



**ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO VAL66MET DO GENE DO
BDNF COM A SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL EM PACIENTES COM
FIBROMIALGIA**

Joana Morez Silvestri¹
Camila Fernanda da Silveira Alves²
Alessandra Hübner de Souza³
Wolnei Caumo⁴
Daniel Simon⁵

Resumo

A fibromialgia (FM) é uma síndrome caracterizada por dor crônica musculoesquelética generalizada. Estudos prévios evidenciam que a fisiopatologia da FM envolve o mecanismo de Sensibilização Central (SC) com alterações dos mecanismos excitatórios e inibitórios de controle da dor. O objetivo deste trabalho é avaliar a associação entre o polimorfismo genético Val66Met (rs6265) do gene do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (*BDNF*) e a SC em pacientes com FM. A amostra foi composta por pacientes com FM. Os dados clínicos e sociodemográficos foram obtidos através de um questionário estruturado e a SC foi avaliada através do Inventário de Sensibilização Central, versão validada e adaptada para o português. Altos escores são associados com altos graus de sintomatologia. Um total de 108 pacientes do sexo feminino foi incluído no estudo, com idade média de $50,2 \pm 9,5$ anos. A média de anos de diagnóstico da síndrome foi de $6,4 \pm 5,4$. A média dos escores obtidos na avaliação da SC foi de $58,0 \pm 14,8$. Com relação às frequências genótípicas do polimorfismo, o genótipo Val/Val foi mais frequente (80,6%). Em relação à análise de associação do polimorfismo com a SC, as pacientes com o genótipo Val/Val apresentaram maiores escores ($58,7 \pm 14,9$) de SC quando comparadas às pacientes com genótipo Val/Met ($55,1 \pm 14,1$). Embora a média dos escores obtidos para a SC tenham sido maior no grupo de pacientes homocigotas para o alelo Val, estas diferenças não foram estatisticamente significativas. Portanto, o polimorfismo não foi associado à SC.

Palavras chave: Dor; Fibromialgia; Sensibilização Central; BDNF

INTRODUÇÃO

Com prevalência global de 2,7% (QUEIROZ, 2013), a síndrome da Fibromialgia (FM) é identificada como dor musculoesquelética crônica, caracterizada por dor corporal generalizada, baixo limiar de dor, sensibilidade e rigidez nos músculos, tendões e articulações. A síndrome geralmente é acompanhada por fadiga, pouca qualidade de sono,

¹ Aluna do curso de graduação Biomedicina – Bolsista FAPERGS – joanamost@hotmail.com

² Aluna de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde – Bolsista CAPES – camilaalves.biologia@gmail.com

³ Professora do curso de graduação em Farmácia e do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde – alessandrahubnersouza@gmail.com

⁴ Professor do curso de Medicina e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFRGS – wcaumo@hcpa.edu.br

⁵ Professor do curso de graduação de Ciências Biológicas e do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde – daniel.simon@ulbra.br

perda de memória e dificuldade na condução das atividades diárias (JAY et al., 2015). Transtornos psiquiátricos como a ansiedade e depressão também estão associados à condição, (QUEIROZ, 2013). A síndrome ocorre com mais frequência entre mulheres na faixa dos 30 aos 50 anos (QUEIROZ, 2013; WOLFE et al., 2013). Apesar da etiopatogênese ainda não ser completamente elucidada, vários estudos evidenciam a alteração do Sistema Nervoso Central (SNC) no processamento e na percepção da dor (GRANOT et al., 2001; YUNUS, 2007, 2015). A base deste mecanismo tem sido atribuída à Sensibilização Central (SC), a qual pode ser definida como um estado de hiperexcitabilidade do SNC devido a uma amplificação da sinalização neural, independente de um estímulo periférico definido (YUNUS, 2007; WOOLF et al., 2011). Alguns estudos reportam que pacientes com FM apresentam maior ativação neural do que indivíduos saudáveis para qualquer estímulo de pressão (GRACELY et al., 2002). Neste contexto, os fatores genéticos podem estar associados com a maneira como a dor é processada e transmitida, (ABLIN et al. 2014).

Sendo assim, o presente trabalho tem por objetivo avaliar a associação do polimorfismo genético Val66Met (rs6265) do gene do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) com a SC em pacientes com FM.

METODOLOGIA

A amostra foi composta por pacientes com FM recrutados no Serviço de Dor e Medicina Paliativa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), em clínicas de fisioterapia da região metropolitana de POA e através de chamamento público via site e redes sociais. Os critérios de inclusão requeriam pacientes com FM, com idade igual ou maior de 18 anos e que apresentassem o diagnóstico da síndrome realizado por um médico de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (WOLFE et al., 2016).

Os dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes com FM foram obtidos através da aplicação de um questionário estruturado. A avaliação da SC foi feita através do instrumento de autorrelato Inventário de Sensibilização Central (CSI-BP), versão validada e adaptada para o português. Este questionário permite a identificação e o rastreamento de sintomas associados com a SC e consiste de duas partes: A e B. A parte A contém 25 declarações do cotidiano relacionadas aos sintomas de saúde atual. Cada item é medido com cinco opções de resposta do tipo escala Likert temporal, a pontuação é cumulativa e varia de 0 a 100 pontos. O ponto de corte sugerido na versão brasileira é 35 e altos escores são associados com altos graus de sintomatologia. Na parte B, o instrumento identifica se o

paciente foi diagnosticado com outras síndromes que cursam com a SC, bem como outros transtornos relacionados, por ex: ansiedade e depressão.

Após a obtenção dos dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes, foi realizada no laboratório do Centro de Pesquisas Clínicas do HCPA, a coleta de 4 mL de sangue periférico por meio de uma punção venosa em tubo com anticoagulante EDTA sódico, que permitiu as análises moleculares da variante genética. As amostras foram centrifugadas para separação do plasma e células, e estocadas, separadamente, a -80°C até o momento de análise. O DNA das amostras foi extraído no laboratório de Genética Molecular Humana da ULBRA utilizando a técnica descrita por Lahiri e Nurnberger (1991). O Val66Met (rs6265) foi genotipado através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) em tempo real utilizando um ensaio validado TaqMan® SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, Foster City, CA).

As análises estatísticas foram realizadas com o Software SPSS, versão 18.0. A distribuição das variáveis contínuas foi testada usando o teste de Shapiro-Wilk. A SC foi comparada entre os grupos usando o teste t de Student. As frequências alélicas foram determinadas pela contagem direta dos alelos e os desvios do equilíbrio de Hardy-Weinberg foram avaliados pelo teste do qui-quadrado. O valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo contou com a participação de 108 pacientes diagnosticadas com FM. O grupo foi composto somente por mulheres com idade média de $50,2 \pm 9,5$ anos, a maioria de origem caucasiana com média de $6,4 \pm 5,4$ anos de diagnóstico de FM. A Média do Índice de Massa Corporal (IMC Kg/m^2) foi de $28,2 \pm 4,6$. Apenas 17,6 % pacientes faziam o uso de pílula anticoncepcional. Com relação à presença de comorbidade psiquiátrica, 73 (67,6%) pacientes apresentavam o diagnóstico de alguma condição. No entanto, menos da metade (32,4%) das pacientes realizavam tratamento psicológico ou psicoterapia. Mais da metade das pacientes (58,3%) faziam algum tipo de atividade ou tratamento alternativo para o alívio da dor. Aproximadamente metade (51,9%) das pacientes praticavam atividade física, destas, 32 (29,6%) praticavam exercícios aeróbicos, 11 (10,2%) anaeróbicos e 13 (12%) praticavam ambos. A média dos escores obtidos na avaliação da SC foi de $58,0 \pm 14,8$.

Os dados clínicos e sociodemográficos destas pacientes são apresentados na Tabela 1. As frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo Val66Met (rs6265) do gene do *BDNF* estão demonstradas na Tabela 2. As associações da SC de acordo com os genótipos do polimorfismo Val66M estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 1 - Características sociodemográficas e clínicas das pacientes

Variáveis	Pacientes (n= 108)
Índice de Massa Corporal (IMC, Kg/m ²)	28,2 ± 4,6
Escolaridade (anos de estudo)	10,3 ± 4,2
Fumantes	22 (20,4)
Comorbidade psiquiátrica	73 (67,6)
Inventário de Sensibilização Central (CSI – BP)	58,0 ± 14,8

Tabela 2 - Frequências alélicas e genótípicas do polimorfismo Val66Met na amostra estudada

Alelos e genótipos Val66Met (n=108)	Frequências
Alelos	
Val (G)	195 (90,3)
Met (A)	21 (9,7)
Genótipos	
Val/Val	87 (80,6)
Val/Met	21 (19,4)
Met/Met	-

Tabela 3 - Sensibilização Central de acordo com os genótipos do polimorfismo Val66Met

Característica Clínica	Total (n= 108)	Val/Val (n=87)	Val/Met (n=21)	p
CSI-BP	58,0 ± 14,8	58,7 ± 14,9	55,1 ± 14,1	0,484

CONCLUSÃO

No presente estudo foram avaliadas as frequências alélicas e genótípicas do polimorfismo Val66Met do gene do *BDNF* nos pacientes com FM. O genótipo Val/Val foi o mais frequente (80,6%), conforme um estudo prévio que também estudou este polimorfismo em um grupo de pacientes brasileiros com FM (XIAO et al., 2012). As frequências alélicas deste polimorfismo variam amplamente em diferentes populações e o alelo Val é mais frequente em populações de origem caucasiana (PETRYSHEN et al., 2010). Este trabalho também avaliou a SC de acordo os genótipos do polimorfismo Val66Met e não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as médias dos escores obtidos no CSI-BP e os genótipos do polimorfismo. Portanto, a SC não foi associada ao polimorfismo Val66Met do gene *BDNF*. Para o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a investigar a associação entre o polimorfismo e a SC em pacientes com FM. Por fim, o instrumento de avaliação da SC utilizado no nosso estudo (CSI-BP) possui evidências de propriedades psicométricas positivas, de acordo com a literatura (CAUMO et al.,2017) e de acordo com o ponto de corte sugerido, as pacientes estudadas apresentaram altos escores de SC, fato que está de acordo com a fisiopatologia da FM.

REFERÊNCIAS

ABLIN, JN; BUSKILA, D. Predicting fibromyalgia, a narrative review: are we better than fools and children? **Eur J Pain**, London, v. 18, n. 8, p. 1060-1066, set. 2014.

CAUMO, W. et al. The Central Sensitization Inventory validated and adapted for a Brazilian population: psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. **J Pain Res**. New Zealand, v. 1, n. 10, p 2109, 22, set. 2017.

GRACEY, RH. et al. Functional magnetic resonance image evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. **Arthritis Rheum**, United State, v. 46, n. 5, p. 1333-43, mai. 2002.

GRANOT, M. et al. Simultaneous recording of late and ultra-late pain evoked potentials in fibromyalgia. **Clin Neurophysiol**, Netherlands, v. 112, n. 10, p. 1881-1887, out. 2001.

JAY, G. W.; BARKIN, R. L. Fibromyalgia. **Dis Mon**, Chicago, v. 61, n. 3, p. 66-111, mar. 2015.

PETRYSHEN, TL. et al. Population genetic study of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. **Molecular psychiatry**, Houndmillis, n. 15, v. 8, pag. 810-5, ago. 2010.

QUEIROZ, L. P. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. **Cur Pain Headache Rep**, Philadelphia, v. 17, n. 8, p. 356, ago. 2013.

WOLFE, F. et al. 2016 revisions to the 2010/211 fibromyalgia diagnostic criteria. **Semin Arthritis Rheum**, New York, v. 46, n. 3, p. 319-29, dez. 2016

WOLFE, F. et al. Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results from a survey of the general population. **Arthritis Care Res**, United State, v. 65, n. 5, p. 777-785, mai. 2013.

WOOLF, CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. **Pain**, United State, v. 152 (Suppl 3), S2-15, mar. 2011.

XIAO Y, Russel IJ, Liu YG. A brain-derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met identifies fibromyalgia syndrome subgroup with higher body mass index and C-reactive protein. **Rheumatology international**, Berlin, n. 32, v. 8, p. 2479-85, ago. 2012

YUNUS, MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. **Semin Arthritis Rheum**, New York ,v. 35, n. 6, p. 339-56, jun. 2007.

YUNUS, MB. Editorial Review: An Update on Central Sensitivity Syndromes and the Issues of Nosology and Psychobiology. **Curr Rheumatol Rev**, United Arab Emirates, v. 11, n. 2, p. 70-85, 2015.