

Centro Universitário Feevale
Programa de Pós-Graduação em Gestão Tecnológica:
Mestrado em Qualidade Ambiental

Roze Mary Ribas Becker

**INTERAÇÃO ENTRE FATORES AMBIENTAIS E A VARIAÇÃO
NO GENE DA APOLIPOPROTEÍNA E (APOE) NA
DETERMINAÇÃO DA SUSCETIBILIDADE À FIBROMIALGIA**

Novo Hamburgo, 2008

**Centro Universitário Feevale
Programa de Pós-Graduação em Gestão Tecnológica:
Mestrado em Qualidade Ambiental**

Roze Mary Ribas Becker

**INTERAÇÃO ENTRE FATORES AMBIENTAIS E A VARIAÇÃO NO GENE DA
APOLIPOPROTEÍNA E (APOE) NA DETERMINAÇÃO DA SUSCETIBILIDADE À
FIBROMIALGIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Gestão Tecnológica como requisito para a obtenção do título de mestre em Gestão Tecnológica:Qualidade Ambiental.

Orientador: Prof^ª. Dra. Fabiana Michelsen de Andrade

Co-orientador: prof^ª. Dra. Geraldine Alves dos Santos

Novo Hamburgo, 2008.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

Becker, Roze Mary Ribas

Interação entre fatores ambientais e a variação no gene da apolipoproteína (APOE) na determinação da suscetibilidade à fibromialgia / Roze Mary Ribas Becker. – 2008.

46 f. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado em Qualidade Ambiental) – Programa de Pós-Graduação em Gestão Tecnológica: Mestrado em Qualidade Ambiental, Centro Universitário Feevale, Novo Hamburgo, 2008.

Inclui bibliografia.

“Orientador: Profª. Dra. Fabiana Michelsen de Andrade ; Co-orientador: profª. Dra. Geraldine Alves dos Santos”

1. Fibromialgia. 2. Genética. 3. Músculos - Doenças. I. Título

CDU 616.74:575

Bibliotecária responsável: LÍlian Amorim Pinheiro – CRB 10/1574

**Centro Universitário Feevale
Programa de Pós-Graduação em Gestão Tecnológica:
Mestrado em Qualidade Ambiental**

Roze Mary Ribas Becker

**INTERAÇÃO ENTRE FATORES AMBIENTAIS E A VARIAÇÃO NO GENE DA
APOLIPOPROTEÍNA E (APOE) NA DETERMINAÇÃO DA SUSCETIBILIDADE À
FIBROMIALGIA**

Dissertação de mestrado aprovada pela banca examinadora em 25 de abril de 2008 conferindo ao autor o título de mestre em Gestão Tecnológica: Qualidade Ambiental.

Componentes da Banca Examinadora:

Prof^ª. Dra. Fabiana Michelsen de Andrade
(Orientadora)
Centro Universitário Feevale

Prof^ª. Dra. Ana Luiza Ziulkoski
Centro Universitário Feevale

Prof.^a Dra. Fabiana Barzotti Kohlrausch
Universidade de Ciências da Saúde de POA

SUMÁRIO

Resumo.....	VI
<i>Abstract</i>	VII
Lista de tabelas.....	VIII
Lista de figuras.....	IX
INTRODUÇÃO.....	1
1. CAPÍTULO 1 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	2
1.1. A fibromialgia.....	3
1.2. Diagnóstico da fibromialgia.....	4
1.3. A fibromialgia como um problema de saúde pública.....	4
1.4. A fibromialgia como uma doença multifatorial.....	5
1.4.1. A participação do ambiente na patologia.....	5
1.4.2. A influência genética na patologia.....	6
1.5. Fibromialgia: uma patologia com causas ainda não identificadas.....	7
1.6. Fibromialgia e a relação com inflamação e estresse.....	8
1.6.1. Estresse, cortisol, dor e a apolipoproteína E.....	8
1.7. Estudos de associação de genes e fibromialgia.....	10
1.7.1. O gene da apolipoproteína E e a variação individual.....	11
1.8. Justificativa e objetivos.....	11
2. CAPÍTULO 2 – MATERIAIS E MÉTODOS.....	13
2.1. Amostras.....	14
2.2. Métodos de genotipagem.....	14
2.3. Método de avaliação de qualidade de vida relativa ao meio ambiente.....	15

2.4. Método de avaliação do estresse comportamental ISSL.....	15
2.5. Métodos estatísticos.....	16
2.6. Implicações éticas.....	16
3. CAPÍTULO 3 – RESULTADOS.....	17
3.1. Fibromialgia e níveis de estresse.....	18
3.2. Fibromialgia e meio ambiente.....	18
3.3. Fibromialgia e a variabilidade no gene APOE.....	21
3.4. Influência conjunto das variáveis investigadas sobre a fibromialgia.....	22
4. CAPÍTULO 4 – DISCUSSÃO E CONCLUSÕES.....	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
ANEXOS.....	34

Resumo

A fibromialgia caracteriza-se por apresentar uma história clínica de dor muscular generalizada por um período maior que três meses, e por pontos dolorosos específicos chamados *tender points*. Esse quadro costuma ser acompanhado de alterações do sono (sono não restaurador), rigidez matinal, fadiga persistente e outras condições associadas. O diagnóstico da doença é unicamente clínico e a etiologia ainda não estabelecida. O presente estudo teve por finalidade investigar a influência genética e sua interação com indicadores de qualidade ambiental como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento da fibromialgia. A pesquisa analisou dois grupos de indivíduos do sexo feminino, sendo 47 com diagnóstico clínico de fibromialgia, e 41 que não se enquadravam dentro dos critérios diagnósticos para a doença. O fator genético investigado foi o polimorfismo do gene da apolipoproteína E (APOE), a partir do DNA extraído do sangue total de ambas as amostras. Os fatores ambientais foram avaliados através do inventário de sintomas de stress para adultos de Lipp (ISSL) para a averiguação do estresse comportamental, e da aplicação do domínio V do WHOQOL-100, para ambas as amostras. Desta maneira, foi possível perceber que na amostra de pacientes existem mais mulheres com altos níveis de estresse do que na amostra controle ($p < 0,001$), e que os escores médios do domínio V do WHOQOL-100, que avalia qualidade do meio ambiente, são mais baixos em pacientes ($p < 0,001$). A variabilidade do gene APOE não influenciou isoladamente o risco de fibromialgia, com frequências genotípicas e alélicas similares entre grupos. A análise multivariada demonstrou que escores médios do WHOQOL-100 inferiores a 100 aumentaram a chance de desenvolvimento da doença em 8.8 vezes ($p = 0,026$), e apontou para uma interação entre níveis de estresse e a presença do alelo E*2 ($p = 0,045$). A doença foi 4.47 vezes mais frequente em pacientes com altos níveis de estresse que não eram portadoras do alelo E*2, quando comparadas a 1.39 vezes para pacientes com o mesmo nível de estresse e portadoras do alelo E*2. Uma vez que nossos dados apontam para a possibilidade desta interação gene x ambiente, uma ampliação do tamanho amostral, e novos estudos neste sentido tornam-se necessários para um maior entendimento dos fatores relacionados ao risco de desenvolver fibromialgia.

Palavras-chave: estudos de associação, fibromialgia, interação gene x ambiente, suscetibilidade genética

Abstract

The main characteristics of fibromyalgia are clinical history of generalized muscular pain by a period longer than three months, and specific painful points called “tender points”. Generally these symptoms appear together with sleep disturbances (non-restoring sleep), stiffness in the morning, persistent fatigue and other associated conditions. Disease diagnosis is clinical only, and the etiology is still not established. This study had the objective to investigate the genetic influence and its interaction with environment quality indicators, as possible risk factors for fibromyalgia developing. The research analysed two groups of females, being 47 with clinical diagnosis of fibromyalgia, and 41 women that do not fit within the diagnosis criterion of the disease. The genetic factor investigated was the polymorphism of apolipoprotein E gene (APOE), using extracted DNA from total blood from women of both samples. Environmental factors were studied through Lipp’s adults symptoms of stress inventory for verification of behavioral stress, and through application of part V of WHOQOL-100, in both samples. Therefore, it was possible to see that in patient sample, there is more women with high levels of stress, when compared with control sample ($p < 0,001$), and that the average scores of part V of WHOQOL-100, valuing environment quality, are smaller in patients ($p < 0,001$). The APOE variability did not influence isolately the fibromyalgia risk, with allelic and genotypic frequencies being similar between groups. Multivariate analyses showed that average scores of WHOQOL-100 smaller than 100 was related with a risk of developing disease of 8.8 times ($p = 0,026$), and it pointed to an interaction between stress levels and the presence of E*2 allele ($p = 0,045$). The disease was 4,47 times more frequent in E*2 non-carrying patients with stress high levels, when compared with and 1,39 times in E*2 carrying patients with stress high levels. Once our data are pointing to the possibility of this gene x environment interaction, it is necessary an enlargement of our sample size, besides new studies in this way, for bringing a bigger understanding about the factors related to the risk of fibromyalgia developing.

Key Words: association studies, fibromyalgia. gene x environment interaction, genetic susceptibility

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Inventário dos Sintomas de Stress para Adultos de Lipp (ISSL).....	18
Tabela 2 – Comparação do grau de satisfação com o ambiente de onde mora.....	19
Tabela 3 – Comparação quanto ao barulho na área em que vive.....	20
Tabela 4 – Grau de satisfação quanto ao ambiente físico de todos os lugares.....	20
Tabela 5 – Grau de satisfação quanto ao clima da cidade ou bairro onde mora.....	21
Tabela 6 – Comparação entre as frequências alélicas e genótípicas do gene APOE.....	21
Tabela 7 – Regressão logística múltipla para o risco de desenvolver fibromialgia.....	22
Tabela 8 - Frequência de indivíduos com níveis de estresse em “quase exaustão” e “exaustão”, portadores do alelo E*2.....	22
Tabela 9 - Frequência entre indivíduos com níveis de estresse em “quase exaustão” e “exaustão”, não portadores do alelo E*2.....	23

Lista de Figuras

Figura 1 – Domínio V do WHOQOL-100 – Qualidade do meio ambiente.....19

INTRODUÇÃO

Durante muito tempo, a fibromialgia foi apresentada como um quadro clínico abrangente, cujo fator preponderante dentre outros era a dor muscular difusa, envolvendo os dois lados do corpo e que tinha muito em comum com outras condições clínicas. Os critérios diagnósticos só foram estabelecidos em 1990, pelo American College of Rheumatologists (ACR) e são até o momento, exclusivamente clínicos.

A partir dessa década, a comunidade médica interessada no estudo da dor crônica e condições semelhantes, passou a investigar várias hipóteses que pudessem explicar a origem dessa condição que preferiram chamar de síndrome por ser um quadro de dor crônica com vários distúrbios associados. Dentre as hipóteses investigadas, a de origem genética tem sido estudada por alguns pesquisadores, porém sem relacionar com fatores ambientais.

Neste estudo foi investigado um gene candidato e sua interação com o estresse comportamental e com dados do domínio V do WHOQOL-100, como indicadores de qualidade ambiental. O objetivo foi determinar qual a influência destes fatores sobre o desenvolvimento do quadro da síndrome da fibromialgia .

Uma vez que a fibromialgia é uma patologia pouco investigada, e sua etiologia ainda desconhecida, é extremamente relevante desenvolver um estudo que possa colaborar para entender melhor esta síndrome complexa, a qual pode ter uma predisposição genética relacionada a fatores ambientais pouco estudados. No futuro, os dados do presente estudo em conjunto com investigações de outros grupos, poderão beneficiar a população quanto a prevenção primária da fibromialgia, além de instigar novos estudos que possam esclarecer sua etiologia.

CAPÍTULO 1 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 A fibromialgia

A fascinante história do que hoje é conhecido como síndrome da fibromialgia tem sido catalogada por vários médicos modernos trabalhando na esfera da dor muscular crônica.

Foi apenas na década de 80 que ocorreu uma redefinição do que era até então um quadro confuso de uma condição comum. YUNUS *et al.*(1981), propuseram o termo fibromialgia para denominar o que até o momento era conhecido como “fibrosite”. A palavra fibromialgia deriva do latim *fibro* (tecido fibroso, ligamentos, tendões e fascias), do grego *mio*(tecido muscular), *algos* (dor) e *ia* (condição) ou seja, condição de dor que emana de tendões, ligamentos e músculos. Como é um conjunto de sintomas e sinais a denominação mais adequada foi chamá-la de síndrome da fibromialgia (SFM), revisado por KAZIYAMA *et al.*(2001).

1.2 – Diagnóstico da fibromialgia

O diagnóstico da fibromialgia é fundamentalmente clínico, não há evidência de anormalidades laboratoriais ou nos exames de imagem. Os critérios diagnósticos da fibromialgia sugeridos pelo American College of Rheumatologists (ACR, 1990) são:

1º. História clínica: dor muscular generalizada no hemicorpo direito e esquerdo, acima e abaixo da cintura, além do eixo axial (região cervical, face anterior do tórax, dorso e região lombar) com duração superior a três meses.

2º.Exame físico: dor à palpação digital com pressão equivalente a 4kg/cm² em áreas denominadas *tender points* (pontos sensíveis), que devem ser testados bilateralmente, e identificados em 11 ou mais dos 18 pontos específicos estabelecidos pelo ACR.

Quando o número de pontos sensíveis é inferior a 11, mas há concomitância de outros sinais e sintomas o diagnóstico de fibromialgia também pode ser realizado (WOLFE *et al.*1990)

O sintoma característico da fibromialgia é dor muscular generalizada, freqüentemente acompanhada de rigidez, fadiga e anormalidades na qualidade do sono. Tais sintomas manifestam-se com períodos intermitentes de piora e de melhora, de modo que a capacidade funcional está sempre afetada em graus variados (KAZIAMA *et al.* 2001).

Em 1992, um documento de consenso sobre a fibromialgia foi apresentado no Segundo Congresso Mundial de Fibromialgia e Dor Miofascial em Copenhagen, mais tarde publicado na *The Lancet* (Consensus document on FMS 1992). Esta declaração aceitou a definição de fibromialgia do ACR e adicionou a ela uma série de sintomas. O documento de Copenhagen acrescenta que a fibromialgia parece ser uma parte de um complexo maior que inclui sintomas como cefaléia, irritação da bexiga, dismenorréia, extrema sensibilidade ao frio, pernas inquietas, padrões indefinidos de adormecimento e formigamento, intolerância a exercícios entre outros (revisado por CHAITOW, 2002).

1.3 – A fibromialgia como um problema de saúde pública

Os estudos epidemiológicos para a determinação da prevalência da fibromialgia são escassos até 1990, devido aos diferentes critérios diagnósticos utilizados. Os estudos publicados a partir de então, são similares quanto aos índices que se referem à população em geral que sofre de dor cônica, em diferentes países, estimados em 2%. Já na prática clínica e em serviços de atendimento a pacientes reumáticos, esses índices elevam-se podendo chegar a mais de 15% (NEUMANN & BUSKILA, 2003).

A prevalência da fibromialgia na população geral dos Estados Unidos foi estimada ser 2%, afetando mais freqüentemente as mulheres (3,4%) que os homens (0,5%). A prevalência da síndrome aumenta com a idade (aproximadamente 1% em mulheres que estão entre 18 e 29 anos, e 7% em mulheres com idade entre 70 e 79 anos).

Em um estudo publicado por BRANCO *et al.* (2005), com o objetivo de registrar a prevalência estimada de possíveis portadores de fibromialgia em uma população geral de adultos acima de 15 anos, na Europa, foi confirmado que os dados de prevalência para a população em

geral são de 2%, sendo 5,8% de mulheres com idade de 40 a 60 anos. O estudo foi realizado para uma amostra randomizada de comunidades da França, Itália e Portugal.

Até o momento, nenhuma investigação científica, buscando determinar a prevalência desta patologia, foi publicada para populações brasileiras.

1.4 – A fibromialgia como uma doença multifatorial

Os estudos realizados até agora apontam a fibromialgia como uma doença multifatorial, com uma possível suscetibilidade genética como necessária, mas não suficiente, para o desencadeamento da patologia. Esta predisposição genética, quando associada a fatores ambientais, dentre os quais os agentes estressores relacionados aos aspectos psico-sociais e afetivos, parecem aumentar o risco para o desencadeamento e agravamento dos sintomas. Fatores ambientais e genéticos relacionados com a fibromialgia serão discutidos abaixo.

1.4.1 – A participação do ambiente na patologia

RIGOTTO (2003), em um estudo sobre as relações entre saúde e ambiente e as possibilidades de aproximação teórica e prática entre Saúde Ambiental e Saúde dos Trabalhadores cita que: “em última análise, a saúde do homem depende da capacidade da sociedade de gerir a interação entre as atividades humanas, o ambiente físico e biológico”. Assim, a interação do homem com o meio ambiente determinará uma qualidade de vida melhor ou pior e a suscetibilidade a desenvolver ou não determinadas patologias. A autora comenta ainda que, apesar dos avanços na produção de conhecimento nas últimas décadas, particularmente na área da epidemiologia ainda há muita incerteza no campo das relações saúde/doença-ambiente, especialmente quando se trata de afirmar correlações ou de medir impactos das condições do ambiente sobre a saúde. Além disto, um ponto crucial na etiologia de qualquer patologia multifatorial é o fato de a resposta à exposição ambiental poder variar de acordo com a suscetibilidade de cada indivíduo relacionada à idade, estado nutricional, predisposição genética, estado geral de saúde, comportamento e estilo de vida.

CÂMARA & TAMBELLINI (2003), em um estudo sobre avaliação da exposição a fatores de risco ambiental e seus efeitos adversos para a saúde, afirmam que atualmente, novas pesquisas têm priorizado a identificação de indicadores ambientais, biológicos e clínicos que possibilitem antecipar o desenvolvimento de situações que possam conduzir a condições ambientais danosas a saúde, identificar indivíduos expostos a fatores ambientais potencialmente perigosos e diagnosticar as fases iniciais ainda não aparentes do processo da doença.

Com relação a fibromialgia, poucos estudos investigaram a interação com fatores ambientais específicos. Porém, alguns estudos relacionam a exposição a agentes estressores como fator de interação para o desencadeamento ou agravamento da doença.

WOOD (2004), em seu estudo sobre estresse e dopamina, e suas implicações na patofisiologia da dor crônica generalizada afirma que a fibromialgia tem sido chamada “desordem relacionada ao estresse”, devido ao fato de ter o início e/ou a exacerbação dos sintomas no contexto de eventos estressores. VAN HOUDENHOVE *et al.* (2005), determinaram o estresse como um fator etiopatogênico, desde que associado a fatores de predisposição genética.

1.4.2 – A influência genética na patologia

Uma alta prevalência de fibromialgia foi demonstrada entre parentes de pacientes com fibromialgia e isto pode ser atribuído tanto a fatores genéticos como ambientais, uma vez que indivíduos de uma mesma família compartilham ambos fatores (NEUMANN & BUSKILA, 2003; revisado por BUSKILA 2007).

Alguns estudos com gêmeos já foram realizados, na busca por elucidar o papel dos genes associados a fatores ambientais, tanto com relação à dor crônica, quanto à fibromialgia especificamente. Assim, estas investigações compararam índices de concordância de traços de dor relatada em monozigotos (idênticos) versus dizigotos (fraternos). A partir desta abordagem, a herdabilidade (isto é, a proporção de variância fenotípica total explicada por fatores genéticos) tem sido estimada em 39 a 58% para enxaqueca; 55% para dor menstrual; 50% para dor nas costas e 21% para dor ciática (revisado por MOGIL, 1999).

Já KATO *et al*, (2006), realizou um estudo para prover estimativa de herdabilidade para dor crônica em adultos, baseado no Registro de Gêmeos Suecos (maior registro de nascimento de gêmeos do mundo), no qual concluiu que fatores genéticos são responsáveis por uma modesta proporção de variação individual para desenvolver dor crônica difusa. Não foi observado também, diferenças entre os sexos, quanto ao tipo ou magnitude da influência genética.

1.5 – Fibromialgia: uma patologia com causas ainda não identificadas

Há inúmeras hipóteses que tentam explicar a etiologia e evolução da fibromialgia, sendo que as publicações encontradas representam exemplos do mesmo fenômeno sendo investigados e interpretados de diferentes perspectivas. Dentre essas hipóteses podemos citar: hipótese cronobiológica ; hipótese genética ; hipótese neurossomática ; hipótese nociceptiva; hipótese do hormônio do estresse dentre outras (revisado por CHAITOW,2002).

Qualquer forma de fibromialgia parece necessitar de uma predisposição genética como requisito básico, além do somatório de uma única experiência traumática importante (física ou psicológica) ou de uma infecção viral, ou de um efeito composto de estresses múltiplos de menor importância. A fibromialgia é algumas vezes descrita como primária (quando nenhum fator de predisposição óbvia pode ser identificado), enquanto que outras vezes ela é descrita como fibromialgia secundária (quando existe uma causa que precede o desenvolvimento do quadro, por exemplo, uma outra patologia já diagnosticada). Os caminhos que conduzem a esses possíveis padrões etiológicos podem então ser os mesmos, envolvendo finalmente um grande grau de disfunção central, como proposto por GOLDSTEIN (1996), e revisado por CHAITOW, 2002.

GOLDSTEIN (1996), propôs uma hipótese neurossomática, na qual os sintomas se desenvolveriam mais cedo ou mais tarde no período de vida do indivíduo, de acordo com o grau de suscetibilidade genética: com uma grande suscetibilidade genética , os sintomas se desenvolveriam cedo, enquanto indivíduos com uma predisposição genética fraca necessitariam de outros fatores para desenvolver os sintomas, e portanto a patologia apareceria mais tardiamente (revisado por CHAITOW, 2002).

MOLDOFSKY (1993, apud CHAITOW, 2002), propôs uma hipótese que é resultado de ritmos biológicos alterados, incluindo funções fisiológicas diurnas, influências sazonais e psicossociais e influências comportamentais. Ele descreve uma “síndrome de sono não restaurador”, que é caracterizada por dor, fadiga e dificuldades cognitivas (frequentemente seguida por um estado febril), como também problemas de irritação intestinal. Esta síndrome de sono não restaurador emerge de perturbações do sistema nervoso central, associado com funções metabólicas alteradas que incluem as da serotonina, substância P, interleucina-1, hormônio do crescimento e cortisol.

1.6 - Fibromialgia e a relação com inflamação e estresse

Uma das hipóteses aceitas atualmente para a o desencadeamento da fibromialgia está relacionada com inflamação neurogênica induzida por resposta inflamatória a algum alérgeno, agente infeccioso, exposição química ou estresse emocional. Vários estudos têm demonstrado níveis aumentados de diferentes mediadores inflamatórios, ou proteínas relacionadas com a resposta inflamatórias, como a substância P, óxido nítrico, e algumas citocinas (revisado por OMOIGUI, 2007). Dentre estas citocinas estão a IL-6, cujo aumento pode induzir o fator liberador de corticotrofina, que resulta em níveis elevados de corticoesteróides (revisado por OMOIGUI, 2007), a mesma resposta fisiológica que ocorre em períodos de estresse. Conforme CHAITOW (2002), uma das hipóteses de causas fisiológicas da fibromialgia, seria uma disfunção na liberação de cortisol, cuja causa ainda não determinada pode estar envolvida com uma série de fatores externos, provavelmente agindo em conjunto.

1.6.1 – Estresse, cortisol, dor e a apolipoproteína E

Uma série de alterações fisiológicas tem sido relacionada com a variação dos níveis de cortisol, e dentre elas, alterações nos níveis da apolipoproteína E (ou apo E). Esta proteína foi primeiramente descrita como sendo crucial no metabolismo lipídico (UTERMAN, 1975), mas ao

longo das últimas duas décadas seu papel tem sido relacionado a diferentes patologias, muitas das quais ainda não completamente compreendidas. Dentre estas, a relação com a doença de Alzheimer já é bem estabelecida (revisado por LAWS *et al.*, 2003 e BERTRAM *et al.*, 2007), mas existem também sugestões da associação entre a apo E e a doença de Parkinson (revisado por HUANG *et al.*, 2004), pedra na vesícula (HASEGAWA *et al.*, 2003), aterosclerose (PATERNOSTER *et al.*, 2008), densidade óssea (LEE *et al.*, 2005), artrite reumatóide (MAURY *et al.*, 2001), depressão na 3ª idade (YEN *et al.*, 2007), esquizofrenia e transtorno bipolar (DIGNEY *et al.*, 2005), dentre outras. Desta maneira, aparentemente esta proteína possui um papel pleiotrópico no organismo, que necessita ser investigado.

Até o momento, nenhuma investigação procurou detectar se a apo E possui alguma influência sobre a fibromialgia, mas alguns trabalhos demonstram a sua relação com diferentes tipos de síndromes de dor crônica, e também com variações do cortisol, apontando, desta maneira, para uma possível relação coma fibromialgia.

GORDON *et al.* (1996) investigaram camundongos transgênicos sem a produção da apo E, e compararam com camundongos normais. Neste trabalho, todos os camundongos foram submetidos ao mesmo nível de estresse, mas os camundongos que não produziam apo E tiveram níveis de cortisol mais aumentados do que os camundongos controle. Ao mesmo tempo, o autor descreve que os animais transgênicos diferem dos controle, com relação ao seu comportamento de resposta a estímulos nociceptivos . Portanto, animais que não produzem apo E são mais suscetíveis ao estresse. Outro trabalho realizado com modelos animais utilizou uma intervenção denominada “cortical spreading depression”, ou CSD, que é utilizada para a indução de enxaqueca, dentre outras patologias relacionadas. Assim, animais com enxaqueca induzida foram investigados, e comparados com animais sem estes sintomas, e a expressão diferencial de uma série de genes foi investigada. Assim, os autores detectaram que um dos genes que teve sua expressão regulada na presença de enxaqueca foi o gene da apo E (CHOUDHURI *et al.*, 2002).

Em humanos, duas investigações relacionaram a apo E com diferentes tipos de dor crônica. Pacientes com dor crônica lombar e cervical, e com doenças crônicas inflamatórias foram comparados a controles por CAMERON *et al.* (1995) e VANDERPUTTEN *et al.* (1993), e os níveis de apo E no plasma foram significativamente diferentes entre os grupos.

Assim, embora existam algumas evidências de que a apo E se trata de uma proteína importante no mecanismo de diferentes tipos de dor, não existe nenhuma investigação que

demonstre de que maneira esta relação acontece fisiologicamente, mas uma possibilidade levantada pelos estudos com modelos animais já citados seria a relação com níveis de cortisol.

1.7- Estudos de associação de genes e fibromialgia

Até o momento, foram publicados alguns estudos relacionando genes e sua associação com possíveis causas etiológicas que possam explicar as alterações ocorridas no desenvolvimento da fibromialgia e à suscetibilidade à dor.

No primeiro deles realizado por YUNUS *et al.* (1999), foi investigada a possível ligação genética de genes do sistema HLA (*human leucocyte antigens*) através do estudo de famílias (nas quais pelo menos dois membros da mesma família tinham fibromialgia). O estudo confirmou a existência de um possível loco para a fibromialgia, ligado à região HLA.

Outro estudo baseado no possível envolvimento serotoninérgico na patofisiologia da fibromialgia, e em relatos anteriores de uma vulnerabilidade genética para esta desordem, estudou o polimorfismo silencioso T102C do gene receptor de serotonina 5-HT_{2A} em pacientes e controles saudáveis. BONDY *et al.* (1999), demonstraram que portadores do alelo C102 são significativamente mais comuns entre pacientes, que entre controles, confirmando assim a associação deste gene com a SFM. Por outro lado, os mesmos autores, testando diferenças de escores de pontos de dor entre portadores de diferentes genótipos, registraram escores menores em homozigotos para o alelo T102. Os resultados do estudo sugerem que este polimorfismo pode estar envolvido no complexo circuito da nocicepção, embora exista a necessidade de um número maior de investigações para elucidar estas aparentes discrepâncias.

Em um estudo mais recente, FRANK *et al.* (2004), fizeram uma análise das mutações dos genes receptores da serotonina HTR_{3A} e HTR_{3B} em pacientes com fibromialgia, não encontrando nenhum resultado de associação significativa. Os resultados do estudo embora não indiquem influência desses genes na etiologia da fibromialgia, representam a base para futuros estudos de relevância na área.

Conforme revisado por BUSKILA & SARZI-PUTTINI e ABLIN *et al.*, (2006), marcadores serotoninérgicos e dopaminérgicos bem como polimorfismos nos genes codificadores da catecol-O-metil transferase e o receptor NK1 estão entre os candidatos estudados, e um número significativo de associações têm sido relatadas referente a fibromialgia.

1.7.1 - O gene da apolipoproteína E e a variação interindividual

O gene da apo E possui um polimorfismo descrito desde 1977, por UTERMANN *et al.*, que consiste de duas trocas de aminoácidos, que originam a existência de três isoformas diferentes denominadas de E2, E3 e E4. Estas isoformas são codificadas por três alelos diferentes, denominados conseqüentemente de alelos E^*2 , E^*3 e E^*4 , o que leva a possibilidade de seis genótipos diferentes nas populações humanas. Embora a presença do alelo E^*4 (tanto em homozigotos quanto em heterozigotos) já tenha sido associada com uma maior suscetibilidade para várias patologias, nenhuma investigação foi realizada com síndromes de dor crônica, e nem com a fibromialgia.

Aparentemente, estes alelos não causam níveis aumentados ou diminuídos de apo E no plasma, mas sim, a presença de proteínas diferentes. Estas diferenças protéicas ainda não foram investigadas com relação à associação com níveis de cortisol, e nem com relação à suscetibilidade ao estresse e maior possibilidade de dor crônica. No entanto, uma vez que os trabalhos já discutidos anteriormente demonstram a importância da apo E com relação à estes parâmetros, investigações com relação ao polimorfismo existente no gene da apo E tornam-se necessárias.

1.8 – Justificativa e objetivos:

Uma vez que a fibromialgia é comprovadamente uma doença multifatorial, tornam-se necessárias investigações relacionadas à suscetibilidade genética, e de que maneira a mesma interage com o ambiente. Como a base fisiológica da patologia ainda não está estabelecida, o gene candidato escolhido para este estudo foi selecionado dentre aqueles que tinham alguma

relação com questões relacionadas à dor e à suscetibilidade ao estresse. Desta maneira, o presente estudo teve os seguintes objetivos:

Objetivo geral: investigar a interação entre a influência do gene da apolipoproteína E (APOE), estresse comportamental e qualidade do meio ambiente, atuando como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento da fibromialgia .

Objetivos específicos:

- Estudar a variabilidade do gene APOE, em pacientes com diagnóstico clínico de fibromialgia e em controles saudáveis, relacionando com o risco de desenvolvimento da doença.
- Detectar a diferença de qualidade do meio ambiente, medida pelo domínio V do WHOQOL-100, entre pacientes e controles.
- Verificar se existe diferença de níveis de estresse comportamental entre pacientes e controles.
- Relacionar os níveis de estresse comportamental e a qualidade do meio ambiente , com a variabilidade no gene APOE, investigando em que tipo de perfil genético o indicador ambiental propicia o desencadeamento da patologia.

CAPÍTULO 2 - MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 - Amostras:

A amostra de pacientes foi constituída de 41 indivíduos adultos do sexo feminino, com idade média de 47,9 anos, e diagnóstico clínico de fibromialgia segundo os critérios do ACR (1990). Foram utilizados alguns critérios de exclusão, como pacientes com déficit cognitivo e com incapacidade motora. Todas as pacientes tinham diagnóstico clínico confirmado por exame médico; realizaram avaliação psicológica para a determinação dos níveis de estresse através do Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp (ISSL); todas responderam o questionário sobre qualidade do meio ambiente (domínio V do WHOQOL-100), o qual foi aplicado de maneira retrospectiva, ou seja, foi solicitado que as mesmas respondessem as perguntas com base no período de tempo anterior ao início dos sintomas.

A amostra de controles foi constituída de 47 indivíduos adultos do sexo feminino, com idade média de 44,1 anos, que não se enquadravam nos critérios para o diagnóstico clínico de fibromialgia, (ACR - 1990). Todos os indivíduos passaram pela avaliação de sintomas clínicos e exame de pontos sensíveis a palpação (anexo 1); avaliação psicológica através do Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp para a determinação dos níveis de estresse; todas as voluntárias responderam também o questionário sobre qualidade do meio ambiente (domínio V do WHOQOL-100) (anexo 2).

Os indivíduos pesquisados pertencem à comunidade de Novo Hamburgo, sendo que as pacientes pertencem a Clínica de Fisioterapia e/ou Projeto de Extensão que atende pacientes portadores de fibromialgia do Centro Universitário Feevale.

2.2 - Métodos de genotipagem:

O DNA dos indivíduos de ambas as amostras foi extraído a partir de sangue total, coletado em tubo com EDTA, utilizando a técnica descrita por LAHIRI & NURNBERGER (1989).

O polimorfismo no exon 4 do gene *APOE* foi genotipado através da técnica de PCR/RFLP (*polimerase chain reaction/restriction dragment lenght polimorfism*), descrita por DE ANDRADE

et al (2000). O polimorfismo do exon 4 do gene APOE foi amplificado utilizando os seguintes primers: F4: 5' ACA GAA TTC GCC CCG GCC TGG TAC AC 3'

F6: 5' TAA GCT TGG CAC GGC TGT CCA AGG A 3'

O produto de PCR foi clivado com 3U da enzima de restrição Hha I, por 1 hora a 37°C. Os fragmentos de restrição foram separados em eletroforese com gel de agarose, corado com brometo de etídeo, utilizando um marcador de peso molecular de 100 bp.

2.3 - Método de avaliação de qualidade de vida relativa ao meio ambiente:

A Organização Mundial da Saúde desenvolveu um instrumento para avaliação de qualidade de vida através de um projeto multicêntrico, chamado WHOQOL -100. A versão em português desse Instrumento, foi desenvolvida no Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), e publicado por FLECK *et al.* (1999).

O WHOQOL-100 é constituído por seis (6) domínios, tendo sido selecionado para este estudo o Domínio V – Ambiente, o qual avalia dentre outros aspectos, o ambiente físico em relação a poluição, ruído, trânsito e clima (anexo 3). O número total de questões desse domínio é 31, e os valores das respostas variam de 1 a 5, indicando desde menor satisfação (1) com o fator ambiental questionado, até máxima satisfação (5). Para a pontuação final, estes valores são somados, e o escore total de pontos atinge no máximo 155 (anexo 2).

2.4 - Método de avaliação do estresse comportamental : inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp (ISSL)

Segundo LIPP (1998), este inventário tem como finalidade identificar de maneira objetiva se o indivíduo apresenta a sintomatologia de estresse e se os sintomas do estresse são predominantemente físicos ou psicológicos. Este inventário ainda estabelece a fase do estresse em que o sujeito se encontra: alerta, resistência, quase exaustão e exaustão. A fase de alerta identifica o momento em que o organismo está se preparando para a enfrentar o problema ou fugir dele, preservando a sua existência. Na Segunda fase, resistência, o organismo está procurando se adaptar para sobreviver e equilibrar-se, aparecem as sensações de desgaste e

cansaço. A terceira fase é a de quase-exaustão em que o sujeito não consegue lidar com o evento estressor que se mantém contínuo e começa a adoecer. Quando a situação se agrava ainda mais surge a quarta e última fase, exaustão, na qual toda a energia adaptativa do sujeito foi exaurida e neste momento é que surgem as doenças mais graves.

2.5 - Métodos estatísticos:

Para a avaliação das influências genéticas e ambientais separadamente, foi utilizado os testes t e qui-quadrado. Para testar as influências genética e ambientais conjuntamente, foi utilizada a regressão logística. Neste modelo, a influência de cada variável é demonstrada de maneira independente das demais e portanto, é possível realizar um ajuste da variável resposta por todas as variáveis inseridas no modelo. Além disto, como é possível inserir variáveis de interação entre aquelas já estudadas isoladamente, trata-se da análise mais adequada para investigar interações em pequenas amostras, pois não diminui o tamanho amostral ao investigar sub amostras. O modelo de regressão utilizado foi o "*backward stepwise*", com a retirada da variável menos significativa a cada análise, iniciando pelas interações. As variáveis simples inseridas no modelo foram níveis de estresse (codificados como '1' - exaustão ou quase exaustão e '0' - sem estresse a resistência), escores do domínio V do WHOQOL-100 (codificados de acordo com o percentil 50 , como '1' - menores de 100, e '0'- maiores de 100), e os genótipos da APOE em duas variáveis dummy (portadores do alelo E*2, e portadores do alelo E*4). As interações testadas foram todas as possíveis dentre as variáveis simples inseridas no modelo (cinco cinco ao todo). Todos os testes foram feitos com o programa SPSS para Windows, versão 11.0.

2.6 - Implicações éticas:

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Centro Universitário Feevale, e as coletas das amostras foram iniciadas somente após a aprovação do mesmo. O termo de consentimento pós-informação encontra-se em anexo (anexo 3).

CAPÍTULO 3 – RESULTADOS

3.1 – Fibromialgia e níveis de estresse

Os níveis de estresse avaliados pelo Inventário de Sintomas de Estresse para Adultos de Lipp (ISSL) foi comparado entre pacientes e controles na Tabela 1. A partir destes dados, percebe-se que os níveis de estresse diferem de forma significativa entre estes dois grupos ($p < 0,001$). A maior parte (62,5%) dos pacientes encontra-se no nível de Exaustão ou Quase Exaustão, enquanto este grupo corresponde a 8,6% da amostra controle; além disso, grande parte dos controles (48,9%) apresenta-se sem estresse, comparados a somente 5% de pacientes na mesma categoria.

TABELA 1 - Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp (ISSL): comparação dos níveis de estresse entre pacientes e controles (dados em %).

NÍVEIS DE ESTRESSE	PACIENTES	CONTROLES
	n=40 (%)	n=47 (%)
Sem estresse	2 (5)	23 (48,9)
Alerta	5 (12,5)	1 (2,1)
Resistência	6 (15)	19 (40,4)
Quase exaustão	22 (55)	2 (4,3)
Exaustão	5 (12,5)	2 (4,3)

$\chi^2 = 44.75; p < 0.001$

3.2 – Fibromialgia e meio ambiente

Quanto aos aspectos do meio ambiente, avaliados pelo Domínio V do WHOQOL-100, os escores médios dos dois grupos diferem de forma estatisticamente significativa ($p < 0,001$), sendo que os controles apresentam uma qualidade do domínio Ambiente melhor em relação ao grupo de pacientes, conforme está demonstrado na Figura 1.

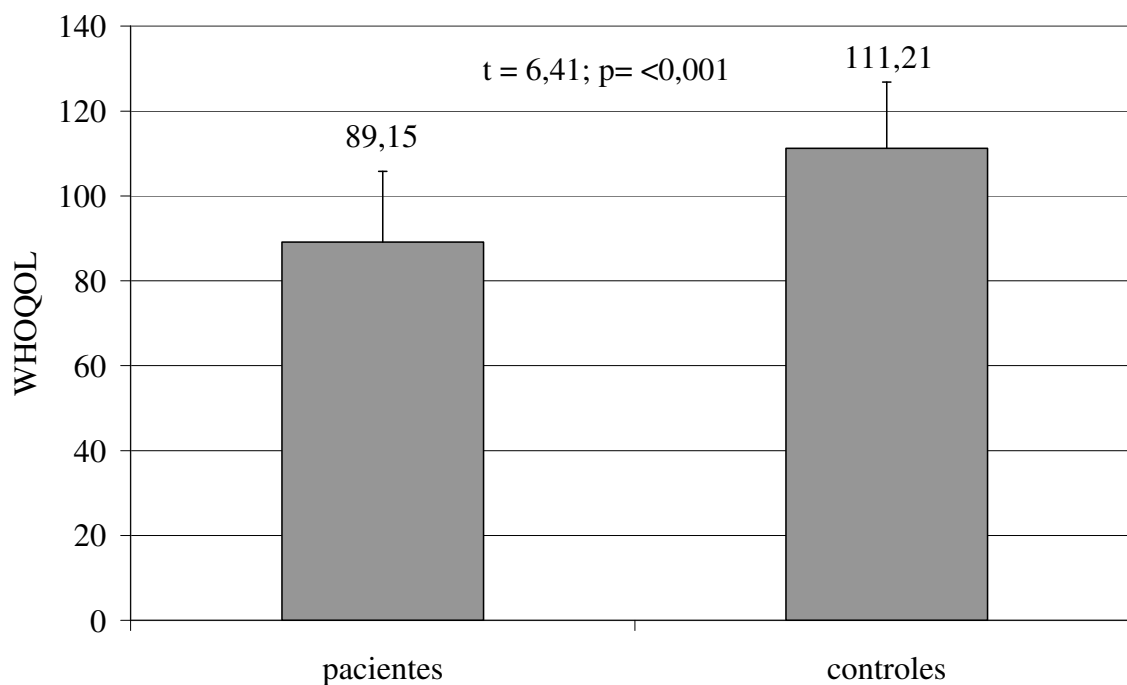


FIGURA 1- Domínio V do WHOQOL-100 - Qualidade do meio ambiente: comparação dos escores médios entre as duas amostras.

Supondo que algumas questões referentes a faceta ambiente físico, que avalia poluição, ruído, clima e outros atrativos, pudessem nos mostrar resultados mais significativos que os demais facetas avaliadas pelo Domínio V, decidiu-se analisá-las separadamente. Assim, na Tabela 2, embora o resultado não tenha sido estatisticamente significativo ($p=0,06$), observa-se que os controles consideram seu ambiente físico no lugar em que moram, bem mais saudável que os pacientes.

TABELA 2 – Comparação sobre o ambiente físico no local onde mora, entre pacientes e controles (Questão 22.1 do Domínio V do WHOQOL-100 – Quão saudável é o seu ambiente físico - clima, barulho, poluição, atrativos - com relação a onde você mora?)

	PACIENTES n=41 (%)	CONTROLES n=47 (%)
Nada, muito pouco ou mais ou menos	23 (56,1)	17(36,2)
Bastante ou extremamente	18(43,9)	30(63,8)

$\chi^2=3.51$; $p= 0.06$

Nas tabelas a seguir, o nível de satisfação medido com três outras perguntas do domínio V do WHOQOL foi comparado entre pacientes e controles. Assim, foi detectado que o grau de satisfação com o barulho e o clima, em relação ao ambiente físico dos lugares em que frequenta, não difere entre pacientes e controles.

TABELA 3 – Comparação sobre o barulho na área em que vive, entre pacientes e controles (Questão 22.2 do Domínio V do WHOQOL-100 – Quão preocupado(a) você está com o barulho na área que você vive?)

	PACIENTES n=41 (%)	CONTROLES n=47 (%)
Nada, muito pouco ou mais ou menos	23 (56,1)	19 (40,4)
Bastante ou extremamente	18 (43,9)	28 (59,6)

$$\chi^2 = 2.16 ; p = 0.14$$

TABELA 4 – Comparação sobre o ambiente físico nos locais que frequenta, entre pacientes e controles (Questão 22.3 do Domínio V do WHOQOL-100 – Quão satisfeito(a) você está com o seu ambiente físico - poluição, clima, barulho, atrativos - com relação a todos os lugares que você frequenta?)

	PACIENTES n=41 (%)	CONTROLES n=47 (%)
Muito insatisfeito, insatisfeito ou nem satisfeito nem insatisfeito	31 (75,6)	29 (61,7)
Satisfeito ou muito satisfeito	10 (24,4)	18 (38,3)

$$\chi^2 = 1.95 ; p = 0.16$$

TABELA 5 – Comparação sobre o clima do lugar em que vive, entre pacientes e controles (Questão 22.4 do Domínio V do WHOQOL-100 – Quão satisfeito(a) você está com o clima do lugar - cidade ou bairro - em que vive?)

	PACIENTES n=41 (%)	CONTROLES n=47 (%)
Muito insatisfeito, insatisfeito ou nem satisfeito nem insatisfeito	26 (63,4)	23 (48,9)
Satisfeito ou muito satisfeito	15 (36,6)	24 (51,1)

$\chi^2 = 1.86$; $p = 0.17$

3.3 – Fibromialgia e a variabilidade no gene *APOE*

A tabela 6 demonstra a comparação das frequências alélicas e genótípicas do gene *APOE* entre pacientes e controles, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada. Quando o número de portadores (homozigotos e heterozigotos) do alelo *E*2* foi comparado entre os grupos, nenhuma diferença significativa foi observada (dados não mostrados).

TABELA 6 – Comparação entre frequências alélicas e genótípicas do gene *APOE* entre pacientes e controles

	Pacientes (n=40)	Controles (n=38)	p
Alelos			
<i>E*2</i>	14,6%	14,1%	0,67
<i>E*3</i>	81,3%	79,8%	
<i>E*4</i>	2,1%	3,1%	
Genótipos			
<i>E*2/E*2</i>	-	3,1%	0,76
<i>E*2/E*3</i>	29,2%	21,9%	
<i>E*3/E*3</i>	66,7%	68,7%	
<i>E*3/E*4</i>	4,1%	6,3%	

3.4 – Influência conjunto das variáveis investigadas sobre a fibromialgia

A tabela 7 mostra a análise de regressão logística múltipla realizada com o objetivo de detectar interações entre as variáveis testadas anteriormente em análises univariadas.

TABELA 7 – Análise de regressão logística múltipla para o risco de desenvolvimento de fibromialgia

	OR (95% CI)	p
WHOQOL ^a	8,8 (1.3 - 60.3)	0,026
Lipp ^b	87,6 (6,2 - 1.233,2)	0,001
Portadores de E*2	3,6 (0,36 - 36,7)	0,27
Portadores de E*4	0,23 (0,002 - 28,3)	0,55
Lipp ^a x E*2	0,016 (0,00 - 0,92) ^c	0,045

^aEscores totais do domínio V do WHOQOL foram divididos de acordo com o percentil 50 em menores de 100 (1), e maiores de 100 (0);

^bNíveis de estresse foram recodificados como exaustão ou quase exaustão (1), e sem estresse a resistência (0).

^c OR estimados: **OR = 1.39** para **portadores de E*2** e níveis de estresse em exaustão ou quase exaustão; **OR= 4.47** para **não portadores de E*2** e níveis de estresse em exaustão ou quase exaustão

TABELA 8 – Comparação da frequência de indivíduos com níveis de estresse em “quase exaustão” e “exaustão” em **portadores do alelo E*2**.

	Pacientes	Controles
Níveis altos de estresse ^a	60%	28.6%
Níveis baixos de estresse ^b	40%	71.4%

^a exaustão ou quase exaustão ; ^b sem estresse a resistência

TABELA 9 – Comparação da frequência entre indivíduos com níveis de estresse em “quase exaustão” e “exaustão” em **não portadores do alelo E*2**

	Pacientes	Controles
Níveis altos de estresse ^a	76.9%	4.3%
Níveis baixos de estresse ^b	23.1%	95.7%

^a exaustão ou quase exaustão ; ^b sem estresse a resistência

CAPÍTULO 4 – DISCUSSÃO

A avaliação dos níveis de estresse da população estudada, chama a atenção pela diferença significativa entre os dois grupos (pacientes e controles), sendo que os indivíduos com fibromialgia encontram-se em sua maior parte nos níveis de “Quase Exaustão” e “Exaustão”, segundo o Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp (ISSL). De acordo com CAMELO & ANGERAMI (2004), a fase de “Quase Exaustão” caracteriza-se por um enfraquecimento da pessoa que não mais está conseguindo adaptar-se ou resistir ao agente estressor. Nessa fase, as doenças começam a surgir, porém, ainda não tão graves como na fase de “Exaustão”, onde predominam sintomas físicos e psicológicos, e podem ocorrer vários tipos de doenças, dependendo da herança genética de cada indivíduo.

Conforme MARGIS *et al.* (2003), um conjunto de traços geneticamente influenciados, aumenta a probabilidade do indivíduo selecionar para si situações de alto risco ambiental que se constituam eventos de vida estressores, o que aumenta a vulnerabilidade para o surgimento de algumas doenças. Em outro estudo, THIEME *et al.* (2006), afirmam que a covariação positiva de índices de dor em pacientes com fibromialgia com fases do estresse, e os índices significativamente altos dos escores da escala de estresse nesse grupo, comparado ao grupo controle, sugerem que o estresse aumenta os níveis de dor nos pacientes e que este grupo experiencia mais estresse em todas as áreas de vida.

Outro dado que suscita questionamento é que no presente estudo, uma parcela significativa de controles não apresentou indicadores de estresse, o que pode significar que esses indivíduos têm uma capacidade de enfrentamento de situações de estresse que favorece uma adaptação ao ambiente estressor. Este fato está de acordo com o observado por MAGALHÃES & LOUREIRO (2005), cujo estudo teve o objetivo de caracterizar o nível de estresse e a percepção de controle sobre os eventos do meio, em pacientes com transtorno do pânico e sujeitos sem distúrbio psiquiátrico.

MARGIS *et al.* (2003), sugere que a variabilidade individual provavelmente se deva a suscetibilidade genética que influencia a forma do indivíduo avaliar e enfrentar os eventos estressores de vida dependentes ou independentes, ou mesmo provocar aqueles que são dependentes. Assim, o tipo de resposta de cada indivíduo depende não só da magnitude e frequência do evento de vida estressor como também da conjunção de fatores ambientais e genéticos. O autor cita ainda que mesmo as capacidades individuais de interpretar, avaliar e elaborar estratégias de enfrentamento parecem ser geneticamente influenciadas.

Infelizmente, os dados de diferenças de níveis de estresse entre grupos, tanto na presente investigação, quanto nos estudos citados, foram coletados de maneira que não é possível responder qual seria o fator causal: se os níveis aumentos de estresse, ou se a patologia. Desta maneira, tornam-se necessárias investigações prospectivas para responder esta pergunta.

Outro aspecto que consideramos relevante investigar é a relação entre fatores ambientais e o aparecimento da doença. Assim, pacientes e controles responderam o Domínio V do WHOQOL-100, que avalia a qualidade de vida relacionada ao meio ambiente, e nossos dados demonstraram que houve diferença significativa dos escores médios entre os dois grupos (pacientes e controles), mostrando que a qualidade de vida do grupo controle com relação ao domínio “meio ambiente”, é melhor que a dos indivíduos com diagnóstico clínico de fibromialgia (Figura 1).

A qualidade de vida é definida pelo grupo WHOQOL como: “a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive, e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (WHOQOL GROUP, 1994, apud FLECK *et al.*, 1999). Assim, pode-se dizer que a qualidade ambiental é objeto da percepção humana e, portanto, subjetiva. Isso nos remete aos resultados encontrados a partir da aplicação do inventário de stress para adultos de Lipp, onde o aumento significativo dos níveis de estresse encontrados nos pacientes, podem estar relacionados as capacidades individuais de interpretar e elaborar estratégias de enfrentamento quando expostos a fatores de risco ambiental.

Supondo que algumas questões referentes a faceta ambiente físico do Domínio V, que analisa clima, barulho, poluição e outros atrativos, pudesse ter um significado maior na determinação da qualidade do ambiente, analisamos essas questões separadamente. Assim, embora o resultado dessas questões não tenha sido estatisticamente significante, o grupo controle considera o ambiente físico do lugar onde mora, bem mais saudável do que o grupo dos pacientes. As demais questões não diferiram entre os grupos, o que demonstra a importância do somatório de questões ambientais como importantes para a patologia em questão.

Em estudo realizado por CALIYURT & GUDUCU (2005), sobre avaliação da qualidade de vida em pacientes com Desordem Depressiva Maior após submetidos a dois tipos de terapia diferentes, relatam que os escores dos domínios do WHOQOL-100 foram semelhantes no início do estudo e depois de quatro semanas de tratamento, somente o domínio meio ambiente mostrou diferença estatisticamente significante entre os grupos. A redução nos escores de depressão, foi

paralela à melhora na qualidade de vida, o que indica que medidas de qualidade de vida, podem ser úteis como indicadores de melhora nos quadros de Depressão Maior.

SKEVINGTON *et al.* (2001), em seu estudo para validação do WHOQOL-100 para gerenciamento da qualidade de vida em pacientes com dor crônica, afirmam que o mesmo é uma boa medida genérica para uso com esses pacientes. Cotações importantes mostraram que pacientes com dor crônica vêem todas as 25 facetas de qualidade de vida como importante ou muito importante, e que não há redundância entre as facetas. Em conclusão a esse estudo, os autores afirmam que o WHOQOL-100 é um instrumento muito bom de avaliação de qualidade de vida em pacientes com dor crônica e especialmente na avaliação e monitoramento de programas de gerenciamento de dor.

Uma vez que a fibromialgia se trata de uma desordem com etiologia multifatorial, com grande componente genético, a avaliação de genes candidatos para a patologia é essencial. Como a base fisiológica da doença ainda não está esclarecida, mas existem várias hipóteses para a mesma, conforme apresentado no Capítulo 1, a escolha dos genes candidatos pode estar relacionada a qualquer uma dessas hipóteses. A variação no gene da apolipoproteína E foi escolhida para estudo, por existirem evidências do papel dessa proteína com os efeitos do estresse e com o aparecimento de diferentes tipos de dor crônica. Esse gene vem sendo investigado como gene candidato para um grande número de patologias, e de uma maneira geral, o alelo E*2 é um alelo relacionado com a proteção para algumas destas patologias, especialmente para a doença de Alzheimer (LAWS *et al.*, 2003 e BERTRAM *et al.*, 2007) e aterosclerose (PATERNOSTER *et al.*, 2008). Infelizmente, as únicas investigações que relacionam este gene com os efeitos do estresse e com dor crônica são os trabalhos já apresentados no capítulo 1, e que não são estudos de associação, e nem investigam a variabilidade no gene, e sim, a quantidade de apolipoproteína E produzida nas diferentes situações de cada estudo. Desta maneira, embora existam evidências do papel desta proteína em questões aparentemente relacionadas com a fibromialgia, não existem estudos de associação entre esta patologia e o gene APOE.

Sendo a análise genética relacionada à fibromialgia um campo bastante novo e com poucos trabalhos publicados, e a análise de interação entre fatores genéticos e ambientais ainda não publicada na literatura, este passa a ser o primeiro estudo que se propôs investigar o papel da interação entre gene e ambiente sobre esta patologia. Conceitualmente, uma interação detectada entre gene e ambiente significa que existem diferenças individuais na sensibilidade a fatores do

ambiente, que são influenciadas geneticamente (revisado por Rutter & Silberg, 2002). Segundo Hunter (2005), no contexto da genética médica e da epidemiologia, o estudo de interações gene x ambiente é útil principalmente porque se somente as contribuições de genes e ambiente forem estimadas separadamente, e as interações forem ignoradas, a proporção da doença que seria explicada por estas duas classes de fatores seria incorretamente estimada. Segundo este mesmo autor, uma interação gene x ambiente somente deve ser aceita se puder ser reproduzida em dois ou mais estudos, e também se parecer plausível em nível biológico.

Se lembrarmos do trabalho publicado sobre a relação entre produção de apolipoproteína E e maior suscetibilidade ao estresse em modelos animais (GORDON *et al.*, 1996), é possível relacionar a interação detectada no presente trabalho entre a presença do alelo E*2 e os níveis de estresse em nossa amostra. Além disto, de acordo com a literatura vigente e já discutida, o alelo E*2 tem sido apontado como alelo protetor para uma série de patologias, o que concorda com os dados encontrados em nosso estudo. Obviamente, esta interação precisa ser confirmada em amostras maiores, e replicada em outras investigações, e também necessita ser entendida em níveis fisiológicos e moleculares, mas nossos dados sugerem um interessante caminho a ser investigado com relação à interação de fatores associados à fibromialgia.

Portanto, o presente trabalho, sendo o primeiro na área da genética da fibromialgia em nosso país, e o primeiro na área de interação gene x ambiente para esta patologia, na literatura em geral, demonstra que nenhum alelo do gene APOE parece ser um fator de risco isolado para a fibromialgia, mas que existe a possibilidade de interação entre os níveis de estresse e a presença do alelo E*2. Além disto, a qualidade do ambiente parece ser uma variável importante para o aparecimento da doença, conforme demonstrado pelos dados do domínio V do questionário WHOQOL-100. Uma ampliação do tamanho amostral e novos estudos neste sentido, tornam-se necessários para um maior entendimento dos fatores relacionados com a fibromialgia, e para que se possa aplicar estes dados na detecção de indivíduos predispostos e na conseqüente prevenção primária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Almay,B.G., Haggendal, J., Von, K.L., & Orelan, L. (1987) 5-HIAA and HVA in CFS in patients with idiopathic pain disorders. *Biol. Psychiatry* 22, 403-412.
- Ablin, J.N., Cohen, H. & Buskila, D.(2006) Mechanisms of Disease: genetics of fibromyalgia. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2,12.
- Bazzichi, L., Giannaccini, G., Betti, L., Mascia, G., Fabbrini, L., Italiani, P., De Feo, F., Giuliano, T., Giacomelli, Rossi, A., Lucacchini A. & Bombardieri, S.(2006) Alteration of serotonin transporter density and activity in fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy* 8,4
- Bertram L, Mcqueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi R. (2007). Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet.* 39:17-23.
- Bondy,B., Spaeth, M., Offenbaecher,M., Glatzeder,K., Stratz, T., Schwarz,M., Jonge de, S., Krüger, M., Engel, R.R., Färber, L., Pongratz, E.D. & Ackenheil, M. (1999) The T102C polymorphism of the 5-HT_{2A}-Receptor Gene in Fibromyalgia. *Neurobiology of Disease* 6, 433-439.
- Branco, J.C., Saraiva, F., Cerinic, M.M., Zoppi,M., Taieb, C.& Myon E.(2005) Fibromyalgia Syndrom: a european epidemiological survey.*Annals of the Rheumatic Diseases* 64:1784.
- Buskila, D. & Sarzi-Puttini, P.(2006) Genetics aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Research & Therapy*, 8:218.
- Buskila, D.(2007) Genetics of chronic pain states .*Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 21, 3:535-547.
- Câmara, M. V. de.& Tambellini, T.A.(2003) Considerações sobre o uso da epidemiologia nos estudos em saúde ambiental. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 6,2.
- Camelo, S. H. H. & Angerami, E.L.S.(2004) Sintomas de estresse nos trabalhadores atuantes em cinco núcleos de saúde da família 12, 1:14-21.
- Cameron BM, VanderPutten DM, Merrill CR. (1995). Preliminary study of an increase of a plasma apolipoprotein E variant associated with peripheral nerve damage. A finding in patients with chronic spinal pain. *Spine.* 20:581-9.
- Caliyurt,O. & Guducu, F.(2005) Partial sleep deprivation therapy combined with sertraline induces more rapid improvements in quality of life items in major depressive disorder. *Journal of affective Disorders.*88:75-78.

Chaitow, L. (2002) Síndrome da Fibromialgia. 1.ed. São Paulo: Editora Manole.

Choudhuri R, Cui L, Yong C, Bowyer S, Klein RM, Welch KM, Berman NE. (2002). Cortical spreading depression and gene regulation: relevance to migraine. *Ann Neurol*. 51:499-506.

Consensus document on FMS: the Copenhagen declaration.(1992) *Lancet* 340 (september 12).

de Andrade F. M., Larrandaburu M., Callegari-Jacques S.M., Gastaldo G., Hutz M.H. (2000) Association of apolipoprotein E polymorphism with plasma lipids and Alzheimer's disease in a Southern Brazilian population. *Br J Med Biol Res* 33:529-537.

Digney A, Keriakous D, Scarr E, Thomas E, Dean B. (2005). Differential changes in apolipoprotein E in schizophrenia and bipolar I disorder. *Biol Psychiatry*. 57:711-5.

Dixit M, Choudhuri G, Mittal B. (2006) Association of APOE-C1 gene cluster polymorphisms with gallstone disease. *Dig Liver Dis*. 38:397-403.

Flek, M. P. de A., Leal, O.F., Louzada, S., Xavier, M., Chachamovich, E., Vieira, G., Santos, L dos. & Pinzon, V.(1999) Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL-100). *Rev Bras Psiquiatr* 21,1.

Frank, B., Niesler, B., Bondy, B., Späth, M., Pongratz, E. D., Ackenheil, M., Fischer, C. & Rappold, G. (2004) Mutational analysis of serotonin receptor genes: HTR3A and HTR3B in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol* 23: 338-344.

Goldstein, J. (1996) *Betraya by the brain: the neurological basis of CFS and FMS and related neural network disorders*. Hawort Medical Press, New York.

Gomes, M.A.S. & Soares, B. R.(2004) Reflexões sobre qualidade ambiental urbana. *Estudos Geográficos*. 2, 2: 21-30.

Gordon I, Ben-Eliyahu S, Rosenne E, Sehayek E, Michaelson DM. (1996). Derangement in stress response of apolipoprotein E-deficient mice. *Neurosci Letters*. 206:212-214.

Hasegawa K, Terada S, Kubota K, Itakura H, Imamura H, Ohnishi S, Aoki T, Ijichi M, Saiura A, Makuuchi M. (2003). Effect of apolipoprotein E polymorphism on bile lipid composition and the formation of cholesterol gallstone. *Am J Gastroenterol*. 98:1605-9.

Huang X, Chen PC, Poole C. (2004). APOE-[epsilon]2 allele associated with higher prevalence of sporadic Parkinson disease. *Neurology* 62:2198-202.

Hunter DJ. (2005). Gene-environment interactions in human diseases. *Nature Reviews*.6:287 -298.

- Juhl, J.H. (1998) Fibromyalgia and the serotonin pathway. *Altern. Med. Rev.* 3, 367-375.
- Jung, C. A., Staiger, T. & Sullivan, M.(1997) The Efficacy of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for the Management of Chronic Pain. *J Gen Intern Med* 12:384-389.
- Kaziyama, S. H. H., Yeng, T. L., Teixeira, J. M. & Piagge D. F.(2001) Síndrome Fibromiálgica. *Rev. Méd.* 80:111-27
- Kato, K., Sullivan, F. P., Evengard, B. & Pedersen, N.L.(2006) Importance of Genetics Influences on Chronic Widespread Pain. *Arthritis & Rheumatism* 54, 5:1682-1686.
- Laws SM, Hone E, Gandy S, Martins RN. (2003). Expanding the association between the APOE gene and the risk of Alzheimer's disease: possible roles for APOE promoter polymorphisms and alterations in APOE transcription. *J Neurochem.* 84:1215-36.
- Lee SI, Lee SY, Yoo WH. (2005). Association of apolipoprotein E polymorphism with bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 44:1067-8.
- Magalhães, S.H.T. & Loureiro, S. R.(2005) Transtorno do pânico: nível de stress e locus de controle. *Estudos de Psicologia* 22, 3: 233-240.
- Margis, R., Picon, P., Cosner, F.A., & Silveira, R.de O.(2004) Relação entre estressores, estresse e ansiedade Ver. *Latino-am Enfermagem* 12, 1:14-21.
- Maury CP, Liljeström M, Tiitinen S, Laiho K, Kaarela K, Ehnholm C. (2001). Apolipoprotein E phenotypes in rheumatoid arthritis with or without amyloidosis. *Amyloid.* 8:270-3.
- Mogil, S. J. (1999) The genetic mediation of individual differences in sensitivity to pain and its inhibition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:7744-7751.
- Moldofsky, H. (1993) A chronobiological theory of fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1(3/4): 49-59.
- Neumann, L. & Buskila, D. (2003) Epidemiology of Fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports* 7:362-368.
- Offenbaecher, M., Bondy, B., Jonge, S. De, Glatzeder, K., Krüger, M., Schoeps, P. & Ackenheil, M. (1999) Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis & Rheumatism* 42,11:2482-2488.
- Omoigui S (2007). The biochemical origin of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 2 of 3 – inflammatory profile of pain syndromes. *Med Hyp.* 69:1169-1178.

Paternoster L, González NA, Lewis S, Sudlow C. (2008). Association between apolipoprotein E genotype and carotid intima-media thickness may suggest a specific effect on large artery atherothrombotic stroke. *Stroke*. 39:48-54.

Rigotto, M. R. (2003) Saúde Ambiental & Saúde dos Trabalhadores: uma aproximação promissora entre o verde e o vermelho. *Rev. Bras. Epidemiol.* 6,2.

Rutter M and Silberg J. (2002) Gene-environment interplay in relation to emotional and behavioral disturbance. *Annu. Rev. Psychol.* 53:463-90.

Schwarz, J. M., Späth, M., Müller-Bardorff, H., Pongratz, E. D., Bondy, B. & Ackenheil, M. (1999) Relationship of substance P, 5-hidroxyindole acetic acid and tryptophan in serum of fibromyalgia patients. *Neuroscience Letters* 259: 196-198.

Skevington, S. M. Ph. D., Carse, M.S. M. Sc. & Williams, A. C. De C. Ph. D.(2001) Validation of the WHOQOL-100: Pain Management Improves Quality of Life for Chronic Pain Patients. *The Clinical Journal of Pain.*17:264-275.

Thieme, K., Rose, U., Pinkpank T., Spies, C., Turk, D.C.& Flor, H. (2006) Psychophysiological responses in patients with fibromyalgia syndrome. *Journal of Psychosomatic Research.* 61:671-679.

Utermann G. (1975). Isolation and partial characterization of an arginine-rich apolipoprotein from human plasma very-low-density lipoproteins: apolipoprotein E. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem.* 356:1113-21.

Utermann G, Hees M, Steinmetz A. (1977). Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinaemia in man. *Nature.* 269:604-7.

VanderPutten DM, Cameron BM, Merrill CR. (1993). Increased apolipoprotein-E concentrations in individuals suffering chronic low back syndrome identified by two-dimensional gel electrophoresis. *Appl Theor Electrophor.* 3:247-52.

van Houdenhove, B., Egle, U. & Luyten P. (2005) The Role of Life Stress in Fibromyalgia. *Current Rheumatology Reports* 7:365-370.

Wolfe, F., Russel, I.J., Vipraio, G., Ross, K. & Anderson, J. (1997) Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J. Rheumatol.* 24, 555-559.

Wolfe, F., Smythe, H.A., Yunus, M.B., Bennett, R.M., Bombardier, C., Goldenberg, D.L., Tugwell, P., Campbell, S.M., Abeles, M., Clark, P., & *et al.*(1990) The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 33,160-172.

Wolfe, F., Russell, I.J., Vipraio, G., & Anderson, J. (1997) Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J. Rheumatol.* 24, 555-559.

Wood, B.P. (2004) Stress and dopamine: implications for the pathophysiology of chronic widespread pain. *Medical Hypotheses* 62, 420-424.

Yen YC, Rebok GW, Gallo JJ, Yang MJ, Lung FW, Shih CH. (2007). ApoE4 allele is associated with late-life depression: a population-based study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 15:858-68.

Yunus, M.B., Masi, A.T. & Calabro, J.J. (1981) Primary fibromyalgia (fibrositis), clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin. Arthritis Rheum.* 11:151-71.

Yunus, M.B., Khan, M.A., Rawlings, K.K., Green, J.R., Oslon, J.M. & Sahah, S. (1999) Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J. Rheumatol.* 26, 408-412.

ANEXOS

ANEXO 1

CENTRO UNIVERSITÁRIO FEEVALE
PROJETO DE EXTENSÃO DE FIBROMIALGIA

FICHA DE AVALIAÇÃO DA FIBROMIALGIA

1. NOME: _____ **2. IDADE:** _____ **3. SEXO:** _____

4. ENDEREÇO: _____ **5. TELEFONE:** _____

6. PROFISSÃO: _____ **7. TELEFONE COM:** _____

8. MÉDICO RESPONSÁVEL: _____ **9. TELEFONE:** _____

10. DIAGNÓSTICO: _____

11. ANO DO DIAGNÓSTICO: _____

QP: _____

HDA: _____

EXAME FÍSICO:

MEDICAMENTOS:

NOME	X/DIA	HORÁRIO	TEMPO DE USO	USO DIÁRIO	R A

<u>SINTOMAS ATUAIS:</u>	<u>SEMPRE</u>	<u>ÀS VEZES</u>	<u>NUNCA</u>	<u>N S</u>
<u>FADIGA CRÔNICA</u>				
<u>EXTREMIDADES FRIAS</u>				
<u>MEMÓRIA PREJUDICADA</u>				
<u>MICÇÃO FREQUENTE</u>				
<u>DEPRESSÃO</u>				
<u>DESORDEM DO SONO</u>				
<u>PROBLEMAS DE EQUILÍBRIO</u>				
<u>ESPASMO MUSCULAR</u>				
<u>BOCA SECA</u>				
<u>DORES MUSCULARES</u>				
<u>CEFALÉIA</u>				
<u>DOR DE GARGANTA</u>				

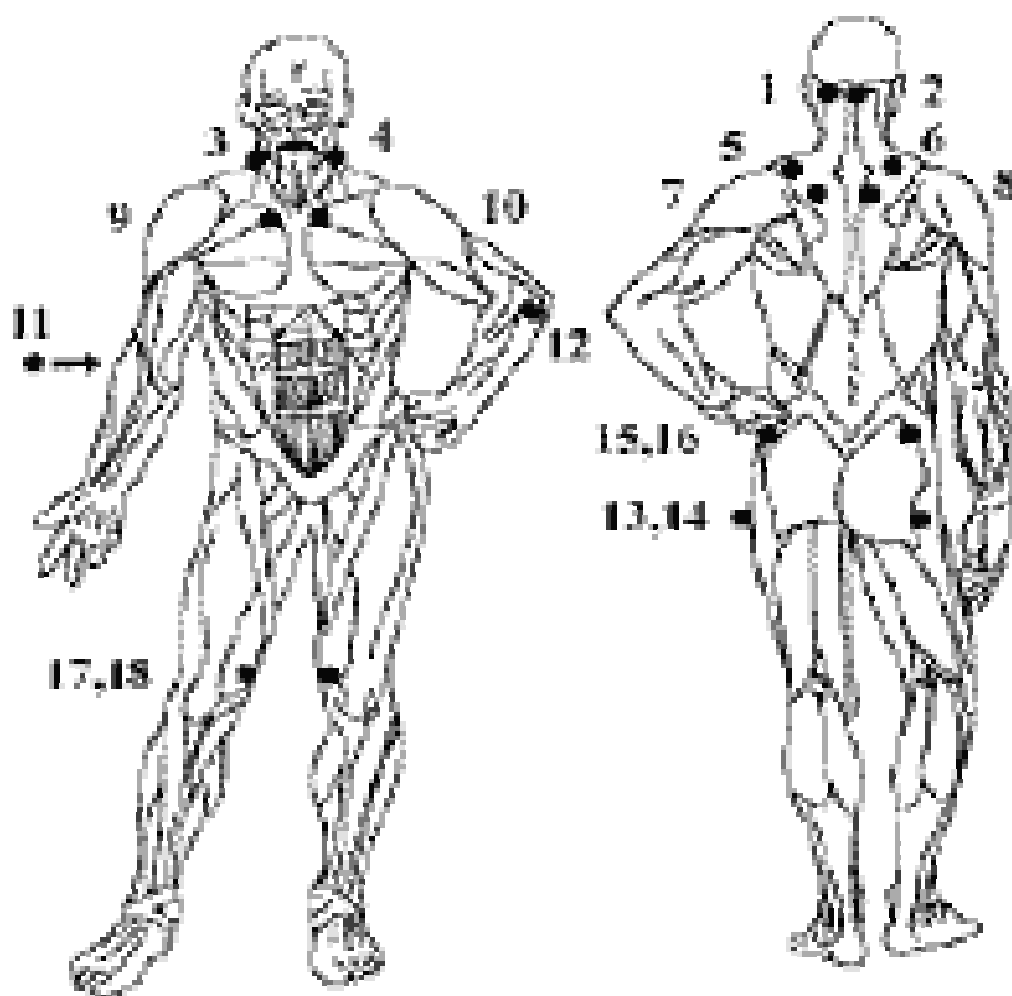
<u>SINTOMAS COMUNS:</u>	<u>SEMPRE</u>	<u>ÀS VEZES</u>	<u>NUNCA</u>	<u>N S</u>
<u>TEMPERATURA ELEVADA</u>				
<u>TEMPERATURA NORMAL</u>				
<u>PRESSÃO BAIXA</u>				
<u>INFECCÕES FÚNGICAS</u>				
<u>TIREÓIDE DOLORIDA</u>				
<u>MANCHAS BRANCAS NAS UNHAS</u>				
<u>MÚSCULOS SENSÍVEIS PESCOÇO</u>				
<u>ESPASMO MUSCULAR</u>				
<u>SENSIBILIDADE ABDOMINAL</u>				
<u>GÂNGLIOS LINFÁTICOS AUMENTADOS</u>				

<u>CONDIÇÕES ASSOCIADAS:</u>	<u>SEMPRE</u>	<u>ÀS VEZES</u>	<u>NUNCA</u>	<u>N S</u>
<u>CEFALEIA</u>				
<u>DISMINORRÉIA</u>				
<u>ENDOMETRIOSE</u>				
<u>CISTITE INTERSTICIAL</u>				
<u>DOR DA BEXIGA</u>				
<u>SÍNDROME DO INTESTINO</u>				
<u>PROLAPSO DA VÁLVULA MITRAL</u>				
<u>SENSIBILIDADE QUÍMICA MÚLTIPLA</u>				
<u>SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS</u>				
<u>SÍNDROME DA ATM</u>				

<u>SÍNDROME DA HIPERVENTILAÇÃO:</u>	<u>SEMPRE</u>	<u>ÀS VEZES</u>	<u>NUNCA</u>	<u>N S</u>
<u>SENSAÇÃO DE SUFOCAÇÃO</u>				
<u>INTRANQUILIDADE/PÂNICO</u>				
<u>CORAÇÃO BATENDO FORTE</u>				
<u>CEFALEIA</u>				
<u>CANSACO</u>				
<u>TENSÃO</u>				
<u>TREMOR DAS MÃOS</u>				
<u>SENSAÇÃO DE CALOR</u>				
<u>FORMIGAMENTO DOS PÉS</u>				

OUTROS TIPOS DE TRATAMENTO

PALPAÇÃO DOS TENDER POINTS (EXAME FÍSICO)



Mapeamento dos “*tender points*” segundo o ACR (1990).

ANEXO 2 – DOMÍNIO V DO WHOQOL-100

WHOQOL-100

Versão em português

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA

Coordenação do Grupo WHOQOL no Brasil

Dr. Marcelo Pio de Almeida Fleck

Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre- RS - Brasil

Instruções

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. Por favor, responda todas as questões. Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser a sua primeira escolha.

Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você achava de sua vida, tomando como referência o período **das duas últimas semanas**.

Por exemplo, pensando neste período, uma questão poderia ser:

Quanto você se preocupa com sua saúde?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você se preocupou com sua saúde neste período. Portanto, você deve fazer um círculo no número 4 se você se preocupou "bastante" com sua saúde, ou fazer um círculo no número 1 se você não se preocupou "nada" com sua saúde. Por favor, leia cada questão, veja o que você acha, e faça um círculo no número que lhe parece a melhor resposta.

Muito obrigado por sua ajuda.

As questões seguintes são sobre *o quanto* você lembra de ter sentido algumas coisas nas duas últimas semanas.

Por exemplo, sentimentos positivos tais como *felicidade* ou *satisfação*. Se você sentiu estas coisas "*extremamente*", coloque um círculo no número abaixo de "*extremamente*". Se você não sentiu nenhuma destas coisas, coloque um círculo no número abaixo de "*nada*". Se você desejar indicar que sua resposta se encontra entre "*nada*" e "*extremamente*", você deve colocar um círculo em um dos números entre estes dois extremos. As questões se referem às **duas últimas semanas**.

F16.1 Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

F16.2 Você achava que vive em um ambiente seguro?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

F16.3 O quanto você se preocupa com sua segurança?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

F17.1 Quão confortável é o lugar onde você mora?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

F17.4 O quanto você gosta de onde você mora?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

F18.2 Você tem dificuldades financeiras?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

F18.4 O quanto você se preocupa com dinheiro?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

F19.1 Quão facilmente você tem acesso a bons cuidados médicos?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

F21.3 O quanto você aproveita o seu tempo livre?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

F22.1 Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos) – com relação a onde você mora?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

F22.2 Quão preocupado(a) você está com o barulho na área que você vive?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

F23.2 Em que medida você tem problemas com transporte?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

F23.4 O quanto as dificuldades de transporte dificultam sua vida?

nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre *quão completamente* você sente ou é capaz de fazer certas coisas. Por exemplo, atividades diárias tais como lavar-se, vestir-se e comer. Se você é capaz de fazer estas atividades *completamente*, coloque um círculo no número abaixo de "*completamente*". Se você não é capaz de fazer nenhuma destas coisas, coloque um círculo no número abaixo de "*nada*". Se você desejar indicar que sua resposta se encontra entre "*nada*" e "*completamente*", você deve colocar um círculo em um dos números entre estes dois extremos. As questões se referem **duas últimas semanas**.

F17.2 Em que medida as características de seu lar correspondem às suas necessidades?

Nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

F18.1 Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?

Nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

F20.1 Quão disponível para você estão as informações que você precisa no seu dia-a-dia?

Nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

F20.2 Em que medida você tem oportunidades de adquirir informações que considera necessárias?

Nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

F21.1 Em que medida você tem oportunidades de atividades de lazer?

Nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

F21.2 Quanto você é capaz de relaxar e curtir você mesmo?

Nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

F23.1 Em que medida você tem meios de transporte adequados?

Nada	muito pouco	médio	muito	completamente
1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre o quão *satisfeito(a)*, *feliz* ou *bem* você se sente a respeito de vários aspectos de sua vida. Por exemplo, na sua vida familiar ou a respeito da energia (disposição) que você tem. Indique quão satisfeito(a) ou não satisfeito(a) você está em relação a cada aspecto de sua vida e coloque um círculo no número que melhor represente como você se sente sobre isto. As questões se referem às **duas últimas semanas**.

F16.4 Quão satisfeito(a) você está com a sua segurança física (assaltos, incêndios, etc.)?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

F17.3 Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

F18.3 Quão satisfeito(a) você está com sua situação financeira?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

F19.3 Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

F19.4 Quão satisfeito(a) você está com os serviços de assistência social?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

F20.3 Quão satisfeito(a) você está com as suas oportunidades de adquirir novas habilidades?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

F20.4 Quão satisfeito(a) você está com as suas oportunidades de obter novas informações?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

F21.4 Quão satisfeito(a) você está com a maneira de usar o seu tempo livre?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

F22.3 Quão satisfeito(a) você está com o seu ambiente físico (poluição, clima, barulho, atrativos) – com relação a todos os lugares que você frequenta?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

F22.4 Quão satisfeito(a) você está com o clima do lugar (cidade, ou bairro) em que vive?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

F23.3 Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?

muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
1	2	3	4	5

ANEXO3 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O projeto de pesquisa intitulado “Interação entre gene e ambiente na determinação da suscetibilidade à fibromialgia” será desenvolvido no Centro Universitário Feevale.

A fibromialgia é uma doença que provoca dores musculares espalhadas ao longo do corpo. Embora seja uma doença bastante comum, as suas causas ainda não são completamente compreendidas. Sabe-se que existem alguns fatores do ambiente que desencadeiam a doença, assim como alguns genes que aumentam o risco de aparecimento da doença. Não existem ainda dados suficientes para o conhecimento de quais são estes fatores ambientais, e que genes são aqueles que influenciam nesta característica.

Este estudo tem o objetivo de investigar quais são os genes e também quais são os fatores do ambiente, que predis põem um indivíduo a desenvolver fibromialgia.

Para conseguir responder estas questões, o estudo será realizado com indivíduos que serão enquadrados em duas amostras diferentes:

- pacientes com fibromialgia que serão selecionados entre aqueles que freqüentam a Clínica de Fisioterapia do Centro Universitário Feevale, por uma fisioterapeuta responsável

- indivíduos voluntários, que não possuem a doença, e que passarão pelos mesmos testes aos quais foram submetidos os pacientes, também na Clínica de Fisioterapia do Centro Universitário Feevale.

Todos que aceitarem participar do estudo passarão por um teste psicológico, com o objetivo de determinar o grau de estresse em que se enquadram, e também serão classificados de acordo com o tipo de personalidade. Este teste não traz nenhum risco ou desconforto para o paciente. O exame a ser realizado na Clínica de Fisioterapia envolve o preenchimento de um questionário sobre o estado de saúde do participante, e um teste realizado com pressão manual exercida pela fisioterapeuta sobre determinados pontos do corpo. Este teste pode trazer um leve

desconforto no momento da pressão digital, sendo que esta sensação ocorre somente no momento do teste.

Além disto, todos os indivíduos que concordarem em participar do estudo, doarão uma quantidade de 5 ml de sangue, para as análises genéticas. O DNA extraído desta amostra de sangue será identificado por um código, garantindo o sigilo de identidade.

O procedimento de coleta de sangue não oferece nenhum risco permanente para o paciente, uma vez que somente agulhas e seringas descartáveis serão utilizadas. Este procedimento apresenta somente o desconforto da picada para retirada do sangue, e o único risco existente é a possibilidade do aparecimento de uma pequena mancha de cor roxa no local da picada, que desaparece em poucas horas.

Nenhuma outra pessoa, além dos pesquisadores e de seus colaboradores diretamente envolvidos no projeto, terá acesso ao material proveniente da amostra de sangue. Todos os restos celulares resultantes da coleta de sangue e extração de DNA não utilizados no presente trabalho serão desprezados.

Eu, fui informado dos objetivos especificados acima e da justificativa desta pesquisa de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre cada procedimento no qual estarei envolvido, do desconforto ou riscos previstos tanto quanto dos benefícios esperados. Tenho consciência de que os dados deste projeto de pesquisa não serão úteis para prevenir ou curar a doença já instalada. No entanto, entendo que estes dados auxiliarão, no futuro, para a detecção de indivíduos que estejam sob um risco aumentado de desenvolver esta doença.

Através deste documento, eu autorizo que o material extraído a partir do sangue doado por mim permaneça estocado. Na hipótese de no futuro outros projetos de pesquisa necessitarem utilizar este material novamente, tenho conhecimento de que estas pesquisas somente ocorrerão após o meu consentimento por escrito.

Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disto, sei que novas informações obtidas durante o

estudo me serão fornecidas e que terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa face a estas informações. Tenho conhecimento também de que, caso eu não aceite participar do projeto, o meu tratamento não será de forma alguma modificado ou prejudicado.

O profissional certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial.

Assinatura do paciente:

Assinatura do investigador:

.....

Dra. Fabiana Michelsen de Andrade

Pesquisador Responsável

Telefone para contato: (51) 3586-8800, r. 8938