dor muscular, inclusive com FM, há pequenas alterações (NORREGAARD *et al.*, 1994; NORREGAARD *et al.*, 1995; KHAN *et al.*, 2011) ou nenhuma modificação (GRAVEN-NIELSEN *et al.*, 2002) nas funções contráteis quando avaliadas por meio de estímulo supramáximo do ponto motor durante a contração muscular voluntária máxima.

Os métodos com estímulo supramáximo mais utilizados na literatura são a técnica de interpolação *twitch* (pulso único e pulso duplo) e a técnica *burst* (trens de pulso) (KENT-BRAUN; LE BLANC, 1996; MILLER *et al.*, 1999). Estudos têm demonstrado que a técnica de interpolação *twitch*, a mais utilizada nos estudos com FM, detectam menos proporções de falha na ativação neural quando comparados com estudos que utilizaram a técnica *burst* (KENT-BRAUN; LE BLANC, 1996; MILLER *et al.*, 1999). Dessa forma, parece viável a utilização da técnica de *burst* para averiguar se há maiores diferenças na falha da ativação muscular entre indivíduos com e sem FM.

De forma geral, observa-se que tanto a força de extensão quanto a de flexão dos membros inferiores são menores em indivíduos com FM do que pessoas sem a síndrome. Entretanto, estes indivíduos podem ter construído estratégias para evitar contrações rápidas devido à dor e por este motivo realizariam testes de força com menor intensidade do que controles sem FM (VALKEINEN *et al.*, 2008). Além destas constatações, observa-se que mulheres com FM, com um grande número de *tender points*, apresentam redução significativa no pico do torque muscular (JACOBSEN *et al.*, 1991). Dessa forma, a força muscular reduzida junto a outros sintomas da FM poderia trazer alterações nas atividades do cotidiano destes pacientes com consequências negativas na qualidade de vida.

2.6 ESTRESSE E FIBROMIALGIA

Alguns autores defendem que fibromialgia (FM) é influenciada por fatores como o estresse, bem como por alterações neurotransmissoras e neuroendócrinas (WOLFE *et al.*, 1990; SPAETH, 2009; WOLFE, 2009). De fato, indivíduos com FM, além de exibirem limiar de dor reduzido sob um estímulo doloroso, têm demonstrado alta sensibilidade ao estresse (CROFFORD, 2002; STISI *et al.*, 2008b; HOMANN *et al.*, 2012). No entanto, ainda não há evidências claras quanto à origem da FM, bem como da sua relação com o estresse.

Torna-se, portanto, necessário compreender os mecanismos envolvidos na psicofisiologia do estresse, para melhor entendimento desta relação.

2.6.1 Psicofisiologia e aspectos biológicos do Estresse

Essencialmente, a maioria dos sistemas fisiológicos vitais do corpo são orientados, por meio da evolução, para a preservação de um estado estável predefinido, ou homeostase, a qual é única para cada indivíduo e considerada essencial para a vida e bem estar. Esta homeostase é constantemente perturbada por fatores de distúrbio intrínsecos e/ou extrínsecos, definidos como estressores ou fatores de estresse (CHROUSOS; GOLD, 1992; CHROUSOS, 2000).

Este estado seguro e constante, necessário para uma adaptação bem sucedida, é mantido por respostas adaptacionais, que consistem em um repertório de reações físicas e psicológicas. Estas respostas tentam contrariar os efeitos dos estressores ou fatores indutores de estresse, de forma a restabelecer a homeostasia. Neste contexto, pode-se definir o estresse como estado de desarmonia ou de homeostasia ameaçada, em que as respostas adaptativas podem ser específicas ao estressor ou não específicas e generalizadas (CHROUSOS; GOLD, 1992; CHROUSOS, 2000).

A partir desta base, todos os assuntos relevantes para o organismo são percebidos em uma das três maneiras: (a) como aceitável ou adequado para continuar com a homeostase; (b) como um desafio ou ameaça para a homeostase; ou (c) como facilitador na melhora do funcionamento (LYON *et al.*, 2011). O ponto de ajuste para tais avaliações é determinado pela condição atual do organismo do indivíduo, ou seja, interpretado pela sua organização biológica total. Fatores contribuidores para esta interpretação incluem parâmetros homeostáticos imediatos e o estado do ambiente, mas também fatores genéticos, de desenvolvimento, cognitivos e sociais (LYON *et al.*, 2011).

Qualquer situação que desafia sua homeostase apresenta-se como estímulo de estresse, ou estressor, ao organismo. O estressor pode ser externo (ambiente) ou interno (fisiológico, psicológico) (CHROUSOS; GOLD, 1992). Todos os organismos têm repertório de processos fisiológicos e comportamentais para interpretar certas perturbações como ameaças à sobrevivência. Logo, padrões de resposta que facilitam a adaptação do organismo para mudanças homeostáticas são chamadas respostas ao estresse, as quais podem ser vistas como padrão de reação do organismo a algo, dentro do organismo ou em seu meio (LYON *et al.*, 2011).

Dessa forma, estresse é a palavra para descrever experiências que são emocional e fisiologicamente desafiadoras, ou seja, resposta do organismo frente a agentes ameaçadores de sua integridade. Uma característica da resposta ao estresse é a ativação do sistema nervoso autônomo e do eixo hipotalâmico-hipófise-adrenal. O organismo necessita de resposta hormonal frente ao estresse para sobreviver a tais situações, porém funções autonômicas e adrenocorticais inadequadas são prejudiciais para a saúde (MCEWEN; KALIA, 2010). A resposta de “luta ou fuga” é o caminho clássico de previsão da resposta comportamental e fisiológica para uma ameaça ou situação perigosa. A resposta de luta ou fuga é adaptativa, pois mobiliza o organismo a responder rapidamente às situações de perigo. No entanto, o estado de elevada estimulação orgânica pode ser nocivo e prejudicial à saúde se for mantida por tempo prolongado (SANTOS; CASTRO, 1998).

Indivíduo submetido a eventos indutores de estresse, como a proximidade de acidente ou outra emergência, tem reações fisiológicas próprias a este tipo de situação, ou seja, o organismo é estimulado e motivado para se defender. Depois da emergência esta estimulação orgânica diminui (SARAFINO, 1994). O Sistema Nervoso Simpático e o Sistema Endócrino são os responsáveis por esta mobilização geral (CHROUSOS; GOLD, 1992). Todas as respostas são mediadas por nervos sensitivos que encaminham as sensações ao Sistema Nervoso Central, com a ativação do Sistema Nervoso Simpático e a medula, que ativam a síntese e disponibilizam o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e neuropeptídios que atuam ao nível do Sistema Nervoso Central e Periférico (KOPIN, 1995).

2.6.2 Síndrome de Adaptação Geral

As respostas comportamentais básicas diante de um estressor compreendem o enfrentamento (luta), a evitação (fuga) e a passividade (colapso), em uma sequência de outras reações que o organismo produz quando o estresse é constante e duradouro esgotamento (SAMULSKI, 2002). Assim, a habilidade do sujeito para dar respostas adequadas a cada estressor depende de aprendizado prévio das condutas pertinentes, bem como se a emissão de respostas recebeu reforço nas situações similares precedentes (MARGIS *et al.*, 2003), podendo incluir respostas como agressividade, nervosismo, irritabilidade, perda da motivação, falta de determinação para metas, falta de confiança, e desempenho diminuído (SAMULSKI, 2002).

O processo de reação ao estresse, originalmente, compreende três fases: reação de alarme, estágio de resistência e fase de esgotamento ou exaustão (SAMULSKI, 2002). Este processo é denominado de Síndrome de Adaptação Geral (SAG) (Figura 2).



FIGURA 2 - Os três estágios da Síndrome da Adaptação Geral.

Fonte: Figura adaptada de (SAMULSKI, 2002)

O primeiro estágio da SAG é a *fase de alarme*, a qual é semelhante à resposta de luta ou fuga perante uma situação interpretada como emergencial. A sua função primordial é a de mobilizar todos os recursos do organismo. No primeiro momento da reação de alarme, a estimulação e o despertar orgânico, avaliados, por exemplo, pela pressão arterial, podem rapidamente subir acima dos valores de referência (SANTOS; CASTRO, 1998).

Este incremento rápido da estimulação orgânica resulta na liberação de hormônios pelo sistema endócrino. A Hipófise ou glândula pituitária produz e libera o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que por sua vez provoca elevada secreção, por parte das glândulas supra-renais, do hormônio cortisol. As supra-renais são também responsáveis pela elevação das concentrações de adrenalina e noradrenalina na circulação sanguínea, por influência do sistema nervoso simpático (LYON *et al.*, 2011). Ao final deste estágio, o organismo está totalmente mobilizado para fazer face ao agente estressor. Contudo, o organismo não consegue manter a intensa estimulação orgânica da fase de alarme por muito tempo (SANTOS; CASTRO, 1998).

Se o agente indutor de estresse se mantém ativo, as reações fisiológicas entram na denominada *fase de resistência*. É nesta fase que o organismo tenta se adaptar ao fator causador de estresse. A estimulação fisiológica diminui significativamente, mas

continua acima dos parâmetros normais, com maior liberação dos hormônios das glândulas supra-renais (SANTOS; CASTRO, 1998). Apesar desta contínua estimulação fisiológica, o organismo pode apresentar poucos sinais exteriores de estresse. Porém, a capacidade para resistir e enfrentar novas situações de estresse pode ficar comprometida por longos períodos de tempo (LYON *et al.*, 2011).

A estimulação fisiológica prolongada, com os seus níveis continuamente elevados, causada por repetidos ou graves acontecimentos traumáticos de vida ou estresse, enfraquece o sistema imunitário e esgota as reservas energéticas do organismo até o ponto em que a capacidade de resistência se torna muito baixa. É nesta altura que se inicia a *fase de exaustão* (SANTOS; CASTRO, 1998).

Em termos biofisiológicos, os primeiros hormônios a serem produzidos e liberados são as catecolaminas. Depois, surge a noradrenalina, que se une aos receptores alfa, provocando aumento da pressão arterial. Por sua vez, a adrenalina estimula os receptores beta, colocando em circulação a glicose e os ácidos graxos essenciais à formação de energia, pelos fenômenos de glicogenólise e lipólise. Estes hormônios de resposta rápida estimulam as células hipotalâmicas produtoras do hormônio CRH, que ativam a liberação e formação de ACTH, o qual libera a aldosterona, que causa a retenção de sódio, aumentando a pressão arterial, com expansão do líquido extracelular e aumento das concentrações do hormônio cortisol, que reforça a capacidade energética (SHAPIRO *et al.*, 1993).

Lipp (2003) reformulou o processo de reação do estresse, propondo um estágio quadrifásico, que incluiu uma nova fase entre as fases de resistência e exaustão, denominada de *fase de quase-exaustão/esgotamento*. Nesta quarta fase, o processo do estresse evolui em relação à fase de resistência, as defesas do organismo começam a ceder e ele já não consegue resistir às tensões e restabelecer a homeostase interior. Há momentos em que o organismo tem a capacidade de resistir e parece razoavelmente bem e outros em que este não se adapta mais. É comum, nesta fase, a pessoa sentir que oscila entre momentos de bem-estar e tranquilidade e momentos de

desconforto, cansaço e ansiedade. Algumas doenças começam a surgir, o que demonstra que a resistência já não está tão eficaz (LIPP, 2003).

Observa-se que os sistemas biológicos, psicológicos e sociais estão presentes na vivência do estresse, que faz com que os fatores estressores produzam mudanças fisiológicas e psicossociais (aspectos cognitivos, emocionais e sociais das pessoas (SANTOS; CASTRO, 1998). A forma como o indivíduo avalia as situações ou os estímulos determina o modo como ele irá responder a uma situação estressora e como será afetado pelo estresse. Além disto, a resposta de enfrentamento terá suas consequências, pois define a forma de ativação do sujeito, os recursos, as estruturas fisiológicas a serem mobilizadas e os possíveis transtornos psicofisiológicos que possam ocorrer (LYON *et al.*, 2011).

A resposta ao estresse é, portanto, resultado da interação entre as características da pessoa e as demandas do meio, ou seja, das discrepâncias entre o meio externo e interno e a percepção do indivíduo quanto a sua capacidade de resposta. Compreende aspectos cognitivos, comportamentais e fisiológicos, visando propiciar melhor percepção da situação e de suas demandas, assim como o processamento mais rápido da informação disponível, possibilitando a busca de soluções, com seleção de condutas adequadas e preparação do organismo para agir de maneira rápida e vigorosa (SHAPIRO *et al.*, 1993; MARGIS *et al.*, 2003).

No aspecto cognitivo, podem-se distinguir quatro componentes: o estímulo, a avaliação primária, a avaliação secundária e a seleção da resposta. Primeiramente, ocorre o estímulo ou a avaliação inicial automática da situação, também conhecida como reação afetiva, durante a qual o sujeito avalia inicialmente o potencial de ameaça para si. Esta avaliação global afetiva determina um padrão de respostas, do tipo de defesa ou conferência e orientação. Quando a situação ou o estímulo são percebidos como ameaçadores, então uma resposta de defesa é ativada. Porém, se a avaliação não for de ameaça, a resposta de conferência e orientação é escolhida e o sujeito se prepara para recolher mais informações. Na avaliação primária ou avaliação da

demanda da situação, o indivíduo avalia a situação estressora, não por seu significado intrínseco, mas de acordo com sua história pessoal, seu aprendizado e experiências prévias. Nesta fase, o relevante é como o sujeito vivencia a situação de estresse. Na avaliação secundária ou avaliação das capacidades para lidar com a situação estressora, o sujeito avalia a situação em relação às suas capacidades e recursos de enfrentamento para manejá-la. Na seleção da resposta ou organização da ação o sujeito elabora suas respostas de acordo com as demandas percebidas (MARGIS *et al.*, 2003).

Desse modo, a avaliação cognitiva dependerá de uma série de atributos pessoais, tais como, crenças individuais, autoconceito, nível de habilidade, nível de condicionamento físico e nível de expectativa do sujeito. Dependendo dessa avaliação, o indivíduo manifestará preocupação, medo, dificuldade de concentração, falhas na atenção, confusão, esquecimento de detalhes, volta a antigos hábitos e incapacidade para tomar decisões (LYON *et al.*, 2011). Os recursos comportamentais e fisiológicos a serem mobilizados também dependem, em grande medida, desta avaliação (MARGIS *et al.*, 2003).

2.6.3 Evidências do estresse psicofisiológico em indivíduos com fibromialgia

Há estudos que afirmam que a fibromialgia (FM) envolve a sensibilização central da nocicepção com a intenção de refletir na ativação de uma resposta ao estresse (TORPY *et al.*, 2000; MCLEAN *et al.*, 2005a; CHAPMAN *et al.*, 2008; MARTINEZ-LAVIN; VARGAS, 2009; LYON *et al.*, 2011). Além disso, esta ativação segue o padrão geral encontrado nos seres vivos, no qual os sintomas dolorosos da FM tornam-se uma manifestação prolongada da ativação do sistema projetado para defender e reparar o organismo após ameaças percebidas à homeostase. Desta forma, esta hipótese prediz que a sensibilização nociceptiva central é fator importante na patogênese da FM (LYON *et al.*, 2011).

Além disso, Lyon et al. (2011) sugerem que esta hipótese explicaria o porquê de indivíduos com FM desenvolverem diversos sintomas associados com outras desordens relacionadas ao estresse (síndrome do intestino irritado, distúrbios do sono e depressão).

Indivíduos com FM relatam trauma físico ou psicológico como início da síndrome os quais ativam o sistema estressor (VAN HOUDENHOVE; EGGLE, 2004; ADLER; GEENEN, 2005; VAN HOUDENHOVE; LUYTEN, 2006; VAN HOUDENHOVE *et al.*, 2009). Em contrapartida, experiências estressoras têm sido associadas com alterações no limiar de dor (RIBEIRO *et al.*, 2005; DIATCHENKO *et al.*, 2006; GEERSE *et al.*, 2006; IMBE *et al.*, 2006; MELAMED *et al.*, 2006; BECKER *et al.*, 2010; MCEWEN; KALIA, 2010) e estas dependem do tipo de estresse (físico ou emocional), intensidade e duração (IMBE *et al.*, 2006).

Alterações no eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) (RIEDEL *et al.*, 1998; CROFFORD *et al.*, 2004) reforçam a hipótese que a FM é uma síndrome associada ao estresse (VAN HOUDENHOVE *et al.*, 2009), pois a ativação continuada e persistente do eixo HHA resulta em um conjunto de respostas que podem culminar em doença (LYON *et al.*, 2011).

A resposta ao estresse, tanto físico quanto emocional, incluem a ativação do eixo HHA, a qual estimula a secreção do hormônio liberador de corticotropina (CRH) (CHROUSOS; GOLD, 1992; PACAK *et al.*, 1995; CROFFORD, 2002), o qual leva a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) que, por sua vez, estimula a secreção de cortisol do córtex adrenal (STRATAKIS; CHROUSOS, 1995).

Dessa forma, o estresse crônico, que aumenta a excitabilidade do eixo HHA e do sistema simpático-adrenomedular, facilita a liberação dos hormônios adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol (ULRICH-LAI; HERMAN, 2009). Porém, avaliações com componentes do eixo HHA, em indivíduos com FM, têm apresentado resultados inconsistentes, o que pode ser atribuído ao fato de alguns estudos não apresentarem diferenças, entre pessoas com e sem FM, nas concentrações (basal e 24

horas) de ACTH (GRIEP *et al.*, 1993; ADLER *et al.*, 1999; RIEDEL *et al.*, 2002) e outros pesquisadores encontrarem concentrações basais elevadas deste hormônio na FM (RIEDEL *et al.*, 1998).

As concentrações basais de cortisol (plasmático e salivar) e concentrações de 24 horas (salivar e urinário) em indivíduos com FM também parecem controversos. Da mesma forma que concentrações elevadas de cortisol têm sido observadas (CATLEY *et al.*, 2000), tem-se constatado concentrações normais na comparação entre pessoas com e sem FM, tanto na concentração sanguínea (CROFFORD *et al.*, 1994; LENTJES *et al.*, 1997; KORSZUN *et al.*, 1999; KLERMAN *et al.*, 2001; CROFFORD *et al.*, 2004; WINGENFELD *et al.*, 2007), urinária (MAES *et al.*, 1998; ADLER *et al.*, 1999), quanto salivar (MCLEAN *et al.*, 2005b; MACEDO *et al.*, 2008; WINGENFELD *et al.*, 2008). Concentrações reduzidas (plasmática e urinária de 24 horas) também têm sido relatadas em indivíduos com FM comparadas com controles (VAN DENDEREN *et al.*, 1992; CROFFORD *et al.*, 1994; LENTJES *et al.*, 1997; GRIEP *et al.*, 1998; CALIS *et al.*, 2004; GUR *et al.*, 2004a; GUR *et al.*, 2004b; MACEDO *et al.*, 2008; WINGENFELD *et al.*, 2008; RIVA *et al.*, 2010).

Além disso, estudos avaliando o estresse crônico por meio de análises da concentração de cortisol em amostras de cabelo têm sido bastante utilizados em populações em condições especiais de saúde (RAUL *et al.*, 2004; SAUVÉ *et al.*, 2007; PEREG *et al.*, 2011), inclusive na dor crônica (VAN UUM *et al.*, 2008). A concentração de cortisol no cabelo em sujeitos com dor crônica é maior do que em controles, e a concentração de cortisol no cabelo é aumentada principalmente em indivíduos com FM que relatam estresse crônico (VAN UUM *et al.*, 2008).

Portanto, observa-se que avaliações dos aspectos crônicos do estresse na FM são relevantes para melhor entendimento dos aspectos multifacetários desta síndrome.

ESTUDO 1

ESTRESSE PSICOFISIOLÓGICO EM MULHERES COM FIBROMIALGIA

3 ESTRESSE PSICOFISIOLÓGICO EM MULHERES COM FIBROMIALGIA

3.1 INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é um fenômeno multifacetário com alterações no sistema nociceptivo e fatores comportamentais, com modificações na regulação dos sistemas endócrino (MELZACK, 1999; GEENEN *et al.*, 2002) e nervoso autônomo (MARTINEZ-LAVIN, 2007). Dessa forma, características psicológicas peculiares, como alta percepção ao estresse (STISI *et al.*, 2008a; RIVA *et al.*, 2010), são observadas em indivíduos com FM.

O estresse pode aumentar os sintomas da FM, visto que experiências estressoras alteram o limiar de dor (RIBEIRO *et al.*, 2005; GEERSE *et al.*, 2006; IMBE *et al.*, 2006; BECKER *et al.*, 2010; MCEWEN; KALIA, 2010), dependendo do tipo (físico ou emocional), intensidade e duração do estresse (IMBE *et al.*, 2006). Além disso, os sintomas da FM podem ser considerados fatores estressores nesta população (VAN HOUDENHOVE; EGGLE, 2004; ADLER; GEENEN, 2005; VAN HOUDENHOVE *et al.*, 2009), pois muitos indivíduos com FM relatam trauma físico ou psicológico como início da síndrome, o qual ativa o sistema estressor (VAN HOUDENHOVE; EGGLE, 2004; ADLER; GEENEN, 2005; VAN HOUDENHOVE *et al.*, 2009).

A resposta ao estresse inclui a ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) que desencadeia a liberação dos hormônios adrenocorticotrópico (ACTH) e cortisol (STRATAKIS; CHROUSOS, 1995). De forma crônica, o estresse pode aumentar a excitabilidade do eixo HHA e do sistema simpático-adrenomedular, o que facilita ainda mais as respostas dos hormônios ACTH e cortisol (ULRICH-LAI; HERMAN, 2009). Esta ativação continuada e persistente do eixo HHA pode resultar em conjunto de respostas que podem culminar nos sintomas da FM (COHEN *et al.*, 1992; VAN HOUDENHOVE *et al.*, 2009).

No entanto, estudos avaliando componentes do eixo HHA em indivíduos com FM têm apresentado resultados inconsistentes. Estudos que mensuraram as concentrações (basal e no período de 24 horas) do ACTH, apresentaram tanto concentrações elevadas (RIEDEL *et al.*, 1998), quanto ausência de diferenças (GRIEP *et al.*, 1993; RIEDEL *et al.*, 2002) entre pessoas com e sem FM.

As concentrações basais (plasmático e salivar) e de um período de 24 horas (salivar e urinário) do hormônio cortisol em indivíduos com FM também evidenciam resultados controversos. Apesar da maioria dos estudos apresentar concentrações reduzidas (plasmática e urinária de 24 horas) em indivíduos com FM comparados com controles (VAN DENDEREN *et al.*, 1992; GRIEP *et al.*, 1993; CROFFORD *et al.*, 1994; LENTJES *et al.*, 1997; GRIEP *et al.*, 1998; CALIS *et al.*, 2004; GUR *et al.*, 2004a; GUR *et al.*, 2004b; MACEDO *et al.*, 2008; WINGENFELD *et al.*, 2008; RIVA *et al.*, 2010), há autores que encontraram tanto concentrações elevadas de cortisol (CATLEY *et al.*, 2000), quanto ausência de diferenças na comparação entre indivíduos com e sem FM (MAES *et al.*, 1998; ADLER *et al.*, 1999). No entanto, os métodos de análise da concentração do cortisol, utilizados na maioria dos estudos, apresentam a condição aguda dos indivíduos. Visto que pessoas com FM estão sob condições de estresse crônico, torna-se pertinente avaliações sobre o aspecto crônico deste fenômeno. Para tanto, a concentração do cortisol pode ser obtida com a utilização de amostras de cabelo (RAUL *et al.*, 2004; SAUVÉ *et al.*, 2007; PEREG *et al.*, 2011), pois a absorção deste hormônio no cabelo pode ocorrer durante a formação do fio em contato com a corrente sanguínea (CONE, 1996) e pode refletir a concentração média do cortisol ao longo de meses (SAUVÉ *et al.*, 2007). Em pessoas com dor crônica observa-se concentração de cortisol do cabelo maior do que controles sem dor, principalmente aquelas que relatam estresse crônico (VAN UUM *et al.*, 2008). Entretanto, não há estudos com indivíduos com FM, especificamente.

O estresse, tanto agudo quanto crônico, também estão associados ao início de sintomas depressivos. Os efeitos negativos do estresse crônico parecem ampliar a associação entre eventos diários e sintomas depressivos (HAMMEN *et al.*, 2009),

considerados uma das comorbidades mais frequentes em indivíduos com FM, com prevalência de 20% a 80% (KATO *et al.*, 2006; FIETTA; MANGANELLI, 2007). De fato, indivíduos com FM têm aproximadamente cinco vezes mais probabilidade em experienciar sintomas depressivos do que indivíduos sem esta condição (BERGER *et al.*, 2007). Ressalta-se que os sintomas depressivos podem iniciar ou agravar os sintomas característicos da FM (OKIFUJI *et al.*, 2000) e afetam negativamente a qualidade de vida destes indivíduos (TANDER *et al.*, 2008; GORMSEN *et al.*, 2010) por aumentarem a intensidade da dor e diminuírem a percepção da capacidade funcional (BERBER *et al.*, 2005; BÖRSBO *et al.*, 2009). De fato, os sintomas depressivos são preditores da variação do desempenho físico nestes indivíduos (JONES *et al.*, 2010). Assim, fatores que intensificam os sintomas depressivos devem ser controlados para garantir melhorar na qualidade de vida de indivíduos com FM.

A partir deste contexto, torna-se necessário compreender os mecanismos associados ao estresse psicofisiológico em mulheres com FM. A compreensão destes processos pode estabelecer diagnóstico mais claro e maior entendimento sobre o efeito do estresse em indivíduos com FM, os quais parecem trazer consequências negativas nas atividades cotidianas destes sujeitos. Além disso, a partir de avaliações mais objetivas há maior viabilização de medidas interventivas, como exercícios físicos ou programas psicológicos, mais eficazes para esta população.

3.1.1 Objetivo geral

O objetivo principal do presente estudo foi comparar o estresse psicofisiológico (percepção e sintomas de estresse e concentração dos hormônios adrenocorticotrófico - ACTH - e cortisol) entre mulheres com e sem FM. Além disso, teve como propósito expandir o entendimento na relação entre o estresse psicofisiológico e sintomas da FM.

3.1.2 Objetivos específicos

- Averiguar se há diferenças na percepção e nos sintomas de estresse entre mulheres com e sem FM.
- Comparar as concentrações do hormônios ACTH (sanguíneo) e cortisol (salivar, sanguíneo e do cabelo) entre mulheres com e sem FM.
- Determinar a presença e a intensidade dos sintomas depressivos entre mulheres com e sem FM.
- Investigar a relação entre estresse psicofisiológico, idade, classificação econômica, atividade física, medidas antropométricas e sintomas da FM.

3.1.3 Hipóteses

Para que os objetivos deste estudo fossem alcançados as seguintes hipóteses foram testadas.

H1. Haverá maior percepção e sintomas de estresse entre mulheres com FM do que as controles.

H2. O grupo FM apresentará concentrações do hormônios ACTH (sanguíneo) e cortisol (salivar, sanguíneo e do cabelo) mais elevadas do que o grupo Controle.

H3. O grupo FM apresentará mais sintomas depressivos e com maior intensidade do que o grupo controle.

H4. O estresse psicofisiológico será maior em indivíduos mais velhos, com baixo nível socioeconômico, com baixo nível de atividade física, maior IMC e circunferência abdominal, bem como apresentarão maiores sintomas de FM.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Caracterização do estudo

Estudo transversal, descritivo, de dupla característica: comparativo causal e correlacional. Os estudos transversais realizam todas as medições em um único momento, não existindo, portanto, período de acompanhamento dos indivíduos. Os estudos descritivos objetivam informar sobre a distribuição de um evento, na população, em termos quantitativos, ou seja, preocupa-se com o *status* da amostra estudada (THOMAS; NELSON, 2007).

O estudo comparativo causal é usualmente subordinado a uma ou mais questões científicas, as “hipóteses”. Compara eventos de uma suposta “exposição” e “controle”, ou seja, há dois grupos de pessoas – um com doença, neste caso a síndrome da fibromialgia, e outro, controle saudável. As diferenças entre os indivíduos podem ser comparadas, além de possibilitar o controle de fatores intervenientes (THOMAS; NELSON, 2007).

A pesquisa correlacional explora as relações que existem entre as variáveis. As predições são realizadas com base nas relações, mas a correlação não pode determinar causa e efeito. O delineamento básico deste tipo de pesquisa é coletar dados sobre duas ou mais variáveis em um mesmo grupo de pessoas e determinar as relações entre as variáveis (THOMAS; NELSON, 2007).

3.2.2 Critérios de exclusão do estudo

Foram excluídas do estudo, mulheres que apresentavam (a) índice de massa corporal (IMC) ≥ 40 Kg/m²; (b) distúrbios da tireóide não controlados; (c) doenças coronárias, pulmonares e neurológicas não tratadas; (d) doenças inflamatórias, autoimune ou qualquer outra condição reumática. Todas estas informações foram

obtidas no prontuário das mulheres com FM e a partir do autorrelato das participantes do grupo controle.

3.2.3 Participantes do estudo

Foram recrutadas 208 mulheres para participar do estudo, 136 com fibromialgia (FM) e 72 como controles. Após aplicação dos critérios de exclusão por meio da análise dos prontuários das participantes do grupo FM e das fichas de indentificação (APÊNDICE 1) do grupo Controle, 44 mulheres com FM e 22 controles foram excluídas do estudo. Ao todo, 74 mulheres (59 do grupo FM e 15 do Grupo Controle) relataram não ter disponibilidade para participar do estudo. Além disso, três participantes do grupo FM e cinco do grupo Controle não realizaram todas as avaliações (Figura 3).

Participaram, portanto, deste estudo 60 mulheres entre 26 e 52 anos de idade. Todas as participantes foram convidadas verbalmente para participar das avaliações, sendo selecionadas aquelas que concordaram em participar da pesquisa. Trinta mulheres compuseram o grupo FM e outras 30 mulheres constituíram o grupo controle. Ambos os grupos foram selecionados por conveniência. As mulheres com FM foram selecionadas do Ambulatório de FM do Hospital de Clínicas da UFPR, com diagnóstico conforme critérios do Colégio Americano de Reumatologia de 1990 (WOLFE *et al.*, 1990) e as participantes do grupo controle da comunidade universitária. O grupo controle foi pareado pelas características idade, nível socioeconômico, índice de massa corporal e nível de atividade física.

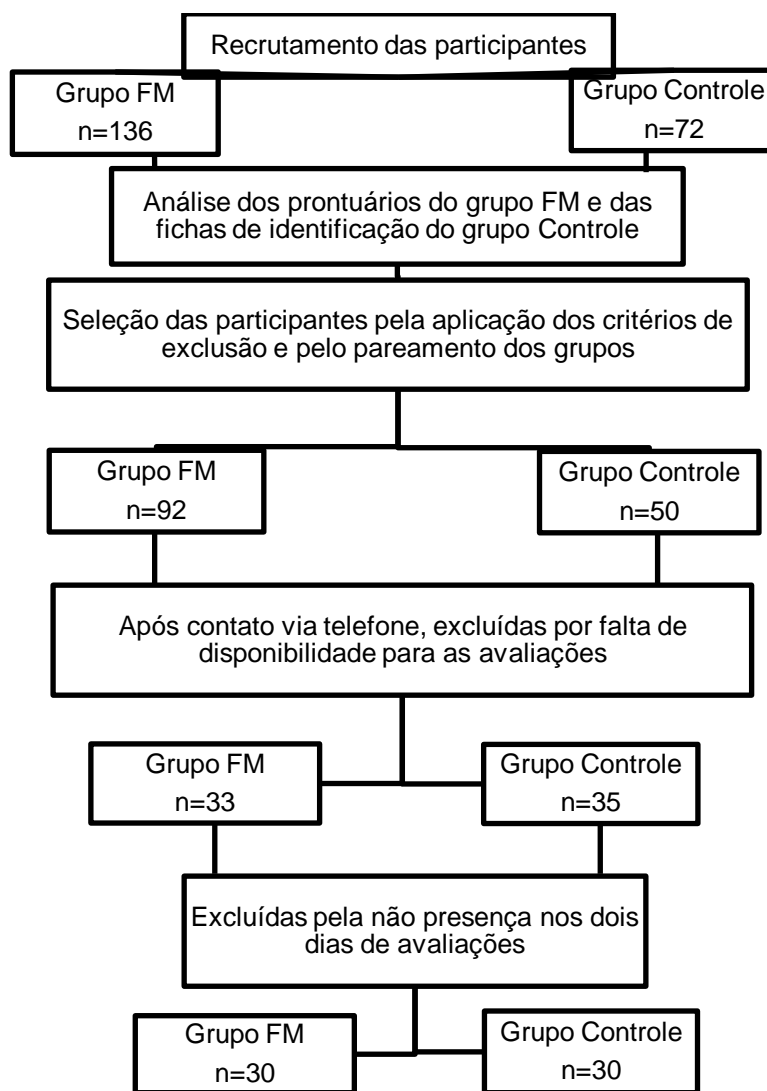


FIGURA 3 – Delineamento do estudo

3.2.4 Procedimentos gerais

Antes do início das avaliações, todas as participantes foram informadas sobre os procedimentos e questões legais do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE 2). Para melhor realização dos testes as avaliações foram divididas em dois dias (Figura 4). Todas as avaliações foram realizadas no

Centro de Estudo do Comportamento Motor (CECOM) da Universidade Federal do Paraná. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da UFPR (EC/CH: 42013/2012) (ANEXO 1).

No primeiro dia de avaliações as participantes realizaram as coletas de sangue, as mensurações antropométricas, as avaliações para caracterização da FM e receberam os salivetes e instruções para a coleta da saliva. As coletas sanguíneas foram realizadas por uma enfermeira experiente, as amostras foram coletadas com a participante sentada, por punção venosa, com material descartável, no período da manhã (8h00 às 10h00) após 12 horas de jejum. Em seguida, um lanche (desjejum) foi oferecido às participantes para que estas pudessem prosseguir com as avaliações do dia.

Ao final do primeiro dia de avaliações, as participantes foram instruídas quanto aos procedimentos para a coleta da saliva, para posterior análise do hormônio cortisol. Três salivetes foram entregues para as participantes. Cada salivete tinha um número correspondente à ordem de coleta da saliva, a qual foi realizada pelas participantes, em suas residências, na manhã do segundo dia de avaliações, em jejum absoluto. O salivete número um foi utilizado para a coleta da saliva logo ao acordar, o número dois, 15 minutos após a primeira coleta e o número três, 15 minutos depois da segunda coleta.

No segundo dia, as participantes entregaram os três salivetes com a coleta da saliva realizada pela manhã. Além disso, o corte dos fios de cabelo e o preenchimento de questionários foram realizados. Maiores detalhes dos procedimentos de cada avaliação serão descritos posteriormente. O intervalo entre os dois dias de avaliação teve duração de no máximo uma semana.

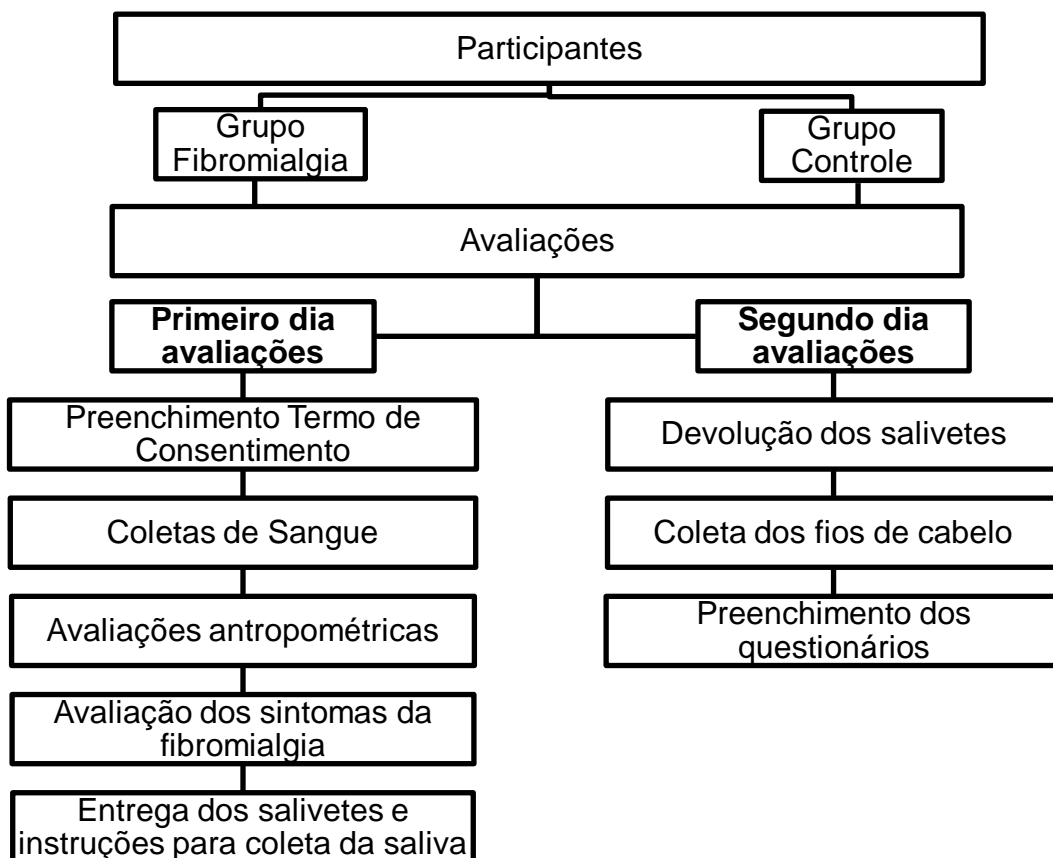


FIGURA 4 - Procedimentos do Estudo 1

3.2.5 Avaliações

3.2.5.1 Sintomas relacionados à fibromialgia

Intensidade da dor

Para a avaliação da intensidade da dor utilizou-se a Escala Visual Analógica (EVA) para dor. A EVA é uma medida unidimensional da intensidade da dor (CARLSSON, 1983), amplamente utilizada em diversas populações adultas, incluindo a população com fibromialgia (VAN UUM *et al.*, 2008; HOMANN *et al.*, 2011; GOES *et al.*,

2012). É uma escala contínua composta por uma linha horizontal com 10 centímetros de comprimento, ancorada por dois descritores verbais (nenhuma dor e pior dor possível), um em cada extremo (JENSEN et al., 1999).

Para determinar a intensidade da dor, a EVA geralmente utiliza as expressões “nenhuma dor” (escore de 0 cm) e “pior dor possível” (escore de 10 cm) (BURCKHARDT; JONES, 2003). Para evitar aglomeração de escores por volta do número de preferência, descritores numéricos ou verbais em pontos intermediários não são recomendados (SCOTT; HUSKISSON, 1976). Dessa forma, as participantes marcaram, com uma linha perpendicular à linha da EVA o ponto que representava a sua intensidade da dor (SCOTT; HUSKISSON, 1976). Com a utilização de uma régua, o escore foi determinado pela medida da distância (mm) na linha de 100 mm entre a expressão “nenhuma dor” e a marca da participante (JENSEN et al., 1999). Quanto maior o escore, maior é a intensidade da dor (DOWNIE *et al.*, 1978; BURCKHARDT; JONES, 2003).

No presente estudo, a intensidade da dor referente à última semana (dor mais fraca, mais forte e de média intensidade) e a do momento da avaliação (dor geral) foram mensuradas. A média dos valores destas quatro mensurações permite uma avaliação mais fidedigna em relação à intensidade dolorosa em comparação a uma única medida, evitando tanto a subestimação quanto a superestimação deste sintoma pelas participantes (JENSEN et al., 1999; HOMANN et al., prelo) (ANEXO 2).

Limiar da dor

O limiar de dor foi obtido por meio de um algômetro de pressão mecânico (algômetro FPK 20, Wagner Instruments) com capacidade de 20kgf, 1 cm² de área da sonda circular. Durante a avaliação do limiar, a sonda circular do algômetro foi posicionada perpendicularmente à pele e pressionada no ventre muscular do tibial

anterior da perna direita das participantes. As participantes foram solicitadas a dizer “pare”, quando a sensação de pressão fosse percebida como dor.

Impacto da fibromialgia na qualidade de vida

Para avaliação do impacto da FM na qualidade de vida das participantes, o questionário sobre o impacto da fibromialgia, Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), proposto por Burckhardt et al. (1991), traduzido e validado para a população brasileira (MARQUES et al., 2006) foi utilizado. O FIQ é um questionário específico, desenvolvido para avaliar o impacto da fibromialgia na qualidade de vida destas pacientes por meio de dez componentes: capacidade funcional, bem-estar, faltas no trabalho, dificuldades no trabalho, dor, fadiga, rigidez, sono, ansiedade e depressão (ANEXO 3). O escore final varia de zero a 100 pontos. Quanto mais alta a pontuação, maior é o impacto da FM na qualidade de vida. As questões foram respondidas tomando como referência a percepção dos últimos sete dias da semana.

Tempo de diagnóstico da fibromialgia

As informações sobre o tempo de diagnóstico da FM foram coletadas dos prontuários de cada participante no Ambulatório de Fibromialgia do HC – UFPR (APÊNDICE 3).

3.2.5.2 Medidas antropométricas

As técnicas utilizadas para a obtenção das medidas antropométricas foram realizadas conforme o Anthropometric Standardization Reference Manual (LOHMAN et al., 1988), com exceção da circunferência abdominal (CA), que foi mensurada conforme a proposta da IV Diretriz de Dislipidemia (SPOSITO et al., 2007). Realizou-se três medidas e foi considerado válido o valor mediano entre elas.

A estatura (m) foi mensurada em um estadiômetro de parede, com resolução de 0,1 cm. A participante ficou em posição ortostática, com os pés descalços e unidos, com as superfícies posteriores do calcanhar, cinturas pélvica e escapular e região occipital em contato com o instrumento de medida, com a cabeça no plano horizontal de Frankfort, ao final de uma inspiração máxima. A massa corporal (kg) foi aferida em uma balança marca Plena, modelo Sport®, com capacidade máxima de 150 kg e resolução de 100 gramas, com a participante descalça e posicionada em pé no centro da plataforma, com os braços ao longo do corpo e utilizando o mínimo de roupa possível.

O IMC, expresso em kg por m², foi calculado, utilizando a seguinte fórmula: $IMC (kg/m^2) = \text{Massa Corporal (kg)} / \text{Estatura}^2 (m)$. Foram considerados os pontos de corte propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2004) (Quadro 1).

QUADRO 1 - Classificação do Índice de Massa Corporal

IMC (kg/m²)	Classificação
<18,5	Baixo Peso
18,6 – 24,9	Normal
25 – 29,9	Sobrepeso
30 – 34,9	Obesidade – Classe I
35 – 39,9	Obesidade – Classe II
> 40	Obesidade – Classe III

Fonte: Classificação de acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2004).

A circunferência abdominal (cm) foi medida com uma fita flexível e inextensível, com resolução de 0,1 cm, aplicada acima da crista ilíaca, paralela ao solo, com o indivíduo em pé com pés unidos, abdome relaxado e braços ao longo do corpo.

Considerou-se os valores acima ou iguais a 80 cm como aumentados para o sexo feminino (SPOSITO et al., 2007).

3.2.5.3 Nível de Atividade Física

Com o intuito de dividir os grupos em suficiente e insuficientemente ativas, o nível de atividade física foi mensurado por meio do Questionário Internacional de Nível de Atividade Física (IPAQ), validado para a população brasileira (PARDINI et al., 2003). Este instrumento foi utilizado por ser de fácil aplicação, de boa precisão e de baixo custo. As participantes relataram as atividades realizadas na última semana, sendo divididas em atividades no trabalho, em casa, como meio de transporte e lazer (ANEXO 4). Com base nas respostas obtidas na sessão “atividade física como lazer”, as participantes foram classificadas em “insuficientemente ativas” e “suficientemente ativas” a partir dos minutos gastos nestas atividades. A classificação foi realizada conforme proposto pelo Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM, 2013) (Quadro 2).

QUADRO 2 - Classificação do Nível de Atividade Física

Insuficientemente Ativa	Menos que 150 minutos de atividade física por semana.
Suficientemente Ativa	Mais que 150 minutos de atividade física por semana.

Fonte: Classificação de acordo com Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM, 2013).

3.2.5.4 Classificação Econômica

A classificação econômica foi realizada de acordo com o Critério de Classificação Econômica Brasil da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa

(ABEP), que possibilita a estratificação da população em cinco classes econômicas (de A a E). O mesmo permite estimar o poder de compra das pessoas e das famílias. A classificação econômica dos sujeitos por meio desse sistema é baseada em dez bens domésticos, na presença de empregados e no grau de escolaridade do chefe de família. Para cada bem uma pontuação é dada a qual é somada ao final, indicando a classe (A1: 46-42, A2: 41-35, B1: 34-29, B2: 28-23, C1: 22-18, C2: 17-14, D: 13-8 e E: 7-0). Informações referentes ao estado civil, a cor/etnia e ao nível educacional de cada indivíduo também foram coletadas (ANEXO 5).

3.2.5.5 Relato dos motivos desencadeadores do início da fibromialgia e ingestão de medicamentos

As participantes com FM relataram, por meio de entrevista semi estruturada, o que acreditavam ser o motivo desencadeador dos sintomas da FM (APÊNDICE 3).

O relato dos medicamentos ingeridos no último mês também foi requisitado aos participantes com o intuito de maior controle sobre os sintomas da fibromialgia (FM) e estresse (APÊNDICE 4).

3.2.5.6 Avaliação dos sintomas depressivos

Para a avaliação dos sintomas depressivos o Inventário de Depressão de Beck (IDB), proposto por Beck et al. (1961) e validado para a população brasileira (GORENSTEIN; ANDRADE, 1996) foi aplicado por uma psicóloga. Esse instrumento de autoavaliação é amplamente reconhecido em diversos países e avalia a intensidade dos sintomas depressivos, tanto em pacientes psiquiátricos quanto na população não-clínica. O seu valor preditivo é de aproximadamente 90% (GORENSTEIN; ANDRADE, 1996; 2000). Esta escala tem se mostrado um instrumento sensível para avaliar os sintomas depressivos em pacientes com FM (BURCKHARDT et al., 1991).

O IDB é composto por 21 itens que avaliam atitudes e sintomas depressivos, com quatro opções de resposta (0, 1, 2 ou 3). Quanto mais alto o escore obtido, maior é a gravidade do aspecto avaliado (ANEXO 6 - adaptado somente para constar nos anexos). Os pontos de corte dependem tanto da natureza da amostra quanto dos objetivos do estudo. Em amostras não diagnosticadas, os pontos de corte recomendados são: ≤ 15 (normal ou depressão leve), 16-20 (disforia) e > 20 (depressão) (GORENSTEIN; ANDRADE, 2000). Apesar de diferentes recortes utilizados para identificar quadro depressivo, pontuação acima de 16 já indica quadro de possível depressão (GORENSTEIN; ANDRADE, 1996).

3.2.5.7 Avaliação do estresse psicofisiológico

Avaliação da percepção de estresse

Para verificar a percepção do estresse foi utilizada a Escala de Percepção do Estresse (EPS-10), proposta por Cohen et al. (1983), validada para a população brasileira (SIQUEIRA REIS *et al.*, 2010).

A EPS-10 trata-se de uma medida global, autorrelatada, que permite verificar em que grau as situações da vida de um indivíduo são percebidas como fatores estressores. A escala é composta por 10 itens que relacionam acontecimentos e situações que ocorreram nos últimos 30 dias. Cada item é avaliado por uma escala Likert de 0 (nunca) a 4 (muito frequente). Dos dez itens, seis tratam de aspectos negativos (1, 2, 3, 6, 9, 10) e quatro de aspectos positivos (4, 5, 7, 8). Para se obter o escore final, os quatro itens positivos são inversamente pontuados e posteriormente todos os itens são somados. Os resultados variam de 0 a 40 e uma maior pontuação indica maior percepção de estresse (ANEXO 7).

Avaliação dos sintomas de estresse

Os sintomas de estresse foram avaliados pelo Inventário de Sintomas de Stress para adultos de Lipp (ISSL) que avalia a ocorrência e a fase de estresse, sendo o instrumento desenvolvido a partir do modelo de estresse de Selye. Este inventário foi inicialmente validado por Lipp e Guevara (1994) e, posteriormente, por Lipp (2000). Apresenta uma avaliação de sintomas de estresse, tendo como objetivo verificar a ocorrência de estresse e, em caso positivo, indicar a fase e o tipo de sintomatologia predominante. O protocolo de avaliação encontra-se dividido em quatro fases correspondentes às fases do estresse: alerta, resistência, quase exaustão e exaustão (LIPP, 2000).

O instrumento foi aplicado por uma psicóloga. As participantes assinalaram na primeira parte os sintomas que apresentavam nas últimas 24 horas, a partir de uma lista com 15 sintomas de estresse. Na segunda parte, que também contém 15 itens, as participantes assinalaram os sintomas experimentados na última semana. Na terceira parte, composta por 23 sintomas, as participantes assinalaram aqueles experimentados no último mês (ANEXO 8 - adaptado somente para constar nos anexos).

Dosagens dos hormônios adrenocorticotrófico e cortisol

Com o intuito de avaliar as respostas fisiológicas do estresse, a concentração plasmática do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), bem como as concentrações salivar, plasmática e do cabelo do hormônio cortisol foram medidas.

Dosagem do hormônio adrenocorticotrófico

O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) foi mensurado, por atuar sobre as células da camada cortical da glândula adrenal, estimulando-as a sintetizar e liberar

seus hormônios, principalmente o cortisol (LYON *et al.*, 2011). O ACTH foi analisado por meio de imunoensaio eletroquimioluminescência em laboratório particular. A eletroquimioluminescência consiste num processo de reações químicas que geram luminescência a partir de um estímulo elétrico, utilizado em ensaios imunológicos e de ácidos nucleicos. O quelato tris (bipiridil) rutênio é o marcador de eletroquimioluminescência mais comumente utilizado e esta é gerada, em um eletrodo, a partir da reação de oxidação-redução com tripropilamina. A vantagem desse processo consiste na preparação simples, na alta estabilidade dos reagentes em uma grande sensibilidade (RICHTER, 2004).

Dosagem do hormônio cortisol a partir da saliva e plasma

O hormônio cortisol foi avaliado por meio da coleta de saliva em três momentos do dia, com as participantes em jejum. A primeira coleta foi ao acordar, a segunda 15 minutos mais tarde e a última 30 minutos depois de acordar (PRUESSNER *et al.*, 1997). A participante fez as coletas em casa seguindo as orientações dadas pela avaliadora e pelas instruções entregue junto aos tubos de coleta (APÊNDICE 5). A saliva foi coletada por meio de um algodão de formato cilíndrico de alta absorção armazenado em um tubo de plástico (marca Salivette®), ambos especialmente projetados para coleta de saliva para determinação da concentração de cortisol. Após a coleta, o tub Salivette® foi armazenado em temperatura ambiente até a sua entrega à pesquisadora no mesmo dia da coleta, no período da manhã. Os salivetes foram imediatamente centrifugados a 1000xg, 18°C por cinco minutos. Durante a centrifugação, a saliva passou da forma cilíndrica do algodão por meio de uma cavidade para o fundo do tubo de coleta. A saliva foi retirada deste tubo de coleta e dividida em tubos de armazenamento rotulados, os quais foram congelados a -20°C até as análises.

A mensuração da concentração plasmática e salivar do cortisol foi realizada pelo princípio básico de ensaio de enzima imunoenzimático onde existe competição entre

antígeno não marcado e antígeno marcado com enzima, por um número determinado de sítios de ligação no anticorpo. A quantidade de antígeno marcado com enzima é inversamente proporcional à concentração do hormônio não marcado. O material não ligado é removido por decantação e lavagem das cavidades.

Para a realização dos ensaios, microplacas (NUNC Immuno TM plates, Maxisorp) foram cobertas com 50µl de anticorpo anti-cortisol (Polyclonal R4866; Coralie Munro – Universidade da Califórnia, Davis, CA, USA) diluído 1:8500 e acondicionada a 4°C, por pelo menos 12 horas.

Para as análises, as amostras foram diluídas 1:2, 1:4, 1:6 e 1:8 (extrato: solução de diluição do Kit ELISA), com percentual médio de ligação de 50%. A solução do substrato enzimático que consistia de H₂O₂ a 0,5M; ABTS (Calbiochem, ABTSTM Chromophore, Diammonium Salt) e solução de substrato para ELISA (ácido cítrico, pH ajustado para 4,00) foram preparadas imediatamente antes de sua adição nas microplacas. A microplaca coberta com anticorpos foi lavada por cinco vezes com solução de lavagem de ELISA (NaCl; Tween 20), o excesso de solução foi removido batendo-se a placa contra o papel toalha. Após a lavagem foram pipetados 50µl das soluções dos padrões, em duplicata, das soluções dos controles e das amostras e da solução do marcado enzimático cortisol – HRP (Coralie Munro – Universidade da Califórnia, Davis, CA, USA) em todos os poços, exceto nos poços considerados como branco.

A microplaca foi incubada durante uma hora, em temperatura ambiente, sem agitação. Todo o procedimento de pipetagem levou, em média, 6 minutos, sem ultrapassar 10 minutos. Após a incubação, a microplaca foi lavada novamente e foram adicionados 100µl da solução do substrato enzimático em cada poço, exceto nos poços considerados como branco. Com o agitador Multi-Pulse Vortexer (modelo 099^a VB4, 50/60Hz – Glass-Col), sem pulso e em 300 rotações por minuto a microplaca foi agitada até que os poços considerados como zeros chegassem em densidade óptica de 1,0 a

partir da leitura da absorbância em 405 nm, no leitor de microplaca TECAN. A sensibilidade dos ensaios foi de 78pg/ml.

O coeficiente de variação (CV) foi calculado para determinação do grau de erro associado aos procedimentos técnicos da dosagem. Foram obtidos em cada ensaio tanto o CV intraensaio (realizado individualmente para cada amostra) quanto o CV interensaios (que utiliza os valores médios das duplicatas das amostras controles). Somente foram aceitas as análises onde os valores de CV foram inferiores a 10% e o percentual de ligação entre 20% e 70%. Quando estes valores não foram alcançados, a análise era repetida em outra diluição.

Os resultados obtidos foram calculados e expressos em nMol/l. Além disso, o cálculo da área sob a curva (ASC), a partir dos três valores da concentração do hormônio cortisol obtidos, foi realizado. O cálculo da ASC é um método geralmente utilizado em estudos endocrinológicos para estimar mudanças ultradianas e circadianas de hormônios, e para avaliar a secreção total ao longo de um período de tempo específico (medidas repetidas) (CROFFORD *et al.*, 2004; KEENAN *et al.*, 2004; TRIFONOVA *et al.*, 2013). Além disso, a ASC permite a simplificação e aumento no poder da análise estatística sem sacrificar as informações oriundas de medidas múltiplas (PRUESSNER *et al.*, 2003).

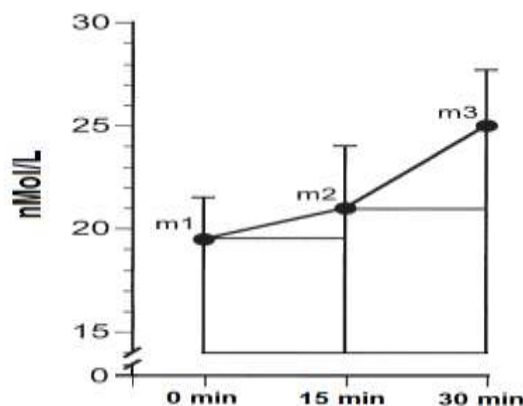


FIGURA 5 - Medições das coletas de saliva para análise do cortisol salivar.

Nota: m1 a m3 denota as três medições individuais; 0 min: foi a coleta logo ao acordar.

O cálculo da ASC foi derivado da fórmula trapezoidal, com a utilização (a) das três medidas de cortisol salivar e (b) da distância de tempo entre as medidas. Primeiramente foi realizado o cálculo da ASC considerando o zero, sendo denominada de ASCz. Calculou-se também a área sob a curva com referência à primeira medida, ou seja, ignorou-se a distância entre o zero e as três medidas, enfatizando o aumento das medidas sobre o tempo. Esta área foi então denominada como ASCa. O cálculo foi realizado da mesma forma que o da ASCz, somente foi diminuído a área entre o zero e a primeira medida (PRUESSNER *et al.*, 2003). A área sob a curva foi obtida por meio de função matemática criada no programa Matlab® - Mathworks Inc., versão 9.0.

Dosagem do hormônio cortisol a partir do cabelo

O hormônio cortisol também foi mensurado por meio da análise de amostras de cabelo. As amostras consistiram de aproximadamente 150 fios de cabelo (cerca de 20 mg) coletados do vértice posterior da cabeça. O corte do cabelo foi realizado com uma tesoura cirúrgica, o mais próximo possível do couro cabeludo. Após a coleta, a amostra de cabelo foi presa com uma fita adesiva (Scotch®) em uma folha de papel branca, e a ponta oriunda do couro cabeludo foi demarcada na folha de papel. As amostras foram armazenadas em envelope à temperatura ambiente até as análises (SAUVÉ *et al.*, 2007; VAN UUM *et al.*, 2008).

Além disso, no momento da coleta, as participantes relataram a última vez que tinham lavado o cabelo e se este tinha tintura ou não nos fios. Quando a resposta para a tintura era positiva, a participante informou desde quando tingia o cabelo e quando tinha sido a última vez que o tingiu.

Para a extração do hormônio cortisol dos fios de cabelo, as amostras foram preparadas com a utilização do método descrito por VanUmm *et al.* (2008). A amostra a ser analisada foi composta de, no mínimo, 10 mg de cabelo oriunda dos três centímetros mais próximo do couro cabeludo. O cabelo foi pesado, cortado em

pequenos pedaços com uma tesoura cirúrgica, colocado em um tubo de vidro, no qual 1 ml de metanol foi adicionado. Após o tubo ser selado com tampa de borracha, a suspensão foi sonicada durante 30 minutos e incubado durante a noite (~16h) a 45°C com agitação suave no equipamento de agitar (Gyromax® Amerex Instruments Inc.).

Após incubação, o líquido sobrenadante foi removido e colocado em tubo de vidro de cultura. O líquido sobrenadante foi evaporado com a utilização do de uma placa aquecedora e gás nitrogênio até o secamento completo. A partir do momento que o líquido sobrenadante foi removido, a amostra ficou resuspensa em 150-250 µL de solução salina tamponada com fosfato (PBS) com pH 8,0. As amostras foram agitadas por um minuto até estas se misturarem bem.

A concentração do cortisol das amostras de cabelo foi mensurada por meio de ensaio imunoadsorvente ligado à enzima (ELISA), como descrito na obtenção das concentrações de cortisol salivar e plasmático. Os resultados obtidos foram calculados e expressos em pg/ml.

3.2.6 Análise estatística

Inicialmente os dados foram tratados por meio de estatística descritiva padrão (média e desvio padrão). A distribuição de *Skewness* foi analisada para avaliação da normalidade dos dados. Para a comparação dos grupos, tanto análises paramétricas (teste t de *Student* para amostras independentes) quanto não paramétricas (teste U de Mann-Whitney) foram utilizadas. Para a comparação das proporções, o teste qui-quadrado foi aplicado. Para identificar a relação entre as variáveis, análise de correlação de Pearson foi realizada. Análises de regressões múltiplas, tanto lineares quanto logísticas, foram utilizadas para determinar a associação entre as variáveis do estudo. Os testes estatísticos foram realizados com o software SPSS ® (20,0 IBM®), tendo o nível de significância aceito em $p < 0,05$.

3.3 RESULTADOS

Os grupos não diferiram em idade, classificação econômica, e dados antropométricos. A média do Índice de Massa Corporal (IMC) nos dois grupos reflete que as participantes encontravam-se com sobrepeso e a média da Circunferência Abdominal (CA) apresentada em ambos os grupos indica risco cardiovascular. O grupo fibromialgia (FM) apresentou tempo médio de diagnóstico de aproximadamente 8 anos e maior intensidade e menor limiar de dor do que no grupo controle ($p < 0,05$) (Tabela 1).

TABELA 1 - Características gerais de ambos os grupos

	FM		Controle		<i>p</i>
	n=30		n=30		
	Média	DP	Média	DP	
Idade (anos)	43,8	6,3	42,3	6,5	0,356
Classificação Socioeconômica (u.a.)	22,2	6,5	22,3	5,9	0,934
IMC (kg/m ²)	27,0	4,2	28,3	5,8	0,309
Circunferência Abdominal (cm)	89,2	8,7	93,1	13,4	0,188
Tempo com diagnóstico FM (anos)	8,4	4,0	0,0	0,0	0,000
Intensidade da dor (cm)	5,4	1,7	1,4	1,8	0,000
Limiar de dor (kgf)	4,3	1,9	8,6	2,3	0,000

Teste t de *Student* para amostras independentes. Nota: Classificação Econômica avaliada pole ABEP; IMC: Índice de Massa Corporal; u.a.: unidade arbitrária.

Apenas 23,3% das participantes, em ambos os grupos, relatou ser suficientemente ativa fisicamente, sem diferença entre os grupos ($\chi^2 = 0,00$; $p = 1,00$). Quanto à proporção de medicamentos ingeridos, o grupo FM relatou tomar mais analgésicos, antidepressivos e agentes para problemas gástricos do que grupo Controle ($p < 0,05$). Entretanto, foram semelhantes quanto a utilização de medicamentos antidepressivos e para Diabetes Melitus (Tabela 2).

TABELA 2 - Proporção dos medicamentos ingeridos no último mês

	FM		Controle		χ^2	p
	n	%	n	%		
Analgésico	25	83,3%	1	3,3%	39,1	0,000
Antidepressivo	19	63,3%	4	13,3%	15,9	0,000
Antihipertensivo	7	23,3%	3	10,0%	1,9	0,166
Problemas Gastricos	6	20,0%	0	0,0%	6,7	0,010
DM	2	6,7%	0	0,0%	2,1	0,150

Teste Qui-quadrado. Nota: DM: Diabetes Mellitus.

Quando as participantes com FM relataram o que poderia ter desencadeado os sintomas da FM, observou-se que 30% acreditavam ser o estresse, 10% não saber o motivo desencadeador dos seus sintomas, e 40% relataram diferentes sintomas indicadores de estresse (Tabela 3).

TABELA 3 – Motivos relatados como início da fibromialgia

Motivos relatados como início da FM	n	%
Não sabe o motivo	3	10,0%
Estresse	9	30,0%
Estresse físico e desgaste no trabalho na lavoura	3	10,0%
Estresse no trabalho administrativo	2	6,7%
Estresse crônico	4	13,4%
Sintomas indicadores de Estresse	18	60,0%
Dores desde criança	3	10,0%
Durante gestação do filho	3	10,0%
Mudança de cidade	2	6,7%
Problemas com cônjuge	2	6,7%
Nascimento filhos	2	6,7%
Falecimento na família	1	3,3%
Acidente de automóvel	1	3,3%
Assédio no trabalho	1	3,3%
Cancer	1	3,3%
Sintomas depressivos	1	3,3%
Trauma na infância	1	3,3%

O grupo FM apresentou mais sintomas depressivos, maior percepção de estresse e menor área sob a curva, calculada a partir das concentração de cortisol salivar, do que no grupo Controle (Tabela 4).

TABELA 4 - Variáveis psicofisiológicas do estresse

	FM		Controle		p
	n=30		n=30		
	Média	DP	Média	DP	
Percepção de Estresse (u.a.)	24,3	5,5	17,2	9,0	0,001
Sintomas Depressivos (u.a.)	23,9	10,0	12,0	9,4	0,000
Hormônio ACTH (pg/mL)	17,4	15,6	15,2	8,0	0,595
Cortisol Plasmático (nMol/L)	202,7	61,9	233,7	93,6	0,231
Cortisol Salivar (ASCz)*	156,1	60,3	192,9	71,5	0,044
Cortisol Salivar (ASCa)*	151,5	58,3	187,6	70,2	0,043
Cortisol do cabelo (pg/mg)	15,2	10,5	18,3	9,7	0,256
Nºde lavagem dos cabelos(sem)**	3,3	1,9	2,7	1,2	0,342
Tempo da última tintura (sem)**	13,5	27,2	5,7	6,7	0,437
Tempo com tintura no cabelo (meses)**	91,4	96,2	101,0	97,3	0,748

Teste t de *Student* para amostras independentes. * n=28 no grupo FM e n=27 no grupo Controle; ** Teste U de *Mann-Whitney*. Nota: ACTH: hormônio corticotrófico; ASCz: Área sob a Curva avaliada desde o zero; ASCa: Área sob a Curva considerando o aumento das medidas avaliadas; sem: semanas.

Não foram observadas diferenças quanto à classificação econômica entre os grupos. Constatou-se que 63% das mulheres com FM apresentavam sintomas depressivos. Todas as participantes do grupo FM apresentavam sintomas de estresse e 67% eram predominantemente de estresse psicológico. Além disso, as mulheres com FM apresentaram maior proporção de participantes na fase de Resistência (53%) e Quase-exaustão ou Exaustão (47%) do estresse quando comparado ao grupo Controle ($p < 0,001$) (Tabela 5).

TABELA 5 - Proporção da classificação econômica, sintomas depressivos e de estresse

	FM			Controle			χ^2	p
	n	%	R	n	%	R		
Classificação Econômica								
Classes A e B	13	43,3%	0,0	13	43,3%	0,0	0,0	1,000
Classes C e D	17	56,7%	0,0	17	56,7%	0,0		
Sintomas Depressivos								
Sem S.D.	8	25,8%	-1,9	23	74,2%	1,9		
Estado de Disforia	3	10,0%	0,3	2	6,7%	-0,3	15,6	0,000
Presença de S. D.	19	63,3%	2,0	5	16,7%	-2,0		
Sintomas de Estresse								
Sem sintomas de Estresse	0	0,0%	-3,1	19	63,3%	3,1		
Sintomas Físicos	5	16,7%	0,8	2	6,7%	-0,8	29,5	0,000
Sintomas Psic.	20	66,7%	1,4	9	30,0%	-1,4		
Sintomas Fis. e Psic.	5	16,7%	1,6	0	0,0%	-1,6		
Fase do Estresse								
Sem sintomas de Estresse	0	0,0%	-3,1	19	63,3%	3,1		
Fase de Resistência	16	53,3%	1,2	8	26,7%	-1,2	28,8	0,000
Fase de QE/E	14	46,7%	1,9	3	10,0%	-1,9		

Nota: R: Resíduo; S.D.: Sintomas Depressivos; Psic.: Psicológicos; Fis.: Físicos; QE/E: Quase-Exaustão/Exaustão.

A Tabela 6 apresenta os fatores de risco associados ao estresse psicológico. A análise da regressão logística com a inserção das participantes de ambos os grupos (Fibromialgia e Controle; n=60) demonstrou que a intensidade da dor aumentou em 2 vezes a chance do relato de sintomas de estresse.

TABELA 6 – Fatores de risco associados aos sintomas de estresse

		B	S.E.	OR	p	IC - 95%	
Estresse	Fibromialgia	-22,4	19762,0	0,0	0,999	0,0	
	Idade	0,1	0,1	1,1	0,512	0,9	1,3
	Class. Econôminca	-0,1	0,1	0,9	0,178	0,7	1,1
	Atividade Física	0,0	0,0	1,0	0,589	1,0	1,0
	IMC	-0,5	0,4	0,6	0,178	0,3	1,3
	CA	0,1	0,1	1,1	0,300	0,9	1,4
	Tempo Diag. FM	-0,1	2311,4	0,9	1,000	0,0	
	Intensidade Dor	0,7	0,4	2,0	0,050	1,0	4,1
	Limiar Dor	0,2	0,3	1,2	0,589	0,6	2,3
	Impacto FM	0,0	0,1	1,0	0,881	0,9	1,1
	Constante	22,4	19762,0	53203.2	0,999		

Regressão Logística em ambos os grupos (n=60). Variáveis inseridas na análise: Ter FM, Idade, Classificação Econômica, Atividade Física, IMC, CA, Tempo Diag. FM, Intensidade da Dor, Limiar de Dor, Impacto FM. Nota: IMC: Índice de Massa Corporal; CA: Circunferência Abdominal; Tempo Diag FM: Tempo de diagnóstico da fibromialgia; Impacto FM; Impacto da FM na Qualidade de vida.

A Tabela 7 demonstra os fatores de risco associados aos sintomas da FM, constatando-se que ter maior percepção de estresse ampliou em 1,4 vezes a chance de as mulheres apresentarem sintomas de FM.

TABELA 7 – Fatores de risco para apresentar sintomas da fibromialgia

		B	S.E.	OR	p	IC - 95%	
Fibromialgia	Sintomas de Estresse	21,3	7893,4	17,2	0,998	0,0	
	Percepção Estresse	0,3	0,1	1,4	0,024	1,0	1,9
	ACTH	-2,1	3,8	0,1	0,584	0,0	213,8
	Cortisol Plasmático	-0,02	0,0	0,97	0,076	0,9	1,0
	Cortisol Salivar (ASCz)	0,3	0,5	1,4	0,499	0,5	3,5
	Cortisol Salivar (ASCa)	-0,3	0,5	0,7	0,500	0,3	1,9
	Cortisol Cabelo	-0,2	0,1	0,8	0,070	0,7	1,0
	Sintomas Depressivos	0,2	0,1	1,2	0,132	1,0	1,4
	Constante	-18,8	7893,4	0,0	0,998		

Regressão Logística em ambos os grupos (n=59). Variáveis inseridas na análise: Sintomas de Estresse, Percepção de Estresse, ACTH Plasmático, Cortisol Plasmático, Cortisol Salivar, Cortisol Cabelo, Sintomas Depressivos. Nota: ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; ASCz: Área Sob a Curva considerando o zero; ASCa: Área Sob a Curva considerando o aumento das medidas.

A análise de correlação, demonstrou que no grupo FM, a percepção de estresse foi relacionada negativamente com a atividade física e positivamente com o índice de massa corporal e o impacto da FM na qualidade de vida. O cortisol salivar foi diretamente relacionado ao limiar de dor. Os sintomas depressivos apresentaram relação negativa com a classificação econômica e positiva com a intensidade da dor e impacto da FM na qualidade de vida (TABELA 8).

TABELA 8 – Relação entre estresse psicofisiológico, características gerais do grupo fibromialgia e sintomas da fibromialgia

	AF	IMC	Impacto FM
Percepção Estresse	-0,38*	0,42*	0,48**
Limiar de Dor			
Cortisol Salivar (ASCz)	0,44**		
Cortisol Salivar (ASCa)	0,44**		
	CE	Dor	Impacto FM
Sintomas Depressivos	-0,44**	0,41*	0,53**

Correlação de Pearson no grupo FM (n=29). * p<0,05; ** p<0,01. Nota: AF: Atividade Física; IMC: Índice de Massa Corporal; Impacto FM: Impacto da FM na qualidade de vida; CE: Classificação Econômica; ASCz: Área Sob a Curva considerando o zero; ASCa: Área Sob a Curva considerando o aumento das medidas.

Análise de regressão linear múltipla *stepwise* foi realizada a partir das correlações significativas, na qual observou-se que 41% da variância na percepção de estresse foi explicada pelo maior impacto da FM na qualidade de vida, baixo nível de atividade física e elevado índice de massa corporal (Tabela 9).

TABELA 9 – Preditores da percepção de estresse no grupo fibromialgia

		R	R ²	R ² Aj.	B	EP	Beta	t	p
Percepção de Estresse	Impacto FM	0,48 ^a	0,23	0,20	0,2	0,1	0,4	2,7	0,013
	AF	0,61 ^b	0,37	0,32	-0,01	0,0	-0,4	-2,7	0,013
	IMC	0,69 ^c	0,48	0,41	0,4	0,2	-0,3	-2,3	0,031
	(Constant)				27,4	7,5		3,7	0,001

Regressão Linear Múltipla *Stepwise* com o grupo FM (n=29). ^apreditor: Impacto da FM na Qualidade de vida; ^bpreditores: Impacto da FM na Qualidade de vida, Atividade Física; ^cpreditores: Impacto da FM na Qualidade de vida, Atividade Física. Nota: AF: Atividade Física, IMC: Índice de Massa Corporal

3.4 DISCUSSÃO

A hipótese central deste estudo foi que o grupo fibromialgia (FM) apresentaria maior percepção e sintomas de estresse, bem como elevada concentração do hormônio adrenocorticotrófico e reduzidas concentrações de cortisol, comparado ao grupo controle. Além disso, o estresse psicofisiológico seria positivamente relacionado aos sintomas da FM.

Indivíduos com FM apresentam sensibilização central nociceptiva, que pode refletir na ativação de uma resposta ao estresse (TORPY *et al.*, 2000; MCLEAN *et al.*, 2005a; CHAPMAN *et al.*, 2008; MARTINEZ-LAVIN; VARGAS, 2009; LYON *et al.*, 2011). Dessa forma, os sintomas dolorosos da FM tornam-se manifestação prolongada da ativação do sistema que é projetado para defender e reparar o organismo após ameaças percebidas à homeostase (LYON *et al.*, 2011). No presente estudo, observou-se que todas as participantes do grupo FM apresentavam sintomas de estresse, avaliados pelo Inventário de Sintomas de Estresse para Adultos de Lipp, os quais foram predominantemente psicológicos. Além disso, corroborando a literatura (RIVA *et al.*, 2010; HOMANN *et al.*, 2012), as participantes com FM deste estudo apresentavam maior percepção de estresse, avaliada pela Escala de Percepção de Estresse, quando comparadas ao grupo Controle.

A partir deste contexto, esperava-se que a resposta ao estresse, com a ativação do eixo HHA, demonstrasse alterações nas concentrações dos hormônios adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol (STRATAKIS; CHROUSOS, 1995). No entanto, no presente estudo, a concentração plasmática de ACTH não apresentou diferença significativa entre o grupo FM e Controle. Tais resultados vão ao encontro de outros achados na literatura (GRIEP *et al.*, 1993; ADLER *et al.*, 1999; RIEDEL *et al.*, 2002).

Quanto à concentração do hormônio cortisol, no presente estudo, observou-se que o grupo FM apresentou menor área sob a curva, calculada a partir das medidas de cortisol salivar. De fato, existem evidências de hipocortisolismo em indivíduos com FM

(HEIM *et al.*, 2000; FRIES *et al.*, 2005; RIVA *et al.*, 2010). O que pode expressar provável exaustão dos sistemas de resposta ao estresse nesta população (RIVA *et al.*, 2010), uma vez que o estresse crônico pode levar a hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (altas concentrações de cortisol) no início da síndrome e, quando atinge o estado de exaustão, sem capacidade de lidar com as demandas diárias, o sistema chega ao estado de hipoatividade (baixas concentrações de cortisol) (MILLER *et al.*, 2007; KUDIELKA *et al.*, 2009). Além disso, a hiposecreção do cortisol tem sido descrita em diversos grupos sob exposição ao estresse crônico, como síndrome de *burnout* (KUDIELKA *et al.*, 2006) e transtorno de estresse pós traumático (BOSCARINO, 1996).

Este padrão de hiperatividade no início da FM e hipoatividade com o passar do tempo apresentado por indivíduos com FM pode estar relacionado ao tempo com FM, pois indivíduos com mais de dois anos de diagnóstico da FM apresentam valores de cortisol mais baixo (MCCAIN; TILBE, 1989). No entanto, no presente estudo apesar da média do tempo de diagnóstico ter sido de 8 anos, não houve relação significativa com o cortisol salivar. O que pode indicar que as participantes vêm apresentando este padrão de cortisol diminuído há algum tempo, pois nenhuma das mulheres do presente estudo apresentavam diagnóstico da FM por menos de 2 anos, o que poderia explicar a não relação entre estas variáveis, devido a certa homogeneidade do grupo.

O cálculo da área sob a curva, no presente estudo, foi realizado a partir de três medidas de cortisol salivar, coletadas dentro de 30 minutos após acordar. Evidências apontam que indivíduos com FM apresentam concentrações de cortisol, avaliadas ao acordar até uma hora depois, estão associadas com sintomas de dor (MCLEAN *et al.*, 2005b). Tais achados corroboram com os encontrados neste estudo, no qual a área sob a curva foi diretamente correlacionada com o limiar de dor das participantes com FM. Essencialmente, alterações na regulação do eixo HHP, com pouca disponibilidade de cortisol, podem causar muitos dos sintomas somáticos e psicossociais que caracterizam a FM (CROFFORD *et al.*, 2004).

Observa-se que experiências estressoras têm sido associadas inversamente com alterações no limiar de dor (RIBEIRO *et al.*, 2005; DIATCHENKO *et al.*, 2006; GEERSE *et al.*, 2006; IMBE *et al.*, 2006; MELAMED *et al.*, 2006; BECKER *et al.*, 2010; MCEWEN; KALIA, 2010) e estas dependem do tipo de estresse (físico ou emocional), bem como da sua intensidade e duração (IMBE *et al.*, 2006). No presente estudo, quanto menores as concentrações de cortisol salivar (indicadas pela área sob a curva), menor foi o limiar de dor nas mulheres com FM. No entanto, a percepção de estresse (estresse psicológico) não se relacionou significativamente com os sintomas da FM, contudo se correlacionou positivamente com o IMC e com os sintomas depressivos, os quais foram diretamente relacionados aos sintomas de dor nas participantes com FM.

Acredita-se que eventos estressores precedem aos sintomas depressivos (HAMMEN, 2005), pois a geração diária de estresse pode manter ou aumentar a probabilidade da ocorrência frequente de sintomas depressivos. Assim, a geração de estresse pode explicar os sintomas de depressão (LIU; ALLOY, 2010). No presente estudo, os sintomas depressivos apresentaram média do escore total de $23,9 \pm 10,0$ para o grupo FM, o qual indica possível quadro depressivo. Tal resultado é similar ao encontrado por Homann *et al.* (2012) ($24,1 \pm 11,7$), mas difere do encontrado por Santos *et al.* (2006) ($17,8 \pm 11,2$), que indicaram um estado de disforia no grupo FM. A literatura também tem demonstrado resultados similares ao encontrado neste estudo para a prevalência de sintomas depressivos nos indivíduos com FM (63% no grupo FM e 17% no grupo Controle), a qual varia entre 75% e 83%, prevalência muito maior que em pessoas sem FM (12% - 25%) (BERBER *et al.*, 2005; AGUGLIA *et al.*, 2011; HOMANN *et al.*, 2012). Destaca-se que o grupo FM relatou também tomar mais medicamentos antidepressivos do que grupo Controle.

Além disso, não somente os sintomas da FM podem interferir nas respostas fisiológicas ao estresse, mas também os fatores estressores podem iniciar o desenvolvimento da FM (CLAUW, 2009), ou seja, o sistema de resposta ao estresse pode ser iniciado inapropriadamente por grande número de ocorrências diárias (como aborrecimentos diários) que, de certa forma, não são ameaça real à sobrevivência do

indivíduo, porém iniciam uma cascata de respostas fisiológicas maior do que o tolerado pelo organismo (SAPOLSKY, 1996). O tipo de estresse e o ambiente no qual este ocorre também podem ter impacto no como a resposta ao estresse é expressada (CLAUW, 2009). No presente estudo, a intensidade da dor aumentou em duas vezes a chance de presença de sintomas de estresse, o que sugere que a dor crônica pode ativar o sistema de resposta ao estresse continuamente e aumentar a percepção dos sintomas. Além disso, a intensidade do estresse (intensidade da dor) pode ter impacto sobre como a resposta ao estresse é expressa (CLAUW, 2009), pois eventos muito intensos podem levar a mudanças permanentes na resposta ao estresse (SAPOLSKY, 1996; HEIM *et al.*, 2001), ou seja, tanto a persistência quanto a intensidade da dor podem ser considerados fatores estressores, os quais levam a alterações no sistema de resposta ao estresse.

De fato, os mecanismos responsáveis pelos sintomas da FM são complexos e multifatoriais. Visto que fatores estressores podem iniciar o desenvolvimento desta síndrome, a resposta ao estresse tem sido analisada devido ao seu potencial papel como causa (CLAUW, 2009). No presente estudo, constatou-se que maior percepção de estresse aumentou em 1,4 vezes a chance de desenvolvimento de sintomas de FM.

Além disso, 30% das participantes com FM, no presente estudo, relataram o estresse como o fator desencadeador dos sintomas da FM bem como, 60% reportaram algum sintoma indicador de estresse, como gestação, mudança de cidade, problemas com cônjuge, nascimento/falecimento de filho, assédio no trabalho e trauma na infância como motivo dos sintomas da FM. Dessa forma, apesar da complexidade dos mecanismos responsáveis pelos sintomas da FM, observa-se que o estresse parece ter papel importante na fisiopatologia desta síndrome (CLAUW, 2009).

Observa-se que os eventos estressores podem levar a mudanças permanentes na resposta ao estresse (SAPOLSKY, 1996; HEIM *et al.*, 2001); no entanto, outros fatores, como inatividade física (GLASS *et al.*, 2004; MCBETH *et al.*, 2007), que quando combinados com eventos de estresse, podem, igualmente, predizer efeitos

adversos à saúde (MCLEAN *et al.*, 2005b). Estar exposto ao grande número de fatores estressores simultaneamente e apresentar comportamento sedentário, pode ser fator de risco para sintomas tanto somáticos como psicológicos (CLAUW, 2009). No presente estudo, observou-se que somente 23% das mulheres com FM relatou fazer algum tipo de atividade física, porém esta proporção não diferiu do grupo Controle, visto que este último foi pareado por idade, IMC, classificação socioeconômica e atividade física com o grupo FM.

Dessa forma, o fato de as mulheres com FM serem inativas pode ter se somado aos fatores estressores e auxiliado no desencadeamento dos sintomas da FM, visto que indivíduos fisicamente ativos com transtorno de estresse pós-traumático apresentam menor probabilidade de desenvolver sintomas de dor ou FM do que as pessoas que não se exercitam (ARNSON *et al.*, 2007). Além disso, praticamente metade (53%) do grupo FM estava na fase de resistência do estresse, na qual organismo tenta se adaptar ao fator estressor, no entanto a capacidade para resistir e enfrentar novas situações de estresse por longos períodos de tempo está comprometida (LYON *et al.*, 2011). A outra metade (47%) do grupo FM estava na fase de quase-exaustão ou exaustão do estresse, a qual pode ser causada por repetidos eventos estressores, que enfraquece o sistema imunitário e esgota as reservas energéticas (LYON *et al.*, 2011).

Como as medidas da concentração plasmática e salivar do hormônio cortisol são mensurações agudas do estresse, a análise dos fios de cabelo tornou-se de grande relevância, visto ser avaliação retrospectiva de um determinado período de tempo da concentração do hormônio cortisol (WOSU *et al.*, 2013). Em estudo realizado com indivíduos com dor crônica, observou-se que a concentração de cortisol no cabelo foi maior do que nos controles (VAN UUM *et al.*, 2008). No entanto, no presente estudo, não foram observadas diferenças na concentração de cortisol do cabelo entre os grupos FM e Controle. É possível que diferenças na constituição dos grupos entre os estudos possam ter interferido nos resultados, pois os indivíduos incluídos na pesquisa de Van Uum *et al.* (2008) apresentavam condições de saúde distintas, de modo que

diferentes intensidades dos sintomas vivenciados pelos indivíduos podem ter influenciado nas respostas fisiológicas do estresse. Além disso, as mulheres com FM podem, devido ao longo convívio com fatores estressores, ter desenvolvido mecanismos para reduzir o estresse por meio da autorregulação, evitando, assim, altas descargas hormonais no sangue, saliva e conseqüentemente no cabelo. No contexto de um modelo de autorregulação, durante período de estresse é possível que o indivíduo mantenha a capacidade de responder a estes eventos estressores de forma positiva e usar essa energia, direcionando esforços, para uma atividade adicional (HAMILTON *et al.*, 2004). Até o momento, este é o primeiro estudo que analisou a concentração de cortisol do cabelo na FM. Assim, acredita-se que mais estudos devam ser realizados para melhor entendimento desta resposta fisiológica ao estresse nesta população.

No presente estudo não se observou correlação significativa entre o cortisol do cabelo e a percepção de estresse, corroborando com os achados de Van Uum *et al.* (2008) que não observaram relação entre estas variáveis em indivíduos com dor crônica. Em outras populações, como indivíduos com doença coronária (DOWLATI *et al.*, 2010), atletas (SKOLUDA *et al.*, 2012), e alcolatras (STALDER *et al.*, 2010), também não foram constatadas relações significativas entre a percepção e as respostas fisiológicas do estresse. Dessa forma, observa-se que pode não haver correspondência entre como o indivíduo percebe o estresse e a forma como o organismo reage. Além disso, a forma como os sujeitos lidam com as situações estressoras pode influenciar nestas respostas. Outra aspecto importante sobre esta relação entre a percepção do estresse e a resposta fisiológica, é que diferentes momentos são avaliados via cortisol (no plasma e saliva: no dia de avaliação, e no cabelo: meses) e a Escala de Percepção de Estresse (última semana), o que pode influenciar na sua relação não significativa (WOSU *et al.*, 2013).

Além disso, a percepção de estresse parece não apresentar relação direta com a dor (HOMANN *et al.*, 2012). No presente estudo também não houve relação significativa entre dor e percepção de estresse, no entanto 41% da variância na percepção de estresse foi explicada pelo impacto da FM na qualidade de vida, pelo

nível de atividade física e pelo índice de massa corporal. Parece que a maneira como indivíduos com FM percebem as situações da vida como estressoras não se relacionam diretamente ao fato de sentirem mais dor, porém o impacto que os sintomas da FM ocasionam na qualidade de vida interferem na percepção dos fatores estressores. Soma-se a esta situação a falta de exercícios físicos e o excesso de peso, que podem diminuir a habilidade para execução das atividades funcionais habituais (CLAUW; CROFFORD, 2003) e, dessa forma, tornarem-se fatores geradores de estresse. Além disso, deve-se considerar que tanto o sobrepeso/obesidade, a inatividade física quanto o estresse podem aumentar as concentrações de glicose plasmáticas nos indivíduos (CHROUSOS, 2000).

3.5 CONCLUSÃO

Observou-se neste estudo que as mulheres com fibromialgia apresentaram maior percepção e sintomas de estresse, bem como menor área sob a curva do cortisol salivar, o que pode indicar exaustão do sistema de respostas fisiológicas ao estresse.

Além disso, todas as participantes com fibromialgia apresentaram sintomas de estresse (tanto na fase de resistência, quanto na fase de quase exaustão/exaustão), que eram predominantemente psicológicos, e 63% apresentaram sintomas depressivos. O estresse ou fatores indicadores de estresse foram citados por 90% das participantes com fibromialgia, o que demonstra que o estresse parece ter papel fundamental nos sintomas da fibromialgia.

A intensidade da dor aumentou em 2 vezes a chance de se relatar sintomas de estresse, além da maior percepção de estresse ter ampliado, em 1,4 vezes, a chance de apresentar sintomas da FM. O impacto da FM na qualidade de vida, baixo nível de atividade física e elevado índice de massa corporal relacionaram-se positivamente à percepção de estresse, entre as mulheres com FM.

Finalmente, apesar de os mecanismos responsáveis pelos sintomas da fibromialgia serem complexos e multifatoriais, no presente estudo, o estresse tem papel importante na sintomatologia da fibromialgia. Avaliações sobre este aspecto tornam-se relevantes, para o desenvolvimento de programas de intervenções mais eficazes nesta população.

ESTUDO 2

**ALTERAÇÕES NO PERFIL GLICÊMICO E NOS
MARCADORES DE RESISTÊNCIA INSULÍNICA
EM MULHERES COM FIBROMIALGIA**

4 ALTERAÇÕES NO PERFIL GLICÊMICO E NOS MARCADORES DE RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM MULHERES COM FIBROMIALGIA

4.1 INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) afeta de 1 à 5% da população (MEASE, 2005; BRANCO *et al.*, 2009; VINCENT *et al.*, 2013; WOLFE *et al.*, 2013) que, em sua maioria, apresenta sobrepeso/obesidade (YUNUS, M.B. *et al.*, 2002; URSINI *et al.*, 2011), obesidade visceral (LOEVINGER *et al.*, 2007) e tem estilo de vida sedentário (GOWANS; DEHUECK, 2004; RUTLEDGE *et al.*, 2007). Em geral, existe associação do excesso de peso, obesidade visceral e inatividade física com a resistência insulínica (PEREIRA *et al.*, 2003) e com elevada concentração plasmática da glicose (ALBERTI *et al.*, 2005). A resistência insulínica ocorre devido à diminuição da capacidade da insulina em estimular a utilização de glicose (KIM *et al.*, 1996), seja devido à deficiência no receptor ou por defeito em algum mecanismo pós-receptor de insulina (ADA, 2014). Qualquer desequilíbrio nesta captação de glicose pode levar à situação denominada de intolerância à glicose ou ao diabetes mellitus tipo 2 (PEREIRA *et al.*, 2003), de acordo com a quantidade excedente em relação ao adequado. Logo, parece plausível o entendimento de que indivíduos com FM possam apresentar risco elevado de alterações no perfil glicêmico.

Estudos têm demonstrado que indivíduos com dor crônica apresentam concentrações elevadas tanto de glicose plasmática (MANTYSELKA *et al.*, 2008b; 2009) quanto de hemoglobina glicolisada (HbA1c) (LOEVINGER *et al.*, 2007). A HbA1c é formada a partir de reações não enzimáticas entre a hemoglobina e a glicose que é útil na identificação de altos níveis de glicemia durante períodos prolongados (dois a três meses prévios) (GROUP, 1993). De fato, a dor crônica e em lugares múltiplos, principais sintomas da FM, estão relacionadas à concentração elevada da glicose plasmática (MANTYSELKA *et al.*, 2008a), bem como os sintomas de dor difusa crônica podem aumentar em três vezes o risco de intolerância à glicose e seis vezes o risco de

diabetes mellitus tipo 2 (MANTYSELKA *et al.*, 2009). Além disso, a HbA1c, está associada a presença de FM independentemente da idade e do IMC (LOEVINGER *et al.*, 2007), bem como está relacionada ao número de *tender points* nestes indivíduos (TISHLER *et al.*, 2003).

Os sintomas de dor também parecem induzir a resistência insulínica. De fato há evidências de que a dor aguda é estímulo suficiente para a ocorrência de resistência à insulina, diminuindo a sensibilidade insulínica em 22% (GREISEN *et al.*, 2001). Dessa forma, devido a cronicidade dos sintomas dolorosos em indivíduos com FM é plausível assumir que estes apresentem resistência insulínica. De fato, evidências sugerem que os sintomas dolorosos podem induzir à alterações sensitivas nas ações da insulina, bem como na degradação da glicose pela insulina (GREISEN *et al.*, 2001).

Um dos possíveis mecanismos, sobre o envolvimento da FM no rompimento do metabolismo da glicose e a presença de resistência insulínica, é a ativação continuada do eixo Hipotálamo Hipófise Adrenal (HHA) (RIVA *et al.*, 2010), pois com a sua ativação intensa e crônica, alterações permanentes podem ocorrer, com elevada suscetibilidade ao estresse (WEBER-HAMANN *et al.*, 2002; PEARSON *et al.*, 2010). A ativação persistente do eixo HHA decorrente da percepção de estresse levaria a maior liberação de glicose pelo fígado (FRANCISCUS, 2013) e, dessa forma, os sintomas dolorosos diminuiriam a sensibilidade insulínica por afetar o metabolismo não oxidativo da glicose (GREISEN *et al.*, 2001). Outro provável mediador da resistência à insulina nesta população seria a presença de elevadas concentrações de marcadores inflamatórios (como as citocinas), os quais são descritos como um dos fatores envolvidos na fisiopatologia da resistência insulínica (WIESER *et al.*, 2013).

A partir deste contexto, torna-se necessário avaliar a presença de comprometimento no perfil glicêmico e da resistência insulínica em indivíduos com e sem FM, pareadas por idade, antropometria e atividade física. Além disso, é importante explorar a relação do perfil glicêmico e resistência insulínica com o estresse psicofisiológico nesta população. A compreensão destes processos pode estabelecer

maior entendimento sobre a FM e maior viabilização de medidas interventivas eficazes para esta população.

4.1.1 Objetivos Gerais

O objetivo principal deste estudo foi avaliar o perfil glicêmico e marcadores da resistência e sensibilidade insulínica, bem como verificar a frequência dessas alterações em mulheres com e sem fibromialgia (FM), pareadas pela idade, antropometria e nível de atividade física. Além disso, teve como proposta avaliar a relação entre estresse psicofisiológico, perfil glicêmico e resistência insulínica nesta população.

4.1.2 Objetivos específicos

Para atingir os objetivos porpostos, os seguintes objetivos específicos foram determinados.

- Comparar o perfil glicêmico (glicose e hemoglobina glicolisada) entre mulheres com e sem FM.
- Determinar se há diferença na resistência e sensibilidade à insulina entre os grupos FM e Controle.
- Verificar a proporção de concentração elevada de glicose e hemoglobina glicolisada, bem como a frequência de resistência e sensibilidade insulínica entre as mulheres com e sem FM.
- Investigar a relação entre perfil glicêmico, resistência insulínica, idade, classificação econômica, atividade física, medidas antropométricas e sintomas da FM.

- Compreender a relação entre perfil glicêmico, resistência insulínica e estresse psicofisiológico.

4.1.3 Hipóteses

As seguintes hipóteses foram testadas:

H1. O grupo com FM apresentará maiores alterações no perfil glicêmico comparado ao grupo Controle.

H2. As mulheres com FM apresentarão maior resistência e menor sensibilidade à insulina do que grupo Controle.

H3. As mulheres com FM apresentarão maior proporção de concentrações elevadas de glicose e hemoglobina glicolisada, assim como apresentarão maior frequência de resistência e sensibilidade insulínica do que o grupo Controle.

H4. O estresse psicofisiológico será maior em indivíduos mais velhos, com baixo nível socioeconômico, com baixo nível de atividade física, maior IMC e circunferência abdominal, bem como apresentarão maiores sintomas de FM.

H5. Quanto maior o estresse psicofisiológico, maior o perfil glicêmico e a resistência insulínica.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Caracterização do estudo

Estudo transversal, descritivo comparativo causal (THOMAS; NELSON, 2007), tal como descrito no item 3.2.1 do Estudo 1.

4.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas do estudo, mulheres que apresentavam (a) índice de massa corporal (IMC) ≥ 40 Kg/m²; (b) distúrbios da tireóide não controlados; (c) doenças coronárias, pulmonares e neurológicas não tratadas; (d) alterações gastrointestinais; (e) doenças inflamatórias, autoimune ou qualquer outra condição reumática. Todas estas informações foram obtidas no prontuário das mulheres com FM e por meio do autorrelato para o grupo controle.

4.2.3 Participantes do estudo

Sessenta mulheres participaram deste estudo (30 no grupo FM e 30 no grupo Controle), com idade entre 26 e 52 anos. Os grupos foram pareados pelas características antropométricas e nível de atividade física. Os procedimentos para a seleção das participantes deste estudo estão descritas no item 3.2.3 do Estudo 1 desta tese.

4.2.4 Procedimentos do estudo

Antes do início das avaliações, todas as participantes foram informadas sobre os procedimentos e questões legais do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Todas as avaliações foram realizadas no Centro de Estudo do

Comportamento Motor (CECOM) da Universidade Federal do Paraná, tal como descrito no item 3.2.4 do Estudo 1.

As avaliações antropométricas e os sintomas da fibromialgia foram realizadas no primeiro encontro. As amostras de sangue foram coletadas, por punção venosa entre as 8h e 10h após 12 horas de jejum, por uma enfermeira experiente. Após as coletas, as amostras sanguíneas foram preparadas para as análises específicas e um lanche (desjejum) foi oferecido às participantes para que estas pudessem prosseguir com as avaliações (Figura 5).

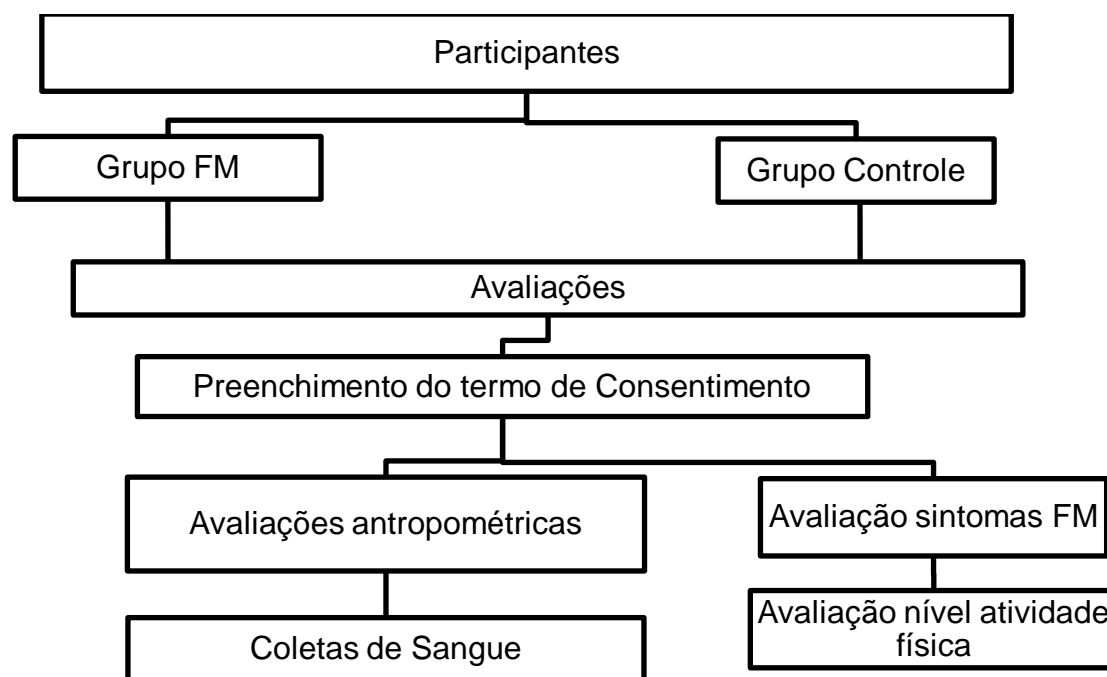


FIGURA 6 - Procedimentos do Estudo 2

4.2.5 Avaliações realizadas no estudo

4.2.5.1 Avaliação antropométrica

A estatura e a massa corporal foram mensuradas para o cálculo do IMC (kg/m^2), o qual foi classificado conforme os critérios da Organização Mundial da Saúde (WHO,

2004). Além disso, a circunferência abdominal (CA) foi medida e considerou-se os valores acima ou iguais a 80 cm como aumentados (SPOSITO et al., 2007). Maiores detalhes sobre as medidas antropométricas é descrito no item 3.2.5.2 do Estudo 1 desta tese.

4.2.5.2 Sintomas relacionados a fibromialgia

A intensidade da dor foi avaliada por meio de quatro escalas visuais analógicas (EVA) para dor. Três escalas avaliaram a intensidade da dor referente à última semana (escala 1: dor mais fraca, escala 2: dor mais forte, e escala 3: dor média) e a quarta escala avaliou a intensidade da dor no momento da avaliação (escala 4: dor geral). A média dos valores destas quatro mensurações foi calculada e utilizada no estudo. Mais detalhes sobre a EVA para dor são encontrados no item 3.2.5.1 do primeiro estudo desta tese.

O limiar de dor foi obtido por meio de um algômetro de pressão mecânico (algômetro FPK 20, Wagner Instruments) com capacidade de 20kgf, 1 cm² de área da sonda circular. Durante a avaliação do limiar, a sonda circular do algômetro foi posicionada perpendicularmente à pele e pressionada no ventre muscular do tibial anterior da perna direita das participantes. As participantes foram solicitadas a dizer “pare”, quando a sensação de pressão tornasse dor.

As informações sobre o tempo de diagnóstico da FM foram coletadas dos prontuários das participantes.

4.2.5.3 Nível de atividade física

O Questionário Internacional de Nível de Atividade Física (IPAQ) validado para a população brasileira (PARDINI et al., 2003) foi utilizado para a avaliação do nível de

atividade física, o qual foi mensurado com base nas respostas obtidas na sessão “atividade física como lazer”. As participantes foram classificadas em “insuficientemente ativas” (menos que 150 minutos de atividade física por semana) e “suficientemente ativas” (mais que 150 minutos de atividade física por semana), conforme proposto pelo Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM, 2013). Mais informações sobre a avaliação do nível de atividade física encontram-se no item 3.2.5.3 do Estudo 1.

4.2.5.4 Avaliações do perfil glicêmico

Concentração de glicose e hemoglobina glicolisada

As concentrações plasmáticas de glicemia foram determinadas pelo método enzimático. Os valores de referência de glicemia considerados adequados estão entre 70 e 99 mg/dL. Valores entre 100 e 125 mg/dL caracterizam glicemia alterada (intolerância a glicose) e a partir de 126 mg/dL caracteriza possível quadro diabético (ADA, 2014).

A concentração da hemoglobina glicolisada (HbA1c) foi mensurada pelo método de cromatografia líquida HPLC. Resultados adequados são menores que 5,7%, valores entre 5,7% - 6,4% identifica indivíduos prediabéticos e $\geq 6,5\%$ caracteriza possível quadro diabético (ADA, 2014).

Resistência Insulínica

A insulina foi mensurada pela técnica de quimiluminescência e expressa em $\mu\text{U/mL}$. Após, dois índices indiretos para a avaliação da resistência e sensibilidade insulínica foram calculados.

Para a resistência à insulina, o índice HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) foi calculado pela fórmula: $\text{insulina } (\mu\text{U/mL}) \times [\text{glicose (mmol/l)}/22,5]$ (MATTHEWS *et al.*, 1985). Os pontos de corte adotados para o índice HOMA foram considerados conforme algumas características dos grupos como: $>1,58$ para as participantes com diabetes, $>2,31$ para mulheres entre 30 e 49 anos e $>2,05$ para mulheres com 50 anos ou mais (GAYOSO-DIZ *et al.*, 2013).

Para a sensibilidade à insulina, o índice QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*) foi obtido pela fórmula: $1 / \log \text{insulina} + \log \text{glicose em mg/dl}$ (KATZ *et al.*, 2000). O ponto de corte para o índice QUICKI foi de 0,33 (ASCASO *et al.*, 2003).

4.2.6 Análises estatísticas

Inicialmente os dados foram tratados por meio de estatística descritiva padrão (média e desvio padrão). A distribuição de *Skewness* testou a normalidade dos dados. Para a comparação dos grupos, o teste t independente de *Student* e análises covariadas (ANCOVA) controladas pelo Índice de Massa Corporal (IMC), Circunferência Abdominal (CA), e Atividade Física (AF) foram aplicados. O teste Qui-quadrado foi utilizado para verificar diferenças nas proporções entre os grupos. Análise de regressão múltipla linear, foi utilizada para determinar a associação entre as variáveis do estudo. Os testes estatísticos foram executados com o software SPSS® (20,0 IBM®) tendo o nível de significância aceito em $p < 0,05$.

4.3 RESULTADOS

A amostra foi constituída por mulheres com FM e participantes do grupo controle, pareadas por idade, IMC e nível de atividade física. As participantes do grupo FM apresentaram maior intensidade e menor limiar de dor que o grupo Controle (Tabela 10). Além disso, os grupos FM e Controle não diferiram quanto a porporção de participantes suficientemente ativas fisicamente (Grupo FM: 23,3% e Grupo Controle: 23,3%; $\chi^2=0,001$; $p=1,00$).

TABELA 10 - Características demográficas e clínicas das participantes do grupo controle e fibromialgia

	FM		Controle		p
	n=30		n=30		
	Média	DP	Média	DP	
Idade (anos)	43,8	6,3	42,3	6,5	0,367
IMC (Kg/m ²)	27,0	4,2	28,3	5,8	0,309
Circunferência Abdominal (cm)	89,3	8,6	93,0	13,4	0,214
Tempo com Diagnóstico da FM (anos)	8,4	4,0	0,0	0,0	0,000
Intensidade da Dor (cm)	5,4	1,7	1,4	1,8	0,000
Limiar de Dor (Kgf)	4,3	1,9	8,6	2,3	0,000

Teste t de *Student* para amostras independentes. Nota: IMC: Índice de Massa Corporal.

Em função de que ambos os grupos apresentavam sobrepeso, obesidade visceral e eram insuficientemente ativos, análises covariadas foram utilizadas para as variáveis metabólicas deste estudo (Tabela 11), tendo como covariadas o Índice de Massa Corporal (IMC), a Circunferência Abdominal (CA), e Atividade Física (AF), separadamente. Quando IMC foi considerado na análise a sensibilidade à insulina foi

maior no grupo FM do que no grupo Controle ($p < 0,05$). Observou-se também que independente da CA, tanto a resistência quanto na sensibilidade insulínica foram maiores no grupo FM quando comparado ao grupo Controle ($p < 0,05$). No entanto, não se observou diferenças entre os grupos quando a AF foi considerada ($p > 0,05$).

TABELA 11 - Perfil glicêmico de mulheres com e sem fibromialgia

	FM		Controle		IMC <i>p</i>	CA <i>p</i>	AF <i>p</i>
	n=30		n=30				
	Média	DP	Média	DP			
Glicose (mg/dL)	87,1	24,7	84,7	10,7	0,570	0,465	0,679
HbA1c (%)	5,6	1,1	5,4	0,5	0,230	0,169	0,326
Insulina (mUI/L)	9,3	4,3	8,6	4,6	0,161	0,101	0,544
HOMA-RI (u.a.)*	2,0277	1,0749	1,7980	0,9981	0,111	0,049	0,413
QUICKI (u.a.)*	0,3525	0,0300	0,3617	0,0397	0,049	0,032	0,290

Diferenças oriundas das análises de covariância (ANCOVAs), controlado pela Índice de Massa Corporal (IMC), Circunferência Abdominal (CA) e Atividade Física (AF). * $p < 0,05$ Nota: HOMA-RI (*Homeostasis Model Assessment*): Índice de Resistência Insulínica; QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index): Índice de Sensibilidade Insulínica.

No entanto, apesar de o grupo FM apresentar maior proporção de resistência insulínica (39%), esta não foi significativa ($\chi^2 = 1,72$; $p = 0,189$) quando comparada ao grupo controle (23%). A sensibilidade insulínica também não diferiu entre os grupos (grupo FM=75%; grupo Controle: 87%; $\chi^2 = 1,28$; $p = 0,257$). Tanto a proporção de sobrepeso/obesidade quanto obesidade visceral foram similares entre os grupo FM e Controle ($p > 0,05$). (Figura 6).

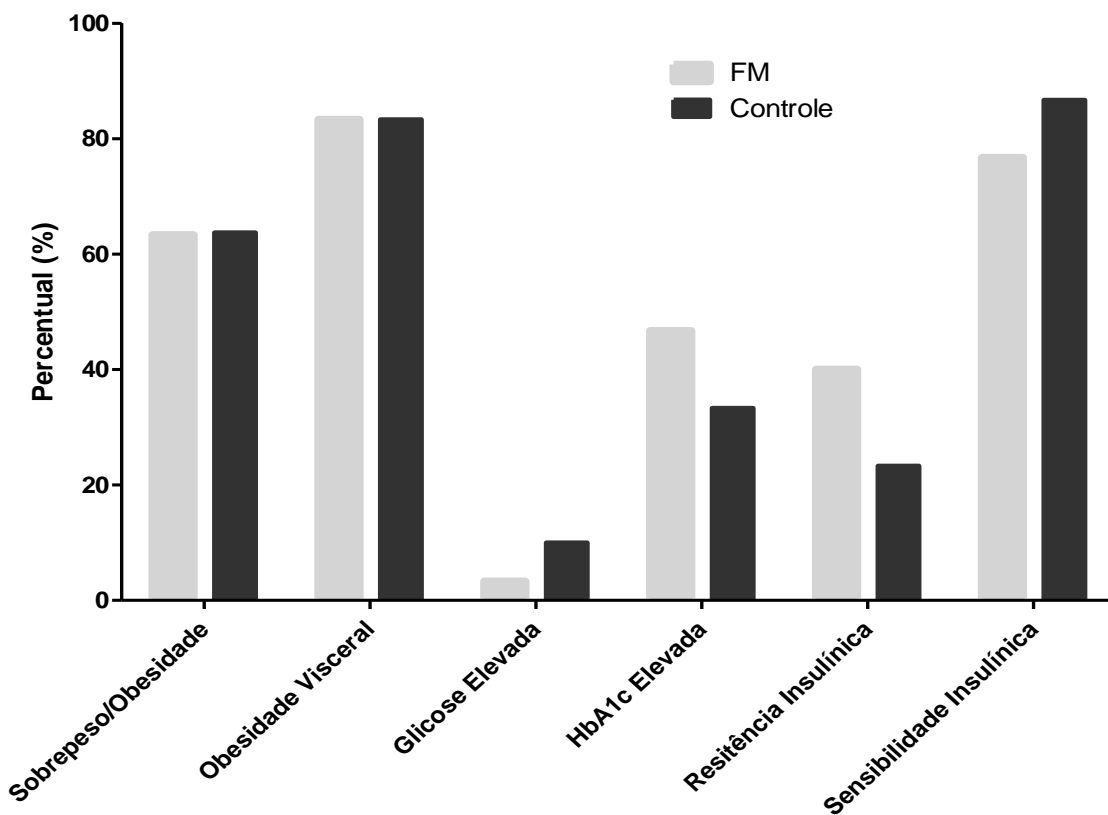


FIGURA 7 - Frequência das características antropométricas e perfil glicêmico nos grupos fibromialgia e controle.

O perfil glicêmico foi diretamente relacionados à idade e características antropométricas. Dentre os fatores psicológicos, observou-se que tanto a insulina, a resistência e a sensibilidade insulínica foram relacionados negativamente com os sintomas depressivos (Tabela 12).

TABELA 12 – Relações entre perfil glicêmico e sintomas depressivos

	Idade	IMC	CA	Sintomas Depressivos
Insulina	0,43*	0,48**	0,55**	-0,47*
Resistência Insulínica	0,44*	0,47**	0,64**	-0,43*
Sensibilidade Insulínica	-0,53*	-0,49*	-0,59	0,40*
Glicose			0,50**	
HbA1c			0,53**	

Correlação de Pearson no grupo FM (n=29). * p<0,05; ** p<0,01. Nota: HbA1c: hemoglobina glicolisada; IMC: Índice de Massa Corporal; CA: Circunferência Abdominal.

A partir das análises de regressão linear múltipla *stepwise* no grupo FM, constatou-se que a resistência à insulina teve a circunferência abdominal e os sintomas depressivos como preditores ($R^2_{ajustado}=0,55$). Além disso, 52% da variância da sensibilidade insulínica foi explicada pela idade, circunferência abdominal e sintomas depressivos (Tabela 13).

TABELA 13 – Preditores da resistência e sensibilidade insulínica no grupo fibromialgia

	R	R ²	R ² Aj	B	EP	Beta	t	p
Resistência Insulínica								
CA	0,64 ^a	0,41	0,39	0,1	0,0	0,6	5,0	0,000
Sintomas Depressivos	0,76 ^b	0,58	0,55	0,0	0,0	-0,4	-3,3	0,003
Constante				-3,9	1,5		-2,7	0,013
Sensibilidade Insulínica								
CA	0,59 ^a	0,34	0,32	0,0	0,0	-0,4	-2,8	0,009
Sintomas Depressivos	0,70 ^b	0,49	0,45	0,0	0,0	0,4	2,9	0,007
Idade	0,75 ^c	0,57	0,52	0,0	0,0	-0,3	-2,1	0,049
Constante				0,5	0,0		12,1	0,000

Regressão Linear Múltipla *Stepwise* com o grupo FM (n=29). apreditor: CA; bpreditores: CA, Sintomas Depressivos; cpreditores: CA, Sintomas Depressivos, Idade. Nota: CA: Circunferência Abominal.

4.4 DISCUSSÃO

A hipótese central deste estudo foi de que o grupo fibromialgia (FM) apresentaria valores maiores nas concentração de glicose e hemoglobina glicolisada, assim como maior resistência e sensibilidade insulínica do que o grupo Controle, independente do Índice de Massa Corporal (IMC), circunferência abdominal e atividade física. O estilo de vida sedentário, a presença de sobrepeso/obesidade e obesidade visceral podem agravar os sintomas da FM (YUNUS, M. B. *et al.*, 2002; OKIFUJI *et al.*, 2010), além de serem associadas com elevada concentração plasmática de glicose e resistência insulínica (ALBERTI *et al.*, 2005). Por esta razão, os grupos foram constituídos por mulheres pareadas pela idade, características antropométricas (IMC e circunferência abdominal) e nível de atividade física, a fim de controlar a influência dessas características sobre as variáveis estudadas.

Indivíduos com FM têm apresentado frequências elevadas de sobrepeso (URSINI *et al.*, 2011), variando entre 70 e 76% (BENNETT *et al.*, 2007; OKIFUJI *et al.*, 2010; KIM *et al.*, 2012). A obesidade, também é elevada nesta população, chegando a 45% (OKIFUJI *et al.*, 2010; KIM *et al.*, 2012). Mais especificamente, indivíduos com FM apresentam obesidade visceral (LOEVINGER *et al.*, 2007), que está associada com maior quantidade de ácidos graxos, os quais apresentam papel importante na patogênese da resistência à insulina (PEREIRA *et al.*, 2003). Além disso, a população com FM destaca-se por estilo de vida sedentário (GOWANS; DEHUECK, 2004; RUTLEDGE *et al.*, 2007), que pode levar à fraqueza muscular, comprometimento na capacidade aeróbica e aumento da massa corporal (MANNERKORPI *et al.*, 2008).

No presente estudo, tanto o grupo FM quanto o Controle encontravam-se com sobrepeso (IMC >25 kg/m²) (WHO, 2004), com obesidade visceral (circunferência abdominal >80 centímetros) (SPOSITO *et al.*, 2007) e eram insuficientemente ativos fisicamente (menos que 150 minutos/semana de atividade física) (ACSM, 2013). Observou-se que independente da circunferência abdominal, o grupo FM apresentou maior resistência e sensibilidade à insulina quando comparado ao grupo Controle. A

diferença, entre os grupos, na sensibilidade insulínica também se confirmou quando a análise foi controlada pelo IMC. Tais resultados, demonstram que os sintomas da FM podem ter alguma influência na presença de resistência e sensibilidade à insulina. De fato, evidências tem apontado que a dor pode levar à resistência e sensibilidade insulínica (GREISEN *et al.*, 2001), além de elementos neurais, presentes nos sintomas dolorosos, poderem ser mediadores destes processos (TANIGUCHI *et al.*, 2013).

A FM apresenta, também, características psicológicas peculiares (RIVA *et al.*, 2010; HOMANN *et al.*, 2012), com experiências emocionais desagradáveis (como o estresse), as quais têm sido descritas como causa de resistência insulínica (SOLAS *et al.*, 2013). Estudos com ratos indicam que a exposição ao estresse produz respostas fisiológicas como a liberação de glicocorticóides, os quais comprometem a sinalização da insulina no hipocampo (PIROLI *et al.*, 2007). Dessa forma, a ativação persistente do eixo Hipotálamo Hipófise Adrenal (HHP) (RIVA *et al.*, 2010) em função dos sintomas psicossomáticos da FM podem ter influenciado na maior resistência e sensibilidade à insulina.

Considerando que respostas ao estresse agudo têm um aspecto adaptativo no sentido de aumentar a disponibilidade de glicose circulante, a persistência do estresse, por longo prazo, pode contribuir para a hiperglicemia sanguínea e resistência insulínica (ANDREWS; WALKER, 1999; CHROUSOS, 2000). No entanto, não se observou no presente estudo relação direta entre estresse psicofisiológico e perfil glicêmico, porém a resistência e sensibilidade insulínica foram diretamente associados aos sintomas depressivos. Tem-se apontado que o estresse pode preceder os sintomas depressivos (HAMMEN, 2005), visto que a geração diária de estresse pode manter e aumentar a probabilidade da recorrência de sintomas depressivos. Assim, a geração de estresse pode ser uma das causas dos sintomas de depressão (LIU; ALLOY, 2010).

Além disso, junto aos sintomas depressivos, a idade e a circunferência abdominal também contribuíram para a presença de resistência e sensibilidade insulínica no presente estudo, explicando mais de 50% da variância. De fato, evidências

têm demonstrado que a obesidade visceral está presente na FM (LOEVINGER *et al.*, 2007), a qual apresenta papel importante na patogênese da resistência à insulina (PEREIRA *et al.*, 2003). Da mesma maneira, observa-se que o aumento da glicemia e, conseqüentemente, da resistência insulínica, aumenta com o passar da idade (LEE *et al.*, 2013).

A resistência insulínica ocorre devido à diminuição da capacidade da insulina em estimular a utilização de glicose (KIM *et al.*, 1996; ADA, 2014) que pode levar ao aumento da concentração da mesma ou ao diabetes mellitus tipo 2 (PEREIRA *et al.*, 2003). Estudos têm demonstrado que indivíduos com dor difusa e crônica apresentam maiores concentrações de glicose plasmática (MANTYSELKA *et al.*, 2009) e hemoglobina glicolisada (LOEVINGER *et al.*, 2007). No presente estudo, as participantes do grupo FM apresentaram maior intensidade e menor limiar de dor quando comparadas ao grupo Controle. No entanto, o grupo FM apresentou concentrações de glicose e hemoglobina glicolisada similares ao grupo Controle. É possível que as participantes com FM estejam em estágio inicial de resistência à insulina e, dessa forma, não apresentam, ainda, comprometimentos na difusão celular da glicose. No entanto, é relevante o acompanhamento destes indivíduos, visto que estes podem, em algum momento, caso não haja mudanças no estilo de vida (PEREIRA *et al.*, 2003), apresentar elevadas concentrações de glicose plasmática (PEREIRA *et al.*, 2003; ADA, 2014).

A segunda hipótese do presente estudo foi que o grupo FM apresentaria maior proporção de indivíduos prédiabéticos (elevadas concentrações de glicose e hemoglobina glicolisada), bem como com resistência e sensibilidade insulínica quando comparado ao grupo Controle. No entanto, não foram observadas diferenças entre os grupos, mas ambos apresentavam frequências maiores do que a observada na população em geral, tanto para a presença de pré diabetes (JAMES *et al.*, 2011) quanto para a resistência insulínica (ROGERO BLANCO *et al.*, 2012), as quais podem ser justificadas pela presença de sobrepeso/obesidade entre as participantes dos grupos FM e Controle.

A falta de diferença entre os grupos nas proporções de resistência, sensibilidade insulínica e elevadas concentrações no perfil glicêmico contradizem os resultados observados na literatura quanto a maior prevalência de síndrome metabólica em indivíduos com FM (LOEVINGER *et al.*, 2007), a qual é fortemente associada a estas características. É possível que o pequeno número de participantes no estudo possa ter interferido nos resultados das proporções de pré diabetes e resistência insulínica. Além disso, tais achados indicam que apesar das frequências de resistência e sensibilidade insulínica serem similares entre os grupos, as mulheres com FM apresentaram valores médios mais altos, o que pode demonstrar que estas encontravam-se em piores condições clínicas do que as do grupo controle.

Dessa forma, estudos com amostras maiores são necessários para melhor entendimento do papel dos sintomas da FM na resistência insulínica devem ser realizados, visto que, a presença desta condição pode representar um fator de risco para disfunções cognitivas e distúrbios na memória de indivíduos com FM (FAVA *et al.*, 2013), os quais podem provocar impactos negativos nas atividades diárias desta população.

4.5 CONCLUSÃO

As mulheres com fibromialgia apresentaram maiores médias de HOMA-IR e menores de QUICKI quando comparadas ao grupo controle, independente das características antropométricas, o que sugere que os sintomas da fibromialgia possam exercer influência na intensidade da resistência insulínica e na redução da sensibilidade dos receptores. No entanto, as proporções de resistência e sensibilidade insulínica não diferiram entre os grupos fibromialgia e controle, o que demonstra que mais estudos, com maior número de participantes, são necessários para melhor entendimento do papel dos sintomas da fibromialgia na fisiopatologia da resistência insulínica e consequentemente do comprometimento da utilização da glicose sanguínea.

Neste estudo, as concentrações de glicose e hemoglobina glicolisada foram similares entre os grupos fibromialgia e controle. Estes achados demonstram que indivíduos com fibromialgia devem ser acompanhados a longo prazo, visto que a resistência insulínica é o primeiro estágio para o desenvolvimento do diabetes *mellitus* tipo 2, que antecede as alterações no perfil glicêmico.

Além disso, tanto a resistência e sensibilidade insulínica foram associadas negativamente com os sintomas depressivos. Dessa forma, considerando que os sintomas depressivos podem ser a expressão da cronicidade do estresse, a persistência do estresse, por longo prazo, pode ter contribuído com a presença dos sintomas de depressão e consequentemente para a presença de resistência insulínica nesta população.

A partir do entendimento sobre a maior resistência e sensibilidade à insulina em indivíduos com fibromialgia, maiores informações clínicas podem ser obtidas e programas de intervenção mais eficazes podem ser desenvolvidos para esta população.

ESTUDO 3

**PRODUÇÃO DE FORÇA MUSCULAR E QUEDAS
EM MULHERES COM FIBROMIALGIA**

5 PRODUÇÃO DE FORÇA MUSCULAR E QUEDAS EM MULHERES COM FIBROMIALGIA

5.1 INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) pode levar ao declínio das habilidades físicas e, conseqüentemente, à diminuição da capacidade funcional, devido ao grande número de comorbidades associadas e ao estilo de vida sedentário adotado pelos indivíduos com esta síndrome (MANNERKORPI *et al.*, 2006; BENNETT *et al.*, 2007). Estudos têm constatado que a maioria dos indivíduos com FM apresenta dificuldade na realização das atividades diárias (KINGSLEY *et al.*, 2005; MANNERKORPI *et al.*, 2008), a qual pode ser maior do que a encontrada em idosas acima de 70 (GOES *et al.*, 2013) e 80 anos (JONES *et al.*, 2009). Dentre os fatores associados à diminuição da capacidade funcional, a redução da força muscular parece ser um mais relevantes (OKUMUS *et al.*, 2006).

Alguns estudos tem apontado que a força muscular é reduzida em indivíduos com FM quando comparados ao grupo controle pareados pela idade (VALKEINEN *et al.*, 2008; HENRIKSEN *et al.*, 2009; GOES *et al.*, 2012). Os mecanismos para tal redução podem ter motivos variados, como o efeito da dor com *feedback* negativo, bem como a redução do recrutamento de unidades motoras (BENGTSSON *et al.*, 1986; LUND *et al.*, 1986; JACOBSEN *et al.*, 1991).

A coativação da musculatura antagonista pode explicar parcialmente a força muscular reduzida em indivíduos com FM (HÄKKINEN *et al.*, 2002; VALKEINEN *et al.*, 2008), pois esta pode ter efeito inibitório na produção de força do músculo agonista (HÄKKINEN *et al.*, 1998). Ou seja, durante contração muscular, os sintomas de dor podem, na tentativa de proteger o músculo doloroso (agonista), ocasionar coativação do músculo antagonista, com adaptação funcional da coordenação muscular no sentido de limitar a força e a amplitude de movimentos (GRAVEN-NIELSEN *et al.*, 1997). De

fato, pesquisadores afirmam que indivíduos com FM apresentam maior coativação da musculatura antagonista nos membros inferiores do que indivíduos sem FM (VALKEINEN *et al.*, 2008).

Além da maior coativação encontrada em indivíduos com FM, falhas na ativação voluntária podem responder pela reduzida capacidade de produzir elevados torques musculares. A falha de ativação consiste na incapacidade de recrutamento de todas as unidades motoras (GANDEVIA *et al.*, 1996; KENT-BRAUN; LE BLANC, 1996; KENT-BRAUN, 1997). Existem evidências de que indivíduos com dores musculares apresentam reduções na capacidade de recrutar maximamente músculos ou grupos musculares (GRAVEN-NIELSEN *et al.*, 2002). Portanto, pessoas com FM, que são cronicamente expostas a dor, podem apresentar redução na expressão da força muscular. Os estudos que não observaram redução na capacidade de recrutamento motor em pessoas com FM utilizaram técnicas de pulsos intercalados (interpolação de *twitch*) em que um estímulo supramáximo com pulsos elétricos únicos ou duplos foi aplicado. Essa técnica parece detectar menores proporções desta falha nesses indivíduos em condições especiais de saúde do que a técnica com a descarga supramáxima com trens de pulso elétrico (técnica de *burst*) (GANDEVIA *et al.*, 1996; KENT-BRAUN; LE BLANC, 1996; KENT-BRAUN, 1997). Portanto, a análise da falha de recrutamento motor, por meio de trens de pulso, em sujeitos com FM é necessária, a fim de determinar possíveis causas da redução da capacidade de produção de força muscular.

Além da coativação do músculo antagonista e da falha de ativação voluntária da musculatura, a resistência insulínica e o excesso de glicose plasmático também podem interferir na produção de torque muscular. A resistência insulínica pode estimular a perda de massa muscular (SITNICK *et al.*, 2009; KATTA *et al.*, 2010) devido a maior quantidade de gordura, inter e intramuscular (PETERSEN; SHULMAN, 2002), que compromete a bioenergética muscular (DURHEIM *et al.*, 2008; FLEGAL *et al.*, 2010) e, conseqüentemente diminui a capacidade de produção de torque muscular. O excesso de glicose pode levar a modificações nas características contráteis e elétricas do

músculo esquelético (BRIL *et al.*, 1996) e reduzir o recrutamento de algumas unidades motoras (GANDEVIA *et al.*, 1996; KENT-BRAUN; LE BLANC, 1996; KENT-BRAUN, 1997). Tais características podem contribuir para a redução na produção de torque muscular e consequentemente maior risco de quedas.

A produção de força muscular tem papel essencial na determinação de risco de quedas (PERSCH *et al.*, 2009; BENTO *et al.*, 2010; BENNETT *et al.*, 2012), bem como no desempenho físico e atividades diárias (KERRIGAN *et al.*, 2001; KERRIGAN *et al.*, 2003; BENTO *et al.*, 2010). Na população com FM, observa-se alta incidência (34–50%) de quedas (RUSSEK; FULK, 2009; RUTLEDGE *et al.*, 2010; GOES *et al.*, 2012), a qual tem sido associada à reduções da força muscular dos membros inferiores (GOES *et al.*, 2012).

Os motivos das quedas (relato dos últimos 6 meses) na FM, compreendem fraqueza muscular, problemas com equilíbrio, na marcha e de visão. Além disso, atravessar superfícies irregulares ou degraus, subir/descer escadas e atividades envolvendo giros são relatadas como contribuidoras às quedas (RUTLEDGE *et al.*, 2013). No entanto, não há estudos que mostrem a relação entre quedas e seus motivos com coativação do músculo antagonista e falha na ativação da musculatura em mulheres com FM, características estas que podem estar relacionadas à produção de força muscular reduzida nesta população.

A redução na capacidade de produzir força pode levar a implicações negativas na funcionalidade, com impacto nos custos da saúde pública e na qualidade de vida de mulheres com FM. Obter informações sobre a produção de força e a frequência e motivos das quedas nesta população tornam-se importante para intervenções com programas de exercícios físicos mais específicos.

5.1.1 Objetivo geral

O presente estudo teve como objetivo comparar funcionalidade, força muscular, coativação da musculatura antagonista e ativação voluntária dos músculos da perna entre mulheres com e sem fibromialgia (FM); além de determinar a frequência e os motivos das quedas em mulheres com e sem FM. Teve como propósito também, expandir o entendimento na relação entre estresse psicofisiológico, perfil glicêmico, produção de torque muscular e quedas em mulheres com FM.

5.1.2 Objetivos específicos

Para atingir o objetivo geral deste estudo os seguintes objetivos específicos foram determinados.

- Averiguar se há diferença na funcionalidade entre mulheres com e sem FM.
- Comparar o torque muscular e a taxa de desenvolvimento de torque em mulheres com e sem FM.
- Verificar se há coativação do músculo antagonista no movimento da dorsiflexão em mulheres com e sem FM.
- Comparar ativação voluntária do músculo tibial anterior entre mulheres com e sem FM.
- Determinar a frequência e os motivos das quedas em mulheres com FM.
- Verificar a relação entre capacidade funcional, aptidão física, produção de torque muscular, menor ativação voluntária da musculatura, coativação do músculo antagonista, idade, classificação econômica, atividade física, medidas antropométricas e sintomas da FM.
- Verificar a relação entre capacidade funcional, aptidão física, produção de torque muscular, menor ativação voluntária da musculatura, coativação do músculo antagonista e perfil glicêmico.

- Determinar os fatores relacionados às quedas e, especificamente, ao tropeço nas quedas.

5.1.3 Hipóteses

Para que os objetivos deste estudo sejam alcançados as seguintes hipóteses foram testadas.

H1. As mulheres com FM apresentarão menor funcionalidade do que as do grupo Controle.

H2. As mulheres com FM apresentarão valores de torque muscular e de taxa de desenvolvimento de torque diminuídos quando comparadas ao grupo controle.

H3. O grupo FM apresentará maior coativação do músculo antagonista no movimento da dorsiflexão do que o grupo controle.

H4. Haverá menor ativação voluntária do músculo nas mulheres com FM maior do que a encontrada no grupo Controle.

H5. A proporção de quedas será maior no grupo FM e os motivos mais referidos para as quedas serão fraqueza muscular e problemas com equilíbrio e marcha.

H6. A produção de força será menor em indivíduos mais velhos, com baixo nível socioeconômico, com baixo nível de atividade física, maior IMC e circunferência abdominal, bem como apresentarão maiores sintomas de FM.

H7. O detrimento na capacidade funcional, na aptidão física e na produção de torque muscular, além da menor ativação voluntária da musculatura e maior coativação do músculo antagonista estarão relacionados com o perfil glicêmico elevado e com maior resistência insulínica.

H8. Tanto as quedas quanto os tropeços que levaram às quedas apresentarão relação positiva com as características gerais (idade, classificação econômica, atividade física, medidas antropométricas) e os sintomas da FM.

H9. Quanto maior o número de quedas e tropeços, maior será o estresse psicofisiológico, o perfil glicêmico, a resistência insulínica e a coativação do músculo antagonista, bem como menor será a ativação voluntária da musculatura, a capacidade funcional, a aptidão física e a produção de torque muscular.

MÉTODOS

5.1.4 Delineamento da pesquisa

Estudo transversal, descritivo, comparativo causal e correlacional. Todas as medições foram realizadas em um único momento (estudo transversal) com a descrição da população, em termos quantitativos (estudo descritivo) Hipóteses foram testadas comparando os grupos fibromialgia e controle (estudo comparativo-causal) (THOMAS; NELSON, 2007), tais informações são detalhadas no item 3.2.1 do Estudo 1.

5.1.5 Participantes do estudo

Participaram deste estudo 59 mulheres entre 26 a 51 anos de idade. Vinte e nove mulheres com fibromialgia formaram o grupo FM e 30 controles compuseram o grupo Controle. Um das participantes do grupo FM foi excluída por não ter realizado a avaliação de falha na ativação voluntária do músculo. Maiores informações referentes aos procedimentos para a seleção das participantes encontram-se no item 3.2.3 no Estudo 1 desta tese.

5.1.6 Critérios de exclusão

Foram excluídas do estudo mulheres que apresentavam (a) índice de massa corporal (IMC) ≥ 40 Kg/m²; (b) distúrbios da tireóide não controlados; (c) doenças coronárias, pulmonares e neurológicas não tratadas; (d) doenças inflamatórias, autoimune ou qualquer outra condição reumática, (e) alterações osteomusculares, (f) usuárias de dispositivos de auxílio para o desempenho de suas atividades diárias, (g) fraturas, cirurgias articulares, ou (h) qualquer outro tipo de problema clínico que pudesse interferir na execução de movimentos dos membros inferiores durante os seis meses que precederam o início do presente estudo. Todas estas informações foram

obtidas no prontuário das mulheres com FM e a partir do autorrelato de ambos os grupos.

5.1.7 Procedimentos do estudo

Antes do início das avaliações, todas as participantes foram informadas sobre os procedimentos e questões legais do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A realização dos testes e a familiarização das participantes com os testes de força muscular foram realizadas no Centro de Estudo do Comportamento Motor (CECOM) da Universidade Federal do Paraná. Informações complementares são descritas no item 3.2.4 do Estudo 1.

As avaliações foram realizadas em dois dias. No primeiro dia, as participantes realizaram as mensurações antropométricas e as avaliações para caracterização da fibromialgia, responderam aos questionários e executaram os testes funcionais e a familiarização com o teste de força muscular. No segundo dia, as participantes executaram o teste de força muscular, realizado conjuntamente com a avaliação eletromiográfica e eletroestimulação e relataram o número de quedas ocorridas nos últimos seis meses, bem como descreveram como estas aconteceram (fator desencadeante, local da queda, ocorrência ou não de lesão após a queda) (Figura 7). O intervalo entre os dois dias de avaliação teve duração de no máximo uma semana.

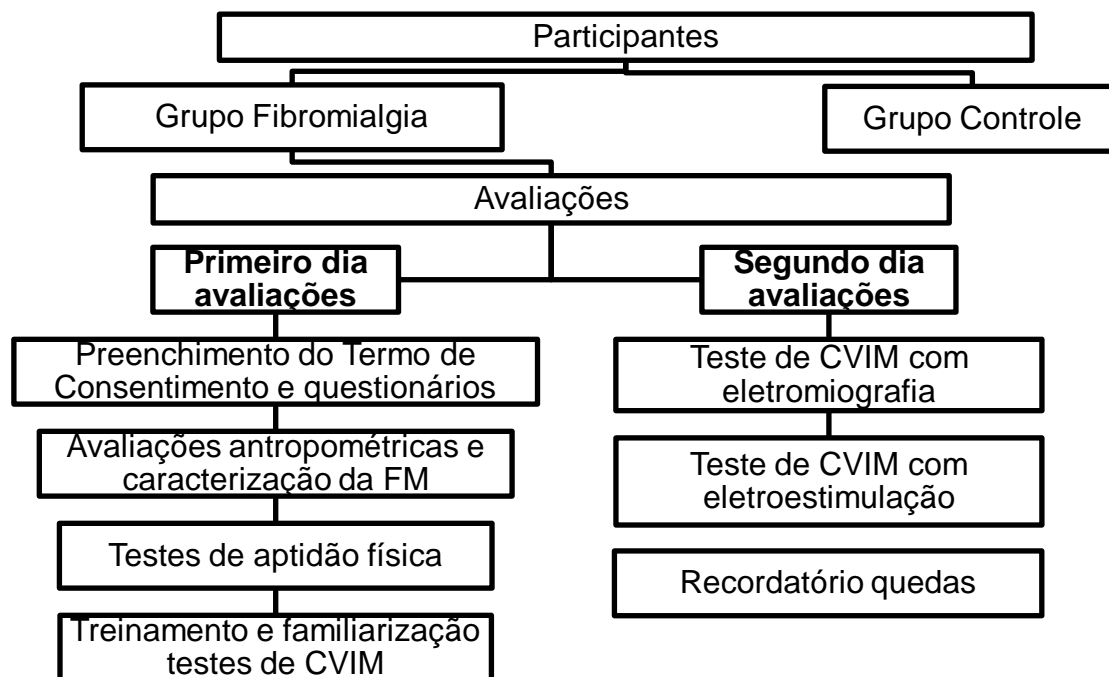


FIGURA 8 - Procedimentos do Estudo 3

5.1.8 Avaliações

5.1.8.1 Características relacionados à fibromialgia

Intensidade da dor

Para a avaliação da intensidade da dor utilizou-se quatro escalas visuais analógicas para dor. A média das quatro escalas foi calculado, três escalas avaliaram a intensidade da dor referente à última semana (Escala 1: dor mais fraca, Escala 2: dor mais forte, e Escala 3: dor média), enquanto a quarta escala avaliou a intensidade da

dor no momento da avaliação (Escala 4: dor geral). Informações complementares sobre a avaliação da intensidade da dor são encontradas no item 3.2.5.1 do Estudo 1.

Limiar de dor

O limiar de dor foi avaliado por um algômetro de pressão mecânico (algômetro FPK 20, Wagner Instruments), pressionado ao ventre muscular do tibial anterior direito das participantes. Mais informações sobre a avaliação do limiar de dor encontram-se no item 4.2.5.2 no Estudo 2 desta tese.

Impacto da Fibromialgia na Qualidade de Vida

A avaliação do impacto da FM na qualidade de vida das participantes foi realizada pelo Questionário do Impacto da Fibromialgia (QIF), proposto por Burckhardt et al. (1991), traduzido e validado para a população brasileira (MARQUES et al., 2006). O escore final do questionário varia de zero a 100 pontos e a pontuação mais alta indica maior impacto da fibromialgia na qualidade de vida.

Tempo de diagnóstico da fibromialgia

As informações sobre o tempo de diagnóstico da fibromialgia foram coletadas dos prontuários das participantes no ambulatório de fibromialgia do HC – UFPR, mais detalhes sobre esta avaliação são encontrados no item 3.2.5.1 do Estudo 1.

5.1.8.2 Medidas antropométricas

A estatura e a massa corporal foram aferidos para o cálculo do IMC (kg/m^2). Os procedimentos para esta avaliação estão descritos no item 3.2.5.2 no Estudo 1.

5.1.8.3 Nível de atividade física

O nível de atividade física foi mensurado por meio do Questionário Internacional de Nível de Atividade Física (IPAQ) validado para a população brasileira (PARDINI et al., 2003). As participantes foram classificadas em insuficiente e suficientemente ativas, conforme proposto pelo Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM, 2013), com base nas respostas obtidas na sessão “atividade física como lazer”. Maiores detalhes sobre a avaliação do nível de atividade física encontram-se no item 3.2.5.3 do Estudo 1.

5.1.8.4 Avaliação da Capacidade Funcional

A avaliação funcional foi realizada de duas maneiras. A primeira foi de forma subjetiva por meio do questionário *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) e a segunda maneira foi por meio de testes de aptidão física (ANEXO 9).

5.1.8.4.1 Capacidade funcional de forma subjetiva

A capacidade funcional foi mensurada de forma subjetiva por meio da aplicação do *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) em sua versão traduzida e validada para o Brasil (FERRAZ et al., 1990). Este questionário é dividido em oito componentes: vestir-se, levantar-se, comer, caminhar, higienizar-se, alcançar, preensão manual e outras atividades.

Cada componente contém duas ou três questões perfazendo um total de 20 questões. Cada questão apresenta quatro opções como resposta e a participante deve assinalar uma delas. A pontuação de cada questão varia de zero a três. Quanto maior a pontuação no escore total obtido no questionário, maior a incapacidade funcional. Pontuação final é obtida pelo escore final dividido pelo número de questões, assim de 0 a 1 representa dificuldade leve a moderada, 1 a 2 representa dificuldade moderada a incapacidade grave e 2 a 3 indica incapacidade grave a muito grave (BRUCE; FRIES, 2005).

5.1.8.4.2 Avaliação da aptidão física

Para a caracterização da aptidão física, foram avaliadas a aptidão cardiorrespiratória, a agilidade e a força de membro inferiores. Os testes foram selecionados por envolverem atividades globais e que estão relacionados a atividades funcionais como caminhada, sentar-se e levantar-se de uma cadeira, ou seja, atividades do cotidiano das participantes. Os procedimentos adotados para a realização dos testes são descritos a seguir.

Aptidão Cardiorrespiratória

Para avaliação da aptidão cardiorrespiratória o Teste de Caminhada de seis minutos (TC6) foi realizado em um corredor plano de 30 metros de comprimento e 1,5 metros de largura (PANKOFF et al., 2000). As participantes foram instruídas a caminhar o mais rápido possível durante 6 minutos sendo incentivadas a cada minuto pelo avaliador para completar o percurso. A frequência cardíaca (FC), monitorada por meio de frequencímetro cardíaco (marca Polar®, A1) e a intensidade da dor, avaliada pela escala visual analógica para dor, foram avaliadas antes e após iniciar a realização do teste. Além disso, a percepção subjetiva de esforço também foi mesurada depois do

teste por meio da Escala de Omni (ANEXO 10). A distância percorrida, em metros, ao final dos seis minutos foi registrada. Todas as participantes foram capazes de realizar o teste sem descansos ou pausas.

Agilidade e Equilíbrio Dinâmico

O teste *the 8 foot up and go* foi realizado para a avaliação da agilidade e equilíbrio dinâmico (RIKLI; JONES, 2012). Este teste iniciou com a avaliada totalmente sentada na cadeira, a qual estava encostada na parede, mãos na coxa e pés totalmente no solo. Ao sinal de “foi”, a avaliada levantou-se da cadeira (podendo empurrar as coxas), caminhou o mais rápido possível (sem correr), deu a volta no cone posicionado à sua frente (por qualquer dos lados) a uma distância de 2,43 metros – medida desde a ponta da cadeira até a parte anterior do marcador – e então regressou e sentou-se na cadeira novamente (Figura 8). Primeiramente, o movimento foi demonstrado pelo avaliador e, então, solicitado que a participante realizasse uma tentativa antes do teste. O cronômetro foi iniciado ao sinal de “foi”, quer a avaliada tivesse ou não iniciado o movimento e o parou no momento exato em que a avaliada sentou-se na cadeira novamente.



FIGURA 9 - Teste *the 8 foot up and go*.

Força e Resistência Muscular de Membros Inferiores

O teste de levantar e sentar da cadeira em 30 segundos foi aplicado para mensurar a força e resistência muscular dos membros inferiores. As participantes iniciaram o teste sentada no meio de uma cadeira de encosto reto (sem braços) e esta apoiada na parede, não podendo ser movimentada. As avaliadas foram instruídas a manter as costas retas, pés apoiados no chão e braços cruzados contra o tórax (Figura 9). Ao sinal “foi”, a participante deveria completar tantas ações, quanto possível, de ficar completamente em pé e sentar em 30 segundos, a partir da posição sentada na cadeira estabilizada contra uma parede. Antes da realização do teste, este foi demonstrado pelo avaliador e solicitado que a participante fizesse uma tentativa antes de o teste ser aplicado (RIKLI; JONES, 2012).



FIGURA 10 - Teste levantar e sentar em 30 segundos.

5.1.8.5 Avaliação da cinesiofobia

Para avaliar o medo das participantes em realizar movimento, a versão brasileira da Escala Tampa para cinesiofobia, traduzida e adaptada para indivíduos com dor crônica por Siqueira et al. (2007), foi utilizada. Essa escala consiste em um questionário autoaplicável, composto de 17 questões que abordam a dor e a

intensidade dos sintomas e tem o propósito de avaliar o medo de movimento e/ou reincidência da lesão (ANEXO 11).

As participantes indicaram em qual extensão os itens eram uma descrição verdadeira da associação assumida entre o movimento e a dor em uma escala Likert de quatro pontos - “discordo totalmente” a “concordo totalmente”. O escore final é de no mínimo 17 e no máximo de 68 pontos. Quanto maior a pontuação, maior o grau de cinesiofobia.

5.1.8.6 Avaliação do torque e da taxa de desenvolvimento de torque

O torque e a taxa de desenvolvimento de torque (TDT) muscular dos dorsiflexores e plantiflexores do tornozelo foram avaliadas por meio de contrações isométricas voluntárias máximas (CIVM), com a utilização de uma célula de carga (Kratos, Modelo CZC500), fixa em uma estrutura ajustável.

A força mensurada na célula foi amplificada (Kratos, modelo IK-1C) e transmitida para um computador após ter sido digitalizada por um conversor A/D (National Instruments, modelo NI USB 6218). O pico de força máximo da CIVM foi determinado visualmente no amplificador e registrado em arquivo no software (Labview Signal Express® - National Instruments, versão 3.0).

Os testes de CIVM foram desenvolvidos a partir de um posicionamento padronizado das participantes, o qual foi seguido por todas as avaliadas em todos os instantes do estudo. Durante os testes de força, o posicionamento da célula de carga foi mantido em 90° em relação ao eixo do segmento avaliado. As deformações dos tecidos musculares foram negligenciadas assim como pequenas variações decorrentes da deformação dos cabos utilizados para fixar o sistema de medição. O posicionamento dos testes realizados pode ser visto na Figura 10.

O torque muscular (N.m) foi obtido a partir da distância do ponto de fixação da célula ao centro articular (determinada por meio de uma fita métrica) multiplicada pela força muscular. A TDT foi determinada pelo coeficiente de inclinação da reta, que descreve a relação de desenvolvimento de torque em função do tempo. Para o processamento dos dados da TDT foram desprezados 20% dos valores iniciais e finais da curva de torque em função do tempo. Dessa forma, a análise foi baseada em 60% da parte central da curva. A análise dos dados (pico de torque, taxa de desenvolvimento de torque e coeficiente de determinação da reta) foi realizada pelo programa Matlab® - Mathworks Inc., versão 9.0.

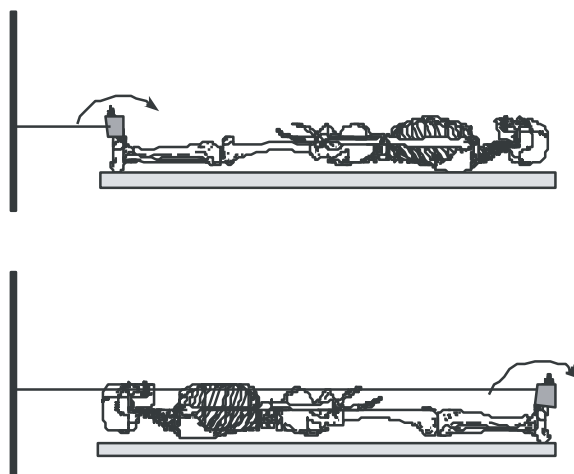


FIGURA 11 - Posicionamento das participantes durante o teste de contração isométrica máxima dos músculos dorsiflexores e plantiflexores do tornozelo.

5.1.8.7 Avaliação da atividade elétrica muscular

A atividade eletromiográfica (EMG) do músculo tibial anterior (TA) e a porção lateral do músculo gastrocnêmio (GT) foram mesuradas durante contração isométrica voluntária máxima (CIVM) dos dorsiflexores e plantiflexores do tornozelo. A EMG de superfície wireless (Trignos TM Wireless – Delsys. Boston, MA, USA) foi utilizada. Os sensores foram fixados com fita adesiva dupla face hipoalergênica.

O local onde os sensores foram posicionados foi primeiramente limpa com álcool 70% para remoção de pele morta e oleosidade e, quando necessário, pêlos foram removidos com uma lâmina para depilação. Os sensores foram posicionados conforme recomendações do SENIAM (Surface EMG for the Non-Invasive Assessment of Muscles) (MERLETTI; HERMENS, 2000) para cada um dos músculos estudados e fixados paralelamente à direção das fibras musculares sobre a pele. Os sinais da EMG foram registrados, amplificados e digitalizados a uma frequência de 2000Hz (Figura 11).

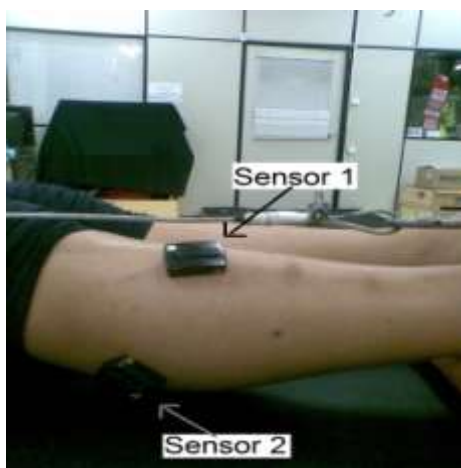


FIGURA 12 - Posicionamento dos sensores de EMG

Nota: Sensor 1: músculos tibial anterior; Sensor 2: porção lateral do músculo gastrocnemio

O sinal eletromiográfico foi retificado (RMS) com onda completa e o pico de ativação foi definido como o máximo valor obtido no RMS. Após, o sinal foi integrado (iEMG) numa janela de 1s ao redor do pico de ativação durante ambos os movimentos, dorsiflexão e plantiflexão do tornozelo.

Para efeitos de cálculo, o início dos movimentos foi definido como o instante em que a ativação muscular (do músculo TA no movimento dorsiflexão e o músculo GT no movimento plantiflexão) foi superior a três desvios padrão da média de um período de 500ms durante o repouso. Para o cálculo do percentual de coativação do músculo GT

durante a dorsiflexão, a seguinte fórmula foi utilizada: $[\text{iEMG do GT (dorsiflexão)} / \text{iEMG do GT (plantiflexão)}] \times 100$, para o cálculo do percentual de coativação do músculo TA durante a plantiflexão a fórmula utilizada foi: $[\text{iEMG do TA (plantiflexão)} / \text{iEMG do TA (dorsiflexão)}] \times 100$. (HÄKKINEN et al., 2002). A análise dos dados eletromiográficos e obtenção do percentual de coativação da musculatura antagonista foram realizadas a partir de uma função matemática criada no programa Matlab® - Mathworks Inc., versão 9.0.

5.1.8.8 Avaliação da ativação voluntária muscular

A ativação voluntária plena da musculatura foi avaliada neste estudo pela técnica de superimposição elétrica de *burst* (trens de pulso elétrico de alta frequência enviado para o músculo em contração), durante uma contração isométrica voluntária máxima (CIVM) dos dorsiflexores do tornozelo. Para realização da estimulação elétrica, o aparelho Quark Dualpex 961 foi utilizado.

Dois eletrodos de borracha com gel condutor foram posicionados e fixados com fita hipoalergênica sobre a pele, o eletrodo positivo (cátodo) na região do ponto motor do músculo tibial anterior (TA) e o eletrodo negativo (ânodo) na parte final e lateral do músculo TA (Figura 12).



FIGURA 13 - Posicionamento dos eletrodos do músculo tibial anterior.

O ponto motor do músculo TA correspondeu a localização da área da pele sobre o músculo no qual um pulso elétrico foi capaz de efetuar uma contração muscular (determinada pela inspeção visual e palpação manual do músculo e do tendão proximal ou distal) com a menor quantidade de corrente (KNAFLITZ *et al.*, 1990; FORRESTER; PETROFSKY, 2004). Ou seja, o ponto motor foi identificado com a aplicação de um estímulo elétrico de baixa intensidade enquanto o eletrodo era movido sobre a pele na região do ponto motor do músculo TA (Figura 13), então o estímulo era gradativamente aumentado (começando em 2 mA) pela avaliadora até que uma contração muscular fosse claramente observada. Para a avaliação deste estudo, todas as participantes realizaram, primeiramente, uma sessão de teste, na qual a intensidade máxima do trem de pulso foi definida. A intensidade máxima foi determinada quando um movimento completo de dorsiflexão era visualizado.



FIGURA 14 - Localização do ponto motor do músculo tibial anterior

Adaptado de Botter *et al.*, (2011).

Após a determinação da intensidade máxima do estímulo elétrico houve intervalo de 5 minutos para minimizar o efeito da fadiga no desempenho, a participante realizou uma contração isométrica voluntária máxima - CIVM (3 a 5 segundos) dos dorsiflexores

do tornozelo. Quando a força máxima foi atingida e mantida (visualização do pico de força máxima no *display* da célula de carga), foi liberado um estímulo elétrico com trem de pulso (onda retangular) supramáximo de um segundo de duração, com frequência de 65Hz e duração de fase de 400 μ s. A intensidade do estímulo supramáximo liberado foi de 50% a mais do que a intensidade máxima do estímulo elétrico determinada antes do teste. As participantes foram encorajadas tanto visual quanto verbalmente para assegurar o esforço máximo durante a CIVM.

O nível de ativação voluntária do músculo tibial anterior foi mensurado por meio do cálculo da taxa de ativação central – CAR (da expressão em inglês *Central Activation Ratio*). A taxa de ativação CAR foi obtida pela divisão da força muscular voluntária máxima produzida anteriormente à liberação do estímulo e força produzida pela combinação da ativação elétrica e voluntária. Valores de CAR igual a 1 foram considerados como 100% da ativação voluntária. Taxas de ativação central menor que 1 indicam ativação incompleta (KENT-BRAUN, 1997). A análise dos dados e o cálculo da taxa de ativação CAR foram realizados a partir de uma função matemática criada no programa Matlab® - Mathworks Inc., versão 9.0.

5.1.8.9 Histórico de Quedas

O histórico de quedas foi realizado por meio de uma entrevista, pela avaliadora, com as participantes de ambos os grupos. As participantes relataram o número de quedas ocorridas nos últimos seis meses e descreveram como estas aconteceram (como foi a queda, fator desencadeante e local da queda) (APÊNDICE 3).

5.1.9 Análise estatística

Inicialmente os dados foram tratados por meio de estatística descritiva (média e desvio padrão). A distribuição de *Skewness* analisou a normalidade dos dados. Para a comparação dos grupos, o test t independente de *Student* foi utilizado e análises covariadas (ANCOVA) controladas pelo Índice de Massa Corporal, Atividade Física e Cinesiofobia foram aplicados. O teste Qui-quadrado foi utilizado para verificar diferenças nas proporções entre os grupos. Para identificar relações entre as variáveis, a correlação de *Pearson* foi utilizada. Análises de regressões múltiplas, tanto lineares quanto logisticas, foram utilizadas para determinar a associação entre as variáveis do estudo. Os testes estatísticos foram executados com o software SPSS ® (20,0 IBM®), tendo o nível de significância aceito em $p < 0,05$.

5.2 RESULTADOS

Características gerais dos grupos

As participantes com fibromialgia (FM) apresentaram impacto negativo na qualidade de vida, maior intensidade e menor limiar de dor, maior escore de cinesiofobia, funcionalidade reduzida e maior número de quedas do que o grupo Controle (Tabela 14).

TABELA 14 - Características gerais de ambos os grupos

	FM (n=29)		Controle (n=30)		p
	Média	DP	Média	DP	
Idade (anos)	43,52	6,23	42,30	6,48	0,465
IMC (kg/m ²)	26,98	4,32	24,27	11,11	0,225
Impacto na QV (u.a.)	65,74	13,20	16,65	8,08	0,000
Intensidade da Dor (cm)	5,38	1,70	1,42	1,78	0,000
Limiar de dor TA (kgf)	4,24	1,90	8,62	2,28	0,000
Cinesiofobia (u.a.)	41,97	7,24	35,48	5,59	0,000
Funcionalidade (u.a.)	1,27	0,60	0,19	0,46	0,000

Teste t de *Student* para amostras independentes. Nota: IMC: Índice de Massa Corporal; QV: Qualidade de Vida; TA: músculo Tibial Anterior.

As mulheres de ambos os grupos foram semelhantes quanto ao nível de atividade física ($\chi^2=0,01$; $p=0,94$).

Testes Funcionais e Torque Muscular

Nos testes funcionais, somente no teste de levar e sentar em 30 segundos foram observadas diferenças entre os grupos ($p < 0,05$). O grupo FM apresentou menor pico e taxa de desenvolvimento de torque dos plantiflexores, bem como menor taxa de desenvolvimento de torque dos dorsiflexores ($p < 0,05$). Além disso, o grupo FM apresentou menor ativação voluntária do músculo tibial anterior ($p < 0,05$) e maior coativação do músculo gastrocnêmio ($p < 0,05$) durante os movimentos de dorsiflexão do tornozelo quando comparado ao grupo Controle, mesmo considerando as covariadas na análises de variância (IMC, Atividade física e Cinesiofobia) (Tabela 15).

TABELA 15 – Testes de aptidão física de variáveis de força muscular e falha de ativação central de ambos os grupos

	FM n=29		Controle n=30		p - IMC	p - AF	p - Cfobia
	Média	DP	Média	DP			
Dist TC6 (m)	511,4	77,1	521,6	80,3	0,771	0,585	0,627
Teste FUG (seg)	6,8	1,2	7,6	4,6	0,876	0,339	0,080
Teste 30'SL (Rpt)	10,6	2,8	12,9	2,3	0,002	0,001	0,001
Torque PF (Nm)	16,2	8,8	20,0	9,9	0,048	0,030	0,190
TDT PF (Nm/s)	400,0	200,0	900,0	700,0	0,013	0,011	0,035
Torque DF (Nm)	13,9	7,3	13,3	5,1	0,786	0,779	0,479
TDT DF (Nm/s)	400,0	200,0	600,0	400,0	0,003	0,005	0,002
Ativação Voluntária (%)	89,5	12,4	97,8	4,3	0,001	0,001	0,003
Coativação TA (%)	24,8	3,2	19,7	3,2	0,060	0,062	0,287
Coativação GT (%)	30,6	3,5	15,1	3,5	0,002	0,001	0,004

Análise de Covariância. Nota: Cfobia: Cinesiofobia; Dist: Distância; TC6: Teste de caminhada de 6 minutos; FUG: teste *Foot up and go* (agilidade); Teste 30'SL: Teste de sentar e levantar em 30 segundos; TDT: Taxa de Desenvolvimento de Torque; CAR: Falha de ativação muscular; PF: Plantiflexores; DF Dorsiflexores; TA: músculo Tibial Anterior; GT: músculo Gastrocnêmio.

Apesar de não se encontrarem diferenças na distância percorrida no Teste de Caminhada de seis minutos (TC6; $p > 0,05$), observou-se que o grupo FM relatou maior percepção esforço para realizá-lo ($p < 0,05$) do que o grupo Controle. Houve, também, aumento na frequência cardíaca antes e depois do teste em ambos os grupos, sendo maior no grupo FM ($p < 0,05$). Além disso, o grupo FM relatou maior intensidade de dor antes e depois do TC6 e também após todos os testes funcionais ($p < 0,05$), quando comparado com o grupo Controle (Tabela 16).

TABELA 16 - Medidas da frequência cardíaca e dor antes e depois do teste de caminhada de 6 minutos

	FM n=29		Controle n=30	
	Média	DP	Média	SD
FC Antes TC6 (bpm)	81,1	12,4	78,4	10,4
FC Após TC6 (bpm)	106,5*	16,8	99,2 ^{a*}	28,3
Dor Antes TC6 (cm)	4,7	2,5	0,4 ^a	1,0
Dor Após TC6 (cm)	6,1 ^l	2,1	1,0 ^{a^l}	1,8
Dor Após Testes (cm)	6,5 ^l	2,4	0,7 ^{a^l}	1,3
PSE Após TC6 (u.a.)	5,6**	2,0	3,0	2,2

ANOVA Medidas repetidas. ^a $p < 0,05$ do grupo FM; * $p < 0,05$ da FC antes do TC6; ^l $p < 0,05$ da Dor antes do TC6, ** teste t de Studente para amostras independentes, $p < 0,05$ entre os grupos FM e Controle. Nota: FC: Frequência Cardíaca; TC6: Teste de caminhada de 6 minutos; PSE: Percepção Subjetiva de Esforço.

Relações entre funcionalidade, produção de torque muscular, perfil glicêmico e resistência insulínica

O déficit na funcionalidade, o medo do movimento e a redução na produção de torque muscular apresentaram relação inversa com a atividade física e características antropométricas, bem como relação direta com intensidade da dor e tempo de diagnóstico da FM ($p < 0,05$) (Tabela 17).

TABELA 17 – Relações entre funcionalidade, produção de torque muscular, perfil glicêmico e resistência insulínica

	AF	Dor	Diag. FM
Cinesiofobia	-0,38*		
TDT PF	-0,45*		
TDT DF	-0,37*		
Torque DF	0,42*	-0,43*	-0,45*
Torque PF			-0,45*
Coat. GL		0,40*	

	IMC	CA	HbA1c
TC6			-0,48*
CAR	-0,45*	-0,40*	-0,48*

	Idade	IMC	CA	Insulina	Resistência Insulínica	Sensibilidade Insulínica
TSL30	-0,43*	-0,49*	-0,51**	-0,58**	-0,62**	0,51**

Correlação de Pearson no grupo FM (n=29). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. Nota: AF: Atividade Física; Diag. FM: Tempo de Diagnóstico da FM; IMC: Índice de Massa Corporal; CA: Circunferência Abdominal; HbA1c: hemoglobina glicolisada; PF: Plantiflexores; DF: Dorsiflexores; TDT: Taxa de Desenvolvimento de Torque; Coat GL: Coativação da porção lateral do músculo gastrocnêmio; TC6: Teste de caminhada de 6 minutos; CAR: Taxa de Ativação Voluntária do músculo; TSL30: Testes de Levantar e Sentar em 30 segundos.

Especificamente, a taxa de ativação voluntária do músculo e o desempenho no teste de caminhada em 6 minutos foram negativamente relacionados com a concentração de hemoglobina glicolisada ($r=-0,48$ em ambos os testes). O desempenho no teste de levantar e sentar em 30 segundos foi correlacionada inversamente com a concentração de insulina ($r=-0,58$), resistência ($r=-0,62$) e sensibilidade ($r=0,51$) insulínica (Tabela 18).

A partir da análise de regressão linear múltipla *stepwise*, observou-se que somente a resistência insulínica respondeu a 36% da variância no teste de levantar e sentar em 30 segundos. Além disso, a hemoglobina glicolisada foi preditora ($R^2_{ajustado}=0,21$) da taxa de ativação voluntária do músculo (Tabela 18).

TABELA 18 – Preditores da produção de torque muscular no grupo fibromialgia

	R	R ²	R ² Aj	B	EP	Beta	T	p
TLS30								
RI	0,62	0,38	0,36	-1,6	0,4	-0,6	-4,1	0,000
(Constant)				13,7	0,9		15,6	0,000
CAR								
HbA1c	0,48	0,23	0,21	-0,5	0,2	-0,5	-2,9	0,008
(Constant)				2,4	0,1		16,6	0,000

Regressão Linear Múltipla *Stepwise* com o grupo FM (n=29). Nota: TLS30: Teste de Levantar e Sentar em 30 segundos. RI: Resistência Insulínica; CAR: Taxa de Ativação Voluntária do músculo; HbA1c: Hemoglobina glicolisada.

Quedas

Sessenta e dois por cento (n=18) das mulheres com FM e nenhuma participante do grupo controle relataram ao menos uma queda nos seis meses que antecederam a avaliação. No total, foram 48 quedas relatadas, dentre as quais aproximadamente metade foram oriundas de tropeços, (46%) e um pouco mais de 1/3 ocorreram devido a fraqueza muscular (35%), e 19% se deram por perda do equilíbrio ou escorregões (Tabela 19).

TABELA 19 – Número total e motivos das quedas

	n	%
Total de quedas	48	
Perda de equilíbrio	2	4,2%
Escorregão	7	14,6%
Fraqueza Muscular	17	35,4%
Tropeço	22	45,8%

As atividades que estavam sendo realizadas no momento das quedas foram caminhada (62,5%; n=30) e subir/descer escadas ou degrau (37,5%; n=18). Uma boa parcela (46%, n=22) ocorreu fora dos domínios da residência das participantes, um terço ocorreu (29%; n=14) dentro de casa e 1/4 (25%; n=12) foram ao redor de casa.

Fatores relacionados às quedas

O maior número de quedas foi moderadamente correlacionado à menor concentração de cortisol salivar (Quadro 3).

QUADRO 3 - Relações entre quedas e sintomas da fibromialgia, estresse psicofisiológico, perfil metabólico da glicemia, resistência insulínica, funcionalidade, força muscular.

CARACTERÍSTICAS GERAIS E FM		ESTRESSE PSICOFISIOLÓGICO	
Quedas		Quedas	
Idade	-0,25	Sintomas Depressivos	0,21
IMC	0,03	Percepção de Estresse	0,32
CA	-0,02	ACTH	0,07
Class. Econômica	0,17	Cortisol Cabelo	0,22
AF	0,14	Cortisol Plasmático	-0,27
Tempo Diag. FM	-0,13	Cortisol Salivar (ASCz)	-0,39*
Intensidade Dor	-0,08	Cortisol Salivar (ASCa)	-0,38*
Limiar de Dor	0,04		
Impacto FM	0,09		
		FORÇA E CAPACIDADE FUNC.	
		Quedas	
GLICEMIA - RI		Funcionalidade	-0,09
Quedas		TC6	0,25
Glicose	-0,73	TFUG	-0,09
HbA1c	-0,82	TSL30	0,00
Insulina	-0,39	Torque PF	0,02
RI	-0,50	TDT PF	0,21
SI	0,82	Torque DF	0,24
		TDT DF	0,13
		CAR	-0,03
		Coat. TA	0,34
		Coat. LG	-0,05

Correlações de Pearson. * $p < 0,05$. Nota: IMC: Índice de Massa Corporal, CA: Circunferência Abdominal, AF: Atividade Física; RI: Resistência Insulínica, SI: Sensibilidade Insulínica; TC6: Teste de Caminhada de 6 minutos; TFUG: Teste de Agilidade e equilíbrio; TLS30: Teste de Levantar e Sentar em 30 segundos; PF: Plantiflexores; DF: Dorsiflexores; TDT: Taxa de Desenvolvimento de Torque; TA: Tibial Anterior; LG: Porção lateral do gastrocnêmio; CAR: Taxa de Ativação Muscular.

A partir de análises de regressão logística, constatou-se que a resistência insulínica está associada com aumentos de 1,8 vezes na chance de uma queda entre as mulheres com FM (Tabela 20).

TABELA 20 – Preditores de quedas oriundos do perfil glicêmico

	B	EP	OR	p	IC - 95%	
Quedas						
Resistência Insulínica	23,6	12,1	1,8	0,050	0,8	3,755
Constante	66,2	48,4	5,6	0,171		

Regressão Linear Múltipla Stepwise com o grupo FM (n=29). Variáveis inseridas na análise: IMC, CA, Insulina, RI, SI, Glicose, HbA1c. Nota: B: valor de Beta; EP: Erro Padrão; OR: *Odds Ratio* (razão de chance) IMC: Índice de Massa Corporal, CA: Circunferência Abdominal, RI: Resistência Insulínica, SI: Sensibilidade Insulínica.

Além disso, a reduzida produção de torque muscular dos plantiflexores e dos dorsiflexores do tornozelo explicaram, respectivamente, 70% e 10% da chance de uma queda entre as mulheres com FM. A coativação do músculo gastrocnêmio durante dorsiflexão aumentou em 1,6 vezes a chance de cair (Tabela 21).

TABELA 21 – Preditores de quedas dentre as variáveis de aptidão física e produção de força muscular

	B	EP	OR	p	IC - 95%	
Quedas						
Torque PF	-17,2	7,5	0,3	0,021	0,0	0,075
Torque DF	-0,5	0,2	0,9	0,024	1,1	2,751
Coativação LG	0,1	0,0	1,6	0,031	0,9	0,993
Constante	17,6	8,2	45007175.9	0,031		

Variáveis inseridas na análise: Torque PF, TDT PF, Torque DF, TDT DF, Coativação TA, Coativação LG, CAR. Nota: PF: Plantiflexores; DF: Dorsiflexores; TDT: Taxa de Desenvolvimento de Torque; TA: Tibial Anterior; LG: Porção lateral do gastrocnêmio; CAR: Taxa de Ativação Muscular.

Fatores relacionados ao tropeço na queda

Quatro modelos de regressão logística foram realizados para determinar os preditores do tropeço na queda. No primeiro modelo, verificou-se que menor tempo de diagnósticos da FM explicou 30% dos tropeços. Quando o perfil glicêmico foi analisado, observou-se que elevadas concentrações de hemoglobina glicolizada aumentaram em 8,4 vezes a chance de tropeço. No modelo que considerou a capacidade funcional, constatou-se que o baixo desempenho no teste de equilíbrio e agilidade ampliou em 4,9 vezes a probabilidade de tropeçar. Quando a produção de torque foi analisada no quarto modelo de regressão, verificou-se que a maior coativação do músculo tibial anterior durante plantiflexão do tornozelo elevou em 1,1 vezes a chance de um tropeço levar a queda (Tabela 22).

TABELA 22 – Preditores de tropeços nas quedas entre as mulheres com fibromialgia

	B	EP	OR	p	IC - 95%	
Tempo Diag. FM*	-0,3	0,2	0,7	0,050	0,6	1,004
HbA1c**	2,1	1,1	8,4	0,050	1,0	72,722
TFUG[‡]	3,9	2,1	4,9	0,050	0,8	285,587
Coativação TA^{‡‡}	0,1	0,0	1,1	0,049	1,0	1,196

* **Modelo 1:** Variáveis inseridas na análise: Idade, Classificação Econômica, IMC, CA, AF, Tempo Diagnóstico da FM, Intensidade da Dor, Limiar da Dor, Impacto da FM na Qualidade de Vida. ** **Modelo 2:** Variáveis inseridas na análise: Insulina, RI, SI, Glicose, HbA1c. [‡] **Modelo 3:** Variáveis inseridas na análise: Cinesiofobia, Funcionalidade, TC6, TFUG, TLS30. ^{‡‡} **Modelo 4:** Variáveis inseridas na análise: Torque PF, TDT PF, Torque DF, TDT DF, Coativação TA, Coativação LG, CAR. Nota: IMC: Índice de Massa Corporal, CA: Circunferência Abdominal, AF: Atividade Física; RI: Resistência Insulínica, SI: Sensibilidade Insulínica; TC6: Teste de Caminhada de 6 minutos; TFUG: Teste de Agilidade e equilíbrio; TLS30: Teste de Levantar e Sentar em 30 segundos; PF: Plantiflexores; DF: Dorsiflexores; TDT: Taxa de Desenvolvimento de Torque; TA: Tibial Anterior; LG: Porção lateral do gastrocnêmio; CAR: Taxa de Ativação Muscular.

5.3 DISCUSSÃO

No presente estudo, observou-se que dentre as características gerais, as mulheres com fibromialgia (FM) apresentaram baixa qualidade de vida, elevados sintomas dolorosos e maior cinesiofobia do que o grupo controle. Ambos os grupos eram predominantemente inativas fisicamente e apresentavam sobrepeso (WHO, 2004). As mulheres com FM, exibiram capacidade funcional e força muscular reduzidas, maior coativação da musculatura antagonista, e menor ativação muscular voluntária quando comparadas as mulheres sem FM. Além disso, o perfil glicêmico e a resistência insulínica parecem ter papel importante na redução de torque muscular em mulheres com FM, bem como nas quedas.

Características gerais dos grupos

Em condições crônicas de saúde, como a FM, as implicações clínicas afetam as características físicas, funcionais, emocionais e sociais do indivíduo (OFLUOGLU *et al.*, 2005). Conseqüentemente, a FM impacta negativamente a qualidade de vida (OFLUOGLU *et al.*, 2005; CARBONELL-BAEZA *et al.*, 2011; CARBONELL-BAEZA *et al.*, 2013), visto que a dor é construto multidimensional, cujos sintomas são baseados na avaliação subjetiva sobre seu bem-estar físico, funcional, emocional e social (PUTZKE *et al.*, 2001). No presente estudo, as participantes com FM apresentaram menor qualidade de vida, bem como maior intensidade de dor e menor limiar de dor do que o grupo controle, que são característicos dessa população.

Os sintomas de dor podem levar ao medo do movimento – cinesiofobia (VLAEYEN; LINTON, 2000), o qual pode estar relacionado ao aumento da percepção dos sintomas da dor após atividade física, que é comum na FM. Dessa forma, parece compreensível que indivíduos com FM tenham medo de realizar determinados movimentos e, conseqüentemente, tentem evitá-lo (NIJS *et al.*, 2013). Neste estudo, as mulheres com FM relataram ter maior grau de cinesiofobia do que o grupo Controle,

visto que em médio e longo prazo o receio em realizar determinados movimentos pode resultar em reduzidos níveis de atividade física, o que tende a reduzir sua capacidade funcional e independência.

Capacidade funcional e testes de aptidão física

Os sintomas da FM em conjunto com a falta de exercícios físicos regulares (sedentarismo) podem levar ao declínio das habilidades físicas, e conseqüentemente, à diminuição da capacidade funcional (BENNETT *et al.*, 2007; MANNERKORPI *et al.*, 2008). De fato, no presente estudo, o grupo FM relatou ter mais dificuldade ao realizar atividades diárias quando comparado ao grupo controle, o que está de acordo com relatos de outros estudos (KINGSLEY *et al.*, 2005; MANNERKORPI *et al.*, 2006).

Além das maiores dificuldades em realizar atividades do cotidiano, os indivíduos com FM também apresentam maior dificuldade em executar testes de aptidão física (JONES *et al.*, 2010; BREDA *et al.*, 2013), os quais são altamente associados com o desempenho em atividades diárias (HOMANN *et al.*, 2011). No entanto, apenas o teste de levantar e sentar (força muscular) revelou menor performance no grupo FM, porém, tal diferença não persistiu no Teste de Caminhada de seis minutos (capacidade funcional) e no Teste *Foot up and go* (agilidade e equilíbrio).

Apesar de não haver diferenças na distância percorrida no TC6, o grupo FM também relatou maior esforço para realizá-lo, frequência cardíaca mais elevada e maior intensidade de dor antes e depois do teste do que o grupo controle. Além disso, as participantes reportaram maior intensidade de dor após realizar os três testes funcionais, o que denota maior esforço físico para a realização dos testes. Tais resultados corroboram os encontrados por Breda *et al.* (2013) e Homann *et al.* (2011), o que indica que tais fatores podem limitar o desempenho nos testes de aptidão física.

Os resultados na avaliação da força e resistência muscular (teste de levantar e sentar em 30 segundos) reforçam os achados de Goes e colaboradores (GOES *et al.*, 2012; GOES *et al.*, 2013). O teste de levantar e sentar em 30 segundos é altamente dependente da capacidade dos músculos dos membros inferiores produzirem uma grande quantidade de torque, especialmente ao redor das articulações do quadril, joelho e tornozelo (GÜR; ÇAKIN, 2003). De fato, indivíduos com FM possuem notável redução na capacidade de produzir torque nos membros inferiores quando comparados ao grupo Controle (HENRIKSEN *et al.*, 2009; GOES *et al.*, 2012). Tais comprometimentos podem explicar o pior desempenho do grupo com FM.

Torque e taxa de desenvolvimento de torque

A capacidade de gerar torque muscular é essencial para a realização das atividades diárias (GÜR; ÇAKIN, 2003; MANNERKORPI *et al.*, 2006; MANNERKORPI *et al.*, 2008). Contudo, mulheres com FM apresentam déficit na capacidade de produzi-lo (VALKEINEN *et al.*, 2008; HENRIKSEN *et al.*, 2009; GOES *et al.*, 2012; GOES *et al.*, 2013), o que explica o menor pico de torque dos músculos plantiflexores e menor taxa de desenvolvimento de torque dos músculos dorsi e plantiflexores.

A dorsiflexão e plantiflexão do tornozelo contribuem para a manutenção do equilíbrio durante a caminhada (MECAGNI *et al.*, 2000; PIJNAPPELS *et al.*, 2005; YOON *et al.*, 2011) e na recuperação do equilíbrio visto que a taxa de desenvolvimento de torque determina o tempo necessário para a geração de torques que permitam o controle articular (THELEN *et al.*, 1997; VAN DEN BOGERT *et al.*, 2002). Dessa forma, é relevante que elevados picos e taxas de desenvolvimento de torque sejam produzidos rapidamente ao redor da articulação do tornozelo após um distúrbio (ex. tropeço) para evitar a queda (GEHLSSEN; WHALEY, 1990; THELEN *et al.*, 1997; VAN DEN BOGERT *et al.*, 2002). A rápida geração de elevados torque pelos plantiflexores ao redor da articulação do tornozelo da perna de apoio tem sido descrito como um requisito fundamental para elevar o centro de massa e diminuir o momento angular imposto pelo

tropeço (PIJNAPPELS *et al.*, 2005). A produção rápida de torque nos músculos dorsiflexores também é necessária para elevar rapidamente o pé durante a fase de balanço, propiciando uma boa separação entre a ponta do pé com o solo (PERRY; BURNFIELD, 2010). Logo, reduções na capacidade de produzir nos dorsiflexores pode ser uma das causas de quedas (TOBA *et al.*, 2012).

Os mecanismos para a menor produção de elevados picos e taxas de torque muscular podem ter motivos variados, como o efeito da dor com *feedback* negativo no sistema neuromuscular (BENGTSSON *et al.*, 1986; LUND *et al.*, 1986; JACOBSEN *et al.*, 1991), que podem ser derivados de processos de coativação dos antagonistas e/ou falha no recrutamento muscular.

Coativação da musculatura antagonista

A ativação recíproca dos músculos agonistas e antagonistas tem sido reportada como um dos fatores que pode reduzir o torque articular e diminuir a eficiência, a magnitude e a taxa do torque resultante (HÄKKINEN *et al.*, 2002; VALKEINEN *et al.*, 2008). Valkeinen *et al.* (2008) encontraram maior coativação da musculatura antagonista no movimento de extensão do joelho em mulheres com FM, o que foi confirmado no presente estudo em que houve maior coativação do músculo gastrocnêmio durante a dorsiflexão.

A ativação recíproca dos músculos antagonistas pode ser o resultado de uma reorganização das estratégias do controle motor que visa impedir a realização de movimentos bruscos, limitar a velocidade, força e amplitude de movimento (SVENSSON *et al.*, 1996) que podem aumentar os sintomas dolorosos. Por outro lado, tais estratégias podem levar a uma demanda muscular elevada que pode levar a uma maior intensidade dos sintomas de dor. Dessa forma, essa estratégia pode perpetuar os sintomas da síndrome de FM e contribuir para a cronicidade da dor (FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS *et al.*, 2008).

Apesar do grupo FM apresentar maior coativação do músculo gastrocnêmio durante a dorsiflexão, não foram encontradas diferenças na coativação do músculo tibial anterior durante a plantiflexão, o que pode ser explicado pela diferença na eficiência muscular, bem como devido a maior massa muscular do gastrocnêmio comparado ao tibial anterior (FUKUNAGA *et al.*, 1996).

Falha na ativação voluntária do músculo esquelético

Além da excessiva coativação da musculatura antagonista, a falha na ativação voluntária do músculo também pode causar redução na capacidade muscular de produzir torque (KLEIN *et al.*, 2010). Assim, a hipótese de que as mulheres com FM exibiriam maior falha na ativação voluntária do músculo tibial anterior foi confirmada. Tais resultados, mostram que os sintomas de dor podem modular a força voluntária máxima por mecanismos centrais sem o envolvimento periférico, pois a dor crônica pode interferir nos sinais aferentes (PALMIERI *et al.*, 2004), o que pode causar interrupção com os motoneurônios e reduzir a ativação muscular (LEWEK *et al.*, 2004).

Os estudos que analisaram a falha na ativação voluntária do músculo em indivíduos com dor têm apresentado resultados divergentes. Apesar de ter sido observada diminuída capacidade do sistema nervoso central em ativar total e voluntariamente a musculatura em pessoas com dor (induzida experimentalmente) (GRAVEN-NIELSEN *et al.*, 2002), esta falha não foi encontrada em indivíduos com FM (NORREGAARD *et al.*, 1994; NORREGAARD *et al.*, 1995; KHAN *et al.*, 2011). Logo, o presente estudo é o primeiro a reportar tais falhas em indivíduos com FM. A incapacidade dos estudos anteriores em identificar falhas de ativação pode estar relacionada à técnica de avaliação (KENT-BRAUN; LE BLANC, 1996; MILLER *et al.*, 1999), posto que pulsos interpolados (interpolated twitch) possuem menor capacidade de detectar falha na ativação voluntária de pessoas em condições especiais de saúde do que a técnica utilizada no presente estudo (GANDEVIA *et al.*, 1996; KENT-BRAUN; LE BLANC, 1996; KENT-BRAUN, 1997).

Relação entre funcionalidade, produção de torque muscular e perfil glicêmico

Além da coativação do músculo antagonista e da falha de ativação voluntária da musculatura a resistência insulínica também identificada nas mulheres com FM pode ter trazido consequências na produção de torque muscular de membros inferiores, pois a resistência insulínica respondeu por 36% da variância no teste de levantar e sentar em 30s. A resistência insulínica tem sido associada com baixo desempenho físico (GLASS, 2003; PROD'HOMME *et al.*, 2005), pois pode estimular a perda de massa muscular (SITNICK *et al.*, 2009; KATTA *et al.*, 2010) devido a maior quantidade de gordura, inter e intramuscular (PETERSEN; SHULMAN, 2002), que compromete a bioenergética muscular (DURHEIM *et al.*, 2008; FLEGAL *et al.*, 2010) e, conseqüentemente diminui a capacidade de produção de torque muscular. Além disso, a resistência à insulina reduz a síntese de glicogênio e, conseqüentemente, diminui o transporte de glicose para as células. Esta redução pode comprometer a produção de torque muscular, visto que o glicogênio é a primeira fonte energética do músculo (SESTI, 2006). Um segundo aspecto é a elevada resistência à insulina, que pode levar ao aumento de marcadores pró-inflamatórios que conduz à atrofia (LICASTRO *et al.*, 2005) e pode ter influência sobre a capacidade de produção de torque muscular por seu papel regulatório do catabolismo que interfere na função muscular (FERRUCCI *et al.*, 2002; VISSER *et al.*, 2002; PEDERSEN *et al.*, 2003).

A maior concentração de hemoglobina glicolisada explicou 21% da variância da menor taxa de ativação voluntária do músculo. O excesso de glicose está relacionado à complicações como doenças micro e macrovasculares (ADA, 2014). Estas alterações podem modificar as características contráteis e elétricas do músculo esquelético (BRIL *et al.*, 1996) e reduzir o recrutamento de algumas unidades motoras (GANDEVIA *et al.*, 1996; KENT-BRAUN; LE BLANC, 1996; KENT-BRAUN, 1997). De fato, indivíduos com diabetes polineuropático apresentam distúrbios sensoriais e redução na produção de força muscular (ANDREASSEN *et al.*, 2009). A consequência mais comum de neuropatia induzida pelo excesso de glicose é a diminuição na velocidade de condução neural, motora e sensorial. Portanto, elevadas concentrações de hemoglobina

glicolisada desencadeiam menores velocidades de condução motora e sensorial (HYLLIENMARK *et al.*, 2001; ALMEIDA *et al.*, 2008). As participantes do presente estudo não foram diagnosticadas para neuropatia, porém evidências têm apontado que alterações nas funções nervosas e musculares podem ocorrer antes do desenvolvimento evidente de sintomas de neuropatia (MEH; DENISLIC, 1998).

Dessa forma, o perfil glicêmico elevado está relacionado à redução na produção de torque muscular e pode ser um dos fatores associados ao maior número de quedas relatado por mulheres com FM.

Quedas

O presente estudo também teve como propósito determinar a frequência e os motivos das quedas em mulheres com FM. Sessenta e dois por cento destas mulheres relataram ter caído ao menos uma vez nos seis meses anteriores ao estudo. Esta proporção ficou um pouco acima do encontrado na literatura para esta população (34–50%) (RUSSEK; FULK, 2009; RUTLEDGE *et al.*, 2010; GOES *et al.*, 2012) e revela-se preocupante. A maioria dos estudos envolvendo quedas tem sido realizada em países desenvolvidos, com condições socioeconômicas diferentes das participantes do presente estudo, as quais podem ser ainda mais graves. Dessa forma, fatores socioeconômicos podem ter influenciado a elevada frequência de quedas, pois o grupo FM foi constituído por mulheres atendidas em ambulatório de atenção primária do sistema público de saúde e a classificação socioeconômica tem uma relação inversa com os sintomas da FM (BREKKE *et al.*, 2002). Além disso, o fato da maioria das participantes serem sedentárias e apresentarem capacidade funcional e força muscular de membros inferiores reduzidas, pode ter contribuído para maior frequência de quedas.

Dentre os motivos das quedas, mais da metade foram devido a tropeços e os outros quase 50% foram divididos entre perda súbita de controle articular (30%), escorregão (12%) e perda de equilíbrio (5%). Tais resultados corroboraram em parte

os encontrados por Rutledge et al. (2013), que reportaram, dentre as principais causas das quedas, a perda de equilíbrio e a fraqueza muscular. Os motivos apontados para as quedas se assemelham aqueles reportados na população idosa (ASHBURN *et al.*, 2008; HORLINGS *et al.*, 2009), ainda que as mulheres com FM sejam mais jovens. Esses achados podem indicar um maior risco de quedas precoce nos indivíduos com FM.

A maioria dos indivíduos com FM relatam a caminhada, bem como atividades como atravessar superfícies irregulares ou degraus e subir/descer escadas como circunstâncias das quedas. Além disso, mulheres com FM caem geralmente dentro ou ao redor de suas casas (RUTLEDGE *et al.*, 2013). Tais achados são compatíveis com os encontrados no presente estudo, no qual 63% das quedas reportadas foram durante a marcha e 37% durante a subida/descida de escadas ou na transposição de degraus. De fato, mulheres com FM apresentam alterações na marcha como velocidade, cadência e tamanho da passada menores do que controles (AUVINET *et al.*, 2006; HEREDIA JIMENEZ *et al.*, 2009) as quais são preditoras de quedas. Além disso, mulheres com FM apresentam reduções na capacidade de produzir força muscular (GOES *et al.*, 2012; GOES *et al.*, 2013) e menor amplitude de movimento (DIERICK *et al.*, 2011) o que pode trazer dificuldades no momento de transpor degraus. Quanto ao local onde as quedas aconteceram, um terço ocorreu dentro de casa, um quarto foram ao redor de casa e aproximadamente metade das quedas foram fora dos domínios da residência das participantes. É possível que o ambiente desconhecido possa ter levado à insegurança das mulheres com FM e, dessa forma ter proporcionado as quedas, pois o mal julgamento do espaço tem sido reportado como um dos motivos das quedas em mulheres com FM (RUTLEDGE *et al.*, 2013).

É plausível que o comprometimento na produção de torque e taxa de desenvolvimento de torque dos músculos do tornozelo possam justificar a elevada proporção de quedas decorrentes de tropeços entre as mulheres com FM, pois a capacidade de produzir torque rapidamente dos músculos plantiflexores é essencial para a recuperação do equilíbrio após um tropeço (PIJNAPPELS *et al.*, 2005). Além

disso, a ação dos músculos dorsiflexores é necessária para elevar rapidamente o pé e evitar que o pé colida contra pequenas irregularidades do terreno (PERRY; BURNFIELD, 2010).

Assim como as mulheres com FM do presente estudo, observa-se que 91% das quedas em pessoas com neuropatia periférica estão associadas com superfícies irregulares, como por exemplo ao transpor degraus (DEMOTT *et al.*, 2007). Dessa forma, é possível inferir que a maior falha na ativação voluntária da musculatura, encontrada nas mulheres com FM no presente estudo, possa ser uma das explicações da perda súbita de controle articular e também da dificuldade destes indivíduos em caminhar sobre superfícies com degraus.

Fatores relacionados às quedas e aos tropeços

O maior número de quedas foi moderadamente correlacionado à menor concentração de cortisol salivar. A concentração reduzida do cortisol reflete a baixa atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HEIM *et al.*, 2000), a qual está associada a produção de força muscular (KADETOFF; KOSEK, 2010), que é um dos mais importantes preditores de quedas (PAVOL *et al.*, 2002; BENTO *et al.*, 2010; GOES *et al.*, 2012). Além disso, ao considerar que o estresse prepara o indivíduo para o enfrentamento de situações adversas, com, entre outros fatores, elevação da concentração do cortisol (SAMULSKI, 2002) e, considerando a queda como uma situação de risco ao organismo, a baixa concentração de cortisol salivar poderia prejudicar os mecanismos necessários para evita-la. Mais estudos com amostras maiores são necessários para melhor entendimento sobre a relação entre quedas e concentração de cortisol, considerando a queda como um fator de risco ao organismo.

Outro aspecto associado às quedas foi a resistência insulínica, a qual foi relacionada com aumentos de 1,8 vezes a chance de queda entre as mulheres com FM. É provável que a resistência insulínica tenha levado a alterações metabólicas e

hemodinâmicas (ASCASO *et al.*, 2003) que estimulem a perda de massa muscular (SITNICK *et al.*, 2009; KATTA *et al.*, 2010) e conseqüentemente a reduções na capacidade de produzir força muscular (SESTI, 2006; DURHEIM *et al.*, 2008; FLEGAL *et al.*, 2010). Além disso, a resistência à insulina têm sido descrita como um dos componentes relacionados à alterações na visão (AZAB *et al.*, 2012). Tais características, tanto a perda de força muscular quanto os problemas de visão, têm sido descritas como razões de quedas entre as mulheres com FM (RUTLEDGE *et al.*, 2013).

A menor produção de torque muscular reduzida dos plantiflexores e dorsiflexores do tornozelo explicaram, respectivamente, 70% e 10%, a chance de queda entre as mulheres com FM. Além disso, a coativação do músculo gastrocnêmio durante dorsiflexão aumentou em 1,6 vezes a chance de cair. De fato, tanto os músculos que realizam a dorsiflexão quanto a plantiflexão do tornozelo possuem elevada importância para a manutenção (MECAGNI *et al.*, 2000; PIJNAPPELS *et al.*, 2001; YOON *et al.*, 2011) e recuperação do equilíbrio (THELEN *et al.*, 1997; VAN DEN BOGERT *et al.*, 2002), especialmente os plantiflexores, que têm o papel de elevar o corpo e assim melhor posicionar a perna de recuperação após um tropeço (PIJNAPPELS *et al.*, 2005). A coativação dos músculos antagonistas pode aumentar o risco de quedas (HORTOBÁGYI *et al.*, 2009) por reduzir o desempenho da musculatura agonista (PEREIRA; GONCALVES, 2011) e aumentar o custo energético da caminhada (MIAN *et al.*, 2006; PETERSON; MARTIN, 2010). É possível que as participantes do presente estudo tenham adotado esse padrão de ativação muscular devido ao medo de cair, pois é visto que indivíduos com medo de queda apresentam elevada coativação dos músculos do tornozelo durante a caminhada (NAGAI *et al.*, 2012). Dessa forma, é relevante que a produção de torque e equilíbrio muscular da articulação do tornozelo estejam preservados, para que quedas possam ser evitadas.

Especificamente, o tropeço foi explicado em 30% pelo tempo de diagnóstico menor da FM, isto é, as mulheres com diagnóstico mais recente da FM relataram mais vezes o tropeço como razão das quedas. É provável que estas participantes ainda não estejam habituadas com seus sintomas e dessa forma, sem a elaboração de

estratégias adaptativas e/ou preventivas, apresentam maiores dificuldades ao lidar com as atividades diárias, visto que o tempo de diagnóstico parece ter papel importante no momento de suportar os sintomas da FM (CARBONELL-BAEZA *et al.*, 2013). Além disso, elevada concentração de hemoglobina glicolisada aumentou em 8,4 vezes a chance de cair a partir de um tropeço. O excesso de glicose pode modificar as características contráteis e elétricas do músculo esquelético (BRIL *et al.*, 1996) e, dessa forma, dificultar a produção de torque muscular necessária para a recuperação após um tropeço (PIJNAPPELS *et al.*, 2005). Tais alegações corroboram os achados do presente estudo acerca do baixo desempenho no teste de equilíbrio e agilidade ampliar em 4,9 vezes a probabilidade de tropeçar e conseqüentemente cair, visto que tal atividade exige-se grande capacidade de geração de torque muscular dos membros inferiores (OKUMUS *et al.*, 2006). Além disso, neste teste, as participantes devem caminhar o mais rápido possível, algo que é relatado como um dos principais motivos de quedas na FM (RUTLEDGE *et al.*, 2013). A coativação do músculo tibial anterior durante plantiflexão do tornozelo também parece explicar parcialmente o fato de o tropeço levar à queda (1,1 vezes maior chance), o que está de acordo com os achados de Nagai *et al.* (2012) e Hortobagyi *et al.* (2009) que demonstraram que a coativação excessiva da musculatura do tornozelo pode aumentar o risco de quedas, pois a ativação recíproca dos músculos agonistas e antagonistas é um dos fatores que pode reduzir a eficiência, a magnitude e a taxa do torque resultante (HÄKKINEN *et al.*, 2002; BILLOT *et al.*, 2010).

Observa-se dessa forma que o maior número de quedas entre os indivíduos com FM sofre influência tanto fatores psicofisiológicos, do perfil glicêmico e resistência insulínica, quanto aspectos da produção de torque muscular.

5.4 CONCLUSÃO

O grupo fibromialgia (FM) apresentou menor capacidade funcional e déficits no desempenho de testes de aptidão física, especificamente no teste de força dinâmica de membros inferiores, além de relatarem maior esforço e intensidade dolorosa ao realizar os testes funcionais quando comparadas às do grupo controle, o que denota uma maior demanda física para a realização dos testes, possivelmente devido a menor capacidade de gerar força muscular.

As mulheres com FM produziram torques musculares menores, maior coativação do antagonista e falha na ativação do músculo quando comparadas ao grupo controle. Os menores pico e taxa de desenvolvimento de torque muscular na articulação do tornozelo das mulheres com FM podem ter ocorrido pela maior ativação recíproca dos músculos agonistas e antagonistas, bem como pela maior falha no recrutamento muscular voluntário. Tais resultados sugerem que os sintomas da FM podem interferir na produção de torque muscular a fim de proteger o músculo doloroso, diminuir os sintomas de dor e limitar a amplitude de movimento.

Outro aspecto que interferiu na produção de força muscular foi a presença de resistência insulínica. A resistência insulínica parece estar associada com baixo desempenho físico, pela existência de biomarcadores diretamente ligados a produção de torque muscular. Além disso, a hemoglobina glicolisada explicou 21% da variância da taxa de recrutamento muscular voluntário, o que indica que o excesso de hemoglobina glicolisada pode trazer modificações contráteis do músculo e conseqüentemente o recrutamento inadequado das unidades motoras.

A maior proporção de quedas (62%) das mulheres com FM em relação ao grupo controle decorreram em sua maioria (50%) de tropeços e um terço (30%) por fraqueza muscular. Dentre os fatores relacionados às quedas, constatou-se que tanto a concentração reduzida do cortisol quanto a presença de resistência insulínica podem trazer prejuízos na produção de torque muscular na articulação do tornozelo, a qual é uma das mais importantes preditoras de quedas e tropeços.

Especificamente, o tropeço foi explicado, pelo menor tempo de diagnósticos da FM. Além disso, a elevada concentração de hemoglobina glicolisada, baixo desempenho no teste de equilíbrio e agilidade, maior coativação do músculo antagonista. Os achado sobre quedas e tropeços indicam que quanto maior o número de quedas e tropeços, maior o estresse psicofisiológico e perfil glicêmico, bem como menor seria a capacidade funcional e produção de torque muscular.

Estudos futuros são necessários para determinar o grau de associação entre a maior proporção de quedas e a capacidade funcional diminuída, a reduzida produção de torque muscular, a maior coativação da musculatura antagonista e as falhas na ativação voluntária do músculo. Finalmente, observa-se que há um grande número de fatores relacionados às quedas em mulheres com FM, o que demonstra o complexo conjunto de sintomas e características que a FM pode desencadear. A análise das respostas ao exercício físico parecem ser uma possibilidade para futuros estudos. Assim, fatores de riscos de quedas podem ser determinados para esta população e, a partir da melhor compreensão destes processos, medidas interventivas mais eficazes podem ser desenvolvidas.

CONSIDERAÇÕES

FINAIS

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo principal desta tese foi avaliar a associação entre sintomas da fibromialgia (FM), estresse psicofisiológico, perfil glicêmico, aspectos da produção de força muscular e quedas em mulheres com FM. Para tanto três hipóteses principais foram testadas.

Hipóteses Estudo 1

O Estudo 1 desta tese apresentou três hipóteses: (a) o grupo FM apresentaria maior percepção e sintomas de estresse, bem como alterações nas concentrações dos hormônios adrenocorticotrófico e cortisol comparado com o grupo controle; (b) haveria relação significativa entre estresse psicofisiológico com sintomas dolorosos e tempo de diagnóstico da FM em mulheres com FM; (c) haveria associação entre as características e sintomas da FM e o estresse psicofisiológico (agudo e crônico).

A partir dos resultados obtidos neste estudo, observou-se que as mulheres com FM apresentaram maior percepção de estresse. Além disso, todas as participantes com FM apresentavam sintomas de estresse, os quais foram predominantemente psicológicos. Além disso, 63% das mulheres com FM apresentavam sintomas depressivos e 90% relataram que o estresse ou indicadores do estresse foram os fatores desencadeadores dos sintomas da FM, o que demonstra que o estresse parece ter papel importante nos sintomas da fibromialgia. Quanto às respostas fisiológicas do estresse, somente o cortisol salivar apresentou diferenças entre os grupos, a qual foi menor no grupo FM, o que indica uma possível exaustão do sistema de respostas fisiológicas ao estresse. Aceitando, dessa forma, parcialmente a primeira hipótese do Estudo 1.

A percepção de estresse foi diretamente relacionada aos sintomas depressivos, os quais foram correlacionados negativamente com a classificação econômica e positivamente com a intensidade dolorosa. Além disso, quanto menor a concentração de cortisol, menor foi o limiar de dor, o que indica que o estresse pode levar a menor

tolerância aos sintomas de dor. Tais resultados confirmaram parcialmente a segunda hipótese deste estudo.

Observou-se, também, que a intensidade da dor aumentou em 2 vezes a chance de se relatar sintomas de estresse. Além disso, ter maior percepção de estresse ampliou em 1,4 vezes a chance de apresentar os sintomas da FM. Menor concentração de cortisol no cabelo e de cortisol plasmático explicaram 30% da presença dos sintomas da FM. Dentre as mulheres com FM, o impacto da FM na qualidade de vida, a atividade física e o índice de massa corporal foram os preditores da percepção de estresse, o que sugere que fatores estressores podem influenciar no desencadeamento da FM, bem como a dor crônica pode ativar o sistema de resposta ao estresse continuamente e aumentar a percepção dos sintomas. Portanto, a terceira hipótese do Estudo 1 foi aceita.

Hipóteses Estudo 2

O Estudo 2 apresentou três hipóteses principais. A primeira pressupunha que as mulheres com FM exibiriam maiores concentração da glicose e hemoglobina glicolisada e apresentariam resistência e sensibilidade insulínica comparadas ao grupo controle. A segunda hipótese foi de que o grupo FM apresentaria maior frequência de indivíduos com resistência insulínica e comprometimento da glicose em mulheres com e sem FM. A terceira hipótese deste estudo foi que o estresse psicofisiológico estaria relacionado com alterações no perfil glicêmico.

De fato, no Estudo 2, as mulheres com FM apresentaram maior resistência e sensibilidade à insulina quando comparadas ao grupo controle, independente da circunferência abdominal e índice de massa corporal, o que demonstra que os sintomas da FM podem ter alguma influência na presença de resistência e sensibilidade à insulina. No entanto, as concentrações de glicose e hemoglobina glicolisada não diferiram entre os grupos. Tais resultados, devem ser considerados, visto que a resistência à insulina é o primeiro estágio para o excesso de glicose plasmática nos

indivíduos, o que torna relevante o acompanhamento dos mesmos. Dessa forma, a primeira hipótese foi aceita parcialmente.

Além disso, apesar de 39% das mulheres com FM apresentarem resistência insulínica, estas não diferiram quando comparada ao grupo controle (23%). A proporção de participantes com sensibilidade insulínica também foi similar entre os grupos, o que leva a rejeição da segunda hipótese do Estudo 2. Tais resultados podem ser devido ao tamanho da amostra relativamente pequeno, e dessa forma diferenças não foram observadas.

Quando analisada a relação entre estresse psicofisiológico, perfil glicêmico, constatou-se que dentre os fatores psicológicos, tanto a insulina, como a resistência e sensibilidade insulínica, foram associadas negativamente com os sintomas depressivos, mas não especificamente com a percepção de estresse ou outros marcadores das respostas fisiológicas do estresse. Considerando que os sintomas depressivos podem ser a expressão da persistência do estresse, por longo prazo, e assim pode ter contribuído para resistência insulínica nesta população. Dessa forma, a terceira hipótese do Estudo 2 foi parcialmente aceita.

Hipóteses Estudo 3

O Estudo 3 apresentou cinco hipóteses: (a) o grupo FM apresentaria menor capacidade funcional e maior grau de cinesiofobia quando comparado ao grupo controle; (b) exibiriam detrimento na produção de torque muscular (pico e taxa de desenvolvimento e torque) com falha na ativação voluntária da musculatura e elevada coativação do músculo antagonista durante a contração voluntária máxima do que o grupo controle; (c) as mulheres com FM relatariam maior número de quedas, nos seis meses anteriores ao estudo, quando comparadas às mulheres sem FM e as principais razões destas quedas seriam tropeço, perda de equilíbrio e escorregão; (d) perfil glicêmico elevado teria associação com diminuída funcionalidade e redução na produção de torque muscular, falha na ativação voluntária do músculo esquelético e

coativação da musculatura antagonista; (e) tais características estariam associadas às quedas em mulheres com FM.

Os resultados do Estudo 3 apontam que o grupo FM apresentou funcionalidade diminuída e maior cinesiofobia quando comparado ao grupo controle, o que implica que a fibromialgia pode afetar características físicas, funcionais, emocionais e sociais do indivíduo. Além disso, as mulheres com FM exibiram déficit no desempenho do teste de levantar e sentar em 30 segundos. Observou-se também que o grupo FM relatou maior esforço ao realizar o teste de caminhada de seis minutos do que o grupo controle, com aumento na frequência cardíaca e maior intensidade de dor antes e depois do teste, bem como maior intensidade de dor após todos os testes funcionais, o que denota uma maior demanda física para a realização dos testes e que tais fatores podem limitar o desempenho de testes de aptidão física. Logo, a primeira hipótese do estudo foi aceita.

O grupo FM também exibiu menor pico e taxa de desenvolvimento de torque dos plantiflexores, e menor taxa de desenvolvimento de torque dos dorsiflexores quando comparado ao grupo controle. Além de apresentar maior falha na ativação voluntária do músculo tibial anterior e maior coativação do músculo antagonista durante o movimento da dorsiflexão do tornozelo. Tais resultados podem explicar as perdas na capacidade de produzir elevados torque necessários para restabelecer o equilíbrio durante a queda. Assim, a segunda hipótese do estudo foi aceita.

Sessenta e dois por cento das mulheres com FM relataram, ao menos, uma queda nos seis meses anteriores ao dia da avaliação. Dentre os motivos das quedas, observou-se que mais da metade foi oriunda de tropeços e 30% devido a perdas súbitas de controle articular. A maioria das participantes estava caminhando no momento das quedas e 37% subindo/descendo escadas ou degraus. Além disso, 29% ocorreu dentro de casa, 25% foram ao redor de casa e aproximadamente metade das quedas foram fora dos domínios da residência das participantes, o que pode indicar que o ambiente desconhecido é fator relevante nos riscos de quedas. Assim, a terceira hipótese do Estudo 3 foi aceita.

Ao verificar a relação entre o perfil glicêmico com funcionalidade e produção de torque muscular, observou-se, a resistência insulínica respondeu a 36% da variância do

teste de levantar e sentar em 30 segundos. A hemoglobina glicolisada explicou 21% da variância da taxa de ativação voluntária do músculo, o que indica que a resistência insulínica está associada com baixo desempenho físico e o excesso de hemoglobina glicolisada pode trazer modificações contráteis do músculo com o recrutamento inadequado das unidades motoras. Logo, a quarta hipótese do estudo foi parcialmente aceita.

Dentre os fatores relacionados às quedas, constatou-se que o número de quedas foi relacionado à menor concentração de cortisol salivar. A resistência insulínica aumentou em 1,8 vezes a chance de quedas. A coativação do músculo gastrocnêmio durante dorsiflexão aumentou em 1,6 vezes a chance de cair. A produção de torque reduzida dos plantiflexores e dos dorsiflexores do tornozelo explicaram, 80% da chance de queda entre as mulheres com FM. Especificamente, o tropeço foi explicado em 30% pelo menor tempo de diagnósticos da FM, bem como elevada concentração de hemoglobina glicolisada aumentou em 8,4 vezes a chance de tropeçar e cair, baixo desempenho no teste de equilíbrio e agilidade ampliou em 4,9 vezes a probabilidade de cair a partir de um tropeço e maior coativação do músculo tibial anterior durante plantiflexão do tornozelo elevou em 1,1 vezes a chance de um tropeço levar a queda, o que demonstra que há um grande número de fatores associados às quedas em mulheres com FM, e complexo conjunto de sintomas e características que a FM pode desencadear. Assim, a quinta hipótese deste estudo foi aceita.

Hipótese Central da tese

A hipótese central desta tese foi que as características e os sintomas da FM estariam associados ao estresse psicofisiológico, os quais seriam relacionados com a elevada concentração da glicose e hemoglobina glicolisada, bem como com a resistência insulínica. Estas alterações no perfil glicêmico estariam associadas à baixa funcionalidade, reduções na produção de torque muscular, falha na ativação voluntária

do músculo esquelético e coativação da musculatura antagonista. Tais características poderiam levar a um maior número de quedas em indivíduos com FM.

A partir do desenvolvimento dos três estudos desta tese, notou-se que as mulheres com FM apresentavam maior estresse psicofisiológico, resistência insulínica, menor funcionalidade, reduções na produção de torque muscular e maior número de quedas, sendo os tropeços as principais razões para as quedas.

Pode-se, portanto, afirmar que a hipótese central desta tese foi parcialmente aceita, pois o estresse psicofisiológico parece ter tido papel importante no desencadeamento dos sintomas de FM, estando relacionado às características da FM. A presença de resistência insulínica foi diretamente associada aos sintomas depressivos, mas não especificamente com o estresse psicofisiológico. A baixa funcionalidade e a reduzida produção de torque muscular puderam ser explicadas parcialmente pela resistência insulínica (36%) e pela hemoglobina glicolisada elevada (21%), respectivamente. O maior número de quedas foi relacionado à menor concentração de cortisol salivar, bem como foi associado à presença de resistência insulínica, à maior coativação do músculo gastrocnêmio durante a dorsiflexão e à produção de torque reduzida dos plantiflexores e dorsiflexores. Particularmente, o tropeço foi explicado pelo menor tempo de diagnóstico da FM, elevada concentração de hemoglobina glicolisada, baixo desempenho no testes de equilíbrio/agilidade e maior coativação do músculo tibial anterior durante plantiflexão do tornozelo.

A partir deste contexto, o presente estudo conclui que a FM pode sofrer influências do estresse, assim como a presença de estresse psicofisiológico pode explicar parcialmente o fato de as mulheres com FM apresentarem resistência insulínica. Além disso, a resistência à insulina e o excesso de hemoglobina glicolisada explicaram parcialmente a baixa funcionalidade e a reduzida produção de torque muscular. Finalmente, as quedas foram relacionados diretamente às respostas fisiológicas do estresse, presença de resistência insulínica e menor produção de torque muscular. O entendimento destes processos, possibilitou maior esclarecimento sobre os fatores que afetam negativamente as atividades cotidianas de indivíduos com FM e,

dessa forma, pode viabilizar diagnósticos mais objetivos e precisos para o estabelecimento de medidas interventivas mais eficazes para esta população.

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas como: (a) a amostra relativamente pequena, o que pode ter influenciado em alguns achados do presente estudo. No entanto, a partir do cálculo amostral foi observado que o número de sujeitos em cada grupo bastaria para se observar diferenças entre os grupos; (b) Por se tratar de um estudo transversal, não há a possibilidade de inferências de causa e efeito. Entretanto, traz indícios e sugestões para futuros estudos na área; (c) os grupos não foram controlados a partir de dados sobre a menstruação e hormônios sexuais femininos, o quais podem ter interferido nas análises dos estudos, pois os grupos foram compostos por mulheres entre 26 e 52 anos de idade; (d) análises do perfil metabólico não foram realizadas, as quais podem estar alteradas em decorrência do estresse e ser uma das explicações de certas alterações no perfil glicêmico; (e) os dados sobre quedas foram o autorrelato dos seis meses anteriores ao estudo, tais achados devem ser olhados com cautela, visto que indivíduos com comprometimento da memória, como na FM, podem sub ou superestimar o número de quedas.

Futuros estudos prospectivos e com amostras maiores são necessários para melhor compreensão do papel do estresse na patofisiologia da FM, além do melhor entendimento sobre a presença da resistência insulínica, em longo prazo, nesta população. Além disso, a partir dos resultados obtidos sobre quedas na FM, sugere-se estudos com perturbação externa como tropeço induzido, experimentalmente controlado, para maior esclarecimento sobre este aspecto na FM.

REFERÊNCIAS

AAGAARD, P.; SUETTA, C.; CASEROTTI, P.; MAGNUSSON, S. P.; KJÆR, M. Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: Strength training as a countermeasure. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**. v. 20, n. 1, p. 49-64, 2010.

ABLIN, J.; NEUMANN, L.; BUSKILA, D. Pathogenesis of fibromyalgia e a review. **Joint Bone Spine** v. 75, p. 273-279., 2008.

ACSM. **American College of Sports Medicine's Guidelines for Exercise Testing and Prescription**. Philadelphia 2013.

ADA. Standards of medical care in diabetes--2014. **Diabetes Care**. v. 37 Suppl 1, p. S14-80, Jan 2014.

ADLER, G. K.; GEENEN, R. Hypothalamic-pituitary-adrenal and autonomic nervous system functioning in fibromyalgia. **Rheumatic Disease Clinics of North America**. v. 31, n. 1, p. 187-202, 2005.

ADLER, G. K.; KINSLEY, B. T.; HURWITZ, S.; MOSSEY, C. J.; GOLDENBERG, D. L. Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. **American Journal of Medicine**. v. 106, n. 5, p. 534-543, 1999.

AGUGLIA, A.; SALVI, V.; MAINA, G.; ROSSETTO, I.; AGUGLIA, E. Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: Comorbidity and clinical correlates. **Journal of Affective Disorders**. v. 128, n. 3, p. 262-266, 2011.

ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. **Lancet**. v. 366, n. 9491, p. 1059-62, Sep 24-30 2005.

ALMEIDA, S.; RIDDELL, M. C.; CAFARELLI, E. Slower conduction velocity and motor unit discharge frequency are associated with muscle fatigue during isometric exercise in type 1 diabetes mellitus. **Muscle and Nerve**. v. 37, n. 2, p. 231-240, 2008.

ANDERSEN, H.; SCHMITZ, O.; NIELSEN, S. Decreased isometric muscle strength after acute hyperglycaemia in Type 1 diabetic patients. **Diabet Med**. v. 22, n. 10, p. 1401-7, 2005.

ANDERSSON, I.; LEDEN, I. Comment on: Glucose regulation and chronic pain at multiple sites. **Rheumatology**. v. 48, n. 3, p. 324, 2009.

ANDREASSEN, C. S.; JAKOBSEN, J.; FLYVBJERG, A.; ANDERSEN, H. Expression of neurotrophic factors in diabetic muscle-relation to neuropathy and muscle strength. **Brain**. v. 132, n. 10, p. 2724-2733, 2009.

ANDREWS, R. C.; WALKER, B. R. Glucocorticoids and insulin resistance: Old hormones, new targets. **Clinical Science**. v. 96, n. 5, p. 513-523, 1999.

ARNOLD, L. M.; FAN, J.; RUSSELL, I. J.; YUNUS, M. B.; KHAN, M. A.; KUSHNER, I.; IYENGAR, S. K. The fibromyalgia family study: A genome-wide linkage scan study. **Arthritis and Rheumatism**. v. 65, n. 4, p. 1122-1128, 2013.

ARNSON, Y.; AMITAL, D.; FOSTICK, L.; SILBERMAN, A.; POLLIACK, M. L.; ZOHAR, J.; RUBINOW, A.; AMITAL, H. Physical activity protects male patients with post-traumatic stress disorder from developing severe fibromyalgia. **Clinical and Experimental Rheumatology**. v. 25, n. 4, p. 529-533, 2007.

ASCASO, J. F.; PARDO, S.; REAL, J. T.; LORENTE, R. I.; PRIEGO, A.; CARMENA, R. Diagnosing Insulin Resistance by Simple Quantitative Methods in Subjects with Normal Glucose Metabolism. **Diabetes Care**. v. 26, n. 12, p. 3320-3325, 2003.

ASHBURN, A.; STACK, E.; BALLINGER, C.; FAZAKARLEY, L.; FITTON, C. The circumstances of falls among people with Parkinson's disease and the use of Falls Diaries to facilitate reporting. **Disability and Rehabilitation**. v. 30, n. 16, p. 1205-1212, 2008.

AUVINET, B.; BILECKOT, R.; ALIX, A. S.; CHALEIL, D.; BARREY, E. Gait disorders in patients with fibromyalgia. **Joint Bone Spine**. v. 73, n. 5, p. 543-6, Oct 2006.

AZAB, N.; ABDEL-AZIZ, T.; AHMED, A.; EL-DEEN, I. M. Correlation of serum resistin level with insulin resistance and severity of retinopathy in type 2 diabetes mellitus. **Journal of Saudi Chemical Society**. 2012.

BAZZICHI, L.; DINI, M.; ROSSI, A.; CORBIANCO, S.; DE FEO, F.; GIACOMELLI, C.; ZIRAFÀ, C.; FERRARI, C.; ROSSI, B.; BOMBARDIERI, S. Muscle modifications in fibromyalgic patients revealed by surface electromyography (SEMG) analysis. **BMC Musculoskeletal Disorders** v. 10, n. 36, p. 1-7, 2009.

BECK, A. T.; WARD, C. H.; MENDELSON, M.; MOCK, J.; ERBAUGH, J. An inventory for measuring depression. **Archives of general psychiatry**. v. 4, p. 561-571, 1961.

BECKER, R. M.; DA SILVA, V. K.; MACHADO, F. D. S.; DOS SANTOS, A. F.; MEIRELES, D. C.; MERGENER, M.; DOS SANTOS, G. A.; DE ANDRADE, F. M. Interação entre qualidade do meio ambiente, estresse e a variação do gene APOE na determinação da suscetibilidade à fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 50, n. 6, p. 617-624, 2010.

BENGTSSON, A.; HENRIKSSON, K. G.; LARSSON, J. Reduced high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. **Arthritis & Rheumatism**. v. 29, p. 817-821, 1986.

BENNETT, P. N.; BREUGELMANS, L.; CHAN, D.; CALO, M.; OCKERBY, C. A combined strength and balance exercise program to decrease falls risk in dialysis patients: A feasibility study. **Journal of Exercise Physiology Online**. v. 15, n. 4, p. 26-39, 2012.

BENNETT, R. M.; JONES, J.; TURK, D. C.; RUSSELL, I. J.; MATALLANA, L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. **BMC Musculoskeletal Disorders**. v. 8, n. 27, p. 1-11, 2007.

BENTO, P. C. B.; PEREIRA, G.; UGRINOWITSCH, C.; RODACKI, A. L. F. Peak torque and rate of torque development in elderly with and without fall history. **Clinical Biomechanics**. v. 25, n. 5, p. 450-454, 2010.

BERBER, J. S. S.; KUPEK, E.; BERBER, S. C. Prevalence of depression and its relationship with quality of life in patients with fibromyalgia syndrome. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 45, n. 2, p. 47-54, 2005.

BERGER, A.; DUKES, E.; MARTIN, S.; EDELSBERG, J.; OSTER, G. Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. **International Journal of Clinical Practice**. v. 61, n. 9, p. 1498-1508, 2007.

BILLOT, M.; SIMONEAU, E.; VAN HOECKE, J.; MARTIN, A. Coactivation at the ankle joint is not sufficient to estimate agonist and antagonist mechanical contribution. **Muscle and Nerve**. v. 41, n. 4, p. 511-518, 2010.

BLIDDAL, H.; DANNESKIOLD-SAMSØE, B. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. **Best Practice and Research: Clinical Rheumatology**. v. 21, n. 3, p. 391-402, 2007.

BORMAN, P.; CELIKER, R.; HASCELIK, Z. Muscle performance in fibromyalgia syndrome. **Rheumatology International** v. 19, p. 27-30, 1999.

BÖRSBO, B.; PEOLSSON, M.; GERDLE, B. The complex interplay between pain intensity, depression, anxiety and catastrophising with respect to quality of life and disability. **Disability and Rehabilitation**. v. 31, n. 19, p. 1605-1613, 2009.

BOSCARINO, J. A. Posttraumatic stress disorder, exposure to combat, and lower plasma cortisol among Vietnam veterans: Findings and clinical implications. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**. v. 64, n. 1, p. 191-201, 1996.

BOTTER, A.; OPRANDI, G.; LANFRANCO, F.; ALLASIA, S.; MAFFIULETTI, N. A.; MINETTO, M. A. Atlas of the muscle motor points for the lower limb: Implications for electrical stimulation procedures and electrode positioning. **European Journal of Applied Physiology**. v. 111, n. 10, p. 2461-2471, 2011.

BRANCO, J. C.; BANNWARTH, B.; FAILDE, I.; CARBONELL, A.; BLOTMAN, F.; SPAETH, M.; SARAIVA, F.; NACCI, F.; THOMAS, T.; CAUBÈRE, J.-P.; LAY, K. L.; TAIEB, C.; BROWN, G. K.; MATUCCI-CERINIC, M. Prevalence of fibromyalgia: A survey in five European countries. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**. v. 39, n. 7, p. 448-453, 2009.

BREDA, C. A.; RODACKI, A. L. F.; LEITE, N.; HOMANN, D.; GOES, S. M.; STEFANELLO, J. M. F. Physical activity level and physical performance in the 6-minute walk test in women with fibromyalgia. **Nível de atividade física e desempenho físico no teste de caminhada de 6 minutos em mulheres com fibromialgia**. v. 53, n. 3, p. 276-281, 2013.

BREKKE, M.; HJORTDAHL, P.; KVIEN, T. K. Severity of musculoskeletal pain: Relations to socioeconomic inequality. **Social Science and Medicine**. v. 54, n. 2, p. 221-228, 2002.

BRIL, V.; WERB, M. R.; GREENE, D. A.; SIMA, A. A. Single-fiber electromyography in diabetic peripheral polyneuropathy. **Muscle & Nerve**. v. 19, n. 1, p. 2-9, Jan 1996.

BRUCE, B.; FRIES, J. F. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). **Clinical and Experimental Rheumatology**. v. 23, n. 5 SUPPL. 39, p. S14-S18, 2005.

BURCKHARDT, C. S.; CLARK, S. R.; BENNETT, R. M. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. **Journal of Rheumatology**. v. 18, n. 5, p. 728-733, 1991.

BURCKHARDT, C. S.; JONES, K. D. Adult measures of pain: The McGill Pain Questionnaire (MPQ), Rheumatoid Arthritis Pain Scale (RAPS), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Verbal Descriptive Scale (VDS), Visual Analog Scale (VAS), and West Haven-Yale Multidisciplinary Pain Inventory (WHYMPI). **Arthritis Care & Research**. v. 49, n. S5, p. S96-S104, 2003.

BUSCH, A.; SCHACHTER, C. L.; PELOSO, P. M.; BOMBARDIER, C. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. **Cochrane database of systematic reviews (Online)**. n. 3, 2002.

BUSCH, A. J.; BARBER, K. A. R.; OVEREND, T. J.; PELOSO, P. M. J.; SCHACHTER, C. L. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. n. 4, 2007.

CALIS, M.; GOKCE, C.; ATES, F.; ULKER, S.; IZGI, H. B.; DEMIR, H.; KIRNAP, M.; SOFUOGLU, S.; DURAK, A. C.; TUTUS, A.; KELESTIMUR, F. Investigation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPA) by 1 microg ACTH test and metyrapone test in patients with primary fibromyalgia syndrome. **J Endocrinol Invest.** v. 27, n. 1, p. 42-6, 2004.

CARBONELL-BAEZA, A.; APARICIO, V. A.; SJÖSTRÖM, M.; RUIZ, J. R.; DELGADO-FERNÁNDEZ, M. Pain and functional capacity in female fibromyalgia patients. **Pain Medicine.** v. 12, n. 11, p. 1667-1675, 2011.

CARBONELL-BAEZA, A.; RUIZ, J. R.; APARICIO, V. A.; ORTEGA, F. B.; DELGADO-FERNÁNDEZ, M. The 6-Minute walk test in female fibromyalgia patients: Relationship with tenderness, symptomatology, quality of life, and coping strategies. **Pain Management Nursing.** v. 14, n. 4, p. 193-199, 2013.

CARLSSON, A. M. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. **Pain.** v. 16, n. 1, p. 87-101, 1983.

CARMONA, L.; BALLINA, J.; GABRIEL, R.; LAFFON, A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. . **Annals of the Rheumatic Diseases** v. 60, p. 1040-1045, 2001.

CATLEY, D.; KAELL, A. T.; KIRSCHBAUM, C.; STONE, A. A. A naturalistic evaluation of cortisol secretion in persons with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. **Arthritis Care and Research.** v. 13, n. 1, p. 51-61, 2000.

CAVALCANTE, A. B.; SAUER, J. F.; CHALOT, S. D.; ASSUMPÇÃO, A.; LAGE, L. V.; MATSUTANI, L. A.; MARQUES, A. P. A Prevalência de Fibromialgia: uma Revisão de Literatura. **Revista Brasileira de Reumatologia** v. 46, n. 1, p. 40-48, 2006.

CHAPMAN, C. R.; TUCKETT, R. P.; SONG, C. W. Pain and Stress in a Systems Perspective: Reciprocal Neural, Endocrine, and Immune Interactions. **Journal of Pain.** v. 9, n. 2, p. 122-145, 2008.

CHROUSOS, G. P. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: Neuro-endocrine and target tissue-related causes. **International Journal of Obesity.** v. 24, n. SUPPL. 2, p. S50-S55, 2000.

CHROUSOS, G. P.; GOLD, P. W. The concepts of stress and stress system disorders: Overview of physical and behavioral homeostasis. **Journal of the American Medical Association.** v. 267, n. 9, p. 1244-1252, 1992.

CLAUW, D. J. Fibromyalgia: An Overview. **American Journal of Medicine.** v. 122, n. 12 SUPPL., p. S3-S13, 2009.

CLAUW, D. J.; CROFFORD, L. J. Chronic widespread pain and fibromyalgia: What we know, and what we need to know. . **Best Practice & Research: Clinical Rheumatology** v. 17, p. 685–701, 2003.

COHEN, S.; KAMARCK, T.; MERMELSTEIN, R. A global measure of perceived stress. **Journal of Health and Social Behavior**. v. 24, n. 4, p. 385-396, 1983.

COHEN, S.; KAPLAN, J. R.; CUNNICK, J. E.; MANUCK, S. B.; RABIN, B. S. Chronic social stress, affiliation and cellular immune response in nonhuman primates. **Psychological Science**. v. 3, p. 301-304, 1992.

CONE, E. J. Mechanisms of drug incorporation into hair. **Therapeutic Drug Monitoring**. v. 18, n. 4, p. 438-443, 1996.

CROFFORD, L. J. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of rheumatic diseases. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**. v. 31, n. 1, p. 1-13, 2002.

CROFFORD, L. J.; PILLEMER, S. R.; KALOGERAS, K. T.; CASH, J. M.; MICHELSON, D.; KLING, M. A.; STERNBERG, E. M.; GOLD, P. W.; CHROUSOS, G. P.; WILDER, R. L. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. **Arthritis and Rheumatism**. v. 37, n. 11, p. 1583-1592, 1994.

CROFFORD, L. J.; YOUNG, E. A.; ENGLEBERG, N. C.; KORSZUN, A.; BRUCKSCH, C. B.; MCCLURE, L. A.; BROWN, M. B.; DEMITRACK, M. A. Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome. **Brain Behav Immun**. v. 18, n. 4, p. 314-25, 2004.

DA COSTA, D.; DOBKIN, P. L.; FITZCHARLES, M. A.; FORTIN, P. R.; BEAULIEU, A.; ZUMMER, M. Determinants of health status in fibromyalgia: A comparative study with systemic lupus erythematosus. . **Journal of Rheumatology**. v. 27, p. 65-72, 2000.

DAVIES, M.; BROPHY, S.; WILLIAMS, R.; TAYLOR, A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. **Diabetes Care**. v. 29, n. 7, p. 1518-1522, 2006.

DEMOTT, T. K.; RICHARDSON, J. K.; THIES, S. B.; ASHTON-MILLER, J. A. Falls and gait characteristics among older persons with peripheral neuropathy. **American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation**. v. 86, n. 2, p. 125-132, 2007.

DIATCHENKO, L.; NACKLEY, A. G.; SLADE, G. D.; FILLINGIM, R. B.; MAIXNER, W. Idiopathic pain disorders--pathways of vulnerability. **Pain**. v. 123, n. 3, p. 226-30, 2006.

DIERICK, F.; DETREMBLEUR, C.; TRINTIGNAC, G.; MASQUELIER, E. Nature of passive musculoarticular stiffness increase of ankle in female subjects with fibromyalgia

syndrome. **European Journal of Applied Physiology**. v. 111, n. 9, p. 2163-2171, Sep 2011.

DOWLATI, Y.; HERRMANN, N.; SWARDFAGER, W. L.; REIM, E. K.; LANCTÔT, K. L. Efficacy and tolerability of antidepressants for treatment of depression in coronary artery disease: A meta-analysis. **Canadian Journal of Psychiatry**. v. 55, n. 2, p. 91-99, 2010.

DOWNIE, W. W.; LEATHAM, P. A.; RHIND, V. M. Studies with pain rating scales. **Annals of the Rheumatic Diseases**. v. 37, n. 4, p. 378-381, 1978.

DURHEIM, M. T.; SLENTZ, C. A.; BATEMAN, L. A.; MABE, S. K.; KRAUS, W. E. Relationships between exercise-induced reductions in thigh intermuscular adipose tissue, changes in lipoprotein particle size, and visceral adiposity. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**. v. 295, n. 2, p. E407-E412, 2008.

FAVA, A.; PLASTINO, M.; CRISTIANO, D.; SPANÒ, A.; CRISTOFARO, S.; OPIPARI, C.; CHILLÀ, A.; CASALINUOVO, F.; COLICA, C.; DE BARTOLO, M.; PIRRITANO, D.; BOSCO, D. Insulin resistance possible risk factor for cognitive impairment in fibromyalgic patients. **Metabolic Brain Disease**. v. 28, n. 4, p. 619-627, 2013.

FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C.; FALLA, D.; ARENDT-NIELSEN, L.; FARINA, D. Cervical muscle co-activation in isometric contractions is enhanced in chronic tension-type headache patients. **Cephalgia**. v. 28, n. 7, p. 744-751, 2008.

FERRAZ, M. B.; OLIVEIRA, L. M.; ARAUJO, P. M. P.; ATRA, E.; TUGWELL, P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the Health Assessment Questionnaire. **Journal of Rheumatology**. v. 17, n. 6, p. 813-817, 1990.

FERRUCCI, L.; PENNINX, B. W.; VOLPATO, S.; HARRIS, T. B.; BANDEEN-ROCHE, K.; BALFOUR, J.; LEVEILLE, S. G.; FRIED, L. P.; MD, J. M. Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. **Journal of the American Geriatrics Society**. v. 50, n. 12, p. 1947-54, Dec 2002.

FIETTA, P.; MANGANELLI, P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. **Acta bio-medica : Atenei Parmensis**. v. 78, n. 2, p. 88-95, 2007.

FLEGAL, K. M.; CARROLL, M. D.; OGDEN, C. L.; CURTIN, L. R. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. **JAMA - Journal of the American Medical Association**. v. 303, n. 3, p. 235-241, 2010.

FORRESTER, B. J.; PETROFSKY, J. S. Effect of electrode size, shape, and placement during electrical stimulation. **Journal of Applied Research**. v. 4, n. 2, p. 346-354, 2004.

FRANCISCUS, A. An Overview of Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C. **HCSP**. v. 6.2, n. 1-6, p. 6, 2013.

FRIES, E.; HESSE, J.; HELLHAMMER, J.; HELLHAMMER, D. H. A new view on hypocortisolism. **Psychoneuroendocrinology**. v. 30, n. 10, p. 1010-6, 2005.

FUKUNAGA, T.; ROY, R. R.; SHELLOCK, F. G.; HODGSON, J. A.; EDGERTON, V. R. Specific tension of human plantar flexors and dorsiflexors. **Journal of Applied Physiology**. v. 80, n. 1, p. 158-165, 1996.

GANDEVIA, S. C.; ALLEN, G. M.; BUTLER, J. E.; TAYLOR, J. L. Supraspinal factors in human muscle fatigue: Evidence for suboptimal output from the motor cortex. **Journal of Physiology**. v. 490, n. 2, p. 529-536, 1996.

GAYOSO-DIZ, P.; OTERO-GONZÁLEZ, A.; RODRIGUEZ-ALVAREZ, M. X.; GUDE, F.; GARCÍA, F.; DE FRANCISCO, A.; QUINTELA, A. G. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: Effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. **BMC Endocrine Disorders**. v. 13, 2013.

GEENEN, R.; JACOBS, J. W. G.; BIJLSMA, J. W. J. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. **Rheumatic Disease Clinics of North America**. v. 28, n. 2, p. 389-404, 2002.

GEERSE, G. J.; VAN GURP, L. C. A.; WIEGANT, V. M.; STAM, R. Individual reactivity to the open-field predicts the expression of stress-induced behavioural and somatic pain sensitisation. **Behavioural Brain Research**. v. 174, n. 1, p. 112-118, 2006.

GEHLSSEN, G. M.; WHALEY, M. H. Falls in the elderly: Part II, Balance, strength, and flexibility. **Arch Phys Med Rehabil**. v. 71, n. 10, p. 739-41, Sep 1990.

GLASS, D. J. Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. **Nature Cell Biology**. v. 5, n. 2, p. 87-90, 2003.

GLASS, J. M.; LYDEN, A. K.; PETZKE, F.; STEIN, P.; WHALEN, G.; AMBROSE, K.; CHROUSOS, G.; CLAUW, D. J. The effect of brief exercise cessation on pain, fatigue, and mood symptom development in healthy, fit individuals. **Journal of Psychosomatic Research**. v. 57, n. 4, p. 391-398, 2004.

GOES, S. M.; BENTO, P. C. B.; STEFANELLO, J. M. F.; TASSA, K. O. M. E.; HOMANN, D.; LEITE, N.; RODACKI, A. L. F. Muscle and functional parameters of mid-age women with fibromyalgia and healthy elderly. **Journal of Exercise Physiology Online**. v. 16, n. 3, p. 20-29, 2013.

GOES, S. M.; LEITE, N.; SHAY, B. L.; HOMANN, D.; STEFANELLO, J. M.; RODACKI, A. L. Functional capacity, muscle strength and falls in women with fibromyalgia. **Clin Biomech (Bristol, Avon)**. Jan 7 2012.

GOH, S. Y.; COOPER, M. E. The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. v. 93, n. 4, p. 1143-1152, 2008.

GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. Validation of a portuguese version of the beck depression inventory and the state-trait anxiety inventory in Brazilian subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 29, n. 4, p. 453-457, 1996.

_____. **Inventário de Depressão de Beck – propriedades psicométricas da versão em português**. São Paulo: Lemos Editorial, 2000.

GORMSEN, L.; ROSENBERG, R.; BACH, F. W.; JENSEN, T. S. Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. **European Journal of Pain**. v. 14, n. 2, p. 127.e1-127.e8, 2010.

GOWANS, S. E.; DEHUECK, A. Effectiveness of exercise in management of fibromyalgia. **Current Opinion in Rheumatology**. v. 16, p. 138-142, 2004.

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

GRAVEN-NIELSEN, T.; LUND, H.; ARENDT-NIELSEN, L.; DANNESKIOLD-SAMSØE, B.; BLIDDAL, H. Inhibition of maximal voluntary contraction force by experimental muscle pain: A centrally mediated mechanism. **Muscle and Nerve**. v. 26, n. 5, p. 708-712, 2002.

GRAVEN-NIELSEN, T.; SVENSSON, P.; ARENDT-NIELSEN, L. Effects of experimental muscle pain on muscle activity and co-ordination during static and dynamic motor function. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**. v. 105, n. 2, p. 156-64, 1997.

GREISEN, J.; JUHL, C. B.; GROFTE, T.; VILSTRUP, H.; JENSEN, T. S.; SCHMITZ, O. Acute pain induces insulin resistance in humans. **Anesthesiology**. v. 95, n. 3, p. 578-84, Sep 2001.

GRIEP, E. N.; BOERSMA, J. W.; DE KLOET, E. R. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. **Journal of Rheumatology**. v. 20, n. 3, p. 469-474, 1993.

GRIEP, E. N.; BOERSMA, J. W.; LENTJES, E. G. W. M.; A PRINS, A. P.; VAN DER KORST, J. K.; DE KLOET, E. R. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in

patients with fibromyalgia and low back pain. **Journal of Rheumatology**. v. 25, n. 7, p. 1374-1381, 1998.

INSTITUTION. GROUP, T. D. C. A. C. T. R. **The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.**, p.977-86. 1993. (0028-4793 (Print))

0028-4793 (Linking))

GUR, A.; CEVIK, R.; NAS, K.; COLPAN, L.; SARAC, S. Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular-phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depressive symptoms on these hormones. **Arthritis Research & Therapy**. v. 6, n. 3, p. R232-238, 2004a.

GUR, A.; CEVIK, R.; SARAC, A. J.; COLPAN, L.; EM, S. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. **Annals of the Rheumatic Diseases**. v. 63, n. 11, p. 1504-6, 2004b.

GÜR, H.; ÇAKIN, N. Muscle mass, isokinetic torque, and functional capacity in women with osteoarthritis of the knee. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**. v. 84, n. 10, p. 1534-1541, 2003.

HÄKKINEN, K.; ALEN, M.; KALLINEN, M.; IZQUIERDO, M.; JOKELAINEN, K.; LASSILA, H.; MÄLKIÄ, E.; KRAEMER, W. J.; NEWTON, R. U. Muscle CSA, force production, and activation of leg extensors during isometric and dynamic actions in middle-aged and elderly men and women. **Journal of Aging and Physical Activity**. v. 6, n. 3, p. 232-247, 1998.

HÄKKINEN, K.; PAKARINEN, A.; HANNONEN, P.; HÄKKINEN, A.; AIRAKSINEN, O.; VALKEINEN, H.; ALEN, M. Effects of strength training on muscle strength, cross-sectional area, maximal electromyographic activity, and serum hormones in premenopausal women with fibromyalgia. **Journal of Rheumatology**. v. 29, n. 6, p. 1287-1295, 2002.

HAMILTON, N. A.; KAROLY, P.; KITZMAN, H. Self-regulation and chronic pain: The role of emotion. **Cognitive Therapy and Research**. v. 28, n. 5, p. 559-576, 2004.

HAMMEN, C. **Stress and depression**. 1: 293-319 p. 2005.

HAMMEN, C.; KIM, E. Y.; EBERHART, N. K.; BRENNAN, P. A. Chronic and acute stress and the prediction of major depression in women. **Depression and Anxiety**. v. 26, n. 8, p. 718-723, 2009.

HAUN, M. V. A.; FERRAZ, M. B.; POLLAK, D. F. Validação dos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (1990) para classificação da fibromialgia, em uma população brasileira. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 39, n. 4, p. 222 - 230, 1999.

HEIM, C.; EHLERT, U.; HELLHAMMER, D. H. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. **Psychoneuroendocrinology**. v. 25, n. 1, p. 1-35, 2000.

HEIM, C.; NEWPORT, D. J.; BONSALL, R.; MILLER, A. H.; NEMEROFF, C. B. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. **American Journal of Psychiatry**. v. 158, n. 4, p. 575-581, 2001.

HENRIKSEN, M.; LUND, H.; CHRISTENSEN, R.; JESPERSEN, A.; DREYER, L.; BENNETT, R. M.; DANNESKIOLD-SAMSØE, B.; BLIDDAL, H. Relationships between the fibromyalgia impact questionnaire, tender point count, and muscle strength in female patients with fibromyalgia: A cohort study. **Arthritis Care and Research**. v. 61, n. 6, p. 732-739, 2009.

HENRIKSSON, K. G. The fibromyalgia syndrome: translating science into clinical practice. **Journal of Musculoskeletal Pain**. v. 17, n. 2, p. 189-194, 2009.

HEREDIA JIMENEZ, J. M.; APARICIO GARCIA-MOLINA, V. A.; PORRES FOULQUIE, J. M.; DELGADO FERNANDEZ, M.; SOTO HERMOSO, V. M. Spatial-temporal parameters of gait in women with fibromyalgia. **Clin Rheumatol**. v. 28, n. 5, p. 595-8, May 2009.

HOFF, O. M.; MIDTHJELL, K.; ZWART, J. A.; HAGEN, K. The association between diabetes mellitus, glucose, and chronic musculoskeletal complaints. Results from the Nord-Trøndelag health study. **BMC Musculoskeletal Disorders**. v. 9, 2008.

HOMANN, D.; STEFANELLO, J. M.; GOES, S. M.; LEITE, N. Impaired functional capacity and exacerbation of pain and exertion during the 6-minute walk test in women with fibromyalgia. **Revista Brasileira de Fisioterapia**. v. 15, n. 6, p. 474-80, Dec 2011.

HOMANN, D.; STEFANELLO, J. M. F.; GÓES, S. M.; BREDÁ, C. A.; PAIVA, E. S.; LEITE, N. Stress perception and depressive symptoms: Functionality and impact on the quality of life of women with fibromyalgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 52, n. 3, p. 319-330, 2012.

HOMANN, D.; STEFANELLO, J. M. F.; GOES, S. M.; BREDÁ, C. A. B.; PAIVA, E. S.; LEITE, N. **Percepção de estresse, sintomas depressivos, funcionalidade e impacto na qualidade de vida em mulheres com fibromialgia**. Revista Brasileira de Reumatologia prelo.

HORLINGS, C. G. C.; MUNNEKE, M.; BICKERSTAFFE, A.; LAVERMAN, L.; ALLUM, J. H. J.; PADBERG, G. W. A. M.; BLOEM, B. R.; VAN ENGELEN, B. G. M. Epidemiology and pathophysiology of falls in facioscapulohumeral disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**. v. 80, n. 12, p. 1357-1363, 2009.

HORTOBÁGYI, T.; SOLNIK, S.; GRUBER, A.; RIDER, P.; STEINWEG, K.; HELSETH, J.; DEVITA, P. Interaction between age and gait velocity in the amplitude and timing of antagonist muscle coactivation. **Gait and Posture**. v. 29, n. 4, p. 558-564, 2009.

HYLLIENMARK, L.; GOLSTER, H.; SAMUELSSON, U.; LUDVIGSSON, J. Nerve conduction defects are retarded by tight metabolic control in type I diabetes. **Muscle & Nerve**. v. 24, n. 2, p. 240-6, Feb 2001.

IMBE, H.; IWAI-LIAO, Y.; SENBA, E. Stress-induced hyperalgesia: Animal models and putative mechanisms. **Frontiers in Bioscience**. v. 11, n. SUPPL. 1, p. 2179-2192, 2006.

JACOBSEN, S.; WILDSCHIODTZ, G.; DANNESKIOLD-SAMSOE, B. Isokinetic and isometric muscle strength combined with transcutaneous electrical muscle stimulation in primary fibromyalgia syndrome. **Journal of Rheumatology**. v. 18, n. 9, p. 1390-1393, 1991.

JAMES, C.; BULLARD, K. M.; ROLKA, D. B.; GEISS, L. S.; WILLIAMS, D. E.; COWIE, C. C.; ALBRIGHT, A.; GREGG, E. W. Implications of alternative definitions of prediabetes for prevalence in U.S. adults. **Diabetes Care**. v. 34, n. 2, p. 387-391, 2011.

JENSEN, M. P.; TURNER, J. A.; ROMANO, J. M.; FISHER, L. D. Comparative reliability and validity of chronic pain intensity measures. **Pain**. v. 83, n. 2, p. 157-162, 1999.

JONES, C. J.; RUTLEDGE, D. N.; AQUINO, J. Predictors of physical performance and functional ability in people 50+ with and without fibromyalgia. **Journal of Aging and Physical Activity**. v. 18, n. 3, p. 353-368, 2010.

JONES, K. D.; HORAK, F. B.; WINTERS-STONE, K.; IRVINE, J. M.; BENNETT, R. M. Fibromyalgia is associated with impaired balance and falls. **Journal of Clinical Rheumatology**. v. 15, n. 1, p. 16-21, 2009.

KADETOFF, D.; KOSEK, E. Evidence of reduced sympatho-adrenal and hypothalamic-pituitary activity during static muscular work in patients with fibromyalgia. **Journal of Rehabilitation Medicine**. v. 42, n. 8, p. 765-72, Sep 2010.

KALYAN-RAMAN, U. P.; KALYAN-RAMAN, K.; YUNUS, M. B.; MASI, A. T. Muscle pathology in primary fibromyalgia syndrome: A light microscopic, histochemical and ultrastructural study. **Journal of Rheumatology**. v. 11, n. 6, p. 808-813, 1984.

KATO, K.; SULLIVAN, P. F.; EVENGÅRD, B.; PEDERSEN, N. L. Importance of genetic influences on chronic widespread pain. **Arthritis & Rheumatism**. v. 54, n. 5, p. 1682-1686, 2006.

KATTA, A.; KUNDLA, S.; KAKARLA, S. K.; WU, M.; FANNIN, J.; PATURI, S.; LIU, H.; ADDAGARLA, H. S.; BLOUGH, E. R. Impaired overload-induced hypertrophy is associated with diminished mTOR signaling in insulin-resistant skeletal muscle of the obese Zucker rat. **American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**. v. 299, n. 6, p. R1666-75, Dec 2010.

KATZ, A.; NAMBI, S. S.; MATHER, K.; BARON, A. D.; FOLLMANN, D. A.; SULLIVAN, G.; QUON, M. J. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. v. 85, n. 7, p. 2402-10, Jul 2000.

KEENAN, D. M.; ROELFSEMA, F.; VELDHUIS, J. D. Endogenous ACTH concentration-dependent drive of pulsatile cortisol secretion in the human. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**. v. 287, n. 4 50-4, p. E652-E661, 2004.

KENT-BRAUN, J. A. Noninvasive measures of central and peripheral activation in human muscle fatigue. **Muscle & nerve. Supplement**. v. 5, p. S98-101, 1997.

KENT-BRAUN, J. A.; LE BLANC, R. Quantitation of central activation failure during maximal voluntary contractions in humans. **Muscle and Nerve**. v. 19, n. 7, p. 861-869, 1996.

KERRIGAN, D. C.; LEE, L. W.; COLLINS, J. J.; RILEY, P. O.; LIPSITZ, L. A. Reduced hip extension during walking: Healthy elderly and fallers versus young adults. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**. v. 82, n. 1, p. 26-30, 2001.

KERRIGAN, D. C.; XENOPOULOS-ODDSSON, A.; SULLIVAN, M. J.; LELAS, J. J.; RILEY, P. O. Effect of a hip flexor - Stretching program on gait in the elderly. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**. v. 84, n. 1, p. 1-6, 2003.

KHAN, S. I.; MCNEIL, C. J.; GANDEVIA, S. C.; TAYLOR, J. L. Effect of experimental muscle pain on maximal voluntary activation of human biceps brachii muscle. **Journal of Applied Physiology**. v. 111, n. 3, p. 743-750, 2011.

KIM, C. H.; LUEDTKE, C. A.; VINCENT, A.; THOMPSON, J. M.; OH, T. H. Association of body mass index with symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia. **Arthritis Care and Research**. v. 64, n. 2, p. 222-228, 2012.

KIM, J. K.; WI, J. K.; YOUN, J. H. Plasma free fatty acids decrease insulin-stimulated skeletal muscle glucose uptake by suppressing glycolysis in conscious rats. **Diabetes**. v. 45, n. 4, p. 446-453, 1996.

KINGSLEY, J. D.; PANTON, L. B.; TOOLE, T.; SIRITHIENTHAD, P.; MATHIS, R.; MCMILLAN, V. The effects of a 12-week strength-training program on strength and functionality in women with fibromyalgia. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**. v. 86, n. 9, p. 1713-1721, 2005.

KLEIN, C. S.; BROOKS, D.; RICHARDSON, D.; MCILROY, W. E.; BAYLEY, M. T. Voluntary activation failure contributes more to plantar flexor weakness than antagonist coactivation and muscle atrophy in chronic stroke survivors. **Journal of Applied Physiology**. v. 109, n. 5, p. 1337-1346, 2010.

KLERMAN, E. B.; GOLDENBERG, D. L.; BROWN, E. N.; MALISZEWSKI, A. M.; ADLER, G. K. Circadian rhythms of women with fibromyalgia. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. v. 86, n. 3, p. 1034-1039, 2001.

KNAFLITZ, M.; MERLETTI, R.; DE LUCA, C. J. Inference of motor unit recruitment order in voluntary and electrically elicited contractions. **Journal of Applied Physiology**. v. 68, n. 4, p. 1657-1667, 1990.

KOPIN, I. J. Definitions of stress and sympathetic neuronal responses. **Annals of the New York Academy of Sciences**. v. 771, p. 19-30, 1995.

KORSZUN, A.; SACKETT-LUNDEEN, L.; PAPADOPOULOS, E.; BRUCKSCH, C.; MASTERSON, L.; ENGELBERG, N. C.; HAUS, E.; DEMITRACK, M. A.; CROFFORD, L. Melatonin levels in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. **Journal of Rheumatology**. v. 26, n. 12, p. 2675-2680, 1999.

KREIN, S. L.; HEISLER, M.; PIETTE, J. D.; MAKKI, F.; KERR, E. A. The effect of chronic pain on diabetes patients' self-management. **Diabetes Care**. v. 28, n. 1, p. 65-70, 2005.

KUDIELKA, B. M.; BELLINGRATH, S.; HELLHAMMER, D. H. Cortisol in burnout and vital exhaustion: an overview. **G Ital Med Lav Ergon**. v. 28, n. 1 Suppl 1, p. 34-42, 2006.

KUDIELKA, B. M.; HELLHAMMER, D. H.; WUST, S. Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. **Psychoneuroendocrinology**. v. 34, n. 1, p. 2-18, 2009.

LAAKSONEN, D. E.; LINDSTRÖM, J.; LAKKA, T. A.; ERIKSSON, J. G.; NISKANEN, L.; WIKSTRÖM, K.; AUNOLA, S.; KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI, S.; LAAKSO, M.; VALLE, T. T.; ILANNE-PARIKKA, P.; LOUHERANTA, A.; HÄMÄLÄINEN, H.; RASTAS, M.; SALMINEN, S.; CEPAITIS, Z.; HAKUMÄKI, M.; KAIKKONEN, H.; HÄRKÖNEN, P.; SUNDVALL, J.; TUOMILEHTO, J.; UUSITUPA, M. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: The Finnish diabetes prevention study. **Diabetes**. v. 54, n. 1, p. 158-165, 2005.

LEE, C. G.; SCHWARTZ, A. V.; YAFFE, K.; HILLIER, T. A.; LEBLANC, E. S.; CAWTHON, P. M. Changes in physical performance in older women according to presence and treatment of diabetes mellitus. **Journal of the American Geriatrics Society**. v. 61, n. 11, p. 1872-1878, 2013.

LENTJES, E. G.; GRIEP, E. N.; BOERSMA, J. W.; ROMIJN, F. P.; DE KLOET, E. R. Glucocorticoid receptors, fibromyalgia and low back pain. **Psychoneuroendocrinology**. v. 22, n. 8, p. 603-14, 1997.

LEWEK, M. D.; RUDOLPH, K. S.; SNYDER-MACKLER, L. Quadriceps femoris muscle weakness and activation failure in patients with symptomatic knee osteoarthritis. **Journal of Orthopaedic Research**. v. 22, n. 1, p. 110-115, 2004.

LICASTRO, F.; CANDORE, G.; LIO, D.; PORCELLINI, E.; COLONNA-ROMANO, G.; FRANCESCHI, C.; CARUSO, C. Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases. **Immun Ageing**. v. 2, p. 8, May 18 2005.

LIPP, M. E. N. **Manual do Inventário de Sintomas de Stress para adultos de Lipp (ISSL)**. São Paulo: Caso do psicólogo, 2000.

_____. Mecanismos neuropsicofisiológicos do stress: teoria e aplicações clínicas. In: (Ed.). **O modelo quadrifásico do stress**. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2003. p.17-21.

LIPP, M. E. N.; GUEVARA, A. J. H. Validação empírica do Inventário de Sintomas de Stress. **Estudos de Psicologia**. v. 11, n. 3, p. 43-49, 1994.

LIU, R. T.; ALLOY, L. B. Stress generation in depression: A systematic review of the empirical literature and recommendations for future study. **Clinical Psychology Review**. v. 30, n. 5, p. 582-593, 2010.

LOEVINGER, B. L.; MULLER, D.; ALONSO, C.; COE, C. L. Metabolic syndrome in women with chronic pain. **Metabolism: Clinical and Experimental**. v. 56, n. 1, p. 87-93, 2007.

LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTOREL, R. **Anthropometrics standartization reference manual**. Champaign: Human Kinetics Books, 1988.

LUND, N.; BENGTSSON, A.; THORBORG, P. Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. **Scandinavian Journal of Rheumatology**. v. 15, n. 2, p. 165-173, 1986.

LUTZ, J.; JÄGER, L.; DE QUERVAIN, D.; KRAUSENECK, T.; PADBERG, F.; WICHNALEK, M.; BEYER, A.; STAHL, R.; ZIRNGIBL, B.; MORHARD, D.; REISER, M.; SCHELLING, G. White and gray matter abnormalities in the brain of patients with

fibromyalgia: A diffusion-tensor and volumetric imaging study. **Arthritis and Rheumatism**. v. 58, n. 12, p. 3960-3969, 2008.

LYON, P.; COHEN, M.; QUINTNER, J. An Evolutionary Stress-Response Hypothesis for Chronic Widespread Pain (Fibromyalgia Syndrome). **Pain Medicine**. v. 12, n. 8, p. 1167-1178, 2011.

MACEDO, J. A.; HESSE, J.; TURNER, J. D.; MEYER, J.; HELLHAMMER, D. H.; MULLER, C. P. Glucocorticoid sensitivity in fibromyalgia patients: decreased expression of corticosteroid receptors and glucocorticoid-induced leucine zipper. **Psychoneuroendocrinology**. v. 33, n. 6, p. 799-809, 2008.

MAES, M.; LIN, A.; BONACCORSO, S.; VAN HUNSEL, F.; VAN GASTEL, A.; DELMEIRE, L.; BIONDI, M.; BOSMANS, E.; KENIS, G.; SCHARPE, S. Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia. **Acta Psychiatr Scand**. v. 98, n. 4, p. 328-35, 1998.

MANNERKORPI, K.; RIVANO-FISCHER, M.; ERICSSON, A.; NORDEMAN, L.; GARD, G. Experience of physical activity in patients with fibromyalgia and chronic widespread pain. **Disability and Rehabilitation**. v. 30, n. 3, p. 213-221, 2008.

MANNERKORPI, K.; SVANTESSON, U.; BROBERG, C. Relationships between performance-based tests and patients' ratings of activity limitations, self-efficacy, and pain in fibromyalgia. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**. v. 87, n. 2, p. 259-264, 2006.

MANTYSELKA, P.; MIETTOLA, J.; NISKANEN, L.; KUMPUSALO, E. Chronic pain, impaired glucose tolerance and diabetes: a community-based study. **Pain**. v. 137, n. 1, p. 34-40, 2008a.

_____. Glucose regulation and chronic pain at multiple sites. **Rheumatology**. v. 47, n. 8, p. 1235-8, 2008b.

_____. Persistent pain at multiple sites--connection to glucose derangement. **Diabetes Res Clin Pract**. v. 84, n. 2, p. 27, 2009.

MÄNTYSELKÄ, P.; MIETTOLA, J.; NISKANEN, L.; KUMPUSALO, E. Comment on: Glucose regulation and chronic pain at multiple sites: Reply. **Rheumatology**. v. 48, n. 3, p. 325, 2009.

MARGIS, R.; PICON, P.; COSNER, A. F.; SILVEIRA, R. O. Relação entre estressores, estresse e ansiedade. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**. v. 25, p. 65-74, 2003.

MARQUES, A. P.; BARSANTE SANTOS, A. M.; ASSUMPÇÃO, A.; MATSUTANI, L. A.; LAGE, L. V.; PEREIRA, C. A. B. Validation of the Brazilian version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 46, n. 1, p. 24-31, 2006.

MARTINEZ-LAVIN, M. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. **Arthritis Res Ther**. v. 9, n. 4, p. 216, 2007.

MARTINEZ-LAVIN, M.; VARGAS, A. Complex Adaptive Systems Allostasis in Fibromyalgia. **Rheumatic Disease Clinics of North America**. v. 35, n. 2, p. 285-298, 2009.

MATTHEWS, D. R.; HOSKER, J. P.; RUDENSKI, A. S.; NAYLOR, B. A.; TREACHER, D. F.; TURNER, R. C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**. v. 28, n. 7, p. 412-9, Jul 1985.

MCBETH, J.; SILMAN, A. J.; GUPTA, A.; CHIU, Y. H.; RAY, D.; MORRIS, R.; DICKENS, C.; KING, Y.; MACFARLANE, G. J. Moderation of psychosocial risk factors through dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis in the onset of chronic widespread musculoskeletal pain: Findings of a population-based prospective cohort study. **Arthritis and Rheumatism**. v. 56, n. 1, p. 360-371, 2007.

MCCAIN, G. A.; TILBE, K. S. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. **J Rheumatol Suppl**. v. 19, p. 154-7, 1989.

MCEWEN, B. S.; KALIA, M. The role of corticosteroids and stress in chronic pain conditions. **Metabolism: Clinical and Experimental**. v. 59, n. SUPPL. 1, p. S9-S15, 2010.

MCLEAN, S. A.; CLAUW, D. J.; ABELSON, J. L.; LIBERZON, I. The development of persistent pain and psychological morbidity after motor vehicle collision: integrating the potential role of stress response systems into a biopsychosocial model. **Psychosomatic Medicine**. v. 67, n. 5, p. 783-90, 2005a.

MCLEAN, S. A.; WILLIAMS, D. A.; HARRIS, R. E.; KOP, W. J.; GRONER, K. H.; AMBROSE, K.; LYDEN, A. K.; GRACELY, R. H.; CROFFORD, L. J.; GEISSER, M. E.; SEN, A.; BISWAS, P.; CLAUW, D. J. Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. **Arthritis & Rheumatism**. v. 52, n. 11, p. 3660-9, 2005b.

MEASE, P. Fibromyalgia syndrome: Review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. **The Journal of Rheumatology**. v. 32, n. Supple 75, p. 6-21, 2005.

MECAGNI, C.; SMITH, J. P.; ROBERTS, K. E.; O'SULLIVAN, S. B. Balance and ankle range of motion in community-dwelling women aged 64 to 87 years: A correlational study. **Physical Therapy**. v. 80, n. 10, p. 1004-1011, Oct 2000.

MEH, D.; DENISLIC, M. Subclinical neuropathy in type I diabetic children. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**. v. 109, n. 3, p. 274-80, Jun 1998.

MELAMED, S.; SHIROM, A.; TOKER, S.; SHAPIRA, I. Burnout and risk of type 2 diabetes: a prospective study of apparently healthy employed persons. **Psychosomatic Medicine**. v. 68, n. 6, p. 863-9, 2006.

MELZACK, R. From the gate to the neuromatrix. **Pain**. v. 6, n. 6, p. S121-6, 1999.

MERLETTI, R.; HERMENS, H. Introduction to the special issue on the SENIAM European Concerted Action. **Journal of Electromyography and Kinesiology**. v. 10, n. 5, p. 283-286, 2000.

MIAN, O. S.; THOM, J. M.; ARDIGÒ, L. P.; NARICI, M. V.; MINETTI, A. E. Metabolic cost, mechanical work, and efficiency during walking in young and older men. **Acta Physiologica**. v. 186, n. 2, p. 127-139, 2006.

MILLER, G. E.; CHEN, E.; ZHOU, E. S. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. **Psychol Bull**. v. 133, n. 1, p. 25-45, 2007.

MILLER, M.; DOWNHAM, D.; LEXELL, J. Superimposed single impulse and pulse train electrical stimulation: A quantitative assessment during submaximal isometric knee extension in young, healthy men. **Muscle and Nerve**. v. 22, n. 8, p. 1038-1046, 1999.

MORLEY, G. K.; MOORADIAN, A. D.; LEVINE, A. S.; MORLEY, J. E. Mechanism of pain in diabetic peripheral neuropathy. Effect of glucose on pain perception in humans. **American Journal of Medicine**. v. 77, n. 1, p. 79-82, 1984.

NAGAI, K.; YAMADA, M.; UEMURA, K.; TANAKA, B.; MORI, S.; YAMADA, Y.; AOYAMA, T.; ICHIHASHI, N.; TSUBOYAMA, T. Effects of fear of falling on muscular coactivation during walking. **Aging Clinical and Experimental Research**. v. 24, n. 2, p. 157-161, 2012.

NAH, S. S.; CHOI, I. Y.; LEE, C. K.; OH, J. S.; KIM, Y. G.; MOON, H. B.; YOO, B. Effects of advanced glycation end products on the expression of COX-2, PGE2 and NO in human osteoarthritic chondrocytes. **Rheumatology**. v. 47, n. 4, p. 425-431, 2008.

NAPADOW, V.; LACOUNT, L.; PARK, K.; AS-SANIE, S.; CLAUW, D. J.; HARRIS, R. E. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. **Arthritis and Rheumatism**. v. 62, n. 8, p. 2545-2555, 2010.

NIJS, J.; ROUSSEL, N.; VAN OOSTERWIJCK, J.; DE KOONING, M.; ICKMANS, K.; STRUYF, F.; MEEUS, M.; LUNDBERG, M. Fear of movement and avoidance behaviour toward physical activity in chronic-fatigue syndrome and fibromyalgia: State of the art and implications for clinical practice. **Clinical Rheumatology**. v. 32, n. 8, p. 1121-1129, 2013.

NISHITANI, M.; SHIMADA, K.; SUNAYAMA, S.; MASAKI, Y.; KUME, A.; FUKAO, K.; SAI, E.; YAMASHITA, H.; OHMURA, H.; ONISHI, T.; SHIOYA, M.; SATO, H.; SHIMADA, A.; YAMAMOTO, T.; AMANO, A.; DAIDA, H. Impact of diabetes on muscle mass, muscle strength, and exercise tolerance in patients after coronary artery bypass grafting. **J Cardiol**. v. 58, n. 2, p. 173-80, 2011.

NORREGAARD, J.; BULLOW, P. M.; DANNESKIOLD-SAMSOE, B. Muscle strength, voluntary activation, twitch properties, and endurance in patients with fibromyalgia. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**. v. 57, n. 9, p. 1106-1111, 1994.

NORREGAARD, J.; BULOW, P. M.; VESTERGAARD-POULSEN, P.; THOMSEN, C.; DANNESKIOLD-SAMOE, B. Muscle strength, voluntary activation and cross-sectional muscle area in patients with fibromyalgia. **Br J Rheumatol**. v. 34, n. 10, p. 925-31, 1995.

OFLUOGLU, D.; BERKER, N.; GÜVEN, Z.; CANBULAT, N.; YILMAZ, I. T.; KAYHAN, Ö. Quality of life in patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. **Clinical Rheumatology**. v. 24, n. 5, p. 490-492, 2005.

OKIFUJI, A.; DONALDSON, G. W.; BARCK, L.; FINE, P. G. Relationship between fibromyalgia and obesity in pain, function, mood, and sleep. **Journal of Pain**. v. 11, n. 12, p. 1329-1337, 2010.

OKIFUJI, A.; TURK, D. C.; SHERMAN, J. J. Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: Why aren't all patients depressed? **Journal of Rheumatology**. v. 27, n. 1, p. 212-219, 2000.

OKUMUS, M.; GOKOGLU, F.; KOCAOGLU, S.; CECELI, E.; YORGANCIOGLU, Z. R. Muscle performance in patients with fibromyalgia. **Singapore Medical Journal**. v. 47, n. 9, p. 752-756, 2006.

PACAK, K.; PALKOVITS, M.; KOPIN, I. J.; GOLDSTEIN, D. S. Stress-induced norepinephrine release in the hypothalamic paraventricular nucleus and pituitary-adrenocortical and sympathoadrenal activity: in vivo microdialysis studies. **Front Neuroendocrinol**. v. 16, n. 2, p. 89-150, 1995.

PALMIERI, R. M.; TOM, J. A.; EDWARDS, J. E.; WELTMAN, A.; SALIBA, E. N.; MISTRY, D. J.; INGERSOLL, C. D. Arthrogenic muscle response induced by an experimental knee joint effusion is mediated by pre- and post-synaptic spinal

mechanisms. **Journal of Electromyography and Kinesiology**. v. 14, n. 6, p. 631-640, Dec 2004.

PANKOFF, B.; OVEREND, T.; LUCY, D.; WHITE, K. Validity and responsiveness of the 6 minute walk test for people with fibromyalgia. **Journal of Rheumatology**. v. 27, n. 11, p. 2666-2670, 2000.

PANTON, L. B.; KINGSLEY, J. D.; TOOLE, T.; CRESS, M. E.; ABOUD, G.; SIRITHIENTHAD, P.; MATHIS, R.; MCMILLAN, V. A comparison of physical functional performance and strength in women with fibromyalgia, age- and weight-matched controls, and older women who are healthy. **Physical Therapy**. v. 86, n. 11, p. 1479-1488, 2006.

PARDINI, R.; MATSUDO, S.; ARAÚJO, T.; MATSUDO, V.; ANDRADE, E.; BRAGGION, G.; ANDRADE, D.; OLIVEIRA, L.; FIGUEIRA, A. J.; RASO, V. Validação do questionário internacional de nível de atividade física (IPAQ - versão 6): estudo piloto em adultos jovens brasileiros. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**. v. 9, n. 3, p. 45-51, 2003.

PAVOL, M. J.; OWINGS, T. M.; FOLEY, K. T.; GRABINER, M. D. Influence of lower extremity strength of healthy older adults on the outcome of an induced trip. **Journal of the American Geriatrics Society**. v. 50, n. 2, p. 256-262, 2002.

PEARSON, S.; SCHMIDT, M.; PATTON, G.; DWYER, T.; BLIZZARD, L.; OTAHAL, P.; VENN, A. Depression and insulin resistance: cross-sectional associations in young adults. **Diabetes Care**. v. 33, n. 5, p. 1128-33, May 2010.

PEDERSEN, M.; BRUUNSGAARD, H.; WEIS, N.; HENDEL, H. W.; ANDREASSEN, B. U.; ELDRUP, E.; DELA, F.; PEDERSEN, B. K. Circulating levels of TNF-alpha and IL-6- relation to truncal fat mass and muscle mass in healthy elderly individuals and in patients with type-2 diabetes. **Mechanisms of Ageing and Development**. v. 124, n. 4, p. 495-502, Apr 2003.

PEREG, D.; GOW, R.; MOSSERI, M.; LISHNER, M.; RIEDER, M.; VAN UUM, S.; KOREN, G. Hair cortisol and the risk for acute myocardial infarction in adult men. **Stress**. v. 14, n. 1, p. 73-81, 2011.

PEREIRA, L. O.; FRANCISCHI, R. P. D.; LANCHETA JR., A. H. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 47, p. 111-127, 2003.

PEREIRA, M. P.; GONCALVES, M. Muscular coactivation (CA) around the knee reduces power production in elderly women. **Archives of Gerontology and Geriatrics**. v. 52, n. 3, p. 317-21, May-Jun 2011.

PERRY, J.; BURNFIELD, J. M. **Gait Analysis: Normal and Pathological Function**. Thorofare: Slack, 2010.

PERSCH, L. N.; UGRINOWITSCH, C.; PEREIRA, G.; RODACKI, A. L. Strength training improves fall-related gait kinematics in the elderly: a randomized controlled trial. **Clin Biomech (Bristol, Avon)**. v. 24, n. 10, p. 819-25, Dec 2009.

PETERSEN, K. F.; SHULMAN, G. I. Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. **American Journal of Cardiology**. v. 90, n. 5 SUPPL., p. 11G-18G, 2002.

PETERSON, D. S.; MARTIN, P. E. Effects of age and walking speed on coactivation and cost of walking in healthy adults. **Gait and Posture**. v. 31, n. 3, p. 355-359, 2010.

PIJNAPPELS, M.; BOBBERT, M. F.; VAN DIEËN, J. H. Changes in walking pattern caused by the possibility of a tripping reaction. **Gait and Posture**. v. 14, n. 1, p. 11-18, 2001.

_____. How early reactions in the support limb contribute to balance recovery after tripping. **Journal of Biomechanics**. v. 38, n. 3, p. 627-634, 2005.

PIROLI, G. G.; GRILLO, C. A.; REZNIKOV, L. R.; ADAMS, S.; MCEWEN, B. S.; CHARRON, M. J.; REAGAN, L. P. Corticosterone impairs insulin-stimulated translocation of GLUT4 in the rat hippocampus. **Neuroendocrinology**. v. 85, n. 2, p. 71-80, 2007.

PROD'HOMME, M.; BALAGE, M.; DEBRAS, E.; FARGES, M. C.; KIMBALL, S.; JEFFERSON, L.; GRIZARD, J. Differential effects of insulin and dietary amino acids on muscle protein synthesis in adult and old rats. **Journal of Physiology**. v. 563, n. 1, p. 235-248, 2005.

PRUESSNER, J. C.; KIRSCHBAUM, C.; MEINLSCHMID, G.; HELLHAMMER, D. H. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. **Psychoneuroendocrinology**. v. 28, n. 7, p. 916-31, Oct 2003.

PRUESSNER, J. C.; WOLF, O. T.; HELLHAMMER, D. H.; BUSKE-KIRSCHBAUM, A.; VON AUER, K.; JOBST, S.; KASPERS, F.; KIRSCHBAUM, C. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. **Life Sciences**. v. 61, n. 26, p. 2539-49, 1997.

PUTZKE, J. D.; RICHARDS, J. S.; DEVIVO, M. J. Predictors of pain 1 year post-spinal cord injury. **Journal of Spinal Cord Medicine**. v. 24, n. 1, p. 47-53, 2001.

RAUL, J. S.; CIRIMELE, V.; LUDES, B.; KINTZ, P. Detection of physiological concentrations of cortisol and cortisone in human hair. **Clinical Biochemistry**. v. 37, n. 12, p. 1105-1111, 2004.

RIBEIRO, S. C.; KENNEDY, S. E.; SMITH, Y. R.; STOHLER, C. S.; ZUBIETA, J. K. Interface of physical and emotional stress regulation through the endogenous opioid system and mu-opioid receptors. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**. v. 29, n. 8, p. 1264-80, 2005.

RICHTER, M. M. Electrochemiluminescence (ECL). **Chemical Reviews**. v. 104, n. 6, p. 3003-3036, 2004.

RIEDEL, W.; LAYKA, H.; NEECK, G. Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. **Z Rheumatol**. v. 2, p. 81-7, 1998.

RIEDEL, W.; SCHLAPP, U.; LECK, S.; NETTER, P.; NEECK, G. Blunted ACTH and cortisol responses to systemic injection of corticotropin-releasing hormone (CRH) in fibromyalgia: role of somatostatin and CRH-binding protein. **Annals of the New York Academy of Sciences**. v. 966, p. 483-90, 2002.

RIKLI, R. E.; JONES, C. J. **Senior fitness test manual**. 2°. Estados Unidos: Human Kinetics, 2012.

RIVA, R.; MORK, P. J.; WESTGAARD, R. H.; RO, M.; LUNDBERG, U. Fibromyalgia syndrome is associated with hypocortisolism. **Int J Behav Med**. v. 17, n. 3, p. 223-33, 2010.

ROBINSON, J. P.; WILSON, H.; SWANSON, K. S.; TURK, D. C. Symptom reporting in people with fibromyalgia: high and low endorsers. **Journal of Pain**. v. 9, n. 2, p. 17, 2008.

RODRIGUES SENNA, É.; DE BARROS, A. L. P.; SILVA, E. O.; COSTA, I. F.; PEREIRA, L. V. B.; CICONELLI, R. M.; FERRAZ, M. B. Prevalence of Rheumatic Diseases in Brazil: A Study Using the COPCORD Approach. **Journal of Rheumatology**. v. 31, n. 3, p. 594-597, 2004.

ROGERO BLANCO, M. E.; ALBAÑIL BALLESTEROS, M. R.; SÁNCHEZ MARTIN, M.; RABANAL BASALO, A.; OLIVAS DOMÍNGUEZ, A.; GARCÍA LACALLE, C. Prevalence of insulin resistance in a young adult population. relationship with weight status. **Prevalencia de resistencia a insulina en una población de jóvenes adultos. Relación con el estado ponderal**. v. 59, n. 2, p. 98-104, 2012.

RUSSEK, L. N.; FULK, G. D. Pilot study assessing balance in women with fibromyalgia syndrome. **Physiotherapy Theory and Practice**. v. 25, n. 8, p. 555-565, 2009.

RUTLEDGE, D. N.; CHERRY, B. J.; ROSE, D. J.; RAKOVSKI, C.; JONES, C. J. Do fall predictors in middle aged and older adults predict fall status in persons 50+ with fibromyalgia? An exploratory study. **Research in Nursing and Health**. v. 33, n. 3, p. 192-206, 2010.

RUTLEDGE, D. N.; JONES, C. J.; JONES, K. Predicting high physical function in persons with fibromyalgia. **Journal of Nursing Scholarship**. v. 39, p. 319-324, 2007.

RUTLEDGE, D. N.; MARTINEZ, A.; TRASKA, T. K.; ROSE, D. J. Fall experiences of persons with fibromyalgia over 6 months. **Journal of Advanced Nursing**. v. 69, n. 2, p. 435-448, Feb 2013.

RUTLEDGE, D. N.; MOUTTAPA, M.; WOOD, P. B. Symptom clusters in fibromyalgia: Potential utility in patient assessment and treatment evaluation. **Nursing Research**. v. 58, n. 5, p. 359-367, 2009.

SAMULSKI, D. M. **Psicologia do Esporte**. 2º ed. São Paulo: Editora Manole, 2002.

SANTOS, A. M.; CASTRO, J. J. D. Stress. **Análise Psicológica**. v. 4, n. XVI, p. 675-690, 1998.

SANTOS, A. M. B.; ASSUMPÇÃO, A.; MATSUTANI, L. A.; PEREIRA, C. A. B.; LAGE, L. V.; MARQUES, A. P. Depressão e qualidade de vida em pacientes com fibromialgia. **Revista Brasileira de Fisioterapia**. v. 10, n. 3, p. 317-324, 2006.

SAPOLSKY, R. M. Why stress is bad for your brain. **Science**. v. 273, n. 5276, p. 749-750, 1996.

SARAFINO, E. **Health psychology: Biopsychosocial**

interactions. 2ª ed. New York: Wiley, 1994.

SAUVÉ, B.; KOREN, G.; WALSH, G.; TOKMAKEJIAN, S.; VAN UUM, S. H. M. Measurement of cortisol in human hair as a biomarker of systemic exposure. **Clinical and Investigative Medicine**. v. 30, n. 5, p. E183-E191, 2007.

SCOTT, J.; HUSKISSON, E. C. Graphic representation of pain. **Pain**. v. 2, n. 2, p. 175-184, 1976.

SESTI, G. Pathophysiology of insulin resistance. **Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism**. v. 20, n. 4, p. 665-679, 2006.

SHAPIRO, D.; JAMNER, L. D.; GOLDSTEIN, I. B. Ambulatory stress psychophysiology: The study of 'compensatory and defensive counterforces' and conflict in a natural setting. **Psychosomatic Medicine**. v. 55, n. 3, p. 309-323, 1993.

SIQUEIRA, F. B.; TEIXEIRA-SAMELA, L. F.; MAGALHÕES, L. D. C. Análise das propriedades psicométricas da versão brasileira da escala TAMPA de cinesiofobia. **Acta Ortopédica Brasileira**. v. 15, n. 1, p. 19-24, 2007

SIQUEIRA REIS, R.; FERREIRA HINO, A. A.; ROMÉLIO RODRIGUEZ AÑEZ, C. Perceived stress scale: Reliability and validity study in Brazil. **Journal of Health Psychology**. v. 15, n. 1, p. 107-114, 2010.

SITNICK, M.; BODINE, S. C.; RUTLEDGE, J. C. Chronic high fat feeding attenuates load-induced hypertrophy in mice. **Journal of Physiology**. v. 587, n. 23, p. 5753-5765, 2009.

SKOLUDA, N.; DETTENBORN, L.; STALDER, T.; KIRSCHBAUM, C. Elevated hair cortisol concentrations in endurance athletes. **Psychoneuroendocrinology**. v. 37, n. 5, p. 611-617, 2012.

SOLAS, M.; AISA, B.; TORDERA, R. M.; MUGUETA, M. C.; RAMIREZ, M. J. Stress contributes to the development of central insulin resistance during aging: implications for Alzheimer's disease. **Biochimica et Biophysica Acta: Protein Structure and Molecular Enzymology**. v. 1832, n. 12, p. 2332-9, Dec 2013.

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

SPOSITO, A. C.; CARAMELLI, B.; FONSECA, F. A. H.; BERTOLAMI, M. C.; AFIUNE NETO, A.; SOUZA, A. D.; LOTTENBERG, A. M. P.; CHACRA, A. P.; FALUDI, A. A.; LOURES-VALE, A. A.; CARVALHO, A. C.; DUNCAN, B.; GELONESE, B.; POLANCZYK, C.; RODRIGUES SOBRINHO, C. R. M.; SCHERR, C.; KARLA, C.; ARMAGANIJAN, D.; MORIGUCHI, E.; SARAIVA, F.; PICHETTI, G.; XAVIER, H. T.; CHAVES, H.; BORGES, J. L.; DIAMENT, J.; GUIMARÃES, J. I.; NICOLAU, J. C.; SANTOS, J. E. D.; LIMA, J. J. G. D.; VIEIRA, J. L.; NOVAZZI, J. P.; FARIA NETO, J. R.; TORRES, K. P.; PINTO, L. D. A.; BRICARELLO, L.; BODANESE, L. C.; INTROCASO, L.; MALACHIAS, M. V. B.; IZAR, M. C.; MAGALHÃES, M. E. C.; SCHMIDT, M. I.; SCARTEZINI, M.; NOBRE, M.; FOPPA, M.; FORTI, N. A.; BERWANGER, O.; GEBARA, O. C. E.; COELHO, O. R.; MARANHÃO, R. C.; SANTOS Fº, R. D. D.; COSTA, R. P.; BARRETO, S.; KAISER, S.; IHARA, S.; CARVALHO, T. D.; MARTINEZ, T. L. R.; RELVAS, W. G. M.; SALGADO, W. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 88, p. 2-19, 2007.

STALDER, T.; KIRSCHBAUM, C.; HEINZE, K.; STEUDTE, S.; FOLEY, P.; TIETZE, A.; DETTENBORN, L. Use of hair cortisol analysis to detect hypercortisolism during active drinking phases in alcohol-dependent individuals. **Biological Psychology**. v. 85, n. 3, p. 357-360, 2010.

STISI, S.; VENDITTI, C.; SARRAECO, I. Distress influence in fibromyalgia. **Influenza dello stress nella fibromialgia**. v. 60, n. 4, p. 274-281, 2008a.

_____. Distress influence in fibromyalgia. **Reumatismo**. v. 60, n. 4, p. 274-281, 2008b.

STRATAKIS, C. A.; CHROUSOS, G. P. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. **Annals of the New York Academy of Sciences**. v. 771, p. 1-18, 1995.

STUIFBERGEN, A. K.; PHILLIPS, L.; VOELMECK, W.; BROWDER, R. Illness perceptions and related outcomes among women with fibromyalgia syndrome. **Women's Health Issues**. v. 16, n. 6, p. 353-360, 2006.

SVENSSON, P.; ARENDT-NIELSEN, L.; HOUE, L. Sensory-motor interactions of human experimental unilateral jaw muscle pain: A quantitative analysis. **Pain**. v. 64, n. 2, p. 241-249, 1996.

TANDER, B.; CENGIZ, K.; ALAYLI, G.; ILHANLI, I.; CANBAZ, S.; CANTURK, F. A comparative evaluation of health related quality of life and depression in patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. **Rheumatology International**. v. 28, n. 9, p. 859-865, 2008.

TANIGUCHI, H.; SASAKI, T.; FUJITA, H.; TAKANO, O.; HAYASHI, T.; CHO, H.; YOSHIKAWA, T.; TSUBURAYA, A. The effect of intraoperative use of high-dose remifentanyl on postoperative insulin resistance and muscle protein catabolism: a randomized controlled study. **Int J Med Sci**. v. 10, n. 9, p. 1099-107, 2013.

THELEN, D. G.; WOJCIK, L. A.; SCHULTZ, A. B.; ASHTON-MILLER, J. A.; ALEXANDER, N. B. Age differences in using a rapid step to regain balance during a forward fall. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**. v. 52, n. 1, p. M8-M13, 1997.

THOMAS, J. R.; NELSON, J. K. **Métodos de pesquisa em atividade física**. 5º Ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

THYE-RONN, P.; SINDRUP, S. H.; ARENDT-NIELSEN, L.; BRENNUM, J.; HOTHER-NIELSEN, O.; BECK-NIELSEN, H. Effect of short-term hyperglycemia per se on nociceptive and non-nociceptive thresholds. **Pain**. v. 56, n. 1, p. 43-9, 1994.

TISHLER, M.; SMORODIN, T.; VAZINA-AMIT, M.; RAMOT, Y.; KOFFLER, M.; FISHEL, B. Fibromyalgia in diabetes mellitus. **Rheumatology International**. v. 23, n. 4, p. 171-173, 2003.

TOBA, K.; NAGAI, K.; KIMURA, S.; YAMADA, Y.; MACHIDA, A.; IWATA, A.; AKISHITA, M.; KOZAKI, K. New dorsiflexion measure device: A simple method to assess fall risks in the elderly. **Geriatrics and Gerontology International**. v. 12, n. 3, p. 563-564, 2012.

TORPY, D. J.; PAPANICOLAOU, D. A.; LOTSIKAS, A. J.; WILDER, R. L.; CHROUSOS, G. P.; PILLEMER, S. R. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. **Arthritis & Rheumatism**. v. 43, n. 4, p. 872-80, 2000.

TORRANCE, N.; SMITH, B. H.; BENNETT, M. I.; LEE, A. J. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. **J Pain**. v. 7, n. 4, p. 281-9, 2006.

TRIFONOVA, S. T.; GANTENBEIN, M.; TURNER, J. D.; MULLER, C. P. The use of saliva for assessment of cortisol pulsatile secretion by deconvolution analysis. **Psychoneuroendocrinology**. v. 38, n. 7, p. 1090-1101, 2013.

ULRICH-LAI, Y. M.; HERMAN, J. P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. **Nature Reviews: Neuroscience**. v. 10, n. 6, p. 397-409, 2009.

URSINI, F.; NATY, S.; GREMBIALE, R. D. Fibromyalgia and obesity: The hidden link. **Rheumatology International**. v. 31, n. 11, p. 1403-1408, 2011.

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

VAN DEN BOGERT, A. J.; PAVOL, M. J.; GRABINER, M. D. Response time is more important than walking speed for the ability of older adults to avoid a fall after a trip. **Journal of Biomechanics**. v. 35, n. 2, p. 199-205, 2002.

VAN DENDEREN, J. C.; BOERSMA, J. W.; ZEINSTRA, P.; HOLLANDER, A. P.; VAN NEERBOS, B. R. Physiological effects of exhaustive physical exercise in primary fibromyalgia syndrome (PFS): is PFS a disorder of neuroendocrine reactivity? **Scand J Rheumatol**. v. 21, n. 1, p. 35-7, 1992.

VAN HOUDENHOVE, B.; EGGLE, U. T. Fibromyalgia: a stress disorder? Piecing the biopsychosocial puzzle together. **Psychother Psychosom**. v. 73, n. 5, p. 267-75, 2004.

VAN HOUDENHOVE, B.; LUYTEN, P. Stress, depression and fibromyalgia. **Acta Neurologica Belgica**. v. 106, n. 4, p. 149-156, 2006.

VAN HOUDENHOVE, B.; LUYTEN, P.; TIBER EGLE, U. Stress as a key concept in chronic widespread pain and fatigue disorders. **Journal of Musculoskeletal Pain**. v. 17, n. 4, p. 390-399, 2009.

VAN UUM, S. H. M.; SAUVÉ, B.; FRASER, L. A.; MORLEY-FORSTER, P.; PAUL, T. L.; KOREN, G. Elevated content of cortisol in hair of patients with severe chronic pain: A novel biomarker for stress. **Stress**. v. 11, n. 6, p. 483-488, 2008.

VINCENT, A.; LAHR, B. D.; WOLFE, F.; CLAUW, D. J.; WHIPPLE, M. O.; OH, T. H.; BARTON, D. L.; ST SAUVER, J. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. **Arthritis Care Res (Hoboken)**. v. 65, n. 5, p. 786-92, May 2013.

VISSER, M.; PAHOR, M.; TAAFFE, D. R.; GOODPASTER, B. H.; SIMONSICK, E. M.; NEWMAN, A. B.; NEVITT, M.; HARRIS, T. B. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. **Journal of Gerontology**. v. 57, n. 5, p. M326-32, May 2002.

VLAEYEN, J. W.; LINTON, S. J. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. **Pain**. v. 85, n. 3, p. 317-32, 2000.

WEBER-HAMANN, B.; HENTSCHEL, F.; KNIEST, A.; DEUSCHLE, M.; COLLA, M.; LEDERBOGEN, F.; HEUSER, I. Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. **Psychosomatic Medicine**. v. 64, n. 2, p. 274-7, Mar-Apr 2002.

WHITE, K. P.; SPEECHLEY, M.; HARTH, M.; OSTBYE, T. Comparing self-reported function and work disability in 100 community cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London, Ontario: the London Fibromyalgia Epidemiology Study. **Arthritis & Rheumatism**. v. 42, n. 1, p. 76-83, 1999.

INSTITUTION. WHO. **Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation**. p.i-xii, 1-253. 2004. (05123054 (ISSN))

WIESER, V.; MOSCHEN, A. R.; TILG, H. Inflammation, cytokines and insulin resistance: A clinical perspective. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis**. v. 61, n. 2, p. 119-125, 2013.

WINGENFELD, K.; HEIM, C.; SCHMIDT, I.; WAGNER, D.; MEINLSCHMIDT, G.; HELLHAMMER, D. H. HPA axis reactivity and lymphocyte glucocorticoid sensitivity in fibromyalgia syndrome and chronic pelvic pain. **Psychosomatic Medicine**. v. 70, n. 1, p. 65-72, 2008.

WINGENFELD, K.; WAGNER, D.; SCHMIDT, I.; MEINLSCHMIDT, G.; HELLHAMMER, D. H.; HEIM, C. The low-dose dexamethasone suppression test in fibromyalgia. **Journal of Psychosomatic Research**. v. 62, n. 1, p. 85-91, 2007.

WOLFE, F. The relation between tender points and fibromyalgia symptom variables: Evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. **Annals of the Rheumatic Diseases**. v. 56, n. 4, p. 268-271, 1997.

_____. Fibromyalgia wars. **Journal of Rheumatology**. v. 36, n. 4, p. 671-8, 2009.

WOLFE, F.; BRAHLER, E.; HINZ, A.; HAUSER, W. Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: Results from a survey of the general population. **Arthritis Care & Research (Hoboken)**. v. 65, n. 5, p. 777-85, May 2013.

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

WOLFE, F.; MICHAUD, K. Severe Rheumatoid Arthritis (RA), Worse Outcomes, Comorbid Illness, and Sociodemographic Disadvantage Characterize RA Patients with Fibromyalgia. **Journal of Rheumatology**. v. 31, n. 4, p. 695-700, 2004.

WOLFE, F.; ROSS, K.; ANDERSON, J.; RUSSELL, I. J.; HEBERT, L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. **Arthritis & Rheumatism**. v. 38, n. 1, p. 19-28, 1995.

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

WOSU, A. C.; VALDIMARSDÓTTIR, U.; SHIELDS, A. E.; WILLIAMS, D. R.; WILLIAMS, M. A. Correlates of cortisol in human hair: Implications for epidemiologic studies on health effects of chronic stress. **Annals of Epidemiology**. v. 23, n. 12, p. 797-811, 2013.

YAGIHASHI, S.; YAMAGISHI, S.; WADA, R. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms. **Diabetes Res Clin Pract**. v. 77, n. 1, p. 26, 2007.

YANMAZ, M. N.; MERT, M.; KORKMAZ, M. The prevalence of fibromyalgia syndrome in a group of patients with diabetes mellitus. **Rheumatology International**. v. 32, n. 4, p. 871-4, 2012.

YOON, S. W.; LEE, J. W.; KIM, Y. N.; KIM, Y. S.; CHO, W. S.; PARK, C. B. Change in ankle dorsiflexion range of motion and ultrasonographic images of the tibialis anterior with age. **Journal of Physical Therapy Science**. v. 23, n. 5, p. 813-815, 2011.

YUNUS, M. B. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. **Semin Arthritis Rheum**. v. 37, n. 6, p. 339-52, 2008.

YUNUS, M. B.; ARSLAN, S.; ALDAG, J. C. Relationship between body mass index and fibromyalgia features. **Scandinavian Journal of Rheumatology**. v. 31, p. 27-31, 2002.

_____. Relationship between body mass index and fibromyalgia features. **Scandinavian Journal of Rheumatology**. v. 31, n. 1, p. 27-31, 2002.

YUNUS, M. B.; KALYAN-RAMAN, U. P.; KALYAN-RAMAN, K.; MASI, A. T. Pathologic changes in muscle in primary fibromyalgia syndrome. **American Journal of Medicine**. v. 81, n. 3 A, p. 38-42, 1986.

APÊNDICES

APÊNCIDE 1

SELEÇÃO PARTICIPANTES

Data: ___/___/_____

Grupo: () Fibromialgia () Controle

Nome: _____

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- () Faz terapêutica com insulina
- () Usuárias de bengala, muletas, andadores, cadeira de rodas ou outro dispositivo de auxílio para o desempenho de suas atividades diárias
- () Hipotireoidismo, hipertireoidismo ou outro distúrbio da tireóide não controlados/tratados
- () Enfisema pulmonar
- () Pós Acidente Vascular Encefálico (AVE) (“derrame”)
- () Doença de Parkinson
- () Osteoartrite, artrite reumatóide ou tendinite na articulação do joelho e tornozelo com inflamação e/ou edema que impossibilite o movimento desta articulação ou que leve a claudicação (mancar).
- () Hérnia discal (lobociatalgia), espondilólise, espondilolistese grave que impossibilite o movimento dos membros inferiores ou que leve a claudicação (mancar).
- () Fraturas e cirurgias articulares ou qualquer outro tipo de problema clínico (nos últimos 6 meses) que impossibilite o movimento dos membros inferiores ou que leve a claudicação (mancar).

AGENDAMENTO AVALIAÇÕES

Dias disponíveis para as avaliações:

Data:	Primeiro dia de avaliação	Segundo dia de avaliação
Manhã (horário)		
Tarde (horário)		

APÊNDICE 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Joice Mara Faco Stefanello e Khaled Omar Mohamad El Tassa junto a nossa equipe de pesquisa, todos pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando você (com ou sem diagnóstico da fibromialgia) a participar de um estudo intitulado “Relação entre intolerância à glicose, força muscular e estado de humor em mulheres com e sem fibromialgia”.

A fibromialgia (FM) é caracterizada por dores músculo-esqueléticas crônicas, generalizadas e pela presença de pontos dolorosos específicos. A subjetividade clínica da FM provoca a busca de novos meios para o acompanhamento clínico. A diminuição da força muscular juntamente com os sintomas dolorosos na FM podem acarretar em diminuição na capacidade de realizar as atividades do dia a dia, estas alterações podem estar relacionadas ao estresse e a quantidade de glicose (açúcar) no sangue. Assim, entender melhor os aspectos envolvidos na FM pode auxiliar, de melhor forma, no seu tratamento.

O objetivo desta pesquisa é avaliar o estresse, o nível de glicose (açúcar) sanguíneo e a produção de força muscular em mulheres com síndrome da fibromialgia (FM) e comparar com mulheres que não apresentam essa síndrome. Além disso, o estudo irá verificar a associação entre estresse, perfil glicêmico e produção de força muscular.

Caso você participe da pesquisa, será necessário:

- a) Avaliar as suas condições clínicas (avaliação da dor e medir a massa corporal, altura, cintura e pressão arterial).
- b) Realizar dois testes serão realizados para avaliar sua aptidão física: o teste de caminhada de seis minutos para avaliar o seu condicionamento cardiorrespiratório no qual você caminhará o mais rápido possível durante 6 minutos e a distância que você caminhou será anotada; o teste de agilidade *Time up and go* que é um teste que avalia

a sua agilidade de se levantar de uma cadeira dar a volta em um cone à 3 metros e voltar a sentar-se na cadeira. A velocidade de realização dos testes varia de pessoa para pessoa, é possível fazer paradas para descanso durante os testes.

c) Responder alguns questionários relacionados ao seu estado de humor, sintomas de ansiedade e depressão, percepção e sintomas de estresse, nível de atividade física, impacto da fibromialgia e escalas de cinesiofobia (medo de fazer movimentos) e dor.

d) Realizar coletas de sangue e saliva em jejum para dosagens de alguns hormônios relacionados ao estresse (adreno-corticotrófico e cortisol), dos hormônios sexuais (hormônios folículo-estimulante-FSH, luteinizante-LH e estradiol) e do hormônio da tireóide (estimulador da tireóide-TSH), além da avaliação do seu perfil glicêmico (glicose, insulina e hemoglobina glicolisada).

e) Avaliar o nível de estresse crônico alguns fios (máximo de 150 fios) do seu cabelo serão cortados da parte de trás da sua cabeça, logo acima da nuca, em uma região que não será visível após ao corte, pois o corte será bem próximo ao couro cabeludo e os cabelos acima poderão esconder o pequeno corte de cabelo.

f) Realizar testes de força muscular para avaliar a sua força muscular máxima além de avaliar a atividade elétrica do seu músculo durante o teste. Além disso, para sabermos se sua musculatura está recebendo ou enviando o sinal para o seu cérebro para que a contração muscular aconteça, estímulos elétricos de baixa intensidade serão aplicados ao seu músculo durante o teste de força máxima.

Para tanto você deverá comparecer no Centro de Estudos em Comportamento Motor (CECOM) no Departamento de Educação Física no Campus do Jardim Botânico da Universidade Federal do Paraná para a realização de todas as avaliações citadas acima, as quais serão divididas em dois dias (aproximadamente 1 hora e meia cada) para melhor realização dos testes e respeitando o limite individual das participantes.

É possível que você experimente algum pequeno desconforto na coleta de sangue e nos estímulos elétricos durante o teste de força muscular, porém este estímulo será de baixa intensidade, e nenhum destes procedimentos trará algum malefício para você.

O benefício esperado com essa pesquisa é, principalmente, um maior esclarecimento sobre a síndrome da fibromialgia que você foi diagnosticada. Dessa forma, a associação entre o estresse, estado de humor, nível de glicose (açúcar) sanguíneo e produção de força muscular poderá ser melhor compreendida e poderá auxiliar em um diagnóstico mais claro, com maior entendimento das características da FM, os quais poderão auxiliar em tratamentos mais eficazes.

Os pesquisadores Prof^a Dr^a Joice Mara Facco Stefanello, o doutorando Prof de Educação Física Khaled Omar Mohamed El Tassa e sua equipe de pesquisa, responsáveis por este estudo poderão ser contatados via telefone celular 41 8864-8422 e comercial 3360 4333 ou e-mail: joice@ufpr.com.br e su.goes@gmail.com. Universidade Federal do Paraná. Rua Coração de Maria nº 92 Campus Jardim Botânico CEP: 80.215-370 – Curitiba - PR para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, avaliações etc.) não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

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

Eu, _____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Assinatura da participante da pesquisa)

Curitiba, ____/____/_____.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente/participante para a participação neste estudo.

Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE

Curitiba, ____/____/_____.

APÊNDICE 3

FICHA DE IDENTIFICAÇÃO E AVALIAÇÕES

NOME: _____ GRUPO: _____ DN: _____
 ____/____/____ IDADE: ____ Data da última menstruação: _____

ENDEREÇO: _____ email: _____

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E LIMAR DE DOR

MC:	Estatura:	IMC:	CA:
FCrep:	PA:	Limiar dor Perna:	Limiar dor Coxa:

TESTES APTIDÃO FÍSICA

Teste de Caminhada de 6 Minutos	DIST:	FC 0'	DOR 0'	OMNI 0'
		FC 6'	DOR 6'	OMNI 6'
Sentar e alcançar (Wells)	_____ / _____ / _____			
Alcance funcional (fita métrica)	_____ / _____ / _____			
Foot up and Go (contornar o cone)	_____ / _____ / _____			
Levantar e Sentar na cadeira em 30'	_____ / _____ / _____			

O que você acreditar ser desencadeador dos seus sintomas da fibromialgia? Há quanto tempo isto aconteceu? (pode utilizar o verso)

Qual foi o número de vezes que você caiu nos últimos seis meses? (mesmo aquelas vezes que você só não caiu porque segurou em alguma coisa). Como foi (foram) essa (s) queda(s)? Qual atividade estava realizando e o local da queda? (pode utilizar o verso)

CHECK LIST

COLETAS DE SANGUE	TCLE	ENTREGA DOS SALIVETES
TESTES APTIDÃO FÍSICA	FAMILIARIZAÇÃO CVIM	LIMAR DE DOR
COLETA SALIVA	AV. ANTROPOMÉTRICA	CVIM com EMG e Eletro
ESCALAS DE DOR	FIOS DE CABELO	QIF
MEDICAMENTOS	ABEP	AUTOEFICÁCIA
IPAQ	CAPACIDADE IMAGINAÇÃO	ISSL
EPS-10	IDB	H.O.
ESCALA DE HUMOR	CINESIOFOBIA	ESS-BR
PSQI-BR	MOTIVO FIBRO	NÚMERO DE QUEDAS / DATA MENSTRUÇÃO

APÊNDICE 4

FORMULÁRIO DE MEDICAMENTOS INGERIDOS NO ÚLTIMO MÊS

Nome: _____ Data: ___ / ___ / ___

Relação de medicamentos de uso regular

Nome	Dosagem	Frequência

Relação de medicamentos de uso esporádico

Nome	Dosagem	Frequência

APÊNDICE 5

INSTRUÇÕES PARA COLETA DA SALIVA

**** Logo ao acordar fazer a coleta da saliva da seguinte forma:**

1- Seguir rigorosamente os números dos tubos:

- **Tubo 1:** imediatamente ao acordar
- **Tubo 2:** 15 minutos após acordar
- **Tubo 3:** 30 minutos após acordar

2- **Não** escovar os dentes.

3- **Não** ingerir nenhum alimento, água ou outra bebida antes e durante a coleta.

4. **Não** fumar antes e durante a coleta

5- Imediatamente **antes** da coleta é aconselhável lavar a boca com **água** através de bochechos leves.

6- Remova a tampa **superior** do tubo fornecido pelo laboratório

7- Coloque o algodão direto na boca **sem tocá-lo** com a mão

8- Coloque o algodão, presente no recipiente suspenso, debaixo da língua e aguarde o período **1 minuto** de forma a encharcar bem o algodão. Se preferir, pode mastigar bem levemente o algodão, mantendo-o o máximo possível embebido com saliva.

9- A amostra, em quantidade satisfatória, **deve encharcar o algodão com saliva.**

10- Retire o algodão e retorne-o para o interior do reservatório superior (mesmo local que o algodão se encontrava), **sem tocá-lo com a mão**, fechando com a tampa logo em seguida.



1 - Abra a primeira tampa do recipiente, na qual encontrará o algodão



2 - Coloque o algodão na sua boca sem toca-lo com as mãos. Mantenha por um minuto até o algodão ficar encharcado.



3 - Após sentir que o algodão está encharcado de saliva devolva-o ao recipiente sem a utilização das mãos.

ANEXOS

ANEXO 1

Carta Aprovação no Comitê de Ética - UFPR

Paraná - Ministério da Saúde

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - HC UFPR

PROJETO DE PESQUISA

Título: **RELAÇÃO ENTRE INTOLERÂNCIA À GLICOSE, FORÇA MUSCULAR E ESTADO DE HUMOR EM MULHERES COM E SEM FIBROMIALGIA**

Área Temática:

Pesquisador: **KHALED OMAR MOHAMAD ELTASSA** Versão: 3Instituição: **Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná** CAAE: **01469212.7.1001.0095**

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 42013

Data da 21/06/2012

Apresentação do Projeto:

"RELAÇÃO ENTRE INTOLERÂNCIA À GLICOSE, FORÇA MUSCULAR E ESTADO DE HUMOR EM MULHERES COM E SEM FIBROMIALGIA"

Introdução: "A síndrome da fibromialgia (FM) é uma condição reumatológica caracterizada por dor crônica generalizada e apresenta alguns sintomas associados, com o comprometimento das habilidades físicas, reduzida produção de força e características psicológicas peculiares, com alterações do humor, altos níveis de ansiedade e depressão, e percepção ao estresse. O objetivo deste estudo é comparar o estresse psicológico, o perfil glicêmico e a produção de força muscular entre mulheres com e sem síndrome da fibromialgia e verificar o grau de associação entre essas variáveis. Participarão deste estudo 100 mulheres, 50 com diagnóstico de FM conforme os critérios do Colégio Americano de Reumatologia e 50 mulheres controles saudáveis. A avaliação clínica será realizada mediante uma avaliação referente ao número de pontos dolorosos (tender points), aplicação da escala de Índice de dor generalizada, escala de gravidade dos sintomas, a intensidade da dor referente a última semana (dor mais fraca, mais forte e de média intensidade) e a do momento da avaliação (dor geral), questionário sobre o impacto da fibromialgia, Fibromyalgia Impact Questionnaire, avaliação antropométrica e da pressão arterial, classificação sociodemográfica, Avaliação de fatores associados (dosagem hormonal sexual: testosterona e hormônio da tireóide, nível de atividade física, avaliação da aptidão física, relato de ingestão de medicamentos, escala de fibrosintetina), avaliação do estado de humor, avaliação dos sintomas de ansiedade e sintomas depressivos, avaliação do estresse (percepção e sintomas do estresse, dosagens dos hormônios adrenal-corticotrófico e cortisol), avaliações perfil glicêmico (concentração de glicose, insulina e hemoglobina), avaliação da produção de força (avaliação da atividade elétrica muscular e da taxa de ativação central). Espera-se como resultado neste estudo é que o estresse psicológico, estado de humor, sintomas de ansiedade e depressão, o perfil glicêmico e a produção de força muscular em mulheres com fibromialgia apresentará alterações quando comparadas com mulheres controle saudáveis. Além disso, as alterações no estresse psicológico em mulheres com a síndrome da fibromialgia serão associados com a elevada concentração de glicose, e com a produção de força muscular reduzida."

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo do estudo: Objetivo Primário:

Comparar o estresse psicológico, o estado de humor, o perfil glicêmico e a produção de força muscular entre mulheres com e sem síndrome da fibromialgia e verificar o grau de associação entre essas variáveis.

Objetivo Secundário:

- Estabelecer o perfil doloroso de mulheres com e sem FM.
- Investigar o estado de humor de mulheres com e sem FM.
- Verificar o número e a intensidade dos sintomas depressivos e de ansiedade de mulheres com e sem FM.
- Avaliar o estado de humor de mulheres com e sem FM.
- Estabelecer o nível da aptidão física (cardiorespiratória e agilidade) e nível de atividade física de mulheres com e sem FM.
- Definir aspectos psicológicos de mulheres com e sem FM.

- Aueriguar o perfil glicêmico de mulheres com e sem FM.
- Mensurar a produção de força muscular (contração muscular voluntária) de mulheres com e sem FM.
- Avaliar a atitude e ética do médico na contração muscular voluntária com e sem FM.
- Verificar a falta de atuação central na contração muscular voluntária com e sem FM.
- Estabelecer a associação entre as variáveis mensuradas neste estudo em mulheres com FM.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Esta pesquisa não apresenta riscos adicionais aos participantes. O benefício esperado com essa pesquisa é, principalmente, um maior conhecimento sobre a etiologia da fibromialgia. Dessa forma, a associação entre o estresse, estado de humor, sintomas de ansiedade e depressão, perfil glicêmico e produção de força muscular poderá ser melhor compreendida e poderá auxiliar em um diagnóstico mais claro, com maior entendimento das características da fibromialgia, os quais poderão auxiliar em tratamentos mais eficazes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Situação: Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto proposto, após reunião e atendimento das condições aqui solicitadas. Não há riscos, por tratar-se de um estudo clínico de rotina já existente nos ambientes citados.

Considerações sobre os Termos de Apresentação obrigatória:

Foram apresentados todos os documentos obrigatórios como, TCLE, instrumento de pesquisa e carta dos sujeitos.

Recomendações:

Foram entregues os seguintes documentos pendentes: CV Lattes do pesquisador e orientador, Cronograma da pesquisa, Orçamento e Acompanhamento pós-ético.

Conclusões ou Pendências e Lista de Indicações:

Parecer: Diante do exposto este CEP considera o projeto **APROVADO**.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos coletamentos obtidos.

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

CURITIBA, 23 de Junho de 2012

Assinado por:

Renato Tambora Filho

ANEXO 2**AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE DOLOROSA RETROSPECTIVA SEMANAL**

ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE DOR

Nome: _____ Data: ___/___/___

1 Qual foi a PIOR DOR que você sentiu nos últimos 7 dias ?

Nenhuma dor

A pior dor possível

2 Qual foi a DOR MAIS FRACA que você sentiu nos últimos 7 dias?

Nenhuma dor

A pior dor possível

3 Qual foi a MÉDIA DE DOR que você sentiu nos últimos 7 dias?

Nenhuma dor

A pior dor possível

4 O quanto de DOR você está sentindo AGORA ?

Nenhuma dor

A pior dor possível

ANEXO 3

QUESTIONÁRIO SOBRE O IMPACTO DA FIBROMIALGIA (QIF)

Marques AP, Santos AMB, Assumpção A, Matsutani LA, Lage LV, Pereira CAB Validação da Versão Brasileira do Fibromyalgia Impact Questionnaire. Rev.Bras. Reumatol. 2006, 46(1): 24-31.

ANOS DE ESTUDO:

1- Com que freqüência você consegue:	Sempre	Quase sempre	De vez em quando	Nunca
a) Fazer compras	0	1	2	3
b) Lavar roupa	0	1	2	3
c) Cozinhar	0	1	2	3
d) Lavar louça	0	1	2	3
e) Limpar a casa (varrer, passar pano etc.)	0	1	2	3
f) Arrumar a cama	0	1	2	3
g) Andar vários quarteirões	0	1	2	3
h) Visitar parentes ou amigos	0	1	2	3
i) Cuidar do quintal ou jardim	0	1	2	3
j) Dirigir carro ou andar de ônibus	0	1	2	3

Nos últimos sete dias:

2- Nos últimos sete dias, em quantos dias você se sentiu bem?

0 1 2 3 4 5 6 7

3- Por causa da fibromialgia, quantos dias você faltou ao trabalho (ou deixou de trabalhar, se você trabalha em casa)?

0 1 2 3 4 5 6 7

4- Quanto a fibromialgia interferiu na capacidade de fazer seu serviço:

☺ ☹
Não interferiu Atrapalhou muito

5- Quanta dor você sentiu?

☺ ☹
Nenhuma Muita dor

6- Você sentiu cansaço?

☺ ☹
Não Sim, muito

7- Como você se sentiu ao se levantar de manhã?

☺ ☹
Levantei-me descansado/a Levantei-me muito cansado/a

8- Você sentiu rigidez (ou o corpo travado)?

☺ ☹
Não Sim, muita

9- Você se sentiu nervoso/a ou ansioso/a?

☺ ☹
Não, nem um pouco Sim, muito

10- Você se sentiu deprimido/a ou desanimado/a?

☺ ☹
Não, nem um pouco Sim, muito

ANEXO 4



QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA.

Nome: _____ Data: ___/___/___

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana (**última semana**). As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim.

Para responder as questões lembre que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal
- Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

SEÇÃO 1- ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. **NÃO** incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

- 1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?
 Sim Não – Caso você responda não **Vá para seção 2: Transporte**

As próximas questões são em relação a toda a atividade física que você fez na **última semana** como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. **NÃO** inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**:

- 1- 1b. Em quantos dias de uma semana normal você **anda**, durante **pelo menos 10 minutos contínuos**, como parte do seu trabalho? Por favor, **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho.

_____ dias por SEMANA nenhum - **Vá para a 1 D**

- 2- 1c. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu trabalho** ?

_____ horas _____ minutos

- 3- 1d. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho**?

_____ dias por SEMANA nenhum - **Vá para a questão 1f**

- 4- 1e. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades moderadas **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

- 5- 1f. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas **como parte do seu trabalho**:

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - Vá para a questão 2a.

- 6- 1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas vigorosas **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 2 - ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem à forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

- 7- 2a. O quanto você andou na última semana de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - Vá para questão 2c

- 8- 2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** andando de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ horas _____ minutos

Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro na última semana.

- 9- 2c. Em quantos dias da última semana você andou de bicicleta por peelo menos 10 minutos contínuos para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - Vá para a questão 2e.

- 10- 2d. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

_____ horas _____ minutos

- 11- 2e. Em quantos dias da última semana você caminhou por peelo menos 10 minutos contínuos para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - Vá para a Seção 3.

- 12- 2f. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA.

Esta parte inclui as atividades físicas que você fez na última semana na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo, trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da

casa ou para cuidar da sua família. Novamente pense **somente** naquelas atividades físicas que você faz por pelo menos 10 minutos contínuos.

13- 3a. Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar **no jardim ou quintal**.

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - Vá para questão 3c.

14- 3b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou no quintal**?

_____ horas _____ minutos

15- 3c. Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro da sua casa**.

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - Vá para questão 3e.

16- 3d. Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

17- 3e. Em quantos dias da última semana você fez atividades físicas **vigorosas** **no jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - Vá para a seção 4.

18- 3f. Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas **no quintal ou jardim** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 4- ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER.

Esta seção se refere às atividades físicas que você fez na última semana unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor, **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado.

19- 4a. **Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente**, em quantos dias da última semana você caminhou **por pelo menos 10 minutos contínuos** **no seu tempo livre**?

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - Vá para questão 4c

20- 4b. Nos dias em que você caminha **no seu tempo livre**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

21- 4c. Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei, basquete, tênis:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - Vá para questão 4e.

22- 4d. Nos dias em que você faz estas atividades moderadas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

23- 4e. Em quantos dias da última semana você fez atividades **vigorosas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer exercícios aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer

Jogging (trote):

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - Vá para seção 5.

24- 4f. Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas **no seu tempo livre** quanto tempo no total

você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 5 - TEMPO GASTO SENTADO

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

25- 5a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

_____ horas _____ minutos

26- 5b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?

_____ horas _____ minutos

ANEXO 5

CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICAS

Nome: _____ Data: ____/____/____

ESTADO CIVIL

 Solteira; Casada/Vivendo com o parceiro; Divorciada/Separada; Viúva

COR/ETNIA. Qual? _____

VOCÊ EXERCE ALGUMA PROFISSÃO NO MOMENTO

 Sim Não Estou afastada


Se sim, qual sua profissão e quantas horas por dia você trabalha? _____

Se não, qual sua profissão anterior? _____

NÍVEL EDUCACIONAL

- Analfabeto / Primário incompleto
 Primário completo / Ginásial incompleto
 Ginásial completo/ Colegial incompleto
 Colegial completo / Superior incompleto
 Superior completo
 Pós-graduação

Assinale a quantidade de itens de acordo com cada bem que você possui.

Critério de Classificação Econômica Brasil	Posses de itens	Quantidade de itens				
		0	1	2	3	4 ou +
	Televisão em cores					
	Rádio					
	Banheiro					
	Automóvel					
	Empregada mensalista					
	Máquina de lavar					
	Videocassete e/ou DVD					
	Geladeira					
	Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)					

Grau de instrução do chefe de família		
Analfabeto / Primário incompleto	Analfabeto/ Até 3ª Série Fundamental	()
Primário completo/ Ginásio incompleto	Até 4ª Série Fundamental	()
Ginásial completo/ Colegial incompleto	Fundamental completo	()
Colegial completo/ Superior incompleto	Médio completo	()
Superior completo	Superior completo	()

ANEXO 6

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (IDB)

(adaptado somente para constar nos anexos)

Nome: _____ Data: ___/___/___

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido na última semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

1.

- 0 Não me sinto triste.
 - 1 Eu me sinto triste.
 - 2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.
 - 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
-

2.

- 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
 - 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
 - 2 Acho que nada tenho a esperar.
 - 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
-

3.

- 0 Não me sinto um fracasso.
 - 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
 - 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
 - 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.
-

4.

- 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.
 - 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
 - 2 Não encontro um prazer real em mais nada.
 - 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
-

5.

- 0 Não me sinto especialmente culpado.
 - 1 Eu me sinto culpado às vezes.
 - 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
 - 3 Eu me sinto sempre culpado.
-

6.

0 Não acho que esteja sendo punido.

1 Acho que posso ser punido.

2 Creio que vou ser punido.

3 Acho que estou sendo punido.

7.

0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.

1 Estou decepcionado comigo mesmo.

2 Estou enojado de mim.

3 Eu me odeio.

8.

0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.

1 Sou crítico em relação a mim devido às minhas fraquezas ou meus erros.

2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.

3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.

9.

0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.

1 Tenho ideias de me matar, mas não as executaria.

2 Gostaria de me matar.

3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.

10.

0 Não choro mais que o habitual.

1 Choro mais agora do que costumava.

2 Agora, choro o tempo todo.

3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.

11.

0 Não sou mais irritado agora do que já fui.

1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.

2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.

3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.

12.

0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.

1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.

2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.

3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

13.

0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.

1 Adio minhas decisões mais do que costumava.

2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.

3 Não consigo mais tomar decisões.

14.

0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.

1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.

2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.

3 Considero-me feio.

15.

0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.

1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.

2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.

3 Não consigo fazer nenhum trabalho.

16.

0 Durmo tão bem quanto de hábito.

1 Não durmo tão bem quanto costumava.

2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.

3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.

17.

0 Não fico mais cansado que de hábito.

1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.

2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.

3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

18.

0 Meu apetite não está pior do que de hábito.

1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.

2 Meu apetite está muito pior agora.

3 Não tenho mais nenhum apetite.

19.

0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.

1 Perdi mais de 2,5 Kg.

2 Perdi mais de 5,0 Kg.

3 Perdi mais de 7,5 Kg.

Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: SIM () NÃO ()

20.

0 Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.

- 1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.
 - 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.
 - 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.
-

21.

- 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
- 1 Estou menos interessado por sexo que costumava.
- 2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
- 3 Perdi completamente o interesse por sexo.

ANEXO 7

ESCALA DE PERCEÇÃO DE ESTRESSE-10 (EPS-10)

As questões nesta escala perguntam a respeito dos seus sentimentos e pensamentos durante os últimos 30 dias (último mês). Em cada questão indique a frequência com que você se sentiu ou pensou a respeito da situação.

1. Com que frequência você ficou aborrecido por causa de algo que aconteceu inesperadamente? (considere os últimos 30 dias)
 [0] Nunca [1] Quase Nunca [2] Às Vezes [3] Pouca frequência [4] Muita frequência
2. Com que frequência você sentiu que foi incapaz de controlar coisas importantes na sua vida? (considere os últimos 30 dias)
 [0] Nunca [1] Quase Nunca [2] Às Vezes [3] Pouca frequência [4] Muita frequência
3. Com que frequência você esteve nervoso ou estressado? (considere os últimos 30 dias)
 [0] Nunca [1] Quase Nunca [2] Às Vezes [3] Pouca frequência [4] Muita frequência
4. Com que frequência você esteve confiante em sua capacidade de lidar com seus problemas pessoais? (considere os últimos 30 dias)
 [0] Nunca [1] Quase Nunca [2] Às Vezes [3] Pouca frequência [4] Muita frequência
5. Com que frequência você sentiu que as coisas aconteceram da maneira que você esperava? (considere os últimos 30 dias)
 [0] Nunca [1] Quase Nunca [2] Às Vezes [3] Pouca frequência [4] Muita frequência
6. Com que frequência você achou que não conseguiria lidar com todas as coisas que tinha por fazer? (considere os últimos 30 dias)
 [0] Nunca [1] Quase Nunca [2] Às Vezes [3] Pouca frequência [4] Muita frequência
7. Com que frequência você foi capaz de controlar irritações na sua vida? (considere os últimos 30 dias)
 [0] Nunca [1] Quase Nunca [2] Às Vezes [3] Pouca frequência [4] Muita frequência
8. Com que frequência você sentiu que todos os aspectos de sua vida estavam sob controle? (considere os últimos 30 dias)
 [0] Nunca [1] Quase Nunca [2] Às Vezes [3] Pouca frequência [4] Muita frequência
9. Com que frequência você esteve bravo por causa de coisas que estiveram fora de seu controle? (considere os últimos 30 dias)
 [0] Nunca [1] Quase Nunca [2] Às Vezes [3] Pouca frequência [4] Muita frequência
10. Com que frequência você sentiu que os problemas acumularam tanto que você não conseguiria resolvê-los? (considere os últimos 30 dias)
 [0] Nunca [1] Quase Nunca [2] Às Vezes [3] Pouca frequência [4] Muita frequência

ANEXO 8**INVENTÁRIO DE SINTOMAS DE STRESS PARA ADULTOS DE LIPP (ISSL)****(adaptado somente para constar nos anexos)**

Quadro 1

Você vai me dizer os sintomas que tem sentido de ontem de manhã/tarde/noite até agora.

- () 01 Mãos ou pés frios
- () 02 Boca Seca
- () 03 Nó no estômago
- () 04 Aumento da quantidade de suor
- () 05 Tensão muscular
- () 06 Aperto dos dentes / ranger de dentes
- () 07 Diarréia passageira
- () 08 Dificuldade para pegar no sono / acordar durante a noite
- () 09 Coração disparado
- () 10 Falta de ar / respiração acelerada
- () 11 Pressão alta de repente e que passou logo
- () 12 Mudança de apetite
- () 13 Aumento de motivação de repente
- () 14 Entusiamo de repente
- () 15 Vontade inesperada de iniciar novos projeto / serviços

Quadro 2

Você vai me dizer os sintomas que sentiu na última semana (de _____ até hoje).

- () 01 Problemas com memória
- () 02 Mal-estar generalizado, sem motivo
- () 03 Formigamento de mãos / pés
- () 04 Sensação de desgaste físico constante

- () 05 Mudança de apetite
- () 06 Aparecimento de problema de pele
- () 07 Pressão alta
- () 08 Cansaço constante
- () 09 Aparecimento de úlcera
- () 10 Tontura ou sensação de estar flutuando
- () 11 Muito sensível em nível de emoção
- () 12 Dúvida quanto a si próprio
- () 13 Pensar direto em um só assunto
- () 14 Irritabilidade excessiva
- () 15 Diminuição do desejo por sexo

Quadro 3

Você vai me dizer os sintomas que sentiu no último mês (de _____ até hoje).

- () 01 Diarréia frequente
- () 02 Dificuldade com sexo
- () 03 Dificuldade para pegar no sono / acordar durante a noite
- () 04 Náuseas / ânsia de vômito
- () 05 Tiques / manias, por exemplo: ficar mexendo no cabelo
- () 06 Pressão alta direto
- () 07 Problemas de pele por um tempo longo
- () 08 Mudança extrema de apetite
- () 09 Excesso de gases [estômago / intestino (barriga)]
- () 10 Tontura frequente
- () 11 Úlcera
- () 12 Enfarte
- () 13 Impossibilidade de trabalhar
- () 14 Pesadelos
- () 15 Sensação de não ser competente em todas as áreas
- () 16 Vontade de fugir de tudo

- () 17 Apatia, desinteresse, depressão ou raiva prolongada
- () 18 Cansaço excessivo
- () 19 Pensar e falar direto em um só assunto
- () 20 Irritabilidade aparente
- () 21 Angústia / ansiedade diária
- () 22 Supersensível em nível de emoção
- () 23 Perda de senso de humor

ANEXO 9

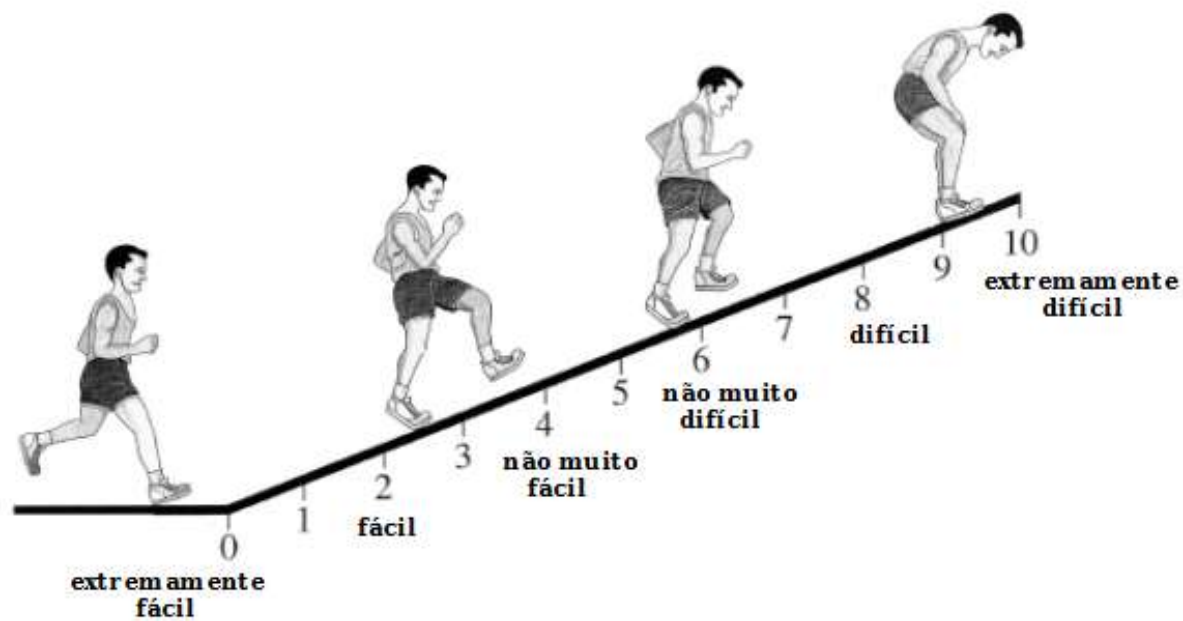
Questionário *Health Assessment Questionnaire* - HAQ

Nome: _____ Data: ___/___/___

Você é capaz de:	nível de dificuldade			
	sem qualquer	com alguma	com muita	incapaz de fazer
1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	0	1	2	3
2. Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
3. Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	0	1	2	3
4. Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
5. Corta um pedaço de carne?	0	1	2	3
6. Levar à boca um copo ou uma xícara cheio de café, leite ou água?				
7. Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
8. Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
9. Subir 5 degraus?	0	1	2	3
10. Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
11. Tomar banho de chuveiro?	0	1	2	3
12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13. Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5 kg, que está posicionado pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
14. Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
15. Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
16. Abrir potes ou vidros de conservas, que tenham sido previamente abertos?				
17. Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18. Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
19. Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
20. Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?	0	1	2	3

ANEXO 10

ESCALA DE ESFORÇO DE OMNI



ANEXO 11

Escala TAMPA de cinesiofobia

Nome: _____ Data: _____

Aqui estão algumas das coisas que outros pacientes nos contaram sobre sua dor. Para cada afirmativa, por favor, indique um número de 1 a 4, caso você concorde ou discorde da afirmativa. Primeiro, você vai pensar se concorda ou discorda e, a partir daí, se totalmente ou parcialmente.

	Discordo Totalmente	Discordo Parcialmente	Concordo Totalmente	Concordo Parcialmente
1 Tenho medo de me machucar se eu fizer exercícios	1	2	3	4
2 Se eu tentasse superar esse medo, minha dor aumentaria	1	2	3	4
3 Me corpo está dizendo que alguma coisa muito errada	1	2	3	4
4 Minha dor provavelmente seria aliviada se eu fizesse exercício	1	2	3	4
5 As pessoas não estão levando minha condição médica a sério	1	2	3	4
6ª lesão colocou meu corpo em risco para o resto da minha vida	1	2	3	4
7 A dor sempre significa que o meu corpo está machucado	1	2	3	4
8 Só porque alguma coisa pior a minha dor, não significa que essa coisa é perigosa	1	2	3	4
9 Tenho medo de que eu possa me machucar acidentalmente	1	2	3	4
10 A atitude mais segura que posso tomar para prevenir a piora da minha dor é, simplesmente, ser cuidadoso para não fazer nenhum movimento desnecessário	1	2	3	4
11 Eu não teria tanta dor se algo realmente perigoso não estivesse acontecendo no meu corpo	1	2	3	4
12 Embora eu sinta dor, estaria melhor se estivesse ativo fisicamente	1	2	3	4
13 A dor me avisa quando devo parar o exercício para eu não me machucar	1	2	3	4

14 não é realmente seguro para uma pessoa, com problemas iguais ao meu ser ativo fisicamente	1	2	3	4
15 Não posso fazer todas as coisas que as pessoas normais fazer, pois me machuco facilmente	1	2	3	4
16 Embora alguma coisa me provoque muita dor, eu não acho que seja, de fato, perigoso	1	2	3	4
17 Ninguém deveria fazer exercícios quando está com dor	1	2	3	4