

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANA CLAUDIA KAPP TITSKI

FIBROMIALGIA E ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO PRECOCE:  
INFLUÊNCIA DA APTIDÃO FÍSICA E DOS FATORES METABÓLICOS,  
INFLAMATÓRIOS E PSICOLÓGICOS.

CURITIBA

2018

ANA CLAUDIA KAPP TITSKI

FIBROMIALGIA E ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO PRECOCE:  
INFLUÊNCIA DA APTIDÃO FÍSICA E DOS FATORES METABÓLICOS,  
INFLAMATÓRIOS E PSICOLÓGICOS.

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Educação Física, Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Educação Física.

Orientadora: Profa. Dra. Neiva Leite

Coorientador: Prof. Dr. Victor Segura-Jiménez

CURITIBA

2018

Universidade Federal do Paraná. Sistema de Bibliotecas.  
Biblioteca de Ciências Biológicas.  
(Dulce Maria Bieniara – CRB/9-931)

Titski, Ana Claudia Kapp

Fibromialgia e envelhecimento biológico precoce: influência da aptidão física e dos componentes metabólico, inflamatórios e psicológicos. / Ana Claudia Kapp Titski. – Curitiba, 2018.

154 p.: il.

Orientadora: Neiva Leite

Coorientador: Victor Segura-Jiménez

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

1. Dor crônica 2. Fibromialgia 3. Envelhecimento 4. Atividade física I. Título II. Leite, Neiva III. Segura-Jiménez, Victor IV. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Educação Física.

CDD (20. ed.) 613.71



## RESUMO

O comprimento do telômero é indicador fidedigno do processo de envelhecimento, influenciado pela idade e condições de saúde. Estudos recentes têm observado que o encurtamento dos telômeros está associado com muitas doenças, incluindo a fibromialgia. O presente estudo teve como objetivo avaliar o envelhecimento biológico precoce em mulheres com fibromialgia de meia-idade, por meio da análise do comprimento de telômero, relacionando-o com os componentes da atividade física, fatores metabólicos, inflamatórios, psicológicos e vitamina D. Participaram do estudo 41 mulheres com diagnóstico de fibromialgia segundo os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (grupo fibromialgia - GF), 31 mulheres sem fibromialgia (grupo controle - GC) e 20 mulheres idosas (grupo controle-idosa - GCI). Foram avaliados: comprimento de telômero, aptidão física (aptidão muscular, aptidão cardiorrespiratória, flexibilidade, agilidade e composição corporal), variáveis metabólicas (glicemia, hemoglobina glicada, colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicerídeos e insulina), inflamatórias (proteína C-reativa, adiponectina, leptina e fator de necrose tumoral-TNF- $\alpha$ ), psicológicas (depressão e ansiedade) e concentração plasmática de vitamina D. Análise de variância, análise de covariância, correlação de Pearson e regressão linear múltipla foram realizadas, considerando  $p < 0,05$ . O comprimento de telômero no GF não diferiu do GC e do GCI, enquanto que as mulheres do GCI apresentaram menor comprimento quando comparadas ao GC ( $p = 0,011$ ). Entretanto, quando o comprimento do telômero foi ajustado pelos componentes da aptidão física, não houve diferença entre os grupos ( $p = 0,75$ ). O GF apresentou menor aptidão física do que o GC ( $p < 0,05$ ), porém não diferiu quanto à aptidão física em relação ao GCI, exceto para aptidão cardiorrespiratória, que foi maior no GF ( $p < 0,05$ ). Nas variáveis físicas, o GF apresentou menor média nos testes de flexibilidade de membro inferior e superior, força de membro superior e inferior em relação ao grupo controle e grupo controle-idosa ( $p < 0,05$ ). A regressão linear múltipla mostrou associação direta entre aptidão cardiorrespiratória e comprimento de telômero ( $\beta = 0,302$ ;  $p = 0,003$ ), atividade física moderada e comprimento de telômero ( $\beta = 0,342$ ;  $p = 0,02$ ), e associação inversa entre atividade sedentária e comprimento de telômero ( $\beta = -0,247$ ;  $p = 0,04$ ). A média da hemoglobina glicada foi maior no GCI em relação ao GF e GC ( $p < 0,01$ ), as demais variáveis metabólicas não diferiram entre os grupos. Nas variáveis inflamatórias, a adiponectina apresentou maior média no GCI do que GF e GC ( $p < 0,01$ ), enquanto as outras variáveis foram semelhantes entre os três grupos. Mulheres com fibromialgia apresentaram mais sintomas de ansiedade e depressão em relação ao GC e GC ( $p < 0,01$ ). Quanto às concentrações de vitamina D, não foram detectadas associações significativas com o comprimento do telômero. Conclui-se, com base nos achados deste estudo, que o comprimento de telômero em pacientes com fibromialgia apresenta situação intermediária, em relação às mulheres saudáveis e idosas, indicando possível quadro de envelhecimento biológico precoce. Além disso, os resultados apontam que o comprimento do telômero tem relação direta com a aptidão cardiorrespiratória, fator que estava reduzido em mulheres com fibromialgia em relação às mulheres de mesma faixa etária, sugerindo que o envelhecimento biológico precoce nestas pacientes possa ocorrer em decorrência da diminuição dessa aptidão. Essas associações ressaltam a importância de incentivar o estilo de vida ativo em mulheres com fibromialgia, como estratégia para minimizar o processo de envelhecimento biológico precoce.

**Palavras-chave:** Dor crônica. Fibromialgia. Envelhecimento. Atividade física.

## ABSTRACT

The telomere length is a reliable indicator of the aging process, influenced by age and health conditions. Recent studies have found that shortening telomeres is associated with many diseases, including fibromyalgia. The aim of the present study was to evaluate the early biological aging in women with middle-aged fibromyalgia, by means of telomere length analysis, relating it to the components of physical activity, metabolic, inflammatory, psychological and vitamin D. Participation (FG), 31 women without fibromyalgia (control group - GC) and 20 elderly women (control - elderly group - GCI) were included in the study. Telomere length, physical fitness (muscle fitness, cardiorespiratory fitness, flexibility, agility and body composition), metabolic variables (glycemia, glycated hemoglobin, total cholesterol, HDL-c, LDL-c, triglycerides and insulin), inflammatory (C-reactive protein, adiponectin, leptin and tumor necrosis factor-TNF- $\alpha$ ), psychological (depression and anxiety) and plasma vitamin D concentration. Analysis of variance, covariance analysis, Pearson's correlation and multiple linear regression were performed, considering  $p < 0.05$ . The telomere length in GF did not differ from GC and GCI, whereas GCI women presented shorter lengths when compared to CG ( $p = 0.011$ ). However, when telomere length was adjusted by the components of physical fitness, there was no difference between the groups ( $p = 0.75$ ). The GF presented lower physical fitness than the CG ( $p < 0.05$ ), but did not differ in physical fitness in relation to ICG, except for cardiorespiratory fitness, which was higher in GF ( $p < 0.05$ ). In the physical variables, GF presented lower mean in the lower and upper limb flexibility tests, upper and lower limb strength in relation to the control group and the control-elderly group ( $p < 0.05$ ). The multiple linear regression showed a direct association between cardiorespiratory fitness and telomere length ( $\beta = 0.302$ ,  $p = 0.003$ ), moderate physical activity and telomere length ( $\beta = 0.342$ ,  $p = 0.02$ ), and inverse association between sedentary activity and telomere length ( $\beta = -0.247$ ;  $p = 0.04$ ). The mean of glycated hemoglobin was higher in GCI than in GF and CG ( $p < 0.01$ ), the other metabolic variables did not differ between groups. In the inflammatory variables, adiponectin presented higher GCI mean than GF and GC ( $p < 0.01$ ), while the other variables were similar among the three groups. Women with fibromyalgia presented more symptoms of anxiety and depression compared to GC and CG ( $p < 0.01$ ). As for vitamin D concentrations, no significant associations with telomere length were detected. It is concluded, based on the findings of this study, that telomere length in patients with fibromyalgia presents an intermediate situation, in relation to healthy and elderly women, indicating a possible precocious biological aging. In addition, the results indicate that telomere length is directly related to cardiorespiratory fitness, a factor that was reduced in women with fibromyalgia compared to women of the same age group, suggesting that the early biological aging in these patients may occur due to the decrease of this ability. These associations emphasize the importance of encouraging the active lifestyle in women with fibromyalgia, as a strategy to minimize the process of early biological aging.

**Keywords:** Chronic pain. Fibromyalgia. Aging, Physical activity.

Aos meus pais e meus irmãos,  
por todo carinho, amor e exemplo

## AGRADECIMENTOS

Durante esses quatro anos do doutorado, foram tantas histórias, momentos e lutas, que fica difícil encontrar palavras que expressem o real tamanho da gratidão que tenho a todas as pessoas que estiveram ao meu lado durante esse período.

Agradeço em especial a minha orientadora, Dra. Neiva Leite, por sua contribuição inestimável em minha formação acadêmica. Por todo incentivo, carinho, amizade e ensinamento, muito obrigada! Nos momentos difíceis, sua tranquilidade, segurança e companheirismo me deram ânimo para seguir em frente. Obrigada pelos seus exemplos e ensinamentos, que ultrapassaram o âmbito acadêmico.

Ao meu co-orientador, Dr. Victor Segura-Jimenez, que acreditou neste trabalho e trouxe sugestões valiosas para o desenvolvimento do mesmo. Agradeço pela acolhida na Universidade de Cádiz e por todo conhecimento compartilhado. Muito obrigada!

Ao Dr. Jorge Mota, por me receber tão bem na Universidade do Porto, e que com as melhores palavras, me incentivou a sempre acreditar que tudo é possível. Agradeço por toda receptividade, conhecimento e carinho.

Ao Dr. José Alberto Duarte, pelas críticas construtivas e por não medir esforços em sanar minhas dúvidas. Agradeço por toda atenção, carinho e ensinamento.

Aos professores Luciane Viater Tureck, Thelma Skare, Amélia Pasqual Marques e Luiz Cláudio Fernandes pelas sugestões para melhorias do trabalho realizado.

Ao Rodrigo Waki, secretário do Programa de Pós-Graduação em Educação Física, por toda conversa e incentivo durante esse período. Agradeço por todas as conversas, por sua atenção, compreensão e paciência, além de toda orientação dada nesse período.

À Profa. Maria Schieferdecker por disponibilizar o espaço para as avaliações no HC/UFPR.

À Dra. Lupe Furtado-Alle, por me acolher tão bem em seu laboratório desde o meu mestrado, e por ceder o laboratório de Genética para a primeira análise desse estudo.

Ao Prof. Antônio Calixto (UNICAMP) pela paciência, ajuda e orientação nas análises realizadas.

À Luciana, do laboratório Vital, pela receptividade e disponibilização da estrutura para realização da pesquisa.

A todas as participantes que participaram desse estudo e não mediram esforços para estarem presentes nas coletas, por terem compartilhado um pouco das suas experiências e por acreditarem nesse trabalho. Muito obrigada!!!

A você Diogo, por toda ajuda, amizade e parceria no decorrer desse trabalho. O seu apoio, paciência e troca de experiências foram fundamentais nesse período. Sem você, esse trabalho não seria o mesmo. Agradeço de coração!

Aos meus amigos do NQV, em especial Thais, Mayara, Kátia e Íncare, por estarem ao meu lado com apoio, ajuda e boas histórias pra contar. A companhia de vocês fez a diferença neste processo!

Ao CNPq pelos recursos financeiros contemplados pelo projeto Universal.

A CAPES pelos recursos financeiros ofertados, entre eles a bolsa de Doutorado e a possibilidade de realizar um doutorado sanduíche.

A você Ju, pessoa iluminada que traz muita luz nos meus caminhos. Obrigada pela amizade da vida toda, apoio, carinho e cuidado sempre.

Aos meus pais, Luiz Carlos e Dircélia, que me deram a vida, a educação e a perseverança para alcançar meus objetivos. Muito obrigada por sempre acreditarem em mim e não medirem esforços para me ajudar em tudo.

Aos meus irmãos, Luis Gustavo e Luis Henrique, muito obrigados por fazerem parte da minha vida e por demonstrarem um amor tão precioso. Vocês são os meus tesouros.

A você Neto, meu porto seguro. Obrigada pelo seu amor, pela paz que você me traz, mesmo nos momentos mais difíceis, pelo apoio, compreensão e encorajamento em todos os momentos.

A todos os meus amigos que reclamaram a minha ausência, obrigado pela compreensão e respeito a esse momento pelo qual passei.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
1.1 OBJETIVO GERAL.....	21
1.1.1 Objetivos Específicos.....	21
1.2 HIPÓTESES DA TESE.....	22
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	23
2.1 TEORIA DO ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO.....	23
2.1.1 TEORIA DOS TELÔMEROS.....	24
2.1.1.1 Histórico.....	24
2.1.1.2 Estrutura e função dos telômeros.....	26
2.1.1.3 Comprimento de telômero e atividade física.....	31
2.2 FIBROMIALGIA.....	36
2.2.1 Definição e etiologia da fibromialgia.....	36
2.2.2 Critérios diagnósticos da fibromialgia.....	37
2.3 FATORES QUE INTERFEREM NO COMPRIMENTO DE TELÔMERO E FIBROMIALGIA.....	40
2.3.1 Aptidão Física.....	40
2.3.2 Fatores Metabólicos e Inflamatórios.....	44
2.3.3 Fatores Psicológicos.....	47
2.3.4 Vitamina D.....	51
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	54
3.1 PLANEJAMENTO DA PESQUISA.....	54
3.2 PARTICIPANTES DO ESTUDO.....	54
3.3 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS.....	57
3.3.1 Procedimentos gerais.....	57

3.3.2 Avaliações antropométricas e clínicas.....	59
3.3.3 Avaliação da capacidade funcional.....	61
3.3.3.1 Aptidão Cardiorrespiratória – Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6).....	62
3.3.3.2 Força de Membros Inferiores – Teste de Levantar e Sentar da Cadeira em 30 segundos.....	63
3.3.3.3 Força de Membros Superiores – Teste de Flexão e Extensão de Antebraço em 30 segundos.....	63
3.3.3.4 Flexibilidade – Teste de Sentar e Alcançar.....	64
3.3.3.5 Teste de sentar e alcançar na cadeira.....	65
3.3.3.6 Teste de alcançar nas costas.....	65
3.3.3.7 Agilidade e Equilíbrio Dinâmico – Teste “The Foot up and Go”.....	66
3.3.3.8 Análise das variáveis funcionais.....	67
3.3.4 Avaliação do comportamento Ativo/Sedentário.....	68
3.3.4.1 Questionário Internacional de Nível de Atividade Física – IPAQ.....	68
3.3.4.2 Nível de atividade física – acelerômetros.....	69
3.3.5 Avaliação do Perfil Metabólico e Inflamatório.....	69
3.3.6 Testes de desempenho cognitivo.....	70
3.3.6.1 Mini-Mental.....	70
3.3.6.2 <i>Trail Making Test</i> – TMT.....	71
3.3.7 Questionários.....	71
3.3.7.1 Avaliação da Ansiedade.....	71
3.3.7.2 Avaliação dos sintomas depressivos.....	72

3.3.8 Avaliação do Comprimento de Telômero.....	72
3.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	73
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>75</b>
4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA.....	75
4.2 APTIDÃO FÍSICA, NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA E COMPRIMENTO DE TELÔMERO.....	79
4.3 VARIÁVEIS METABÓLICAS, INFLAMATÓRIAS E COMPRIMENTO DE TELÔMERO.....	82
4.4 VARIÁVEIS PSICOLÓGICAS (DEPRESSÃO E ANSIEDADE), CORTISOL, ACTH E COMPRIMENTO DE TELÔMERO.....	85
4.5 VITAMINA D E COMPRIMENTO DE TELÔMERO.....	87
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>89</b>
<b>6. CONCLUSÕES.....</b>	<b>100</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>102</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>130</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>141</b>

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1-	COMPOSIÇÃO DO CROMOSSOMO EUCARIÓTICO E LOCALIZAÇÃO DOS TELÔMEROS.....	26
FIGURA 2 -	ESTRUTURA DO COMPLEXO TELÔMERO/SHELTERIN.....	28
FIGURA 3 -	MAPA CONCEITUAL DA ASSOCIAÇÃO DO COMPRIMENTO DO TELÔMERO COM DOENÇAS E ESTILO DE VIDA, LEVANDO A MORTE CELULAR.....	31
FIGURA 4 -	CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DA FIBROMIALGIA ESTABELECIDOS EM 1990 PELO COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA.....	38
FIGURA 5 -	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	56
FIGURA 6 -	PROCEDIMENTOS DO ESTUDO.....	58
FIGURA 7 -	DISTÂNCIA PERCORRIDA DURANTE A REALIZAÇÃO DO TESTE DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS.....	62
FIGURA 8 -	POSIÇÃO DA AVALIADA NO INÍCIO E FINAL DO MOVIMENTO NO TESTE DE LEVANTAR E SENTAR DA CADEIRA EM 30 SEGUNDOS.....	63
FIGURA 9 -	POSIÇÃO DA AVALIADA NO INÍCIO E FINAL DO MOVIMENTO NO TESTE DE FLEXÃO E EXTENSÃO DE ANTEBRAÇO EM 30 SEGUNDOS.....	64
FIGURA 10 -	POSIÇÃO DA AVALIADA NO TESTE DE FLEXIBILIDADE – SENTAR E ALCANÇAR.....	64
FIGURA 11 -	POSIÇÃO DA AVALIADA NO TESTE DE SENTAR E ALCANÇAR NA CADEIRA.....	65
FIGURA 12 -	POSIÇÃO DA AVALIADA DURANTE O TESTE DE ALCANÇAR NAS COSTAS.....	66
FIGURA 13 -	POSIÇÃO DA AVALIADA DURANTE O TESTE “THE FOOT UP AND GO”.....	67
FIGURA 14 -	INTERVALO DE CONFIANÇA DO COMPRIMENTO DOS TELÔMEROS NOS GRUPOS: FIBROMIALGIA, CONTROLE E CONTROLE-IDOSA.....	80
FIGURA 15 -	INTERVALO DE CONFIANÇA DO COMPRIMENTO DOS TELÔMEROS NOS GRUPOS: FIBROMIALGIA, CONTROLE E CONTROLE-IDOSA.....	87
FIGURA 16 -	CORRELAÇÃO DO COMPRIMENTO DE TELÔMERO E VITAMINA D.....	88

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA PARA VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS E PRESSÓRICAS.....	75
TABELA 2 -	CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA PARA AS VARIÁVEIS SANGUÍNEAS.....	76
TABELA 3 -	CARACTERÍSTICAS GERAIS PARA VARIÁVEIS FÍSICAS.....	77
TABELA 4 -	MÉDIAS E DESVIO-PADRÃO DA APTIDÃO MUSCULAR, FLEXIBILIDADE, AGILIDADE, APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA E APTIDÃO GERAL.....	77
TABELA 5 -	MÉDIA E DESVIO-PADRÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA, AVALIADO PELO IPAQ E ACELERÔMETROS.....	78
TABELA 6 -	MÉDIAS E DESVIO-PADRÃO PARA AS VARIÁVEIS PSICOLÓGICAS (DEPRESSÃO, ANSIEDADE, MINI MENTAL E TMT).....	78
TABELA 7 -	COEFICIENTES DE REGRESSÃO NÃO PADRONIZADOS E ASSOCIAÇÃO ENTRE APTIDÃO MUSCULAR, FLEXIBILIDADE, AGILIDADE, APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA E APTIDÃO GERAL COM O COMPRIMENTO DOS TELÔMEROS.....	81
TABELA 8 -	COEFICIENTES DE REGRESSÃO NÃO PADRONIZADOS E ASSOCIAÇÃO ENTRE ATIVIDADE SEDENTÁRIA, MODERADA, VIGOROSA E ATIVIDADE FÍSICA TOTAL COM O COMPRIMENTO DOS TELÔMEROS.....	82
TABELA 9 -	RELAÇÕES ENTRE COMPRIMENTO DE TELÔMERO E VARIÁVEIS METABÓLICAS NO GRUPO FIBROMIALGIA, GRUPO CONTROLE E GRUPO CONTROLE-IDOSA.....	84
TABELA 10 -	RELAÇÃO DO COMPRIMENTO DE TELÔMERO COM AS VARIÁVEIS INFLAMATÓRIAS.....	85
TABELA 11 -	RELAÇÃO DO COMPRIMENTO DE TELÔMERO COM DEPRESSÃO, ANSIEDADE, ACTH E CORTISOL.....	86

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1-	EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO NO COMPRIMENTO DE TELÔMERO: ESTUDOS TRANSVERSAIS.....	33
QUADRO 2 -	EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO COMBINADO E AUTO RELATADO NO COMPRIMENTO DE TELÔMERO: ESTUDOS TRANSVERSAIS.....	34
QUADRO 3 -	RESUMO DOS TESTES COGNITIVOS E RESULTADOS EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA, SAUDÁVEIS E IDOSOS.....	49
QUADRO 4 -	CLASSIFICAÇÃO DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL SEGUNDO A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE.....	59
QUADRO 5 -	CLASSIFICAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA E DIASTÓLICA SEGUNDO A SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (2010).....	60
QUADRO 6 -	CLASSIFICAÇÃO DO PERCENTUAL DE GORDURA EM MULHERES SEGUNDO GALLAGHER <i>ET AL</i> (2000).....	61

## 1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento biológico é processo fisiológico, gradual e progressivo (NAVARATNARAJAH; JACKSON, 2016), que se manifesta na população de forma diferenciada, de acordo com a interação do estilo de vida e a predisposição genética (PASSARINO; RANGO; MONTESANTO, 2016). Estudos recentes indicam que o comprimento dos telômeros é um dos fatores relacionados ao envelhecimento (WILLIAMS *et al.*, 2017). Os telômeros são estruturas proteicas de ácido desoxirribonucleico (DNA) essenciais para a estabilidade dos cromossomos (BLACKBURN, 2001), cujos encurtamentos são considerados indicadores fidedignos do processo de envelhecimento (SAHIN *et al.*, 2011). O encurtamento pode ser acelerado pela presença de obesidade (MUNDSTOCK *et al.*, 2015; TZANETAKOU *et al.*, 2012), situação associada às alterações metabólicas (AL-ATTAS *et al.*, 2010) e inflamatórias (JURK *et al.*, 2014; BAYLIS *et al.*, 2014), bem como o estresse psicológico (ARNOLD *et al.*, 2006; CLAUW, 2009), depressão (HASSETT *et al.*, 2009) e disfunção no eixo hipotalâmico-adrenal (HAUSER *et al.*, 2011; RIVA *et al.*, 2012).

Os fatores que podem provocar o encurtamento do telômero estão presentes em pacientes com fibromialgia (HASSETT *et al.*, 2012), condição reumatológica caracterizada por dor crônica e reduzido limiar de dor (HENRIKSEN *et al.*, 2009). Além disso, em geral, indivíduos com fibromialgia apresentam baixa aptidão física (SEGURA-JIMENEZ *et al.*, 2015), situação que em indivíduos sem fibromialgia tem sido relacionada ao menor comprimento do telômero (WERNER *et al.*, 2009; CHILTON *et al.*, 2014; CHERKAS *et al.*, 2008; DENHAM *et al.*, 2013; OSTHUS *et al.*, 2012).

A aptidão física é importante marcador do estado de saúde em todas as faixas etárias (LAROCCA; SEALS; PIERCE, 2010) e a sua redução é característica do processo de envelhecimento (KOHLENER *et al.*, 2016), sendo que se torna acentuada na presença do comportamento sedentário (SEGURA-JIMENEZ *et al.*, 2015). O comprimento do telômero apresenta relação direta com o nível de aptidão física, o que significa que indivíduos com maiores níveis de força muscular (WILLIAMS *et al.*, 2017; KIM *et al.*, 2012; LOPRINZI, 2015) e aptidão

cardiorrespiratória (OSTHUS *et al.*, 2012; LUDLOW *et al.*, 2008; WERNER *et al.*, 2009; LAROCCA, SEALS, PIERCE, 2010) apresentam maior comprimento de telômero do que os sedentários, em decorrência da menor taxa de acúmulo de danos celulares e moleculares, preservando os telômeros e atenuando o declínio das funções fisiológicas observado com o envelhecimento (LUDLOW; ROTH, 2011). Isso se deve ao fato de que o exercício físico pode provocar desaceleração do encurtamento dos telômeros, indicando efeito protetor em funções fisiológicas relacionadas com o avanço da idade (LUDLOW *et al.*, 2012).

A proteção proporcionada pelos exercícios físicos ocorre pelo aumento da atividade da telomerase, enzima que repõe os pares de bases que são perdidos na replicação do DNA (BLACKBURN; GREIDER; SZOSTAK, 2006) e aumento da disponibilidade celular de óxido nítrico, o que pode proteger as células do estresse oxidativo (WILLIAMS *et al.*, 2017). Ainda existem interações complexas entre telômeros, como a produção de proteína p53 e função mitocondrial (SAHIN; DEPINHO, 2013), que podem ser afetadas diretamente pela aptidão muscular e também sofrer o impacto da aptidão aeróbia, sendo influenciadas pela capacidade de exercício (KADI; PONSOT, 2010).

Em pacientes com fibromialgia, apenas um estudo analisou o tamanho do comprimento do telômero e o encontrou menor quando comparado a indivíduos saudáveis, sendo que os autores referiram que o comprimento apresentou relação com o limiar e sensibilidade à dor, o que indicou possível quadro de envelhecimento biológico precoce na fibromialgia (HASSET *et al.*, 2012). O encurtamento do telômero encontrado nessa pesquisa, provavelmente, pode apresentar relação com a redução da aptidão física (HOMANN *et al.*, 2011; MANNERKORPI *et al.*, 2017) e fadiga muscular crônica (JONES *et al.*, 2008), além de menor força muscular (GÓES *et al.*, 2015), que ocorrem em indivíduos com fibromialgia, porém esses fatores não foram avaliados pelos autores.

A baixa aptidão física presente em pacientes com fibromialgia é fator que pode ter consequências mais graves na função física nesses pacientes do que em outros indivíduos (BLACKBURN, 2001), sendo assim pode acarretar aceleração do processo de envelhecimento. Porém, há carência de estudos na área de envelhecimento precoce e fibromialgia, visto que as pesquisas que abordam a

síndrome focalizam mais os aspectos clínicos relacionados com a dor crônica (RIVA *et al.*, 2012; CARBONELL-BAEZA *et al.*, 2011; DEGIER *et al.*, 2013), as limitações na vida diária (SORIANO-MALDONADO *et al.*, 2015; ASSUMPÇÃO *et al.*, 2009) e a qualidade de vida (SEGURA-JIMENEZ *et al.*, 2015; PIERRYNOWKI *et al.*, 2005; NIJS *et al.*, 2013).

O processo de envelhecimento biológico precoce em indivíduos com fibromialgia foi evidenciado nos estudos que demonstram similaridades entre pacientes com fibromialgia de meia-idade com indivíduos idosos, tanto para condições físicas (GÓES *et al.*, 2015; AUVINET *et al.* 2006), quanto para condições psicológicas (MOYAEDI *et al.*, 2012), o que reforça a aceleração do quadro de envelhecimento nesses indivíduos. Pesquisas descrevem diminuição no desempenho físico, com alterações na marcha ou padrão diferenciado de recrutamento muscular para realizá-la de forma semelhante aos idosos (PIERRYNOWSKI *et al.* 2005; AUVINET *et al.* 2006; PANTON *et al.* 2006; GÓES *et al.* 2015), e no padrão cognitivo, com redução do volume da massa cinzenta cerebral (KUCHINAD *et al.*, 2007), bem como nas regiões responsáveis pelas funções cognitivas, motoras e nociceptivas (MOYAEDI *et al.*, 2012). Entretanto, a análise da influência dos componentes da aptidão física sobre o comprimento do telômero, como estratégia em demonstrar o processo de envelhecimento biológico precoce que ocorre em pacientes com fibromialgia, não foi verificada até o presente momento.

A baixa aptidão física presente em indivíduos com fibromialgia, pode estar relacionada ao envelhecimento precoce, pois esses pacientes apresentam maior prevalência de sedentarismo, sendo que o nível de atividade física também tem influência no comprimento do telômero e no processo de envelhecimento (PUTERMAN *et al.*, 2010). O comportamento sedentário em pacientes com fibromialgia pode comprometer e agravar as condições clínicas presentes na doença, provavelmente por apresentarem medo da exacerbação da dor, esse fator acarreta em menor participação em atividades físicas quando comparados a indivíduos saudáveis (BUSCH *et al.*, 2011; MCLOUGHLIN *et al.*, 2011, KELLEY *et al.*, 2010; DE GIER *et al.* 2003; NIJS *et al.* 2013; RUIZ *et al.* 2013).

A obtenção de informações sobre a redução do nível de atividade física em mulheres com fibromialgia e sua relação com o comprimento de telômero é importante para melhor compreensão do impacto clínico do envelhecimento em pacientes com fibromialgia. Dessa forma, se faz necessário maiores investigações sobre a ação e caracterização do padrão de atividades físicas realizadas por essas pacientes, para que futuros tratamentos possam ser prescritos de forma mais eficaz.

Outro fator associado à fibromialgia é a presença de excesso de peso e obesidade (URSINI *et al.*, 2011), em que existem alterações metabólicas, bem como estado inflamatório crônico e subclínico (PRADO *et al.*, 2009). O excesso de peso pode atingir cerca de 70% destes indivíduos, maior do que na população em geral (BENNETT *et al.*, 2007), enquanto a obesidade é verificada em aproximadamente 45% destes sujeitos (KIM *et al.*, 2012) e pode agravar os sintomas característicos da fibromialgia (OKIFUJI *et al.*, 2010). Embora, pouco se saiba sobre a relação entre fibromialgia e excesso de peso/obesidade, evidências científicas apontam que mulheres saudáveis obesas, e, sobretudo sedentárias, apresentam risco maior de desenvolverem fibromialgia (MORK *et al.*, 2010). Além disso, o excesso de tecido adiposo está fortemente relacionado à alta morbimortalidade, principalmente em decorrência de alterações metabólicas (diabetes, resistência à insulina, dislipidemias) (KOPELMAN, 2007).

Estudos em indivíduos sem fibromialgia demonstraram que alterações metabólicas podem estar associadas à presença da obesidade (URSINI *et al.*, 2011) e ao processo de envelhecimento (AL-ATTAS *et al.*, 2010). A hemoglobina glicada tem sido utilizada como marcador metabólico e inflamatório relacionado ao processo de envelhecimento precoce (SOARES *et al.*, 2013), cujo aumento ocorre provavelmente devido à maior adiposidade abdominal (ANDERSEN *et al.*, 2005) e intramuscular (ARAUJO; MARTEL, 2009), o que desencadeia a resistência insulínica, trazendo como consequência a hiperglicemia e a toxicidade celular (NETTO *et al.*, 2009; NATHAN *et al.*, 2009). Dessa forma, a obesidade acelera o processo de envelhecimento, pois se verifica que tanto em crianças obesas (BUXTON *et al.*, 2011) quanto em adultos obesos (CUI *et al.*, 2013) existe encurtamento de telômero, quando comparados a seus pares não obesos, sendo que esse encurtamento está associado a maiores quantidades de adiposidade total e abdominal (LEE *et al.*, 2011).

Portanto, as pesquisas apontam que o encurtamento do telômero se deve principalmente ao aumento do estresse oxidativo (HAYCOCK *et al.*, 2014, MASON *et al.*, 2013) e pela liberação de citocinas inflamatórias pelo tecido adiposo visceral (DELOACH *et al.*, 2014; AL-ATLAS *et al.*, 2010). Assim, instala-se o processo inflamatório, que se relaciona ao menor comprimento do telômero (KONG; LEE; WANG; 2013, ZHANG *et al.*, 2016), pois estudos observaram que há aumento da senescência celular na presença do processo inflamatório (EFFROS, 2011; ANDREWS *et al.*, 2011).

Sendo assim, a obesidade é fator de aceleração do processo de envelhecimento, pois desencadeia o processo inflamatório e acarreta desequilíbrio entre secreção de marcadores pró e anti-inflamatórios (ODROWAŻ-SYPNIEWSKA, 2007). Estudos que encontraram alterações no perfil inflamatório e comprimento de telômero (MAES *et al.*, 1998; WALLACE *et al.*, 2001; RODRIGUEZ-PINTÓ *et al.*, 2014), sugerem que a inflamação crônica desencadeia alterações na enzima telomerase, o que leva a manifestação de outras doenças como diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal e outras doenças crônicas (ZHANG *et al.*, 2016, MARQUES-ROCHA *et al.*, 2015).

Além disso, aspectos psicológicos, como a depressão e ansiedade, também apresentam relação com o comprimento de telômero (SHALEV, 2012), pois quando há maior prevalência dessas variáveis, observa-se maior liberação de radicais livres, levando ao quadro de estresse oxidativo (EPEL *et al.*, 2004). O estresse percebido tem sido associado ao dano oxidativo no DNA em mulheres (IRIE *et al.*, 2001; IRIE *et al.*, 2013), porém nenhum estudo avaliou sua relação com níveis de cortisol, aspectos psicológicos e comprimento de telômero em mulheres com fibromialgia.

Por outro lado, algumas estratégias podem retardar ou prevenir o processo de envelhecimento biológico precoce na população (EPEL *et al.*, 2004). Estudos apontam que uma dessas formas é a concentração sérica de vitamina D (HOFFHECKER *et al.*, 2013; RICHARDS *et al.*, 2007), hormônio esteróide com atividades genômicas e não genômicas que está envolvido na regulação da proliferação, diferenciação e apoptose celular (HOLICK *et al.*, 2007). Como resultado das múltiplas funções dessa vitamina, tem sido especulado que a vitamina D pode

desempenhar papel na biologia dos telômeros e na estabilidade genômica (PUSCEDDU *et al.*, 2015).

A concentração de vitamina D está diminuída em obesos, pois a gordura subcutânea pode atuar como barreira à absorção (SCHUCH; GARCIA, 2009), acarretando em menor comprimento de telômero (HOFFHECKER *et al.*, 2013), como demonstrado no estudo de Richards *et al.* (2007), que avaliou mulheres obesas e observou que menores concentrações séricas dessa vitamina foram correlacionados com o menor comprimento do telômero, sugerindo que esta pode desempenhar papel importante no seu tamanho e que está associada ao envelhecimento e a doenças relacionadas a idade.

Alguns estudos na área de fibromialgia encontraram diminuição da concentração de vitamina D em mulheres com fibromialgia (OLAMA *et al.*, 2013; OKYAY *et al.*, 2016; OKUMUS *et al.* 2013). Além disso, estudos observaram que a concentrações de vitamina D está correlacionada inversamente com a dor, depressão e densidade mineral (OLAMA *et al.*, 2013; LABEEB *et al.*, 2015, BAYGUTALP *et al.*, 2014, ALTINDAG *et al.*, 2014; OKUMUS *et al.*, 2013).

Portanto, há lacuna científica na área de investigação de envelhecimento biológico precoce em mulheres com fibromialgia, que verifique as associações dos componentes de aptidão física, bem como variáveis metabólicas, inflamatórias e psicológicas na análise do comprimento do telômero. Assim como, investigar a influência da vitamina D como fator protetivo, o que pode ser outro aspecto a ser avaliado em indivíduos com fibromialgia em relação ao processo de envelhecimento. Destaca-se que esses fatores ainda não foram estudados nesta população, com o intuito de investigar e relacionar se as possíveis alterações nessas variáveis estão associadas à redução do telômero em pacientes com fibromialgia. Os resultados deste estudo permitirão aplicabilidade na prática clínica, ao evidenciar quais fatores estão associados ao processo de envelhecimento biológico precoce na fibromialgia, o que poderá direcionar a abordagem preventiva e terapêutica mais ampla nos pacientes.

Sendo assim, a hipótese central desta tese é que mulheres com fibromialgia de meia-idade apresentam envelhecimento biológico precoce, com menor média de tamanho de comprimento do telômero, quando comparadas com mulheres sem

fibromialgia de meia-idade e semelhantes às idosas. Ainda acrescenta-se que as mulheres com fibromialgia apresentam menor aptidão cardiorrespiratória, aptidão muscular, flexibilidade e agilidade, sendo que essa redução da aptidão física nas mulheres com fibromialgia estará associada ao menor comprimento de telômero.

## 1.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo principal do presente estudo foi avaliar o envelhecimento biológico precoce em mulheres com fibromialgia de meia-idade, por meio da análise do comprimento de telômero.

### 1.1.1 Objetivos específicos

- Verificar se o comprimento de telômero está relacionado à aptidão muscular, aptidão cardiorrespiratória, flexibilidade e agilidade, bem como ao nível de atividade física, em mulheres com fibromialgia de meia-idade, mulheres sem fibromialgia de meia-idade e idosas;
- Relacionar o comprimento de telômero às variáveis metabólicas e inflamatórias em mulheres com fibromialgia de meia-idade, mulheres sem fibromialgia de meia-idade e idosas;
- Investigar associações entre comprimento de telômero e sintomas de depressão, ansiedade, assim como com as concentrações de cortisol e ACTH em mulheres com fibromialgia de meia-idade, mulheres sem fibromialgia de meia-idade e idosas;
- Verificar se o comprimento de telômero tem relação com a concentração de vitamina D (suficiente ou deficiente) em mulheres com fibromialgia de meia-idade, mulheres sem fibromialgia de meia-idade e idosas.

## 1.2 HIPÓTESES DA TESE

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

H1: O comprimento do telômero apresenta relação direta com a aptidão física (força muscular, aptidão cardiorrespiratória, agilidade e flexibilidade) em mulheres com fibromialgia de meia-idade, mulheres sem fibromialgia de meia-idade e idosas;

H2: Variáveis metabólicas e inflamatórias apresentam relação inversa com comprimento de telômero e aptidão muscular, aptidão cardiorrespiratória, flexibilidade e agilidade em mulheres com fibromialgia de meia-idade, mulheres sem fibromialgia de meia-idade e idosas;

H3: A depressão, ansiedade, sono, cortisol e ACTH apresentam relação inversa com comprimento de telômero e variáveis físicas em mulheres com fibromialgia de meia-idade, mulheres sem fibromialgia de meia-idade e idosas;

H4: A concentração elevada de vitamina D está inversamente relacionada com o comprimento de telômero em mulheres com fibromialgia de meia-idade, mulheres sem fibromialgia de meia-idade e idosas.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

A fibromialgia é caracterizada por dor crônica, em pacientes que apresentam menor limiar de dor (HENRIKSEN *et al.*, 2009), em que estão associados sintomas de redução de aptidão física (SEGURA-JIMENEZ *et al.*, 2015; BUSCH *et al.*, 2011; MCLOUGHLIN *et al.*, 2011, NIJS *et al.* 2013; RUIZ *et al.* 2013), alterações do perfil metabólico (KNECHT *et al.*, 2008) e presença de envelhecimento precoce (HASSET *et al.*, 2012). Além disso, observa-se que algumas características encontradas em mulheres com fibromialgia se assemelham ao de idosas, como a alteração no padrão da marcha (GÓES *et al.*, 2015), a redução da força muscular de membros inferiores (PANTON *et al.*, 2006) e a maior incidência de quedas (PIERRYNOWSKI *et al.*, 2005). Da mesma forma, o possível quadro de envelhecimento biológico pode estar relacionado com as alterações clínicas da doença.

Portanto, as alterações no comprimento de telômero podem refletir o envelhecimento biológico precoce populacional e em pacientes com fibromialgia. Sendo assim, a revisão de literatura apresentará alguns fatores que influenciam no envelhecimento biológico precoce bem como o possível efeito do exercício físico (LUDLOW *et al.*, 2012) e da vitamina D (PUSCEDDU *et al.*, 2015), que provocam desaceleração do encurtamento dos telômeros, indicando efeito protetor. Para tal, a revisão será dividida em três tópicos principais, sendo o primeiro a teoria do envelhecimento biológico; o segundo abordando a fibromialgia em seus aspectos clínicos; e o terceiro focalizará os fatores que apresentam potencial em interferir no comprimento dos telômeros e sua relação com a fibromialgia.

### 2.1 TEORIA DO ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO

O envelhecimento é processo fisiológico e progressivo nos indivíduos (MOTA; FIGUEIREDO; DUARTE, 2004), e está relacionado ao estilo de vida e a predisposição genética (PASSARINO; RANGO; MONTESANTO, 2016). Diversas definições e teorias de envelhecimento biológico foram propostas e, apesar de divergirem na orientação teórica, concordam com a noção de perda de funcionalidade com o decorrer idade e consequente aumento da susceptibilidade e

incidência de doenças (FARINATTI, 2002). Essas teorias biológicas do envelhecimento partem do declínio e degeneração da função e estrutura dos sistemas orgânicos e das células (FARINATTI, 2002).

As teorias pautadas no âmbito biológico acreditam que problemas de origem genética, metabólica, celular ou molecular afetam o sistema orgânico durante o processo de envelhecimento e são divididas em genético-desenvolvimentista e de natureza estocástica (CRISTOFALO, 1988). Na primeira, o envelhecimento é controlado geneticamente, sendo que algumas correntes associam esse possível controle a um desequilíbrio neuroendócrino, levando à diminuição de integração funcional dos sistemas orgânicos (FARINATTI, 2002). As segundas acreditam na hipótese de que o envelhecimento depende do acúmulo de agressões ambientais que atingem as funções orgânicas. Alguns exemplos são as correntes que defendem a existência de mutações genéticas somáticas progressivas ou erros da cadeia de síntese proteica em virtude da influência de radiação ou substâncias específicas (CRISTOFALO, 1988). Entretanto, ainda há muitas dúvidas sobre a real influência das causas por elas apontadas no processo global de envelhecimento biológico, assim como sobre a forma pela qual poderiam interagir.

Dessa forma, faz-se importante à discussão sobre essas modificações biológicas, que podem levar à degeneração das funções orgânicas, além de verificar a relação dos fatores que podem influenciar no processo do envelhecimento biológico, como, por exemplo, por meio da diminuição do comprimento de telômero, como o nível de aptidão física, hemoglobina glicada, vitamina D e estados de humor, temas que serão abordados no próximo tópico.

## 2.1.1 TEORIA DOS TELÔMEROS

### 2.1.1.1 Histórico

A presença de estruturas especializadas no final dos cromossomos foi descrita, pela primeira vez, em 1938, pelo pesquisador Hermann Joseph Muller (MULLER, 1938 *apud* BOUKAMP; MIRANCEA, 2006). Durante a sua pesquisa com

moscas de frutas, Muller observou que cada cromossomo era selado no final com gene terminal especializado, a fim de garantir a estabilidade cromossômica. Simultaneamente, em estudo independente, Barbara McClintock relatou processo semelhante em cromossomos dicêntricos de milho (MCCLINTOCK, 1939 *apud* STEWART; WEINBERG, 2006). A autora concluiu que as extremidades do cromossomo eram protegidas por uma estrutura, que nomeou telômero, proveniente das palavras gregas “telos” (fim) e “meros” (parte) (HULTDIN, 2003).

Em 1961, Leonard Hayflick demonstrou que as células diplóides possuíam potencial proliferativo limitado, de forma que as células não eram capazes de sofrer divisões indefinidamente. O momento em que as células cessavam seu ciclo foi denominado como estado senescente (HAYFLICK; MOORHEAD, 1961). Posteriormente, estudos sobre a replicação do ácido desoxirribonucleico (DNA) de Jim Watson (WATSON, 1972) e de Alexey Olivnikov (OLOVNIKOV, 1973) revelaram particularidades do processo de replicação do DNA, corroborando a teoria da senescência proposta por Hayflick.

A primeira sequência do DNA telomérico foi descrita em 1978, no protozoário ciliado *Tetrahymena thermophila*, composto por repetições TTGGGG (HULTDIN, 2003). O número típico de sequência varia entre as espécies, sendo que a maioria dos insetos tem sequência telomérica TTAGG e na maior parte das plantas essa sequência é TTTAGGG (MONAGHAN; HAUSSMANN, 2006). O número de pares de bases também varia entre as espécies, entretanto, na maioria dos organismos estudados, as sequências teloméricas consistem de 5 a 8 repetições de pares de bases (MEEKER *et al.*, 2002). Nos seres humanos, a região telomérica possui sequências repetidas e não codificadas, totalizando 1000 a 2000 repetições ligadas a proteínas (ENGELHARDT; FINKE, 2001; MEEKER *et al.*, 2002).

Com a descoberta dos telômeros, novos estudos foram realizados com o objetivo de investigar a função dessa estrutura cromossomal. Jack Szostak, em 1982, comprovou a conservação dos telômeros ao longo da evolução das espécies, e demonstrou que a adição da sequência telomérica de *Tetrahymena* ao DNA de levedura previamente linearizado, impedia-lhe de voltar a sua estrutura circular após a recombinação. Dessa forma, definiu-se uma das funções dos telômeros como

estruturas especializadas responsáveis por evitar ou impedir a fusão cromossomo-cromossomo (SZOSTAK; BLACKBURN, 1982).

### 2.1.1.2 Estrutura e função dos telômeros

Os telômeros são estruturas protéicas de DNA essenciais para a estabilidade dos cromossomos (BLACKBURN, 2001) e tem a função de proteger as suas extremidades da degeneração e da fusão com outros cromossomos, prevenindo a instabilidade genômica (MATHUR *et al.*, 2016, BLACKBURN, 1997; CECH, 1994) (Figura 1). O comprimento do telômero, além da função mitocondrial, é indicador fidedigno do processo de envelhecimento (SAHIN *et al.* 2011), pois o seu encurtamento está associado com a idade, ou seja, diminui com o processo de envelhecimento (BLACKBURN, 2005). Estudos recentes têm explorado a relação deste encurtamento e condições de saúde (EPEL *et al.*, 2004), sendo que os telômeros mais curtos são fatores de risco para muitas doenças, incluindo câncer (WENTZENSEN *et al.*, 2011) disfunções cardiometabólicas (D'MELLO *et al.*, 2015) e diabetes (ZHAO *et al.*, 2013).

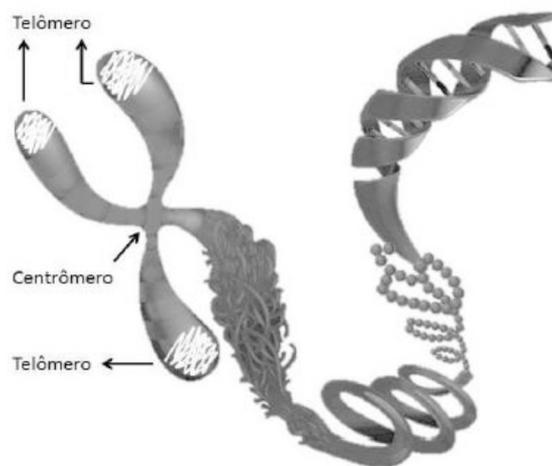


FIGURA 1 - Composição do cromossomo eucariótico e localização dos telômeros.

Adaptado de Nilsson (2014).

Estruturalmente, os telômeros são compostos por repetições de ácido desoxirribonucleico (DNA), que apresentam sequencia 5'-GGGGTT- 3' em uma fita rica em guanina (fita-G) e 5'- CCCCAA-3' na fita complementar rica em citosina (fita-C) (GAO *et al.*, 2007), além de um complexo proteico específico designado por *shelterin*. As extremidades das fitas curtas podem enovelar sobre si mesmo formando uma estrutura em forma de *Loop*, essencial para o funcionamento adequado do telômero e sua conservação (ARMANIOS; BLACKBUM, 2012; KONG; LEE; WANG, 2013; WANG *et al.*, 2013; BLACKBURN, 2005).

Diversas enzimas, denominadas de *shelterin*, protegem as extremidades dos cromossomos contra eventual fusão e degradação prematura dos telômeros (KONG *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2013), dentre elas: TRF1 (Telomeric repeat binding factor 1), TRF2, RAP1 (Repressor/activator protein 1), TIN2 (TRF1 interacting protein 2), TINT1/PIP1/PTOP1 (TTP1- também designado por POT1-interacting protein) e POT1 (Protection of telomeres protein 1) (Figura 2). As proteínas TRF1 e TRF2 interatuam com a cadeia dupla de DNA telomérico, POT1 e TTP1 interatuam com a região de cadeia simples, TRF2 liga-se a RAP1, proteínas de ligação a segmentos de DNA de cadeia simples ou dupla interatuam entre si via TIN2 que, por sua vez, interatua com as proteínas TRF1, TRF2 e TPP1 (MAICHER *et al.*, 2012).



“relógio biológico”, limitando o tempo de vida dos organismos (ARMANIOS; BLACKBURN, 2012).

A telomerase apresenta uma parte proteica e uma parte composta por uma molécula de ácido ribonucleico (RNA) com nucleotídeos complementares aos dos telômeros em que atuarão (ZAHA; FERREIRA; PASSAGLIA, 2011). Quando a telomerase encontra-se com o telômero, ocorre o pareamento da fita complementar da telomerase com a fita base do telômero. Esse encaixe serve para que, à medida que a telomerase se desloque sobre o telômeros, novas sequências de nucleotídeos sejam adicionadas aos telômeros, correspondendo assim a camada protetora dos cromossomos (BONATO, 2004). Na ausência da telomerase, em cada duplicação celular a célula perde entre 50 e 201 pares de bases (bp) de DNA telomérico (MU; WEI, 2002). Muitas células apresentam o gene produtor dessa enzima na forma inativa e, portanto, apresentam vida reprodutiva curta (CHAI *et al.*, 2006), enquanto que células que apresentam grandes quantidades de telomerase apresentam vida útil maior e envelhecimento mais devagar (HUG; LINGNER, 2006). Dessa forma, encurtamento acelerado da sequência telomérica pode ser denominado como potencial biomarcador relacionado à aceleração do processo de envelhecimento (BUTT *et al.*, 2010).

Doenças relacionadas com a idade e síndromes de envelhecimento precoce são caracterizadas por acarretarem encurtamento acelerado de telômeros, o que pode comprometer a viabilidade das células. Dessa forma, várias estratégias terapêuticas baseiam-se na manutenção do comprimento de telômeros e no mecanismo de ação da telomerase (BLASCO, 2005). Hasset *et al.* (2012), observou que o tamanho do telômero apresenta-se menor em pacientes com fibromialgia quando comparados a indivíduos sem essa síndrome, e o seu tamanho apresenta relação com o limiar de dor e sensibilidade à dor. Essa relação também pode ser explicada pelo fato de pessoas com fibromialgia estarem expostas a alto estresse físico em decorrência da dor.

Estresse, depressão, ansiedade ou traumas individuais podem acelerar o processo de encurtamento dos telômeros (EPEL *et al.*, 2004, 2006; TYRKA *et al.*, 2010; SIMON *et al.*, 2006; O'DONOVAN *et al.*, 2011). Verhoeven *et al.* (2015) observaram que a exposição contínua ao agente estressor durante cinco anos está

associado a telômeros mais curtos. Desde o primeiro estudo que documenta a relação entre o comprimento dos telômeros e estresse percebido, muitos estudos que avaliam o comprimento dos telômeros incluíram avaliações de estresse psicológico; no entanto, relativamente poucos têm relatado os efeitos do estresse percebido no comprimento dos telômeros (MATHUR *et al.*, 2016).

Outros fatores também podem influenciar no processo de aceleração do envelhecimento, entre eles a obesidade. Estudos relatam que na obesidade, o aumento do estresse oxidativo e da inflamação são os principais fatores que provocam o encurtamento dos telômeros (MUNDSTOCK *et al.*, 2015; WOLKOWITZ *et al.*, 2011; HOUBEN *et al.*, 2008; VALDES *et al.*, 2005), tanto em crianças obesas (ZHOU; HAMBLY; MCLACHLAN, 2017; GARCIA-CALZON *et al.*, 2014; BUXTON *et al.*, 2011), adultos obesos (CARULLI *et al.* 2016; CUI *et al.*, 2013; KIM *et al.*, 2009) e idosos obesos (AN; YAN, 2017). Fatores associados ao estilo de vida, como tabagismo (SALIHU *et al.*, 2015), alcoolismo (PAVANELLO *et al.*, 2011), exposição a poluição ambiental (ZHANG *et al.*, 2013), e doenças crônicas como dislipidemia (DEI *et al.*, 2013), hipertensão arterial sistêmica (YANG *et al.*, 2009), aterosclerose (WILLEIT *et al.*, 2010), inflamação crônica (LEUNG *et al.*, 2014), além de eventos de estresse bioquímico (COLUZZI *et al.*, 2014) ou psicológico (CHAE *et al.*, 2014) podem potencializar a taxa de encurtamento dos telômeros e o ritmo de envelhecimento, levando a senescência ou morte celular (SHAMMAS, 2011) (Figura 3).

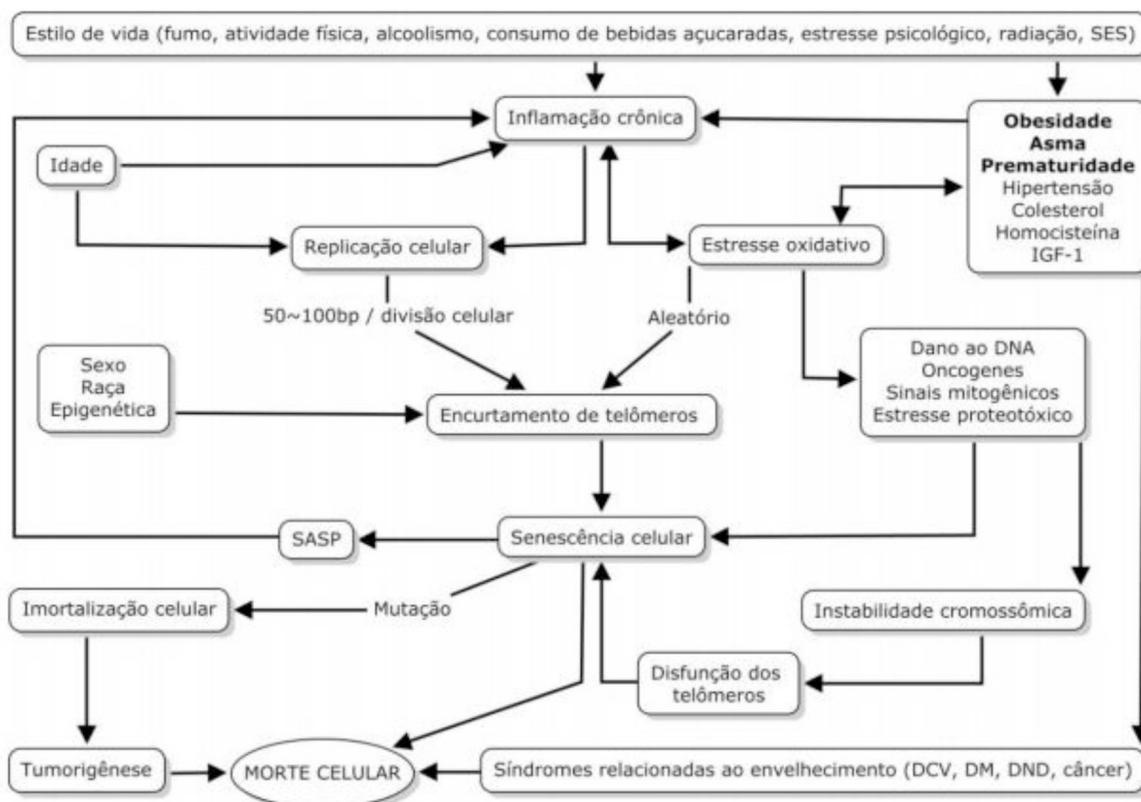


FIGURA 3 – Mapa conceitual da associação do comprimento do telômero com doenças e estilo de vida, levando a morte celular. IGF-1 = Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; SASP = Fenótipo secretor associado ao estado senescente; DCV = Doenças cardiovasculares; DM = Diabetes mellitus; DND = Doenças neurodegenerativas; SES = Status socioeconômico. Fonte: GLEI *et al.* (2014)

### 2.1.1.3 Comprimento de telômero e atividade física

A aptidão cardiorrespiratória e aptidão muscular são importantes marcadores do estado de saúde em todas as faixas etárias (LAROCCA; SEALS; PIERCE, 2010) e as suas reduções são características do processo de envelhecimento (KOHLENER *et al.*, 2016). Entretanto, os mecanismos biológicos subjacentes ao declínio na aptidão cardiorrespiratória e muscular com a idade não são claros (FLEG *et al.*, 2005), sendo que alguns estudos recentes apontam que um dos fatores que pode estar relacionado em longo prazo é o comprimento do telômero (WILLIAMS *et al.*, 2017).

Apesar da relação entre telômero e nível de atividade física ainda não estar claro, a maioria das pesquisas apontam que maiores níveis de atividade física têm relação direta com maior comprimento de telômero em comparação ao estilo de vida sedentário, tanto para exercício físico aeróbio (Quadro 1) como para exercício físico combinado e autorrelato (Quadro 2), devido a um efeito protetivo provocado pelo exercício. Ludlow *et al.* (2008), observaram que indivíduos com baixo gasto energético (1º quartil - 0-990 kcal/semana) e alto gasto energético (4º quartil - >3540 kcal/semana) apresentaram menor comprimento de telômero de células mononucleadas quando comparados a pessoas com gasto energético moderado (2º e 3º quartis - 991-2340 kcal/semana). Não houve diferença no comprimento de telômero entre o 2º e 3º quartis, sugerindo que níveis moderados de atividade física podem ser benéficos na proteção do encurtamento dos telômeros. A atividade da enzima telomerase em células mononucleadas permaneceu semelhante em todos os quartis de atividade física.

Em contrapartida, o estudo de Werner *et al* (2009) observou que indivíduos ativos que participavam de corridas de longa distância, apresentaram uma elevada atividade da enzima telomerase e aumento de proteínas estabilizadoras de telômeros, quando comparados a adultos sedentários. Os resultados conflitantes se devem ao fato de diferentes metodologias para análise da enzima telomerase (células mononucleadas *versus* leucócitos), além da diferença no tamanho das amostras entre os dois estudos (69 *versus* 104 sujeitos). Estudos mais recentes sustentam que existe clara relação dose-resposta entre os comportamentos ativos e o telômero. Consequentemente, a atividade física mais vigorosa está associada ao comprimento mais longo dos telômeros, avaliado em leucócitos e DNA salivar.

QUADRO 1 – Efeitos do exercício físico aeróbio no comprimento de telômero: estudos transversais

<b>Autor (Ano)</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Influência no Comprimento de Telômero</b>
Rae <i>et al.</i> (2010)	37 adultos, sendo 19 indivíduos no grupo-controle-sedentário e 18 atletas corredores de rua, que corriam 40 quilômetros por semana a mais de 7 anos.	Não houve diferenças no comprimento de telômero nos atletas comparado aos indivíduos sedentários. O comprimento de telômero foi menor em atletas com mais anos de treino <i>versus</i> menos anos de treino. Comprimento de telômero menor naqueles com maior número de horas de treino <i>versus</i> menor número de horas de treino.
Osthus <i>et al.</i> (2012)	20 jovens, sendo 10 indivíduos que praticavam atividade física moderada e 10 atletas de endurance (corridas de rua)	Comprimento de telômero semelhantes entre os grupos.
Werner <i>et al.</i> (2009)	58 jovens e 46 adultos (47 não atletas saudáveis e 57 corredores de média e longa distância). Os atletas jovens praticavam em média 73±4,8 km/semana e os atletas adultos 80±7,5 km/semana, com média de 35±2,7 anos de treinamento.	Maior comprimento de telômero em atletas <i>versus</i> não atletas. Maior comprimento de telômero em atletas mais velhos <i>versus</i> não atletas. Comprimento de telômero semelhante entre jovens atletas e não atletas.
Larocca, Seals, Pierce, 2010	25 adultos saudáveis e 32 idosos (30 sedentários e 27 atletas de endurance - ≥5 dias/semana, >45 minutos/dia, ≥5 anos).	Comprimento de telômero semelhante entre atletas idosos <i>versus</i> atletas sedentários e atletas jovens <i>versus</i> jovens não atletas.
Denham <i>et al.</i> (2013)	123 homens (56 adultos não corredores e 67 corredores de ultramaratona (40-100 km/semana, ≥2 anos)).	Maior comprimento de telômero em corredores <i>versus</i> não corredores.
Mathur <i>et al.</i> (2013)	32 adultos (15 sujeitos sedentários e 17 corredores de maratona (32±9 milhas/semana, 14±11 anos)).	Comprimento de telômero semelhante entre corredores <i>versus</i> sedentários.
Borghini <i>et al.</i> (2015)	62 adultos (20 atletas de endurance e 42 controles sedentários)	Maior comprimento de telômero em atletas de endurance <i>versus</i> sedentários.

QUADRO 2 – Efeitos do exercício físico combinado e auto relatado no comprimento de telômero: estudos transversais

<b>Autor (Ano)</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Influência no Comprimento de Telômero</b>
<b>Exercício físico combinado (aeróbio e anaeróbio)</b>		
Kim <i>et al.</i> (2012)	44 mulheres saudáveis na pós-menopausa (21 sedentárias e 23 que realizavam atividade aeróbia e anaeróbia >3 vezes por semana, >60 minutos, >12 meses).	Maior comprimento de telômero em mulheres que praticavam exercícios combinados <i>versus</i> sedentárias.
<b>Exercício físico auto-relatado</b>		
Cherkas <i>et al.</i> (2008)	2401 adultos. Exercício físico auto relatado por meio de questionários.	Maior comprimento de telômero com aumento do nível de exercício físico.
Song <i>et al.</i> (2010)	80 adultos saudáveis. Exercício físico auto relatado por meio de questionários	A atividade física autorreferida não foi associada ao comprimento dos telômeros de leucócitos, mas foi associada ao acúmulo de danos no DNA.
Krauss <i>et al.</i> (2011)	944 adultos com doença coronariana estável.	Atividade física autorreferida foi associada a menor comprimento dos telômeros, mas não após ajuste multivariado.
Soares-Miranda <i>et al.</i> (2015)	582 idosos.	Não foram observadas diferenças no comprimento de telômero entre os grupos.
SaBenronth <i>et al.</i> (2015)	815 idosos.	Exercício físico foi associado diretamente com comprimento de telômero. Praticantes de esportes a mais de 10 anos apresentaram maior comprimento de telômero.

A diminuição do comprimento de telômero está associada tanto as doenças crônicas quanto ao processo de envelhecimento, entretanto, é possível preservar o comprimento dos telômeros com o exercício físico (ARSENIS *et al.*, 2017). Embora a literatura existente não forneça evidências experimentais adequadas para estabelecer completamente a relação entre exercício físico e comprimento dos telômeros, existem vários mecanismos para explicar essa ação de proteção, como a ação do exercício na atividade da telomerase, estresse oxidativo, inflamação e células satélites do músculo esquelético.

Os efeitos benéficos da atividade física não limitam apenas ao efeito protetivo contra o envelhecimento ou às condições metabólicas (US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2008), mas também ao controle de regulação nociceptiva. Os exercícios físicos têm a capacidade de reduzir a dor, em indivíduos saudáveis (KOLTYN, 2000; NAUGLE *et al.*, 2012) e, em pacientes com fibromialgia, evidências sugerem relação existente entre o nível de atividade física e respostas cerebrais em regiões que controlam a dor (MCLOUGHLIN *et al.*, 2011). Além disso, pacientes que são ativos fisicamente ou evitam períodos longos de comportamento sedentário parecem manter de forma mais adequada à capacidade de modular a dor comparados aqueles pacientes menos ativos (ELLINGSON *et al.*, 2012). Apesar da importância da atividade física e sua relação com o comprimento de telômero, apenas um estudo analisou o tamanho do telômero e o encontrou menor nos pacientes com fibromialgia quando comparado aos indivíduos saudáveis, sendo que o seu comprimento apresentou relação com o limiar e sensibilidade à dor, o que indica possível quadro de envelhecimento biológico precoce na fibromialgia (HASSET *et al.* 2012). Conseqüentemente, o envelhecimento nesses pacientes pode ter conseqüências mais graves na função física. No próximo tópico serão abordados os fatores que podem interferir no comprimento do telômero em pacientes com fibromialgia.

## 2.2 FIBROMIALGIA

### 2.2.1 Definição e etiologia da fibromialgia

A fibromialgia é caracterizada por dor musculoesquelética difusa e crônica, alterações no sistema nociceptivo, fatores comportamentais e modificações no sistema nervoso autônomo (MARTINEZ-LAVIN, 2007). De acordo com os critérios diagnósticos utilizados, a prevalência pode variar de 2 a 8% da população geral adulta (CLAUW, 2014), que afeta principalmente pacientes do sexo feminino (HEYMANN *et al.*, 2010), sendo que a sua maior frequência é na faixa etária dos 30 aos 50 anos, com isso, há implicações sociais e econômicas, visto que é nesta faixa etária que o indivíduo tem maior produtividade laboral, social e pessoal.

Diversos sintomas foram relacionados à fibromialgia, entretanto sua etiologia ainda não está bem esclarecida, apesar das diversas hipóteses apresentadas na literatura (KUMBHARE; AHMED; WATTER, 2018). A partir do pressuposto que a dor muscular é o sintoma primário e que as alterações da síndrome poderiam ser decorrentes de alterações no sistema musculoesquelético, alguns pesquisadores observaram atrofia das fibras tipo II em diferentes regiões musculares (KALYAN-RAMAN *et al.*, 1984) e maior índice de fadiga (BAZZICHI *et al.*, 2009).

Alterações no sistema nervoso central também têm sido identificadas em pacientes com fibromialgia (NAPADOW *et al.*, 2010, DA COSTA *et al.*, 2005; GRACELY *et al.*, 2002). Além das alterações morfofisiológicas, com diminuição da massa cinzenta no córtex somatosensorial, amígdala, hipocampo, córtex singular anterior e frontal superior (LUTZ *et al.*, 2008), também observam-se diferenças funcionais e morfológicas tanto nas regiões corticais quanto nas sub-corticais, envolvendo as dimensões sensoriais e afetivas da dor (GRACELY *et al.*, 2002; SARZI-PUTTINI *et al.*, 2008; STAUD, 2006).

Fatores associados ao nível de estresse em mulheres com fibromialgia estão sendo estudados, sendo que os relatos científicos observaram que o limiar de dor tem sido associado a experiências estressoras (BECKER *et al.*, 2010;

MCEWEN; KALIA, 2010). Nestes casos, 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; ULRICH-LAI; HERMAN, 2009), o que reforça a teoria de que a fibromialgia pode ser doença associada também ao estresse (VANHOUDENHOVE *et al.*, 2009).

Até o momento não há teste ou exame específico que possa conceber por si só o diagnóstico de fibromialgia (HEYMANN *et al.*, 2017). O diagnóstico é realizado pela presença de dor crônica e generalizada associada às características clínicas (WOLFE *et al.*, 2011), conforme critérios, que foram evoluindo e serão descritos no próximo subtópico.

### 2.2.2 Critérios diagnósticos da fibromialgia

Embora a fibromialgia seja doença reconhecida há muito tempo, os estudos relacionados a esta síndrome ainda são recentes. Em 1990, o *American College of Rheumatology* (ACR) publicou os critérios de classificação que foram usados para identificar pacientes com fibromialgia para inclusão em estudos clínicos. Estes critérios consistiam na presença de dor generalizada por, pelo menos, três meses e sensibilidade aumentada à palpação de 11 de 18 pontos dolorosos (*tender points*) pré-definidos (WOLFE *et al.*, 1990) (Figura 4). No desenvolvimento desses critérios, foi levantada a hipótese de que a localização e distribuição da dor, os sintomas de rigidez matinal, fadiga, distúrbios do sono e o número, localização e escore dos *tender points* poderiam diferenciar os pacientes dos sujeitos saudáveis. Como resultado, os autores observaram que os critérios proporcionavam os melhores índices de sensibilidade (88,4%), especificidade (81,1%) e acurácia (84,9%) em relação a outras doenças reumatológicas (WOLFE *et al.*, 1990). Wolfe *et al* (1990) observaram que nos pacientes fibromiálgicos a dor difusa estava presente em 97,5% dos pacientes e a dor em pontos específicos em 59,5%, além de sintomas de rigidez, fadiga e distúrbio do sono, relatados em mais de 75% dos pacientes.

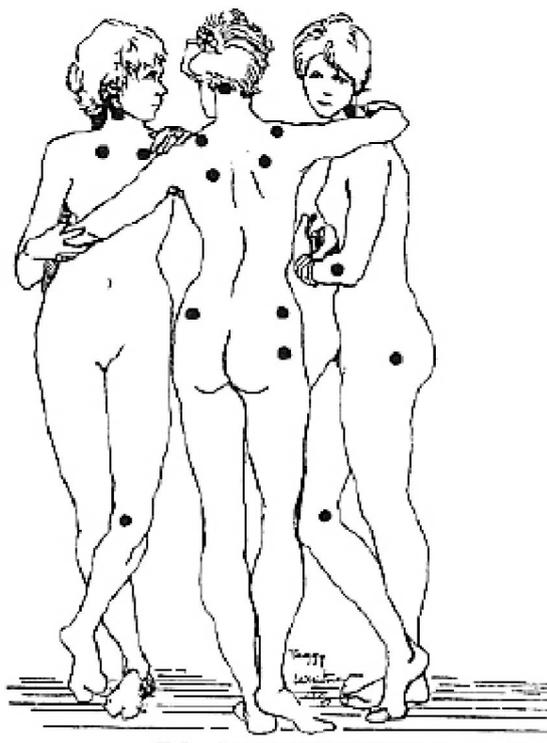


FIGURA 4 - Critérios de classificação da fibromialgia estabelecidos em 1990 pelo Colégio Americano de Reumatologia. Pontos dolorosos ou tender points: Occipital; Cervical baixa; Trapézio; Supra-espinal; Costovertebral; Epicôndilo lateral; Trocânter maior; Glúteo; Joelho (WOLFE *et al.*, 1990). Fonte: adaptada de Okifuji *et al.* A standardized manual tender point survey. *J Rheumatol.* 1997; 24: 377-83; retirada do site [www.geocities.com/fibromyalgiaandfibrositis/acrtenderpoints.jpg](http://www.geocities.com/fibromyalgiaandfibrositis/acrtenderpoints.jpg)

Pesquisadores brasileiros validaram os critérios para população brasileira (HAUN *et al.*, 1999), entretanto, os autores questionaram se diferenças étnicas, econômicas, culturais e sociais poderiam influenciar no reconhecimento da síndrome e nas manifestações clínicas. Dessa forma, eles seguiram a mesma metodologia do ACR e observaram que a dor difusa foi combinada com nove ou mais pontos dolorosos, dos 18 possíveis. Os resultados mostraram sensibilidade de 93,2%, especificidade de 92,1% e acurácia de 92,6%. Entretanto, ao contrário do estudo de Wolfe *et al.* (1990), não foi observada diferenças no sintoma de rigidez.

Diversos estudos foram realizados, e observou-se que esses estes critérios sozinhos não abrangiam a complexidade da fibromialgia, que se caracteriza pela presença de muitos outros sintomas (AUVINET, CHALEIL, 2012; CROFFORD, CLAUW, 2002). Em 2010, novos critérios foram propostos por Wolfe e colaboradores para definição de fibromialgia. Esta nova proposta exclui o exame dos

*tender points* e inclui o Índice de Dor Generalizada (IDG) e a Escala de Gravidade de Sintomas (EGS), não levando em consideração apenas a dor, mas também distúrbios cognitivos, padrões inadequados de sono, fadiga e uma série de sintomas somáticos (WOLFE *et al.*, 2010).

Nos novos critérios, o IDG apresenta forte correlação com a contagem de *tender points*, e a EGS identifica os indivíduos com diagnóstico realizado por meio dos critérios de 1990, sendo composta por número maior de variáveis que contemplam problemas cognitivos, sono não reparador, fadiga e sintomas somáticos. Essas variáveis são classificadas para mensurar a gravidade dos sintomas na fibromialgia. No 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). Dessa forma, os critérios de 2010 incluíram novo grupo de pacientes que apresentavam maior gravidade de sintomas secundários, como depressão, sono não reparador, sintomas cognitivos e somáticos, com um mínimo de três regiões dolorosas (WOLFE *et al.*, 2010; WOLFE *et al.*, 2016).

Os sintomas secundários associados à fibromialgia 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).

Baseando-se nas características clínicas que fazem parte dos critérios diagnósticos da fibromialgia, percebe-se que os fatores que aceleram o processo de envelhecimento biológico precoce estão presentes nos pacientes dessa doença. Sendo assim, o próximo tópico abordará os aspectos relacionados à teoria do envelhecimento biológico.

## 2.3 FATORES QUE INTERFEREM NO COMPRIMENTO DE TELOMERO E FIBROMIALGIA

Com base na revisão de literatura, muitos fatores podem interferir no comprimento do telômero, destacando-se a aptidão física, aspectos inflamatórios e metabólicos como a HbA1c, estados emocionais e vitamina D. Esses fatores serão discutidos nos próximos subtópicos, porém, ressalta-se que, até o momento, não foram encontradas publicações que analisem estes fatores em relação ao comprimento de telômero em pacientes com diagnóstico de fibromialgia.

### 2.3.1 Aptidão Física

A aptidão física pode ser definida como a capacidade que cada indivíduo possui para realizar atividades físicas, que pode derivar de fatores genéticos, do atual estado de saúde, dos níveis de nutrição e, principalmente, da prática regular de atividades físicas (NAHAS, 2001). Por sua vez, os componentes da aptidão física englobam a aptidão cardiorrespiratória, força/resistência muscular, flexibilidade e composição corporal (PETROSKI *et al.*, 2012; CHEN *et al.*, 2006; ORTEGA *et al.*, 2008).

A fibromialgia está relacionada à fadiga, alterações do sono e diversos sintomas somáticos que se manifestam com diferentes intensidades em cada paciente (WOLFE *et al.*, 2010). Como consequência, é comum indivíduos com fibromialgia adotarem comportamentos sedentários e apresentarem menor aptidão física quando comparado a indivíduos sem a doença (APARICIO *et al.*, 2014; SORIANO-MALDONADO *et al.*, 2015), muitas vezes em decorrência do medo que a dor proporciona (DE GIER *et al.*, 2003; NIJS *et al.*, 2013).

A aptidão cardiorrespiratória é um dos principais componentes da aptidão física (ORTEGA *et al.*, 2008; GAYA *et al.*, 2002) e é definida como a capacidade de realizar e manter atividades físicas durante um período prolongado de tempo (CASPERSEN *et al.*, 1985). Evidências científicas apontam que a aptidão cardiorrespiratória é menor em pacientes com fibromialgia quando comparado a

indivíduos sem essa síndrome (APARICIO *et al.*, 2011; PALSTAM *et al.*, 2014), o que agrava os sintomas da doença (VICENT *et al.*, 2014).

Estudos anteriores observaram que a redução desse componente está associada ao limiar de dor e que pacientes que são ativos fisicamente ou evitam períodos longos de comportamento sedentário parecem manter de forma mais adequada à capacidade de modular a dor, comparados àqueles pacientes menos ativos (ELLINGSON *et al.*, 2012). Soriano-Maldonado *et al.* (2014) avaliaram 31 mulheres com fibromialgia e aferiram a intensidade da dor com algômetro de pressão, e a dor clínica com a Escala Visual Analógica (EVA). Os autores observaram que o consumo de oxigênio de oxigênio ( $VO_{2máx}$ ) foi inversamente associado a sensibilidade a dor com o algômetro, mas não à dor clínica. O estudo de Carbonell-Baeza *et al.* (2011) com 123 mulheres com fibromialgia, também apresentou relação inversa da aptidão aeróbica (distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos) com a dor (avaliado pela contagem dos *tender points*) e pelo limiar de dor (avaliada pelo algômetro).

A inatividade física em mulheres com fibromialgia acarreta em redução da aptidão cardiorrespiratória, independentemente do processo de doenças ou envelhecimento (RIKLI, JONES, 1999). Segura-Jiménez *et al.* (2015) avaliaram 413 mulheres com fibromialgia e 188 mulheres sem a síndrome (grupo controle), e mensuraram o tempo sedentário, nível de atividade física e contagem de passos com acelerômetro. Os resultados apontam que mulheres com fibromialgia gastam 48% (aproximadamente 8 horas por dia) em comportamento sedentário e que apenas 20,6% das pacientes com fibromialgia acumulam pelo menos 150 minutos por semana de atividade leve, moderada e moderada-vigorosa em atividades gerais, como recomendado pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2010). Além disso, outro estudo observou que pacientes com fibromialgia gastam 71% do seu tempo de vigília (aproximadamente 10 horas ao dia), em atividades sedentárias (RUIZ *et al.*, 2013).

Além da melhor aptidão cardiorrespiratória e do comportamento sedentário, os pacientes com fibromialgia também apresentam redução da força muscular (MANNERKORPI *et al.*, 1994; VALKEINEN *et al.*, 2008; GÓES *et al.*, 2012; APARICIO *et al.*, 2013), que é definida como a capacidade do músculo ou

grupamento muscular de gerar tensão contra uma resistência (WEIGENT *et al.*, 1998). Além disso, é o componente essencial da aptidão física relacionada à saúde, no que se refere à capacidade do indivíduo corresponder às variadas exigências físicas do trabalho e atividades da vida diária (WEIGENT *et al.*, 1998).

A diminuição da força muscular em indivíduos com fibromialgia assemelha esses pacientes a idosos, fato observado quando a análise da marcha é realizada (GÓES *et al.*, 2015). Pacientes com fibromialgia relatam como queixa comum problemas da marcha e, quando comparados com um grupo de controle compatível, esses pacientes exibem parâmetros de marcha alterados, caracterizados por reduções da velocidade de marcha, frequência dos ciclos e comprimento da passada (HEREDIA *et al.*, 2009) o que também é observado em idosos (GÓES *et al.*, 2014). Em geral, o desconforto e a dor muscular são acompanhados por uma diminuição na amplitude de movimento e por debilidade muscular, que estão diretamente correlacionados com alterações da marcha (PERSCH *et al.*, 2012).

Góes *et al* (2013) identificaram que mulheres com fibromialgia apresentaram menor força muscular e capacidade física semelhante às mulheres idosas, que pode levar ao comprometimento da capacidade funcional. Okumus *et al.* (2006) corroboram com essa evidência e ressaltam que o impacto da dor muscular crônica, nas atividades diárias, tem relação direta com a redução na força muscular, indicando que mulheres com fibromialgia tem menor força muscular máxima e que a dor pode ser parcialmente a responsável, contribuindo para a diminuição na capacidade de realizar atividades cotidianas. Mannerkorpi *et al* (1994) identificaram que, em um terço das mulheres diagnosticadas com fibromialgia, a falta de força muscular associada a menor flexibilidade impede a realização de atividades diárias simples, como alcançar prateleiras altas ou lavar seus cabelos.

A flexibilidade, outro componente da aptidão física, é definida como o grau de amplitude do movimento de uma articulação, dentro dos limites morfológicos, sem o risco de provocar lesões (POLLOCK e WILMORE, 1993). A flexibilidade, assim como a força muscular e a resistência aeróbica, é uma valência física necessária para a consecução das atividades da vida diária e para a conservação da saúde (CASPERSEN; POWELL; CHRISTENSON, 1985; ACSM, 2013). Existem evidências acerca da importância do alongamento muscular no tratamento da fibromialgia

(HEYMANN, 2010; LORENA *et al.*, 2015), pois a flexibilidade muscular pode contribuir para a execução de movimentos eficientes e manutenção do equilíbrio, correlacionando-se diretamente com a qualidade de vida (CARVALHO *et al.*, 1998).

O estudo de Soriano-Maldonado *et al.* (2015) avaliou a influência dos componentes da aptidão física na dor, em mulheres com fibromialgia. Os autores observaram que a flexibilidade é componente importante nessa população, pois os outros componentes da aptidão física (força muscular e aptidão cardiorrespiratória) só apresentaram valores significativos para a redução da dor quando associados à flexibilidade. Embora a flexibilidade seja um componente importante da aptidão física para diminuição da dor em mulheres com fibromialgia, poucos estudos analisaram o treinamento específico da flexibilidade nessa população.

Por fim, a composição corporal, último componente da aptidão física, também apresenta alteração em pacientes com fibromialgia. A avaliação da composição corporal por absorciometria radiológica de dupla energia (DXA) em amostra brasileira de mulheres com fibromialgia encontrou valor médio de 39,5% de massa gorda (LOBO *et al.*, 2014), valor similar da média encontrada em um estudo espanhol, utilizando bioimpedância elétrica, comparando mulheres com fibromialgia (40,1%) e mulheres saudáveis (36,7%), sendo estatisticamente significativa (APARÍCIO *et al.*, 2015). Quando pacientes com fibromialgia obesos são comparados a indivíduos saudáveis obesos, estes pacientes apresentam maior quantidade de gordura corporal e menor quantidade de massa muscular (APARÍCIO *et al.*, 2014). Esta maior adiposidade encontrada na fibromialgia pode ser explicada por menores níveis de aptidão cardiorrespiratória nestas pacientes (SEGURA-JIMENEZ *et al.*, 2015) e está relacionada a alguns sintomas característicos tais como dor e fadiga (SEGURAJIMENEZ *et al.*, 2016).

A obesidade é uma das comorbidades que agrava os sintomas da fibromialgia (OKIFUJI *et al.*, 2010), sendo verificada em aproximadamente 45% destes pacientes (KIM *et al.*, 2012). Alguns mecanismos são sugeridos para tentar explicar a relação entre obesidade e fibromialgia, como problemas de sono, depressão, disfunção da glândula tireóide e disfunção do eixo endócrino GH/IGF-1 (URSINI *et al.*, 2011), além de menor aptidão cardiorrespiratória (SEGURA-JIMENEZ *et al.*, 2015). O estudo de Bennett *et al.* (2007) avaliou 2596 indivíduos com fibromialgia e verificou

que cerca de 70% destes apresentam excesso de peso (índice de massa corporal  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>), maior do que relatado na população em geral (BENNETT *et al.*, 2007).

Considerando que a fibromialgia está associada a obesidade e possível quadro de envelhecimento precoce é necessária a investigação de como estes fatores interagem. Além disso, a obtenção de informações sobre a diminuição da aptidão cardiorrespiratória, força muscular e flexibilidade em mulheres com fibromialgia e sua relação com o comprimento de telômero é importante para melhor compreensão do impacto clínico do envelhecimento em pacientes com fibromialgia.

### 2.3.2 Fatores Metabólicos e Inflamatórios

Nos últimos anos, têm sido evidenciados que indivíduos com fibromialgia apresentam alterações do metabolismo (LOEVINGER *et al.*, 2007) e no perfil inflamatório (RODRIGUEZ-PINTO *et al.* 2014). Estudos apontam que a relação entre excesso de peso, inflamação e manifestação da dor pode ser estabelecida pela interação de diversos mecanismos, como os mecânicos, estruturais, mudanças comportamentais, porém, as alterações metabólicas têm sido apontadas como o principal fator para se compreender a relação entre excesso de peso e as manifestações dolorosas (JANKE *et al.*, 2007).

Pesquisas científicas demonstram que a dor crônica associa-se com mudanças na regulação do perfil glicêmico (MANTYSELKA *et al.*, 2008, CORTEZ *et al.*, 2014), sendo que a prevalência de fibromialgia em indivíduos diabéticos pode variar entre 15,5 a 23,3% (YANMAZ *et al.*, 2011; TISHLER *et al.*, 2003). Assim como, maiores concentrações de hemoglobina glicada (HbA1c) (LOEVINGER *et al.*, 2007) e maior resistência insulínica (GÓES *et al.* 2016) são observadas em mulheres com fibromialgia. As alterações relacionadas à resistência insulínica podem ser possível fator de risco para comprometimentos cognitivos na fibromialgia (FAVA *et al.*, 2013), além das concentrações de glicose, associadas a dor, serem responsáveis por comprometer o desempenho físico, sobretudo a força muscular, pois promovem maior falha na ativação muscular (GÓES *et al.*, 2016).

A redução da força muscular, possivelmente ocorre devido à glicotoxicidade (YKI-JÄRVINEN, 1992), em que a hiperglicemia provoca redução da captação de glicose, principalmente pelo tecido muscular (ROBERTSON *et al.*, 2003) e interfere

na função contrátil e geração de força do tecido muscular (HELANDER *et al.*, 2002). Concentrações aumentadas de glicose intracelular geram a produção de espécies reativas de oxigênio, do qual comprometem o DNA nuclear, desencadeando diversas reações metabólicas, finalmente aumentando a formação intracelular de produtos finais da glicação avançada (AGEs) (STOLAR, 2010). Alguns estudos mostraram a presença de AGEs em pacientes com fibromialgia (HEIN; FRANKE, 2002; RÜSTER *et al.*, 2005), e outros estudos apontam que os AGEs são diretamente relacionados ao envelhecimento biológico precoce (MOTA *et al.*, 2004).

Yamanaz, Mert e Korkmaz (2012) avaliaram 93 pacientes com fibromialgia e observaram que 18% apresentam um quadro de diabetes tipo II. Além disso, a HbA1c foi semelhante em pacientes com fibromialgia e diabetes e pacientes com fibromialgia e sem o quadro clínico de diabetes tipo II. O estudo de Tishler *et al.* (2003), por sua vez, selecionou 100 indivíduos com diabetes (45 com diabetes tipo I e 55 com diabetes tipo II) e observou que a fibromialgia estava presente em 17% da amostra. Os pacientes com fibromialgia e diabetes tiveram concentrações mais elevadas de HbA1c comparado a pacientes com diabetes, porém sem a fibromialgia. Também se observou correlação significativa direta entre os números de tender points e as concentrações de HbA1c.

Por outro lado, as relações entre as alterações no perfil lipídico (triglicerídeos, colesterol total, LDLc, HDL-c) em pacientes com fibromialgia ainda são conflitantes, sem diferenças entre os grupos (OZGOCMEN *et al.*, 2000) ou o grupo com fibromialgia apresentando piores parâmetros no perfil lipídico (GURER *et al.*, 2006; LOEVINGER *et al.*, 2007). Gurer *et al.* (2006) não encontraram influência destas alterações metabólicas nas diversas variáveis clínicas da fibromialgia, porém, Cordero *et al.* (2014) destacaram a relação entre colesterol total e triglicerídeos com características da dor, fadiga, ansiedade e duração da doença na fibromialgia.

Estudos têm demonstrado aumento sérico de algumas citocinas inflamatórias em pacientes com fibromialgia, no entanto ainda não há consenso sobre esta hipótese. Concentrações aumentadas de citocinas têm sido associadas aos sintomas de dor, fadiga e distúrbios do humor, tornando plausível que alguns mediadores inflamatórios não específicos possam contribuir para a presença de sintomas da fibromialgia. Além disso, o desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias tem assumido importância na indução e manutenção da dor e vários autores têm investigado as concentrações de citocinas nesses pacientes (ÜÇEYLER

*et al.*, 2011; RODRIGUEZ-PINTÓ *et al.* 2014; RODRIGUEZ-PINTÓ *et al.*, 2014; KOSEK *et al.*, 2015).

O TNF- $\alpha$  é citocina inflamatória com papel-chave em alguns modelos de dor, atuando em diferentes vias de sinalização por meio de receptores de superfície celular, presentes, também, nos neurônios e na glia. Além disso, tem sido demonstrado que esta citocina tem importante papel na hiperalgesia inflamatória e neuropática (ZHANG; NA, 2007). Rodriguez-Pintó *et al.* (2014) descrevem em seu estudo de revisão vários fatores apontados em outros estudos sobre funções relacionadas as concentrações de algumas citocinas e para o TNF- $\alpha$ , segundo os autores, as funções atribuídas a este marcador seriam a hiperalgesia, fadiga, depressão e o movimento rápido dos olhos durante o sono (sono REM).

A proteína C reativa (PCR) é proteína de fase aguda da resposta inflamatória mediada pelas interleucinas, sendo que sua alta concentração é considerada como marcador pró-inflamatório (XIAO *et al.*, 2013). A dosagem sérica pode ser útil na avaliação da resposta inflamatória (II DIRETRIZ BRASILEIRA DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA, 2009). Na fibromialgia, comparações entre pacientes com fibromialgia e indivíduos saudáveis mostram concentrações similares da PCR (OZGOCMEN e ARDICOGLU, 2000), entretanto também existe maior número de evidências das concentrações aumentadas para o grupo com fibromialgia (KADETOFF e KOSEK, 2010; BOTE *et al.*, 2012; XIAO *et al.*, 2012; XIAO *et al.*, 2013; MANNERKORPI *et al.*, 2017). Ao comparar pacientes com fibromialgia e indivíduos saudáveis, sem e com excesso de peso, verificou-se que as concentrações de Proteína C-Reativa foram maiores em pacientes com fibromialgia com excesso de peso, comparados a indivíduos saudáveis com excesso de peso e também maiores em pacientes com excesso de peso do que em pacientes com fibromialgia sem excesso de peso (RUS *et al.*, 2016).

Outro marcador pró-inflamatório é a leptina, hormônio responsável pelo controle neuroendócrino da homeostase energética (KALRA *et al.*, 2010), que desempenha função tanto na síndrome metabólica (ESTEGHAMATI *et al.*, 2011), quanto nos mecanismos dolorosos (KERSHAW; FLIER, 2004). Além disso, é considerada um dos mediadores responsáveis pela inflamação crônica de baixa intensidade (FERNÁNDEZ-RIEJOS *et al.*, 2010). Estudos apontam resultados divergentes em relação as concentrações da leptina. Enquanto alguns autores não encontraram diferenças para a leptina entre pacientes com fibromialgia e indivíduos

saudáveis (ABLIN *et al.*, 2012), outros verificaram que mulheres com fibromialgia apresentaram menores concentrações de leptina do que mulheres saudáveis (OLAMA *et al.*, 2013, PAIVA *et al.*, 2017). Também, maiores concentrações de leptina em pacientes com fibromialgia, comparados a indivíduos saudáveis, foram observadas em outros estudos (FIETTA e FIETTA, 2006; HOMANN *et al.*, 2013, HOMANN *et al.*, 2014). Ao avaliar a condição de peso, mulheres com fibromialgia e com sobrepeso/obesidade apresentaram maiores concentrações de leptina do que mulheres com fibromialgia com peso normal (BJERSING *et al.*, 2013; PAIVA *et al.*, 2017). Menores concentrações de leptina estão associadas com a gravidade da doença (OLAMA *et al.*, 2013), enquanto maiores concentrações de leptina estão associadas com a presença do diagnóstico da doença (HOMANN *et al.*, 2014).

A adiponectina, outro marcador anti-inflamatório, está relacionado a proteção de possíveis doenças cardiovasculares (GUSTAFSON *et al.*, 2010). Na fibromialgia existem poucas evidências sobre a sua avaliação. Recentemente, foi publicado que as concentrações de adiponectina não diferiram entre mulheres com fibromialgia e mulheres saudáveis (PAIVA *et al.*, 2017). A comparação em pacientes com fibromialgia segundo a condição de peso (peso normal, sobrepeso e obesidade) mostra que pacientes com fibromialgia e peso normal apresentam maiores concentrações de adiponectina quando comparados a pacientes com sobrepeso e/ou obesidade (BJERSING *et al.*, 2013).

As divergências nesses fatores inflamatórios e a falta da associação desses marcadores com o envelhecimento biológico precoce em pacientes com fibromialgia, apontam a necessidade da avaliação desses componentes em conjunto, para melhor esclarecer as alterações fisiológicas e clínicas presentes nessa síndrome.

### 2.3.3 Fatores Psicológicos

As capacidades cognitivas, como atenção e memória, declinam continuamente com o processo de envelhecimento (PARK E GUTCHESS, 2002). Em pacientes com fibromialgia estas capacidades também são alteradas (GLASS, 2009), e estão relacionadas as mudanças nos mecanismos de atenção e na maneira de integrar e processar a informação (DICK, ECCLESTON, CROMBEZ, 2002).

Esses sintomas podem afetar a capacidade em realizar tarefas cotidianas simples, causando impacto negativo na qualidade de vida (KHAN, 2010).

Os estudos que analisam as características das funções cognitivas em pacientes com fibromialgia são escassos e com amostras pequenas (Quadro 3). A maioria desses estudos confirmam que os indivíduos com fibromialgia apresentam alguma disfunção cognitiva, como falta de atenção, problemas de memória e diminuição da velocidade de processamento das informações.

QUADRO 3 – Resumo dos testes cognitivos e resultados em pacientes com fibromialgia, saudáveis e idosos.

<b><i>Autores</i></b>	<b><i>Participantes</i></b>	<b><i>Métodos cognitivos analisados</i></b>	<b><i>Principais resultados encontrados</i></b>
Park <i>et al</i> (2001)	23 fibromiálgicas 23 Controles sem fibromialgia 23 Idosos sem fibromialgia	Velocidade de processamento de informações Memória Fluência verbal	Pacientes com fibromialgia apresentaram menor velocidade de processamento de informação. Os resultados não tiveram relações com teste de ansiedade ou depressão.
Rodríguez-Andreu <i>et al</i> (2009)	46 indivíduos com fibromialgia 92 com artrite 92 com dores crônicas	Mini-mental	Fibromialgia: maior proporção de pacientes com déficit cognitivo quando comparado aos outros dois grupos.
Munguía-Izquierdo <i>et al</i> (2008)	81 fibromiálgicas 35 controles sem fibromialgia	Velocidade de processamento de informações Fluência verbal	O grupo fibromialgia apresentou maior déficit em todos os testes. Relação direta entre o rendimento dos testes com grau de dor e ansiedade.
Verdejo-García <i>et al</i> (2009)	36 fibromiálgicas 36 controles sem fibromialgia	Flexibilidade cognitiva Tomada de decisões	O grupo controle apresentou melhores resultados no teste de flexibilidade cognitiva.
Reyes del Paso <i>et al</i> (2012)	36 fibromiálgicas 29 controles sem fibromialgia	Velocidade de processamento de informações	Pacientes com fibromialgia apresentaram menor velocidade de processamento de informação. Relação direta entre rendimento cognitivo e dor

O padrão cognitivo e funcional semelhante de pacientes com fibromialgia e idosos saudáveis não parece ser algo casual, porém talvez possa ser explicado fisiologicamente. Estudos com neuroimagem têm encontrado diferenças funcionais, anatômicas e neuroquímicas em regiões cerebrais de pacientes com fibromialgia (CEKO *et al.*, 2012). Algumas destas alterações estão relacionadas com reduções na massa cinzenta cerebral (KUCHINAD *et al.* 2007; ROBINSON *et al.* 2011). Kuchinad *et al.* (2007), também, encontraram relação inversa entre o volume de massa cinzenta cerebral e a idade em pacientes com fibromialgia, e a velocidade de redução encontrada foi maior da observada em idosos saudáveis (RESNICK *et al.* 2003). Além disso, anormalidades encontradas no volume de massa cinzenta de pacientes com dor crônica ocorrem em regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas, motoras e nociceptivas (MOYAEDI *et al.* 2012) indicando que estas funções são comprometidas em pacientes com dor crônica, possivelmente por degenerações relacionadas a um quadro precoce de envelhecimento.

Além da diminuição da função cognitiva, pacientes com fibromialgia apresentam alto índice de depressão (GASKIN *et al.*, 1992). Cerca de 30% a 50% dos indivíduos com fibromialgia possuem depressão, ansiedade, alteração do humor e do comportamento, irritabilidade ou outros distúrbios psicológicos (AHLES *et al.*, 1991). Segundo Raphael *et al.* (2004), a fibromialgia e a depressão apresentam relação próxima, sendo a fibromialgia um gatilho disparador do distúrbio depressivo.

Estudo indica que a dor pode agravar os sintomas depressivos e sua duração, bem como fadiga e distúrbios do sono (STRINE *et al.*, 2005). No entanto, outros autores concluíram que a depressão se desenvolve devido à cronificação da dor (GATCHEL; POLATIN; MAYER, 1995), além de afetar a capacidade funcional e reduzir o limiar de dor (STRINE *et al.*, 2005). Ainda não está claro se a presença de depressão torna os indivíduos mais expostos à dor e incapacidade, ou, se a presença de dor e incapacidade contribui para o aparecimento da depressão (GUREJE; SIMON; VON KORFF, 2001).

Uma hipótese apresentada para a maior percepção de dor em indivíduos com fibromialgia e depressão, é a tendência da depressão em pessoas com fibromialgia assumir estilo cognitivo “catastrófico”, que significa a percepção da dor de forma ampliada e insuportável (GRACEY *et al.*, 2004). Walker *et al.* (1997)

corroboram com os achados e enfatizam que indivíduos que sofrem de fibromialgia apresentam capacidade funcional prejudicada, dificuldade de adaptação as situações cotidianas e maior tendência à ênfase da dor, em comparação com pessoas com artrite reumatoide.

Como a depressão é um quadro clínico associado à fibromialgia, faz-se necessário a investigação da relação dos aspectos psicológicos com o desencadeamento de um possível quadro de envelhecimento biológico precoce.

#### 2.3.4 Vitamina D

A vitamina D é um hormônio esteroide essencial no funcionamento do sistema músculo esquelético e homeostase dos íons de cálcio e fósforo, atuando na mineralização óssea, manutenção da massa magra, força e contração muscular, e na transmissão neuromuscular (HOLICK *et al.*, 2012). Sua deficiência compromete o processo de formação óssea na placa de crescimento dos ossos longos, além de acarretar comprometimento da mineralização óssea (DILWORTH; CHAMBON, 2001). Em um primeiro momento, acreditou-se que a vitamina D estaria basicamente associada com a função óssea, por isso o metabolismo ósseo contempla as ações mais conhecidas e estudadas da vitamina D (LIPS, 2001; MAEDA *et al.*, 2014). No entanto, o conhecimento do fato de termos receptores da vitamina D em diversos tecidos do corpo, tem aberto novos horizontes de pesquisa (WALTERS, 1992).

Alguns estudos observaram possível associação da fibromialgia e deficiência ou insuficiência de vitamina D (AL-ALLAF *et al.*, 2003; ERKAL *et al.*, 2006; GLERUP *et al.*, 2000; HOLICK *et al.*, 2003). Embora os resultados clínicos disponíveis permaneçam limitados, estudos experimentais e fisiopatológicos demonstram que a baixa concentração de vitamina D está relacionada com a dor, desempenhando papel na etiologia e manutenção dos estados de dor crônica e comorbidade associada (KALUEFF; TUOHIMAA, 2007; HOLICK; CHEN, 2008; HOLICK, 2007). As vias de dor associadas a alterações corticais, imunológicas, hormonais e neuronais na dor crônica são potencialmente influenciadas pelos níveis de vitamina D (KALUEFF; TUOHIMAA, 2007).

Olama *et al.* (2013) avaliaram a concentração de vitamina D em 50 pacientes com fibromialgia e 50 controles saudáveis, pareados por idade. Os autores observaram que as pacientes com fibromialgia apresentaram menor concentração de vitamina D, quando comparado às controles. Além disso, as concentrações séricas de vitamina D foram inversamente correlacionadas com escala analógica visual de dor (EVA) e depressão.

Corroborando com este estudo, Armstrong *et al.* (2007) verificaram a concentração de vitamina D em 75 indivíduos com fibromialgia. Os participantes preencheram os questionários *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) e Índice de Depressão e Ansiedade (HADS). A deficiência de vitamina D foi observada em 13,3% dos pacientes, enquanto 56% apresentaram níveis insuficientes e 30,7% apresentaram concentrações normais. Pacientes com deficiência de vitamina D apresentaram maior depressão e ansiedade do que os pacientes com níveis insuficientes.

No entanto, nem todos os estudos anteriores relatam resultados semelhantes. Pena e colegas (2010) realizaram um estudo transversal e avaliaram as diferenças nas concentrações de vitamina D em 87 pacientes com fibromialgia e 92 indivíduos saudáveis. Os autores não observaram diferenças estatísticas e associação entre escalas de dor e vitamina D.

A grande variabilidade de resultados nos estudos se deve ao fato de não haver um controle em aspectos étnicos e hábitos alimentares (ANAGNOSIS *et al.*, 2014). Além disso, os dados sobre a suplementação prévia de vitamina D nos participantes do estudo não estão disponíveis na maioria dos estudos (MCCABE *et al.*, 2016; TANDETER *et al.*, 2009; ARMSTRONG *et al.*, 2007). Informações adicionais de heterogeneidade, diferenças nos critérios usados para deficiência de vitamina D e falta de grupos de controle também são evidentes nos estudos publicados (MCCABE *et al.*, 2016; TANDETER *et al.*, 2009).

Em resumo, o comprimento do telômero é considerado como variável potencial em investigações que analisam o envelhecimento biológico precoce (BLACKBURN, 2001). Na população em geral existem trabalhos publicados que encontraram associações inversas do comportamento sedentário e baixa aptidão física (CHERKAS *et al.*, 2008; LUDLOW *et al.*, 2008; WERNER *et al.*, 2009; LAROCCA, SEALS, PIERCE, 2010; SONG *et al.*, 2010; KRAUSS *et al.*, 2011; DU *et al.*, 2012; KIM *et al.*, 2012; DENHAM *et al.*, 2013; LOPRINZI, LOENNEKE,

BLACKBURN, 2015), das variáveis metabólicas (IKEDA *et al.*, 2015), inflamatórias (JURK *et al.*, 2014) e psicológicas (EPEL *et al.*, 2014) com o comprimento do telômero, bem como o efeito protetivo da vitamina D (PUSCEDDU *et al.*, 2015).

Entretanto, apenas um estudo foi encontrado quanto à abordagem direta do comprimento do telômero e indivíduos com diagnóstico de fibromialgia. Portanto, é inovador analisar a contribuição e impacto de variáveis que interferem no comprimento do telômero, como a aptidão física, fatores psicológicos, inflamatórios e metabólicos sobre o processo de envelhecimento biológico precoce em pacientes com fibromialgia. Como é fator ainda não estudado nesta população, os resultados apresentarão potencial tanto para a abordagem clínica de forma preventiva, como para a terapêutica, minimizando aspectos que podem reduzir ainda mais a capacidade funcional das pacientes com fibromialgia.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 PLANEJAMENTO DA PESQUISA

Este estudo tem caráter transversal, descritivo e comparativo casual em que são comparados três diferentes grupos com objetivo de identificar possíveis diferenças entre os mesmos e analisar associações existentes entre as variáveis estudadas.

#### 3.2 PARTICIPANTES DO ESTUDO

Foram recrutadas 95 mulheres com idades entre 25-75 anos, divididas em três grupos: 1) pacientes com fibromialgia (grupo FM) – 42 mulheres com diagnóstico de fibromialgia **seguindo os critérios do Colégio Americano de Reumatologia em 1990 (WOLFE *et al.*, 1990)**, que tiveram diagnóstico confirmado por médicos reumatologistas, provenientes do Ambulatório de Reumatologia do HC/UFPR; 2) grupo-controle (GC) – 32 mulheres sem fibromialgia, pareadas pela idade e pelo Índice de Massa Corporal (IMC) com o grupo fibromialgia, provenientes da comunidade e funcionárias da Universidade Federal do Paraná (UFPR); 3) grupo-controle-idosa (GCI) – 21 mulheres idosas sem fibromialgia, provenientes da comunidade. O processo de seleção foi intencional, a partir de informações do prontuário disponibilizado pelo ambulatório.

Os critérios de exclusão foram: (1) mulheres na menopausa; (2) diabetes; (3) doenças neurológicas, pulmonares e cardíacas não tratadas; (4) distúrbios gastrointestinais; (5) doenças autoimunes ou inflamatórias; (6) com grandes dificuldades para realizarem as atividades cotidianas ou usem dispositivos para realizar as tarefas da vida diária; e (7) outras condições reumatológicas. Nas idosas, os critérios de exclusão adotados foram os mesmos para as participantes mais jovens, com exceção de estar no período pós-menopausa. Todas essas informações foram obtidas por meio do autorrelato e do prontuário das pacientes.

As avaliações ocorreram após as participantes assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (APENDICE 1). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC/UFPR), seguindo as diretrizes propostas na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisas envolvendo seres humanos, registrado sob o número CEP/HC: 2.146.731 (ANEXO 1). Ao final de todas as avaliações, as participantes receberam os resultados dos exames de sangue e da avaliação e desempenho físico. De acordo com os resultados, ao final da cartilha as mulheres recebiam orientações sobre seu estado de saúde e atividades físicas que poderiam ser realizadas a fim de amenizar os sintomas dolorosos (APENDICE 2).

Após as avaliações, duas mulheres foram excluídas por falta de dados de aptidão física e uma foi excluída, pois seu valor de comprimento de telômero (7,15) foi identificado como um *outlier*, conforme indicado pelas distâncias de Cook (valor > 1,0). Este valor de comprimento de telômero foi extremamente grande em comparação com valores anteriores mostrados na literatura. Assim, a amostra final do estudo foi composta por 92 mulheres, sendo 41 do grupo fibromialgia, 31 do grupo-controle e 20 do grupo controle-idosa (Figura 5).

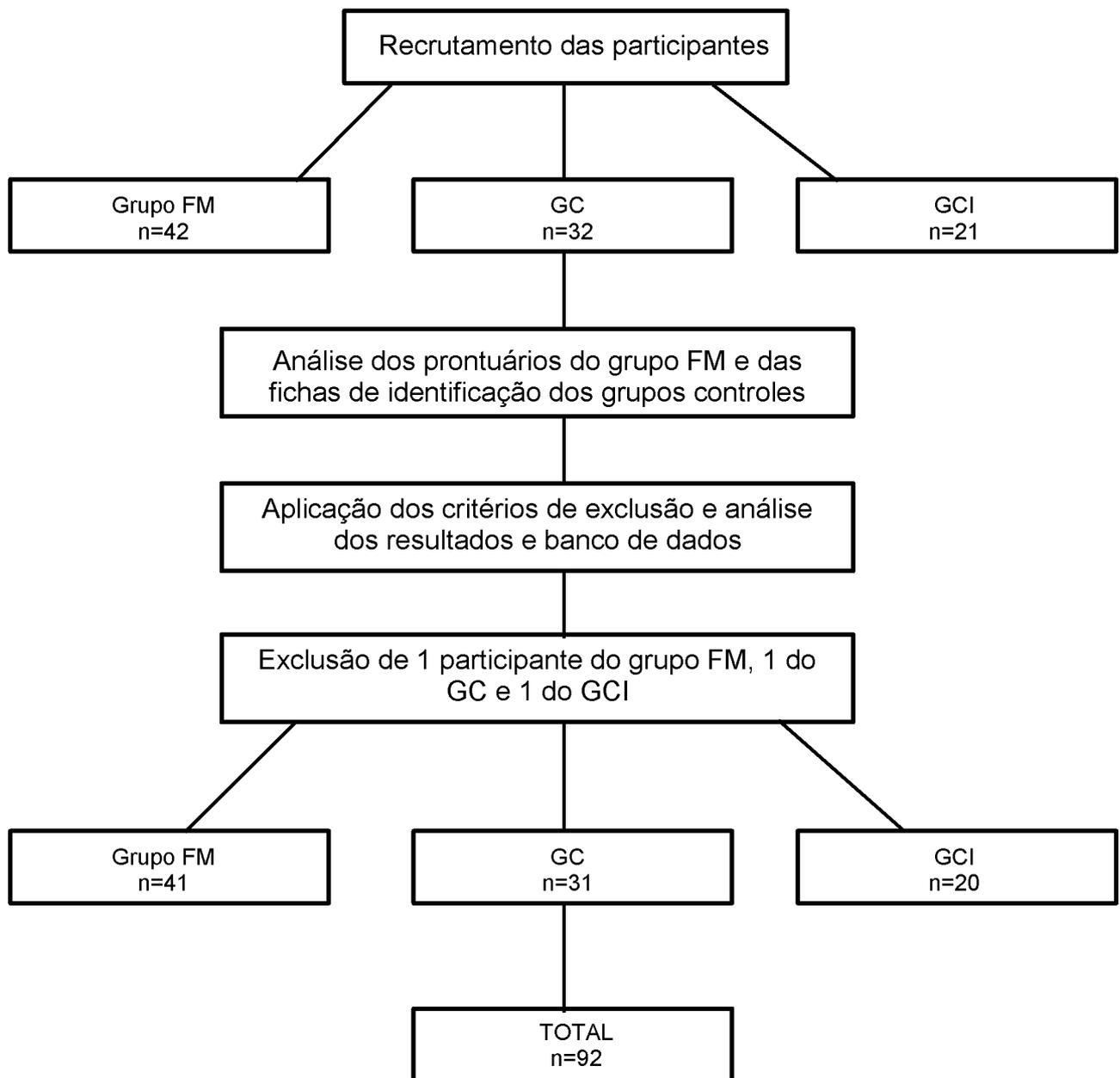


FIGURA 5 – Delineamento do estudo

### 3.3 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS

#### 3.3.1 Procedimentos gerais

Para melhor realização dos testes e exames, as avaliações foram divididas em dois dias (Figura 6). Após o contato inicial, as interessadas em participar do estudo foram convidadas a comparecer na Unidade Metabólica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, onde foram informadas sobre os procedimentos e questões legais do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Neste primeiro momento, foram avaliadas as características gerais (ANEXO 2), mensurações antropométricas, testes de capacidade funcional e aplicação de questionários. Além disso, cada paciente recebeu um acelerômetro, com as devidas instruções para uso, e o diário de atividade física (APÊNDICE 3).

O segundo dia de avaliação ocorreu após sete dias do primeiro encontro, em laboratório particular de análises clínicas. Para este dia, as participantes foram instruídas a estar em jejum de 12 horas para coleta de sangue, realizado por uma enfermeira experiente, e para a avaliação da bioimpedância. Após estes procedimentos e o desjejum, as participantes entregaram os acelerômetros e responderam os questionários.

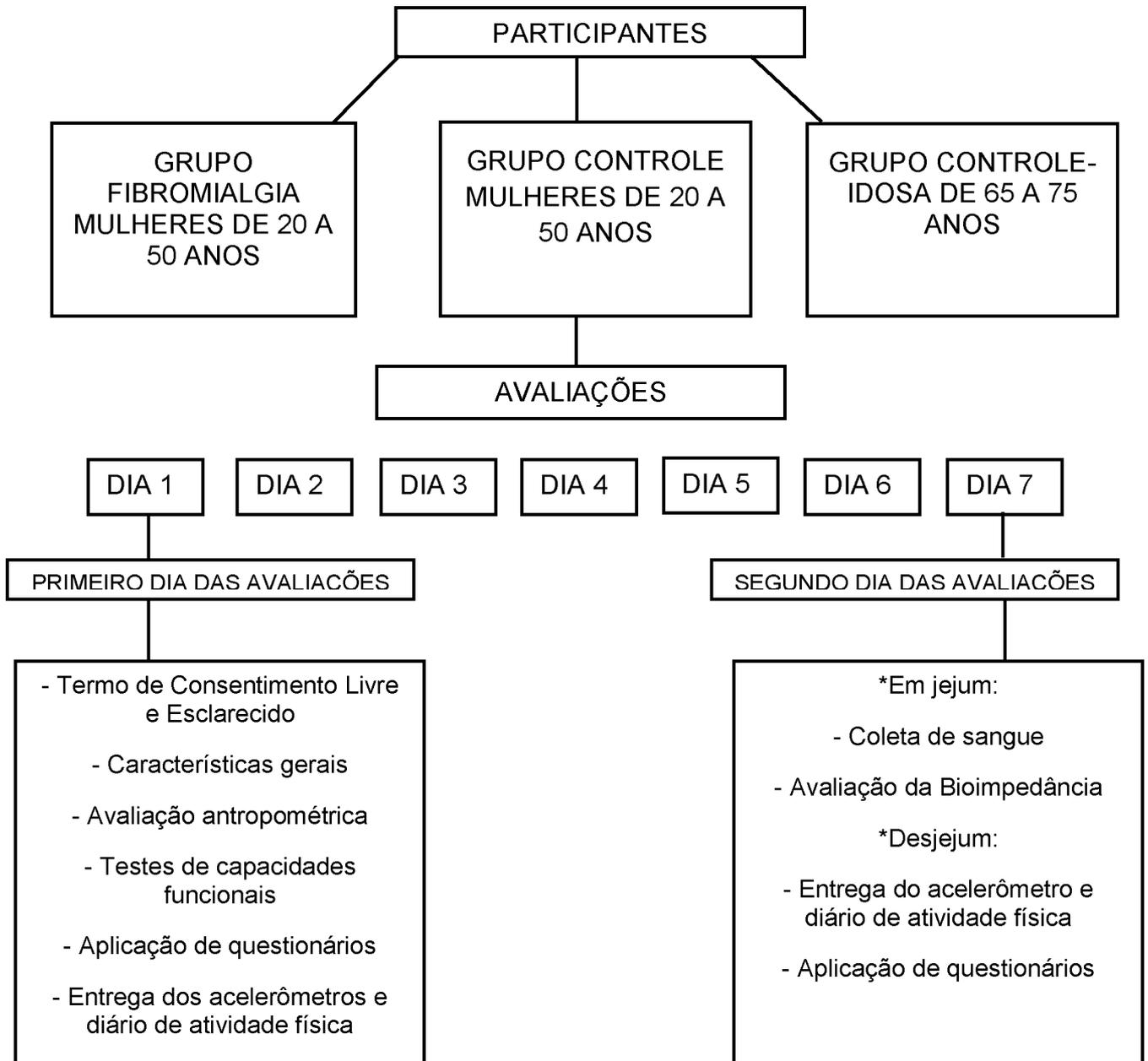


FIGURA 6 – Procedimentos do Estudo

### 3.3.2 Avaliações antropométricas e clínicas

As medidas antropométricas foram obtidas conforme descritas no *Anthropometric Standardization Reference Manual* (LOHMAN, ROCHE, MARTOREL, 1988). Cada medida foi realizada três vezes, sendo considerando o valor médio. A ficha de avaliação encontra-se no Apêndice 4.

A estatura foi mensurada em centímetros (cm), utilizando estadiômetro fixado à parede (resolução de 0,1 cm). O indivíduo ficou em posição ortostática, cabeça no plano horizontal de Frankfort, pés descalços e unidos, superfícies posteriores do calcanhar, cinturas pélvica e escapular e região occipital em contato com o equipamento de medida. A massa corporal foi aferida em quilogramas (kg), através de balança digital (capacidade máxima de 150 kg e resolução de 100 gramas). Para a realização da avaliação, o indivíduo permaneceu descalço, posicionado em pé no centro da plataforma, com os braços ao longo do corpo, sem casaco ou objetos nos bolsos. O IMC, expresso em kg por m<sup>2</sup>, foi calculado através da seguinte fórmula:  $IMC(kg/m^2) = \text{Peso}(kg) / \text{Estatura}(m^2)$ . Considerou-se os pontos de corte propostos pela Organização Mundial da Saúde (2004) (Quadro 4).

QUADRO 4 – Classificação do Índice de Massa Corporal segundo a Organização Mundial de Saúde

<b>IMC</b>	<b>Classificações</b>
Menor do que 18,5	Abaixo do peso normal
18,5 – 24,9	Peso normal
25,0 – 29,9	Excesso de peso
30,0 – 34,9	Obesidade classe I
35,0 – 39,9	Obesidade classe II
Maior ou igual a 40,0	Obesidade classe III

A circunferência abdominal (CA) foi mensurada em centímetros conforme a proposta do *Centers for Disease Control and Prevention*, utilizando-se uma fita antropométrica flexível e inextensível (resolução de 0,1 cm), aplicada sobre a pele, imediatamente acima da crista ilíaca e paralela ao solo. A participante permaneceu com o abdome relaxado, em pé, com os braços ao longo do corpo e os pés unidos. Consideraram-se valores acima ou iguais a 80 cm como aumentados para o sexo feminino (SPOSITO *et al.*, 2007).

A pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foi avaliada utilizando-se esfigmomanômetro de mercúrio, com o tamanho do manguito apropriado ao perímetro do braço do indivíduo. Ambas as mensurações foram realizadas após 10 minutos de repouso, com o indivíduo sentado, seguindo as recomendações e classificações do VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010) (Quadro 5).

QUADRO 5 – Classificação da Pressão Arterial Sistólica e Diastólica segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2010)

<b>Classificação</b>	<b>Pressão sistólica (mmHg)</b>	<b>Pressão diastólica (mmHg)</b>
Ótima	<120	<80
Normal	<130	<85
Limítrofe	130-139	85-89
Hipertensão estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão estágio 2	160-179	100-109
Hipertensão estágio 3	≥180	≥110
Hipertensão sistólica isolada	≥140	<90

Na avaliação da composição corporal, utilizou-se o método da biomedância bioelétrica (BIA), com o aparelho Maltron®, modelo BF906, tetrapolar, frequência de

50 khz. O procedimento foi realizado no período da manhã, após jejum de 12 horas. As participantes foram orientadas a não fazer exercícios 12 horas antes, urinar 30 minutos antes, não consumir álcool 48 horas antes, não fazer uso de diuréticos sete dias antes do exame e não estar no período menstrual.

O exame foi realizado com o indivíduo deitado em decúbito dorsal sobre uma maca isolada de condutores elétricos sem portar qualquer objeto ou adorno metálico. Em seguida, eletrodos emissores foram colocados sobre a superfície da mão e do pé direito, próximos às articulações das falanges do metacarpo e metatarso, respectivamente. Os eletrodos receptores foram colocados no ponto médio entre as proeminências distais do rádio e da ulna do punho direito, e entre o maléolo medial e lateral do tornozelo direito. Os valores obtidos com o exame foram o conteúdo de gordura e massa magra (músculos, vísceras e água corporal) do organismo, além da taxa metabólica basal. O percentual de gordura corporal foi classificado segundo Gallagher *et al.* (2000) (Quadro 6).

QUADRO 6 – Classificação do Percentual de Gordura em Mulheres segundo Gallagher *et al* (2000)

<b>IMC</b>	<b>20-39 anos</b>	<b>40 – 59 anos</b>	<b>60 – 79 anos</b>
<18,5	21	23	24
≥25	33	34	36
≥30	39	40	42

### 3.3.3 Avaliação da capacidade física

Todos os testes foram realizados três vezes, com intervalo de um minuto de repouso entre as séries, exceto para o Teste de Caminhada de seis minutos que foi executado somente uma vez. Para análise posterior dos resultados, considerou-se o

valor com melhor desempenho da participante. A ficha de avaliação encontra-se no Apêndice 5.

### 3.3.3.1 Aptidão Cardiorrespiratória – Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6)

O Teste de caminhada de seis minutos (TC6) foi realizado segundo as diretrizes estabelecidas pela American Thoracic Society (2002). Os equipamentos necessários para a realização do teste foram: cronômetro, trena, monitor de frequência cardíaca e escala de percepção subjetiva de Omni.

O TC6 foi realizado em um corredor plano de 30 metros de comprimento, sempre pelo mesmo avaliador. Antes e após o teste, as participantes apontaram a intensidade do exercício referida para elas, por meio da percepção subjetiva de esforço. Durante 6 minutos, as mesmas foram incentivadas a caminhar o mais rápido possível. As participantes foram orientadas a interromper o teste caso relatessem sintomas como dores em membros inferiores, taquicardia ou qualquer desconforto. Após o término do teste, registrou-se a distância percorrida em metros (Figura 7).

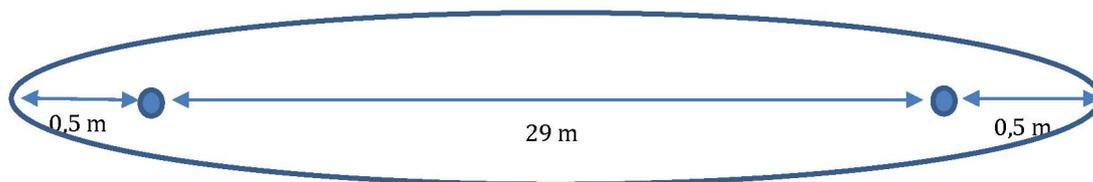


FIGURA 7 – Distância percorrida durante a realização do teste de caminhada de seis minutos. Os cones, ou marcação no solo, indicam os pontos nos quais devem ocorrer as mudanças de sentido e estão posicionados a uma distância de 0,5 metros dos extremos dos perímetros para permitir o giro da paciente

### 3.3.3.2 Força de Membros Inferiores – Teste de Levantar e sentar da Cadeira em 30 segundos

Para avaliação da força dos membros inferiores, utilizou-se o teste de levantar e sentar da cadeira durante 30 segundos, segundo as recomendações de Rikli e Jones (1999). O teste iniciou-se com a participante sentada no meio da cadeira, com as costas retas, os pés apoiados no chão e os braços cruzados contra o tórax. Ao sinal, a avaliada deve levantar, ficando totalmente em pé, e então retornar à posição sentada. Este movimento foi repetido o maior número de vezes durante 30 segundos (Figura 8).



FIGURA 8 – Posição da avaliada no início e final do movimento no Teste de Levantar e Sentar da Cadeira em 30 segundos

### 3.3.3.3 Força de Membros Superiores – Teste de Flexão e Extensão de Antebraço em 30 segundos

O teste de flexão e extensão de antebraço em 30 segundos foi realizado para mensuração da força de membros superiores, segundo o protocolo de Rikli e Jones (1999). No início do teste, a paciente permanecia sentada em uma cadeira com as costas retas e pés totalmente apoiados no chão. O teste foi realizado com um halter de 2 quilos (kg). A participante deve segurar o peso, primeiramente com a mão direita e posteriormente com a mão esquerda, o braço deve estar estendido para baixo, ao lado da cadeira e perpendicular ao chão. Ao sinal, a avaliada deve virar a palma da mão para cima enquanto flexiona o braço, completando totalmente o

ângulo de movimento, voltando depois à posição inicial com o cotovelo totalmente estendido, fazendo o maior número de repetições em 30 segundos (Figura 9).



FIGURA 9 – Posição da avaliada no início e final do movimento no Teste de Flexão e Extensão de Antebraço em 30 segundos

#### 3.3.3.4 Flexibilidade – Teste de Sentar e Alcançar

O teste de sentar e alcançar tem o objetivo de fornecer um indicativo da flexibilidade da articulação coxo-femoral e foi realizado conforme o protocolo de Wells e Dillon (1952). Para realização do teste, utilizou-se uma caixa de madeira com 30,5cm x 30,5cm x 30,5cm e com um prolongamento na parte superior de 26cm. A participante sentou-se com os joelhos estendidos e com os pés descalços apoiados na caixa. As mãos estavam posicionadas uma sobre a outra, com os cotovelos estendidos. A avaliada realizou uma flexão de tronco à frente, permanecendo na posição por 3 segundos. O ponto máximo foi registrado em centímetros (Figura 10).

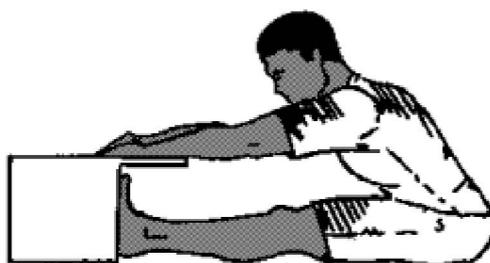


FIGURA 10 – Posição da avaliada no Teste de Flexibilidade – Sentar e alcançar

### 3.3.3.5 Teste de sentar e alcançar na cadeira

O teste avalia a flexibilidade dos membros inferiores (RIKLI e JONES, 1999). O teste foi realizado com o indivíduo sentado na ponta de uma cadeira (0,43m de altura) de encosto reto e sem braços, apoiada na parede. A perna avaliada estava com o pé em dorsiflexão, sendo que o pé se mantinha apoiado no chão somente pelo calcanhar. O avaliado realizava uma inspiração e então com as mãos sobrepostas procurava alcançar o mais perto possível da ponta de seu pé, sem que o joelho se flexionasse. Neste momento o avaliador, com uma régua, realizava a leitura, sendo positiva (+) quando o avaliado ultrapassava a ponta dos dedos de sua mão sobre a ponta de seu pé, e negativa quando a ponta dos seus dedos não alcançava a ponta de seu pé. O teste foi realizado em ambas as pernas 3 vezes, sendo considerado o valor mediano (Figura 11).



FIGURA 11 – Posição da avaliada no teste de sentar e alcançar na cadeira

### 3.3.3.6 Teste de alcançar as costas

Também conhecido como teste “back scratch” tem o objetivo de avaliar a mobilidade, flexibilidade da região dos ombros (RIKLI e JONES, 1999). O teste foi

realizado com o indivíduo em pé, posicionando um dos braços flexionados por cima do ombro (cotovelo apontado para baixo), com a palma da mão voltada para as costas e dedos estendidos alcançando o meio das costas o mais longe possível, e o outro braço flexionado (cotovelo apontado para baixo e para a lateral) sendo posicionado próximo da região lombar, com a palma da mão voltada para fora e dedos estendidos alcançando o meio das costas o mais longe possível, tentando aproximar os dedos desta mão com os dedos da outra mão. A distância entre os dedos foi mensurada com uma régua. Quando as pontas dos dedos médios das duas mãos não se aproximam, a distância é considerada negativa (-). Quando existe sobreposição das mãos e dos dedos, então a distância entre as pontas dos dedos médios é considerada positiva (+). O teste foi realizado três vezes para cada lado, ou seja, cada um dos braços (direito e esquerdo) entrando pelo lado de cima. As avaliações foram realizadas de forma alternada, primeiro um lado, depois o outro, e na sequência, repetindo cada lado. Foi considerado o valor mediano de cada lado (Figura 12).



FIGURA 12 – Posição da avaliada durante o teste de alcançar nas costas

### 3.3.3.7 Agilidade e Equilíbrio Dinâmico – Teste “The Foot up and Go”

O teste “*The foot up and go*” foi realizado para avaliar a agilidade e equilíbrio dinâmico (RIKLI; JONES, 2012). Este teste inicia-se com a avaliada totalmente

sentada na cadeira, com as mãos na coxa e os pés totalmente no solo. Um cone fica posicionado a 2,43 metros da cadeira. Ao sinal do avaliador, a participante deve levantar da cadeira, caminhar o mais rápido possível e sem correr, dar a volta no cone e regressar até sentar na cadeira novamente. O cronômetro foi iniciado no sinal do avaliador e parado no momento exato em que a avaliada sentou na cadeira (Figura 13).



FIGURA 13 – Posição da avaliada durante o teste “The foot up and go”

#### 3.3.3.8 Análise das variáveis funcionais

Os testes foram aplicados em formato de circuito, seguindo a sequência dos testes de bateria SFT, de acordo com os protocolos dos testes propostos na versão original (RIKLI, JONES; 1999). Para obter componentes físicos e variáveis gerais de aptidão física, as variáveis dos testes de aptidão física foram transformadas em valores padronizados (escores z) [(valor do participante e valor médio da amostra)/ DP]. O escore de aptidão muscular foi calculado pela soma dos escores z da força muscular da parte superior do corpo e dos testes de força muscular da parte inferior do corpo. A aptidão da flexibilidade foi calculada pela soma do z-score dos testes de flexibilidade da parte inferior do corpo e flexibilidade da parte superior do corpo. A aptidão da agilidade foi calculada pela soma do escore z do teste de agilidade motora / equilíbrio dinâmico. A aptidão cardiorrespiratória foi calculada pela soma do escore z do teste TC6. O escore geral de aptidão física foi uma média ponderada representando um perfil de aptidão global composto pela soma dos valores padronizados (escore z) de aptidão cardiorrespiratória, força muscular, flexibilidade e agilidade motora (multiplicada por -1, já que maior tempo implica menor

desempenho), como já proposto por estudo anterior (SORIANO-MALDONADO *et al.*, 2015).

### 3.3.4 Avaliação Do Comportamento Ativo/Sedentário

A atividade física foi avaliada de forma objetiva e direta e de forma indireta e subjetiva.

#### 3.3.4.1 Questionário Internacional de Nível de Atividade Física – IPAQ

O nível de atividade física também foi mensurado de forma indireta e subjetiva por meio do Questionário Internacional de Nível de Atividade Física (IPAQ), validado para a população brasileira (PARDINI *et al.*, 2001). 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 3).

As intensidades para a variável atividade física foram definidas de acordo com as diretrizes do IPAQ, usando METs (equivalente metabólico) para análise. Um MET é a quantidade de oxigênio consumida enquanto está sentado em repouso e é igual a  $3,5 \text{ ml O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  e  $1 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  como o equivalente calórico para adultos (AINSWORTH *et al.*, 2011). Dessa forma, a intensidade moderada foi equivalente a 4 METs, intensidade vigorosa a 8 METs. A atividade física total do dia (MET-min/dia) foi calculada multiplicando os METs por minutos de participação na categoria específica de atividade física e dividida por 7 dias. O tempo sedentário foi expresso em min/dia. Os métodos usados para pontuar o IPAQ longo podem ser encontrados no site do IPAQ ([www.ipaq.ki.se](http://www.ipaq.ki.se))

### 3.3.4.2 Nível de atividade física – acelerômetros

O nível de atividade física foi mensurado de forma direta e objetiva utilizando acelerômetros (Actigraph®), que registram os movimentos em três eixos e gera diversos parâmetros relacionados ao comportamento ativo ou sedentário do indivíduo avaliado. Este dispositivo é leve pequeno (20 g / 4,6 cm x 3,3 cm x 1,5 cm) e inserido em cinto elástico ao nível da cintura. A recomendação é utilizá-lo a maior parte do dia, desde ao acordar até o momento que o indivíduo se põe a dormir. Ele deve ser retirado apenas em períodos que há perigo de molhá-lo ou para dormir. Os registros foram mensurados ao longo de 7 dias. Além disso, para maior precisão dos dados, a paciente recebeu um diário de atividade física, onde anotou em cada dia sua rotina de atividades (APÊNDICE 3). Os dados obtidos usando o SWA foram baixados usando o software desenvolvido pelo fabricante (software SenseWear Professional versão 6.1<sup>a</sup>)

Os primeiros e últimos dias de gravação não foram incluídos na análise para minimizar a reatividade. Foram excluídos dos dados as análises com menos de 7 dias de coleta. O tempo de sono foi removido da análise. Os níveis de atividade física foram definidos da seguinte forma: a) Atividade física total, b) Atividade física sedentária, c) Atividade física moderada e d) Atividade física vigorosa com base no ponto de corte do IPAQ: <3, 3-6 e >6 METs por minuto, respectivamente.

### 3.3.5 Avaliação Do Perfil Metabólico e Inflamatório

As amostras sanguíneas foram coletadas no período da manhã, após 12 horas de jejum, para a realização de hemograma e dosagens de glicose, insulina, hemoglobina glicada, colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL-c), lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos (TG), Proteína C-reativa (PCR), hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). A concentração de vitamina D foi avaliada mediante a mensuração da 25-hidroxivitamina D3 (25OHD3), por método de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).

O sangue para análise da hemoglobina glicada (HbA1c) foi coletado por punção venosa em tubos de polipropileno contendo EDTA. A concentração de A1c foi mensurada com base no método de referência utilizado pela *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC, 2010). Os resultados obtidos foram compostos pela A1c nas unidades de concentração definida pela IFCC em mmol/mol, certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program – USA (NGSP, 2010), percentual em % e pelo valor da glicose média estimada em mg/dL. A fórmula para o cálculo da glicemia média estimada é  $28,7 \times A1C - 46,7$ . A HbA1c apresenta ponto de corte que identifica risco aumentado de prédiabetes em 5,7%, e diabetes em 6,5%. Neste estudo, para alteração do perfil glicêmico foi considerada concentrações de HbA1c entre 5,7 e 6,4% (ADA, 2013, SBD, 2011).

Para a determinação do perfil inflamatório, foram dosadas as concentrações plasmáticas de algumas citocinas e adipocinas e o método utilizado foi o de ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) seguindo as especificações dos kits utilizados (R&D Systems, Minneapolis, USA). Os marcadores inflamatórios avaliados foram: proteína C-reativa Ultrassensível (PCR-us), adiponectina, leptina e TNF- $\alpha$ . Para essas análises, o sangue foi coletado no laboratório particular e devidamente centrifugado e congelado para posterior análises em laboratório da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Para cada uma das análises do perfil inflamatório, foi realizada avaliação em triplicata (três amostras sanguíneas congeladas e aliquotadas separadamente, de cada participante) e foi considerado o valor médio para o valor final estudado.

### 3.3.6 Testes de desempenho cognitivo

#### 3.3.6.1 Mini-mental

O teste mini-mental apresenta informações sobre diferentes parâmetros cognitivos e contem questões agrupadas em sete categorias, cada uma com o objetivo de avaliar as funções cognitivas específicas, como orientação temporal (5

pontos), orientação espacial (5 pontos), registro de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), recordação de três palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto) (ANEXO 4). Este teste foi aplicado individualmente e em forma de entrevista.

O escore do MEEM pode variar de um mínimo de 0 pontos, maior grau de comprometimento cognitivo dos indivíduos, até um total máximo de 30 pontos, que corresponde a melhor capacidade cognitiva.

### 3.3.6.2 *Trail Making Test* – TMT

O teste de trilhas (*Trail Making Test* – TMT) avalia a velocidade de processamento visual, função motora, atenção e flexibilidade mental (LEZAK, HOWIESON, LORING, 2004), e tem duas etapas distintas. Na primeira, parte A (TTA), a participante desenhou uma linha que unia os 25 círculos numerados e distribuídos aleatoriamente, desde o 1 até o 25, em ordem crescente e por meio de uma verificação visual simples (ANEXO 5). Na segunda etapa, parte B (TTB), a avaliada ligou números e letras, dispostos dentro de 25 círculos, alternando números, do 1 ao 13, e letras, do A ao M (LORING, 1999) (ANEXO 6). Nas duas etapas, o avaliador deu um comando para o início do teste. O resultado foi avaliado pelo tempo de duração do teste (em segundos) e a quantidade de erros cometidos.

### 3.3.7 Questionários

#### 3.3.7.1 Avaliação da Ansiedade

Para avaliação da ansiedade foi utilizada a versão traduzida e validada para o Brasil (CUNHA, 2001) do Inventário de Ansiedade de Beck (IAB) (ANEXO 7). Este instrumento consiste de 21 questões sobre como o indivíduo tem se sentido na última semana, expressas em sintomas comuns de ansiedade. Cada questão apresenta quatro possíveis respostas, e a que se assemelha mais com o estado mental do indivíduo desse ser sinalizada. As respostas podem ser expressas em:

Absolutamente não (0), levemente, não me incomodou muito (1), moderadamente, foi muito desagradável, mas pude suportar (2) e gravemente, dificilmente pude (3). A pontuação varia de 0 a 63 e as seguintes classificações, segundo Cunha (2001), podem ser estabelecidas: 0-10 (ansiedade mínima), 11-19 (ansiedade leve), 20-30 (ansiedade moderada) e 31-63 (ansiedade grave).

### 3.3.7.2 Avaliação dos sintomas depressivos

Os sintomas depressivos foram avaliados pela aplicação do Inventário de Depressão de Beck (IDB) (ANEXO 8), versão validada para a população brasileira (GORENSTEIN; ANDRADE, 1996). Este instrumento é utilizado em diversos países e determina a prevalência e intensidade de depressão tanto em pacientes clínicos quanto em populações não-clínicas. (GORENSTEIN; ANDRADE, 1996; GORENSTEIN; ANDRADE, 2000). O IDB têm se mostrado um instrumento satisfatório para avaliação dos sintomas depressivos em indivíduos com fibromialgia (BURCKHARDT *et al.*, 1994). Sua pontuação varia de zero a 63. Em amostra não-diagnosticadas, como é o caso da amostra avaliada no presente estudo, a recomendação para os pontos de corte são:  $\leq 15$  (normal ou depressão leve), 16–20 (disforia), e  $> 20$  (depressão) (GORENSTEIN; ANDRADE, 2000) (ANEXO 9).

### 3.3.8 Avaliação do Comprimento de Telômero

O sangue venoso periférico foi usado para extração de DNA genômico (gDNA) com um kit comercial (*Illustra blood genomicPrep Mini Spin Kit*, GE Healthcare, Little Chalfont, England) seguindo as instruções do fabricante. A quantificação e a pureza dos ácidos nucléicos foram verificadas espectrofotometricamente (*BioPhotometer plus*; Eppendorf, Hamburgo, Alemanha) e as amostras foram armazenadas a  $-20^{\circ}\text{C}$  para posterior análise. O gDNA (25 ng/reação) foi utilizado como modelo para a quantificação da relação T/S média relativa pela reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (qPCR), com pequenas modificações de um protocolo previamente relatado (CAWTHON; 2003). Em resumo, para cada amostra, foram realizadas duas execuções de qPCR separadas em triplicado em placas separadas de 96 poços na mesma posição. Uma

reação amplificou a sequência de repetição dos telômeros (T), enquanto a outra amplificou um gene de cópia única, 36B4 (S), que serviu como controle quantitativo. Para cada participante, o comprimento relativo dos telômeros foi expresso como a razão T / S. As reações da mistura principal T e S foram idênticas em um volume final de 20 mL com 0,1 x SYBR® Green (Molecular Probes, CA, EUA), 2 mM MgCl<sub>2</sub> e 0,1 mM cada dNTP, 1% DMSO e 0,5 U de Platinum® Polimerase Taq DNA (Invitrogen, Carlsbad, EUA).

As concentrações finais dos primers para amplificação do telômero foram 270 e 1,125 nM para os primers dos telômeros, respectivamente, e 300 e 500 nM para os primers de 36B4u e 36B4d. As reações de PCR foram realizadas em um sistema de PCR *StepOnePlus RealTime* (Applied Biosystems, Carlsbad, EUA) e analisadas no *StepOne Software v.2.3*. (Applied Biosystems). O perfil do ciclo térmico para amplificação consistiu de uma etapa de incubação por 2 minutos a 94°C para ativar a polimerase de Platinum Taq DNA de início quente, seguida por 22 ciclos de desnaturação a 94°C por 15 segundos, e anelamento e extensão por 2 minutos a 54°C para amplificação dos telômeros. Para a amplificação 36B4, o perfil consistiu em 30 ciclos de desnaturação a 94°C por 15 segundos, seguido de recozimento e extensão por 2 minutos a 60°C. A especificidade da amplificação foi confirmada no final de cada ensaio usando a análise da curva de fusão. Além disso, confirmamos os produtos de PCR por eletroforese em gel de agarose. Em cada execução, uma amostra de referência foi incluída como calibrador para normalizar a relação T/S dos participantes e calcular a relação T/S final. Finalmente, para verificar a eficiência da amplificação por PCR, curvas padrão para telômero e amplificação 36B4 foram geradas a partir da amostra de referência ao longo de um intervalo de cinco vezes por diluição serial de 100 a 0,16 ng de gDNA. A variabilidade da interface foi de 2,7%.

### 3.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados descritivos são apresentados como médias e desvio padrão. A normalidade da distribuição dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk e,

considerando que o comprimento de telômero apresentou assimetria, a transformação logarítmica foi utilizada nas análises. Análise de Variância Unidirecional (ANOVA) com o teste de comparação múltipla post-hoc de Bonferroni foi realizado para avaliar as diferenças médias de variáveis antropométricas, pressóricas, sanguíneas, físicas, aptidão física, nível de atividade física e variáveis psicológicas, nos grupos fibromialgia, grupo controle e grupo controle-idosa.

Análises de covariância (ANCOVA) com teste de correção comparativa post-hoc de Bonferroni foram usadas para avaliar as diferenças entre os valores médios do comprimento de telômero (escore z) entre os grupos (grupo fibromialgia, grupo controle e grupo controle idoso). Para esta análise, o comprimento de telômero foi inserido como variável dependente, em modelos separados (A: modelo não ajustado, B: ajustado para aptidão muscular, C: ajustado para aptidão de flexibilidade, D: ajustado para aptidão de agilidade, E: ajustado para aptidão cardiorrespiratória e F: ajustado para adequação geral). Outro modelo para análise do comprimento de telômero entre os grupos também foi realizado, entretanto, os modelos utilizados foram: A: ajustado para depressão, B: ajustado para ansiedade, C: ajustado para ACTH, D: ajustado para cortisol).

Modelos de regressão linear múltipla foram realizados para determinar as associações entre aptidão cardiorrespiratória, aptidão muscular e aptidão física global (variáveis independentes) e comprimento de telômero (variável dependente) (Modelo 1: modelo não ajustado; Modelo 2: a idade foi inserida em um método gradual para controlar seu possível efeito). Associações entre atividade sedentária, atividade moderada, atividade vigorosa e atividade física total (variáveis independentes) com comprimento de telômero (variável dependente) também foram realizadas.

A correlação de Pearson foi utilizada para determinar possíveis relações entre as variáveis metabólicas, inflamatórias, vitamina D e comprimento de telômero. Todas as análises foram realizadas no *Statistical Package for the Social Sciences v.19* (SPSS Inc, Chicago, EUA) e o nível de significância foi estabelecido em  $p < 0,05$ .

## 4 RESULTADOS

### 4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

Participaram do estudo 92 mulheres (41 no grupo fibromialgia, 31 no grupo controle e 20 no grupo controle-idosa). Como esperado, o grupo controle de idosos apresentou maior idade que o grupo controle e grupo fibromialgia. Não houve diferença entre os grupos para as variáveis massa corporal, estatura, IMC, CA, Rcest, massa magra, massa gorda, percentual de gordura, PAS e PAD.

TABELA 1 – Características gerais da amostra para variáveis antropométricas e pressóricas

	<b>GF (n=41)</b>	<b>GC (n=31)</b>	<b>GCI (n=20)</b>	<b>P</b>
Idade (anos)	43±1,08 <sup>B</sup>	40,7±1,33 <sup>C</sup>	69,3±0,77	<b>&lt;0,01</b>
Massa Corporal (kg)	69,8±2,41	70,7±2,03	79,1±3,7	0,09
Estatura (m)	1,58±0,01	1,59±0,01	1,57±0,02	0,66
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28±0,99	28±0,97	32,04±1,70	0,08
CA (cm)	90,54±2,1	90,6±2,03	94,9±2,75	0,40
Rcest	0,56±0,01	0,57±0,01	0,60±0,02	0,35
Massa Magra (kg)	44,45±1,45	49,06±3,51	51,38±1,85	0,136
Massa Gorda (kg)	29,96±1,91	29,59±2,03	26,29±2,3	0,524
Percentual de Gordura	36,08±1,36	36,75±1,56	32,65±1,71	0,214
PAS (mmHg)	119,07±2,47	117,29±2,69	126,75±2,94	0,07
PAD (mmHg)	77,63±1,57	74,96±2,52	79,45±1,59	0,34

A – Diferença entre GF e GC, B – Diferença entre GF e GCI, C – Diferença entre GC e GCI. Nota: IMC: Índice de Massa Corporal, CA: circunferência abdominal, Rcest: razão cintura-estatura, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica.

O comprimento de telômero foi menor no grupo controle-idosa em relação ao grupo controle meia idade, enquanto o comprimento de telômero no grupo fibromialgia não diferiu dos grupos controle meia idade e idosas. A hemoglobina glicada e a adiponectina também apresentaram diferenças entre os grupos, com maior média no grupo controle-idosa em relação ao grupo fibromialgia e grupo controle ( $p < 0,01$ ).

TABELA 2 – Características gerais da amostra para as variáveis sanguíneas

	GF (n=41)	GC (n=31)	GCI (n=20)	P
Telômero	0,91±0,04	1,15±0,13 <sup>C</sup>	0,77±0,06	<b>0,01</b>
Glicose (mg/dL)	83,34±1,44	81,74±1,81	87,3±3,85	0,25
HbA1c	5,28±0,05 <sup>B</sup>	5,23±0,06 <sup>C</sup>	5,66±0,08	<b>&lt;0,01</b>
Glicemia Média Estimada (mg/dL)	105,1±1,61	103,64±1,77	110,35±5,81	0,29
HOMA-IR2	1,08±1,11	0,92±0,07	0,97±0,13	0,52
QUICKI	0,367±0,01	0,372±0,01	0,374±0,01	0,83
Colesterol Total (mg/dL)	190,53±5,94	185,87±8,21	199,65±9,96	0,52
HDL-c (mg/dL)	53,92±2,16	56±2,46	50,55±1,87	0,33
LDL-c (mg/dL)	112,6±5,66	106,52±6,71	130,34±7,85	0,07
Triglicerídeos (mg/dL)	119,95±8,62	117,29±11,47	112,3±10,96	0,88
Insulina (mUI/L)	8,57±0,91	7,37±0,58	7,58±1,07	0,43
ACTH (pg/mL)	19,07±2,57	16,49±1,57	19,44±3,73	0,71
Cortisol (ug/dL)	11,47±0,75	10,29±1,03	9,86±0,67	0,48
Vitamina D (ng/mL)	26,78±1,4	24,81±2,03	31,37±2,34	0,08
PCR (mg/L)	2,45±0,74	3,66±0,83	0,83±0,45	0,07
Adiponectina (µg/ml)	5,8±0,85 <sup>B</sup>	5,46±0,98 <sup>C</sup>	10,88±1,39	<b>&lt;0,01</b>
Leptina (ng/mL)	13,64±0,47	13,59±0,53	13,90±0,69	0,92
TNF-α (ng/mL)	1,59±0,64	0,80±0,04	0,78±0,03	0,36

A – Diferença entre GF e GC, B – Diferença entre GF e GCI, C – Diferença entre GC e GCI. Nota: HbA1c: hemoglobina glicada, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment; QUICKI: Quantitative insulin sensitivity check index; HDL-c: proteína de alta densidade, LDL-c: proteína de baixa densidade, ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico, PCR: proteína C-reativa, TNF-α: Fator de necrose tumoral.

Nas variáveis físicas, o grupo fibromialgia apresentou menor média nos testes de flexibilidade de membro inferior e superior, força de membro superior e inferior em relação ao grupo controle e grupo controle-idosa. As idosas apresentaram menor média no teste de Wells e TC6 em relação ao grupo fibromialgia. Mulheres com fibromialgia apresentaram menor agilidade, em comparação aos outros dois grupos.

TABELA 3 – Características gerais para variáveis físicas

	<b>GF (n=41)</b>	<b>GC (n=31)</b>	<b>GCI (n=20)</b>	<b>P</b>
Wells (cm)	15,6±1,4 <sup>A,B</sup>	23,5±1,5 <sup>C</sup>	5,6±1,6	<b>&lt;0,01</b>
Flexibilidade de membros inferiores (cm)	-11,4±1,7 <sup>A,B</sup>	-5,6±1,6	-3,76±2	<b>0,01</b>
Flexibilidade de membros superiores (cm)	-8,5±1,8 <sup>A</sup>	3,4±1,3 <sup>C</sup>	-3,2±1,8	<b>&lt;0,01</b>
Agilidade (s)	7±0,2 <sup>A</sup>	5,2±0,1 <sup>C</sup>	6,1±0,2	<b>&lt;0,01</b>
Força de membro inferior (rep)	12,6±0,6 <sup>A</sup>	21±0,7 <sup>C</sup>	13,5±0,5	<b>&lt;0,01</b>
Força de membro superior (rep)	9,5±0,4 <sup>A</sup>	14±0,4 <sup>C</sup>	10,5±0,7	<b>&lt;0,01</b>
TC6 (m)	445,5±12,1 <sup>A,B</sup>	542,9±9,3 <sup>C</sup>	347,1±22,8	<b>&lt;0,01</b>

A – Diferença entre GF e GC, B – Diferença entre GF e GCI, C – Diferença entre GC e GCI. Nota: TC6: Teste de caminhada de 6 minutos.

A Tabela 4 apresenta a média dos escores z e do desvio padrão de força muscular, flexibilidade, agilidade, aptidão cardiorrespiratória e aptidão geral. No geral, o grupo controle apresentou melhor desempenho em todos os componentes da aptidão física em comparação com o grupo fibromialgia e o grupo idoso ( $p < 0,001$ ). O grupo fibromialgia apresentou melhor aptidão cardiorrespiratória do que o grupo controle idoso ( $p < 0,001$ ).

TABELA 4 – Médias e desvio-padrão da aptidão muscular, flexibilidade, agilidade, aptidão cardiorrespiratória e aptidão geral

	<b>GF (n=41)</b>	<b>GC (n=31)</b>	<b>GCI (n=20)</b>	<b>P</b>
Aptidão Muscular (escore-z)	-1,11±0,2 <sup>A</sup>	1,9±0,2 <sup>C</sup>	-0,6±0,2	<b>&lt;0,01</b>
Flexibilidade (escore-z)	-0,8±0,3 <sup>A</sup>	0,8±0,2 <sup>C</sup>	0,4±0,2	<b>&lt;0,01</b>
Agilidade (escore-z)	-0,2±0,1 <sup>A</sup>	0,7±0,07 <sup>C</sup>	-0,8±0,3	<b>&lt;0,01</b>
Aptidão cardiorrespiratória (escore-z)	-0,16±0,1 <sup>A,B</sup>	0,9±0,1 <sup>C</sup>	-1,02±0,2	<b>&lt;0,01</b>
Aptidão geral (escore-z)	-2,3±0,6 <sup>A</sup>	4,3±0,4 <sup>C</sup>	-2,06±0,4	<b>&lt;0,01</b>

A – Diferença entre GF e GC, B – Diferença entre GF e GCI, C – Diferença entre GC e GCI.

Ao analisar o nível de atividade física em minutos por dia de modo subjetivo (questionário IPAQ), observa-se que a atividade física total ( $p=0,04$ ) e atividade vigorosa ( $p=0,02$ ) foram semelhantes entre os grupos fibromialgia e controle-idosa, e maior no grupo controle. Em contrapartida, o nível de atividade física mensurado de forma objetiva (acelerômetro), foi maior no grupo controle em relação ao grupo

fibromialgia e grupo controle-idosa para atividade física total ( $p=0,03$ ) e atividades moderadas ( $p=0,03$ ). Nas atividades sedentárias, a maior média observada foi no grupo controle-idosa, comparado ao grupo fibromialgia e grupo controle ( $p=0,04$ ).

TABELA 5 – Média e desvio-padrão do nível de atividade física, avaliado pelo IPAQ e Acelerômetros

	GF (n=41)	GC (n=31)	GCI (n=20)	p
<b>ATIVIDADE FÍSICA TOTAL</b>				
IPAQ (min/dia)	229,9±107,9 <sup>A</sup>	373,8±118,7 <sup>C</sup>	299,2±96,7	<b>0,04*</b>
Acelerômetro (min/dia)	93±67 <sup>A</sup>	125±75 <sup>C</sup>	89±48	<b>0,03*</b>
<b>ATIVIDADES SEDENTÁRIAS</b>				
IPAQ (min/dia)	395,2±248 <sup>A</sup>	332,5±149	348±170	<b>0,05*</b>
Acelerômetro (min/dia)	937±134 <sup>A</sup>	809±183 <sup>C</sup>	870±107	<b>0,04*</b>
<b>ATIVIDADES MODERADAS</b>				
IPAQ (min/dia)	191±174	217±106	145±139	0,47
Acelerômetro (min/dia)	92±59 <sup>A</sup>	130±74 <sup>C</sup>	109±83	<b>0,03*</b>
<b>ATIVIDADES VIGOROSAS</b>				
IPAQ (min/dia)	4±18 <sup>A</sup>	23±56 <sup>C</sup>	12±24	<b>0,02*</b>
Acelerômetro (min/dia)	3±7	3±5	0±1	0,64

Nota: A – Diferença entre GF e GC, B – Diferença entre GF e GCI, C – Diferença entre GC e GCI. Os valores de corte para sedentários, moderados e vigorosos foram <3, 3-6 e >6 METs\*min/dia, respectivamente. IPAQ: International Physical Activity Questionnaire

O grupo fibromialgia apresentou maior média para as variáveis depressão e ansiedade, em relação aos grupos controle e controle-idosa. O teste de mini-mental foi semelhante para os grupos fibromialgia e controle, e diferiu para o grupo controle-idosa. Em relação ao TMT, tanto o A como o B não apresentara, diferenças entre os grupos.

TABELA 6 – Médias e desvio-padrão para as variáveis psicológicas (depressão, ansiedade, mini mental e TMT)

	GF (n=41)	GC (n=31)	GCI (n=20)	P
Depressão	21,33±1,67 <sup>A</sup>	9,1±1,39 <sup>C</sup>	16,65±2,12	<b>&lt;0,01</b>
Ansiedade	22,27±1,96 <sup>A,B</sup>	8,07±1,29	9±1,48	<b>&lt;0,01</b>
Mini Mental	26,58±0,41 <sup>B</sup>	27,19±0,6 <sup>C</sup>	24,45±0,63	<b>&lt;0,01</b>
TMT-A	49,24±3,42	45,45±3,97	53,4±5,97	0,51
TMT-B	121,63±11,86	113,16±12,23	115,73±18,49	0,88

A – Diferença entre GF e GC, B – Diferença entre GF e GCI, C – Diferença entre GC e GCI.

## 4.2 APTIDÃO FÍSICA, NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA E COMPRIMENTO DE TELÔMERO

A seguir, são descritas as análises da relação entre as variáveis de aptidão física e o comprimento de telômero. O teste ANCOVA mostrou que o comprimento de telômero foi menor no grupo controle de idosas em comparação com o grupo controle ( $p < 0,01$ ) e semelhante no grupo fibromialgia ( $p = 0,49$ ). No entanto, quando ajustado para aptidão muscular, flexibilidade, agilidade, aptidão cardiorrespiratória ou aptidão geral, não houve diferenças entre os grupos ( $p = 0,75$ ) (Figura 14).

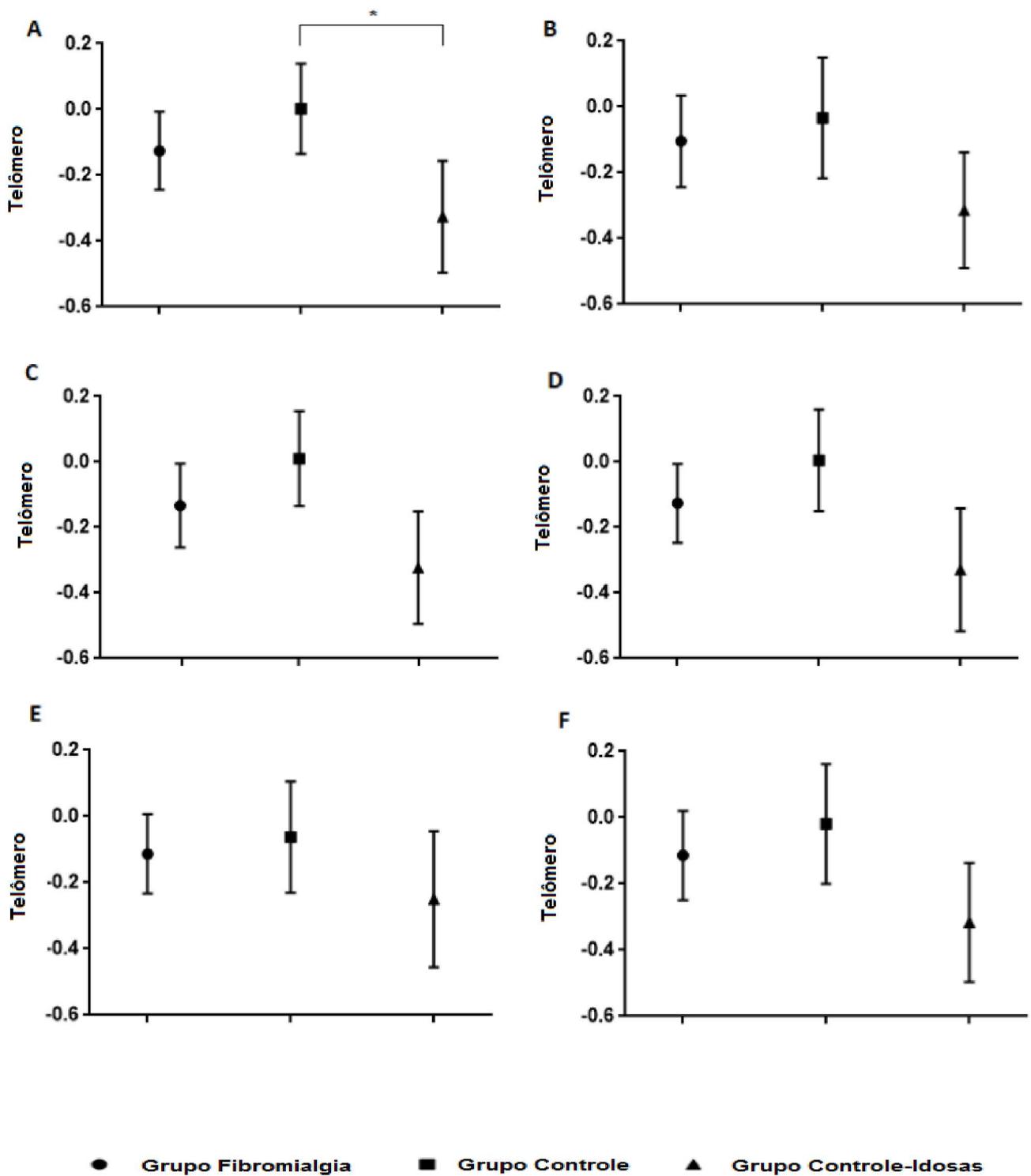


FIGURA 14 - Intervalo de confiança do comprimento dos telômeros nos Grupos: Fibromialgia, Controle e Controle-idosas. ANCOVA - A: Modelo não ajustado, B: ajustado para aptidão muscular, C: ajustado para aptidão de flexibilidade, D: ajustado para aptidão de agilidade, E: ajustado para aptidão cardiorrespiratória e F: ajustado para aptidão geral.

Na figura 15 são apresentados os valores do teste de ANCOVA para análise da aptidão muscular, flexibilidade, agilidade e aptidão cardiorrespiratória. No entanto, não houve diferenças significativas entre os grupos.

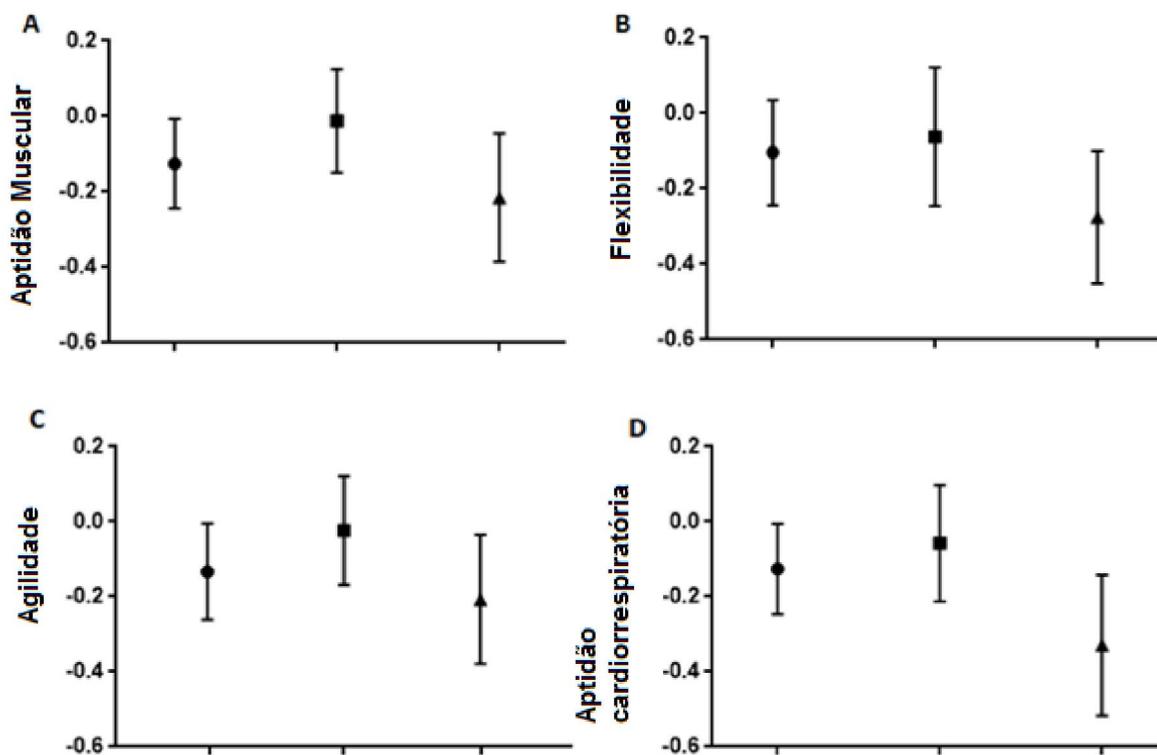


FIGURA 15 - Intervalo de confiança do comprimento dos telômeros nos Grupos: Fibromialgia, Controle e Controle-idosa. ANCOVA – todos os modelos ajustados para o comprimento de telômero.

A associação entre os componentes da aptidão física e a aptidão física geral com comprimento de telômero é apresentada na Tabela 7. A regressão linear múltipla mostrou associação direta entre a aptidão cardiorrespiratória e comprimento de telômero ( $\beta=0,302$ ;  $p=0,003$ ) (ver Modelo 1). Houve associação positiva significativa limítrofe entre aptidão muscular e comprimento de telômero ( $\beta=0,191$ ;  $p=0,068$ ). Quando a regressão por etapas foi usada para controlar o efeito das covariáveis, a associação entre aptidão cardiorrespiratória e comprimento de telômero permaneceu inalterada (ver Modelo 2).

TABELA 7 – Coeficientes de regressão não padronizados e associação entre aptidão muscular, flexibilidade, agilidade, aptidão cardiorrespiratória e aptidão geral com o comprimento dos telômeros.

	Modelo 1			Modelo 2		
	R <sup>2</sup>	B	p	R <sup>2</sup>	B	P
Aptidão Muscular (escore-z)	0,036	0,191	0,068	0,036	0,191	0,068
Flexibilidade (escore-z)	0,000	0,002	0,985	0,000	0,002	0,985
Agilidade (escore-z)	0,025	0,160	0,129	0,025	0,160	0,129
Aptidão cardiorrespiratória (escore-z)	0,091	0,302	<b>0,003*</b>	0,081	0,302	<b>0,003*</b>
Aptidão Geral (escore-z)	0,036	0,189	0,071	0,036	0,189	0,071

Modelo 1: Sem ajustes; Modelo 2: ajustado para idade.

A associação entre os níveis de atividade física (sedentário, moderado, vigoroso e atividade física total) com comprimento de telômero é apresentada na Tabela 10. Na regressão linear múltipla, observa-se que houve associação inversa entre atividade sedentária e comprimento de telômero ( $\beta=-0,247$ ;  $p=0,047$ ) e associação direta entre atividade moderada e comprimento de telômero ( $\beta=0,342$ ,  $p=0,027$ ) (ver Modelo 1). Quando a associação foi ajustada para as variáveis metabólicas, a fim de controlar o efeito das covariáveis, houve associação inversa entre atividade sedentária e comprimento de telômero ( $\beta=-0,347$ ;  $p=0,034$ ) (ver Modelo 2) (Tabela 8). Entretanto, quando ajustado para as variáveis inflamatórias, não foram observadas associações significativas entre as variáveis analisadas neste estudo.

TABELA 8 – Coeficientes de regressão não padronizados e associação entre atividade sedentária, moderada, vigorosa e atividade física total com o comprimento dos telômeros.

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	R <sup>2</sup>	B	p	R <sup>2</sup>	B	p	R <sup>2</sup>	B	P
Atividade sedentária	-0,092	-0,247	<b>0,047*</b>	-0,085	-0,347	<b>0,034*</b>	0,170	0,258	0,742
Atividade moderada	0,076	0,342	<b>0,027*</b>	0,052	0,194	0,475	0,024	-0,187	0,542
Atividade vigorosa	0,022	-0,176	0,144	0,025	0,189	0,224	0,046	0,216	0,185
Atividade física total	0,034	0,217	0,061	0,042	0,194	0,067	0,052	0,210	0,421

Modelo 1: Sem ajustes; Modelo 2: ajustado para as variáveis metabólicas (IMC, CA, HOMA-IR2, QUICKI, HbA1c, Glicose e Insulina); Modelo 3: ajustado para as variáveis inflamatórias (PCR, Adiponectina, Leptina e TNF $\alpha$ ).

### 4.3 VARIÁVEIS METABÓLICAS, INFLAMATÓRIAS E COMPRIMENTO DE TELÔMERO

Na tabela 9, são apresentados os valores de correlação entre comprimento de telômero e variáveis metabólicas. Na amostra total, o comprimento de telômero apresentou correlação significativa fraca com a hemoglobina glicada (HbA1c) ( $r=-0,242$ ,  $p=0,02$ ), entretanto, quando separado por grupos, não houve diferença significativa. No mesmo grupo, outras variáveis apresentaram correlações significativas, entretanto as correlações fortes e moderadas foram observadas para as variáveis IMC e CA ( $r=0,866$ ,  $p<0,001$ ), CA e QUICKI ( $r=-0,524$ ,  $p<0,001$ ), CA e insulina ( $r=0,516$ ,  $p<0,001$ ), HOMA-IR2 e QUICKI ( $r=-0,879$ ,  $p<0,001$ ), HOMA-IR2 e insulina ( $r=0,994$ ,  $p<0,001$ ) e QUICKI e insulina ( $r=-0,891$ ,  $p<0,001$ ).

No grupo fibromialgia, não houve correlação significativa entre comprimento de telômero e as variáveis estudadas. Por sua vez, as variáveis que apresentaram correlações fortes e moderadas foram IMC e CA ( $r=0,9$ ,  $p<0,001$ ), IMC e HOMA-IR2 ( $r=0,575$ ,  $p<0,001$ ), IMC e QUICKI ( $r=-0,638$ ,  $p<0,001$ ), IMC e insulina ( $r=0,60$ ,  $p<0,001$ ), CA e HOMA-IR2 ( $r=0,52$ ,  $p<0,001$ ), CA e QUICKI ( $r=-0,614$ ,  $p<0,001$ ), CA e insulina ( $r=0,555$ ,  $p<0,001$ ), HOMA-IR2 e QUICKI ( $r=-0,927$ ,  $p<0,001$ ), HOMA-IR2 e insulina ( $r=0,998$ ,  $p<0,001$ ) e QUICKI e insulina ( $r=-0,919$ ,  $p<0,001$ ).

O grupo controle também não apresentou correlação significativa do comprimento de telômero e as variáveis metabólicas estudadas. As correlações fortes e moderadas observadas foram nas variáveis IMC e CA ( $r=0,853$ ,  $p<0,001$ ), IMC e HOMA-IR2 ( $r=0,739$ ,  $p<0,001$ ), IMC e QUICKI ( $r=-0,679$ ,  $p<0,001$ ), IMC e insulina ( $r=0,698$ ,  $p<0,001$ ), CA e HOMA-IR2 ( $r=0,585$ ,  $p<0,001$ ), CA e QUICKI ( $r=-0,531$ ,  $p<0,001$ ), CA e insulina ( $r=0,59$ ,  $p<0,001$ ), HOMA-IR2 e QUICKI ( $r=-0,907$ ,  $p<0,001$ ), HOMA-IR e insulina ( $r=0,971$ ,  $p<0,001$ ) e QUICKI e insulina ( $r=-0,92$ ,  $p<0,001$ ).

Para o grupo controle-idosa, o comprimento de telômero não apresentou correlação significativa com as variáveis metabólicas analisadas, entretanto, observou-se correlação significativa forte e moderada para IMC e CA ( $r=0,842$ ,  $p<0,001$ ), HOMA-IR2 e QUICKI ( $r=-0,894$ ,  $p<0,001$ ), HOMA-IR2 e insulina ( $r=0,988$ ,

$p < 0,001$ ), QUICKI e glicose ( $r = -0,599$ ,  $p < 0,001$ ), QUICKI e insulina ( $r = -0,878$ ,  $p < 0,001$ ) e HbA1c e glicose ( $r = 0,535$ ,  $p < 0,001$ ).

TABELA 9 – Relações entre comprimento de telômero e variáveis metabólicas na amostra total, grupo fibromialgia, grupo controle e grupo controle-idosa.

<b>GRUPO GERAL</b>								
	TELÔMERO	IMC	CA	HOMA-IR2	QUICKI	HbA1c	GLICOSE	INSULINA
TELÔMERO	1	-0,05	0,06	-0,06	0,11	<b>-0,24*</b>	-0,18	-0,06
IMC		1	<b>0,86*</b>	<b>0,47*</b>	<b>-0,49*</b>	<b>0,33*</b>	0,20	<b>0,49*</b>
CA			1	<b>0,49*</b>	<b>-0,52*</b>	<b>0,31*</b>	0,18	<b>0,51*</b>
HOMA-IR2				1	<b>-0,88*</b>	<b>0,25*</b>	<b>0,30*</b>	<b>0,99*</b>
QUICKI					1	<b>-0,27*</b>	<b>-0,42*</b>	<b>-0,89*</b>
HbA1c						1	<b>0,44*</b>	<b>0,25*</b>
GLICOSE							1	<b>0,25*</b>
INSULINA								1
<b>GRUPO FIBROMIALGIA</b>								
	TELÔMERO	IMC	CA	HOMA-IR2	QUICKI	HbA1c	GLICOSE	INSULINA
TELÔMERO	1	-0,09	0,01	0,14	-0,07	-0,26	-0,15	0,13
IMC		1	<b>0,90*</b>	<b>0,57*</b>	<b>-0,64*</b>	<b>0,42*</b>	<b>0,39*</b>	<b>0,60*</b>
CA			1	<b>0,52*</b>	<b>-0,61*</b>	<b>0,36*</b>	0,28	<b>0,55*</b>
HOMA-IR2				1	<b>-0,92*</b>	<b>0,40*</b>	<b>0,33*</b>	<b>0,99*</b>
QUICKI					1	<b>-0,39*</b>	<b>-0,39*</b>	<b>-0,91*</b>
HbA1c						1	<b>0,39*</b>	<b>0,42*</b>
GLICOSE							1	<b>0,32*</b>
INSULINA								1
<b>GRUPO CONTROLE</b>								
	TELÔMERO	IMC	CA	HOMA-IR2	QUICKI	HbA1c	GLICOSE	INSULINA
TELÔMERO	1	-0,02	0,17	-0,23	0,34	-0,20	-0,31	-0,24
IMC		1	<b>0,85*</b>	<b>0,73*</b>	<b>-0,67*</b>	0,32	<b>0,36*</b>	<b>0,69*</b>
CA			1	<b>0,58*</b>	<b>-0,53*</b>	0,27	0,12	<b>0,59*</b>
HOMA-IR2				1	<b>-0,91*</b>	0,21	0,35	<b>0,97*</b>
QUICKI					1	-0,33	<b>-0,49*</b>	<b>-0,92*</b>
HbA1c						1	0,32	0,25
GLICOSE							1	0,24
INSULINA								1
<b>GRUPO CONTROLE-IDOSA</b>								
	TELÔMERO	IMC	CA	HOMA-IR2	QUICKI	HbA1c	GLICOSE	INSULINA
TELÔMERO	1	0,17	0,02	0,15	-0,19	-0,04	0,093	0,15
IMC		1	<b>0,84*</b>	0,26	-0,25	-0,11	-0,15	0,27
CA			1	<b>0,45*</b>	-0,43	0,09	0,08	<b>0,45*</b>
HOMA-IR2				1	<b>-0,89*</b>	0,10	0,30	<b>0,98*</b>
QUICKI					1	-0,21	<b>-0,59*</b>	<b>-0,87*</b>
HbA1c						1	<b>0,53*</b>	0,07
GLICOSE							1	0,25
INSULINA								1

Nota: \*= $p < 0,05$ , IMC: Índice de massa corporal, CA: circunferência abdominal, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment; QUICKI: Quantitative insulin sensitivity check index, HbA1c: hemoglobina glicada.

Na análise das variáveis inflamatórias, o comprimento de telômero apresentou correlação significativa fraca com a PCR ( $r=-0,360$ ,  $p=0,04$ ) no grupo controle e correlação significativa moderada com adiponectina ( $r=0,604$ ,  $p<0,001$ ) no grupo controle-idosa. As outras correlações observadas entre as variáveis foram fracas (Tabela 10).

TABELA 10 – Relação do comprimento de telômero com as variáveis inflamatórias na amostra total, grupo fibromialgia, grupo controle e grupo controle-idosa.

<b>GRUPO GERAL</b>					
	<b>TELÔMERO</b>	<b>PCR</b>	<b>ADIPONECTINA</b>	<b>LEPTINA</b>	<b>TNF</b>
TELÔMERO	1	-0,14	0,03	-0,14	-0,00
PCR		1	-0,21	0,17	<b>0,23*</b>
ADIPONECTINA			1	-0,07	-0,12
LEPTINA				1	-0,04
TNF $\alpha$					1
<b>GRUPO FIBROMIALGIA</b>					
	<b>TELÔMERO</b>	<b>PCR</b>	<b>ADIPONECTINA</b>	<b>LEPTINA</b>	<b>TNF</b>
TELÔMERO	1	-0,09	0,06	0,08	0,02
PCR		1	0,01	<b>0,45*</b>	<b>0,32*</b>
ADIPONECTINA			1	-0,18	-0,17
LEPTINA				1	-0,06
TNF $\alpha$					1
<b>GRUPO CONTROLE</b>					
	<b>TELÔMERO</b>	<b>PCR</b>	<b>ADIPONECTINA</b>	<b>LEPTINA</b>	<b>TNF</b>
TELÔMERO	1	<b>-0,36*</b>	-0,02	-0,20	0,15
PCR		1	-0,25	0,11	0,06
ADIPONECTINA			1	0,07	-0,06
LEPTINA				1	-0,12
TNF $\alpha$					1
<b>GRUPO CONTROLE-IDOSA</b>					
	<b>TELÔMERO</b>	<b>PCR</b>	<b>ADIPONECTINA</b>	<b>LEPTINA</b>	<b>TNF</b>
TELÔMERO	1	0,01	<b>0,60*</b>	-0,25	-0,22
PCR		1	-0,01	0,09	0,24
ADIPONECTINA			1	-0,18	-0,07
LEPTINA				1	0,02
TNF $\alpha$					1

Nota:  $*=p<0,05$ ; PCR: proteína C-reativa, TNF- $\alpha$ : Fator de necrose tumoral.

#### 4.4 VARIÁVEIS PSICOLÓGICAS (DEPRESSÃO E ANSIEDADE), CORTISOL, ACTH E COMPRIMENTO DE TELÔMERO

Na tabela 11, observa-se a correlação dos componentes psicológicos (depressão e ansiedade), cortisol, ACTH e comprimento de telômero. As variáveis depressão e ansiedade apresentaram correlação significativa direta e moderada nos grupos geral ( $r=0,610$ ,  $p<0,001$ ), fibromialgia ( $r=0,551$ ,  $p<0,001$ ) e controle ( $r=0,587$ ,  $p<0,001$ ). Na análise do total da amostra, também se observa correlação significativa fraca entre ACTH e cortisol ( $r=0,235$ ,  $p=0,024$ ). No grupo fibromialgia, o comprimento de telômero apresentou correlação significativa inversa com ansiedade ( $r=-0,407$ ,  $p=0,012$ ), e, por fim, no grupo controle, o comprimento de telômero demonstrou correlação significativa inversa com cortisol ( $r=-0,414$ ,  $p=0,021$ ).

TABELA 11 – Relação do comprimento de telômero com depressão, ansiedade, ACTH e cortisol na amostra total, grupo fibromialgia, grupo controle e grupo controle-idosa.

<b>GRUPO GERAL</b>					
	<b>TELÔMERO</b>	<b>DEPRESSÃO</b>	<b>ANSIEDADE</b>	<b>ACTH</b>	<b>CORTISOL</b>
TELÔMERO	1	-0,03	0,19	0,06	-0,06
DEPRESSÃO		1	<b>0,61*</b>	-0,07	0,01
ANSIEDADE			1	-0,09	0,08
ACTH				1	<b>0,23*</b>
CORTISOL					1
<b>GRUPO FIBROMIALGIA</b>					
	<b>TELÔMERO</b>	<b>DEPRESSÃO</b>	<b>ANSIEDADE</b>	<b>ACTH</b>	<b>CORTISOL</b>
TELÔMERO	1	0,21	<b>-0,41*</b>	0,09	0,29
DEPRESSÃO		1	<b>0,55*</b>	-0,17	-0,05
ANSIEDADE			1	-0,03	-0,17
ACTH				1	0,31
CORTISOL					1
<b>GRUPO CONTROLE</b>					
	<b>TELÔMERO</b>	<b>DEPRESSÃO</b>	<b>ANSIEDADE</b>	<b>ACTH</b>	<b>CORTISOL</b>
TELÔMERO	1	-0,13	0,09	-0,17	<b>-0,41*</b>
DEPRESSÃO		1	<b>0,58*</b>	0,06	0,98
ANSIEDADE			1	-0,37	0,07
ACTH				1	0,14
CORTISOL					1
<b>GRUPO CONTROLE-IDOSA</b>					
	<b>TELÔMERO</b>	<b>DEPRESSÃO</b>	<b>ANSIEDADE</b>	<b>ACTH</b>	<b>CORTISOL</b>
TELÔMERO	1	0,01	-0,03	0,23	-0,24
DEPRESSÃO		1	0,27	-0,16	-0,31
ANSIEDADE			1	0,26	-0,20
ACTH				1	0,31
CORTISOL					1

Nota:  $*=p<0,05$ . ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico

O teste ANCOVA mostrou que o comprimento de telômero, quando ajustado pela depressão, foi maior no grupo controle em comparação com os grupos fibromialgia e controle-idosa ( $p=0,001$ ), no entanto, o grupo fibromialgia e controle-idosa foram semelhantes. Ajustado pela ansiedade, o comprimento de telômero também apresentou diferença entre os grupos ( $p=0,02$ ). No entanto, quando ajustado para ACTH e cortisol não houve diferenças entre os grupos (Figura 13).

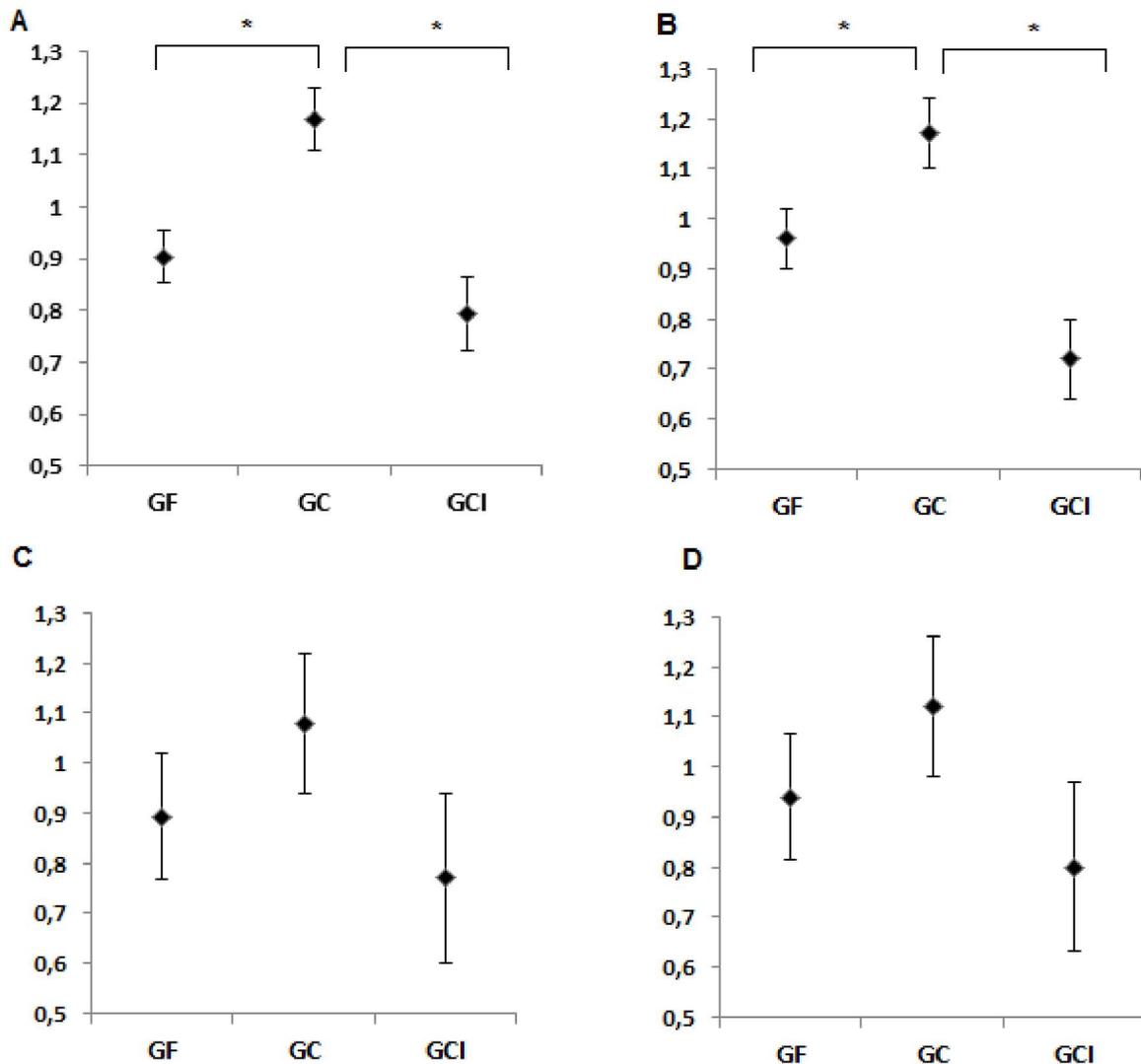


FIGURA 15 - Intervalo de confiança do comprimento dos telômero nos Grupos: Fibromialgia, Controle e Controle-idosa. ANCOVA - A: Ajustado para depressão, B: ajustado para ansiedade, C: ajustado para ACTH, D: ajustado para cortisol.

#### 4.5 VITAMINA D E COMPRIMENTO DE TELÔMERO

A Figura 14 apresenta a correlação entre a concentração de vitamina D e comprimento de telômero. Não houve correlação significativa entre as variáveis quando comparado com a amostra total ( $r=0,035$ ,  $p=0,742$ ) ou com os grupos (grupo fibromialgia:  $r=0,021$ ,  $p=0,165$ ; grupo controle:  $r=0,078$ ,  $p=0,678$ ; grupo controle-ídosa:  $r=0,123$ ,  $p=0,605$ ) (FIGURA 16).

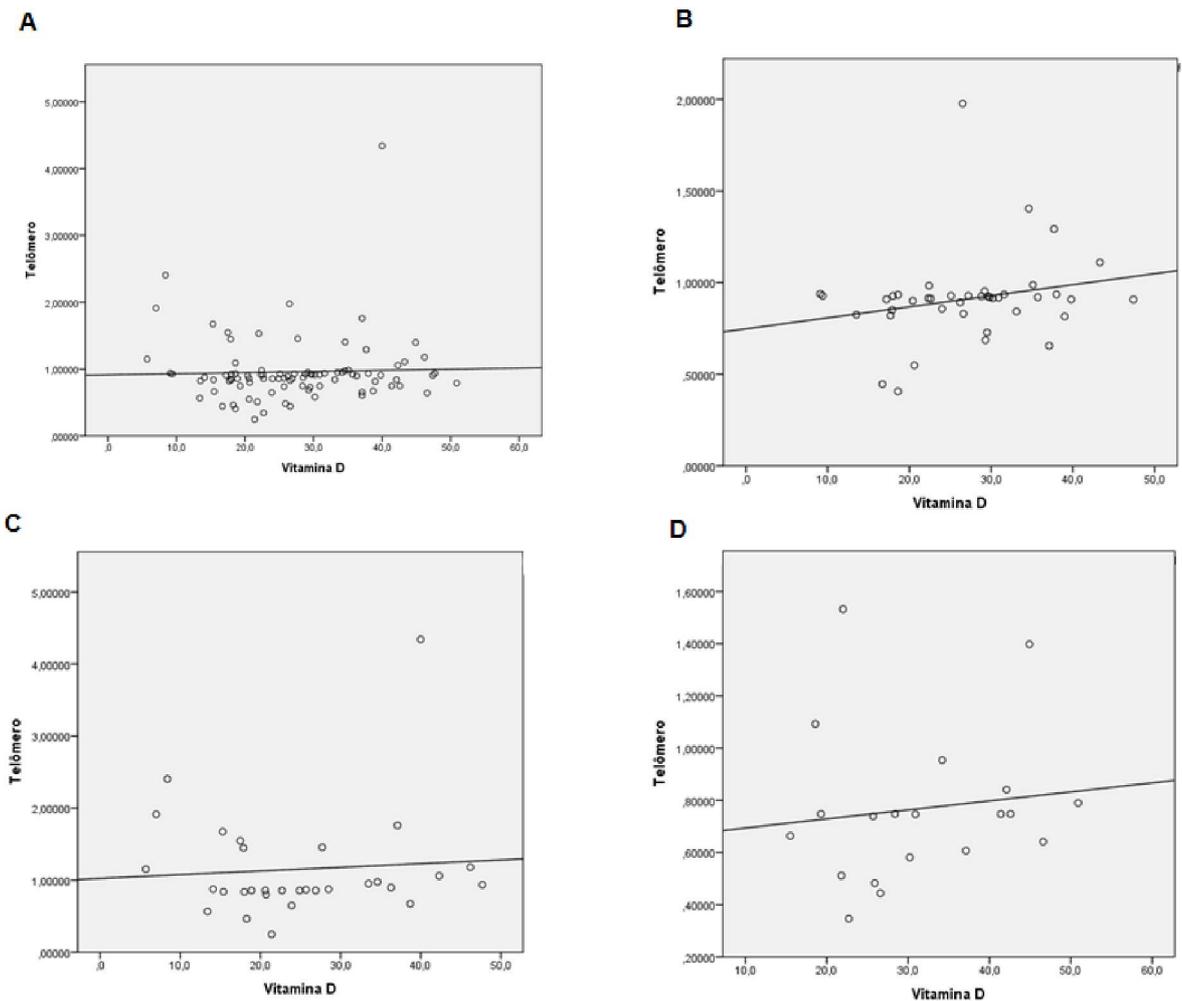


FIGURA 16 - Correlação do comprimento de telômero e vitamina D. A – Amostra total; B – Grupo Fibromialgia; C – Grupo Controle; D – Grupo Controle-ídosa

## 5 DISCUSSÃO

O comprimento de telômero é indicador fidedigno do processo de envelhecimento (SAHIN *et al.*, 2011) e seu encurtamento está associado ao aumento da idade (BLACKBURN, 2011) e à redução da aptidão cardiorrespiratória e muscular em indivíduos sedentários (SIMÕES *et al.*, 2017). Estudos têm explorado a relação deste encurtamento e condições de saúde (EPEL *et al.*, 2004), observando que os telômeros mais curtos podem ser fatores de risco para várias doenças (D'MELLO *et al.*, 2015), incluindo a fibromialgia (HASSET *et al.*, 2012). O presente estudo teve como objetivo avaliar o comprimento de telômero em 92 mulheres (41 com fibromialgia, 31 controles da mesma faixa etária e 20 idosas) e relacionar com aptidão física, variáveis metabólicas e inflamatórias, concentração de vitamina D, depressão, ansiedade, cortisol e ACTH.

Os resultados encontrados comprovam que a hipótese geral do estudo foi parcialmente aceita, pois, o comprimento de telômero no grupo fibromialgia foi semelhante ao grupo controle-idosa e o grupo controle apresentou maior média de comprimento de telômero do que o grupo controle-idosa. Entretanto, não se observou diferença no comprimento de telômero entre o grupo fibromialgia e grupo controle, diferente do estudo de Hasset *et al.* (2012), em que 66 pacientes com fibromialgia e 22 controles foram avaliadas. Os autores relataram que o tamanho do telômero apresenta-se menor em pacientes com fibromialgia quando comparados a indivíduos saudáveis, e o seu tamanho apresenta relação com o limiar e sensibilidade à dor (HASSET *et al.*, 2012). No entanto, é importante mencionar que no estudo de Hasset *et al.* (2012) o grupo controle era mais jovem que o grupo fibromialgia, porém esse fator idade, por si só, pode acarretar diferenças no comprimento dos telômeros entre os grupos.

Dessa forma, a inclusão do grupo de idosas no presente estudo permite confirmar que as mulheres de meia-idade (média de 43 anos) com fibromialgia apresentam envelhecimento biológico similar ao das mulheres idosas (média de idade de 70 anos), pois apresentaram tamanho de telômero intermediário entre as mulheres de mesma idade e idosas sem fibromialgia. Este resultado encontrado corrobora com a literatura anterior, que observou outras variáveis relacionadas a

funcionalidade, sendo que mulheres com fibromialgia apresentaram desempenho físico semelhante ao de idosas, com alterações na marcha ou padrão diferenciado de recrutamento muscular para realizá-la (PANTON *et al.* 2006; GÓES *et al.* 2012; PIERRYNOWSKI *et al.* 2005; AUVINET *et al.* 2006), problemas de equilíbrio e aumentado risco de quedas (JONES *et al.* 2009; WATSON *et al.* 2009), fatores que também demonstraram processo de envelhecimento precoce em mulheres com fibromialgia.

Em geral, a capacidade funcional e aptidão física também estão diminuídas em adultos com fibromialgia (VALIM *et al.*, 2002; VALKEINEN *et al.*, 2008; JONES *et al.*, 2009; PANTON *et al.*, 2006; HEREDIA JIMENEZ *et al.*, 2009; CARBONELL-BAEZA *et al.*, 2011) e são semelhantes aos idosos saudáveis (PANTON *et al.*, 2006; HEREDIA JIMENEZ *et al.*, 2009; CARBONELL-BAEZA *et al.*, 2011; JONES *et al.*, 2008). Nesta pesquisa, os testes de capacidade funcional e aptidão física comprovam a hipótese 1, pois o grupo controle apresentou maior média em todos os testes realizados e o grupo fibromialgia foi semelhante ao grupo controle-idosa. Além disso, quando avaliado pelo nível de atividade física, o grupo fibromialgia foi semelhante ao grupo controle-idosa para atividade física total, atividades sedentárias, atividades físicas moderadas e atividades físicas vigorosas, tanto pelo método de avaliação subjetivo (IPAQ) quanto objetivo (acelerômetros).

Alguns estudos têm explorado a relação de aptidão física e comprimento de telômero, mostrando que essa associação é significativa com aptidão cardiorrespiratória (OSTHUS *et al.*, 2012; RAE *et al.*, 2010; DENHAM *et al.*, 2013; MATHUR *et al.*, 2013), aptidão muscular (LOPRINZI, 2015, LUDLOW *et al.*, 2008; WERNER *et al.*, 2009; LAROCCA, SEALS, PIERCE, 2010) composição corporal (ZANNOLLI *et al.*, 2008; BUXTON *et al.*, 2011; DAS *et al.*, 2009) e nível de atividade física (DU *et al.*, 2012; LOPRINZI, LOENNEKE, BLACKBURN, 2015; LOPRINZI, LOENNEKE, 2016; KANEL *et al.*, 2016), porém nenhuma pesquisa relacionou com pacientes com fibromialgia.

Como a fibromialgia está associada com a diminuição da aptidão física e com encurtamento do comprimento de telômero, é plausível pensar que possa haver relação entre os componentes da aptidão física e o comprimento de telômero. Estudos anteriores que correlacionaram a aptidão cardiorrespiratória e comprimento

de telômero mostraram associação direta entre o consumo máximo de oxigênio (OSTHUS *et al.*, 2012; DENHAM *et al.*, 2013) e a aptidão aeróbica submáxima (LAROCCA, SEALS, PIERCE, 2010; LOPRINZI, LOENNEKE, BLACKBURN, 2015; WERNER *et al.*, 2009) com o comprimento de telômero em atletas de resistência. Uma possível explicação é que o exercício contínuo aumenta a aptidão aeróbica e aumenta a disponibilidade celular de óxido nítrico, o que pode proteger as células do estresse oxidativo (WILLIAMS *et al.*, 2017).

Além disso, a intensidade do exercício aeróbico, sendo o exercício moderado o que apresenta melhores resultados, parece regularizar a expressão do gene da transcriptase reversa da telomerase (TERT) e outros genes de manutenção dos telômeros em camundongos (WERNER *et al.*, 2009), bem como no músculo esquelético humano (CHILTON *et al.*, 2014). Todas essas informações reunidas da literatura anterior parecem indicar que a aptidão cardiorrespiratória está relacionada à idade biológica. De fato, o presente estudo mostrou que a aptidão cardiorrespiratória estava associada ao comprimento de telômero, tanto quando ajustado pela idade, como sem ajustes. Como as mulheres com fibromialgia apresentam menor nível de aptidão cardiorrespiratória em relação às mulheres da mesma faixa etária, futuros estudos de intervenção com exercícios devem elucidar se a melhora desta capacidade aeróbica pode reverter os efeitos biológicos do envelhecimento observados em mulheres com fibromialgia.

A relação entre comprimento de telômero e aptidão muscular foi observada na literatura por outros autores, que apontaram que o comprimento de telômero foi maior em adultos com maior força muscular (KADI; PONSOT, 2010) quando comparado a indivíduos sedentários, em decorrência da proteção ao encurtamento do telômero, justificada pelas interações complexas entre telômeros, produção de proteína p53, função mitocondrial e diminuição da produção de óxido nítrico (SAHIN; DEPINHO, 2013), que pode afetar diretamente a aptidão muscular e também ter impacto na aptidão aeróbia, influenciando a capacidade de exercício (KADI; PONSOT, 2010).

Embora o músculo esquelético seja tecido pós-mitótico, em que a falta de replicação celular significa que não há perda de telômero relacionada à idade, sua manutenção depende de conjuntos de células satélites progenitoras, que podem ser

reduzidas em tamanho com a idade se os telômeros encurtados desencadearem a apoptose (KADI; PONSOT, 2010). Entretanto, não está claro como a diminuição dos telômeros pode produzir alterações significativas no seu comprimento para induzir senescência celular ou apoptose e, por sua vez, afetar a função muscular (WILLIAMS *et al.*, 2017). Neste estudo, observou-se associação limítrofe entre aptidão muscular e comprimento de telômero. Apesar de não ser significativa, esta relação deve ser investigada em futuros estudos.

Em idosos, há redução da prática de atividade física, que resulta em menor função muscular (DODDS *et al.*, 2014). Na fibromialgia, há comprometimento das atividades da vida diária e esses pacientes apresentam força muscular reduzida em comparação com controles da mesma idade e similares aos de pacientes idosos (GÓES *et al.*, 2012). Essa caracterização pode ser observada no desempenho físico de mulheres com fibromialgia, com alterações de marcha (GÓES *et al.*, 2012; AUVINET *et al.*, 2006). A redução da força também provoca alteração na capacidade funcional em pacientes com fibromialgia (MCLOUGHLIN *et al.*, 2011), o que diminui as atividades da vida diária e acarreta em estilo de vida sedentário (RUIZ *et al.*, 2013), provavelmente as pacientes assumem esta condição por temerem a exacerbação da dor (NIJS *et al.*, 2013).

Na literatura, não há estudo que tenha analisado as associações de componentes de aptidão física e comprimento de telômero em pacientes com fibromialgia, controles pareados por idade e controles idosos. No presente estudo, os indivíduos tiveram redução na aptidão cardiorrespiratória em relação ao grupo controle da mesma faixa etária, provavelmente pela dificuldade em realizar atividades diárias em decorrência da presença de dor. Além disso, os resultados desse estudo apontam que, provavelmente, não é diretamente que a dor desencadeia o encurtamento no telômero, mas indiretamente, pela redução da aptidão física causada pela presença da dor crônica. Essa afirmação se justifica porque vários estudos relacionaram diretamente o comprimento do telômero à prática de atividade física (LUDLOW *et al.*, 2012), aptidão cardiorrespiratória (WILLIAMS *et al.*, 2017), força muscular (KADI; PONSOT, 2010) e atividade de vida diária (D'MELLO *et al.*, 2015).

Além do comprimento de telômero, estudos prévios observaram que a inflamação crônica contribui para acelerar o envelhecimento biológico (FOUGERE *et al.*, 2017; REN *et al.*, 2008). Enquanto a resposta imune característica da inflamação aguda diminui em poucos dias, a inflamação crônica é caracterizada por concentrações elevadas de citocinas pró-inflamatórias em resposta aos agentes estressores fisiológicos e ambientais, que deixam o sistema imunológico em estado de ativação de baixo nível (BAYLIS *et al.*, 2013).

O sistema imunológico cronicamente ativo associado ao avanço da idade tem sido denominado “*inflamm-aging*” (envelhecimento-inflamação) (FRANCESCHI *et al.*, 2007). Embora os mecanismos definitivos não sejam claros, sabe-se que o fenótipo pró-inflamatório das células, em conjunto com a regulação positiva da resposta inflamatória no aumento da idade, desempenha importante função no início e progressão de doenças como fibromialgia, diabetes tipo II, doença cardiovascular, doença de Alzheimer, fragilidade, sarcopenia, osteoporose e câncer (FOUGERE *et al.*, 2017).

Um dos mecanismos que contribuem para a “*inflamm-aging*” é a glicação, caracterizada pelo envelhecimento endógeno, que ocorre de forma espontânea com o aumento da idade, porém ocorre de maneira patológica, durante o diabetes, insuficiência renal e inflamação (OTT *et al.*, 2014). A hiperglicemia gera degeneração tecidual por promover a formação de produtos finais de glicação avançada (*Advanced Glycation end Products*), que são proteínas ou lipídios que permanecem glicados depois da exposição a açúcares. A presença e acumulação das AGE's em muitas células afetam a estrutura e função intracelular e extracelular (GOH *et al.*, 2008).

Essa teoria intitulada “Teoria da Glicação” sugere que a modificação de proteínas pela glicose e a associação de reações de Maillard (ROSE, 1991 *apud* MOTA *et al.*, 2004) levam à formação de ligações cruzadas graduais no colágeno que são características nos indivíduos idosos (CERAMI, 1987 *apud* MOTA *et al.*, 2004). Esta teoria postula que as ligações cruzadas, causadas pela elevada concentração de glicemia e de glicose tecidual, conduzem à deterioração estrutural e funcional dos tecidos (HAYOZ *et al.*, 1998).

A hemoglobina glicada (HbA1c) é considerada um dos mecanismos para ativação desse envelhecimento com o aumento da idade. No presente estudo, o grupo controle-idosa apresentou maior média de HbA1c em relação ao grupo fibromialgia e grupo controle. Uma explicação plausível para esse fato, é que o envelhecimento contribui para a variabilidade da HbA1c. Mesmo nos adultos não diabéticos com glicemia em jejum normal, a HbA1c aumenta constantemente com a idade. Todavia, deve ter-se em conta que o envelhecimento também se associa a certo número de fatores de risco comuns ao estilo de vida sedentário/obesidade que podem estar associados aos níveis elevados de HbA1c, incluindo gordura corporal e abdominal aumentadas, o perfil lipídico mais aterogênico, diabetes, marcadores inflamatórios elevados, aptidão cardiorrespiratória diminuída e atividade física reduzida. Espera-se que qualquer um destes, ou todos estes fatores de risco, associem-se aos níveis elevados de HbA1c.

As alterações glicêmicas e a resistência à insulina estão associadas à liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) (RIZZO *et al.*, 2012). Neste estudo, a única variável inflamatória que apresentou diferença entre os grupos foi a adiponectina, com maior média no grupo controle-idosa. O estudo de Agostinis-Sobrinho (2016), realizado em 529 adolescentes portugueses, com idade entre 12 e 18 anos, observou que a adiponectina apresentou menor média em indivíduos com maior aptidão física. Os autores apontaram algumas hipóteses sobre os possíveis mecanismos envolvidos nessa relação paradoxal.

Em primeiro lugar, a adiponectina estimula diretamente o fluxo autofágico, no entanto, a ativação excessiva da autofagia muscular pode ter consequências adversas que podem ter papel fundamental nas fibras musculares e, portanto, afetar a função muscular. Segundo, esses autores referem que a adiponectina parece ter efeito no tipo e tamanho das células musculares. Terceiro, é possível que o tipo de receptor de adiponectina ou as isoformas, que ainda não são completamente compreendidas, possam desempenhar papel protetivo, pois indivíduos com maior aptidão física não necessitam desse auxílio anti-inflamatório. Apesar da população do estudo ser diferente da presente pesquisa, os mecanismos de ação da adiponectina são semelhantes na população de adultos (KRAUE *et al.*, 2008).

Na análise de correlação do comprimento de telômero e as variáveis inflamatórias, observou-se que o grupo fibromialgia não apresentou correlações significativas entre essas variáveis. Entretanto, o grupo controle teve correlação significativa indireta do comprimento de telômero com a PCR, bem como o grupo controle-idosa apresentou correlação significativa moderada e direta do comprimento de telômero com adiponectina, resultados que demonstram o efeito negativo das concentrações da PCR e protetivo da adiponectina sobre o comprimento do telômero.

Alguns estudos têm avaliado a relação da adiponectina e comprimento de telômero (DIAZ *et al.*, 2010; AL-ATTAS *et al.*, 2010) e associações diretas foram encontradas no estudo de Kim *et al.* (2012), que avaliaram 44 mulheres, com idade entre 52 e 68 anos e observaram que o exercício físico habitual e os níveis de adiponectina foram fatores independentes associados ao comprimento de telômero em mulheres. Os autores sugerem que a adiponectina também pode ser considerada como fator de proteção ao encurtamento dos telômeros, devido ao seu efeito na melhora da sensibilidade insulínica (HARA *et al.*, 2005; KIM *et al.*, 2007; SIMPSON; SINGH, 2008), aumento da captação de glicose (MARCELL *et al.*, 2005), oxidação de ácidos graxos pelo músculo e redução da gliconeogênese hepática (POLAK *et al.*, 2006).

Além disso, a adiponectina age diretamente no aumento da produção de óxido nítrico e na diminuição de substâncias relacionadas aos efeitos pró-inflamatórios, como proteína C-reativa, interleucina-6 e fator de necrose tumoral (SIMPSON; SINGH, 2008). Entretanto, nenhum estudo avaliou o comprimento de telômero e adiponectina em mulheres com fibromialgia, o que dificulta a comparação específica destes resultados com outras pesquisas.

A atividade física tem papel relevante sobre a sensibilidade à insulina, concentrações sanguíneas de adiponectina e/ou de seus receptores e variáveis inflamatórias (FERGUSON *et al.*, 2004; JÜRIMÃE; PURGE; JÜRIMÃE, 2005; MARCELL *et al.*, 2005; JAMURTAS *et al.*, 2006; KIM *et al.*, 2007). Os resultados dos estudos com exercícios têm apontado que exercícios vigorosos proporcionam redução das concentrações sanguíneas de adiponectina imediatamente após o exercício, sem alterações nos níveis de insulina (JÜRIMÃE; PURGE; JÜRIMÃE,

2005), enquanto exercícios de intensidade moderada têm sido relacionados com a ausência de modificação das concentrações de adiponectina e a redução dos níveis de insulina (FERGUSON *et al.*, 2004; JAMURTAS *et al.*, 2006).

Neste estudo, a relação entre o nível de atividade física e comprimento de telômero também foi avaliado e ajustado para variáveis metabólicas e inflamatórias, a fim de controlar esses efeitos das covariáveis. Observou-se associação inversa entre atividade sedentária e comprimento de telômero e associação direta entre atividade física moderada e comprimento de telômero, corroborando com outros estudos que relatam que indivíduos sedentários têm telômeros mais curtos em comparação com os indivíduos ativos (PUTERMAN *et al.*, 2010; DU *et al.*, 2012; KIM *et al.*, 2012; SIMPSON *et al.*, 2010; MIRABELLO *et al.*, 2009). Cherkas *et al.* (2008) observaram associação direta entre o aumento da atividade física e os telômeros mais longos, com diferenças no comprimento dos telômeros que equivalem a 10 anos de diferença de idade biológica entre indivíduos ativos e inativos. Outros estudos confirmaram esses resultados mostrando que o comprimento dos telômeros era mais longo em indivíduos com valores de consumo máximo de oxigênio mais altos em comparação àqueles com valores mais baixos (KIM *et al.*, 2012; LAROCCA, SEALS, PIERCE, 2010; WERNER *et al.*, 2009).

Krauss *et al.* (2011) observaram que indivíduos com baixa capacidade de exercício (medida em METS) tinham maior probabilidade de ter telômeros curtos em comparação com indivíduos com maior capacidade de exercício, e que essa diferença no comprimento dos telômeros era equivalente a cerca de 4 anos de idade biológica. O exercício físico protege quanto à ocorrência do encurtamento do telômero, provavelmente por promover maior atividade da enzima telomerase, além de influenciar a expressão e atividade das proteínas de manutenção destas estruturas, que compõem o complexo *shelterin* (WERNER *et al.*, 2008; SHIN e tal., 2008). Essa análise pode revelar dados importantes uma vez que não só o comprimento, mas especialmente a função dos telômeros – assegurada pelo *shelterin* – está associada ao aparecimento dos fenótipos relacionados ao envelhecimento (LUDLOW; ROTH, 2011; KARLSEDER; 2003). Por outro lado, a possibilidade do encurtamento do telômero interferir na aptidão física, ao desencadear a apoptose celular, não foi confirmada visto que não houve resultados

significativos na análise das variáveis de força, flexibilidade, agilidade e aptidão cardiorrespiratória como dependentes da variação do comprimento do telômero.

Outro fator relacionado ao comprimento de telômero e que acomete mulheres com fibromialgia é o estado de humor. Em indivíduos com fibromialgia, a ansiedade e a depressão apresentam grande impacto funcional e têm abrangência multifatorial, envolvendo inúmeros aspectos de ordem biológica, psicológica e social (SANTOS *et al.*, 2006; GORDILHO, 2002). É diagnosticada em índices que variam de 40 a 71% (ERCOLANI *et al.*, 1994; FIETTA; MANGANELLI, 2007, ARNOLD *et al.*, 2007), e os sintomas estão relacionados com aumento da percepção de dor e diminuição da qualidade de vida (AGUGLIA *et al.*, 2011). Ou seja, características inerentes à fibromialgia, tais como fadiga, sentimento de culpa, baixa autoestima e vitimização, provocam a exacerbação desses sintomas e prejudicam as estratégias de enfrentamento da depressão (BERBER *et al.*, 2005).

Estudos relatam que o comprimento de telômero está relacionado com altos índices de depressão e ansiedade (LUNG; CHEN; SHU, 2007), sendo que a depressão é maior em indivíduos com fibromialgia do que em outras comorbidades que tem como sintoma a dor crônica (GORMSEN *et al.*, 2010; BIRTANE *et al.*, 2007) ou outras condições reumatológicas como a artrite reumatóide (TANDER *et al.*, 2008). Neste estudo, o grupo de mulheres com fibromialgia apresenta possível quadro de depressão, considerando os pontos de corte adotados para populações sem diagnóstico prévio (acima de 21 pontos no Inventário de Depressão de Beck) (GORENSTEIN; ANDRADE, 2000). Os valores médios para esta variável encontrados neste estudo corroboram com outro estudo realizado no Brasil (HOMANN *et al.*, 2012), porém são maiores que os resultados encontrados em outras investigações, tanto no Brasil quanto fora do País (JONES *et al.*, 2010; TANDER *et al.*, 2008; SANTOS *et al.*, 2006) que utilizaram o mesmo instrumento para diagnóstico.

A depressão é comorbidade psiquiátrica frequente em indivíduos com fibromialgia (FIETTA *et al.*, 2007). Mesmo sem diagnóstico formal, os sintomas depressivos acometem cerca de 40% destes indivíduos (KATO *et al.*, 2006). A alta frequência de indivíduos com fibromialgia que demonstram estado depressivo sugere que a dor pode ter participação efetiva nesta condição clínica. Até o

momento, um único estudo avaliou o comprimento de telômero em mulheres com fibromialgia e relacionou com depressão e ansiedade. Os autores observaram que as mulheres com fibromialgia com depressão apresentaram telômeros mais curtos quando comparado ao grupo controle. Essa diferença entre os grupos se traduz em mais de seis anos de envelhecimento cronológico (HASSET *et al.*, 2012).

Neste estudo, o comprimento de telômero diferiu entre os três grupos quando ajustado pela depressão e pela ansiedade. Embora seja bem aceito que a senescência celular possa incluir processos induzidos pela depressão e ansiedade, os mecanismos decorrentes ainda não estão claros. Os achados atuais sugerem que a senescência prematura induzida por esses fatores, pode ser influenciada pelo estresse crônico ou percebido (EPEL *et al.*, 2004).

A depressão, a ansiedade e o estresse psicológico podem afetar o envelhecimento celular por meio de pelo menos três vias não-exclusivas: função ou distribuição das células imunes, estresse oxidativo ou atividade da telomerase (EPEL *et al.*, 2004). Esses três fatores poderiam potencialmente aumentar o estresse oxidativo por meio da ativação crônica das respostas de estresse autonômico e neuroendócrino. Embora essa hipótese nunca tenha sido testada *in vivo*, a relação entre os hormônios do estresse e o estresse oxidativo foi demonstrada no nível celular (PATEL *et al.*, 2002). Os glicocorticóides, os hormônios adrenais primários secretados durante o estresse, aumentam o dano ao estresse oxidativo nos neurônios, em parte aumentando o glutamato e o cálcio e diminuindo as enzimas antioxidantes (PATEL *et al.*, 2002).

Outro achado deste estudo é que o comprimento de telômero apresentou correlação significativa inversa com a ansiedade, entretanto, a fibromialgia provavelmente é a responsável por essa diferença, e não somente a situação psicológica, devido aos outros fatores associados à doença, que levam ao envelhecimento biológico precoce. Esses achados corroboram com o estudo de Hoen *et al.* (2013), que avaliaram 974 indivíduos e observaram que menor comprimento de telômero foi observado em adultos com maior ansiedade. Os autores justificam que a ansiedade está relacionada à maior estresse oxidativo e inflamação, e que este fato pode explicar este encurtamento. Por outro lado, Needham *et al.* (2015), avaliaram 1290 adultos jovens e não observaram relação

significativa entre o comprimento de telômero e ansiedade, entretanto houve entre indivíduos com a associação de depressão e síndrome do pânico, cujos indivíduos apresentaram diminuição do comprimento de telômero.

A literatura aponta que outro fator que pode desempenhar efeito na biologia dos telômeros e na estabilidade genômica é a vitamina D, hormônio esteróide com atividades genômicas e não genômicas que está envolvido na regulação da proliferação celular, diferenciação e apoptose (HOLICK, 2007), entretanto, não há estudos que avaliem essa relação em mulheres com fibromialgia. Richards *et al.* (2007) foram os primeiros a demonstrar uma correlação significativa direta entre a vitamina D sérica (25-OHD) e o comprimento de telômero. Em seu estudo, eles analisaram 2160 mulheres, e após vários ajustes para idade, época da dosagem da vitamina D, uso de terapia de reposição hormonal e atividade física, a diferença no comprimento dos telômeros entre o maior ( $124 \pm 37,3$  nmol/L) e o menor ( $40,9 \pm 11$  nmol/L) tercil da concentração de vitamina D foi equivalente a cinco anos de envelhecimento telomérico.

Além disso, os autores analisaram uma subpopulação de 700 mulheres que usavam suplementos de vitamina D. Em média, as mulheres que não usavam suplementos de vitamina D tinham telômeros mais curtos do que as mulheres que usavam esses suplementos, no entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Apesar dessa relação, no presente estudo não foi observada correlação significativa entre vitamina D e comprimento de telômero.

As limitações deste estudo são o pequeno tamanho da amostra e o desenho transversal. Sugere-se que estudos futuros avaliem o comprimento de telômero com uma população maior nos grupos estudados. Além disso, estudos longitudinais são necessários para confirmar este achado transversal, e verificar os efeitos do exercício físico no comprimento de telômero nessa população.

Os pontos fortes desse estudo foram a inclusão do grupo controle idoso para análise do comprimento de telômero em mulheres com fibromialgia, as análises dos fatores que podem interferir no comprimento de telômero nessa população, como a aptidão física e os fatores metabólicos, inflamatórios e psicológicos, além da concentração de vitamina D, e a análise objetiva do comprimento de telômero a partir das células sanguíneas.

## 6 CONCLUSÕES

Conclui-se que o comprimento de telômero em pacientes com fibromialgia apresenta situação intermediária, em relação às mulheres saudáveis e idosas, indicando possível quadro de envelhecimento biológico precoce.

O comprimento de telômero apresentou associação direta com a aptidão cardiorrespiratória, o que pode indicar que o envelhecimento biológico está associado à diminuição da aptidão cardiorrespiratória. Fator que pode ter contribuído para o tamanho intermediário do telômero em mulheres com fibromialgia, pois elas apresentaram piores médias para as capacidades físicas (aptidão cardiorrespiratória, aptidão muscular, flexibilidade e agilidade) e nível de atividade física analisado tanto de forma direta como indireta) em relação às mulheres da mesma faixa etária, enquanto apresentaram semelhante aptidão muscular, flexibilidade e agilidade em relação ao grupo controle-idosa. Resultado que sugere que o envelhecimento biológico precoce nestas pacientes possa ocorrer em decorrência da diminuição da aptidão física e, melhor demonstrada pela menor aptidão cardiorrespiratória.

A única variável metabólica que apresentou correlação significativa indireta com o comprimento de telômero foi a hemoglobina glicada, que também foi maior no grupo controle-idosa em relação ao grupo fibromialgia e grupo controle-idosa. Em relação às variáveis inflamatórias, a adiponectina, que apresentou maior média no grupo controle-idosa, apresentou correlação significativa direta com comprimento de telômero para este mesmo grupo e a PCR inversa com o comprimento do telômero em mulheres controle, resultados que demonstram o efeito protetivo da adiponectina e negativo das concentrações da PCR sobre o comprimento do telômero em mulheres sem fibromialgia.

A depressão e a ansiedade apresentaram maior média no grupo fibromialgia em relação ao grupo controle e grupo controle-idosa. A ansiedade apresentou correlação significativa indireta com comprimento de telômero no grupo fibromialgia.

Essas associações ressaltam a importância de incentivar o estilo de vida ativo em mulheres com fibromialgia, como estratégia para minimizar o processo de envelhecimento biológico precoce.

## REFERÊNCIAS

ABLIN JN, ARONOV N, SHIMON I, KANETY H, PARIENTE C, ALOUSH V, ELKAYAM O, LEVARTOVSKY D. Evaluation of leptin levels among fibromyalgia patients before and after three months of treatment, in comparison with healthy controls. **Pain Res Manag**. v. 17, n. 2, p. 89-92, 2012.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. **ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription**. 8º ed. Philadelphia, PA: Lippen Williams and Wilkins, 2009.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, v. 36, p. 7-25, 2013.

AGOSTINIS-SOBRINHO C, SANTOS R, MOREIRA C, ABREU S, LOPES L, OLIVEIRA-SANTOS J, ROSÁRIO R, PÓVOAS S, MOTA J. Association between serum adiponectin levels and muscular fitness in Portuguese adolescents: LabMed Physical Activity Study. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**. v.26, n.6, p. 517-524, 2016.

AGUGLIA A, SALVI V, MAINA G, ROSSETTO I, AGUGLIA E. Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates. **J Affect Disord**. v. 128, n. 3, p. 262-266, 2011.

AHLES TA, KHAN SA, YUNUS MB, SPIEGEL DA, MASI AT. Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis, and subjects without pain: a blind comparison of DSM-III diagnoses. **Am J Psychiatry**. v. 148, n. 2, p. 1721-6, 1991.

AL-ALLAF AW, MOLE PA, PATERSON CR, PULLAR T. Bone health in patients with fibromyalgia. **Rheumatology**. v. 42, n.10, p.1202-06, 2003.

AL-ATTAS OS, AL-DAGHRI NM, ALOKAIL MS, ALFADDA A, BAMAKHRAMAH A, SABICO S, PRITLOVE D, HARTE A, TRIPATHI G, MCTERNAN PG, KUMAR S, CHROUSOS G. Adiposity and insulin resistance correlate with telomere length in middle-aged Arabs: the influence of circulating adiponectin. **Eur J Endocrinol**. v.163, n.4, p. 601-7, 2010.

ALTINDAG O, ÖGÜT E, GUR A, GURSOY S, GUNAY M. Serum vitamin D level and its relation with clinical parameters in fibromyalgia as a neuropathic pain. **Orthop Muscular Syst**. v.3, p. 171-4, 2014.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic

Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* v.15, p. 277-304, 2002.

ANDERSEN H, NIELSEN S, MOGENSEN CE & JAKOBSEN J. Muscle strength in type 2 diabetes. **Diabetes.** v. 53, p. 1543-1548, 2004.

APARICIO VA, ORTEGA FB, CARBONELL-BAEZA A, CAMILETTI D, RUIZ JR, DELGADO-FERNÁNDEZ M. Relationship of weight status with mental and physical health in female fibromyalgia patients. **Obes Facts.** v. 4, n. 6, p. 443-448, 2011.

APARICIO VA, ORTEGA FB, CARBONELL-BAEZA A, GATTO-CARDIA C, SJÖSTRÖM M, RUIZ JR, DELGADO-FERNÁNDEZ M. Fibromyalgia's key symptoms in normal-weight, overweight, and obese female patients. **Pain Manag Nurs.** v. 14, n. 4, p. 268-276, 2013.

APARICIO VA, CARBONELL-BAEZA A, RUIZ JR, ARANDA P, TERCEDOR P, DELGADO-FERNÁNDEZ M, ORTEGA FB. Fitness testing as a discriminative tool for the diagnosis and monitoring of fibromyalgia. **Scand J Med Sci Sports.** v. 23, n. 4, p. 415-423, 2013.

APARICIO VA, SEGURA-JIMÉNEZ V, ALVAREZ-GALLARDO IC, ESTÉVEZ-LÓPEZ F, CAMILETTI-MOIRÓN D, LATORRE PA, DELGADO-FERNÁNDEZ M, CARBONELL-BAEZA A. Are there differences in quality of life, symptomatology and functional capacity among different obesity classes in women with fibromyalgia? The al-Ándalus Project. **Rheumatol Int.** v. 34, n. 6, p.811-821, 2014.

APARICIO VA, SEGURA-JIMÉNEZ V, ÁLVAREZ-GALLARDO IC, SORIANO-MALDONADO A, CASTRO-PIÑERO J, DELGADO-FERNÁNDEZ M, CARBONELL-BAEZA A. Fitness testing in the fibromyalgia diagnosis: the al-Ándalus project. **Med Sci Sports Exerc.** v. 47, n. 3, p. 451-459, 2015.

ARAÚJO JR, MARTEL F. Regulação da Absorção Intestinal de Glicose. **Arquivos de medicina.** v. 23, n.2, p. 35-43, 2009.

ARMANIOS M, BLACKBURN EH. The telomere syndromes. **Nat Rev Genet.** v. 13, n. 10, p. 693-704, 2012.

ARMSTRONG DJ, MEENAGH GK, BICKLE I, LEE AS, CURRAN ES, FINCH MB. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. **Clin Rheumatol.** v. 26, n. 4, p. 551-4, 2007.

ARNOLD LM, HUDSON JI, KECK PE, AUCHENBACH MB, JAVARAS KN, HESS EV. Comorbidity of fibromyalgia and psy- chiatric disorders. **J Clin Psychiatry.** v. 67, p.1219-1225, 2006.

ARNOLD LM, GOLDENBERG DL, STANFORD SB, LALONDE JK, SANDHU HS, KECK PE, WELGE JA, BISHOP F, STANFORD KE. Gabapentin in the Treatment of Fibromyalgia. **Arthritis & Rheumatism**. v. 56, n.4, p. 1336-44, 2007.

ARSENIS NC, YOU T, OGAWA EF, TINSLEY GM, ZUO L. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. **Oncotarget**. v. 8, n. 27, p. 45008-45019, 2017.

ASSUMPÇÃO A, CAVALCANTE AB, CAPELA CE, SAUER JF, CHALOT SD, PEREIRA CA, MARQUES AP. Prevalence of fibromyalgia in a low socioeconomic status population. **BMC Musculoskelet Disord**. v. 8, p. 64-49, 2009.

AUVINET B, BILECKOT R, ALIX A, CHALEIL D, BARREY E. Gait disorders in patients with fibromyalgia. **Joint Bone Spine**. v.73, p. 543-546, 2006.

AUVINET B, CHALEIL D. Identification of subgroups among fibromyalgia patients. **Reumatismo**. v. 64, n. 4, p. 2560-60, 2012.

BAYGUTALP NK, BAYGUTALP F, ŞEFEROĞLU B, BAKAN E. The relation between serum vitamin D levels and clinical findings of fibromyalgia syndrome. **Dicle Med J**. v. 41, p. 446-50, 2014.

BAYLIS D, BARTLETT DB, PATEL HP, ROBERTS HC. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Healthspan*. v. 2, n. 1, p. 8-10, 2013.

BAYLIS D, NTANI G, EDWARDS MH, *et al*. Inflammation, telomere length, and grip strength: a 10-year longitudinal study. *Calcif Tissue Int*. v. 95, n. 1, p. 54-63, 2014.

BAZZICHI L, ROSSI A, MASSIMETTI G, GIANNACCINI G, GIULIANO T, DE FEO F, CIAPPARELLI A, DELL'OSSO L, BOMBARDIERI S. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. **Clin Exp Rheumatol**. v. 25, n. 2, p. 225-230, 2007.

BECKER RMR, SILVA VP, MACHADO FS, SANTOS AF, MEIRELES DC, MERGENER M, SANTOS GA, ANDRADE FM. Interação entre qualidade do meio ambiente, estresse e a variação do gene APOE na determinação da suscetibilidade à fibromialgia. **Rev Bras Reumatol**. v. 50, n. 6, p. 617-30, 2010.

BENNETT RM, JONES J, TURK DC, RUSSELL IJ, MATALLANA L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. **BMC Musculoskeletal Disorders**. v. 8, n. 27, 2007.

BERBER JSS, KUPEK E, BERBER SC. Prevalência de Depressão e sua Relação com a Qualidade de Vida em Pacientes com Síndrome da Fibromialgia. **Rev Bras Reumatol**. v. 45, n. 2, p. 47-54, 2005.

BIRTANE M, UZUNCA K, TAŞTEKIN N, TUNA H. The evaluation of quality of life in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis by using SF-36 Health Survey. **Clin Rheumatol**. v. 26, n.5, p. 679-84, 2007.

BJERSING JL, ERLANDSSON M, BOKAREWA MI, MANNERKORPI K. Exercise and obesity in fibromyalgia: beneficial roles of IGF-1 and resistin? **Arthritis Res Ther**. v.27, n.1, p. R34, 2013.

BLACKBURN, EH. Biochemistry. **Moscowv**. 62, p. 1196–1201, 1997.

BLACKBURN EH. Switching and signaling at the telomere. **Cell**. v. 106, n. 6, p. 661-73, 2001.

BLACKBURN EH. Telomeres and telomerase: Their mechanisms of action and the effects of altering their functions. **FEBS Lett**. v. 579, p. 859-862, 2005.

BLACKBURN EH, COLLINS K. Telomerase: an RNP enzyme synthesizes DNA. **Cold Spring Harb Perspect Biol**. v.3, n. 5, p. 101-109, 2011.

BLACKBURN EH, GREIDER CW, SZOSTAK JW. Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging. **Nat Med**. v. 12, n. 10, p. 1133-8, 2006.

BLASCO MA. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. **Nat Rev Genet**. v.6, p. 611–622, 2005.

BONATO, MCM. **Genética**: Máquinas Replicadoras. Paraíba. 2004. p. 37-40

BORGHINI A, GIARDINI G, TONACCI A, MASTORCI F, MERCURI A, MRAKIC-SPOSTA S, MORETTI S, ANDREASSI MG, PRATALI L. Chronic and acute effects of endurance training on telomere length. **Mutagenesis**. v.30, p. 711-16, 2015.

BOTE ME, GARCÍA JJ, HINCHADO MD, ORTEGA E. Inflammatory/stress feedback dysregulation in women with fibromyalgia. **Neuroimmunomodulation**. v. 19, n. 6, p. 343- 351, 2012.

BOUKAMP P, MIRANCEA N. Telomeres rather than telomerase a key target for anti-cancer therapy? **Exp Dermatol**. v. 16, n. 1, p. 71-9, 2007.

BURCKHARDT CS, MANNERKORPI K, HEDENBERG L, BJELLE A. A randomized, controlled clinical trial of education and physical training for women with fibromyalgia. **J Rheumatol**. v. 21, n. 4, p. 714-720, 1994.

BUSCH AJ, WEBBER SC, RICHARDS RS, BIDONDE J, SCHACHTER CL, SCHAFER LA, DANYLIW A, SAWANT A, DAL BELLO-HAAS V, RADER T, OVEREND TJ. Resistance exercise training for fibromyalgia. **Cochrane Database Syst Rev**. v. 12, p. 87-96, 2013.

BUTT, H. Z. *et al.* Telomere length dynamics in vascular disease: a review. **Eur J Vasc Endovasc Surg.** v. 40, n. 1, p. 17-26, 2010.

BUXTON JL, WALTERS RG, VISVIKIS-SIEST S, MEYRE D, FROGUEL P, BLAKEMORE AL. Childhood obesity is associated with shorter leukocyte telomere length. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 96, n. 5, p. 1500-5, 2011.

CARBONELL-BAEZA A, APARICIO VA, SJÖSTRÖM M, RUIZ JR, DELGADO-FERNÁNDEZ M. Pain and Functional Capacity in Female Fibromyalgia Patients. **Pain Medicine.** v.12, p. 1667-75, 2011.

CARULLI L, ANZIVINO C, BALDELLI E, ZENOBII MF, ROCCHI MBL, BERTOLOTTI M. Telomere length elongation after weight loss intervention in obese adults. **Molecular Genetics and Metabolism.** v. 118, n. 2, p. 138–142, 2016.

CARVALHO AC, PAULA KC, AZEVEDO TM, NÓBREGA AC. Relação entre flexibilidade e força muscular em adultos jovens de ambos os sexos. **Rev Bras Med Esporte.** v.4, n.1, p. 2-8, 1998.

CASPERSEN, Carl J. *et al.* Physical Activity, Exercise, and Physical Fitness: Definitions and Distinctions for Health-Related Research. **Public Health Reports.** v. 100, n. 2, p. 126-131,1985.

CAWTHON RM, SMITH KR, O\_BRIEN E, SIVATCHENKO A, KERBER RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. **Lancet.** v. 361, p. 393-5, 2003.

CECH, TR. Chromosome end games. **Science.** v. 266, p.387-388, 1994.

CEKO M, BUSHNELL MC, FITZCHARLES M, P SCHWEINHARDT. Fibromyalgia interacts with age to change the brain. **NeuroImage: Clinical.** v. 3, p. 249–260, 2013.

CERAMI, A. Hypothesis: glucose as a mediator of aging. **Journal of the American Geriatrics Society.** v. 33, p. 626-634, 1985.

CLAUW DJ. Fibromyalgia: An Overview. **The American Journal of Medicine.** v. 122, n. 12, p. 3-13, 2009.

CLAUW DJ. Fibromyalgia: a clinical review. **JAMA,** v. 16, p. 1547-55, 2014.

COLUZZI E, COLAMARTINO M, COZZI R, LEONE S, MENEGHINI C, O'CALLAGHAN N, SGURA A. Oxidative stress induces persistent telomeric DNA damage responsible for nuclear morphology change in mammalian cells. **PLoS One,** v. 9, n. 10, p. 1-12, 2014.

CORDERO MD, ALCOCER-GÓMEZ E, CANO-GARCÍA FJ, SÁNCHEZ-DOMÍNGUEZ B, FERNÁNDEZ-RIEJO P, MORENO FERNÁNDEZ AM, FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ A, DE MIGUEL M. Clinical symptoms in fibromyalgia are

associated to overweight and lipid profile. **Rheumatol Int.** v. 34, n. 3, p. 419-422, 2014.

CORTEZ J, REIS C, CARDOSO Y, ONOFRE A, PIOVEZAN AP. Prevalence of neuropathic pain and associated factors in diabetes mellitus type 2 patients seen in outpatient setting. **Rev Dor.** v.15, n. 4, p. 256-9, 2014.

CRISTOFALO, VJ, GERHARD GS, PIGNOLO RJ. Molecular biology of aging. **Surg. Clin. North Am.** v. 74, p. 1-21, 1994.

CROFFORD LJ, CLAUW DJ. Fibromyalgia: where are we a decade after the American College of Rheumatology classification criteria were developed? **Arthritis Rheum.** v. 46, n. 5, p. 1136-8, 2002.

CUI Y, GAO YT, CAI Q, QU S, CAI H, LI HL, WU BT, YANG G, CHOW WH, SHU XO, ZHENG W. Associations of leukocyte telomere length with body anthropometric indices and weight change in chinese women. **Obesity.** v. 21, n.12, p.2582-88, 2013.

CUNHA, AJ. **Manual da versão em português das escalas Beck.** São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.

CHAE DH, NURU-JETER A, ADLER NE, BRODY GE, LIN J, BLACKBURN EH, EPEL ES. Discrimination, racial bias, and telomere length in African-American men. **Am J Prev Med.** v. 46, n. 2, p. 103-11, 2014.

CHAI W, DU Q, SHAY JW, WRIGHT WE. Human telomeres have different overhang sizes at leading versus lagging strands. **Mol Cell.** v. 21, n. 3, p. 427-35, 2006.

CHEN, AK, ROBERTS CK, BARNARD RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention on metabolic syndrome in overweight children. **Metabolism.** v. 55, p. 871-878, 2006.

CHERKAS LF, HUNKIN JL, KATO BS, *et al.* The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. **Arch Intern Med.** v. 168, p. 154-8, 2008.

CHILTON WL, MARQUES F, WEST J, KANNOURAKIS G, BERZINS SP, O'BRIEN BJ, CHARCHAR FJ. Acute Exercise Leads to Regulation of Telomere- Associated Genes and Micro RNA Expression in Immune Cells. **Plos One.** v.9, p. 1-13, 2014.

D'MELLO MJJ, ROSS SA, BRIEL M, ANAND SS, GERSTEIN H, PARÉ G. Association Between Shortened Leukocyte Telomere Length and Cardiometabolic Outcome. **Circ Cardiovasc Genet.** v. 8, p. 82-90, 2015.

DA COSTA SRMR, PEDREIRA NETO MS, TAVARES-NETO J, KUBIAK I, DOURADO MS, ARAÚJO AC, ALBUQUERQUE LC, RIBEIRO PC. Características de pacientes com síndrome da fibromialgia tendidos em hospital de salvador-BA, Brasil. **Revista Brasileira de Reumatologia.** v. 15, n. 2, p. 64-70, 2005.

DE GIER M, PETERS ML, VLAEYEN JW. Fear of pain, physical performance, and attentional processes in patients with fibromyalgia. **Pain**. v. 104, n. 1-2, p. 121-130, 2003.

DEI CAS A, SPIGONI V, FRANZINI L, PRETI M, ARDIGO D, DERLINDATI E, METRA M, MONTI LD, DELL'ERA P, GNUDI L, ZAVARONI I. Lower endothelial progenitor cell number, family history of cardiovascular disease and reduced HDL-cholesterol levels are associated with shorter leukocyte telomere length in healthy young adults. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**. v. 23, p. 272-8, 2013.

DELOACH S, KEITH SW, GIDDING SS, FALKNER B. Obesity Associated Inflammation in African American Adolescents and Adults. **Am J Med Sci**. v. 347, n. 5, p. 357-63, 2014.

DENHAM J, NELSON CP, O'BRIEN BJ, NANKERVIS SA, DENNIFF M, *et al*. Longer leukocyte telomeres are associated with ultra-endurance exercise independent of cardiovascular risk factors. **Plos One**. v. 8, p. 1-9, 2013.

DIAZ VA, MAINOUS AG, PLAYER MS, EVERETT CJ. Telomere length and adiposity in a racially diverse sample. **Int J Obes**. v. 34, n. 2, p. 261-5, 2010.

DICK B, ECCLESTON C, CROMBEZ G. Attentional functioning in Fibromyalgia, rheumatoid arthritis and musculoskeletal pain patients. **Arthritis care and research**. v.47, p. 639-644, 2002.

DILWORTH, F. J.; CHAMBON, P. Nuclear receptors coordinate the activities of chromatin remodeling complexes and coactivators to facilitate initiation of transcription. **Oncogene**. v. 20, n. 24, p. 3047, 2001.

DODDS RM, SYDDALL HE, COOPER R, BENZEVAL M, DEARY IJ, DENNISON EM, DER G, GALE CR, INSKIP HM, JAGGER C, KIRKWOOD TB, LAWLOR DA, ROBINSON SM, STARR JM, STEPTOE A, TILLING K, KUH D, COOPER C, SAYER AA. Grip Strength across the Life Course: Normative Data from Twelve British Studies. **Plos One**. v. 4, p. 1-15, 2014.

DU M, PRESCOTT J, KRAFT P, HAN J, GIOVANNUCCI E, HANKINSON SE, DE VIVO I. Physical activity, sedentary behavior, and leukocyte telomere length in women. **Am J Epidemiol**. v. 175, p. 414-22, 2012.

EFFROS RB. Telomere/telomerase dynamics within the human immune system: Effect of chronic infection and stress. **Exp Gerontol**. v. 46, p. 135–140, 2011.

ELLINGSON LD, SHIELDS MR, STEGNER AJ, COOK DB. Physical activity, sustained sedentary behavior, and pain modulation in women with fibromyalgia. **J Pain**. 2012;13(2):195-206.

ENGELHARDT M, FINKE J. Does telomere shortening count? **Blood**. v.98, n. 3, p. 888-90. 2001.

EPEL ES, BLACKBURN EH, LIN J, DHABHAR FS, ADLER NE, MORROW JD, CAWTHON RM. Accelerated telomere shortening in response to life stress. **Proc Natl Acad Sci**. v. 101, n. 49, p. 17312-5, 2004.

EPEL E: Psychological and metabolic stress: a recipe for accelerated cellular aging? **Horm**. v. 8, p. 7-22, 2009.

ERCOLANI M, TROMBINI G, CHATTAT R, CERVINI C, PIERGIACOMI G, SALAFFI F, ZENI S, MARCOLONGO R. Fibromyalgic Syndrome: Depression and Abnormal Illness Behavior. **Psychotherapy and Psychosomatics**. v.61, n.4, p. 1-9, 1994.

ERKAL MZ, WILDE J, BILGIN Y, AKINCI A, DEMIR E, BÖDEKER RH, MANN M, BRETZEL RG, STRACKE H, HOLICK MF. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. **Osteoporos Int**. v. 17, n. 8, p. 1133-40, 2006.

ESTEGHAMATI A, NOSHAD S, KHALILZADEH O, MORTEZA A, NAZERI A, MEYSAMIE A, ESTEGHAMATI A, NAKHJAVANI M. Contribution of serum leptin to metabolic syndrome in obese and nonobese subjects. **Arch Med Res**. v. 42, n. 3, p. 244-51, 2011.

FARINATTI, PTV. Teorias biológicas do envelhecimento: do genético ao estocástico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**. v. 8, n. 4, 2002.

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. **Metab Brain Dis**. v. 28, n. 4, p. 619-627, 2013.

FERGUSON AR, YOUNG ME, CORLEY RB. Marginal zone B cells transport and deposit IgM-containing immune complexes onto follicular dendritic cells. **Int. Immunol**. v. 16, p. 1411-22, 2004.

FERNÁNDEZ-RIEJOS P, NAJIB S, SANTOS-ALVAREZ J, MARTÍN-ROMERO C, PÉREZPÉREZ A, GONZÁLEZ-YANES C, SÁNCHEZ-MARGALET V. Role of leptin in the activation of immune cells. **Mediators of Inflammation**. v. 2010, p. 1-8, 2010.

FIETTA P, FIETTA P, Counterbalance between leptin and cortisol may be associated with fibromyalgia. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**. v. 60, n. 4, p. 529, 2006.

FIETTA P, FIETTA P, MANGANELLI P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. **Acta Biomed**. v. 78, p. 88-95, 2007.

FLEG JL, MORREL CH, ANGELO GB, BRANT LJ, TALBOT LA, WRIGHT JG, *et al*. Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. **Circulation**. v. 112, n. 5, p. 674-85, 2005.

FOUGÈRE B, BOULANGER E, NOURHASHÉMI F, GUYONNET S, CESARI M. Chronic Inflammation: Accelerator of Biological Aging. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**. v. 72, n. 9, p. 1218-25, 2017.

FRANCESCHI C, CAPRI M, MONTI D, GIUNTA S, OLIVIERI F, SEVINI F, PANOURGIA MP, INVIDIA L, CELANI L, SCURTI M, CEVENINI E, CASTELLANI GC, SALVIOLI S. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. **Mech Ageing Dev**. v. 128, n. 1, p. 92-105, 2007.

GALLAGHER D, HEYMSFIELD SB, HEO M, JEBB SA, MURGATROYD PR, SAKAMOTO Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. **Am J Clin Nutr**. v. 72, p. 694-701, 2000.

GAO H, CERVANTES RB, MANDELL EK, OTERO JH, LUNDBLAD V. RPA-like proteins mediate yeast telomere function. **Nat Struct Mol Biol**. v.14, p. 208-14, 2007.

GARCÍA-CALZÓN S, GEA A, RAZQUIN C, CORELLA D, LAMUELA-RAVENTÓS RM, MARTÍNEZ JA, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ MA, ZALBA G, MARTI A. Longitudinal association of telomere length and obesity indices in an intervention study with a Mediterranean diet: the PREDIMED-NAVARRA trial. **Int J Obes**, v. 38, n. 2, p. 177-82, 2014.

GASKIN, M.E.; GREENE, A.F.; ROBINSON, M.E.; GEISSER, M.E. Negative affect and the experience of chronic pain. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 36, n. 8, p. 707-13, 1992.

GATCHEL, R.J.; POLATIN, P.B.; MAYER, T.G. The dominant role of psychosocial risk factors in the development of chronic low back pain disability. **Spine**, v. 20, p. 2702-2709, 1995.

GAYA A.; GUEDES D. P. G.; TORRES L.; CARDOSO M.; POLETTO A.; SILVA M.; GONÇALVES DA SILVA G.; SOARES K.; GARLIPP D.; LORENZI T.; HECK V.; BELMONTE C.; MARONA D. Aptidão Física Relacionada à Saúde. Um Estudo Piloto sobre o Perfil de Escolares de 7 a 17 anos da Região Sul do Brasil. **Perfil**, v. 7, n. 6, p.50-60, 2002.

GLASS JM. Review of Cognitive Dysfunction in Fibromyalgia: A Convergence on Working Memory and Attentional Control Impairments. **Rheumatic Disease Clinics**, v. 35, n. 2, p.299-311, 2009.

GLERUP H, MIKKELSEN K, POULSEN L, *et al*. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. **J Intern Med**, v. 247, p. 260-8, 2000.

GÓES SM, LEITE N, SHAY BL, HOMANN D, STEFANELLO JMF, RODACKI ALF. Functional capacity, muscle strength and falls in women with fibromyalgia. **Clin Biomech**, v.27, n.6, p.578-83, 2012.

GÓES SM, STEFANELLO JM, HOMANN D, LODOVICO A, HUBLEY-KOZEY CL, RODACKI AL. Torque and muscle activation impairment along with insulin resistance are associated with falls in women with fibromyalgia. **J Strength Cond Res**, v. 30, n. 11, p. 3155-3164, 2016.

GÓES SM, LEITE N, SHAY BL, HOMANN D, STEFANELLO JM, RODACKI AL. Functional capacity, muscle strength and falls in women with fibromyalgia. **Clin Biomech (Bristol, Avon)**, v. 27, n. 6, p. 578-583, 2012.

GÓES SM, LEITE N, SOUZA RM, HOMANN D, OSIECKI ACV, STEFANELLO JMF, RODACKI ALF. Gait characteristics of women with fibromyalgia: a premature aging pattern. **Rev Bras Reumatol**, v.54, n.5, p.335-41, 2014.

GÓES, S. M.; LEITE, N. ; STEFANELLO, J. M. ; HOMANN, D. ; LYNN, S. K. ; RODACKI, A. L. F. . Ankle dorsiflexion may play an important role in falls in women with fibromyalgia. **Clinical Biomechanics (Bristol)**, v. 30, p. 593-598, 2015.

GOH SY, COOPER ME. Clinical review: The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 93, n. 4, p. 1143-52, 2008.

GORDILHO, A. Depressão, ansiedade, outros distúrbios afetivos e suicídio. In: FREITAS, E. V. *et al.* **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

GORENSTEIN C, ANDRADE L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. **Braz J Med Biol Res**, v. 29, n. 4, p. 453-7, 1996.

GORENSTEIN C, ANDRADE L. **Inventário de Depressão de Beck – propriedades psicométricas da versão em português**. In: Gorenstein C, Andrade L, Zuardi AW {eds.}. *Escalas de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia*. São Paulo: Lemos Editorial; 2000.

GORMSEN L, ROSENBERG R, BACH FW, JENSEN TS. Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. **Eur J Pain**, v. 14, n. 2, p.121-8, 2010.

GRACELY RH, PETZKE F, WOLF JM, CLAUW DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. **Arthritis Rheum**, v. 46, n. 5, p. 1333-43, 2002.

GRACELY RH, GEISSER ME, GIESECKE T, GRANT MA, PETZKE F, WILLIAMS DA, CLAUW DJ. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. **Brain**, v. 127, p. 835-43, 2004.

GUREJE, O.; VON KORFF, M.; SIMON, G. E. A cross-national study of the course of persistent pain in primary care. **Pain**, v. 92, p. 195-200, 2001.

GURER G, SENDUR OF, AY C. Serum lipid profile in fibromyalgia women. **Clinical Rheumatology (Oxford)**, v. 25, n. 3, p. 300-303, 2006.

GUSTAFSON B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. **Journal of atherosclerosis and thrombosis**, v. 17, n. 4, p. 332-341, 2010.

HARA T, FUJIWARA H, NAKAO H, MIMURA T, YOSHIKAWA T, FUJIMOTO S. Body composition is related to increase in plasma adiponectin levels rather than training in young obese men. **European Journal of Applied Physiology**, v. 94, n. 5-6, p. 520-526, 2005.

HASSETT AL, EPEL E, CLAUW DJ, HARRIS RE, HARTE SE, KAIRYS A, BUYSKE S, WILLIAMS DA. Pain is associated with short leukocyte telomere length in women with fibromyalgia. **J Pain**. v. 13, p. 959-69, 2012.

HASSETT AL, GEVIRTZ RN. Nonpharmacologic Treatment for Fibromyalgia: Patient Education, Cognitive-Behavioral Therapy, Relaxation Techniques, and Complementary and Alternative Medicine. **Rheumatic Disease Clinics**, v. 35, n. 2, p. 393-407, 2009.

HAUN MVA, FERRAZ MB, POLLAK DF. Validação dos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (1990) para classificação da fibromialgia, em uma população brasileira. **Rev Bras Reumatol**, v. 39, p. 221-30, 1999.

HÄUSER W, KLOSE P, LANGHORST J, MORADI B, STEINBACH M, SCHILTENWOLF M, BUSCH A. Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **Arthritis Res Ther**, v. 12, n. 3, p. R79, 2010.

HAYCOCK PC, HEYDON EE, KAPTOGE S, BUTTERWORTH AS, THOMPSON A, WILLEIT P. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v.8, p. 349-54, 2014.

HAYFLICK L, MOORHEAD PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. **Exp Cell Res**, v. 25, p. 585-621, 1961.

HAYOZ D, ZIEGLER T, BRUNNER HR, RUIZ J. Diabetes mellitus and vascular lesions. **Metabolism**, v. 47, n. 1, p. 16-19, 1998.

HEIN G, FRANKE S. Are advanced glycation end-product-modified proteins of pathogenetic importance in fibromyalgia? **Rheumatology (Oxford)**, v. 41, p. 1163-1167, 2002.

HELANDER I, WESTERBLAD H & KATZ A. Effects of glucose on contractile function,  $[Ca^{2+}]_i$ , and glycogen in isolated mouse skeletal muscle. **Am J Physiol Cell Physiol**, v. 282, p. 1306-1312, 2002.

HENRIKSEN M, LUND H, CHRISTENSEN R, JESPERSEN A, DREYER L, BENNETT RM, *et al.* Relationships between the fibromyalgia impact questionnaire, tender point count, and muscle strength in female patients with fibromyalgia: a cohort study. **Arthritis Rheum**, v. 61, p. 732-9, 2009.

HEREDIA JIMENEZ JM, APARICIO GARCIA-MOLINA VA, PORRES FOULQUIE JM, DELGADO FERNANDEZ M, SOTO HERMOSO VM. Spatial-temporal

parameters of gait in women with fibromyalgia. **Clin Rheumatol**, v. 28, n. 5, p. 595-8, 2009.

HEYMANN RE, PAIVA ES, JUNIOR MH, POLLAK DF, MARTINEZ JE, *et al.* Brazilian consensus on the treatment of fibromyalgia. **Bras J Rheumatol**, v. 50, n. 1, p. 56-66, 2010.

HEYMANNA RE, PAIVA ES, MARTINEZ JE, HELFENSTEIN M, REZENDE MC, PROVENZA JR, RANZOLINA A, ASSIS MR, FELDMANA DP. New guidelines for the diagnosis of fibromyalgia. *Rev Bras Reumatol*, v. 57, p. 467-76, 2017.

HOEN PW, ROSMALEN JG, SCHOEVERS RA, HUZEN J, VAN DER HARST P, DE JONGE P. Association between anxiety but not depressive disorders and leukocyte telomere length after 2 years of follow-up in a population-based sample. **Psychol Med**, v. 43, n.4, p. 689-97, 2013.

HOFFHECKER BM, RAFFIELD LM, KAMEN DL, NOWLING TK. Systemic lupus erythematosus and vitamin D deficiency are associated with shorter telomere length among African Americans: a casecontrol study. **PLoS One**, v. 8, p. 1-14, 2013.

HOLICK MF. Vitamin D: A millenium perspective. **J Cell Biochem**, v. 88, n. 2, p. 296-307, 2003.

HOLICK MF. Evidence-based D-bate on health benefits of vitamin D revisited. **Dermato-Endocrinology**, v. 4, n. 2, p. 183–190; 2012.

HOLICK MF. Vitamin D deficiency. **N Engl J Med**, v. 357, p. 266-81, 2007.

HOLICK MF, CHEN TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. **Am J Clin Nutr**, v. 87, n. 4, p. 1080-86, 2008.

HOMANN D, STEFANELLO JM, GÓES SM, LEITE N. Impaired functional capacity and exacerbation of pain and exertion during the 6-minute walk test in women with fibromyalgia. **Rev Bras Fisioter**, v. 15, n. 6, p. 474-480, 2011.

HOMANN D, STEFANELLO JM, GÓES SM, BREDAS CA, PAIVA EDOS S, LEITE N. Stress perception and depressive symptoms: functionality and impact on the quality of life of women with fibromyalgia. **Rev Bras Reumatol**, v. 52, n. 3, p. 319-330, 2012

HOMANN D, LOUZADA FM, GÓES SM, ROIZENBLATT S, LOPES AL, DE OLIVEIRA AR, LEITE N. Acylated ghrelin: A potential marker for fibromyalgia? **Eur J Pain**, v. 17, p. 1216- 1224, 2013.

HOMANN D, CARVALHO HM, STEFANELLO JMF, GÓES SM, LOPES AL, DE OLIVEIRA AR, LEITE N. Hyperleptinemia independent of body adiposity in women with fibromyalgia. **Rheumatol Int** v. 34, n. 11, p. 1593-1598, 2014.

HOUBEN JM, MOONEN HJ, VAN SCHOOTEN FJ, HAGEMAN GJ. Telomere length assessment: biomarker of chronic oxidative stress? **Free Radic Biol Med**, v. 44, p. 235-46, 2008.

HUG, N.; LINGNER, J. Telomere length homeostasis. **Chromosoma**, v. 115, n. 6, p. 413-25, 2006.

HULTDIN M. **Telomere analysis of normal and neoplastic hematopoietic cells** [dissertation]. Umea: Department of Medical Biosciences, Pathology, Umea University; 2003.

II DIRETRIZ BRASILEIRA DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, p. 1-72, 2009.

IKEDA A, MUNEOKA T, MURAKAMI S, HIROTA A, YABUKI Y, KARASHIMA T, NAKAZONO K, TSURUNO M, PICHLER H, SHIRAHIGE K, KODAMA Y, SHIMAMOTO T, MIZUTA K, FUNATO K. Sphingolipids regulate telomere clustering by affecting the transcription of genes involved in telomere homeostasis. **J Cell Sci**, V. 128, P. 2454-67, 2015.

IRIE M, ASAMI A, NAGATA S, MIYATAM, KASAI H. Relationships between perceived workload, stress and oxidative DNA damage. **Int Arch Occup Environ Health**, v. 74, n. 2, p. 154-57, 2001.

IRIE M, ASAMI S, IKEDA M, KASAI H. Depressive state relates to female oxidative DNA damage via neutrophil activation. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 311, n. 4, p. 1014-18, 2013.

JAMURTAS, A. Z. *et al.* The effects of acute exercise on serum adiponectin and resistin levels and their relation to insulin sensitivity in overweight males. **European Journal of Applied Physiology**, v. 97, n. 1, p. 122-126, 2006.

JANKE EA, COLLINS A, KOZAK AT. Overview of the relationship between pain and obesity: What do we know? Where do we go next? **J Rehabil Res Dev**, v. 44, p. 245-62, 2007.

JONES J, RUTLEDGE DN, JONES KD, MATAALLANA L, ROOKS DS. Self-assessed physical function levels of women with fibromyalgia: a national survey. **Womens Health Issues**. v. 18, n. 5, p. 406-412, 2008.

JONES KD, HORAK FB, WINTERS-STONE K, IRVINE JM, BENNETT RM. Fibromyalgia is associated with impaired balance and falls. **J Clin Rheumatol**, v. 15, n. 1, p. 16-21, 2009.

JONES KD, ADAMS D, WINTERS-STONE K, BURCKHARDT CS. A comprehensive review of 46 exercise treatment studies in fibromyalgia (1988-2005). **Health Qual Life Outcomes**, v. 25, p. 67-74, 2006.

JÜRIMÄE, J.; PURGE, P.; JÜRIMÄE, T. Adiponectin and stress hormone responses to maximal sculling after volume-extended training season in elite rowers. **Metabolism Clinical and Experimental**, v. 55, n. 1, p. 13-19, 2006.

JURK D, WILSON C, PASSOS JF, OAKLEY F, CORREIA-MELO C, GREAVES L, SARETZKI G, FOX C, LAWLESS C, ANDERSON R, HEWITT G, PENDER SL, FULLARD N, NELSON G, MANN J, VAN DE SLUIS B, MANN DA, VON ZGLINICKI T. Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates ageing in mice. **Nat Commun**, v. 24, p. 4172-79, 2014.

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. 765-772, 2010.

KADI F, PONSOT E. The biology of satellite cells and telomeres in human skeletal muscle: effects of aging and physical activity. **Scand J Med Sci Sports**, v. 20, p. 39-48, 2010.

KALRA SP, BAGNASCO M, OTUKONYONG EE, DUBE MG, AND KALRA PS. Rhythmic, reciprocal ghrelin and leptin signaling: new insight in the development of obesity. **Regulatory Peptides**, v. 111, n. 1-3, 1-11, 2003.

KALUEFF AV, TUOHIMAA P. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 10, n. 1, p. 12-9, 2007.

KANEL R, BRUWER EJ, DE RIDDER H, MALAN L. Association between objectively measured physical activity, chronic stress and leukocyte telomere length. **J Sports Med Phys Fitness**, v. 57, n. 10, p. 1349-58, 2016.

KARLSEDER J. Telomere repeat binding factors: keeping the ends in check. **Cancer Lett**, v. 15, p. 189-97, 2003.

KATO K, SULLIVAN PF, EVENGARD B, PEDERSEN NL. Chronic widespread pain and its comorbidities: a population-based study. **Arch Intern Med**, v. 166, p. 1649-54, 2006.

KELLEY GA, KELLEY KS, HOOTMAN JM, JONES DL. Exercise and global well-being in community-dwelling adults with fibromyalgia: A systematic review with meta-analysis. **BMC Public Health**, v. 10, n. 1, p. 198-204, 2010.

KERSHAW EE, FLIER JS. Adipose tissue as an endocrine organ. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.89, p.2548-56, 2004.

KHAN S, CHUTURGOON AA, NAIDOO DP. Telomeres and atherosclerosis. **Cardiovasc J Afr**, v. 23, p. 563-71, 2012.

KIM GP, COLANGELO LH, WIEAND HS, PAIK S, KIRSCH IR, WOLMARK N, ALLEGRA CJ, NATIONAL CANCER INSTITUTE. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. **J Clin Oncol**, v. 25, p. 767 – 772, 2007.

KIM, S., PARKS, C.G., DEROO, L.A., CHEN, H., TAYLOR, J.A., CAWTHON, R.M., SANDLER, D.P. Obesity and weight gain in adulthood and telomere length. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 18, n. 3, p. 816-20, 2009.

KIM JH, KO JH, LEE DC, LIM I, BANG H. Habitual physical exercise has beneficial effects on telomere length in postmenopausal women. **Menopause**, v. 19, p. 1109-15, 2012.

KIM CH, LUEDTKE CA, VINCENT A, THOMPSON JM, OH TH. The association of body mass index with symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia. **Arthritis Care Res** (Hoboken) 2012; 64:222-8

KOHLER R. RORATO P, BRAGA ALF, VELHO RB, KRAUSE MP. Efeito do Envelhecimento Cronológico e da Prática Regular de Exercícios Físicos sobre a Aptidão Cardiorrespiratória de Mulheres Idosas. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.**, v. 19, n. 4, p. 603-12, 2016.

KOLTYN KF. Analgesia following exercise: a review. **Sports Med**. v. 29, n. 2, p. 85-98, 2000.

KONG CM, LEE XW, WANG X. Telomere shortening in human diseases. **FEBS J**, v. 280, n. 14, p. 3180-93, 2013.

KOPELMAN P. Health risks associated with overweight and obesity. **Obes Rev**, v. 8, p. 13-7, 2007.

KOSEK E, ALTAWIL R, KADETOFF D, FINN A, WESTMAN M, LE MAÎTRE E, ANDERSSON M, JENSEN-URSTAD M, LAMPA J. Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain--interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1  $\beta$  in rheumatoid arthritis. **J Neuroimmunol**, v. 280, p. 49-55, 2015.

KRAUSS J, FARZANEH-FAR R, PUTERMAN E, NA B, LIN J, *et al*. Physical fitness and telomere length in patients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. **PLoS One**, v. 6, p. 1-10, 2011.

KUCHINAD A, SCHWEINHARDT P, SEMINOWICZ DA, WOOD PB, CHIZH BA, BUSHNELL MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? **J Neurosci**, v. 27, p. 4004-4007, 2007.

KUMBHARE D, AHMED S, WATTER S. A narrative review on the difficulties associated with fibromyalgia diagnosis. **Ther Adv Musculoskel Dis**, v. 10, n. 1, p. 13-26, 2018.

LABEEB AA, AL-SHARAKI DR. Detection of serum 25(OH)-vitamin D level in the serum of women with fibromyalgia syndrome and its relation to pain severity. **Egypt Rheumatol Rehabil**, v. 42, p. 196-200, 2015.

LAROCCA TJ, SEALS DR, PIERCE GL. Leukocyte telomere length is preserved with aging in endurance exercise-trained adults and related to maximal aerobic capacity. **Mech Ageing Dev**, v. 131, p. 165–167, 2010.

LEE M, MARTIN H, FIRPO MA, DEMERATH EW. Inverse association between adiposity and telomere length: The fels longitudinal study. **Am J Hum Biol**, v. 23, n. 1, p. 100-6, 2011.

LEUNG R, PROITSI P, SIMMONS A, *et al.* Inflammatory proteins in plasma are associated with severity of alzheimer's disease. **PLoS One**, v. 8, n. 6, p. 1-12, 2013.

LEZAK MD, HOWIESON DB, LORING DW. **Neuropsychological assessment**. (4th ed.). New York: Oxford University Press. 2014

LIPS P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. **Endocr Rev**, v. 22, n. 4, p. 477-501, 2001.

LOBO MM, PAIVA EDOS S, ANDRETTA A, SCHIEFERDECKER ME. Body composition by dual-energy x-ray absorptiometry in women with fibromyalgia. **Rev Bras Reumatol**, v. 54, n. 4, p. 273-278, 2014.

LOEVINGER BL, MULLER D, ALONSO C, COE CL. Metabolic syndrome in women with chronic pain. **Metabolism**, v. 56, n. 1, p. 87-93, 2007.

LOHMAN TG; ROCHE AF; MARTOREL R. **Anthropometrics standartization reference manual**. Illinois: Human Kinetics, 1988.

LOPRINZI PD. Cardiorespiratory capacity and leukocyte telomere length among adults in the united states. **Am J Epidemiol**, v. 182, n. 3, p. 198-201, 2015.

LOPRINZI PD, LOENNEKE JP. Lower Extremity Muscular Strength and Leukocyte Telomere Length: Implications of Muscular Strength in Attenuating Age-Related Chronic Disease Paul. **J Phys Act Heal**, v. 13, p. 454-7, 2016.

LOPRINZI PD, LOENNEKE JP, BLACKBURN EH. Movement-based behaviors and leukocyte telomere length among US adults. **Med Sci Sports Exerc**, v. 47, n. 11, p. 2347-52, 2015.

LORENA SB, LIMA MCC, RANZOLIN A, DUARTE ALBP. Efeitos dos exercícios de alongamento muscular no tratamento da fibromialgia: uma revisão sistemática. **Rev Bras Reumatol**, v. 55, n. 2, p. 167-73, 2015.

LUDLOW AT, ZIMMERMAN JB, WITKOWSKI S, HEARN JW, HATFIELD BD, *et al.* Relationship between physical activity level, telomere length, and telomerase activity. **Med Sci Sports Exerc**, v. 40, p. 1764–1771, 2008.

LUDLOW AT, WITKOWSKI S, MARSHALL MR, WANG J, LIMA LC, GUTH LM, SPANGENBURG EE, ROTH SM. Chronic exercise modifies age-related telomere

dynamics in a tissue-specific fashion. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 67, n. 9, p. 911-26, 2012.

LUDLOW AT, ROTH SM. Physical activity and telomere biology: exploring the link with aging-related disease prevention. **J Aging Res**, v. 21, p. 1-11, 2011.

LUNG FW, CHEN NC, SHU BC. Genetic pathway of major depressive disorder in shortening telomeric length. **Psychiatr Genet**, v. 17, p. 195-199, 2007

MAEDA T, KIGUCHI N, KOBAYASHI Y, IKUTA T, OZAKI M, KISHIOKA S. Leptin derived from adipocytes in injured peripheral nerves facilitates development of neuropathic pain via macrophage stimulation. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 106, n. 31, p. 13076-13081, 2009.

MAES HH, BEUNEN GP, VLIETINCK RF, *et al.* Inheritance of physical fitness in 10-yr-old twins and their parents. **Med Sci Sports Exerc**, v. 28, p. 1479-91, 1996.

MAICHER A, KASTNER L, DEES M, LUKE B. Deregulated telomere transcription causes replication-dependent telomere shortening and promotes cellular senescence. **Nucleic Acids Res**, v. 40, n. 14, p. 6649-59, 2012.

MANNERKORPI K, BURCKHARDT CS, BJELLE A. Physical performance characteristics of women with fibromyalgia. **Arthritis Care Res**, v. 7, n. 3, p. 123-129, 1994.

MANNERKORPI K, LANDIN-WILHELMSSEN K, LARSSON A, CIDER Å, ARODELL O, BJERSING JL. Acute effects of physical exercise on the serum insulin-like growth factor system in women with fibromyalgia. **BMC Musculoskelet Disord**, v. 18, n. 1, p. 37, 2017.

MÄNTYSELKÄ 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, 2008.

MARCELL TJ, MCAULEY KA, TRAUSTADOTTIR T, REAVEN PD. Exercise training is not associated with improved levels of C-reactive protein or adiponectin. **Metabolism**, v. 54, p. 533-41, 2005.

MARQUES-ROCHA, J.L.; SAMBLAS, M.; MILAGRO, F.I.; BRESSAN, J.; MARTINEZ, J.A.; MARTI, A. Noncoding RNAs, cytokines, and inflammation-related diseases. **FASEB J**, v. 29, p. 3595-3611, 2015.

MARTINEZ-LAVIN M, HERMOSILLO AG, ROSAS M, SOTO ME. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. **Arthritis Rheum**, v. 41, p. 1966-71, 1998.

MASON C, RISQUES RA, XIAO L, *et al.* Independent and combined effects of dietary weight loss and exercise on leukocyte telomere length in postmenopausal women. **Obesity (Silver Spring)**, v. 21, p. 549-54, 2013.

MATHUR S, ARDESTANI A, PARKER B, CAPPIZZI J, POLK D, *et al.* Telomere length and cardiorespiratory fitness in marathon runners. **J Investig Med**, v. 61, p; 613-15, 2013.

MATHUR MB, EPEL E, KIND S, DESAI M, PARKS CG, SANDLER DP, KHAZENI N. Perceived stress and telomere length: A systematic review, meta-analysis, and methodologic considerations for advancing the field. **Brain Behav Immun**, v. 54, p. 158-69, 2016.

MCCABE PS, PYE SR, BETH JM, LEE DM, TAJAR A, BARTFAI G, BOONEN S, BOUILLON R, CASANUEVA F, FINN JD, FORTI G, GIWERCMAN A, HUHTANIEMI IT, KULA K, PENDLETON N, PUNAB M, VANDERSCHUEREN D, WU FC, O'NEILL TW. Low vitamin D and the risk of developing chronic widespread pain: results from the European male ageing study. **BMC Musculoskelet Disord**, v. 16, p. 32-40, 2016.

MCCLOUGHLIN MJ, COLBERT LH, STEGNER AJ, COOK DB. Are women with fibromyalgia less physically active than healthy women? **Med Sci Sports Exerc**, v. 43, n. 5, p. 905-12, 2011.

MEEKER AK, GAGE WR, HICKS JL, SIMON I, COFFMAN JR, PLATZ EA, MARCH GE, DE MARZO AM. Telomere length assessment in human archival tissues. **Am J Pathol**, v. 160, n. 4, p. 1259-67, 2002.

MIRABELLO L, HUANG WY, WONG JY, *et al.* The association between leukocyte telomere length and cigarette smoking, dietary and physical variables, and risk of prostate cancer. **Ageing Cell**, v. 8, p. 405-13, 2009.

MONAGHAN, P.; HAUSSMANN, M. F. Do telomere dynamics link lifestyle and lifespan? **Trends Ecol Evol**, v. 21, n. 1, p. 47-53, 2006.

MORK PJ, VASSELJEN O, NILSEN TI. Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: longitudinal data from the Norwegian Nord-Trøndelag Health Study. **Arthritis Care Res** (Hoboken) 62: 611-617, 2010

MOTA MP, FIGUEIREDO PA, DUARTE JA. Teorias biológicas do envelhecimento. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**, v. 4, n. 1, p. 81-110, 2004.

MOAYEDI M, DAVIS KD. Theories of pain: from specificity to gate control. **Journal of Neurophysiology**, v. 109, n. 1, p. 5-12, 2012.

MÜLLER HJ. The remaking of chromosomes. **The Collecting Net**, v. 13, 181-198, 1938.

MUNDSTOCK E, SARRIA EE, ZATTI H, MATTOS LOUZADA F, KICH GRUN L, HERBERT JONES M, GUMA FT, MAZZOLA IN MEMORIAM J, EPIFANIO M, STEIN RT, BARBÉ-TUANA FM, MATTIELLO R. Effect of obesity on telomere length: Systematic review and meta-analysis. **Obesity (Silver Spring)**, v. 23, n. 11, p. 2165-74, 2015.

NAHAS MV. **Atividade física, saúde e qualidade de vida: conceitos e sugestões para um estilo de vida ativo**. 2. ed. Londrina: Midiograf, p. 23-36, 2001.

NAUGLE KM, FILLINGIM RB, RILEY JL. A meta-analytic review of the hypoalgesic effects of exercise. **J Pain**, v. 13, n. 12, p. 1139-50, 2012.

NAVARATNARAJAH A, JACKSON SHD. The physiology of ageing. **Medicine**, v. 3, p. 6-10, 2016.

NEEDHAM BL, ADLER N, GREGORICH S, *et al.* Socioeconomic status, health behavior, and leukocyte telomere length in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. **Soc Sci Med**, v. 85, p. 1-8, 2013.

NETTO, A. P. *et al.* Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. **J Bras Patol Med Lab**, v. 45, p. 31-48, 2009.

NIJS J, ROUSSEL N, VAN OOSTERWIJCK J, DE KOONING M, ICKMANS K, STRUYF F, *et al.* Fear of movement and avoidance behaviour toward physical activity in chronic-fatigue syndrome and fibromyalgia: state of the art and implications for clinical practice. **Clin Rheumatol**, v. 32, p. 1121-9, 2013.

O'DONOVAN A, PANTELL MS, PUTERMAN E, *et al.* Cumulative inflammatory load is associated with short leukocyte telomere length in the Health, Aging and Body Composition Study. **PLoS One**, v. 6, p. 1-12, 2011.

ODROWAŻ-SYPNIEWSKA G. Markers of pro-inflammatory and pro-thrombotic state in the diagnosis of metabolic syndrome. **Adv Med Sci**, v. 52, p. 246-50, 2007.

OKIFUJI A, DONALDSON GW, BARCK L, FINE PG. Relationship between fibromyalgia and obesity in pain, function, mood, and sleep. **J Pain**, v. 11, p. 1329-37, 2010.

OKUMUS M, GOKOGLU F, KOCAOGLU S, CECELI E, YORGANCIOGLU ZR. Muscle performance in patients with fibromyalgia. **Singapore Med J**, v. 47, n. 9, p. 752-6, 2006.

OKUMUS M, KOYBASI M, TUNCAY F, CECELI E, AYHAN F, YORGANCIOGLU R, *et al.* Fibromyalgia syndrome: is it related to vitamin D deficiency in premenopausal female patients? **Pain Manag Nurs**, v. 14, p. 156-63, 2013.

OLAMA SM, ELSAID TO, EL-ARMAN M. Serum leptin in Egyptian patients with fibromyalgia syndrome: relation to disease severity. **Int J Rheum Dis**. v. 16, n. 5, p. 583-589, 2013.

OLOVNIKOV AM. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. **J Theor Biol**, v. 41, p. 181-190, 1973.

ORTEGA FB; RUIZ JR; CASTILLO MJ; SJÖSTRÖM M. Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. **International Journal of Obesity**, v. 32, n. 1, p.1-11, 2008.

OSTHUS IB, SGURA A, BERARDINELLI F, ALSNES IV, BRONSTAD E, *et al.* Telomere length and long-term endurance exercise: does exercise training affect biological age? A pilot study. **PLoS One**, v. 7, p. 1-10, 2012.

OTT C, JACOBS K, HAUCKE E, SANTOS AN, GRUNE T, SIMM A. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. **Redox Biology**, v. 2, p. 411-29, 2014.

OZGOCMEN S, ARDICOGLU O. Lipid profile in patients with fibromyalgia and myofascial pain syndromes. **Yonsei Medical Journal**, v.41, n. 5, p. 541-545, 2000.

PANTON LB, KINGSLEY JD, TOOLE T, CRESS ME, ABOUD G, SIRITHIENTHAD P. *et al.* 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. 1479-88, 2006.

PARDINI R, MATSUDO S, ARAÚJO T, MATSUDO V, ANDRADE E, BRAGGION G, ANDRADE D, OLIVEIRA L, FIGUEIRA JR, RASO V. Validação do Questionário Internacional de Nível de Atividade Física (IPAQ - Versão 6): estudo piloto em adultos jovens brasileiros. **Rev Bras Ciên e Mov**, v.9, n.3, p. 45-51, 2001.

PARK DC, GUTCHESS AH. Aging, cognition, and culture: a neuroscientific perspective. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 26, n. 7, p. 859-67, 2002.

PARK DC, GLASS JM, MINEAR M, CROFFORD LJ. Cognitive function in fibromyalgia patients. **Arthritis and rheumatoid**, v. 44, p. 2125-33, 2001.

PASSARINO G, RANGO FR, MONTESANTO A. Human longevity: Genetics or Lifestyle? It takes two to tango. **Immunity & Ageing**, v. 13, p. 1-12, 2016.

PATEL R, MCINTOSH L, MCLAUGHLIN J, BROOKE S, NIMON V, SAPOLSKY R. **J. Neurochem**, v.82, p. 118–125, 2002.

PAVANELLO S, HOXHA M, DIONI L, BERTAZZI PA, SNENGI R, NALESSO A, FERRARA SD, MONTISCI M, BACCARELLI A. Shortened telomeres in individuals with abuse in alcohol consumption. **Int J Cancer**, v. 15, p. 983-92, 2011.

POLAK J, KLIMCAKOVA E, MORO C, *et al.* Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor in obese women. **Metabolism**, v.55, p. 1375-81, 2006.

POLLOCK ML; WILMORE JH. **Exercícios na Saúde e na Doença: Avaliação e Prescrição para Prevenção e Reabilitação**. 2. Rio de Janeiro: MEDSI, 1993.

PUSCEDDU I, FARRELL CJ, DI PIERRO AM, JANI E, HERRMANN W, HERRMANN M. The role of telomeres and vitamin D in cellular aging and age-related diseases. **Clin Chem Lab Med**, v. 53, n. 11, p. 1661-78, 2015.

PUTERMAN E, LIN J, BLACKBURN E, O'DONOVAN A, ADLER N, EPEL E: The power of exercise: buffering the effect of chronic stress on telomere length. **PLoS One**, v. 5, p. 1-11, 2010.

RAE DE, VIGNAUD A, BUTLER-BROWNE GS, THORNELL LE, SINCLAIR-SMITH C, *et al.* Skeletal muscle telomere length in healthy, experienced, endurance runners. **Eur J Appl Physiol**, v. 109, p. 323–330, 2010.

REN C, *et al.* Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biomarker of oxidative DNA damage induced by ambient pollution in the Normative Aging Study. **Occup Environ Med**, v. 68, n. 8, p. 562-9, 2011.

RESNICK SM, PHAM DL, KRAUT MA, ZONDERMAN AB, DAVATZIKOS C. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. **J Neurosci**, v. 23, p. 3295-3301, 2003.

REYES DEL PASO, G.A.; GARRIDO, S.; PULGAR, Á.; DUSCHEK, S. Autonomic cardiovascular control and responses to experimental pain stimulation in fibromyalgia syndrome. **Journal of Psychosomatic Research, Oxford**, v. 70, n.2, p. 125-134, 2012.

RICHARDS JB, VALDES AM, GARDNER JP, PAXIMADAS D, KIMURA M, NESSA A, LU X, SURDULESCU GL, SWAMINATHAN R, SPECTOR TD, AVIV A. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. **Am J Clin Nutr**, v. 86, n. 5, p. 1420-5, 2007.

RIKLI R, JONES C. Development and validation of a functional fitness test for community residing older adults. **J Aging Phys Act**. v. 7, n. 2, p. 129-61, 1999.

RIVA R, MORK PJ, WESTGAARD RH, LUNDBERG U. Comparison of the cortisol awakening response in women with shoulder and neck pain and women with fibromyalgia. **Psychoneuroendocrinology**, v. 37, p.299-306, 2012.

RIZZO MR, BARBIERI M, MARFELLA R, PAOLISSO G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition. **Diabetes Care**, v. 35, n. 10, p. 2076-82, 2012.

ROBERTSON RP, HARMON J, TRAN PO, TANAKA Y & TAKAHASHI H. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. **Diabetes**, v. 52, p. 581-587, 2003.

ROBINSON S; BLACK PN; PICOT J. Physical training for asthma. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2009.

RODRÍGUEZ-ANDREU J, IBÁÑEZ-BOSCH R, PORTERO-VÁZQUEZ A, MASRAMON X, REJAS J, GÁLVEZ R. Cognitive impairment in patients with

Fibromyalgia syndrome as assessed by the Mini-Mental State Examination. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 10, p. 1-5, 2009.

RODRIGUEZ-PINTÓ I, AGMON-LEVIN N, HOWARD A, SHOENFELD Y. Fibromyalgia and cytokines. **Immunol Lett**. v. 161, n. 2, p. 200-203, 2014.

RUIZ JR, SEGURA-JIMÉNEZ V, ORTEGA FB, ALVAREZ-GALLARDO IC, CAMILETTI-MOIRÓN D, APARICIO VA, CARBONELL-BAEZA A, FEMIA P, MUNGUÍA-IZQUIERDO D, DELGADO-FERNÁNDEZ M. Objectively measured sedentary time and physical activity in women with fibromyalgia: a cross-sectional study. **BMJ Open**, v. 20, n. 3, p. 6-10, 2013.

RUS A, MOLINA F, GASSÓ M, CAMACHO MV, PEINADO MÁ, DEL MORAL ML. Nitric Oxide, Inflammation, Lipid Profile, and Cortisol in Normal- and Overweight Women With Fibromyalgia. **Biol Res Nurs**, v. 18, n. 2, p. 138-46, 2016.

RÜSTER M, FRANKE S, SPÄTH M, PONGRATZ DE, STEIN G & HEIN GE. Detection of elevated N epsilon-carboxymethyllysine levels in muscular tissue and in serum of patients with fibromyalgia. **Scand J Rheumatol**, v. 34, p. 460-463, 2005.

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.

SAHIN E, COLLA S, LIESA M, MOSLEHI J, MÜLLER FL *et al*. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise. **Nature**, v. 470, p. 359-65, 2011.

SAHIN E, DEPINHO RA. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. **Nature**, v. 464, p. 520-28, 2010.

SARZI-PUTTINI P, BUSKILA D, CARRABBA M, DORIA A, ATZENI F. Treatment strategy in fibromyalgia syndrome: where are we now? **Semin Arthritis Rheum**. v. 37, n. 6, p. 353-365, 2008.

SCHUCH NJ; GARCIA VC. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 53, p.1-7, 2009.

SEGURA-JIMENEZ, V., ALVAREZ-GALLARDO, I. C., CARBONELL-BAEZA, A., APARICIO, V. A., ORTEGA, F. B., CASIMIRO, A. J., & DELGADO- FERNANDEZ, M. Fibromyalgia has a larger impact on physical health than on psychological health, yet both are markedly affected: The Al-Andalus project. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 44, n. 5, p. 563–570, 2015.

SEGURA-JIMÉNEZ V, CASTRO-PIÑERO J, SORIANO-MALDONADO A, ÁLVAREZGALLARDO IC, ESTÉVEZ-LÓPEZ F, DELGADO-FERNÁNDEZ M, CARBONELL-BAEZA A. The Al-Ándalus project. The association of total and central body fat with pain, fatigue and the impact of fibromyalgia in women; role of physical fitness. **Eur J Pain**. v. 20, n. 5, p. 811-821, 2016.

SHALEV I. Early life stress and telomere length: Investigating the connection and possible mechanisms: A critical survey of the evidence base, research methodology and basic biology. **Bioessays**, v. 34, p. 943-52, 2012.

SHAMMAS, M. A. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 14, n. 1, p. 28-34, 2011.

SHIN YA, LEE JH, SONG W, JUN TW. Exercise training improves the antioxidant enzyme activity with no changes of telomere length. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 129, p. 254–260, 2008.

SIMÕES HG, *et al.* Longer Telomere Length in Elite Master Sprinters: Relationship to Performance and Body Composition. **International Journal of Sports Medicine**, v. 38, p. 1-6, 2017.

SIMON NM, SMOLLER JW, MCNAMARA KL *et al.* Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging. **Biol Psychiatry**, v. 60, n. 5, p. 432–435, 2006.

SIMPSON RJ, COSGROVE C, CHEE MM, *et al.* Senescent phenotypes and telomere lengths of peripheral blood T-cells mobilized by acute exercise in humans. **Exerc Immunol Rev**, v. 16, p. 40-55, 2010.

SIMPSON KA; SINGH MA. Effects of exercise on adiponectin: a systematic review. **Obesity (Silver Spring)**, v. 16, n. 2, p. 241-56, 2008.

SOARES JP, MOTA MP, DUARTE JA, COLLINS A, GAIVÃO I. Age-related increases in human lymphocyte DNA damage: is there a role of aerobic fitness. **Cell Biochem Funct**, v. 31, p. 743-48, 2013.

SOARES-MIRANDA L, IMAMURA F, SISCOVICK D, JENNY NS, FITZPATRICK AL, MOZAFFARIAN D. Physical activity, physical fitness, and leukocyte telomere length: the Cardiovascular Health Study. **Med Sci Sports Exerc**, v. 47, n. 12, p. 2525-34, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension] [Portuguese]. **Arq Bras Cardiol**, v. 95, p. 1-51, 2010.

SONG Z, VON FIGURA G, LIU Y, *et al.* Lifestyle impacts on the aging-associated expression of biomarkers of DNA damage and telomere dysfunction in human blood. **Aging Cell**, p. 607-15, 2010.

SORIANO-MALDONADO A, ORTEGA FB, MUNGUÍA-IZQUIERDO D. Association of cardiorespiratory fitness with pressure pain sensitivity and clinical pain in women with fibromyalgia. **Rheumatol Int**, v. 35, p. 899-904, 2014.

SORIANO-MALDONADO A, RUIZ JR, APARICIO VA, ESTÉVEZ-LÓPEZ F, SEGURAJIMÉNEZ V, ÁLVAREZ-GALLARDO IC, CARBONELL-BAEZA A,

DELGADO-FERNÁNDEZ M, ORTEGA FB. Association of physical fitness with pain in women with fibromyalgia: The alÁndalus Project. **Arthritis Care Res (Hoboken)**. v. 67, n. 11, p. 1561-1570, 2015.

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.

STAUD R. Biology and therapy of fibromyalgia: pain in fibromyalgia syndrome. **Arthritis Res Ther**, v. 8, n. 3, p. 208-15, 2006.

STEWART, S. A.; WEINBERG, R. A. Telomeres: cancer to human aging. **Annu Rev Cell Dev Biol**, v. 22, p. 531-57, 2006.

STOLAR M. Glycemic control and complications in type 2 diabetes mellitus. **Am J Med**, v. 123, p. 3-11, 2010.

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.

STRINE, W. *et al.* Health-related quality of life and health risk behaviors among smokers. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 28, p. 182-187, 2005.

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.

SZOSTAK, J. W.; BLACKBURN, E. H. Cloning yeast telomeres on linear plasmid vectors. **Cell**, v. 29, n. 1, p. 245-55, 1982.

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. **Rheumatol Int**, v. 28, n. 9, p. 859-65, 2008.

TANDETER H, GRYNBAUM M, ZUILI I, SHANY S, SHVARTZMAN P. Serum 25-OH vitamin D levels in patients with fibromyalgia. **Israel Med. Assoc J**, v. 11, p. 339-42, 2009.

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.

TYRKA AR, PRICE LH, KAO HT, PORTON B, MARSELLA SA, CARPENTER LL. Childhood maltreatment and telomere shortening: Preliminary support for an effect of early stress on cellular aging. **Biol Psychiatry**, v. 67, p.531-534, 2010.

TZANETAKOUA IP, KATSILAMBROSA NL, BENETOSB A, MIKHAILIDIS DP, PERREA DN. "Is obesity linked to aging?" Adipose tissue and the role of telomeres. **Ageing Research Reviews**, v. 11, p. 220-9, 2012.

UÇEYLER N, HÄUSER W, SOMMER C. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. **BMC Musculoskeletal Disord**, v. 12, n. 245, 2011.

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 RD. Fibromyalgia and obesity: the hidden link. **Rheumatol Int**, v. 31, p.1403-1408, 2011

VALDES AM, ANDREW T, GARDNER JP, *et al*. Increased body mass and cigarette smoking are associated with short telomeres in women. **Lancet**, v. 366, p. 662-4, 2005.

VALIM V, OLIVEIRA LM, SUDA AL, SILVA LE, FARO M, NETO TL, FELDMAN D, NATOUR J. Peak oxygen uptake and ventilatory anaerobic threshold in fibromyalgia. **J Rheumatol**, v. 29, n. 2, p. 353-57, 2002.

VALKEINEN H, ALÉN M, HÄKKINEN A, HANNONEN P, KUKKONEN-HARJULA K, HÄKKINEN K. Effects of concurrent strength and endurance training on physical fitness and symptoms in postmenopausal women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. **Arch Phys Med Rehabil**, v. 89, n. 9, p. 1660-1666, 2008.

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.

VERDEJO-GARCÍA A, LÓPEZ-TORRECILLAS F, CALANDRE EP, DELGADO-RODRÍGUEZ A, BECHARA A. Executive function and decision-making in women with fibromyalgia. **Arch Clin Neuropsychol**, v. 24, n. 1, p. 133-22, 2009.

VERHOEVEN JE, VAN OPPEN P, PUTERMAN E, ELZINGA B AND PENNINX BW. The association of early and recent psychosocial life stress with leukocyte telomere length. **Psychosom Med**, v. 77, p. 882-91, 2015.

VINCENT A, *et al.* Decreased physical activity attributable to higher body mass index influences fibromyalgia symptoms. **PMR**, v. 6, n. 9, p. 802-7, 2014.

WALKER EA, KEEGAN D, GARDNER G, SULLIVAN M, BERNSTEIN D, KATON WJ. Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: II. Sexual, physical, and emotional abuse and neglect. **Psychosomatic Medicine**, v. 59, p. 572-77, 1997.

WALTERS MR. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. **Endocr Rev**, v. 13, n. 4, p. 719-64, 1992.

WALLACE DJ, LINKER-ISRAELI M, HALLEGUA D, SILVERMAN S, SILVER D, WEISMAN MH. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. **Rheumatology (Oxford)**, v. 40, n. 7, p. 743-749, 2001.

WANG, F. *et al.* Robust measurement of telomere length in single cells. **Proc Natl Acad Sci**, v. 110, n. 21, p. 1906-12, 2013.

WATSON NF, BUCHWALD D, GOLDBERG J, NOONAN C, ELLENBOGEN RG. Neurologic signs and symptoms in fibromyalgia. **Arthritis Rheum**, 2009, 60(9): 2839-44.

WATSON, J. D. Origin of concatemeric T7 DNA. **Nat New Biol**, v. 239, n. 94, p. 197-201, 1972.

WEIGENT DA, BRADLEY LA, BLALOCK JE, ALARCON GA. Current Concepts in the pathophysiology of abnormal pain perception in fibromyalgia. **Am J Med Sci**, v. 315, n.6, p. 405-12, 1998.

WELLS, K.F.; DILLON, E.K. The sit and reach: a test of back and leg flexibility. **Research Quarterly for Exercise and Sport, Washington**, v. 23, p. 115-118, 1952.

WENTZENSEN IM, MIRABELLO L, PFEIFFER RM, SAVAGE SA. The association of telomere length and cancer: a meta-analysis. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 20, n. 6, 1238-50, 2011.

WERNER C, FURSTER T, WIDMANN T, *et al.* Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall. **Circulation**, v. 120, p. 2438-47, 2009.

WERNER C, HANHOUN M, WIDMANN T, *et al.* Effects of physical exercise on myocardial telomere-regulating proteins, survival pathways, and apoptosis. **J Am Coll Cardiol**, v. 52, p. 470-82, 2008.

WOLFE F, CLAUW DJ, FITZCHARLES MA, GOLDENBERG DL, KATZ RS, MEASE P, RUSSELL AS, RUSSELL IJ, WINFIELD JB, YUNUS MB. The American College of

Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. **Arthritis Care Res** (Hoboken), 62: 600-10, 2010.

WILLEIT P, WILLEIT J, MAYR A, WEGER S, OBERHOLLENZER F, *et al.* Telomere length and risk of incident cancer and cancer mortality. **JAMA**, v. 304, p. 69–75, 2010.

WILLIAMS DM, BUXTON JL, KANTOMAA MT, TAMMELIN TH, BLAKEMORE AIF, JÄRVELIN MR. Associations of leukocyte telomere length with aerobic and muscular fitness in Young adults. **Am J Epidemiol**, v. 185, n. 7, p. 529-37, 2017.

WOLFE F, SMYTHE HA, YUNUS MB, BENNET RM, BOMBARDIER C, GOLDENBERG DL, TUGWELL P, CAMPBELL SM, ABELES M, CLARK P, FAM A G, FARBER SJ, FIECHTNER JJ, FRANKLIN CM, GATTER RA, HAMATY D, LESSARD J, LICHTBROUN AS, MASI AT, MACCAIN GA, REYNOLDS WJ, ROMANO TJ, RUSSELL IJ, SHEON, RP. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. **Arthritis & Rheumatism**, v. 33, n. 2, p. 160-172, 1990.

WOLFE F, CLAUW DJ, FITZCHARLES MA, GOLDENBERG DL, KATZ RS, MEASE P, *et al.* The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. **Arthritis Care Res**, v. 62, n. 5, p. 600-10, 2010.

WOLFE, F., HASSETT, A.L., WALITT, B., MICHAUD, K. Mortality in fibromyalgia: A study of 8,186 patients over thirtyfive years. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 63, p. 94-101, 2011

WOLFE F, CLAUW DJ, FITZCHARLES MA, GOLDENBERG DL, HÄUSER W, KATZ RL, MEASE PJ, RUSSELL AS, RUSSELL IJ, WALITT B. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. **Semin Arthritis Rheum**. v. 46, n. 3, p. 319-329, 2016.

WOLKOWITZ OM, MELLON SH, EPEL ES, *et al.* Leukocyte telomere length in major depression: correlations with chronicity, inflammation and oxidative stress—preliminary findings. **PLoS One**, v. 6, p. 1-12, 2011.

XIAO Y, HAYNES WL, MICHALEK JE, RUSSELL IJ. Elevated serum high-sensitivity Creactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate. **Rheumatol Int**. v. 33, n. 5, p. 1259-1264, 2013.

YANG Z, HUANG X, JIANG H, ZHANG Y, LIU H, QIN C, *et al.* Short telomeres and prognosis of hypertension in a Chinese population. **Hypertension**, v. 53, p. 590-1, 2009.

YANMAZ MN, 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.

- YKI-JÄRVINEN H. Glucose toxicity. **Endocr Rev**, v. 13, p. 415-441, 1992.
- ZAHA A, FERREIRA, HB, PASSAGLIA LMP. (Org.). **Biologia molecular básica**. 5. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2014
- ZAKIAN VA. Telomeres: the beginnings and ends of eukaryotic chromosomes. **Exp Cell Res**, v. 318, n. 12, p. 1456-60, 2012.
- ZANNOLLI R, MOHN A, BUONI S, PIETROBELLI A, MESSINA M, CHIARELLI F, MIRACCO C. Telomere length and obesity. **Acta Paediatr**, v. 97, p. 952–954, 2008.
- ZHANG, X. *et al.* Environmental and occupational exposure to chemicals and telomere length in human studies. **Postgrad Med J**, v. 89, n. 1058, p. 722-8, 2013.
- ZHANG *et al.*, 2016
- ZHANG Y, ZHANG L, TANG X, BHARDWAJ SR, JI J, RONG YS. MTV an ssDNA Protecting Complex Essential for Transposon-Based Telomere Maintenance in *Drosophila*. **PLoS Genet**, v. 12, n. 11, p. 1-14, 2016.
- Zhao Z, Pan X, Liu L, Liu N. Telomere length maintenance, shortening, and lengthening. **J Cell Physiol**, v. 229, n. 10, p. 1323-9, 2014.
- YULING ZHOU, BRETT D. HAMBLY, CRAIG S. MCLACHLAN. FTO associations with obesity and telomere length. **Journal of Biomedical Science**, v. 24, p. 1-7, 2017.

## APÊNDICES

APÊNDICE 1.....	131
APÊNDICE 2.....	134
APÊNDICE 3.....	137
APÊNDICE 4.....	139
APÊNDICE 5.....	140

## APÊNDICE 1

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**TÍTULO DO PROJETO:** EFEITOS DE EXERCÍCIOS FÍSICOS PROGRAMADOS SOBRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS, METABÓLICOS E SONO EM MULHERES COM FIBROMIALGIA

**INVESTIGADORES:** Prof. Ddo. Diogo Homann, Profª Dda. Ana Claudia Kapp Titski

**LOCAL DE PESQUISA:** Departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná.

**Endereço:** Rua Coração de Maria, 92. Jardim Botânico. **Telefone:** (41) 3360-4326 (NQV).

---

Você está sendo convidado (a) para participar de uma pesquisa. Este termo de consentimento livre e esclarecido tem informações para ajudá-lo a decidir se irá participar deste estudo. Leve o tempo que necessitar, leia este termo cuidadosamente, e se tiver qualquer dúvida, pergunte ao pesquisador ou à equipe envolvida na pesquisa.

#### **OBJETIVO DA PESQUISA:**

O objetivo desta pesquisa é investigar a influência de diferentes tipos de exercícios físicos sobre o sono e metabolismo de mulheres com fibromialgia.

#### **POR QUÊ?**

A fibromialgia é caracterizada por dores crônicas (mais de três meses consecutivos) e generalizadas na musculatura esquelética que podem interferir na qualidade do sono. O excesso de peso, característico desta síndrome, é um fator agravante da péssima qualidade do sono e implica algumas alterações metabólicas comprometendo a condição clínica destes pacientes. Os exercícios físicos são uma forma de tratamento não-farmacológico, importante no controle da doença.

#### **QUEM NÃO PODE PARTICIPAR NESTE MOMENTO:**

- Homens.
- Mulheres acima de 50 anos.
- Mulheres sem o diagnóstico de Fibromialgia pelo ambulatório de Reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR.
- Quem não assinar este termo de consentimento.
- Apresentar índice de massa corporal  $\geq 40$  Kg/m<sup>2</sup>.
- Apresentar distúrbios da tireóide não controlados.
- Apresentar doenças coronárias, pulmonares, neurológicas ou reumáticas não tratadas.
- Apresentar qualquer tipo de lesão ou alteração osteomuscular (ex.: hérnia discal, alterações na articulação do joelho) que limite na realização de atividades físicas.

#### **AVALIAÇÕES QUE SERÃO REALIZADAS:**

Se você participar deste experimento, será avaliado quanto as suas condições clínicas, através de uma entrevista que busca lembrar todos os fatos que se relacionam com a sua doença.

Serão medidos o peso, altura, cintura abdominal além da realização de dosagens bioquímicas (perfil glicêmico, lipídico e inflamatório). Serão aplicados também questionários para investigar questões relacionadas ao sono, a sua qualidade vida, capacidade funcional, fatores psicológico-cognitivos e nível de atividade física. As pacientes que aceitarem participar também deverão usar um acelerômetro de pulso e um acelerômetro de cintura durante uma semana para avaliar alguns parâmetros relacionados ao sono e ao nível de atividade física, respectivamente. Em um primeiro momento serão realizadas avaliações para composição do grupo controle, e posteriormente, quem tiver interesse será convidado a refazer as avaliações e participar de grupos de exercícios (aeróbicos e resistidos).

### **BENEFÍCIOS COM A PESQUISA:**

Os resultados dessa pesquisa trarão benefício direto à sua saúde, pois será avaliado se diferentes tipos de exercícios físicos influenciam de formas distintas a condição clínica, física e metabólica dos pacientes que sofrem de fibromialgia.

### **PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:**

- Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar no estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.
- Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo. Todas as despesas necessárias para realização da pesquisa (exames, avaliações, etc.) são de responsabilidade dos pesquisadores.
- Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

### **OS DADOS SÃO MANTIDOS DE FORMA CONFIDENCIAL:**

Os Investigadores responsáveis pelo estudo e toda a equipe irão coletar as suas informações. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, a sua identidade não será revelada em qualquer circunstância. Você tem direito de acesso aos dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com os pesquisadores do estudo.

### **DÚVIDAS:**

Se você tiver alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do avaliado, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar os Investigadores do estudo (**Diogo Homann (41) 9947-1344 ou (41) 3360-4326 – diogomann@hotmail.com**). Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: (41) 3360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

### **CONSENTIMENTO:**

Eu li e discuti com os investigadores responsáveis pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas e eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

_____	_____	____/____/____
NOME DO PACIENTE	ASSINATURA	DATA
_____	_____	____/____/____
NOME DO INVESTIGADOR (Pessoa que tomou o TCLE)	ASSINATURA	DATA

## APÊNDICE 2

### RESULTADO PARA AS PACIENTES



*Ministério da Educação*  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

*Setor de Ciências Biológicas*

Departamento de Educação Física

### PROJETO DE FIBROMIALGIA E EXERCÍCIOS FÍSICOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO FÍSICA

### *RESULTADOS DA AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA*

Nome:XXXXXX

Data de nascimento: 01/05/1964

Idade: 52 anos

Variável	Resultado	Classificação
Peso	60,5	
Estatura	1,505	
IMC	26,71	Excesso de peso
Circunferência abdominal	83	Elevado
Pressão Arterial Sistólica	155	Adequado
Pressão Arterial Diastólica	111	
Frequência Cardíaca de Repouso	64	

Em sua avaliação antropométrica pode-se observar que o seu índice de massa corporal e circunferência abdominal estão elevados. Para alterar esses valores é recomendável que você pratique exercícios aeróbios, como caminhada, com duração mínima de 30 minutos por dia e com uma frequência aproximada de 6 dias na semana

### **RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DA BIOIMPEDÂNCIA**

Mais importante do que olharmos a nossa classificação do índice de massa corporal (IMC) é olharmos para o nosso percentual de gordura. É através dele que conseguimos perceber com exatidão o quanto estamos ou não acima do peso ideal.

Percentual de gordura	41,8
Massa gorda (kg)	25,28
Massa magra (kg)	35,21
Percentual de massa magra	58,2
TMB	1263

Em sua avaliação, podemos perceber que dos seus 60,5 kg, 25,28 kg são de gordura e 35,21 kg são de massa magra (músculos, ossos e vísceras). O seu percentual de gordura está elevado! É importante saber que para diminuir o risco de desenvolvimento de outras doenças o nosso percentual de gordura deve estar com um valor adequado, para isso é necessário a prática de exercícios físicos sistemáticos, ou seja, com uma frequência mínima de três vezes semanais. Na tabela abaixo estão os valores de classificação do percentual de gordura:

Classificação	Gordura Corporal (%)	
	Homens	Mulheres
Risco de doenças e desordens associadas à desnutrição	≤ 5	≤ 8
Abaixo da média	6 – 14	9 – 22
Média	15	23
Acima da média		24 – 31
Risco de doenças associadas à obesidade	≥ 25	≥ 32

Fonte: LOHMAN, TG. *Advances in Body Composition Assessment*. Champaign: Human Kinetics, 1992. 150p (Current Issues in Exercise Science. Monograph n. 3).

Muito obrigada pela participação!

Um grande abraço,

Ana Claudia Kapp Titski

Diogo Homaan

## APÊNDICE 3



Departamento de Educação Física  
NQV – 3360-4326  
Diogo – 9947-1344  
diogomann@hotmail.com

# Diário



# De Atividades Físicas

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Dia da Semana: \_\_\_\_\_

**Diário da atividade física**

**1** Quantas vezes no dia de hoje você realizou atividade física como meio de transporte que tenha durado no mínimo 10 minutos?

Nº de vezes \_\_\_\_\_ Tempo total \_\_\_\_\_

**2** Você realizou alguma atividade física hoje como forma de lazer e/ou recreação?

Nº de vezes \_\_\_\_\_ Tempo total \_\_\_\_\_  
Que tipo de atividade foi esta? \_\_\_\_\_

**3** Você realizou atividades domésticas hoje?

Tempo Total \_\_\_\_\_  
(considere atividades que duraram mais de 10 minutos...  
estas devem ser todas somadas ao final)

**4** Você tirou seu Cinto hoje? (Hora aproximada)

Tirou: \_\_\_\_\_ Colocou: \_\_\_\_\_

Tirou: \_\_\_\_\_ Colocou: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Dia da Semana: \_\_\_\_\_

**Diário da atividade física**

**1** Quantas vezes no dia de hoje você realizou atividade física como meio de transporte que tenha durado no mínimo 10 minutos?

Nº de vezes \_\_\_\_\_ Tempo total \_\_\_\_\_

**2** Você realizou alguma atividade física hoje como forma de lazer e/ou recreação?

Nº de vezes \_\_\_\_\_ Tempo total \_\_\_\_\_  
Que tipo de atividade foi esta? \_\_\_\_\_

**3** Você realizou atividades domésticas hoje?

Tempo Total \_\_\_\_\_  
(considere atividades que duraram mais de 10 minutos...  
estas devem ser todas somadas ao final)

**4** Você tirou seu Cinto hoje? (Hora aproximada)

Tirou: \_\_\_\_\_ Colocou: \_\_\_\_\_

Tirou: \_\_\_\_\_ Colocou: \_\_\_\_\_

**APÊNDICE 4**  
**AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA**

---

Nome: \_\_\_\_\_

**Peso:** \_\_\_\_\_ kg      **Estatura:** \_\_\_\_\_ cm      **IMC:** \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

**Circunferência Abdominal :** \_\_\_\_\_ cm

**PAS:** \_\_\_\_\_ mm Hg      **PAD:** \_\_\_\_\_ mmHg      **FCRep:** \_\_\_\_\_ bpm

**Ingere medicamentos para hipertensão:** [SIM] [NÃO] Qual? \_\_\_\_\_

**COMPOSIÇÃO CORPORAL**

% G = \_\_\_\_\_

Peso de Gordura Corporal (kg) = \_\_\_\_\_

Taxa Metabólica Basal (Kcal) = \_\_\_\_\_

Bio-Impedância (R) = \_\_\_\_\_

% MM = \_\_\_\_\_

Peso de Massa Magra (kg) = \_\_\_\_\_

% Água Corpórea = \_\_\_\_\_

Quantidade de Água em litros (L) = \_\_\_\_\_

## APÊNDICE 5

### Avaliação do Desempenho Físico

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_/\_\_/\_\_

Avaliação da intensidade da dor (Início do Teste) \_\_\_\_\_

TESTE	RESULTADOS
<b>Sentar e alcançar (Wells)</b> (3x - 30')	_____/_____/_____ Centímetros
<b>Alcançar as costas (MMSS)</b> (3x - 30')	_____/_____ Braço Direito - Cima      Braço Esquerdo - Cima Centímetros
<b>Sentar e alcançar (Cadeira)</b> (3x - 30')	_____/_____ P Esquerda      P Direita Centímetros
<b>Flexão de Antebraço em 30 Seg</b> (3x - 30')	_____/_____ (E) Kgf      (D) Kgf
<b>Foot up and Go (contornar o cone)</b> (3X - 30')	_____/_____/_____ Segundos
<b>Levantar e Sentar na cadeira em 30 Seg</b> segundos (3X - 2min)	_____/_____/_____ Movimentos completos

Avaliação da intensidade da dor (antes do TC6) \_\_\_\_\_

### Teste de Caminhada de 6 Minutos

Distância Percorrida: \_\_\_\_\_

Avaliação da intensidade da dor (após o TC6) \_\_\_\_\_

**ANEXOS**

ANEXO 1.....	142
ANEXO 2.....	143
ANEXO 3.....	144
ANEXO 4.....	148
ANEXO 5.....	149
ANEXO 6.....	150
ANEXO 7.....	151
ANEXO 8.....	152

## ANEXO 1 COMITÊ DE ÉTICA

UFPR - SETOR DE CIÊNCIAS  
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PARANÁ -



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFEITOS DOS EXERCÍCIOS AERÓBICOS E RESISTIDOS SOBRE O SONO, MARCADORES INFLAMATÓRIOS E DO ENVELHECIMENTO EM MULHERES COM FIBROMIALGIA.

**Pesquisador:** Neiva Leite

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 66674817.7.0000.0102

**Instituição Proponente:** Programa de Pós-Graduação em Educação Física

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.148.731

#### **Apresentação do Projeto:**

Trata-se do projeto de pesquisa intitulado EFEITOS DE EXERCÍCIOS AERÓBICOS E RESISTIDOS SOBRE O SONO, MARCADORES INFLAMATÓRIOS E DO ENVELHECIMENTO EM MULHERES COM FIBROMIALGIA, sob a responsabilidade da Profa. Neiva Leite, na condição de orientadora do doutorando Diogo Homann, vinculado ao Programa de Pós-graduação em Educação Física do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná. O projeto tem ainda a participação das pesquisadoras Ana Claudia Kapp Titski e Karim Kurzawa Zwiener como integrantes da equipe de pesquisa.

Este projeto foi apreciado em reuniões anteriores deste Comitê, conforme consta nos Pareceres Consubstanciados nº 2.033.621 e 2.080.249 CEP-UFPR, nos quais foram apontadas a necessidade de alguns ajustes, objeto de análise neste parecer.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Conforme consta no projeto de pesquisa apresentado, "o objetivo deste estudo será avaliar os efeitos de uma abordagem terapêutica com exercícios físicos programados (aeróbicos e resistidos, combinados) sobre indicadores relacionados às características de sono, marcadores envolvidos em processos inflamatórios que manifestam risco aumentado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e sobre variáveis envolvidas em um possível envelhecimento precoce de mulheres

<b>Endereço:</b> Rua Padre Camargo, 285 - Tâneas		<b>CEP:</b> 80.080-240
<b>Bairro:</b> Alto da Glória		
<b>UF:</b> PR	<b>Município:</b> CURITIBA	
<b>Telefone:</b> (41)3360-7250		<b>E-mail:</b> cometica.saude@ufpr.br

**ANEXO 2**  
**CARACTERÍSTICAS GERAIS**

---

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Data Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Contatos (Fone): \_\_\_\_\_

e-mail: \_\_\_\_\_ Skype: \_\_\_\_\_ Facebook: \_\_\_\_\_

Você sofre de dores crônicas? [SIM] [NÃO] \_\_\_\_\_

Você tem algum distúrbio metabólico?

**Hipotireoidismo** [SIM] [NÃO]      **Diabetes** [SIM] [NÃO]

**Hipertensão** [SIM] [NÃO]      **Dislipidemias** [SIM] [NÃO]

Você tem algum outro problema reumatológico? [SIM] [NÃO] \_\_\_\_\_

Você tem algum problema cardíaco? [SIM] [NÃO] \_\_\_\_\_

Você tem algum distúrbio pulmonar ou relacionado ao sono (apnéia)? [SIM] [NÃO] \_\_\_

Você fuma? [SIM] [NÃO] \_\_\_\_\_

Você tem algum problema osteomuscular ou postural grave? [SIM] [NÃO] \_\_\_\_\_

Você tem algum problema de fraturas ou já realizou alguma cirurgia? [SIM] [NÃO]

Tipo e quando? \_\_\_\_\_

OBRIGADO PELA COLABORAÇÃO!

## ANEXO 3



## QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA.

nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: F ( ) M ( ) Você trabalha de forma remunerada: ( ) Sim ( ) Não.  
 Quantas horas você trabalha por dia: \_\_\_\_\_ Quantos anos completos você estudou: \_\_\_\_\_  
 De forma geral sua saúde está: ( ) Excelente ( ) Muito boa ( ) Boa ( ) Regular ( ) Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. 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. **NAO** 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**:

- 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**

- 1c. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu trabalho** ?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

- 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**

- 1e. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades moderadas **como parte do seu trabalho**?

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.

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.

2a. O quanto você andou na última semana de carro, ônibus, metrô ou trem?

\_\_\_\_\_ dias por SEMANA ( ) nenhum - Vá para questão 2c

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.

2c. Em quantos dias da última semana você andou de bicicleta por pelo 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.

2d. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala POR DIA para ir de um lugar para outro?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

2e. Em quantos dias da última semana você caminhou por pelo 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.

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.

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.

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

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.

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

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.

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.

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

4b. Nos dias em que você caminha no seu tempo livre, quanto tempo no total você gasta POR DIA?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

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.

4d. Nos dias em que você faz estas atividades moderadas no seu tempo livre quanto tempo no total você gasta POR DIA?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

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.

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 sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

5a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

## ANEXO 4

## MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

(Folstein, Folstein &amp; McHugh, 1.975)

Paciente: \_\_\_\_\_

Data da Avaliação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Avaliador: \_\_\_\_\_

**ORIENTAÇÃO**

- Dia da semana (1 ponto) ..... ( )
- Dia do mês (1 ponto) ..... ( )
- Mês (1 ponto) ..... ( )
- Ano (1 ponto) ..... ( )
- Hora aproximada (1 ponto) ..... ( )
- Local específico (apartamento ou setor) (1 ponto) ..... ( )
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto) ..... ( )
- Bairro ou rua próxima (1 ponto) ..... ( )
- Cidade (1 ponto) ..... ( )
- Estado (1 ponto) ..... ( )

**MEMÓRIA IMEDIATA**

- Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta ..... ( )
- Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

**ATENÇÃO E CÁLCULO**

- (100 - 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto) ..... ( )
- (alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)

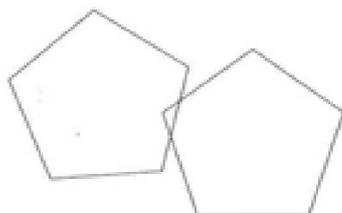
**EVOCAÇÃO**

- Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra) ..... ( )

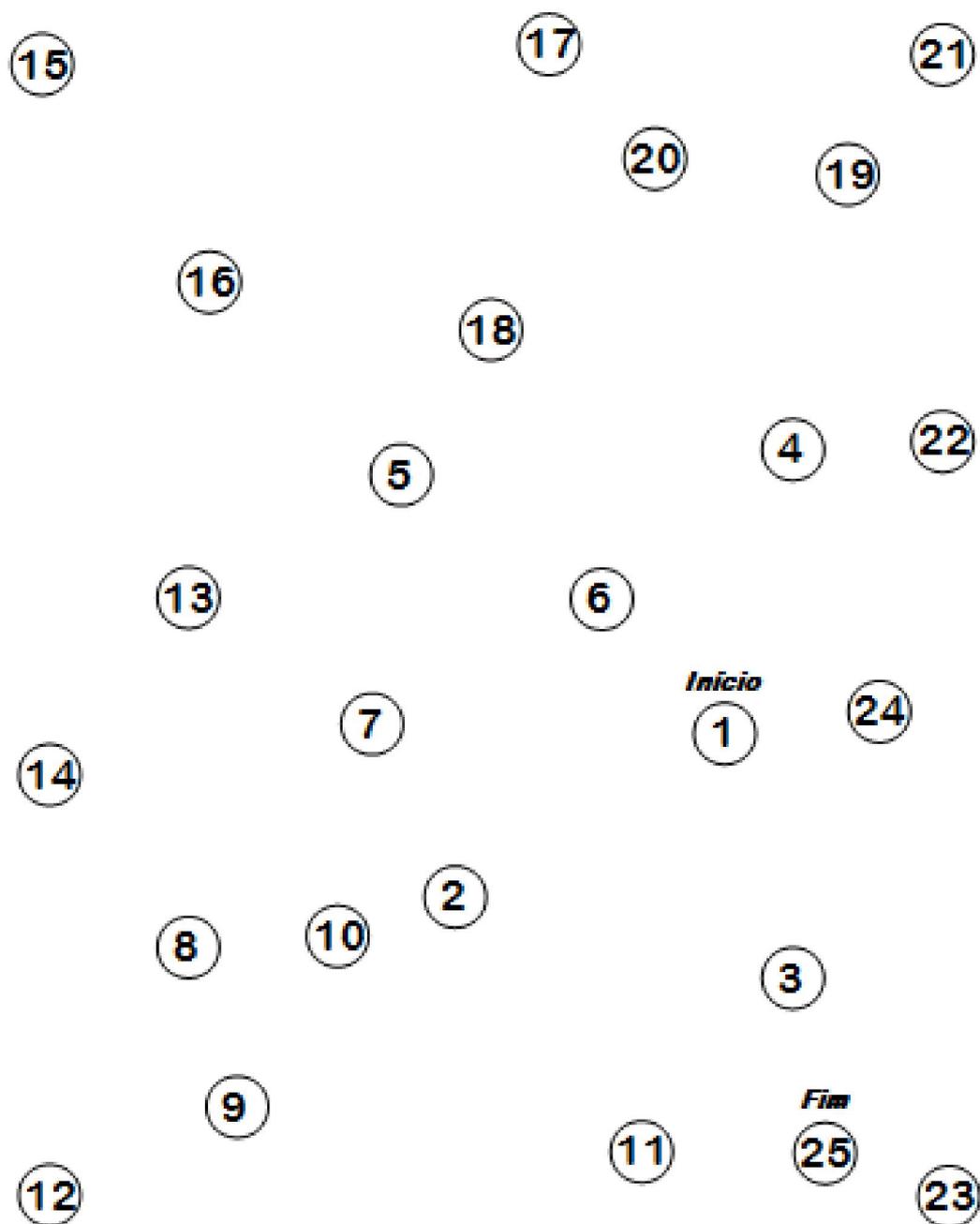
**LINGUAGEM**

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos) ..... ( )
- Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto) ..... ( )
- Comando: "pegue este papel com a mão direita dobre ao meio e coloque no chão" (3 pts) ..... ( )
- Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto) ..... ( )
- Escrever uma frase (1 ponto) ..... ( )
- Copiar um desenho (1 ponto) ..... ( )

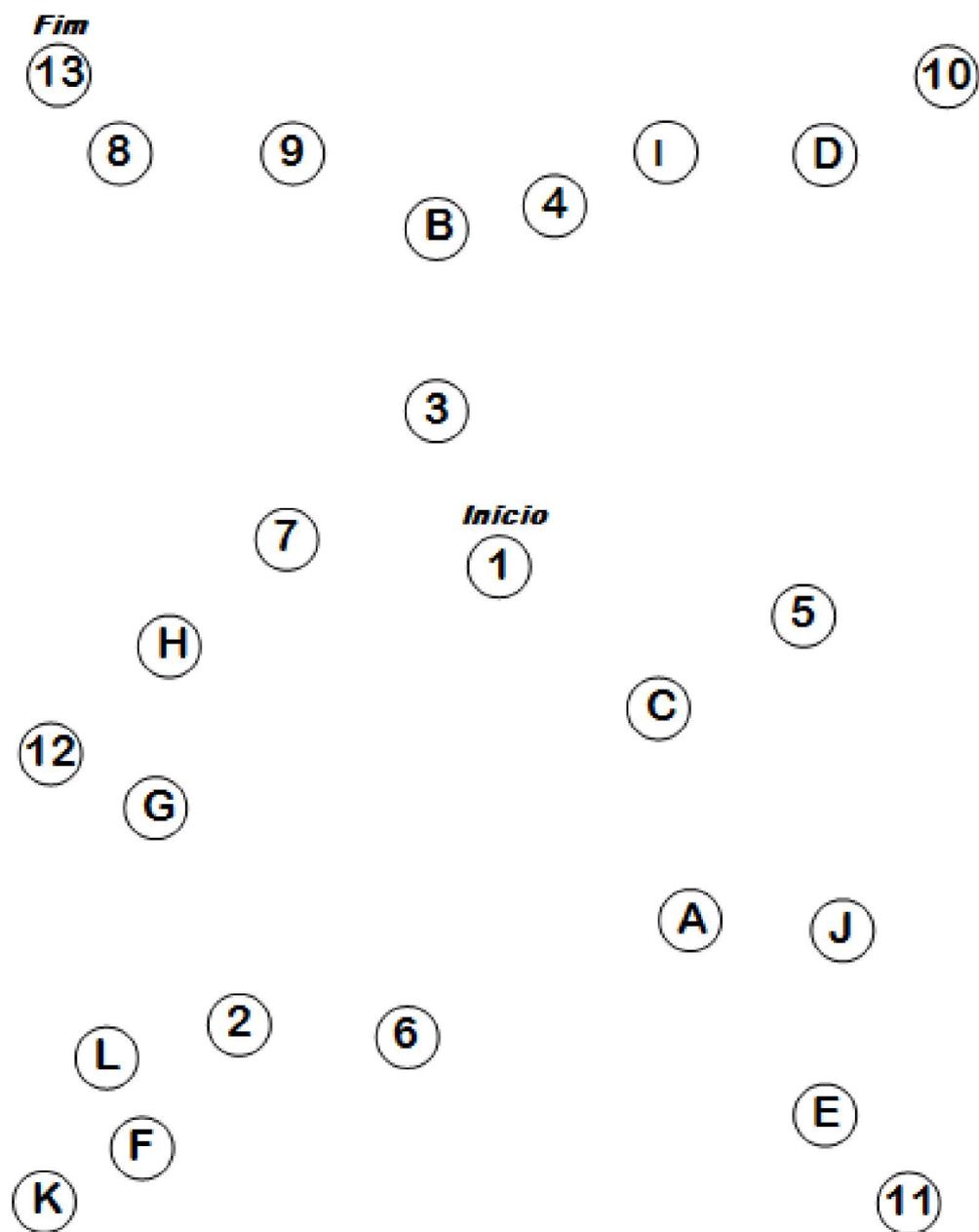
SCORE: (\_\_\_\_/30)



## ANEXO 5



## ANEXO 6



## ANEXO 7

## INVENTARIO DE ANSIEDADE BECK - BAI

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
 Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a última semana, incluindo hoje, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável mas pude suportar	Gravemente Difícilmente pude
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensação de calor				
3. Tremores nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo que aconteça o pior				
6. Atordoado ou tonto				
7. Palpitação ou aceleração do coração				
8. Sem equilíbrio				
9. Aterrontado				
10. Nervoso				
11. Sensação de sufocação				
12. Tremores nas mãos				
13. Trêmulo				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen				
19. Sensação de desmaio				
20. Rosto afogueado				
21. Suor (não devido ao calor)				

## ANEXO 8

### Inventário de Depressão de Beck

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Estado Civil: \_\_\_\_\_  
 Profissão: \_\_\_\_\_ Escolaridade: \_\_\_\_\_ Data de aplicação: \_\_\_\_\_  
 Pontuação: \_\_\_\_\_

### Instruções

Neste questionário existem grupos de afirmações. Por favor leia cuidadosamente cada uma delas. A seguir selecione a afirmação, em cada grupo, que melhor descreve como se sentiu NA SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE. Desenhe um círculo em torno do número ao lado da afirmação seleccionada. Se escolher dentro de cada grupo várias afirmações, faça um círculo em cada uma delas. Certifique-se que leu todas as afirmações de cada grupo antes de fazer a sua escolha.

- |  |  |
|--|--|
| 1.   | 6.   |
| 0 Não me sinto triste.   | 0 Não me sinto que esteja a ser punido(a).     |
| 1 Sinto-me triste.   | 1 Sinto que posso ser punido(a).               |
| 2 Sinto-me triste o tempo todo e não consigo evitá-lo.                   | 2 Sinto que mereço ser punido(a).              |
| 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.                  | 3 Sinto que estou a ser punido(a).             |
| 2.   | 7.   |
| 0 Não estou particularmente desencorajado(a) em relação ao futuro.       | 0 Não me sinto desapontado(a) comigo mesmo(a). |
| 1 Sinto-me desencorajado(a) em relação ao futuro.                        | 1 Sinto-me desapontado(a) comigo mesmo(a).     |
| 2 Sinto que não tenho nada a esperar.                                    | 2 Sinto-me desgostoso(a) comigo mesmo(a).      |
| 3 Sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não podem melhorar. | 3 Eu odeio-me.                                 |

3.

0 Não me sinto fracassado(a).

1 Sinto que falhei mais do que um indivíduo médio.

2 Quando analiso a minha vida passada, tudo o que vejo é uma quantidade de fracassos.

3 Sinto que sou um completo fracasso.

4.

0 Eu tenho tanta satisfação nas coisas, como antes.

1 Não tenho satisfações com as coisas, como costumava ter.

2 Não consigo sentir verdadeira satisfação com alguma coisa.

3 Estou insatisfeito(a) ou entediado(a) com tudo.

5.

0 Não me sinto particularmente culpado(a).

1 Sinto-me culpado(a) grande parte do tempo.

2 Sinto-me bastante culpado(a) a maior parte do tempo.

3 Sinto-me culpado(a) durante o tempo todo.

11.

0 Não me irrita mais do que costumava.

1 Fico aborrecido(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava.

2 Actualmente, sinto-me permanentemente irritado(a).

3 Já não consigo ficar irritado(a) com as coisas que antes me

8.

0 Não me sinto que seja pior que qualquer outra pessoa.

1 Critico-me pelas minhas fraquezas ou erros.

2 Culpo-me constantemente pelas minhas faltas.

3 Culpo-me de todas as coisas más que acontecem.

9.

0 Não tenho qualquer ideia de me matar.

1 Tenho ideias de me matar, mas não sou capaz de concretizar.

2 Gostaria de me matar.

3 Matar-me-ia se tivesse uma oportunidade.

10.

0 Não costumo chorar mais do que o habitual.

1 Choro mais agora do que costumava fazer.

2 Actualmente, choro o tempo todo.

3 Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, a qualquer queira.

17.

0 Não fico mais cansado(a) do que o habitual.

1 Fico cansado(a) com mais dificuldade do que antes.

2 Fico cansado(a) ao fazer quase tudo.

irritavam.

3 Estou demasiado cansado(a) para fazer qualquer coisa.

12.

18.

0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.

0 O meu apetite é o mesmo de sempre.

1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.

1 Não tenho tanto apetite como costumava ter.

2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.

2 O meu apetite, agora, está muito pior.

3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

3 Perdi completamente o apetite.

13.

19.

0 Tomo decisões como antes.

0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.

1 Adio as minhas decisões mais do que costumava.

1 Perdi mais de 2,5 kg.

2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.

2 Perdi mais de 5 kg.

3 Já não consigo tomar qualquer decisão.

3 Perdi mais de 7,5 kg.

14.

Estou propositadamente a tentar perder peso, comendo menos.

0 Não sinto que a minha aparência seja pior do que costumava ser.

Sim \_\_\_\_ Não \_\_\_\_

1 Preocupo-me porque estou a parecer velho(a) ou nada atraente.

20.

2 Sinto que há mudanças permanentes na minha aparência que me tornam nada atraente.

0 A minha saúde não me preocupa mais do que o habitual.

3 Considero-me feio(a).

1 Preocupo-me com problemas físicos, como dores e aflições, disposição do estômago, ou prisão de ventre.

2 Estou muito preocupado(a) com problemas físicos e torna difícil pensar em outra coisa.

15.

0 Não sou capaz de trabalhar tão bem como antes.

3 Estou tão preocupado(a) com os meus problemas físicos não consigo pensar em qualquer outra coisa.

1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.

2 Tenho que me forçar muito para fazer qualquer coisa.

3 Não consigo fazer nenhum trabalho.

16.

0 Durmo tão bem como habitualmente.

1 Não durmo tão bem como costumava.

2 Acordo 1 ou 2 horas antes que o habitual e tenho dificuldade em voltar a adormecer.

3 Acordo várias vezes mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.

21.

0 Não tenho observado qualquer alteração recente no meu interesse sexual.

1 Estou menos interessado(a) na vida sexual do que costumava.

2 Sinto-me, actualmente, muito menos interessado(a) pela vida sexual.

3 Perdi completamente o interesse na vida sexual.

**Total:** \_\_\_\_\_

**Classificação:** \_\_\_\_\_

