

Influência da interação entre qualidade ambiental e o SNP T102C do gene HTR2A sobre a suscetibilidade à fibromialgia

Michelle Mergener¹, Roze Mary Ribas Becker², Adriana Freitag dos Santos³,
Geraldine Alves dos Santos⁴, Fabiana Michelsen de Andrade⁵

RESUMO

Objetivo: Investigar a influência genética da variante T102C do gene do receptor 2A de serotonina (HTR2A) e sua interação com aspectos do meio ambiente, como exposição a ruídos, trânsito, clima, oportunidades de adquirir novas informações, segurança física e proteção, dentre outras, como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome da fibromialgia (SFM). **Métodos:** Foram avaliados 41 pacientes com SFM e 49 indivíduos-controle. Os fatores ambientais foram avaliados pela aplicação do domínio V do questionário WHOQOL-100 (OMS). Solicitou-se aos pacientes que as respostas representassem os momentos antes do surgimento dos sintomas. A variante T102C do gene do receptor 2A de serotonina (HTR2A) foi determinada por PCR-RFLP. **Resultados:** Na amostra de pacientes, o número de portadores do alelo 102C foi maior do que o encontrado na amostra controle (76,5% vs. 50%; $P = 0,028$). Os escores do domínio V foram menores em pacientes quando comparados aos controles ($P < 0,001$). O fator “falta de oportunidades de adquirir novas informações e habilidades” elevou em quase 14 vezes a chance de desenvolvimento da síndrome ($P = 0,009$). “Baixa qualidade de cuidados sociais e de saúde”, somada à presença do alelo 102C, elevou em mais de 90 vezes ($P = 0,005$). Contudo, indivíduos portadores desse mesmo alelo que possuem alta qualidade de cuidados sociais e de saúde não se encontram sob risco de desenvolver a SFM. **Conclusões:** Esses dados sugerem que tais fatores podem predispor à SFM, especialmente em portadores do alelo 102C. Entretanto, são necessárias investigações com amostras maiores.

Palavras-chave: qualidade de vida, meio ambiente, serotonina, polimorfismo genético, fibromialgia.

© 2011 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A síndrome da fibromialgia (SFM) representa um conjunto de sintomas e sinais de origem idiopática caracterizado por dor musculoesquelética generalizada longa e duradoura. Além disso, apresenta uma relação significativa com diversos outros sintomas que variam desde síndrome do intestino irritável, cansaço, enxaqueca até distúrbios cognitivos e psicológicos.¹⁻³

Considerando que a SFM pode ser confundida com outras doenças, uma vez que muitos sintomas podem ser encontrados em outras patologias, o *American College of Rheumatology* (ACR), em 1990, estabeleceu critérios de identificação da SFM, os quais consideram a presença de dor generalizada em conjunto com a identificação de dor sob pressão em ao menos 11 de um total de 18 pontos específicos, denominados *tender points*.^{1,4,5}

Recebido em 15/04/2011. Aprovado, após revisão, em 30/08/2011. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses. Suporte Financeiro: Universidade Feevale. Comitê de Ética: 2.02.02.06.346.

1. Biomédica; Mestre em Qualidade Ambiental pela Universidade Feevale; Doutoranda em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA; Professora-Adjunta da Univates

2. Fisioterapeuta; Mestre em Qualidade Ambiental pela Universidade Feevale

3. Graduando em Psicologia pela Universidade Feevale

4. Psicóloga; Mestre e Doutora em Psicologia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUC-RS; Professora Titular do curso de Psicologia; Mestrado em Acessibilidade e Inclusão Social da Universidade Feevale

5. Bióloga; Mestre e Doutora em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS; Professora Titular dos cursos de Psicologia e Biomedicina; Mestrado em Qualidade Ambiental da Universidade Feevale

Correspondência para: Fabiana Michelsen de Andrade. Universidade Feevale – Pró-Reitoria de Pesquisa e Inovação – PROPI. RS 239, nº 2755, sala 201 F – Vila Nova. CEP: 93352-000. Novo Hamburgo, RS, Brasil. E-mail: fabiana.andrade@feevale.br

A etiologia da SFM permanece incerta. Alguns autores sugerem que ela possa ter origem após traumatismos físicos, intervenções cirúrgicas, doenças infecciosas, estresse emocional, eventos traumáticos na infância, violência psicofísica, abuso sexual, abandono, guerras, estresse ocupacional ou estilo de vida hiperativo.^{2,6-11} Fatores genéticos também podem desempenhar papel importante na transmissão ou modulação da dor, principalmente quando influenciados por estímulos ambientais e familiares.¹²⁻¹⁴

A serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) é um neurotransmissor com papel fundamental no sono, no limiar da dor, na constrição e dilatação vasculares, nas dinâmicas da fome/saciedade e da libido, na depressão, ansiedade e possivelmente nos transtornos obsessivo-compulsivos.¹⁵⁻¹⁷ Sugere-se uma possível contribuição da 5-HT na etiologia da SFM, não somente devido à eficácia da reposição de inibidores de recaptção de 5-HT no manejo da dor crônica, mas também em achados biológicos, como baixos níveis de 5-HT em pacientes com dor idiopática.^{18,19} Assim, a possível associação dos polimorfismos de nucleotídeo simples (SNP) nos genes de receptores de 5-HT tem sido frequentemente apoiada por muitos pesquisadores em estudos com pacientes portadores da SFM, dentre os quais se destaca o gene do receptor 2A de serotonina (HTR2A).

O ambiente também influencia a saúde humana, de forma que o grupo conhecido por WHOQOL (*World Health Organization Quality of Life*) considera que a definição de qualidade de vida deve levar em conta a percepção do indivíduo e suas relações com o meio ambiente. Por isso, o grupo desenvolveu um instrumento capaz de mensurar a qualidade de vida a partir de 100 questões – o WHOQOL-100²⁰ –, já validado no Brasil por Fleck.²¹ Entretanto, até o presente momento nenhum estudo aplicou o WHOQOL-100, ou suas facetas de forma separada, com a intenção de identificar possíveis fatores ambientais predisponentes ao surgimento da SFM.

Tentando relacionar a etiologia da SFM a um fator fisiológico, estudos concentram seus esforços não só nos componentes do sistema serotoninérgico, mas também em fatores que envolvem a predisposição genética, o comportamento e a qualidade do meio ambiente. No entanto, nenhum trabalho destacando a interação gene × ambiente foi realizado até o momento. Assim, este trabalho teve por objetivo avaliar a interação entre a variabilidade do gene HTR2A e a percepção da qualidade ambiental sobre a suscetibilidade à SFM.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

Os indivíduos pesquisados pertencem à comunidade de Novo Hamburgo, RS, caracterizada pela predominância da

colonização de origem alemã. A amostra de pacientes foi constituída de 41 indivíduos eurodescendentes do gênero feminino, com média etária de $47,93 \pm 11,21$ anos e diagnóstico clínico da SFM confirmado por exame médico, segundo os critérios do ACR.⁵ Pacientes com déficit cognitivo e com incapacidade motora foram excluídos da amostra.

A amostra de controles foi constituída de 49 mulheres eurodescendentes que não se enquadraram nos critérios do ACR para o diagnóstico clínico da SFM. Todas foram voluntárias e passaram pela avaliação de sintomas clínicos e exame de palpação de *tender points* por uma fisioterapeuta. A idade média da amostra-controle foi de $41,48 \pm 10,78$ anos. A investigação foi aprovada pelo comitê de ética da Universidade Feevale.

Avaliação da qualidade de vida relativa ao meio ambiente

Solicitou-se a todas as pacientes que respondessem as questões do domínio V do questionário WHOQOL-100 de maneira retrospectiva, tomando como base o período anterior ao início dos sintomas. Todos os componentes do grupo-controle responderam o questionário sobre a percepção da qualidade do meio ambiente. Entretanto, enfatizou-se ao grupo que suas respostas deveriam refletir o tempo presente.

O instrumento WHOQOL-100 foi validado no Brasil em 1999,²¹ e proporciona uma avaliação minuciosa de 25 facetas, uma das quais corresponde às questões gerais de qualidade de vida; as demais correspondem a 24 aspectos que estão distribuídos entre seis domínios: físico, psicológico, nível de independência, relações sociais, aspectos do meio ambiente e espiritualidade/religião/crenças pessoais (representados por facetas). O domínio V do WHOQOL-100 diz respeito às questões ambientais, com 32 questões divididas em oito domínios (ou facetas) que abrangem assuntos sobre: Segurança física e proteção; Ambiente no lar; Recursos financeiros; Cuidados de saúde e sociais: disponibilidade e qualidade; Oportunidades de adquirir novas informações e habilidades; Participação e oportunidades de recreação ou lazer; Ambiente físico: poluição, ruídos, trânsito, clima; e Transporte. As respostas são dadas em uma escala tipo Likert, cujos valores variam de 0 a 5. A pontuação final do domínio foi feita pela média das facetas. Os escores foram pontuados revertendo algumas questões, quando necessário. Para realizar os cálculos, utilizou-se a sintaxe de acordo com as especificações da OMS.

Métodos de genotipagem

Todos os participantes doaram 5 mL de sangue periférico, e o DNA foi extraído a partir dos linfócitos utilizando a técnica

descrita por Lahiri e Nurnberger.²² O SNP T102C do gene do receptor de serotonina HTR2A (rs6313) foi avaliado por meio de PCR-RFLP, descrita por Warren *et al.*,²³ utilizando a enzima Msp I. Os genótipos foram determinados pela separação dos fragmentos após eletroforese em gel de agarose, corado com brometo de etídeo e visualizado em luz UV. Os indivíduos foram classificados de acordo com o padrão de bandas encontradas: o alelo 102T correspondeu a uma única banda de 342 pb, enquanto o 102C apresentou duas bandas de 216 pb e 126 pb. A determinação genotípica foi possível em 34 pacientes e 36 controles.

Métodos estatísticos

A diferença de escores do domínio V do WHOQOL-100 entre pacientes e controles foi avaliada pelo teste de Mann-Whitney. Para detectar a correlação entre o escore total do domínio V do WHOQOL-100 e o escore de cada faceta, utilizou-se a correlação não paramétrica de Spearman. Essa análise foi realizada para detectar qual das facetas contribuiria mais para o escore total do domínio. O teste de qui-quadrado (χ^2) foi utilizado para avaliar a diferença de frequências genotípicas do gene HTR2A entre pacientes e controles, e para testar o equilíbrio de Hardy-Weinberg nos dois grupos e na amostra total. A diferença de frequências alélicas entre grupos foi verificada pelo teste exato de Fisher, por meio do programa InStat, versão 3.06. Para os testes de χ^2 que forneceram resultados significantes foi realizada a análise de resíduos, a fim de determinar quais grupos contribuíram mais fortemente para a diferença encontrada. Essa análise foi realizada com a utilização do programa WinPepi, versão 6.9.

A influência da interação entre o gene HTR2A e os escores do domínio V do WHOQOL-100 sobre o risco de desenvolver fibromialgia foi testada por meio de regressão logística múltipla, na qual as variáveis independentes testadas foram WHOQOL-100 (escores do domínio V transformados em duas categorias de acordo com o percentil 50: escores altos e escores baixos), SNP no gene HTR2A (transformados em portadores e não portadores do alelo 102C) e a variável de interação entre ambos. O método de modelagem utilizado foi o *stepwise backward*. A interação entre o gene HTR2A e os escores das diferentes facetas também foi testada, inserindo oito variáveis correspondentes aos escores das oito facetas, a variante do gene HTR2A e todas as variáveis de interação, totalizando 17 variáveis testadas inicialmente. O método utilizado também foi o *stepwise backward*, e a modelagem pode ser consultada na Tabela 1. O programa estatístico Statistical Package for Social Sciences SPSS®, versão 16.0, foi utilizado para análise dos dados.

Implicações éticas

O presente estudo segue todos os princípios éticos designados pelo Código de Nuremberg e pela Declaração de Helsinque, além das Diretrizes e Normas Reguladoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde (CNS 196/96). Assim, foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Feevale, sob o parecer de número 2.02.02.06.346. As coletas das amostras foram iniciadas somente após essa aprovação, e todos os sujeitos participaram de forma voluntária, receberam instruções sobre o desenvolvimento do trabalho e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

RESULTADOS

Considerando os dados obtidos do cálculo das médias de todas as facetas de pacientes e de indivíduos-controle através do domínio V do questionário WHOQOL-100, pode-se observar que as pacientes com SFM relataram condições ambientais no período prévio à doença como significativamente piores que as mulheres do grupo-controle ($P < 0,001$; Figura 1).

Com relação às oito facetas do domínio V do WHOQOL-100, todas foram avaliadas pelas pacientes com SFM de forma significativamente pior em comparação aos controles, à exceção da primeira, faceta 16, que diz respeito à segurança física e

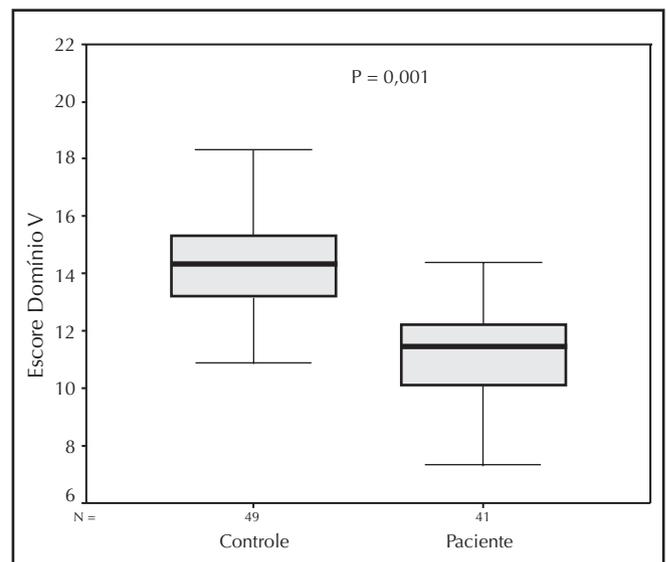


Figura 1

Escores do domínio V do questionário WHOQOL-100 em pacientes com SFM ($11,48 \pm 2,15$) e controles ($14,43 \pm 1,96$), calculado a partir das médias de todas as facetas.

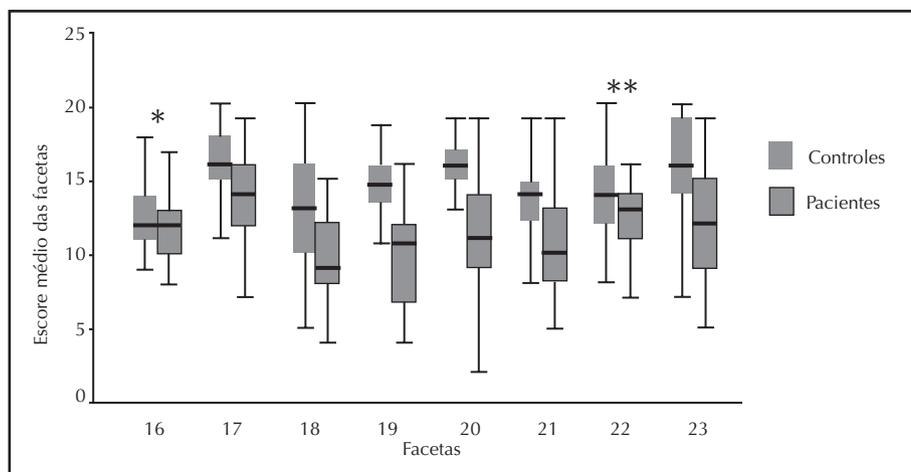


Figura 2

Gráfico dos escores obtidos em cada faceta, comparando pacientes com SFM e indivíduos-controle.

*P = 0,229; **P = 0,008; demais, P = 0,001.

Nas ordens da esquerda para a direita: faceta 16 – Segurança física e proteção; faceta 17 – Ambiente no lar; faceta 18 – Recursos financeiros; faceta 19 – Cuidados de saúde e sociais: disponibilidade e qualidade; faceta 20 – Oportunidades de adquirir novas informações e habilidades; faceta 21 – Participação e oportunidades de recreação e lazer; faceta 22 – Ambiente físico; faceta 23 – Transporte.

Tabela 1

Análise de regressão logística múltipla: modelagem através do método *backward*

	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 5	Modelo 6	Modelo 7	Modelo 8	Modelo 9	Modelo 10	Modelo 11	Modelo 12	Modelo 13	Modelo 14
-2 log probabilidade	24,6	24,6	25,2	28,3	29,2	29,8	30,3	31,4	31,8	32,0	32,8	33,0	33,7	37,2
X ²	55,8	55,8	55,2	52,2	51,3	50,6	50,1	49,0	48,7	48,4	47,6	47,4	46,7	43,2
R ² × 100	82,2	82,2	81,6	78,9	78,0	77,4	76,9	75,8	75,5	75,2	74,4	74,2	73,5	69,8
OR														
HTR2A ^a	0,0	0,0	0,0	0,002	0,05	0,13	0,30	0,12	0,16	0,21	0,22	0,19	0,196	0,343
Faceta 16	0,076	0,076	0,059	1,72	1,0	1,71	3,67	3,81	3,02	3,32	1,56	VE	VE	VE
Faceta 17	201,9	201,9	202,8	10,53	21,4	17,8	11,21	3,44	4,20	4,49	5,66	6,59	5,93	VE
Faceta 18	6,0	6,03	6,3	0,07	0,14	0,08	0,10	0,10	0,16	0,26	VE	VE	VE	VE
Faceta 19	0,007	0,007	0,003	0,128	0,13	0,17	0,37	0,87	0,88	0,90	0,45	0,37	0,31	0,57
Faceta 20	15,6	15,6	67,5	45,5	14,5	13,73	9,8	6,94	5,12	5,08	5,64	5,78	10,06	13,73
Faceta 21	13,4	13,4	11,6	5,21	4,3	6,59	4,99	2,74	2,0	VE	VE	VE	VE	VE
Faceta 22	0,59	0,59	0,86	3,38	1,27	4,68	3,56	2,00	VE	VE	VE	VE	VE	VE
Faceta 23	1,54	1,54	0,79	3,69	11,06	9,32	7,31	6,62	6,0	4,96	2,34	2,39	VE	VE
HTR2A × Faceta 16	6 × 10 ⁸	5 × 10 ⁹	3,307 × 10 ³	66,44	13,6	5,76	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE
HTR2A × Faceta 17	0,0	0,0	0,0	0,006	0,013	0,023	0,069	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE
HTR2A × Faceta 18	0,001	0,0	0,0	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE
HTR2A × Faceta 19	5 × 10 ¹⁰	5 × 10 ¹¹	6 × 10 ⁸	11.055,6	2.349,9	1.462,4	478,8	288,97	220,2	214,7	306,2	345,28	547,15	261,14
HTR2A × Faceta 20	436,7	4.148,9	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE
HTR2A × Faceta 21	0,002	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE
HTR2A × Faceta 22	19.639,5	185.301,9	144,9	17,0	8,8	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE
HTR2A × Faceta 23	3 × 10 ⁷	2 × 10 ⁸	319.104,4	31,3	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE	VE

VE: variável excluída do modelo. ^a Genótipos foram codificados como "0" (genótipo TT) e "1" (portadores do alelo C). ^b Escores das facetas foram codificados como "0" e "1" de acordo com o percentil 50 de cada faceta.

Valores de OR em negrito são significantes (P < 0,05).

Tabela 2

Frequências genotípicas e alélicas do SNP T102C do gene HTR2A na amostra total, pacientes com SFM e controles

Genótipos	Amostra total (n = 70)	Pacientes (n = 34)	Controles (n = 36)	P
TT	37,1% (26)	23,5% (08) ¹	50,0% (18)	
TC	42,9% (30)	56,0% (19) ¹	30,5% (11)	0,052
CC	20,0% (14)	20,5% (07)	19,4% (07)	
TT	37,1% (26)	23,5% (08)	50% (18)	0,028
C+	62,9% (44)	76,5% (26)	50% (18)	
Alelos ²				
102T	59,0%	51,5%	65,3 %	0,12
102C	41,0%	48,5%	34,7%	

¹Análise de resíduos: P < 0,05.

²Teste exato de Fisher.

à proteção. Nesse caso, pode-se observar que, apesar de as pacientes apresentarem piores índices de segurança física e proteção que os indivíduos do grupo-controle, a preocupação com esses fatores é comum a toda a amostra estudada (Figura 2).

A correlação não paramétrica de Spearman entre o escore total do domínio V do WHOQOL-100 e o escore de cada faceta e pergunta demonstrou que aquelas que influenciaram de forma muito forte a pontuação total do domínio V do WHOQOL-100, entre todos os participantes, foram, nesta ordem: faceta 20 – oportunidades de adquirir novas informações e habilidades ($\rho = 0,845$; $P < 0,001$); faceta 18 – recursos financeiros ($\rho = 0,828$; $P < 0,001$); e faceta 21 – participação e oportunidades de recreação e lazer ($\rho = 0,782$; $P < 0,001$). Aquelas

que menos influenciaram foram a faceta 16, sobre segurança física e proteção ($\rho = 0,642$; $P < 0,001$), e a faceta 22, sobre ambiente físico ($\rho = 0,490$; $P < 0,001$).

A Tabela 2 demonstra as frequências alélicas e genotípicas das amostras investigadas pela técnica de genotipagem do SNP T102C (rs6313) do gene HTR2A. A comparação das frequências genotípicas demonstra que homocigotos para o alelo 102T são significativamente mais raros em pacientes com SFM que em controles ($P < 0,05$), enquanto heterocigotos são mais comuns nesses pacientes ($P < 0,05$). Além disso, quando agrupados de acordo com a presença do alelo em homocigose e heterocigose, os portadores do alelo 102C apresentam-se com maior frequência entre os pacientes com SFM, em comparação aos controles ($P = 0,028$).

A análise de regressão múltipla (Tabela 3) possibilitou testar a presença de interações entre os escores do domínio V do WHOQOL e o polimorfismo no gene HTR2A. Foi possível perceber que mulheres com escores menores que 13 na faceta 20 (“oportunidades de adquirir novas informações e habilidades”) possuem chance 13,7 vezes maior de desenvolver SFM em relação àquelas com escores superiores ($P = 0,009$). Além disso, foi detectada interação significativa entre a variante genética e escores da faceta 19 (“cuidados de saúde e sociais: disponibilidade e qualidade”) ($P = 0,005$), demonstrando que a influência do polimorfismo é muito mais forte em mulheres com escores baixos da faceta 19.

A interpretação dessa interação foi feita utilizando os parâmetros da regressão logística (Tabela 3) e a equação de regressão, e esses cálculos renderam um OR de 90,02 para as mulheres que, além de portadoras do alelo 102C, ainda possuem baixos escores na faceta 19. Por outro lado, no grupo de

Tabela 3

Regressão logística múltipla avaliando as influências conjuntas sobre a SFM

	OR (IC de 95%)	P	Beta
HTR2A ¹	0,34 (0,037–3,21)	0,35	-1,07
Faceta 19 ² – Cuidados de saúde e sociais: disponibilidade e qualidade	0,57 (0,05–6,14)	0,65	-0,56
Faceta 20 ³ – Oportunidades de adquirir novas informações e habilidades	13,7 (1,92–97,9)	0,009	2,62
Faceta 19 × HTR2A	261,14 (5,24–13.021,5)	0,005	5,57
Interpretação da interação faceta 19 × HTR2A		Beta calculado	OR calculado
Portadores do alelo 102C (beta HTR2A = 1) e com BAIXOS escores na faceta 19 (beta HTR2A × faceta 19 = 1) = (-1,07) + 5,57		4,5	90,02
Portadores do alelo 102C (beta HTR2A = 1) e com ALTOS escores na faceta 19 (beta HTR2A × faceta 19 = 0) = -1,07		-1,07	0,34

¹Codificados como 0 (genótipo TT) e 1 (portadores do alelo C).

²Codificados de acordo com o percentil 50 em 0 (escores maiores que 12) e 1 (escores menores que 12).

³Codificados de acordo com o percentil 50 em 0 (escores maiores que 13) e 1 (escores menores que 13).

mesmo genótipo, mas com valores altos na faceta 19, o OR calculado foi de 0,34, indicando proteção para as mulheres que possuem o genótipo de risco mas têm escores altos da faceta 19.

DISCUSSÃO

A avaliação da qualidade de vida vem crescendo em importância como medida de análise de resultados de tratamentos na medicina.²¹ De fato, parece que os pacientes com SFM experimentam baixa qualidade de vida em comparação com a população em geral, envolvendo aspectos pessoais, familiares e sociais, correlacionando-se fortemente com intensidade da dor, fadiga e decréscimo da capacidade funcional. Burckhardt *et al.*²⁴ exploraram a qualidade de vida de mulheres com SFM e compararam esses dados aos de mulheres com artrite reumatoide, osteoartrite, doença pulmonar obstrutiva crônica, *diabetes mellitus* dependente de insulina, e controles saudáveis. Seus resultados mostraram que as pacientes com SFM apresentaram índices de qualidade de vida entre os mais baixos. Outros estudos com pacientes com SFM apontam que a dor é o pior aspecto relacionado à baixa qualidade de vida relatada pelos pacientes.²⁵⁻²⁷

Tais estudos procuraram apenas verificar o quanto a doença ou o tratamento aplicado a ela influenciam a qualidade de vida dos pacientes, associando os resultados aos aspectos clínicos ou em comparação com indivíduos sadios ou, ainda, portadores de outras doenças. Todas essas abordagens concluíram que a utilização do WHOQOL-100 como instrumento de acompanhamento clínico é bastante interessante para a avaliação dos sintomas. Até o presente momento, contudo, não existem registros da utilização desse questionário como ferramenta de avaliação de fatores de predisposição, ou seja, de maneira que tente responder como a qualidade de vida poderia influenciar o surgimento da SFM e/ou seus sintomas, como abordado neste trabalho. Com a intenção de avaliar quais fatores ambientais poderiam influenciar o desenvolvimento dos sintomas nos pacientes com SFM, utilizou-se o domínio V do questionário WHOQOL-100, que abrange questões sobre os aspectos ambientais e a percepção do indivíduo sobre o mundo à sua volta.

Problemas financeiros, poucas oportunidades de atividades de recreação, de lazer e de adquirir novas informações foram os fatores que mais influenciaram a pontuação do questionário entre as pacientes com SFM, mesmo antes de desenvolverem a síndrome. Esse dado foi observado tanto pela diferença estatisticamente significativa entre pacientes com SFM e controles quanto pela correlação das questões com o escore total do domínio V do WHOQOL-100. Da mesma forma, Valeikiene *et al.*²⁸

encontraram correlação na faceta 21 (“participação e oportunidades em atividades de recreação e lazer”) entre pacientes com doença de Parkinson e osteoartrite. Assim, esses resultados sugerem que as preocupações individuais com as dificuldades financeiras e, principalmente, a falta de atividades de lazer e de oportunidades de aprendizado podem ser fatores relacionados ao desenvolvimento de síndromes crônicas como a SFM. Infelizmente, apenas essa comparação sobre a influência de cada faceta separadamente pode ser realizada, já que nenhum outro trabalho publicado até o momento avaliou a relação entre cada faceta do domínio V e alguma patologia.

Na Índia, Khanna *et al.*,²⁹ com o questionário WHOQOL-100, foram capazes de observar que os fatores físicos e psicológicos são muito prejudicados nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). Entretanto, os domínios abordando fatores sociais e ambientais não puderam ser correlacionados significativamente com o estado de doença ativo nos pacientes com LES. Em comparação com esses dados, os pacientes com SFM apresentaram valor médio de escore do domínio V do questionário WHOQOL-100 de $11,48 \pm 2,15$, enquanto os pacientes com LES apresentaram média superior (14,1), o que aparentemente demonstra maior influência do ambiente sobre a SFM. Van Houdenhove *et al.*³⁰ sugerem que o estilo de vida muito ativo possa ser um dos fatores que tornam as pessoas mais vulneráveis ao desenvolvimento da SFM, e que também contribua para o início e a perpetuação da doença. Esses autores explicam que pessoas com estilo de vida mais ativo correm maiores riscos de sobrecarregar fisicamente o corpo, devido a atitudes negligentes envolvendo o desgaste musculoesquelético e à privação do sono. Certas características de personalidade, como transtorno obsessivo-compulsivo, perfeccionismo, trabalho demais e tendências de autossacrifício, parecem estar relacionadas a esse estilo de vida hiperativo. Dessa maneira, nossos dados, em conjunto com alguns trabalhos publicados nesse sentido, parecem indicar que baixa qualidade do ambiente influencia no surgimento da SFM.

Além da influência ambiental, outro mecanismo subjacente à SFM é sua relação com distúrbios no metabolismo e transmissão da 5-HT. Essa hipótese é baseada em estudos que mostram que níveis de 5-HT estão diminuídos em pacientes com SFM quando comparados a sujeitos-controle. Além disso, baixos níveis de 5-HT foram inversamente correlacionados a medidas clínicas de percepção da dor.^{17,31} A 5-HT desempenha importante papel em muitos transtornos neuropsiquiátricos pela regulação das vias serotoninérgicas, influenciando o limiar da dor por meio da interação com a substância P, potencializando os efeitos endógenos da endorfina. Baixos níveis de 5-HT diminuem os limiares de

dor, permitindo que mais dor seja sentida no sistema nervoso central e perturbando o processo reparador do sono profundo,^{17,32} características comumente encontradas em pacientes com SFM. Além disso, muitos autores sugerem que fatores genéticos provavelmente estejam envolvidos na etiologia da SFM.^{33–35} Tais estudos, porém, ainda são poucos e conflitantes, mas devido às questões fisiológicas envolvidas, genes relacionados à 5-HT são bons candidatos a estudo.

Gürsoy *et al.*³³ conseguiram relacionar o genótipo 102TT do gene HTR2A aos sintomas psiquiátricos da SFM, mas não à própria síndrome, em uma população da Turquia. Tander *et al.*³⁴ também não encontraram diferenças significativas entre pacientes e indivíduos saudáveis turcos para essa variante. Por outro lado, Bondy *et al.*³⁵ detectaram uma frequência genotípica diminuída de homocigotos 102TT e aumentada de portadores do alelo 102C entre pacientes com SFM de origem alemã, uma população com composição étnica similar à população-alvo do presente trabalho, e para a qual, portanto, o alelo de risco para SFM seria o mesmo que o detectado em nossos dados. No entanto, um dado aparentemente controverso é o de que, nesta investigação da população alemã, a severidade da dor foi significativamente maior no genótipo 102TT do SNP T102C do gene do receptor HTR2A em pacientes com SFM, em comparação aos controles.³⁵ O único estudo desenvolvido no Brasil investigou uma população do centro do país, e não detectou qualquer relação significativa desse SNP com a fibromialgia. Uma vez que há a possibilidade de múltiplas interações de diversos sistemas e vias de neurotransmissores estarem envolvidas no processo de suscetibilidade à fibromialgia, além de interações poligênicas e da influência de fatores ambientais,³⁶ é importante que esse tipo de análise seja realizado em cada população de origem étnica distinta.

O polimorfismo T102C não altera a expressão ou a estrutura do receptor HTR2A, o que significa que seu envolvimento com SFM é indireto. Uma possibilidade é que exista desequilíbrio de ligação com a variante funcional verdadeira, a qual talvez faça parte da região promotora ou outras regiões regulatórias do gene. Evidências recentes indicam que tanto os níveis totais de RNAm do gene HTR2A quanto de receptores são mais baixos em indivíduos saudáveis com o genótipo 102CC que naqueles com o genótipo 102TT.^{16,37} Uma vez que os dados sobre o risco relacionado à SFM e às suas diferentes manifestações psiquiátricas e sintomas de dor são controversos, mais investigações são necessárias para confirmar a associação do alelo 102C com SFM encontrada no presente trabalho para a população do Sul do Brasil, e também para averiguar se essa relação existe em diferentes grupos populacionais.

Considerando a etiologia multifatorial da SFM, existe a possibilidade de as influências investigadas no presente trabalho apresentarem alguma interação entre si. Os dados obtidos a partir de análises multivariadas (Tabela 3) permitiram reconhecer que baixos escores na faceta 19 (“cuidados de saúde e sociais: disponibilidade e qualidade”) aumentam muito as chances do desenvolvimento da SFM, especialmente quando em interação com o gene investigado. Assim, observa-se, na amostra estudada, que os indivíduos que possuem o alelo 102C do gene HTR2A e que também apresentam baixos escores na faceta 19 detêm maiores chances de desenvolvimento da patologia; esses valores variam de 90 a quase 150 vezes mais chance de desenvolver SFM, de acordo com o genótipo do gene HTR2A. Em contrapartida, caso apenas uma dessas variáveis seja alterada, isto é, possua o genótipo 102TT para esse gene, ou se não houver muita preocupação com esses fatores, é conferida uma proteção.

Contudo, esses dados, a princípio relativos ao período anterior ao desenvolvimento da patologia, podem estar sofrendo influências da avaliação subjetiva de cada indivíduo estudado e não fazer jus ao verdadeiro estado do ambiente a que o sujeito estava inserido nesse período. Segundo alguns especialistas, há a hipótese de que os pacientes que sofrem de doenças não objetivas como a SFM possam idealizar seu estilo de vida pré-mórbido quando comparado ao estilo de vida atual.³⁰ No entanto, se esse fosse o caso, era de se esperar que as pacientes demonstrassem escores aumentados no domínio V do WHOQOL. Nesse mesmo contexto, há a possibilidade de outras comorbidades estarem influenciando esses resultados, como é o caso da depressão. Entre os pacientes com SFM, os transtornos depressivos são as comorbidades psiquiátricas mais frequentes, atingindo uma prevalência de 20% a 80%. Assim, seria também possível que pacientes com maiores escores de depressão respondessem sobre seu ambiente de maneira pior que a realidade, levando à diminuição nesses escores. Uma vez que o gene HTR2A provavelmente está também relacionado à depressão nessas pacientes, essa pode ser uma explicação para a interação detectada.

Infelizmente, até o momento, esse tipo de interação não foi testado na literatura mundial com relação à SFM, e, portanto, não é possível comparar nossos dados. Deve ficar claro, no entanto, que o presente trabalho possui limitação significativa, que reside em nosso pequeno tamanho amostral. Isso é percebido especialmente quando se avalia a magnitude de intervalos de confiança desses OR, demonstrados da Tabela 3. Assim, embora não devam ser negligenciados devido a essa limitação, nossos dados devem servir apenas como base para

uma hipótese de interação entre gene e ambiente, que deve ser posteriormente testada.

Finalmente, sugere-se que a SFM reúna uma coleção de características que refletem uma heterogeneidade de causas. Devido à alta frequência de agregação a transtornos psiquiátricos, as vias que conduzem à exacerbação da dor na SFM podem envolver aspectos tanto psicológicos quanto fisiológicos. Além disso, deve-se ainda considerar a possibilidade de fatores ambientais e comportamentais e a predisposição genética desempenharem papéis muito significativos no surgimento dos sintomas dessa síndrome. Como acontece para qualquer característica multifatorial, o SNP T102C no gene do receptor HTR2A provavelmente tem pequeno efeito no metabolismo da 5-HT, quando avaliado isoladamente, sugerindo que outros genes certamente também podem estar envolvidos na etiopatogênese da SFM. Novos estudos seguindo essas linhas devem criar perspectivas para melhor compreensão dos mecanismos de promoção e perpetuação da doença. Esses desafios representam um elemento-chave para melhor conhecimento dessa síndrome complexa, podendo servir como base para prevenção e melhor manejo terapêutico da dor nessas pacientes.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- Chakrabarty S, Zoorob R. Fibromyalgia. *Am Fam Physician* 2007; 76(2):247-54.
- Fietta P, Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed* 2007; 78(2):88-95.
- Ablin JN, Cohen H, Buskila D. Mechanisms of disease: genetics of fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(12):671-8.
- Silva LC, Abreu AC, Pelegrino RS, Coelho OS. O valor da contagem de pontos dolorosos no diagnóstico clínico da fibromialgia. *Rev Bras Reumatol* 1997; 37(6):317-22.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33(2):160-72.
- Ribeiro LS, Coelho AM, Pádua AFM, Dias LL, Azevedo DC, Moura FM *et al.* Fibromyalgia and hepatitis C virus chronic infection: lack of association in two samples. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47(2):97-105.
- Ribeiro LS, Proietti FA. Fibromyalgia and infectious stress: possible associations between fibromyalgia syndrome and chronic viral infections. *Rev Bras Reumatol* 2005; 45(1):20-9.
- Ferucci E, Collier DH. Fibromyalgia: diagnosis and treatment. *Prim Care Case Rev* 2002; 5(3):101-8.
- Mehendale AW, Goldman MP. Fibromyalgia syndrome, idiopathic widespread persistent pain or syndrome of myalgic encephalomyelopathy (SME): what is its nature? *Pain Pract* 2002; 2(1):35-46.
- Staud R, Domingo M. Evidence for abnormal pain processing in fibromyalgia syndrome. *Pain Med* 2001; 2(3):208-15.
- Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, Alkalay D, Wolfe F. Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury: a controlled study of 161 cases of traumatic injury. *Arthritis Rheum* 1997; 40(3):446-52.
- Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Candidate gene studies of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2010; 11:10-9.
- Buskila D. Genetics of chronic pain states. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(3):535-47.
- Souza EJR, Nogueira-Machado JA, Silva FCL, Chaves MM, Costa DC. Avaliação da produção de espécies reativas de oxigênio por granulócitos de sangue periférico de pacientes com fibromialgia primária. *Rev Bras Reumatol* 2003; 43(6):337-42.
- Giordano J, Schulte T. Serotonin 5-HT(3) receptor mediation of pain and anti-nociception: implications for clinical therapeutics. *Pain Physician* 2004; 7(1):141-7.
- Sanders-Bush E, Fentress H, Hazelwood L. Serotonin 5-HT2 receptors: molecular and genomic diversity. *Mol Interv* 2003; 3(6):319-30.
- Juhl JH. Fibromyalgia and the serotonin pathway. *Altern Med Rev* 1998; 3(5):367-75.
- Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 1997; 24(3):555-9.
- Russell IJ. Neurohormonal aspects of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clinics North Am* 1989; 15(1):149-68.
- The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995; 41(10):1403-9.
- Fleck MPA. The World Health Organization instrument to evaluate quality of life (WHOQOL-100): characteristics and perspectives. *Ciênc Saúde Coletiva* 2000; 5(1):33-8.
- Lahiri DK, Nurnberger JI Jr. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res* 1991; 19(19):5444.
- Warren JT Jr, Peacock ML, Rodriguez LC, Fink JK. A MspI polymorphism in the human serotonin receptor gene (HTR2): detection by DGGE and RFLP analysis. *Hum Mol Genet* 1993; 2(3):338.
- Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. Fibromyalgia and quality of life: a comparative analysis. *J Rheumatol* 1993; 20(3):475-9.
- Becker RM, Silva VK, Machado FS, Santos AF, Meireles DC, Mergener M *et al.* Interação entre qualidade do meio ambiente, estresse e a variação do gene APOE na determinação da suscetibilidade à fibromialgia. *Rev Bras Reumatol* 2010; 50(6):617-30.
- Verbunt JA, Pernot DH, Smeets RJ. Disability and quality of life in patients with fibromyalgia. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6:8.
- Pagano T, Matsutani LA, Ferreira EA, Marques AP, Pereira CA. Assessment of anxiety and quality of life in fibromyalgia patients. *São Paulo Med J* 2004; 122(6):252-8.
- Valeikiene V, Ceremnych J, Alekna V, Juozulynas A. Differences in WHOQOL-100 domain scores in Parkinson's disease and osteoarthritis. *Med Sci Monit* 2008; 14(4):CR221-7.

29. Khanna S, Pal H, Pandey RM, Handa R. The relationship between disease activity and quality of life in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(12):1536–40.
30. van Houdenhove B, Neerinckx E, Onghena P, Lysens R, Vertommen H. Premorbid “overactive” lifestyle in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. An etiological factor or proof of good citizenship? *J Psychosom Res* 2001;51(4):571–6.
31. Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Krüger M, Schoeps P *et al.* Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999; 42(11):2482–8.
32. Graeff FG. Serotonergic systems. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 20(4):723–39.
33. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B. Association of T102C polymorphism of the 5-HT2A receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2001; 21(2):58–61.
34. Tander B, Gunes S, Boke O, Alayli G, Kara N, Bağcı H *et al.* Polymorphisms of the serotonin-2A receptor and catechol-O-methyltransferase genes: a study on fibromyalgia susceptibility. *Rheumatol Int* 2008; 28(7):685–91.
35. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M *et al.* The T102C polymorphism of the 5-HT2A-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 1999; 6(5):433–9.
36. Matsuda JB, Barbosa FR, Morel LJ, França SDEC, Zingaretti SM, da Silva LM *et al.* Serotonin receptor (5-HT 2A) and catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms: triggers of fibromyalgia? *Rev Bras Reumatol* 2010; 50(2):141–9.
37. Lane HY, Liu YC, Huang CL, Hsieh CL, Chang YL, Chang L *et al.* Prefrontal executive function and D1, D3, 5-HT2A and 5-HT6 receptor gene variations in healthy adults. *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33(1):47–53.