



ESTUDO DO POLIMORFISMO VAL66MET DO GENE *BDNF* E SINTOMATOLOGIA DEPRESSIVA EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA E CONTROLES SAUDÁVEIS

Dayane Favarin Cardoso¹
Camila Fernanda da Silveira Alves²
Alessandra Hübner de Souza³
Wolnei Caumo⁴
Daniel Simon⁵

Resumo

A Fibromialgia (FM) é uma síndrome caracterizada, principalmente, por dor crônica musculoesquelética difusa, sendo mais prevalente entre as mulheres. Transtornos de ansiedade e depressão também são associados à condição. O presente trabalho tem por objetivo avaliar as frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo Val66Met (rs6265) do gene do *BDNF* em pacientes com FM e controles saudáveis e analisar se o polimorfismo está associado com a sintomatologia depressiva nos pacientes com FM. Características clínicas e sociodemográficas dos participantes foram obtidas através de entrevista com questionário estruturado. Os pacientes e controles foram avaliados para depressão através do instrumento *Beck Depression Inventory* (BDI - II), validado em português. O BDI contém um escore que varia de 0 a 63 pontos, sendo que um escore <10 significa ausência de sintomatologia depressiva. A identificação dos genótipos do polimorfismo ocorreu através da reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real utilizando ensaios validados TaqMan. O estudo foi composto de 108 pacientes com FM e 108 controles saudáveis pareados por sexo e idade. A média de idade apresentada nos pacientes e controles foi de $50,2 \pm 9,5$ e $49,5 \pm 9,5$ anos, respectivamente. A média dos escores obtidos no BDI foi de $22,0 \pm 12,7$ e $3,5 \pm 2,8$ para pacientes e controles, respectivamente ($p < 0,001$). No presente trabalho observou-se uma diferença estatisticamente significativa nas frequências alélicas do polimorfismo Val66Met, entre casos e controles ($p = 0,045$). Contudo, o polimorfismo Val66Met não foi associado à sintomatologia depressiva.

Palavras-chave: fibromialgia; polimorfismo Val66Met; depressão; controles.

INTRODUÇÃO

A fibromialgia (FM) é uma síndrome caracterizada principalmente pela dor crônica musculoesquelética generalizada, sendo mais frequente em mulheres na faixa dos 30 aos 50 anos (WOLFE et al., 2013).

¹ Aluna do curso de graduação em Ciências Biológicas da ULBRA – Bolsista PIBIC/CNPq – dayanefavarin@ulbra.edu.br

² Aluna de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde da ULBRA – 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 da ULBRA – 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

A prevalência global da síndrome é estimada em 2,7% (QUEIROZ, 2013). A FM é geralmente acompanhada por fadiga, pouca qualidade de sono, perda de memória e dificuldade na condução das atividades diárias (WOLFE et al., 1990; JAY et al., 2015).

Comorbidades psiquiátricas como transtornos de ansiedade e depressão são associadas à condição, onde cerca de 30 a 80% dos pacientes com FM apresentam depressão, bem como sintomas de múltiplas síndromes funcionais. Alguns estudos associam eventos estressores e traumas (físicos ou psíquicos) como precursores potenciais da FM (ABLIN et al., 2014). A interação entre fatores biológicos, psicológicos e sociais desempenha um papel essencial no perfil clínico de pacientes com FM e outras condições de dor crônica (BLYTH et al., 2007).

O mecanismo fisiopatológico envolvido na FM compreende a alteração do mecanismo excitatório e inibitório de controle da dor. Apesar da etiopatogênese da FM ainda não ser completamente esclarecida, vários estudos evidenciam a alteração do Sistema Nervoso Central (SNC) no processamento da dor (GRANOT et al., 2001).

Pacientes com FM apresentaram uma maior ativação neural do que indivíduos saudáveis para qualquer estímulo de pressão dado. A base deste mecanismo tem sido atribuída à Sensibilização Central (SC), que é o balanço entre a transmissão da dor e inibição da mesma. Enquanto a via ascendente está envolvida na neurotransmissão causando a dor, a via descendente está envolvida na inibição da dor que é mediada principalmente pela serotonina, noradrenalina, encefalinas, ácido gama aminobutírico e dopamina (KUNER et al., 2010; CHOY, 2015).

O pensamento de catástrofe (catastrofismo) é uma reação afetiva e cognitiva exagerada a uma esperada ou atual experiência de dor, este tem sido identificado como preditor do funcionamento emocional de indivíduos com dor crônica, que pode contribuir de forma negativa na adaptação à dor e auxiliar na explicação da sintomatologia depressiva na experiência de dor (CLAUW, 2014). O catastrofismo está estreitamente relacionado com a ansiedade e depressão, ambas as condições reportadas alterando a percepção da dor (QUARTANA et al., 2009).

Fatores genéticos podem estar associados com a maneira como a dor é processada e transmitida, bem como com aspectos psicológicos envolvidos na percepção da dor. O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é um mediador peptídico pleiotrópico envolvido na neuroplasticidade. O polimorfismo de nucleotídeo único Val66Met do gene do *BDNF* tem sido associado com transtornos neuropsiquiátricos e com níveis circulantes de BDNF. O objetivo do trabalho é avaliar as frequências alélicas e genótípicas do polimorfismo Val66Met (rs6265) em pacientes com FM e controles saudáveis e analisar se o polimorfismo está associado com a sintomatologia depressiva nos pacientes com FM.

METODOLOGIA

A amostra foi composta de 108 pacientes com FM e 108 controles saudáveis pareados por sexo e idade. O DNA foi extraído a partir de sangue total utilizando a técnica de *salting-out*. As características clínicas e sociodemográficas dos participantes: casos e controles foram obtidas através de entrevista utilizando questionários estruturados. A identificação dos genótipos do polimorfismo ocorreu através da reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real utilizando ensaios validados TaqMan. Pacientes e controles foram avaliados para a depressão através do *Beck Depression Inventory* (BDI – II), validado em português. A pontuação do instrumento varia de 0 a 63 pontos, sendo que um escore <10 significa ausência de sintomatologia depressiva.

As análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS, versão 18.0 (SPSS Inc., EUA). Os resultados foram expressos como média e desvio padrão (\pm D.P.) ou número e porcentagem. A distribuição das variáveis contínuas foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis foram comparadas entre os grupos pelo teste t de Student ou pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney para variáveis contínuas e pelo teste do qui-quadrado para variáveis categóricas. 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. Todos os testes realizados foram bicaudais e os valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com FM e controles são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1: Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes e controles.

Variáveis	FM (n=108)	Controles (n=108)	P
Idade (anos)	50,2 \pm 9,5	49,5 \pm 9,5	0,588
Índice de Massa Corporal (IMC, Kg/m ²)	28,2 \pm 4,6	27,0 \pm 4,9	0,082
Anos de estudo	10,3 \pm 4,2	12,2 \pm 4,1	0,001
Cor da pele (branca)	87 (80,6)	88 (81,5)	0,866
Situação Funcional (%)			0,002
Empregado	51 (47,7)	76 (70,4)	
Desempregada	20 (18,7)	14 (13,0)	
Aposentado	36 (33,6)	18 (16,7)	
Beck Depression Inventory (BDI-II)	22,0 \pm 12,7	3,5 \pm 2,8	<0,001

*Dados apresentados como média e desvio padrão (\pm DP) ou frequência e porcentagem (%).

As frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo Val66Met do gene do *BDNF* são apresentadas na tabela 2. As frequências alélicas foram significativamente diferentes entre pacientes e controles ($p < 0,05$). As frequências genotípicas estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg nos dois grupos estudados: pacientes e controles.

Tabela 2: Frequências alélicas e genótípicas do polimorfismo Val66Met na população estudada.

Variável	FM (n=108)	Controles (n=108)	P
Alelo			0,045
Val (G)	195 (90,3)	181 (83,8)	
Met (A)	21 (9,7)	35 (16,2)	
Genótipo			0,069
Val/Val	87 (80,6)	77 (71,3)	
Val/Met	21 (19,4)	27 (25,0)	
Met/Met	-	4 (3,7)	

*Dados apresentados como frequência e porcentagem (%).

A sintomatologia depressiva foi avaliada em relação aos genótipos dos pacientes com FM: Val/Val (n=87) e Val/Met (n=21). Pacientes homocigotos Val apresentaram maiores médias no BDI quando comparados aos pacientes com genótipos Val/Met, no entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa (tabela3).

Tabela 3: Avaliação da sintomatologia depressiva nos pacientes com FM de acordo com o genótipo do polimorfismo Val66Met.

	Val/Val (n=87)	Val/Met (n=21)	P
Sintomatologia depressiva			
Beck Depression Inventory (BDI-II)	22,6 ± 12,8	19,6 ± 1,0	0,359

CONCLUSÃO

No presente trabalho, o polimorfismo Val66Met do gene do BDNF foi associado à FM. Observou-se uma diferença estatisticamente significativa nas frequências alélicas do polimorfismo, entre casos e controles. Pacientes com FM apresentaram uma maior frequência do alelo Val (90,3%) e uma menor frequência do alelo Met (9,7%). Contudo, o polimorfismo Val66Met não foi associado à sintomatologia depressiva.

REFERÊNCIAS

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

BLYTH FM, MACFARLANE GJ, NICHOLAS MK. The contribution of psychosocial factors to the development of chronic pain: the key to better outcomes for patients? **Pain**, United States, v.129, n.1-2, p. 8-11, mai. 2007.

CLAUW DJ. Fibromyalgia: a clinical review. **JAMA**, United States, v.311, n.15, p. 1547-1555, abr. 2014.

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.

KUNER R. Central mechanisms of pathological pain. **Nat Med**, United States, v.16, n.11, p. 1258-1266, nov. 2010.

QUARTANA PJ, CAMPBELL CM, EDWARDS RR. Pain catastrophizing: a critical review. **Expert Rev Neurother**, England, v.9, n.5, p. 745-758, mai. 2009.

QUEIROZ LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. **Curr Pain Headache Rep**, United States, v.17, n.8, p. 356, ago. 2013.

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 States, v.65, n.5, p. 777-785, mai. 2013.

WOLFE F, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. **Arthritis Rheum**, United States, v.33, n.2, p. 160-172, fev. 1990.