



**Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa  
Mestrado em Genética**

**POLIMORFISMO T102C DO GENE DO RECEPTOR DE SEROTONINA (5-HT<sub>2A</sub>) NA  
SUSCETIBILIDADE À FIBROMIALGIA: META-ANÁLISE**

*Orientanda: Paula Aparecida Borges Peres  
Orientador: Dr. Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva*

**Goiânia • 2012**



**Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa  
Mestrado em Genética**

**POLIMORFISMO T102C DO GENE DO RECEPTOR DE SEROTONINA (5-HT<sub>2A</sub>) NA  
SUSCETIBILIDADE À FIBROMIALGIA: META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Genética (MGene), da Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC-Goiás, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

*Orientanda: Paula Aparecida Borges Peres*

*Orientador: Dr. Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva*

*À minha mãe, meu exemplo de determinação, fé e amor. Suas palavras de estímulo e coragem me fizeram percorrer este caminho.*

*“Tudo posso naquele que me fortalece.”*

Filipenses 4:13.

## AGRADECIMENTOS

Ao findar este estudo, deixo os meus agradecimentos a todas as pessoas que me auxiliaram na realização desta dissertação.

Inicialmente, agradeço ao meu **Deus**, mentor irrevogável de todas as coisas e seres viventes. Obrigada Deus por guiar os meus passos, me fazer ser persistente e me dar forças para superar as dificuldades, sempre me mostrando o caminho nas horas incertas.

Agradeço aos meus pais, irmãos, e em especial à minha mãe **Helena**, por depositar em mim confiança, regada todos os dias por um amor incondicional.

À minha irmã **Andressa**, pela compreensão e amor em noites mal dormidas, motivadas pelos estudos desta dissertação.

Ao meu noivo **Samuel**, pelo amor e confiança em todos os momentos. Suas críticas e sugestões lapidaram este trabalho.

Aos amigos e colegas do **Laboratório São Lucas**, muito obrigada por fazerem parte desta jornada.

À toda a minha família, amo vocês!! Obrigada por acreditarem!!!

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva**, muito obrigada pela atenção prestada, pelos constantes incentivos, pelas palavras de otimismo em momentos desacreditados. Com certeza, essa conquista se fez por seu empenho. Sua participação direta, contribui para a qualidade desta obra.

À **Profa. Dra. Vera Aparecida Saddi**, agradeço pelo apoio prestado desde o início desta jornada, obrigada por me receber sempre tão bem e por acreditar que tudo daria certo.

Ao amigo **José Renato dos Santos**, escriturário do MGene. Muito obrigada por todos os favores e gentilezas dispensadas a mim.

*A todos vocês o meu mais sincero **MUITO OBRIGADA!!!***

# SUMÁRIO

Dedicatória .....	iii
Epígrafe .....	iv
Agradecimentos .....	v
Listas .....	vii
Lista de Figuras .....	vii
Lista de Quadros .....	viii
Lista de Tabelas .....	viii
Resumo .....	ix
<i>Abstract</i> .....	x
1. INTRODUÇÃO .....	12
1.1 Definição .....	12
1.2 Histórico .....	13
1.3 Epidemiologia e etiologia da fibromialgia .....	14
1.4 Sinais e sintomas .....	16
1.5 Avaliação diagnóstica .....	16
1.6 Tratamento .....	20
1.7 Receptor de serotonina (5-HT <sub>2A</sub> ): proteína e gene .....	21
1.7.1 O polimorfismo do gene <i>5-HT<sub>2A</sub></i> .....	22
2. OBJETIVOS .....	25
2.1. Objetivo geral .....	26
2.2. Objetivos específicos .....	26
3. METODOLOGIA .....	27
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	31
5. CONCLUSÃO .....	45
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	47

# LISTAS

## Lista de Figuras

---

<b>Figura 1.</b> Mapeamento anatômico dos 18 possíveis <i>tender points</i> diagnosticados na fibromialgia e estilo de palpação (A ↔ B ↔ C) para a identificação dos pontos dolorosos (Leventhal , 1999).....	13
<b>Figura 2.</b> Modelos de escalas numéricas e visuais analógicas da intensidade da dor (Carvalho e Kowacs, 2006).....	18
<b>Figura 3.</b> Localização cromossômica do gene <i>HTR2A</i> (braço longo do cromossomo 13: 13q14-q21), polimorfismo T102C e modelo da proteína (Fonte: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov">http://www.ncbi.nlm.nih.gov</a> ).....	23
<b>Figura 4.</b> Critérios de identificação, inclusão e exclusão, dos estudos da meta-análise.....	32
<b>Figura 5.</b> Distribuição do número de participantes por estudo estratificado nos grupos caso e controle.....	33
<b>Figura 6.</b> Distribuição da frequência percentual por gênero para os estudos estratificados nos grupos caso e controle.....	34
<b>Figura 7.</b> Frequência percentual dos alelos T e C para o polimorfismo do gene 5- <i>HT2A</i> <sup>T102C</sup> para os grupos caso e controle.....	35
<b>Figura 8.</b> Frequências alélicas (T e C) por estudo e combinadas, pelo teste de <i>Mantel-Haenszel</i> .....	36
<b>Figura 9.</b> Frequência percentual dos genótipos TT, TC e CC para o polimorfismo do gene 5- <i>HT2A</i> <sup>T102C</sup> para os grupos caso e controle.....	37
<b>Figura 10.</b> Frequências genotípicas (TTxTC) por estudo e combinadas, pelo teste de <i>Mantel-Haenszel</i> .....	39
<b>Figura 11.</b> Frequências genotípicas (TTxCC) por estudo e combinadas, pelo teste de <i>Mantel-Haenszel</i> .....	39
<b>Figura 12.</b> Frequências genotípicas (TCxCC) por estudo e combinadas, pelo teste de <i>Mantel-Haenszel</i> .....	40
<b>Figura 13.</b> Frequências alélicas (T x C) por estudo e combinadas, pelo teste de <i>Mantel-Haenszel</i> .....	41
<b>Figura 14.</b> Frequências genotípicas agrupadas (TT + TC x CC) por estudo e combinadas, pelo teste de <i>Mantel-Haenszel</i> .....	42
<b>Figura 15.</b> Frequências genotípicas agrupadas (TT x TC + CC) por estudo e combinadas, pelo teste de <i>Mantel-Haenszel</i> .....	42

## Lista de Quadros

---

<b>Quadro 1.</b> Condições associadas à fibromialgia (Jahan <i>et al.</i> , 2012).....	17
<b>Quadro 2.</b> Critérios para a classificação da fibromialgia segundo o Colégio Americano de Reumatologia (Arnold <i>et al.</i> , 2011).....	19
<b>Quadro 3.</b> Novos critérios de diagnóstico da fibromialgia (Jahan <i>et al.</i> , 2012).....	20
<b>Quadro 4.</b> Doenças psiquiátricas e/ou alterações comportamentais associadas ao polimorfismo T102C do gene <i>5-HT2A</i> . Adaptado de Schwanke (2003) e Abdolmaleky <i>et al.</i> (2004).....	24

## Lista de Tabelas

---

<b>Tabela 1.</b> Descrição dos estudos considerados na meta-análise com citação, localização do estudo e caracterização dos grupos caso e controle.....	33
<b>Tabela 2.</b> Distribuição do polimorfismo do gene <i>5-HT2A</i> <sup>T102C</sup> , para as frequências alélicas T e C, em casos e controles, dos artigos publicados entre 1999 a 2011.....	36
<b>Tabela 3.</b> Distribuição do polimorfismo do gene <i>5-HT2A</i> <sup>T102C</sup> em pacientes com fibromialgia, para os genótipos TT, TC e CC, nos grupos caso e controle de artigos publicados entre 1999 a 2011.....	38
<b>Tabela 4.</b> Distribuição do polimorfismo do gene <i>5-HT2A</i> <sup>T102C</sup> , contrastando TT x TC, TT x CC e TC x CC, em casos e controles, dos artigos publicados entre 1999 a 2011.....	38
<b>Tabela 5.</b> Distribuição do polimorfismo do gene <i>5-HT2A</i> <sup>T102C</sup> , contrastando T e C, em casos e controles, dos artigos publicados entre 1999 a 2011.....	40
<b>Tabela 6.</b> Distribuição do polimorfismo do gene <i>5-HT2A</i> <sup>T102C</sup> , contrastando TT + TC x CC, em casos e controles, dos artigos publicados entre 1999 a 2011.....	41
<b>Tabela 7.</b> Distribuição do polimorfismo do gene <i>5-HT2A</i> <sup>T102C</sup> , contrastando TT x TC + CC, em casos e controles, dos artigos publicados entre 1999 a 2011.....	41



## RESUMO

Apesar de sua etiopatologia obscura, a fibromialgia é definida por dores musculoesqueléticas difusas e não articulares e sensibilidade a palpação exacerbada em determinados pontos musculares, afetando principalmente mulheres, numa proporção de 6 a 10 mulheres para cada homem. Vários estudos têm demonstrado o papel relevante dos polimorfismos de genes serotoninérgicos, dopaminérgicos e catecolaminérgicos na etiologia da fibromialgia. Desta forma, fatores genéticos podem ser determinantes na patogênese da fibromialgia e alguns fatores ambientais podem desencadear a fibromialgia em indivíduos geneticamente predispostos. Neste contexto, parece que o polimorfismo T102C do gene do receptor da serotonina (*5-HT2A*) pode ser relevante na suscetibilidade à fibromialgia. Assim, o objetivo do presente trabalho foi o de realizar uma meta-análise com o intuito de investigar a associação entre o polimorfismo do gene do receptor da serotonina (*5-HT2A*), no SNP T102C, na suscetibilidade à fibromialgia. Cinco estudos, entre os anos de 1999 a 2011, sobre o polimorfismo *5-HT2A*<sup>T102C</sup> em fibromialgia foram selecionados e utilizados para a confecção de uma meta-análise. O perfil epidemiológico dos pacientes fibromiálgicos revelou uma idade média de 46,7 ( $\pm$  5,9) anos, com os extremos variando de 21 a 77 anos. Adicionalmente, a proporção entre gêneros apontou uma diferença de aproximadamente 7 mulheres com fibromialgia para cada homem diagnosticado. O tempo médio em que os pacientes sofrem da síndrome fibromiálgica é de 7,4 (+ 2,9) anos. As frequências alélicas para T e C, para o gene *5-HT2A*<sup>T102C</sup>, foram, respectivamente, para os pacientes: 337 (43,1%) e 445 (56,9%) e para os controles: 362 (51,6%) e 340 (48,4%), indicando um predomínio do alelo C em pacientes com fibromialgia ( $p=0,0013$ ). Ao avaliar as frequências genotípicas, encontrou-se: 73 (18,7%) TT, 191 (48,8%) TC e 127 (32,5%) CC. No grupo controle foram: 98 (27,9%) TT, 166 (47,3%) TC e 87 (24,8%) CC. O genótipo CC aparece em maior frequência no grupo dos pacientes fibromiálgico ( $p=0,0046$ ). A meta-análise gerou um universo de avaliação simultânea de 742 indivíduos (391 pacientes com fibromialgia e 351 controles). Os testes aplicados não indicaram diferenças significativas entre os grupos caso e controle. Assim, o resultado da meta-análise sugere ausência de correlação entre o polimorfismo em questão e a suscetibilidade à fibromialgia. Sugerimos a utilização de um amplo painel de SNPs com a intenção de aumentar as chances de se encontrar associação entre polimorfismos gênicos e suscetibilidade à fibromialgia.

**Palavras-chave:** Polimorfismo de Nucleótido Simple, Receptores de Serotonina, Fibromialgia, Meta-Análise.

## ABSTRACT

### **SEROTONIN RECEPTOR GENE T102C POLYMORPHISM (5-HT2A) IN FIBROMYALGIA: META-ANALYSIS**

*Despite its obscure aetiopathology, fibromyalgia is defined by diffuse musculoskeletal pain and not joint, and heightened sensitivity to palpation of certain muscle points, mainly affecting women, in a ratio of 6 to 10 women for every man. Several studies have demonstrated the role of polymorphisms of genes serotonergic, dopaminergic and catecholaminergic in the etiology of fibromyalgia. Thus, genetic factors may be determinants in the pathogenesis of fibromyalgia and some environmental factors may trigger fibromyalgia in genetically predisposed individuals. In this context, it seems that the gene polymorphism T102C serotonin receptor (5-HT2A) is relevant in susceptibility to fibromyalgia. The objective of this study was to perform a meta-analysis in order to investigate the association between polymorphism of the serotonin receptor gene (5-HT2A), the T102C SNP in susceptibility to fibromyalgia. Five studies, between the years 1999 to 2011, about 5-HT2A<sup>T102C</sup> polymorphism in fibromyalgia were selected and used for making a meta-analysis. The epidemiological profile of fibromyalgia patients revealed a mean age of 46.7 ( $\pm$  5.9) years, with extremes ranging from 21 to 77 years. The proportion between genders showed a difference of approximately 7 women for every man diagnosed fibromyalgia. The average time in which patients suffering from fibromyalgia syndrome is 7.4 ( $\pm$  2.9) years. Allele frequencies for T and C, the gene for 5-HT2A<sup>T102C</sup> were, respectively, for patients: 337 (43.1%) and 445 (56.9%) and for the controls: 362 (51.6%) and 340 (48.4%), indicating a predominance of the C allele in patients with fibromyalgia ( $p=0.0013$ ). When evaluating the genotypic frequencies, we found: 73 (18.7%) TT, 191 (48.8%) and TC 127 (32.5%) CC. The control group: 98 (27.9%) TT, 166 (47.3%) and TC 87 (24.8%) CC. The CC genotype appears more frequently in the patients fibromyalgia patients ( $p=0.0046$ ). A meta-analysis generated a universe of simultaneous evaluation of 742 individuals (391 fibromyalgia patients and 351 controls). The applied tests indicated no significant differences between the case and control groups. Thus, the result of the meta-analysis suggests no correlation between polymorphism in question and susceptibility to fibromyalgia. We suggest the use of a broad panel of SNPs with the intention of increasing the chances of finding an association between genetic polymorphisms and susceptibility to fibromyalgia.*

**Key words:** Single Nucleotide Polymorphism, Serotonin Receptors, Fibromyalgia, Meta-Analysis.

# 1. INTRODUÇÃO

## 1. Introdução

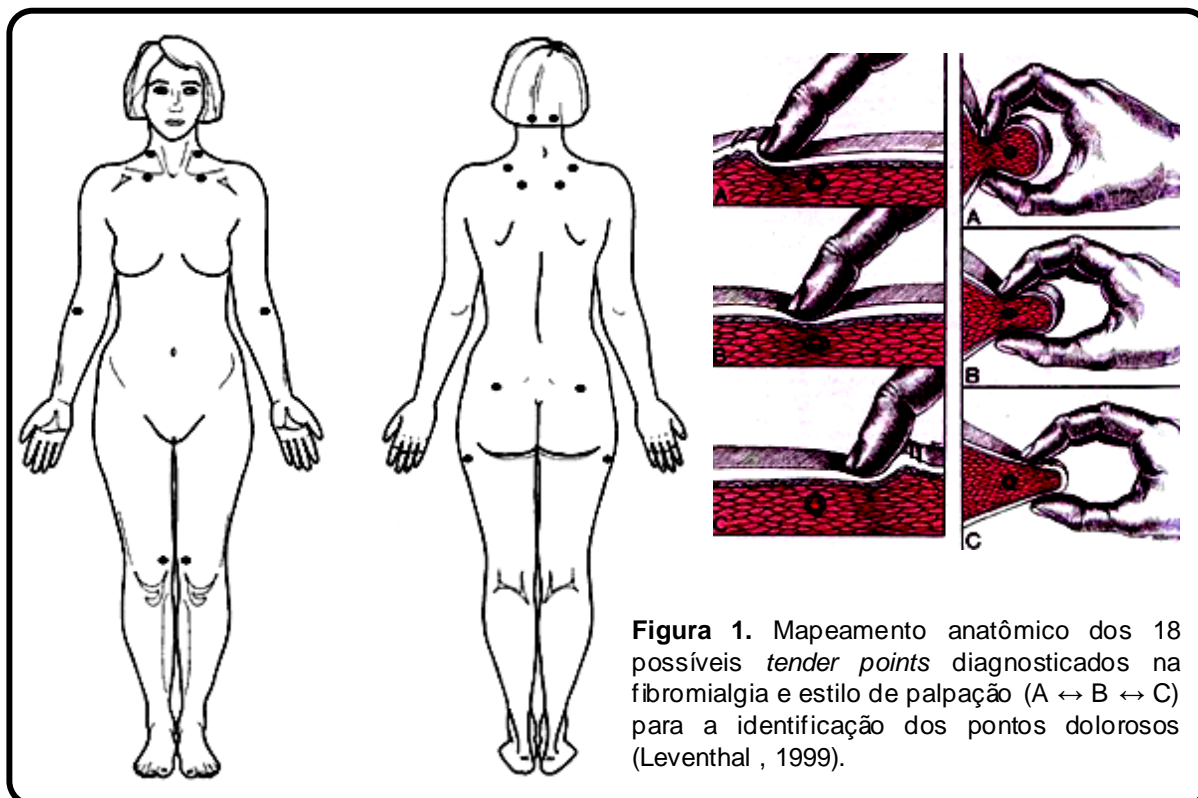
### 1.1 Definição

A Fibromialgia é uma síndrome de dor crônica, generalizada (Koroschetz *et al.*, 2011). No passado, por indefinição de sua etiologia, a fibromialgia era considerada uma doença de quadro inflamatório, denominada fibrosite (Riberto e Pato, 2004). A denominação “fibromialgia”, deriva do latim *fibro* (tecido fibroso, presente nos ligamentos e tendões) e do grego *mio* (tecido muscular), *algos* (dor) e *ia* (condição), e substituiu o termo fibrosite (Helfenstein Junior *et al.*, 2012).

Atualmente, apesar de ter sua etiopatologia ainda obscura, a fibromialgia é definida por dores musculoesqueléticas difusas e não articulares, e sensibilidade a palpação exacerbada de determinados pontos musculares, afetando principalmente mulheres, numa proporção de 6 a 10 mulheres para 1 homem (Chakrabarty e Zoorob, 2007). A faixa etária de maior acometimento está ao redor da quinta década de vida, associada a algumas condições que incluem menor escolaridade e condição de divórcio (Riberto e Pato, 2004). Adicionalmente, são observados também, o sono não reparador, ansiedade, fadiga, dificuldades cognitivas e quadros de depressão (Mergener *et al.*, 2011).

A fibromialgia é o segundo distúrbio mais observado por reumatologistas, sendo uma doença debilitante com um efeito devastador na vida dos pacientes, afetando suas atividades cotidianas, suas relações familiares, resultando em grande impacto econômico para a sociedade (Helfenstein Junior *et al.*, 2012). Neste contexto, a fibromialgia causa um importante problema social, pois 10 a 25% dos pacientes não são capazes de trabalhar em qualquer ambiente cujas modificações de trabalho são necessárias (Podolecki *et al.*, 2009).

Em 1990, por ausência de um substrato anatômico na sua fisiopatologia e por sintomas que se assemelham com quadro de depressão maior e a síndrome da fadiga crônica, o Comitê Multicêntrico do Colégio Americano de Reumatologia, na tentativa de homogeneizar as populações em estudo, publicou os critérios de classificação da fibromialgia, bem como os principais sintomas e sinais. Nesta publicação incluiu-se o mapeamento de pontos musculares com dores crônicas, denominados *tender points* (Matsuda *et al.*, 2010; Mergener *et al.*, 2011). O mapeamento anatômico dos 18 *tender points* pode ser observado na Figura 1.



**Figura 1.** Mapeamento anatômico dos 18 possíveis *tender points* diagnosticados na fibromialgia e estilo de palpação (A ↔ B ↔ C) para a identificação dos pontos dolorosos (Leventhal, 1999).

Para ser diagnosticado com fibromialgia, o paciente deve ter um histórico de dor difusa em ambos os lados do corpo, envolvendo o esqueleto axial, por pelo menos 3 meses e, no mínimo, 11 dos 18 pontos dolorosos (*tender points*) ao exame físico (Helfenstein Junior *et al.*, 2012). Recentemente, tem sido construído novos critérios de diagnóstico para a fibromialgia (Jahan *et al.*, 2012).

## 1.2 Histórico

No ano de 1972, Smythe descreveu a desordem crônica como uma dor generalizada na qual a sensibilidade aumentava durante a palpação em pontos específicos, denominando a condição patológica de fibrosite. Em 1977, o termo “fibrosite” foi substituído por “fibromialgia” pelos pesquisadores Smythe e Moldofsky, fato essencial para a aceitação da patologia pela comunidade científica internacional (Matsuda *et al.*, 2010).

Na década de 1980, o achado de determinados sintomas e, principalmente, da presença dos *tender points*, fez com que a fibromialgia deixasse de ser considerada um condição sistêmica (Helfenstein Junior *et al.*, 2012). Após 1990, o Colégio Americano de Reumatologia promoveu o lançamento das diretrizes para a classificação de pacientes com fibromialgia. Tal fato levou a Organização Mundial de

Saúde, em 1991, a inserir a fibromialgia na décima revisão de Classificação Internacional de Doenças (CID-10) [Bondy *et al.*, 1999].

O Colégio Americano de Reumatologia propôs recentemente, novos critérios de diagnóstico para a fibromialgia, incluindo sintomas como a fadiga, distúrbios do sono, problemas cognitivos e a dor. Os critérios de classificação anteriormente usados e denominados como *tender points*, estão sendo substituídos por um índice de dor generalizada e uma pontuação de severidade dos sintomas. O paciente então passa a relatar 19 regiões do corpo em que foi sentido a dor durante a semana anterior, atribuindo 1 ponto para cada área, podendo assim o resultado variar de 0 a 19 (Jahan *et al.*, 2012).

Nos últimos anos, a medicina tem ampliado a compreensão sobre a fibromialgia, se esquivando definitivamente de conceitos errôneos. Neste contexto, a dor parece resultar de desequilíbrios neuroquímicos do sistema nervoso central, que pode levar a uma amplificação de percepção de dor, caracterizada por alodinia e hiperalgesia (Jahan *et al.*, 2012).

### 1.3 Epidemiologia e etiologia da fibromialgia

Segundo alguns estudos ocidentais, 3 a 4% da população mundial pode sofrer de fibromialgia, sem cumprir todos os critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (Ablin e Buskila, 2006). Entretanto, obedecendo aos critérios de classificação, a prevalência de fibromialgia é de 2% na população mundial, sendo a prevalência de 3,4% para mulheres e 0,5% para homens. No Brasil, a prevalência é de 2,5%, sendo maioria do sexo feminino, com predomínio entre 35 a 44 anos de idade (Helfenstein Junior *et al.*, 2012). Estes mesmos autores, destacam o impacto econômico da fibromialgia, pois anualmente consomem-se exorbitantes recursos financeiros para a investigação diagnóstica e para o tratamento desta patologia em particular.

Pelo fato da etiologia da fibromialgia ainda não estar completamente esclarecida, a ação profissional multidisciplinar no atendimento destes pacientes é pautada por muitas contradições (Lee *et al.*, 2011). Neste contexto, parece que a fibromialgia tem estreita relação com o sistema imunológico que, possivelmente, está envolvido diretamente com a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e também com o sistema nervoso simpático. Inicialmente, alguns autores, descreveram aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e linfócitos T

ativados em pacientes com fibromialgia. Entretanto, outros autores não conseguiram demonstrar qualquer alteração imunológica associada com esta síndrome crônica (Carvalho *et al.*, 2008).

Vários estudos têm abordado a fibromialgia em membros da família de pacientes que sofrem ou já sofreram esta síndrome, justificando a influência genética ou ambiental, ou uma combinação de ambas. Uma relação de genes responsáveis tem sido investigada, em especial genes envolvidos com os sistemas serotoninérgicos, dopaminérgicos e norepinefrinos (Carvalho *et al.*, 2008). A etiologia da fibromialgia parece também envolver uma desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HAA) e o sistema nervoso simpático (SNS), pois estes compreendem os sistemas de resposta ao estresse e as disfunções neuro-hormonais. Por isso, acredita-se que fatores estressantes, ambientais, hormonais e/ou genéticos podem perturbar o eixo HAA e o SNS. Desta forma, o paciente comumente experimenta dificuldade para manter a profundidade do sono, transtornos de humor, depressão e ansiedade (Recla, 2010).

Um dos principais focos de diversos estudos é que um distúrbio primário da fibromialgia seria uma alteração no mecanismo de controle da dor, que poderia resultar numa disfunção de neurotransmissores. Poderia ocorrer, portanto uma deficiência de neurotransmissores inibitórios como a serotonina, a encefalina, a norepinefrina, ou um aumento de atividade de neurotransmissores excitatórios como a substância P, o glutamato, a bradicinina, que também poderiam ser desencadeadas geneticamente por algum estresse não específico (Helfenstein Junior *et al.*, 2012).

Matsuda *et al.* (2010) citaram estudos que sugerem polimorfismos genéticos envolvidos na fibromialgia, principalmente em relação a alguns neurotransmissores como a serotonina. Isso porque níveis reduzidos de serotonina aumentam a sensibilidade a estímulos dolorosos, podendo se relacionar à diminuição do fluxo sanguíneo, observado nos músculos e tecidos superficiais de pacientes fibromiálgicos. Por outro lado, Chakrabarty e Zoorob (2007) citaram estudos que descrevem a influência de fatores ambientais desempenhando um papel importante nas condições relacionadas ao desenvolvimento da fibromialgia.

## 1.4 Sinais e sintomas

A dor, principal característica da fibromialgia, é uma experiência complexa e abrangente, sensorial-discriminativa, afetivo-motivacional e cognitiva, mediada por mecanismos diferentes. Alterações nos mecanismos de controle de dor, devido a disfunção de neurotransmissores, tem sido a teoria mais aceita para justificar a dor na fibromialgia (Dadabhoy *et al.*, 2008). A dor difusa e crônica está presente e envolve o esqueleto axial e periférico, porém os pacientes apresentam uma dificuldade em especificar o local da dor, apontando para sítios periarticulares. Alguns pacientes relatam uma dor principalmente na coluna cervical, outros alegam a dor difusa afetando membros superiores e inferiores (Provenza *et al.*, 2004).

Outro sintoma frequentemente visto na fibromialgia é o distúrbio do sono. Usando a polissonografia, pesquisadores têm correlacionado sonolência excessiva com má qualidade e eficiência ruim do sono (Dadabhoy *et al.*, 2008). Distúrbios do sono ocorrem em todos dos pacientes fibromiálgicos, provocando déficits cognitivos, cansaço matinal e propensão a distúrbios psiquiátricos (Helfenstein Junior *et al.*, 2012).

O estresse é apoiado por estudos que demonstram alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, e tem sido fortemente correlacionado com o gênero feminino, por apresentar aumento de susceptibilidade ao estresse (Dadabhoy *et al.*, 2008). Os pacientes também apresentam outras queixas, tais como, síndrome do intestino irritável, distúrbios de humor, depressão, ansiedade, enfim, uma combinação de fatores comportamentais, hormonais e imunológicos (Matsuda *et al.*, 2010). A depressão está presente em 20 a 80% dos pacientes, podendo desencadear ou agravar outros sintomas da fibromialgia, assim como ser consequência de eventos estressores agudos e ou crônicos. A depressão compromete a qualidade de vida do paciente, aumentando a dor e a percepção de incapacidade funcional (Mergener *et al.*, 2011).

## 1.5 Avaliação diagnóstica

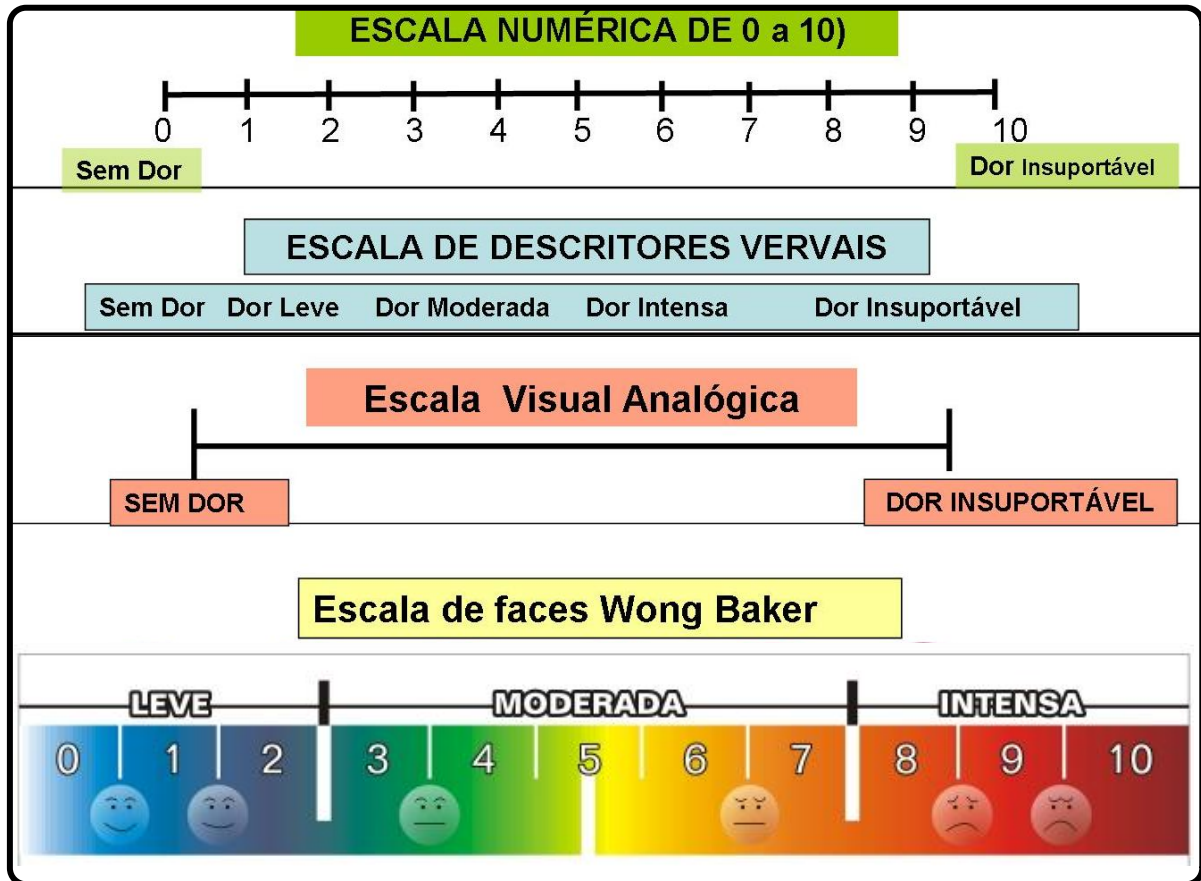
Segundo o Consenso Brasileiro do Tratamento da Fibromialgia, a fibromialgia deve ser diagnosticada em função das suas próprias características e não por exclusão de diagnóstico (Heymann *et al.*, 2010). Os principais condições associadas à fibromialgia podem ser observados no Quadro 1 (Jahan *et al.*, 2012).



Músculo-esquelético	Genito-urinário	Gastrointestinal	Diversos
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Parestesia de membros inferiores</li> <li>✓ Síndrome da articulação tempero-mandibular</li> <li>✓ Síndrome de hiper mobilidade</li> <li>✓ Síndrome das pernas inquietas</li> <li>✓ Artrite reumatoide</li> <li>✓ Lupus Eritematoso Sistêmico</li> <li>✓ Síndrome de Sjogren</li> <li>✓ Osteoartrite</li> <li>✓ Síndrome de Fadiga Crônica</li> <li>✓ Síndrome do túnel do carpo</li> <li>✓ Síndrome de dor miofascial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dismenorréia</li> <li>✓ Cistite Intersticial</li> <li>✓ Vulvodinia</li> <li>✓ Síndrome uretral feminina</li> <li>✓ Vestibulites vulvar</li> <li>✓ Síndrome pré-menstrual</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Síndrome do intestino irritável</li> <li>✓ Dismotilidade Esofágica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tensão</li> <li>✓ Enxaqueca</li> <li>✓ Prolapso da válvula mitral</li> <li>✓ Alergia</li> <li>✓ Distúrbios vestibulares</li> <li>✓ Distúrbios oculares</li> <li>✓ Transtornos de ansiedade</li> <li>✓ Fenômeno Reynaud</li> <li>✓ Disfunção da tireoide</li> <li>✓ Doença de Lyme</li> <li>✓ Hiperventilação</li> <li>✓ Disfunção cognitiva</li> </ul>

**Quadro 1.** Condições associadas à fibromialgia (Jahan *et al.*, 2012).

A palpação digital é a técnica mais usada juntamente com características clínico-propedêuticas de dor. Para a avaliação diagnóstica, são realizados a contagem dos pontos dolorosos ou o índice miálgico total. Portanto, a dor difusa e generalizada é considerada sintoma essencial e principal para o diagnóstico. As escalas analógicas têm sido utilizadas na avaliação inicial da fibromialgia, sendo a mais frequente composta por uma linha de 10cm, e cada uma das extremidades representa ausência dos sintomas, e a outra presença dos sintomas intenso. Pode-se fazer também uma escala numérica de sintomas que percorre de 0 para ausência até 10 para presença de sintoma severo. Existem também escalas do tipo Likert, as quais se atribui o valor de 0 a 5, quando o sintoma está: (0) ausente, (1) muito leve, (2) leve, (3) moderado, (4) intenso, ou (5) muito intenso. Na palpação digital, é realizada uma força que torna pálido o leito ungueal constituindo um estímulo doloroso e, portanto, pode-se obter o escore com a seguinte escala: (0) ausência de dor, (1) dor leve, (2) exclamação verbal de dor, (3) movimento de retirada ou expressão facial de dor. O escore máximo obtido é de 54, resultante da avaliação de 18 pontos dolorosos vezes 3, que é a avaliação máxima (Provenza *et al.*, 2004). Alguns modelos de escalas numéricas e visuais analógicas da intensidade da dor podem ser vistas na Figura 2 (Carvalho e Kowacs, 2006).



**Figura 2.** Modelos de escalas numéricas e visuais analógicas da intensidade da dor (Carvalho e Kowacs, 2006).

O Colégio Americano de Reumatologia definiu alguns critérios de classificação da fibromialgia, tais como: história clínica de dor generalizada afetando o esqueleto axial e periférico, acima e abaixo da cintura a mais de três meses; dor à palpação digital com força de 4kg em pelo menos 11 dos seguintes 18 *tender points* possíveis: (1) inserção dos músculos suboccipitais na nuca; (2) ligamentos dos processos transversos da quinta à sétima vértebra cervical; (3) borda rostral do trapézio; (4) origem do músculo supraespinhal; (5) junção do músculo peitoral com a articulação costovertebral da segunda costela; (6) dois centímetros abaixo do epicôndilo lateral do cotovelo; (7) quadrante súpero-externo da região glútea, abaixo da espinha íliaca; (8) inserções musculares no trocanter femoral; (9) coxim gorduroso, pouco acima da linha média do joelho (Helfenstein Junior *et al.*, 2012). Os critérios de classificação da fibromialgia segundo o Colégio Americano de Reumatologia podem ser vistos no Quadro 2 (Arnold *et al.*, 2011).

**Quadro 2.** Critérios para a classificação da fibromialgia segundo o Colégio Americano de Reumatologia (Arnold *et al.*, 2011).

**História de dor generalizada (presente por período  $\geq 3$  meses):**

**Definição:** A dor é considerada generalizada quando estão simultaneamente presentes: dor em ambos os lados do corpo, dor acima e abaixo da cintura. Além disso, a dor óssea axial (coluna cervical, anterior do tórax, coluna torácica ou dor lombar) deve estar presente.

**Dor em 11 dos 18 locais padronizados, denominados tender points (bilaterais), identificados por palpação digital:**

1. Suboccipital: na inserção do músculo suboccipital
2. Cervical baixo: atrás do terço inferior do esternocleidomastoideo, no ligamento intertransverso C5 e C6
3. Trapézio: ponto médio do bordo superior, numa parte firme do músculo
4. Supra-espinhoso: acima da escápula, próximo à borda medial, na origem do músculo supra-espinhoso;
5. Segunda junção costo-condral: lateral à junção, na origem do músculo grande peitoral
6. Epicôndilo lateral: 2 a 5 cm de distância do epicôndilo lateral
7. Glúteo médio: na parte média do quadrante súpero-externo na porção anterior do músculo glúteo médio
8. Trocantérico: posterior à proeminência do grande trocanter
9. Joelho: no coxim gorduroso, pouco acima da linha média do joelho.

**Palpação digital deve ser realizada com uma força aproximada de 4 kg. Um tender point deve ser doloroso à palpação.**

Os pacientes também relatam fadiga, rigidez muscular, dor após exercício físico, sono descompensado, depressão, ansiedade, deficiência de memória, cefaléia, tontura, síndrome compatível com a síndrome do intestino irritável (Helfenstein Junior *et al.*, 2012).

Recentemente, novos critérios para a avaliação da fibromialgia foram sugeridos pelo Colégio Americano de Reumatologia. Os novos critérios incluem uma lista de sintomas, que, ao contrário de focar o diagnóstico nos pontos dolorosos (*tender points*), recomenda-se a avaliação de 19 regiões do corpo para a sensação de dor experimentada pelo paciente na última semana. Assim, cada região dolorosa recebe um ponto, podendo variar de 0 a 19. Este número é referido como índice de dor generalizada (WPI, do inglês, *Widespread Pain Index*), sendo um dos critérios para o diagnóstico de fibromialgia. A segunda parte envolve uma avaliação da severidade dos sintomas (SS, do inglês, *Symptom Severity*), como: fadiga, sono não reparador, sintomas cognitivos, somáticos, dor de cabeça, fraqueza, náuseas, tonturas, dormência, formigamento, queda de cabelo, nos quais o paciente classifica cada um de 0 a 3 (Quadro 3). Tais sintomas podem resultar em um escore de 0 a 12. O diagnóstico da fibromialgia é dado nas seguintes situações:  $WPI \geq 7$  e  $SS \geq 5$  ou  $WPI$  entre 3 a 6 e  $SS \geq 9$  (Jahan *et al.*, 2012).

**Quadro 3.** Novos critérios de diagnóstico da fibromialgia (Jahan *et al.*, 2012).

<b>Fadiga</b>	<b>Acordar Cansado</b>	<b>Sintomas Cognitivos</b>
0 = Não tem problema	0 = Não tem problema	0 = Não tem problema
1 = Discreto ou leve (geralmente suave ou intermitente)	1 = Discreto ou leve (geralmente suave ou intermitente)	1 = Discreto ou leve (geralmente suave ou intermitente)
2 = Considerado moderado; frequentemente presente e ou nível moderado	2 = Considerado moderado; frequentemente presente e ou nível moderado	2 = Considerado moderado; frequentemente presente e ou nível moderado
3 = Grave, penetrante, contínuo; perturba a vida	3 = Grave, penetrante, contínuo; perturba a vida	3 = Grave, penetrante, contínuo; perturba a vida

## 1.6 Tratamento

A subjetividade dos sinais e sintomas da fibromialgia torna o atendimento do paciente um grande desafio, permanecendo ainda voltada às manifestações clínicas com medidas farmacológicas e não farmacológicas. Em alternativas farmacológicas, são usados antidepressivos tricíclicos, que atuam alterando o metabolismo da serotonina e noradrenalina e nos nociceptores periféricos e mecânicos receptores promovendo analgesia. Adicionalmente, utilizam-se bloqueadores seletivos da receptação de serotonina que amplificam a ação dos antidepressivos tricíclicos. Também são usados benzodiazepínicos com o intuito de melhorar a qualidade do sono. Alguns analgésicos são alternativas para o alívio da dor, atuando como coadjuvantes. Neste contexto, a amitriptilina e a ciclobenzapina reduzem a dor e melhoram a capacidade funcional. Dentre os inibidores que bloqueiam a receptação de serotonina, está a fluoxetina que em altas doses minimiza a dor e melhora a capacidade funcional (Provenza *et al.*, 2004).

Os tratamentos não farmacológicos são terapêuticas necessárias. Os exercícios aeróbicos sem carga, como dança, natação e hidroginástica, apresentam um efeito analgésico, pois estimulam a liberação de endorfinas, que atuam como antidepressivos, e proporcionam sensação de bem-estar e autocontrole. Os sintomas como estresse, depressão, ansiedade, frustração possuem como opções de tratamento não farmacológico a terapia de grupo, treinamentos de relaxamento, dentre outros (Provenza *et al.*, 2004). A atividade física como correr, caminhar ou praticar algum esporte é também uma forma de responder ao estresse que o corpo já está antecipando. Jahan *et al.* (2012), mencionam alguns estudos que sugerem a prática da acupuntura como mecanismo de liberação das endorfinas na corrente sanguínea, o que auxilia na neutralização da dor. Programas individualizados de exercícios aeróbicos beneficiam os pacientes orientados a praticar exercícios

moderadamente intensos. Programas individualizados de alongamento ou fortalecimento muscular, reabilitação, fisioterapia também podem ser benéficos (Heymann *et al.*, 2010).

Segundo o Projeto Diretrizes para Fibromialgia da Sociedade Brasileira de Reumatologia, pelo fato dos medicamentos terem um papel limitado no tratamento da síndrome fibromiálgica, as terapêuticas não farmacológicas devem ser usadas sempre que possível (Provenza *et al.*, 2004).

### **1.7 Receptor de serotonina (5-HT<sub>2A</sub>): proteína e gene**

Buskila (2009) cita vários estudos que têm demonstrado o papel relevante dos polimorfismos de genes serotoninérgicos, dopaminérgicos e catecolaminérgicos na etiologia da fibromialgia. Neste contexto, fatores genéticos podem ser determinantes na patogênese da fibromialgia e alguns fatores ambientais podem desencadear a fibromialgia em indivíduos geneticamente predispostos.

A serotonina (também conhecida como 5-hidroxitriptamina ou, simplesmente, 5-HT) pertencente à família das monoaminas, é sintetizada a partir do aminoácido triptofano. Possui ação vasoconstrictora, resultando no fator de relaxamento de endotélios, prostaglandinas e bloqueio da liberação de noraepinefrina. As células da mucosa gastrointestinal sintetizam (pela ação da enzima monoamino oxidase) e armazenam a maior parte de serotonina do nosso corpo. A partir dessas células, a serotonina é liberada e entra na corrente sanguínea por meio da veia porta. A ação da serotonina é mediada por receptores e a modulação por um transportador que, após a liberação, remove a serotonina para axônios e plaquetas (Schwanke, 2003).

De acordo com Bondy *et al.* (1999), a serotonina tem sido alvo de diversos estudos. Isso ocorre porque a gestão da dor está associada à reposição de inibidores da receptação de serotonina e aos níveis diminuídos deste neurotransmissor na corrente sanguínea de pacientes com dor idiopática. A serotonina é conhecida por regular funções psicológicas, comportamentais e fisiológicas. A serotonina está envolvida no controle hipotalâmico da glândula pituitária, conseqüentemente, na secreção de prolactina, hormônio do crescimento e adrenocorticotropina (Buskila, 2009).

A serotonina também realiza papel fundamental no sono, na dilatação e constrição dos vasos, na depressão, na ansiedade, na saciedade de fome, na libido e, provavelmente, em transtornos obsessivo-compulsivos. Portanto, pesquisadores

estão buscando possíveis associações dos polimorfismos de nucleotídeos simples (SNP) nos genes dos receptores de 5-HT, destacando o gene do receptor 2A de serotonina (*HTR2A* ou *5-HT2A*) [Mergener *et al.*, 2011].

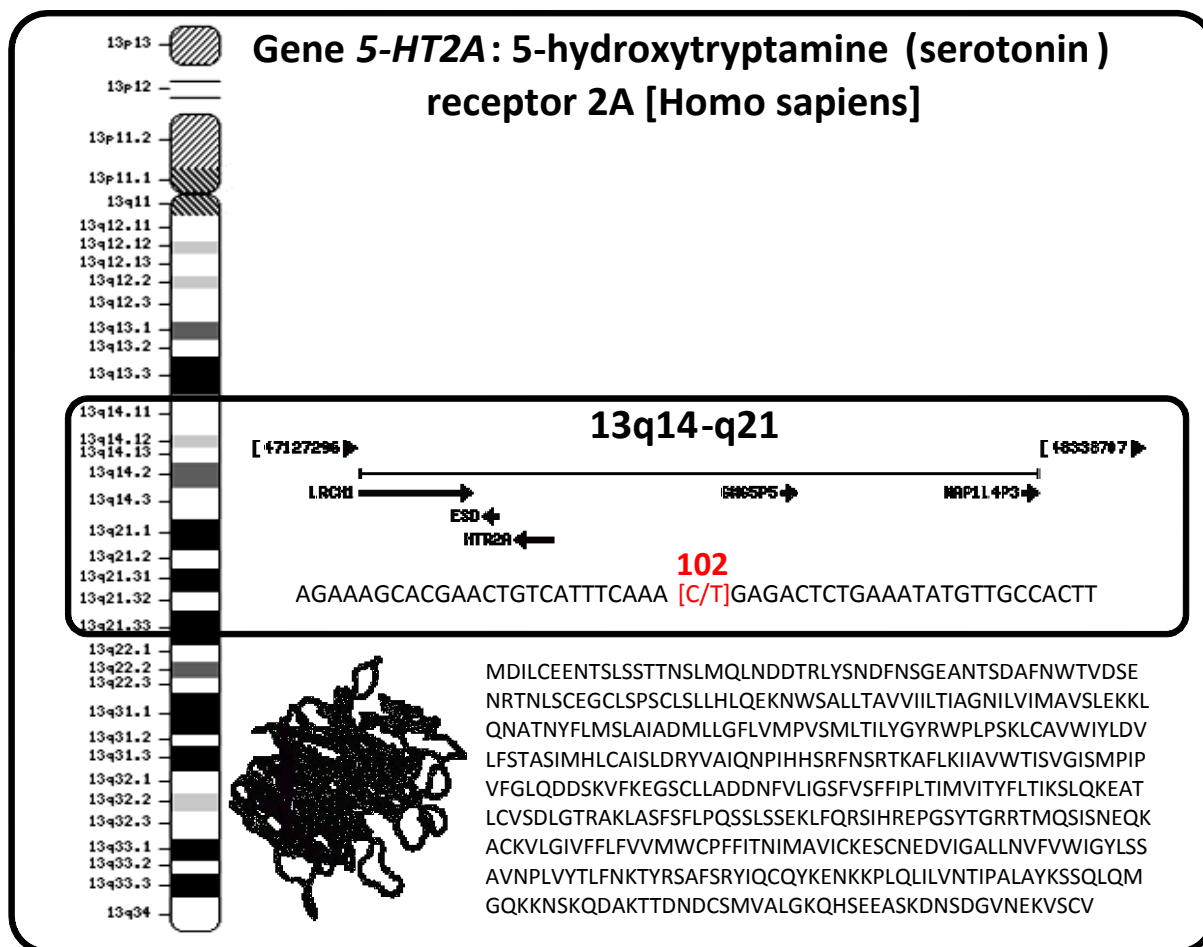
Outro fator de estudo é que a 5-HT atua em muitos transtornos neuropsiquiátricos pela regulação das vias serotoninérgicas, influenciando o limiar da dor por meio da interação da substância P, que é um neuromodulador presente nas fibras nervosas do tipo C não mielinizadas (Mergener *et al.*, 2011). Quando essas fibras sofrem estímulos nociceptivos, ocorre a liberação de substância P em um grupo específico de neurônios do corno posterior da medula, respondendo assim lentamente (Riberto e Pato, 2004).

Quando os níveis de 5-HT estão baixos na corrente sanguínea, diminuem os limiares de dor permitindo que mais dor seja sentida no sistema nervoso central, conseqüentemente, perturbando o processo reparador do sono profundo (Mergener *et al.*, 2011). As vias descendentes inibitórias de dor, que partem do tronco encefálico para segmentos da medula, também parecem estar envolvidas na fibromialgia, pois alterações no metabolismo da serotonina implicam na redução da atividade deste conjunto de estruturas que vai do tronco encefálico aos segmentos da medula, denominado sistema inibitório de dor, gerando uma elevação da resposta dolorosa frente a estímulos algio gênicos ou dor espontânea (Riberto e Pato, 2004).

O gene *5-HT2A*, que codifica o receptor 2A, está localizado no braço longo do cromossomo 13 (no endereço gênico 13q14-q21), apresentando 3 éxons e 2 íntrons (Sanders-Bush *et al.*, 2003). O cromossomo e sua localização esquemática para o *5-HT2A* podem ser observados na Figura 3.

### 1.7.1 O polimorfismo do gene *5-HT2A*

Em pesquisas recentes, foi identificado um polimorfismo no receptor do gene *5-HT2A*, definido por uma transição de uma timina (T) por uma citosina (C) na posição 102. O *5-HT2A* possui dois alelos, o T e o C na posição 102 e, por isso, três possibilidades genótípicas para esta posição: TT, TC e CC (Figura 3). O polimorfismo 102 está localizando no éxon 1, próximo à região promotora do gene. O alelo T é considerado selvagem, porém existem evidências de que os chimpanzés possuam o genótipo CC, o que faz acreditar que o alelo C possa ser o selvagem (Adbolmaleky *et al.*, 2004).



**Figura 3.** Localização cromossômica do gene *HTR2A* (braço longo do cromossomo 13: 13q14-q21), polimorfismo T102C e modelo da proteína (Fonte: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

Segundo Wolfe *et al.* (1997), diversos pesquisadores têm relacionado o mau funcionamento do sistema de receptores de serotonina em pacientes com fibromialgia. As justificativas para tantas pesquisas se devem a eficácia de receptores de serotonina na redução das dores crônicas e aos seus baixos níveis no sangue de pacientes com dor sem causa aparente. Sintomas como ansiedade e distúrbio comportamental foram relacionados a um polimorfismo no promotor do gene que regula o transporte de serotonina. Assim, o transportador de serotonina é responsável pela inativação de liberação de serotonina no complexo simpático, causando perda na qualidade do sono e dores severas no corpo (Bondy *et al.*, 1999).

Desta forma, vários estudos têm associado ao polimorfismo T102C do gene *5-HT<sub>2A</sub>* diversas doenças psiquiátricas e/ou alterações comportamentais (Quadro 4).

**Quadro 4.** Doenças psiquiátricas e/ou alterações comportamentais associadas ao polimorfismo T120C do gene *5-HT2A*. Adaptado de Schwanke (2003) e Abdolmaleky *et al.* (2004).

<b>Patologia-Comportamento</b>	<b>Associação alelo-genótipo</b>	<b>Publicação</b>
Esquizofrenia	C	Inayama <i>et al.</i> , 1996 Tay <i>et al.</i> , 1997 Williams <i>et al.</i> , 1996 Erdamn <i>et al.</i> , 1996
Resposta efetiva a clozapina	TT	Arranz <i>et al.</i> , 1995
Alzheimer	CC	Holmes <i>et al.</i> , 1998
Sintomas psicóticos na doença de Alzheimer	C	Nacmias <i>et al.</i> , 2001
Transtorno déficit de atenção hiper atividade	C	Li <i>et al.</i> , 2002
Depressão maior	T	Zhang <i>et al.</i> , 1997
Distúrbio de humor	CC	Tsai <i>et al.</i> , 1999
Depressão sazonal	C	Arias <i>et al.</i> , 2001
Suicídio	C	Geijer <i>et al.</i> , 2001
Alcoolismo	C	Hwu e Chen, 2000
Ingestão de carne vermelha	TT	Prado-lima <i>et al.</i> , 2006
Impulsividade	CC	Bjork <i>et al.</i> , 2002
Tabagismo	C	Prado-Lima <i>et al.</i> , 2004
Isquemia	T	Olesen <i>et al.</i> , 2006
Infarto agudo do miocárdio	TT	Yamada <i>et al.</i> , 2000
Baixos níveis de HDL	CC	Jin-Ho <i>et al.</i> , 2005
Hipertensão essencial	C	Liolitsa <i>et al.</i> , 2001



## 2. OBJETIVOS

## 2.1. Objetivo geral

Realizar uma meta-análise com o intuito de investigar a associação entre o polimorfismo do gene receptor da serotonina (*5-HT2A*), no SNP T102C, na suscetibilidade à fibromialgia.

## 2.2. Objetivos específicos

1. Realizar uma meta-análise com dados de artigos publicados entre 1999 e 2011 sobre o polimorfismo de *5-HTA2A*<sup>T102C</sup> em fibromialgia;
2. Descrever o perfil epidemiológico, no agrupamento gerado pela meta-análise, dos pacientes portadores de fibromialgia;
3. Verificar a possível associação entre as frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo T102C do gene *5-HTA2A* em fibromialgia.

### 3. METODOLOGIA

A meta-análise é um procedimento destinado a examinar, de modo simultâneo, os resultados de várias investigações sobre um mesmo tópico. Esse tipo de estudo é bastante utilizado nas áreas médicas, pois, com o uso de numerosos dados, de diversos trabalhos sobre um mesmo assunto, aumenta-se o nível de confiança nas inferências estatísticas, para vários fins. A meta-análise se justifica porque muitos estudos sobre um determinado tema são concordantes, mas podem também apresentar discordância, fato que aumenta a necessidade de análises conjuntas para que se possa gerar conclusões com maior segurança (Luiz, 2002; Bartolucci, 2007).

Os principais passos de uma meta-análise são: (1) a pesquisa bibliográfica, (2) a transformação dos resultados de cada estudo do agrupamento em uma medida comum, (3) a verificação da homogeneidade dos resultados, (4) a modelagem da variação entre estudos e, finalmente, (5) a análise de sensibilidade (Giannotti *et al.*, 2002).

Estudos relevantes em seres humanos foram identificados no banco de dados da SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), da WoS (*Web of Science*) e da PubMed do NCBI (*National Center for Biotechnology Information, USA*), entre os anos de 1999 a 2011. A pesquisa combinou os unitermos *polymorphism*, *5-HT2A* e *fibromyalgia*. Os dados de 5 artigos de determinação de polimorfismo do gene *5-HT2A<sup>T102C</sup>* em fibromialgia foram selecionados e utilizados para a confecção de uma meta-análise.

No contexto das meta-análises, é importantes avaliar a heterogeneidade entre os estudos agrupados, pois a natureza distinta dos diferentes estudos, em termos de delineamento e em relação aos métodos empregados em cada um é o principal obstáculo na combinação de resultados (DerSimonian e Laird, 1986). Assim, a heterogeneidade pode ser de três tipos: clínica, metodológica ou estatística. Com o intuito de minimizar estes parâmetros, definem-se com alargada precisão os critérios de inclusão e exclusão (Bartolucci *et al.*, 2007). Neste contexto, a seleção dos artigos seguiu os seguintes critérios de inclusão e exclusão: (1) foram publicados no período de 1999 a 2011, (2) eram estudos do tipo caso-controle e os casos apresentavam diagnóstico confirmado de fibromialgia e, finalmente, (3) utilizavam técnicas de biologia molecular para a determinação do polimorfismo de *5-HT2A<sup>T102C</sup>*.

Desta forma, os seguintes dados foram coletados: local onde o estudo foi realizado, ano da publicação, período de coleta das amostras, número total e

discriminados por gênero para os pacientes e os controles, médias das idades de cada grupo e, finalmente, o tipo de metodologia prática utilizada para a determinação do polimorfismo de *5-HT2A<sup>T102C</sup>*.

A heterogeneidade é definida como a diversidade entre os estudos, podendo interferir fortemente nos resultados. A diversidade então pode ser avaliada pelo teste do  $\chi^2$  de heterogeneidade (Bartolucci *et al.*, 2007). Assim, as frequências genotípicas de todos os artigos foram agrupadas em tabela única e a diversidade foi avaliada com o emprego do teste do  $\chi^2$  de heterogeneidade em tabelas de contingência 2x2, para a comparação das diferentes *Odds Ratios* (ORs), com intervalo de confiança de 95%, determinadas em seus respectivos estudos (Böhning *et al.*, 2002).

Caso o teste do  $\chi^2$  de heterogeneidade revele um *p-valor* > 0,05, a hipótese nula é confirmada, ou seja, os estudos são homogêneos. Recomenda-se então utilizar os testes de efeito fixo que pressupõem que todos os estudos apontam em uma mesma direção (Higgins *et al.*, 2008). Neste contexto, o mais utilizado é o teste de *Mantel-Haenszel* (Ayres *et al.*, 2007). Por outro lado, se o teste do  $\chi^2$  de heterogeneidade resultar em um *p-valor* < 0,05, isso indica diversidade e heterogeneidade entre os estudos. Desta forma, recomenda-se o uso de testes de efeito randômico ou aleatório (Zhang *et al.*, 2008), como o testes de *DerSimonian-Laird* (Berman e Parker, 2002; Jackson *et al.*, 2009).

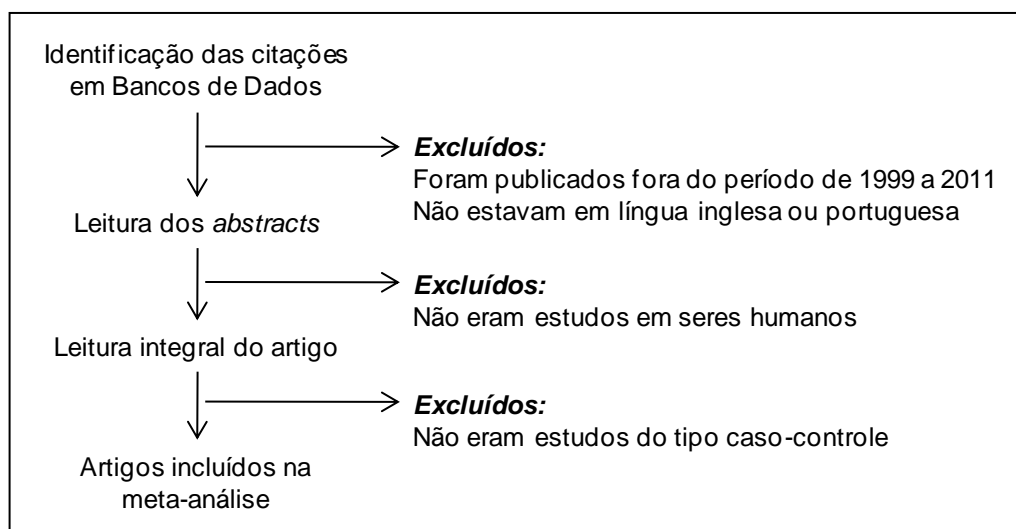
Testes globais de associação foram então utilizados para avaliar a significância da correlação entre o polimorfismo de *5-HT2A<sup>T102C</sup>* e a fibromialgia para todos os estudos combinados. Para se estimar o efeito deste polimorfismo gênico no desenvolvimento do fibromialgia, os valores de cada estudo foram combinados com testes de efeitos fixo e randômico utilizando o *software* BioEstat<sup>®</sup> 5.0 (Ayres *et al.*, 2007).

Para os testes de efeito fixo, calculou-se as *Odds Ratios*, seus intervalos de confiança (95%) e os pesos para cada estudo individualmente e combinados, gerando a estimativa de efeito conjunto. Estudos com maior poder estatístico, ou seja, com maior população e maior efeito de intervenção, possuirão maior peso (Bartolucci *et al.*, 2007). Adicionalmente, os testes elaboram gráficos do tipo *forest plot*. A vantagem destes gráficos é sumarizar no mesmo espaço todas as informações sobre o efeito e a contribuição de cada estudo para a análise.

Como o agrupamento de todos os estudos revelaram homogeneidade, aplicou-se o teste de efeito fixo de *Mantel-Haenszel* para todas as possibilidades genótípicas: (1) TT x TC, (2) TT x CC e (3) TC x CC. Em seguida, comparou-se, utilizando o mesmo teste, os genótipo TT x TC + CC, TT+TC x CC, para todos os estudos.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na presente meta-análise, foram selecionados cinco artigos sobre o polimorfismo do gene  $5-HT2A^{T102C}$  em fibromialgia, publicados entre os anos de 1999 a 2011. Somente os estudos que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão foram considerados (Figura 4).



**Figura 4.** Critérios de identificação, inclusão e exclusão, dos estudos da meta-análise.

Estudos de associação gênica e genotípica são ferramentas poderosas na identificação de *loci* de susceptibilidade para características complexas e doenças comuns em seres humanos. No entanto, a maioria destes estudos de susceptibilidade *locus*-específico são limitados pela análise de pequenos grupos populacionais. Neste contexto, a utilização de amostra maiores são geralmente necessária para aumentar significativamente o poder estatístico de detecção de possíveis associações. Desta forma, a meta-análise é sem dúvida uma possível solução para a obtenção de uma amostra satisfatoriamente grande (Zeggini e Ioannidis, 2009; Li *et al.*, 2012).

Estudos avaliando o polimorfismo do gene  $5-HT2A^{T102C}$  em fibromialgia são escassos por se tratar de uma tendência recente de avaliação científica para esta doença em particular. Isso explica a pequena quantidade de artigos considerados nesta meta-análise. Porém, nenhuma meta-análise associando polimorfismo do gene  $5-HT2A^{T102C}$  e fibromialgia foi identificada na literatura especializada.

Os artigos utilizados nesta meta-análise, publicados entre os anos de 1999 e 2011, avaliaram o polimorfismo do gene  $5-HT2A^{T102C}$  em grupos de pacientes com



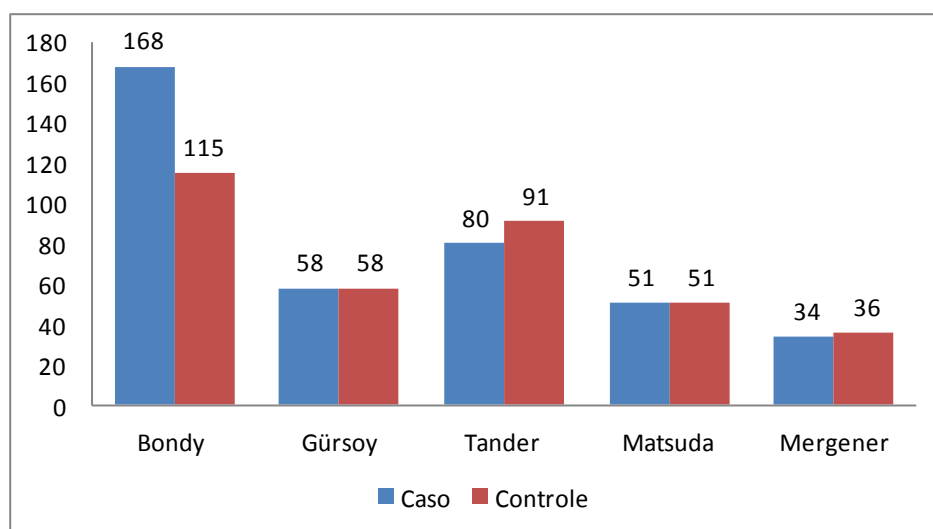
fibromialgia e em controles saudáveis. Dos cinco estudos utilizados, dois foram realizados na Turquia (40,0%), dois no Brasil (40,0%) e um na Alemanha (20,0%). Os métodos de avaliação do polimorfismo gênico foram por PCR e utilização de enzimas de restrição (Tabela 1).

**Tabela 1.** Descrição dos estudos considerados na meta-análise com citação, localização do estudo e caracterização dos grupos caso e controle.

n	Referência	Ano	Local	Grupo Amostral: CASO							Grupo Amostral: CONTROLE						
				M	F	Total	Idade	DP	Limites	Tempo	DP	M	F	Total	Idade	DP	Limites
1	Bondy <i>et al.</i>	1999	Alemanha	26	142	168	53,9	10,6	21 - 77	8,7	5,7	60	55	115	46,8	10,0	22 - 76
2	Gürsoy <i>et al.</i>	2001	Turquia	8	50	58	42,0	9,9	26 - 63	10,4	5,6	8	50	58	39,3	8,5	25 - 52
3	Tander <i>et al.</i>	2008	Turquia	nc	nc	80	39,6	9,4	nc	3,7	4,1	nc	nc	91	37,3	9,2	nc
4	Matsuda <i>et al.</i>	2010	Brasil	2	49	51	50,0	12,0	nc	7,0	6,0	3	48	51	45,0	10,0	nc
5	Mergener <i>et al.</i>	2011	Brasil	nc	nc	34	47,9	11,2	nc	Nc	nc	nc	nc	36	41,5	10,8	nc
<b>TOTAL</b>						<b>391</b>	<b>46,7</b>	<b>5,9</b>	<b>21 - 77</b>	<b>7,4</b>	<b>2,9</b>	<b>351</b>			<b>42,0</b>	<b>3,9</b>	<b>22 - 76</b>

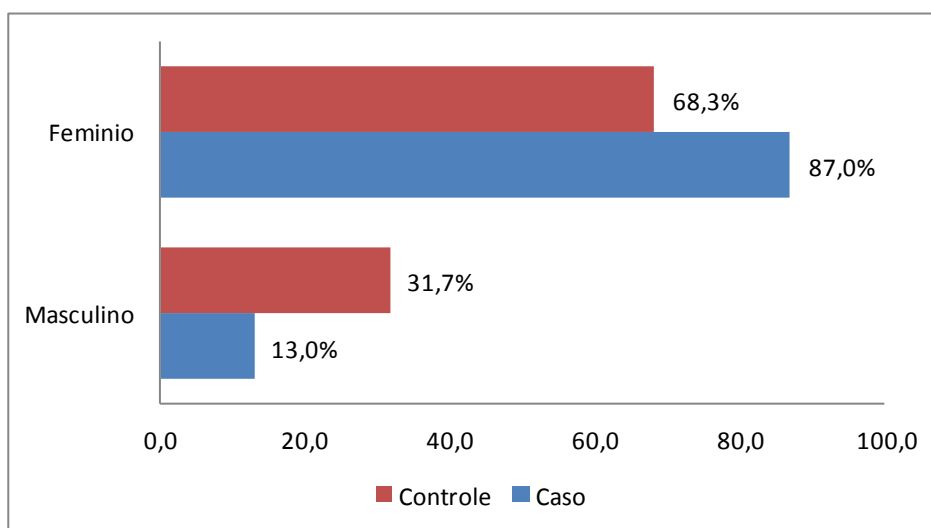
n: número do estudo; M: masculino; F: feminino; Idade: média das idades em anos; DP: desvio padrão; Limites: valor mínimo e máximo para as idades; Tempo: período médio em anos de doença; nc: não consta.

O grupo de pacientes com fibromialgia variou entre 34 (Mergener *et al.*, 2011) e 168 indivíduos (Bondy *et al.*, 1999). Sobre o grupo controle, os artigos trabalharam com indivíduos saudáveis, variando entre 36 (Mergener *et al.*, 2011) e 115 (Bondy *et al.*, 1999) [Figura 5]. Agrupando todos os estudos, tem-se um total de 742 participantes. O grupo dos casos apresentou 391 (52,7%) pacientes, cuja média geral das idades foi de 46,7 ( $\pm$  5,9) anos, e o grupo controle contou com 351 (47,3%) indivíduos saudáveis, com a média geral das idades de 42,0 ( $\pm$  3,9) anos (Tabela 1).



**Figura 5.** Distribuição do número de participantes por estudo estratificado nos grupos caso e controle.

Para os estudos que forneceram os números de indivíduos estratificados por sexo, o agrupamento revelou, para os pacientes fibromiálgicos, uma proporção de 6,7 mulheres para cada homem. Quando a mesma análise foi realizada no grupo controle, percebemos uma proporção de 2,2 mulheres para cada homem saudável (Figura 6). Adicionalmente, a idade mínima e máxima dos pacientes com fibromialgia foram de, respectivamente, 21 e 77 anos. No grupo controle, as idades foram, de maneira semelhante, de 22 e 76 anos. Outro dado apresentado por alguns estudos foi o tempo de doença. A menor média de tempo com a doença foi de 3,7 ( $\pm$  4,1) anos (Tander *et al.*, 2008) e o maior foi de 10,4 ( $\pm$  5,6) anos (Gürsoy *et al.*, 2001).



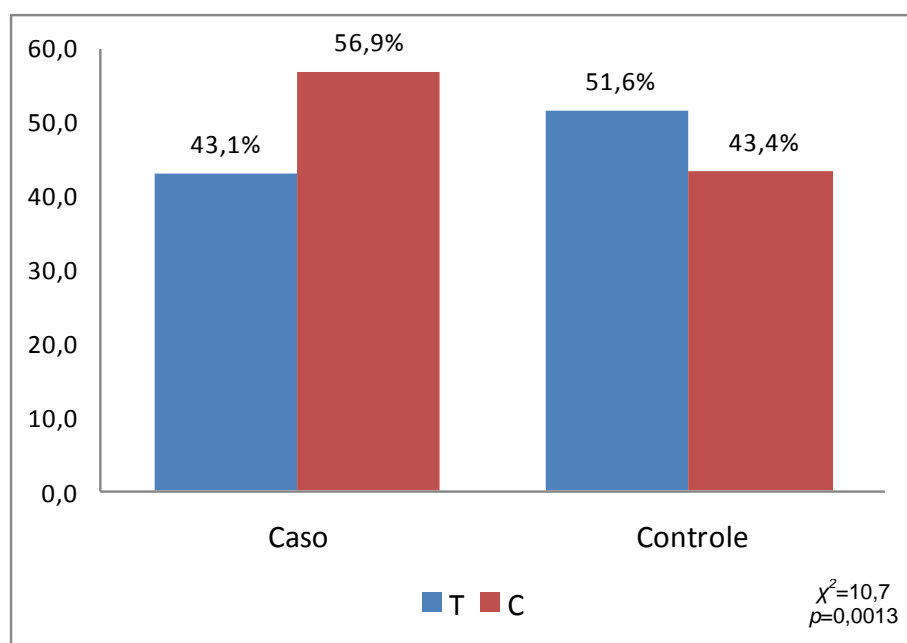
**Figura 6.** Distribuição da frequência percentual por gênero para os estudos estratificados nos grupos caso e controle.

Um estudo recente avaliou 1434 pacientes fibromiálgicos na Alemanha. O grupo estudado era constituído de 154 (10,7%) homens e 1281 (89,3%) mulheres (Koroschetz *et al.*, 2011), revelando uma proporção de 8,4 mulheres para cada homem doente, acima do que encontramos no agrupamento. Adicionalmente, o mesmo estudo apontou uma idade média dos pacientes fibromiálgicos de 51,9 ( $\pm$  10,8) anos, também acima da que o agrupamento dos artigos da meta-análise revelou, de 46,7 ( $\pm$  5,9) anos.

Para efeito comparativo, ao agrupar todos os dados, as frequências alélicas para T e C para o gene *5-HT2A*<sup>T102C</sup>, foram, respectivamente, para o grupo dos casos (dentre os 782 alelos genotipados): 337 (43,1%) e 445 (56,9%). Para o grupo controle (dos 702 alelos genotipados): 362 (51,6%) e 340 (48,4%). O teste do qui-

quadrado apresentou diferença significativa entre os grupos ( $\chi^2=10,7$ ;  $p=0,0013$ ), indicando um predomínio do alelo C em pacientes com fibromialgia (Figura 7). Concordando com os nossos achados, Mergener *et al.* (2011) encontram um predomínio do alelo C nos fibromiálgicos ( $p=0,028$ ). De maneira contrária, Bondy *et al.* (1999) identificaram um predomínio do alelo T em pacientes com fibromialgia em relação ao grupo controle ( $p=0,008$ ).

Segundo Abdolmaleky *et al.* (2004), a frequência alélica do polimorfismo T102C na população europeia é de 40,0% e 60,0% e na população asiática é de 59,5% e 40,5%, respectivamente, para os alelos T e C. Os autores perceberam uma diferença entre as populações europeia e asiática ( $p=0,009$ ) e a mesma diferença estatística foi constatada entre o agrupamento desta meta-análise e as populações europeia e asiática ( $p=0,026$ ). Tal fato mostra uma distribuição geográfica alélica distinta. Sugerimos considerar tais diferenças nos estudos populacionais deste polimorfismo em especial.



**Figura 7.** Frequência percentual dos alelos T e C para o polimorfismo do gene 5-HT2A<sup>T102C</sup> para os grupos caso e controle.

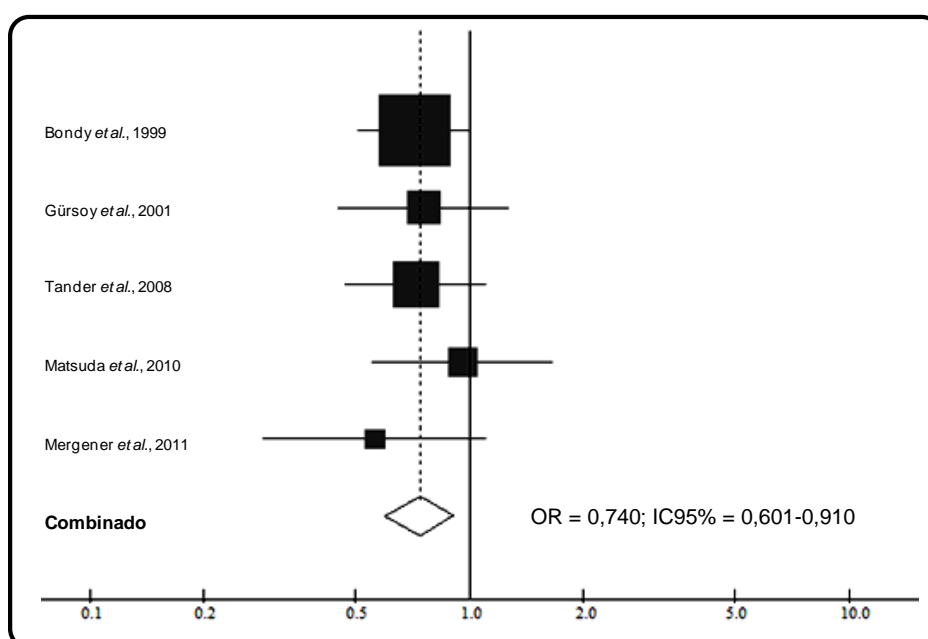
Os gráficos gerados na meta-análise são do tipo *forest plot*. Neste tipo de gráfico, cada linha representa um estudo, sendo que a última, no formato de um losango, representa a combinação dos resultados. O resultado de cada estudo é descrito nas formas gráfica e numérica. Na forma gráfica, os *quadrados* centrais

representam o risco relativo (RR) ou a razão de riscos e os *traços*, os intervalos de confiança (IC). Quando o IC não ultrapassa a linha de nulidade (posição 1.0 no gráfico), pode-se afirmar que o estudo é estatisticamente significativo, tanto isoladamente quanto para o valor combinado. Quanto maior for o grupo amostral considerado no estudo, mais estreitos serão os ICs e maiores serão as áreas dos quadrados, evidenciando resultados mais precisos e maior contribuição para a meta-análise (Bartolucci *et al.*, 2007).

Para a frequência alélica, calculou-se a *Odds Ratio* (OR) e os valores dentro do intervalo de confiança de 95% e o p-valor para cada estudo e para o agrupamento (Tabela 2). Não foram encontrados valores estatisticamente significativos para os estudos combinados (OR = 0,740; IC95% = 0,601-0,910; Figura 8).

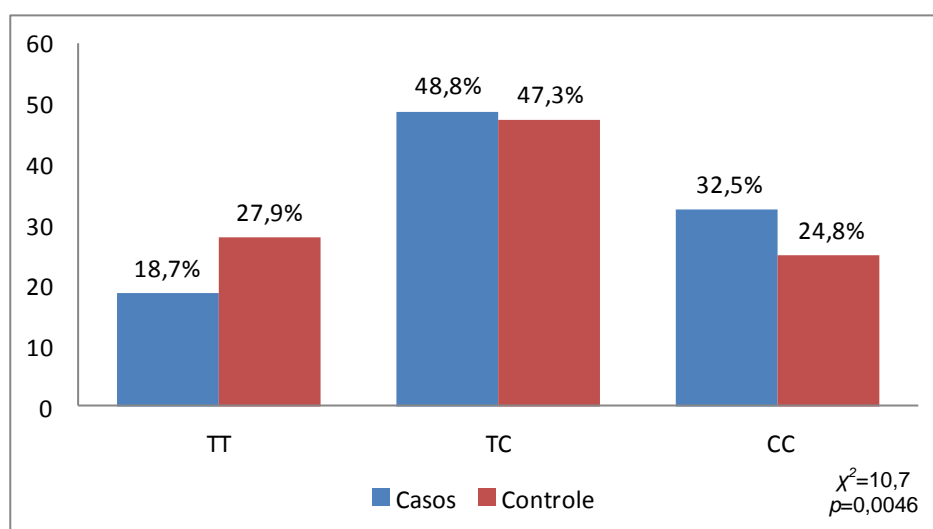
**Tabela 2.** Distribuição do polimorfismo do gene *5-HT2A<sup>T102C</sup>*, para as frequências alélicas T e C, em casos e controles, dos artigos publicados entre 1999 a 2011.

Citação	Ano	Casos				Controle				OR	IC(95%)		p
		T	f	C	f	T	f	C	F		Mínimo	Máximo	
Bondy	1999	125	0,546	211	0,626	104	0,454	126	0,374	0,718	0,510	1,010	0,069
Gürsoy	2001	51	0,464	65	0,533	59	0,536	57	0,467	0,758	0,452	1,271	0,358
Tander	2008	75	0,429	85	0,509	100	0,571	82	0,491	0,724	0,472	1,108	0,168
Matsuda	2010	51	0,495	51	0,505	52	0,505	50	0,495	0,962	0,555	1,665	1,000
Mergener	2011	35	0,427	33	0,569	47	0,573	25	0,431	0,564	0,286	1,113	0,139
<b>Total</b>		<b>337</b>	<b>0,431</b>	<b>445</b>	<b>0,569</b>	<b>362</b>	<b>0,516</b>	<b>340</b>	<b>0,484</b>	<b>0,740</b>	<b>0,601</b>	<b>0,910</b>	<b>0,005</b>



**Figura 8.** Frequências alélicas (T e C) por estudo e combinadas, pelo teste de Mantel-Haenszel.

Ao avaliar as frequências genotípicas, para os 391 pacientes do grupo caso, encontrou-se: 73 (18,7%) apresentaram o genótipo TT, 191 (48,8%) o genótipo TC e apenas 127 (32,5%) o genótipo CC. No grupo controle, para os 351 participantes: 98 (27,9%) apresentaram o genótipo TT, 166 (47,3%) o genótipo TC e 87 (24,8%) o genótipo CC. O teste do qui-quadrado apontou uma diferença significativa entre os grupos avaliados ( $\chi^2=10,7$ ;  $p=0,0046$ ). Houve um predomínio para ambos os grupos do genótipo heterozigoto (Figura 9). No entanto, o genótipo CC aparece em maior frequência no grupo dos pacientes fibromiálgico, enquanto o genótipo TT predomina no grupo controle. Ao contrário do que encontramos, Gürsoy *et al.* (2001), apesar de não detectarem diferença estatística entre as frequências genotípicas para caso e controle, relacionaram o genótipo TT aos sintomas psiquiátricos da síndrome da fibromialgia.



**Figura 9.** Frequência percentual dos genótipos TT, TC e CC para o polimorfismo do gene *5-HT2A*<sup>T102C</sup> para os grupos caso e controle.

Adicionalmente, os grupos foram avaliados quanto ao Equilíbrio de Hardy-Weinberg e a população dos casos ( $p=0,937$ ), dos controles ( $p=0,319$ ) e do agrupamento ( $p=0,347$ ) se encontra em equilíbrio.

O teorema (equilíbrio ou lei) de Hardy-Weinberg foi elaborado pelo matemático inglês Godfrey Harold Hardy e pelo médico alemão Wilhen Weinberg em 1908, e determina que as frequências dos alelos permanecem constantes ao longo das gerações em uma população livre de fatores evolutivos. Desta forma, uma

população estará em equilíbrio quando o número de indivíduos for “infinitamente” grande, os acasalamentos ocorrerem ao acaso, a população não estiver sob efeito de seleção natural e não ocorrer mutação ou migração entre populações. No entanto, na natureza não existem populações sujeitas, rigorosamente, a essas condições. Por isso, a importância dessa lei para as populações naturais está no estabelecimento de um modelo para o comportamento dos genes, sendo possível estimar frequências gênicas e genóticas ao longo das gerações e compará-las com as obtidas na prática (Gomes *et al.*, 2011).

Todos os dados sobre o número de indivíduos por polimorfismo de 5-HT2A<sup>T102C</sup> (TT, TC e CC) e suas respectivas frequências relativas, para os grupos caso e controle, dos cinco estudos considerados podem ser vistos na Tabela 3.

**Tabela 3.** Distribuição do polimorfismo do gene 5-HT2A<sup>T102C</sup> em pacientes com fibromialgia, para os genótipos TT, TC e CC, nos grupos caso e controle de artigos publicados entre 1999 a 2011.

Citação	Ano	Casos							Controle						
		TT	f	TC	f	CC	f	Total	TT	f	TC	f	CC	f	Total
Bondy	1999	19	0,113	87	0,518	62	0,369	168	27	0,235	50	0,435	38	0,330	115
Gürsoy	2001	11	0,190	29	0,500	18	0,310	58	14	0,241	31	0,534	13	0,224	58
Tander	2008	22	0,275	31	0,388	27	0,338	80	29	0,319	42	0,462	20	0,220	91
Matsuda	2010	13	0,255	25	0,490	13	0,255	51	10	0,196	32	0,627	9	0,176	51
Mergener	2011	8	0,235	19	0,559	7	0,206	34	18	0,500	11	0,306	7	0,194	36
<b>Total</b>		<b>73</b>	<b>0,187</b>	<b>191</b>	<b>0,488</b>	<b>127</b>	<b>0,325</b>	<b>391</b>	<b>98</b>	<b>0,279</b>	<b>166</b>	<b>0,473</b>	<b>87</b>	<b>0,248</b>	<b>351</b>

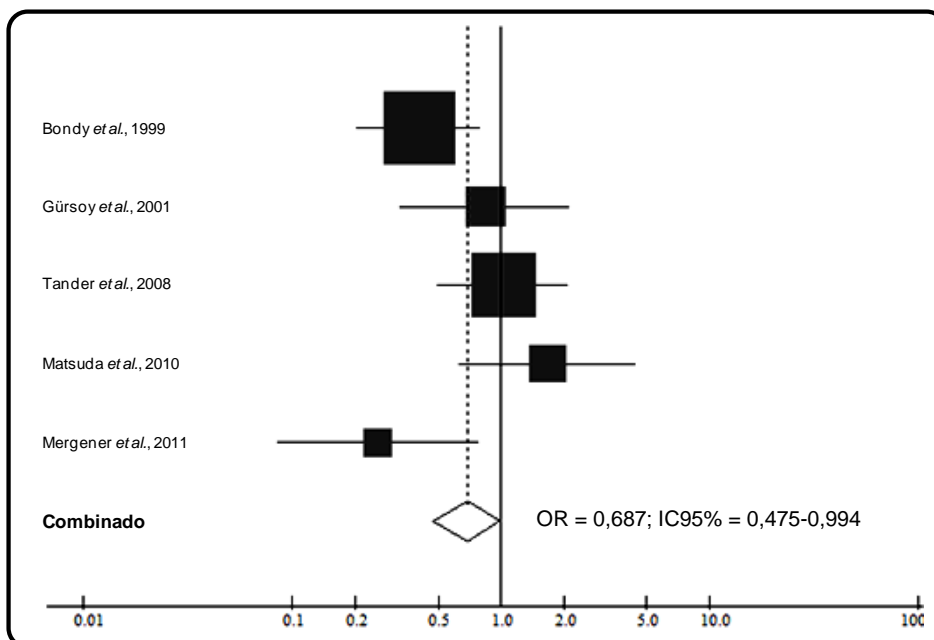
Os dados do polimorfismo do gene 5-HT2A<sup>T102C</sup> foram agrupados em cada artigo, confrontando os valores de TT, TC e CC. Desta forma, calculou-se para cada estudo as *Odds Ratios* (OR), as suas variações dentro do intervalo de confiança de 95% e as probabilidades de significância (*p*), contrastando todas as possibilidades genóticas: TT x TC, TT x CC e TC x CC (Tabela 4).

**Tabela 4.** Distribuição do polimorfismo do gene 5-HT2A<sup>T102C</sup>, contrastando TT x TC, TT x CC e TC x CC, em casos e controles, dos artigos publicados entre 1999 a 2011.

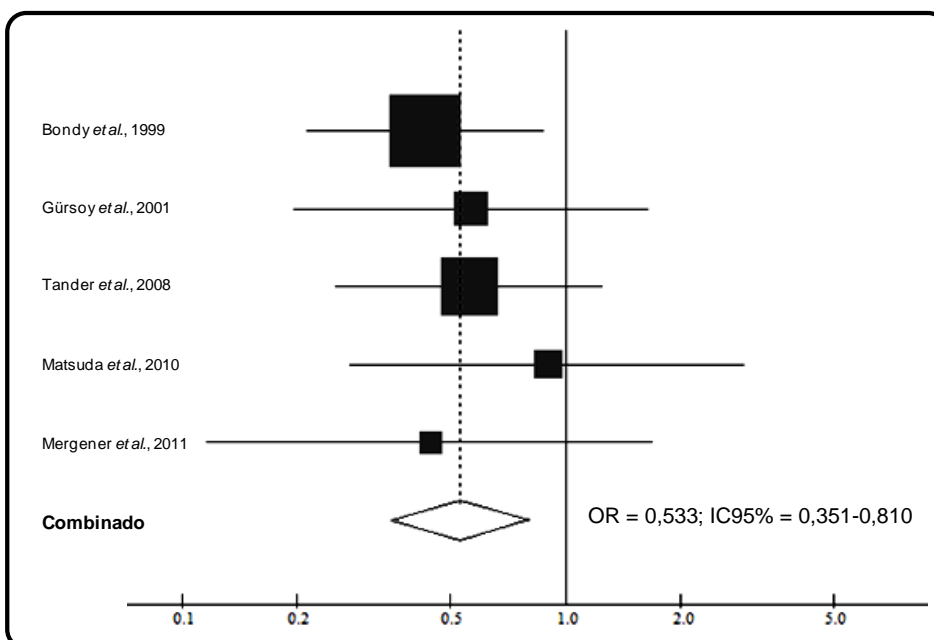
Citação	Ano	Casos			Controle			TT x TC		TT x CC		TC x CC	
		TT	TC	CC	TT	TC	CC	OR	p	OR	p	OR	P
Bondy	1999	19	87	62	27	50	38	0,404	0,014	0,431	0,032	1,067	0,920
Gürsoy	2001	11	29	18	14	31	13	0,840	0,900	0,568	0,441	0,676	0,512
Tander	2008	22	31	27	29	42	20	1,028	0,913	0,562	0,227	0,547	0,159
Matsuda	2010	13	25	13	10	32	9	1,664	0,439	0,900	0,900	0,541	0,338
Mergener	2011	8	19	7	18	11	7	0,257	0,032	0,444	0,398	1,727	0,615
<b>Total</b>		<b>73</b>	<b>191</b>	<b>127</b>	<b>98</b>	<b>166</b>	<b>87</b>	<b>0,687</b>	<b>0,055</b>	<b>0,533</b>	<b>0,004</b>	<b>0,787</b>	<b>0,207</b>

Para cada agrupamento, foi aplicado o teste de *Mantel-Haenszel* (Ayres *et al.*, 2007). As *Odds Ratios* foram calculadas com o agrupamento de todos os estudos

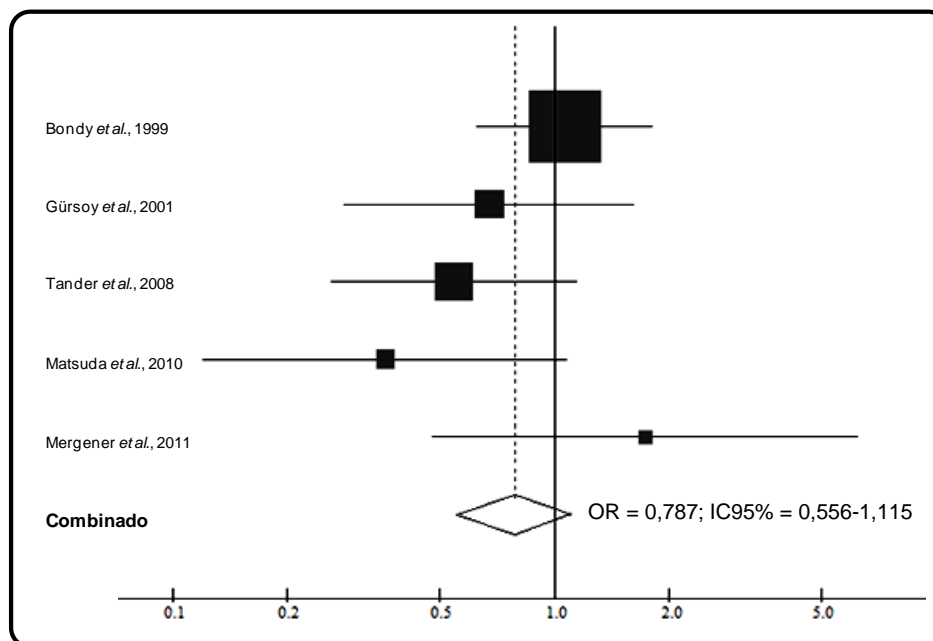
para: TT x TC (OR = 0,687; IC95% = 0,475-0,994; Figura 10), TT x CC (OR = 0,533; IC95% = 0,351-0,810; Figura 11), e TC x CC (OR = 0,787; IC95% = 0,556-1,115; Figura 12), e não indicaram diferenças estatísticas entre os grupos caso e controle.



**Figura 10.** Frequências genotípicas (TTxTC) por estudo e combinadas, pelo teste de *Mantel-Haenszel*.



**Figura 11.** Frequências genotípicas (TTxCC) por estudo e combinadas, pelo teste de *Mantel-Haenszel*.



**Figura 12.** Frequências genótípicas (TCxCC) por estudo e combinadas, pelo teste de *Mantel-Haenszel*.

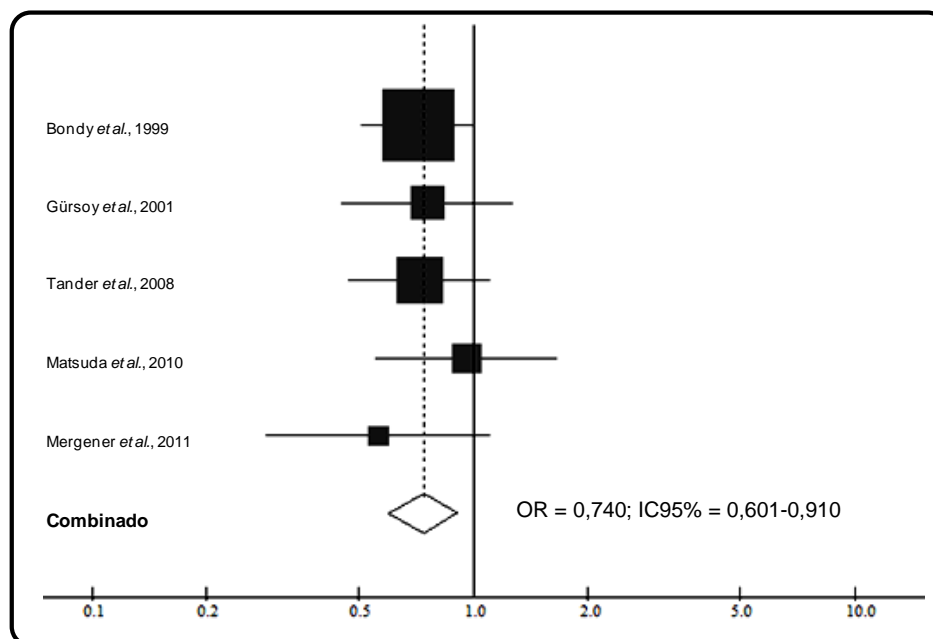
Adicionalmente, as *Odds Ratios* foram calculadas com o agrupamento de todos os estudos para as frequências alélicas (Tabela 5; OR = 0,740; IC95% = 0,601-0,909; Figura 13).

Para a busca de associação alelo-específica, foram realizados os cálculos com o agrupamento das frequências genótípicas para T e C. Considerando o alelo T como causal, ou seja, com comportamento dominante, agrupamos os genótipos TT e TC e os contrastamos com CC (Tabela 6). O mesmo foi feito com o alelo C, considerando-o causal e por isso dominante (Tabela 7).

**Tabela 5.** Distribuição do polimorfismo do gene  $5-HT2A^{T102C}$ , contrastando T e C, em casos e controles, dos artigos publicados entre 1999 a 2011.

Citação	Ano	Casos				Controle				OR	IC(95%)		p
		T	f	C	f	T	f	C	f		Mínimo	Máximo	
Bondy	1999	125	0,546	211	0,626	104	0,454	126	0,374	0,718	0,510	1,010	0,069
Gürsoy	2001	51	0,464	65	0,533	59	0,536	57	0,467	0,758	0,452	1,271	0,358
Tander	2008	75	0,429	85	0,509	100	0,571	82	0,491	0,724	0,472	1,108	0,168
Matsuda	2010	51	0,495	51	0,505	52	0,505	50	0,495	0,962	0,555	1,665	1,000
Mergener	2011	35	0,427	33	0,569	47	0,573	25	0,431	0,564	0,286	1,113	0,139
<b>Total</b>		<b>337</b>	<b>0,431</b>	<b>445</b>	<b>0,569</b>	<b>362</b>	<b>0,516</b>	<b>340</b>	<b>0,484</b>	<b>0,740</b>	<b>0,601</b>	<b>0,910</b>	<b>0,005</b>





**Figura 13.** Frequências alélicas (T x C) por estudo e combinadas, pelo teste de *Mantel-Haenszel*.

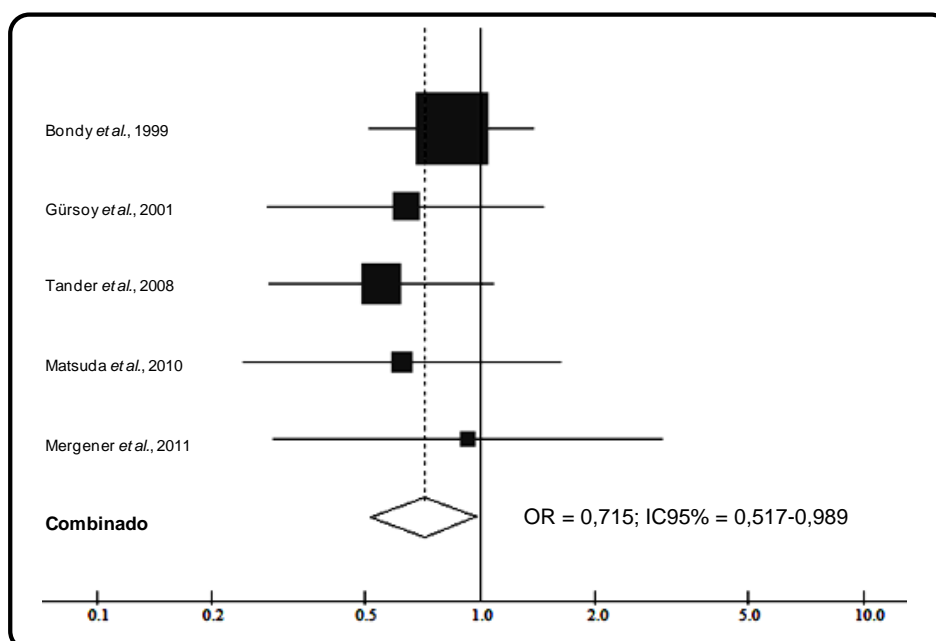
**Tabela 6.** Distribuição do polimorfismo do gene *5-HT2A<sup>T102C</sup>*, contrastando TT + TC x CC, em casos e controles, dos artigos publicados entre 1999 a 2011.

Citação	Ano	Casos		Controle		OR	IC(95%)		$p$
		TT + TC	CC	TT + TC	CC		Mínimo	Máximo	
Bondy	1999	106	62	77	38	0,844	0,512	1,390	0,589
Gürsoy	2001	40	18	45	13	0,642	0,280	1,474	0,403
Tander	2008	53	27	71	20	0,553	0,280	1,090	0,123
Matsuda	2010	38	13	42	9	0,626	0,241	1,630	0,472
Mergener	2011	27	7	29	7	0,931	0,289	3,004	0,859
<b>Total</b>		<b>264</b>	<b>127</b>	<b>264</b>	<b>87</b>	<b>0,715</b>	<b>0,517</b>	<b>0,989</b>	<b>0,052</b>

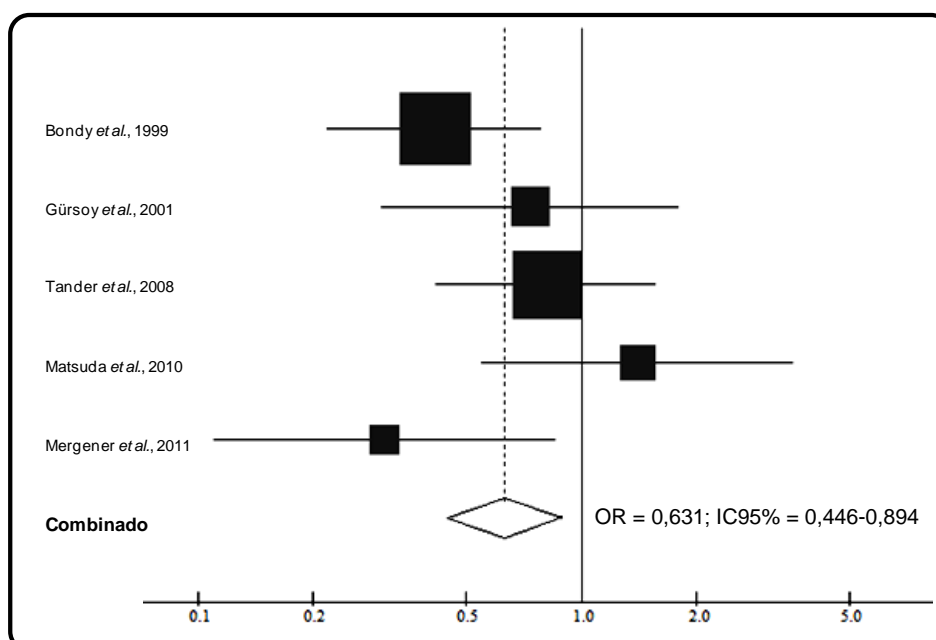
**Tabela 7.** Distribuição do polimorfismo do gene *5-HT2A<sup>T102C</sup>*, contrastando TT x TC + CC, em casos e controles, dos artigos publicados entre 1999 a 2011.

Citação	Ano	Casos		Controle		OR	IC(95%)		$p$
		TT	TC + CC	TT	TC + CC		Mínimo	Máximo	
Bondy	1999	19	149	27	88	0,416	0,218	0,791	0,011
Gürsoy	2001	11	47	14	44	0,736	0,302	1,792	0,653
Tander	2008	22	58	29	62	0,811	0,419	1,569	0,650
Matsuda	2010	13	38	10	41	1,403	0,551	3,573	0,637
Mergener	2011	8	26	18	18	0,308	0,110	0,859	0,043
<b>Total</b>		<b>73</b>	<b>318</b>	<b>98</b>	<b>253</b>	<b>0,631</b>	<b>0,446</b>	<b>0,894</b>	<b>0,011</b>

A busca do alelo com comportamento dominante não apontou significância em nenhuma das situações (para o alelo T: OR = 0,715; IC95% = 0,517-0,989; Figura 14 e para o alelo C: OR = 0,631; IC95% = 0,446-0,894; Figura 15).



**Figura 14.** Frequências genotípicas agrupadas (TT + TC x CC) por estudo e combinadas, pelo teste de *Mantel-Haenszel*.



**Figura 15.** Frequências genotípicas agrupadas (TT x TC + CC) por estudo e combinadas, pelo teste de *Mantel-Haenszel*.

Bondy *et al.* (1999) investigaram o polimorfismo do gene *5-HT2A*<sup>T102C</sup> em 168 pacientes com FM e 115 controles saudáveis. Este estudo mostrou uma distribuição

genotípica significativamente diferente em pacientes com FM, com uma diminuição do genótipo TT e um aumento em TC e CC em comparação com a população controle ( $p=0,008$ ). A correlação dos genótipos com os parâmetros clínicos não revelou influências da idade de início, duração da doença ou sintomas psicopatológicos. Este estudo sugeriu que o alelo T pode estar envolvido nos circuitos complexos de nocicepção, porém o polimorfismo T102C do gene *5-HT2A* parece que não estar diretamente envolvido na etiologia da FM, mas pode estar associado ao desequilíbrio de ligação com a verdadeira variante funcional.

Outro estudo investigando o mesmo polimorfismo (T102C) no gene *5-HT2A* avaliou 58 pacientes fibromiálgicos e 58 controles saudáveis. Em ambos os grupos, os genótipos CC, CT e TT do gene *5-HT2A* foram detectados em 31% (22,4% nos controles), 50% (53,4%) e 19% (24,1%), respectivamente. As frequências genotípicas não se mostraram diferentes ( $p>0,05$ ). No entanto, verificou-se que os pacientes com o genótipo TT tiveram um menor limiar de dor. O estudo concluiu que o polimorfismo T102C do gene *5-HT2A* não está associada com a etiologia da fibromialgia, porém, os resultados indicaram que o genótipo TT pode ser responsável pelos sintomas psiquiátricos da fibromialgia (Gürsoy *et al.*, 2001).

Tander *et al.* (2008) avaliaram três polimorfismos (SNP) em pacientes com fibromialgia e controles, um no gene *COMT* (catecol-O-metiltransferase) e dois no gene *5-HT2A*. Um total de 171 mulheres (80 com fibromialgia e 91 controles) foi estudado. Os autores concluíram que não houve diferença nas frequências de alelos e genótipos entre os pacientes e controles para o *COMT*, e para os dois polimorfismos de *5-HT2A* ( $p>0,05$ ). Assim, os resultados apresentados neste estudo sugerem que os polimorfismos estudados não são fatores de suscetibilidade na etiologia da fibromialgia.

Em um estudo brasileiro, Matsuda *et al.* (2010) avaliaram os polimorfismos dos genes do receptor de serotonina (*5-HT2A*) e da catecol-O-metiltransferase (*COMT*) em pacientes com fibromialgia e controles. Este estudo contou com 102 participantes (51 pacientes e 51 controles). A análise molecular dos polimorfismos do gene *5-HT2A* revelou nos fibromiálgicos as frequências de 25,5% (17,7%, nos controles) CC, 49,0% (62,7%) TC e 25,5% TT (19,6%), não apresentando diferença significativa entre os grupos. Os polimorfismos do gene da *COMT* também não revelaram diferença estatística entre os grupos considerados. Contudo, houve diferença significativa na frequência do genótipo LL em pacientes (37,2%) e

controles (9,8%). Assim, os autores concluíram que apesar do polimorfismo do gene *5-HT2A* não influenciar na etiologia da fibromialgia, parece que o estudo molecular do SNP rs4680 do gene da *COMT* pode auxiliar a identificação de indivíduos suscetíveis.

Outro estudo, com pacientes brasileiros, investigou a influência do polimorfismo do gene *5-HT2A* e sua correlação 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. Para isso, os autores avaliaram 41 pacientes fibromiálgicos e 49 indivíduos-controle. O número de portadores do alelo C foi maior do que o encontrado na amostra controle (76,5% e 50%, respectivamente;  $p=0,028$ ). Os dados apontaram uma elevação de 14 vezes na chance de desenvolvimento da síndrome, para o fator “falta de oportunidades de adquirir novas informações e habilidades” ( $p=0,009$ ). A “baixa qualidade de cuidados sociais e de saúde”, somada à presença do alelo C, 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 fibromialgia. Os autores concluíram que tais fatores podem predispor à fibromialgia, especialmente em portadores do alelo C (Mergener *et al.*, 2011).

Apesar das críticas e dos problemas enfrentados pela meta-análise, pois, como toda ferramenta, ela não é universal ou infalível, várias evidências indicam que ela é um procedimento estatístico com crescente aceitação da comunidade científica, e sua aplicação tem aumentado bastante nos vários campos das ciências (Giannotti *et al.*, 2002). É importante ressaltar, neste contexto, que as instituições e empresas de pesquisa devem se ocupar do armazenamento, sobretudo correto e seguro, dos seus maiores patrimônios, os dados brutos gerados pelos seus projetos de pesquisa. Isso porque, os dados brutos representarão uma riquíssima fonte de matéria-prima para futuras investigações que poderão levar a novas ou diferentes conclusões (Luiz, 2002).

## 5. CONCLUSÃO

A meta-análise contou com 5 artigos publicados entre 1999 e 2011. O agrupamento gerou um universo de avaliação simultânea do polimorfismo do gene *5-HT2A*<sup>T102C</sup> em 742 indivíduos (391 pacientes com fibromialgia e 351 controles). Os testes aplicados não indicaram diferenças significativas entre os grupos caso e controle. Assim, o resultado da meta-análise sugere ausência de correlação entre o polimorfismo em questão e a suscetibilidade à fibromialgia.

O perfil epidemiológico dos pacientes fibromiálgicos no agrupamento dos artigos considerados nesta meta-análise revelou uma idade média de 46,7 ( $\pm$  5,9) anos, com os extremos variando de 21 a 77 anos. Adicionalmente, a proporção entre gêneros apontou uma diferença de aproximadamente 7 mulheres com fibromialgia para cada homem diagnosticado. O tempo médio em que os pacientes sofrem da síndrome fibromiálgica é de 7,4 ( $\pm$  2,9) anos.

A fibromialgia é uma patologia complexa e multifatorial, portanto parece insuficiente considerar isoladamente determinadas variáveis. Neste contexto, ao avaliar exclusivamente o polimorfismo de *5-HT2A*<sup>T102C</sup>, diminui-se consideravelmente as possibilidades de encontrar uma correlação verossímil. Assim, a pluralidade dos resultados ocasionaram um importante alargamento na análise da possível associação de *5-HT2A*<sup>T102C</sup> com a fibromialgia, pois vários autores, passaram a considerar outros polimorfismos neste ou em uma infinidade de outros genes, principalmente naqueles relacionados ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Desta forma, há uma forte sugestão para a utilização de um amplo painel de SNPs com a intenção de aumentar as chances de se encontrar associação entre polimorfismos gênicos e suscetibilidade à fibromialgia.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ablin JN, Buskila D. The genetics of fibromyalgia – closing osler’s backdoor. *IMAJ* 2006;8:428-429.

Adbolmaleky HM, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. Meta-analysis of association between T102C polymorphism of the 5HT<sub>2A</sub> receptor gene and schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2004;67:53-62.

Arnold LM, Clauw DJ, McCarberg BH. Improving the Recognition and Diagnosis of Fibromyalgia. *Mayo Clin Proc* 2011;86(5):457-464.

Ayres M, Ayres Jr. M, Ayres DL, Santos AS. *BioEstat: aplicações estatísticas nas áreas das ciências bio-médicas*. Belém: Sociedade Civil Mamirauá; 2007. p. 132-214.

Bartolucci AA. Meta-analysis: some clinical and statistical contributions in several medical disciplines. *Yonsei Medical Journal* 2007;48(2):157-63.

Berman NG, Parker RA. Meta-analysis: neither quick nor easy. *BMC Medical Research Methodology* 2002;2:10.

Böhning D, Malzahn U, Dietz E, Schlattmann P. Some general points in estimating heterogeneity variance with the DerSimonian–Laird estimator. *Biostatistics* 2002;3(4): 445-57.

Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, de Jonge S, Krüger M, Engel RR, Färber L, Pongratz DE, Ackenheil M. The T102C polymorphism of the 5-HT<sub>2A</sub>-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 1999;6(5):433-9.

Buskila D. Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy* 2009;11:242.

Carvalho DS, Kowacs PA. Avaliação da intensidade de dor: artigo de revisão. *Migrâneas cefaleias* 2006;9(4):164-168.

Carvalho LSC, Correa H, Silva GC, Campos FS, Baião FR, Ribeiro LS, Faria AM, d’Avila Reis D. May genetic factors in fibromyalgia help to identify patients with differentially altered frequencies of immune cells? *Clinical and Experimental Immunology* 2008;154:346-352.

Chakrabarty S, Zoorob, R. Fibromyalgia. *Am Fam Physician* 2007;76(2):247-54.

Dadabhoy D, Crofford LJ, Spaeth M, Russell IJ, Clauw DJ. Evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome. *Arthritis Research & Therapy* 2008;10:211.

DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-88.

Diogo Homann<sup>1</sup>, Joice Mara Facco Stefanello<sup>2</sup>, Suelen Meira Góes<sup>3</sup>, Chris Andreissy Breda<sup>3</sup>, Eduardo dos Santos Paiva<sup>4</sup>, Neiva Leite<sup>5</sup>; *Rev Bras Reumatol* 2012;52(3):319-



Giannotti JG, Packer IU, Mercadante MEZ. Meta-análise para estimativas de correlação genética entre pesos ao nascer e desmama de bovinos. *Scientia Agricola* 2002;59(3):435-40.

Gomes MA, Costa CTA, Caritá EC. Implementação de um Objeto de Aprendizagem do Teorema de Hardy-Weinberg. SBIS: sociedade brasileira de informática em saúde. Acessado em: 10/Agosto/2012. Disponível em: <http://www.sbis.org.br/cbis11/arquivos/811.pdf>. 2011.

Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B. Association of T102C polymorphism of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2001;21(2):58-61.

Helfenstein Junior M, Goldenfum MA, César Siena CAF. Fibromialgia: aspectos clínicos e ocupacionais. *Rev Assoc Med Bras* 2012;58(3):358-365.

Heymann RE, Paiva ES, Helfenstein Junior M, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR, Paula AP, Althoff AC, Souza EJR, Neubarth F, Lage LV, Rezende MC, Assis MR, Lopes MLL, Jennings F, Araújo RLCC, Cristo VV, Costa EDG, Kaziyama HHS, Yeng LT, Iamamura M, Saron TRP, Nascimento OJM, Kimura LK, Leite VM, Oliveira J, Araújo GTB, Fonseca MCM. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. *Rev Bras Reumatol* 2010;50(1):56-66.

Higgins JPT, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. *Clinical Trials* 2008;5:225-39.

Jackson D, White IR, Thompson SG. Extending DerSimonian and Laird's methodology to perform multivariate random effects meta-analyses. *Statistics in Medicine* 2009 [Published Online].

Jahan F, Nanji K, Qidwai W, Qasim R. Fibromyalgia syndrome: an overview of pathophysiology, diagnosis and management. *Oman Medical Journal* 2012;27(3):192-195.

Koroschetz J, Rehm SE, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R, Tölle TR and Baron R. Fibromyalgia and neuropathic pain – differences and similarities. A comparison of 3057 patients with diabetic painful neuropathy and fibromyalgia. *BMC Neurology* 2011,11:55.

Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(2):211.

Leventhal LJ. Management of Fibromyalgia. *Ann Intern Med* 1999;131(11):850-858.

Li J, Guo UF, Pei Y, Deng HW. The Impact of Imputation on Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies. *PLoS One* 2012;7(4):e34486.

Luiz AJB. Meta-análise: definição, aplicações e sinergia com dados espaciais. *Cadernos de Ciência & Tecnologia* 2002; 19(3):407-28.

Matsuda JB, Barbosa FR, Lucas Morel LJF, França SC, Zingaretti SM, Silva LM, Ana Pereira AMS, Marins M, Fachin AL. Polimorfismos dos genes do receptor de serotonina (5-HT<sub>2A</sub>) e da catecol-O-metiltransferase (COMT): fatores desencadeantes da fibromialgia? *Rev Bras Reumatol* 2010;50(2):141-9.

Mergener M, Becker RMR, Santos AF, Santos GA, Andrade FM. Influência da interação entre qualidade ambiental e o SNP T102C do gene *HTR2A* sobre a suscetibilidade à fibromialgia. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(6):587-602

Podolecki T, Podolecki A, Hrycek A. Fibromyalgia: pathogenetic, diagnostic and therapeutic concerns. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119(3):57-161.

Provenza JR, Pollak DF, Martinez JE, Paiva ES, Helfenstein M, Heymann R, Matos JCM, Sousa EJ. Projeto diretrizes: fibromialgia. Sociedade Brasileira de Reumatologia, Brasil: 2004. Acessado em: 3/Agosto/2012. Disponível em: <http://www.unifesp.br/grupos/fibromialgia/fibromialgia.pdf>.

Recla JM. New and emerging therapeutic agents for the treatment of fibromyalgia: an update. *Journal of Pain Research* 2010;3:89-103.

Riberto M, Pato TR. Fisiopatologia da fibromialgia. *Acta Fisiatr* 2004;11(2):78-81.

Sanders-Bush E, Frentess B, Hazelwood L. Serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptors: molecular and genomic diversity. *Molecular interventions* 2003;3:319-330.

Schwanke CHA. Associação do polimorfismo genético do receptor 2A da serotonina 5-HT<sub>2A</sub> com indicadores de saúde geriátrica. Tese (Doutorado) Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós Graduação de Gerontologia Biomédica, 2003.

Tander B, Gunes S, Boke O, Alayli G, Kara N, Bagci H, Canturk F. Polymorphisms of the serotonin-2A receptor and catechol-O-methyltransferase genes: a study on fibromyalgia susceptibility. *Rheumatol Int* 2008;28:685-691.

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.

Xie YF, Huo F, Tang J. Cerebral cortex modulation of pain. *Acta Pharmacol Sin* 2009;30(1):31-41.

Zeggini E, Ioannidis JPA. Meta-analysis in genome-wide association studies. *Pharmacogenomics* 2009;10(2):191-201.

Zhang Z, Fud G, Wang M, Tongc N, Wangb S, Zhanga Z. P53 codon 72 polymorphism and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Journal of Nanjing Medical University* 2008;22(5):279-85.