

Variante no gene receptor da vitamina D e sua relação com a fibromialgia

Relation between genetic variant of vitamin D receptor and fibromyalgia

Variante en el gen del receptor de la vitamina D y su relación con la fibromialgia

Recebido: 23/05/2022 | Revisado: 09/06/2022 | Aceito: 10/06/2022 | Publicado: 20/06/2022

Grazielle Zanatta

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-784X>
Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Brasil
E-mail: graziellezanatta@hotmail.com

Lara Cassemiro Müller

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9605-4390>
Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Brasil
E-mail: laracmuller@hotmail.com

Ana Luísa Berti Guimarães Sella

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6205-3261>
Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Brasil
E-mail: ana.sella@pucpr.br

Regina Celia Poli Frederico

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4631-4606>
Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Brasil
E-mail: regina.frederico@pucpr.br

Resumo

Objetivo: Compreender a relação da fibromialgia com a variante genética, *Cdx2*, do gene VDR que codifica receptor de vitamina D e avaliar a associação das características clínicas dos participantes do estudo com as variantes genotípicas e alélicas do gene VDR. **Métodos:** é um estudo caso-controle, quantitativo e experimental que recrutou 65 indivíduos, porém pelos fatores de exclusão aplicados somente 62 participaram efetivamente, sendo 33 com FM e 29 do grupo controle. Foram aplicados 5 questionários para aqueles com a doença e somente 1 para aqueles sem. O polimorfismo estudado, do *cdx2*, promove uma troca de G/A, no cromossomo 12q13.11, encontrado por meio da técnica de qPCR. **Resultados:** Pela análise dos genótipos 54,8% (34/62) dos participantes eram GG, 32,3% (20/62) GA e o genótipo AA estava presente em 12,9% (8/62). Dos participantes, 83,9% (52/62) eram do sexo feminino e 74,2% (46/62) brancos. A variante genética, *Cdx2*, se correlacionou estatisticamente com a FM ($p=0,004$), onde 66,7% dos pacientes com FM apresentaram o genótipo GG, sendo que os portadores do genótipo GG/GA apresentaram 12,6 vezes mais chances de desenvolver a FM (OR=12,57; IC95%: 1,465-107,889; $p=0,001$) em relação aos indivíduos com o genótipo AA. **Conclusão:** O polimorfismo do *Cdx2* (AA) aumenta a expressão do receptor e assim, inibe a resposta Th1 e ativa a Th2 melhorando a resposta a vitamina D, atuando como um fator protetor para o indivíduo sem a doença.

Palavras-chave: Fibromialgia; Polimorfismo genético; Vitamina D.

Abstract

Objective: Understand the relationship between fibromyalgia and a genetic variant of the VDR gene, called *Cdx2* that encodes the vitamin D receptor, besides evaluating the association of clinical characteristics from the study participants with genotypic and allelic variants of the VDR gene. **Methods:** This is a case-control, cross-sectional, quantitative, and experimental study, that recruited 65 individuals, however, due to the exclusion factors applied, only 62 participated effectively, 33 with FM and 29 in the control group. 5 questionnaires were applied to those with disease and only 1 to those without. The polymorphism of *Cdx2*, promotes a G/A exchange, in 12q13.11, found through the qPCR. **Results:** By analyzing the genotypes, 54.8% (34/62) of the participants were GG, 32.3% (20/62) GA and the AA genotype was present in 12.9% (8/62). Among the participants, 83.9% (52/62) were female and 74.2% (46/62) were white. The genetic variant, *Cdx2*, was statistically correlated with FM ($p=0.004$), where 66.7% of patients with FM had the GG genotype, moreover the GG/GA genotype had 12.6 chances of developing FM (OR = 12.57; IC95%: 1,465-107,889; $P=0.001$) if compare with the genotype AA. **Conclusion:** The polymorphism of *Cdx2* (AA) increases the expression of the receptor, inhibits the Th1 response and activates the Th2, also improves the response to vitamin D and acts as a protective factor for the individual without the disease.

Keywords: Fibromyalgia; Polymorphism; Vitamin D.

Resumen

Objetivo: comprender la relación entre la fibromialgia y la variante genética, *Cdx2*, del gen VDR que codifica el receptor de vitamina D y evaluar la asociación de las características clínicas de los participantes del estudio con

variantes genotípicas y alélicas del gen VDR. Métodos: es un estudio de casos y controles, cuantitativo y experimental que reclutó a 65 individuos, sin embargo, debido a los factores de exclusión aplicados, solo 62 participaron efectivamente, siendo 33 con FM y 29 en el grupo control. Se aplicaron 5 cuestionarios a los que tenían la enfermedad y solo 1 a los que no. El polimorfismo estudiado de *cdx2* promueve un intercambio de G/A, en el cromosoma 12q13.11, encontrado mediante la técnica de qPCR. Resultados: Al analizar los genotipos, el 54,8% (34/62) de los participantes fueron GG, el 32,3% (20/62) GA y el genotipo AA estuvo presente en el 12,9% (8/62). De los participantes, el 83,9 % (52/62) eran mujeres y el 74,2 % (46/62) eran blancos. La variante genética, *Cdx2*, se correlacionó estadísticamente con FM ($p=0,004$), donde el 66,7% de los pacientes con FM tenían el genotipo GG, y aquellos con el genotipo GG/GA tenían 12,6 veces más probabilidades de desarrollar FM (OR=12,57; IC95%: 1.465-107.889; $p = 0.001$) en relación a los individuos con genotipo AA. Conclusión: El polimorfismo *Cdx2* (AA) aumenta la expresión del receptor y por tanto, inhibe la respuesta Th1 y activa la Th2, mejorando la respuesta a la vitamina D, actuando como factor protector para el individuo sin la enfermedad.

Palabras clave: Fibromialgia; Polimorfismo genético; Vitamina D.

1. Introdução

Dor crônica multifocal, distúrbios do sono, fadiga, alterações no trato gastrointestinal e cognitivas são sintomas característicos da fibromialgia, uma doença prevalente no sexo feminino com maior incidência entre 40 a 60 anos de idade. Seus mecanismos, mesmo que ainda desconhecidos, se baseiam na alteração de receptores de dor, desequilíbrio de neurotransmissores e ativações de vias inflamatórias do sistema nervoso central (SNC), resultando em uma hiperalgesia periférica (Karras et al., 2016; Hauser, 2015).

Segundo a *American College of Rheumatology* (ACR), o diagnóstico dessa síndrome se baseia em critérios de dor generalizada e gravidade dos sintomas, avaliado pelo *Widespread Pain Index* (Índice de Dor Generalizada - WPI) e *Symptom Severity* (Escala de Gravidade de Sintomas - SS), na qual é possível verificar os locais dolorosos acometidos pela doença e quantificar a intensidade de sintomas pré determinados. Além disso, outros questionários podem ser aplicados como tentativa de quantificar e especificar a dor e outros sintomas clássicos da fibromialgia (Maffei, 2020; Saxena, 2020).

A partir da fisiopatologia da doença é possível compreender que há muitos mecanismos relacionados com essa manifestação dolorosa, entre eles é possível citar a vitamina D como um dos responsáveis pela manutenção do estado de dor crônica, levando em conta que seu receptor, VDR, e a enzima que a converte em molécula ativada, 1-alfa-hidroxilase, estão presentes nas principais regiões afetadas do SNC na síndrome fibromiálgica. Esse receptor é codificado pelo gene VDR que se localiza no cromossomo 12q13.11, contendo cinco promotores, oito éxons codificantes e seis éxons não traduzidos, podendo manifestar variantes genéticas como *Fok1*, *Bsm1*, *Taq1*, *Apa1* e *Cdx2* que influenciam em sua expressão e função (Karras et al., 2016; Iqbal & Khan, 2017).

Considerando que a fisiopatologia da doença ainda é incerta e que seus quadros dolorosos apresentam ter grande relação com variantes genéticas como as do gene receptor da vitamina D, este estudo se faz necessário pela prevalência da fibromialgia na população e pela escassez de estudos a respeito desse gene e suas variáveis nessa patologia. Com isso, o objetivo dessa pesquisa é analisar se variante de nucleotídeo único, *Cdx2*, do gene receptor da vitamina D apresenta uma relação com a patogênese ou gravidade da fibromialgia.

2. Metodologia

Este é um estudo caso-controle transversal quantitativo experimental conduzido no laboratório de genética e no ambulatório de Reumatologia do CISMEDAR/Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR) câmpus Londrina.

População do Estudo:

A amostra do estudo foi do tipo não-casual, por conveniência e intencional, composta pelos indivíduos recrutados via redes-sociais, consultórios particulares e ambulatório de Reumatologia da PUC-PR, sendo a coleta realizada no próprio ambulatório, tanto dos portadores da doença quanto do grupo controle. Inicialmente foram recrutados 65 participantes (34 com FM e 31 do grupo controle) sendo excluídos 3 indivíduos por quantidade de DNA insuficiente para análise, assim o estudo foi realizado com 62 indivíduos (33 FM e 29 do grupo controle).

Crítérios de Inclusão e Exclusão:

Os critérios de inclusão envolvem indivíduos com idade superior a 18 anos de ambos os sexos portadores e não portadores de fibromialgia, sendo que aqueles com a doença devem ter sido diagnosticados clinicamente por um médico especialista segundo os últimos critérios validados pela ACR. Foram excluídos aqueles portadores de deficiência cognitiva grave, disfunções ortopédicas que limitem a realização das atividades propostas, déficit cognitivo capaz de interferir na coleta dos dados, lesões no sistema nervoso que provoquem prejuízos motores e/ou sensitivos adicionais, pacientes com outras doenças reumáticas autoimunes e aqueles em que não foi possível quantificar o DNA a partir da amostra coletada.

Questionários:

Para que pudesse ser quantificado sintomas adicionais dos pacientes com FM e para coleta de dados dos indivíduos da pesquisa foram aplicados 6 questionários, sendo eles: Escala Visual Analógica (EVA) da dor, Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ), “*Widespread Pain Index*” (WPI), “*Symptom Severity*” (SS), Inventário de Depressão de Beck (BDI) e ficha de identificação do paciente, sendo os dois últimos aplicados em ambos os grupos.

O EVA quantifica subjetivamente a dor do paciente em uma pontuação de 0 a 10 em que 0 é ausência total de dor e 10 uma dor muito intensa, quase insuportável, enquanto o FIQ avalia o estado funcional e a progressão da doença, abrangendo função física, ocupação, depressão, ansiedade, sono, dor, rigidez, fadiga e bem-estar, avaliando o impacto da FM nos pacientes nos 7 dias anteriores (Martinez et al., 2010; Paiva et al., 2013).

Enquanto isso, o BDI tem o intuito de avaliar a gravidade dos sintomas depressivos a partir do autorrelato do paciente, sendo dividido em aspectos cognitivos e aspectos afetivos, sendo que a partir da soma das pontuações é possível classificar a depressão do paciente em leve (<10), leve a moderada (10-18), moderada a grave (19-29) e grave (30-63) (Anuniação et al., 2019).

Já as escalas WPI e SS são utilizadas como métodos diagnósticos da fibromialgia, quantificando, respectivamente, a extensão e localização da dor pelo corpo e pontuando de 0 a 3 sintomas como: fadiga, cansaço e dificuldade cognitiva na semana anterior, o diagnóstico da doença é feito quando há $WPI \geq 7$ e $SS \geq 5$ ou $3 \leq WPI \leq 6$ e $SS \geq 9$. Por fim, foi criada uma ficha de identificação do paciente em que foram coletados dados como sexo, etnia e idade (Wolfe et al., 2010).

Genotipagem do VDR:

O DNA foi extraído a partir das células epiteliais da mucosa bucal dos grupos de estudo seguindo a metodologia descrita por AIDAR E LINE (2007). Os procedimentos realizados evitaram o uso de solventes orgânicos sendo uma prática laboratorial mais segura, alcançado pela remoção das proteínas celulares por desidratação e precipitação com uma solução de acetato de amônio 8M.

Foram realizados bochechos com 5 ml de dextrose 3% em 65 indivíduos, sendo adicionado em cada amostra 3 ml de solução TNE [17mM Tris-HCl (pH 8,0), 50mM NaCl, 7mM EDTA] diluído em etanol 66%. As células bucais foram centrifugadas e ressuspensas em solução contendo 10mM Tris (pH 8,0), 0,5% SDS, 5mM EDTA e proteinase K (20mg/mL).

Depois foi feita uma incubação *overnight* a 55°C e adicionado acetato de amônio 8M para remoção de proteínas seguida por centrifugação. O DNA, então, foi precipitado com sal/etanol e ressuspendido em 500uL de tampão TE (10mM Tris pH 7,8; 1mM EDTA). Essa solução contendo DNA foi acondicionada a -4°C para que pudesse ser realizada a Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (qPCR) utilizando o sistema TaqMan® (Applied Biosystems, Foster City, EUA). A reação consistiu de um volume final de 10µL sendo: 5,25µl de Taqman® Genotyping Master Mix (1x), 0,5µL de sonda (1x) (Applied Biosystems, Foster City, EUA), 3,25µL de água ultra pura Milli-Q® e 1µL de ADN (30ng/uL). O termociclador em tempo real Rotor-Gene Q® (Qiagen, Alemanha) foi utilizado com o ciclo de 60°C durante 30s (desnaturação inicial), 95°C durante 10min para a desnaturação inicial, 50 ciclos de 95°C durante 15s (desnaturação) e 60°C durante 1 min e 30s (emparelhamento de iniciadores e extensão) e um ciclo final de extensão de 30s a 60°C. Para a discriminação alelo SNP, o Software Gene Rotor Q - Pure Detection version 2.0.3 (Qiagen, Alemanha) foi utilizada.

Considerações éticas:

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Londrina, Brasil, (CAAE: 53312121.9.0000.0020) mediante consentimento assinado pelos participantes da pesquisa após detalhamento do seu desenvolvimento, segundo a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada por meio do programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 18.0 sendo estabelecido um intervalo de confiança de 95% e nível de significância de 5% ($p < 0,05$) para todos os testes aplicados. A distribuição de dados foi feita pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk e considerando que os dados não apresentam uma distribuição normal foi necessário utilizar testes não paramétricos.

O teste de Qui-quadrado (χ^2) foi utilizado para testar a associação entre a fibromialgia e as frequências genotípicas e alélicas, já o *OddsRatio* foi usado para verificar possível interação entre a FM e as frequências genotípicas e alélicas do gene VDR.

3. Resultados

Esse estudo foi composto por 62 participantes com média de idade de 41,42 \pm 13,1 anos (33 indivíduos com fibromialgia e 29 sem a doença) sendo 83,9% (52/62) do sexo feminino e 74,2% (46/62) participantes brancos. Quanto ao genótipo foi observado que 54,8% (34/62) eram GG, 32,3% (20/62) GA e o polimorfismo AA foi observado em 12,9% (8/62). Ao aplicar o questionário Fiq a média observada foi de 69,86 pontos \pm 23,021. Já o BDI, escala de depressão de Beck, obteve 12,92 de média \pm 10,514. Outro questionário aplicado foi a escala visual analógica de dor (EVA) que demonstrou 7,55 \pm 1,622, enquanto o WPI e SS, respectivamente tiveram 13,21 e 8,82 de média e 3,444 e 2,430 de desvio padrão (Tabela 1).

Tabela 1 – Características gerais da população de estudo.

	n	%
Sexo		
Feminino	52	83,9
Masculino	10	16,1
Etnia		
Branco	46	74,2
Não branco	16	25,8
Genótipo		
GG	34	54,8
GA	20	32,3
AA	8	12,9
	M	DP
Idade	41,42	13,106
Fiq	69,86	23,021
BDI	12,92	10,514
WPI	13,21	3,444
SS	8,82	2,430
EVA	7,55	1,622

Fiq: Fibromyalgia Impact Questionnaire; BDI: Escala de Depressão de Beck; WPI: Widespread Pain Index; SS: Symptom Severity; EVA: Escala Visual Analógica. Fonte: Autores.

A Tabela 2 demonstra que não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis sexo e etnia ($p > 0,05$), porém os genótipos *Cdx2* do gene VDR foram associados a doença. Foi possível perceber que todos (8/62) aqueles indivíduos que apresentavam o genótipo AA pertenciam ao grupo controle (27,6%), sendo o restante (72,4%) dividido entre o genótipo GG (41,4%) e GA (31%). Já os pacientes com FM foram distribuídos entre os genótipos GG (66,7%) e GA (33,3%) apenas, ou seja, nenhum paciente com fibromialgia apresentou a variante AA do SNV *Cdx2* ($p=0,004$) (Tabela 2). Houve uma associação significativa entre a frequência alélica e o modelo recessivo ($p<0,05$), onde maior proporção dos portadores da doença FM apresentaram o alelo G e o genótipo GG/GA, respectivamente. A razão de chances demonstrou que os portadores do genótipo GG/GA apresentam 12,6 vezes mais chances de desenvolver a FM (OR=12,57; IC95%: 1,465-107,889; $p = 0,001$) em relação aos indivíduos com o genótipo AA.

Tabela 2 – Associação entre as variáveis e os grupos de estudo.

	Controle	Fibromialgia	p
	n (%)	n (%)	
Sexo			0,167
Feminino	22 (75,9%)	30 (90,9%)	
Masculino	7 (24,1%)	3 (9,1%)	
Etnia			0,780
Branca	21 (72,4%)	25 (75,8%)	
Não branca	8 (27,6%)	8 (24,2%)	
Genótipo			0,004
GG	12 (41,4%)	22 (66,7%)	
GA	9 (31,0%)	11 (33,3%)	
AA	8 (27,6%)	0 (0,0%)	
Frequência Alélica			<0,001
G	33 (57%)	55 (83%)	
A	25 (43%)	11(17%)	
Modelo Dominante			0,073
GG	12 (58%)	22 (67%)	
GA/AA	17 (42%)	11 (33%)	
Modelo Recessivo			0,001
AA	8 (27%)	0 (0%)	
GA/GG	21 (73%)	33 (100%)	

Fonte: Autores.

Na Tabela 3 os questionários Fiq e EVA foram classificados de acordo com a gravidade da doença associados ao genótipo encontrado na população de estudo com FM, isto é, GG e GA, sendo o genótipo GG relacionado com as maiores pontuações e consequentemente maior gravidade tanto no Fiq (14/29) quando no EVA (12/29). Já os valores de p, não foram estatisticamente significativos sendo $p=0,627$ (Fiq) e $p=0,719$ (EVA). A Escala de Depressão de Beck (BDI) foi aplicada em

ambos os grupos de modo que as categorias progrediram conforme a sintomatologia mais crítica. Por meio do BDI observou-se que 23/29 (79,3%) do grupo controle e 9/33 (27,3%) daqueles com FM não tinham depressão, porém a maioria dos indivíduos com a doença 12/33 (36,4%) apresentavam uma depressão moderada a grave. O resultado foi significativo ($p=0,000$), demonstrando, assim, uma relação estreita entre indivíduos com depressão e a síndrome fibromiálgica.

Tabela 3 – Associação entre a gravidade dos sintomas e o genótipo.

	Leve	Moderada	Grave	p
Fiq (n, %)				0,627
GG	5 (22,7%)	3 (13,6%)	14 (63,6%)	
GA	1 (10%)	1 (10%)	8 (80%)	
EVA (n, %)				0,719
GG	0	10 (45,5%)	12 (54,5%)	
GA	0	4 (36,4%)	7 (63,6%)	
	SD	L-M	G	p
BDI (n, %)				0,000
Controle	23 (79,3%)	4 (13,8%)	2 (6,9%)	
FM	9 (27,3%)	9 (27,3%)	15 (45,5%)	

SD: Sem depressão; L-M: Leve- moderado; M-G: Moderada- grave; G: Grave; Fiq: Fibromyalgia Impact Questionnaire; BDI: Escala de Depressão de Beck; WPI: Widespread Pain Index; SS: Symptom Severity; EVA: Escala Visual Analógica. Fonte: Autores.

4. Discussão

A fibromialgia é uma doença de caráter heterogêneo, com alta incidência entre mulheres de 40 a 60 anos que confere redução da qualidade de vida por promover dor musculoesquelética em diferentes regiões do corpo, além de estar ligada a uma vasta gama de sintomas como fadiga, alteração no aparelho gastrointestinal, prejuízo no sono e instabilidade de humor. Seu diagnóstico é feito a partir dos critérios estabelecidos pela ACR sendo baseados nos questionários como WPI e SS que vinculam esses sintomas ao quadro atual do paciente, levando em consideração que esses devem persistir por pelo menos 3 meses, sem que outra doença possa explicá-los (Maffei, 2020; Heymann, 2017).

Diversas são as hipóteses sobre a fisiopatologia da doença, essas partem desde o desequilíbrio de neurotransmissores até a ativação de vias inflamatórias, o que resulta na hipersensibilidade à dor periférica. Outra hipótese comumente questionada é em relação a vitamina D, as associações desse composto com a doença parecem ser significativas tendo em vista que estudos demonstraram que níveis baixos de vitamina D aparentam ter associação com a dor crônica difusa da FM, além disso, um estudo de coorte envolvendo trinta pacientes também verificou essa associação ao constatar melhora clínica da sintomatologia após introduzir reposição da vitamina para os pacientes com hipovitaminose (Karras et al., 2016; Siracusa, 2021; Wepner et al., 2014).

O principal achado deste estudo foi a associação entre o polimorfismo *Cdx2* do gene VDR e a fibromialgia. Sabe-se que o receptor da vitamina D (VDR) pertence a uma família de receptores esteroidais responsáveis por mediar os efeitos de

metabólitos ativos como a 1,25-dihidroxitamina D regulando a transcrição de vários genes. Entre suas diversas funções, destaca-se sua ação no sistema imune tendo em vista que quando está ativado há uma regulação da resposta imunológica inibindo a proliferação de células Th1 e produção de citocinas pró inflamatórias, levando a uma resposta anti-inflamatória. Além disso, sabe-se que ele exerce um papel fundamental na sensibilização central da dor, tendo em vista que são localizados em regiões como córtex pré-frontal, amígdala, rafe, cerebelo, hipocampo, giro do cíngulo, substância negra e tálamo, o que pode resultar na maior sensibilidade central e surgimento de doenças álgicas crônicas como a FM (Triantos et al., 2018; Simmons et al., 2000; Marasli et al., 2016).

A suscetibilidade da doença assim como sua fisiopatologia é complexa, envolvendo desde a troca de nucleotídeos únicos até a expressão alterada de genes em associação a fatores ambientais e predisposição genética, assim, levando em consideração esses fatores pode-se pensar que a presença de polimorfismos no gene receptor da vitamina D pode afetar sua atividade e conseqüentemente os efeitos mediados pela própria vitamina, influenciando na fisiopatologia da doença (Janssen et al., 2021).

Ao que diz respeito sobre as variantes genéticas desse gene sabe-se que cinco são as mais conhecidas: *FokI*, *BsmI*, *TaqI*, *Apal* e *Cdx2*, cada um localizado em uma região do gene e associado a alterações diferentes do receptor, podendo aumentar ou diminuir sua atividade. O polimorfismo *Cdx2*, por exemplo, é resultado da substituição de uma guanina por uma adenina na região promotora do gene, levando a transição do alelo G para o alelo A e com isso há um aumento da atividade transcricional do gene (Pulito et al., 2015; Valdiveso & Fernandez, 2006; Oono et al., 2020).

Já a *FokI*, outro polimorfismo, está localizada no éxon 2 da região codificadora do gene, promovendo uma transição do alelo F em f o que altera o tamanho do receptor e conseqüentemente sua ação. Quando ff há uma menor atividade do receptor, já FF leva a um aumento da atividade transcricional, essa também constatada no *Cdx2* (AA) (Hou et al., 2015).

Assim, levando em consideração que pouco ainda foi descrito sobre os efeitos proporcionados pelo polimorfismo *Cdx2*, é possível realizar uma comparação entre ele e a *FokI* já que ambos apresentam um aumento transcricional. Esse é responsável por uma formação mais ativa dos complexos VDR-Vitamina D, uma inibição da resposta Th1 e indução da resposta Th2, havendo melhor resposta a vitamina D (Triantos et al., 2018).

5. Conclusão

A partir dos resultados encontrados neste estudo pode-se concluir que há uma relação entre a presença do polimorfismo *Cdx2* do gene VDR e a fibromialgia, onde os pacientes portadores do genótipo GG apresentaram mais suscetibilidade em desenvolver a doença FM. Como esse é o primeiro relato na literatura envolvendo esse SNP no gene VDR e FM são necessários outras investigações com um n amostral maior, assim como, em populações diferentes da brasileira para confirmar este achado.

6. Considerações Finais

Este estudo avaliou o polimorfismo *Cdx2* do gene VDR e as possíveis conexões entre a os sintomas, prognóstico e aparecimento da doença. No final do estudo, concluímos que a relação estreita do polimorfismo, na verdade, estava ligada ao grupo controle que possivelmente ao ter a variação gênica adquiriu benefícios e assim diminuíram as chances do desenvolvimento da patologia. Essa pesquisa ocorreu no ano de 2021 e terminou em maio de 2022 com a ajuda de discentes do curso de medicina e docentes: reumatologista e geneticista. Consideramos a partir desse estudo a necessidade de outros trabalhos envolvendo o gene *Cdx2* e a fibromialgia dado que nesse trabalho o n obtido não foi considerável para conclusões precisas. Contudo, pelos resultados obtidos, pode-se inferir que o tema é relevante.

Referências

- Anuniação, L., Caregnato, M. & Silva, C. S. F. (2019). *Aspectos psicométricos do Inventário Beck de Depressão-II e do Beck Atenção Primária em usuários do Facebook. J Bras Psiquiatr.* <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000231>
- Haussler, R. M., Jurutka, W. P., Mizwicki, M. & Norman, W. A. (2011). *Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$: Genomic and non-genomic mechanisms. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 10.1016/j.beem.2011.05.010.
- Heymann, R. E; et al. (2017). *Novas diretrizes para o diagnóstico da fibromialgia. Revista brasileira de reumatologia.* <https://www.scielo.br/j/rbr/a/kCdwgDXPSXQMSXn5VKMFB3x/?lang=pt&format=pdf>.
- Hou, W., Wan, X. & Fan, J. (2015). *Variants FokI and BsmI on VDR are associated with the melanoma risk: evidence from the published epidemiological studies. BMC Genet.* 10.1186/s12863-0150163-6
- Iqbal, N. M. & Khan, A. T. (2017). *Association between Vitamin D receptor (Cdx2, FokI, BsmI, ApaI, BglI, TaqI, and Poly (A)) gene polymorphism and breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Tumour Biol.* 10.1177/1010428317731280
- Janssen, L. P., Medeiros, L. F., Souza, A. & Silva, J. (2021). *Fibromyalgia: A Review of Related Polymorphisms and Clinical Relevance. An Acad Bras Cienc* 93: e20210618. 10.1590/0001-3765202120210618.
- Karras, S., Rapti, E., Matsoukas, S. & Kotsa, K. (2016). *Vitamin D in Fibromyalgia: A Causative or Confounding Biological Interplay. Nutrients.* 2016 Jun 4;8(6):343. 10.3390/nu8060343.
- Maffei, E. M. (2020). *Fibromyalgia: Recent Advances in Diagnosis, Classification, Pharmacotherapy and Alternative Remedies. Int J Mol Sci.*2020;21(21):7877. doi:10.3390/ijms21217877
- Marasli, E., Ozdolap, S. & Sarikaya, S. (2016). *Relationship between FokI polymorphism in the vitamin D receptor gene and fibromyalgia syndrome. Int J Rheum Dis.* 10.1111/1756185X.12878
- Martinez, E. J., Grassi, C. D. & Marques, G. L. (2010). *Análise da aplicabilidade de três instrumentos de avaliação de dor em distintas unidades de atendimento: ambulatório, enfermaria e urgência. Rev Bras Reumatol.* <https://www.scielo.br/j/rbr/a/NLCV93zyjfqB6btxpNRfBzI/?lang=pt&format=pdf>
- Oono, F., Sukamoto, Y., Tachi, Y., Mabashi-Asazuma, H. et al. (2020). *Effect of Cdx2 Polymorphism on the Relationship between Dietary Calcium Intake and Peak Bone Mass in Young Japanese Women. Nutrients.* 10.3390/nu1201019
- Paiva, S. E., Heymann, E. R., Rezende, C. M. et al. (2013). *A Brazilian Portuguese version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): a validation study. Clin Rheumatol.* 10.1007/s10067013-2259-6
- Pulito, C., Terrenato, I., Benedetto, A., Korita, E. et al. (2015). *Cdx2 Polymorphism Affects the Activities of Vitamin D Receptor in Human Breast Cancer Cell Lines and Human Breast Carcinomas. Plos One.* 10.1371/journal.pone.0124894
- Saxena, V., Pradhan, P. & Tyagi, K. (2020). *Diagnostic Accuracy of ACR 2010 Preliminary Diagnostic Criteria in the Diagnosis of Fibromyalgia Among Chronic Backache Patients. Indian J Orthop.* 2020 Jul 30;54(Suppl 1):150157. 10.1007/s43465-020-00211-6. PMID: 32952923; PMCID: PMC7474007.
- Simmons, J. D., Mullighan, C., Welsh, K. I. & Jewell, D. P. (2000) *Vitamin D receptor gene polymorphism: association with Crohn's disease susceptibility. Gut.* 10.1136/gut.47.2.211.
- Siracusa, R., Paola, R. D., Cuzzocrea, S. & Impellizzeri, D. (2021). *Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. Int J Mol Sci.* 2021 Abr 9;22(8):3891. 10.3390/ijms22083891.
- Triantos, C., Aggeletopoulou, I., Kalafateli, M., Spantidea, P.I. et al. (2018). *Prognostic significance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms in liver cirrhosis. Scientific Reports.* <https://www.nature.com/articles/s41598-018-32482-3>
- Valdivielso, M. J. & Fernandez, E. (2006). *Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. Clinic Chimica Acta Vol 371, Issues 1-2, Pág 1-12.* <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.02.016>
- Wepner, F., Scheuer, R., Schuetz-Wiese, B., Machacek, P., Pieler-Bruha, E., Cross, H. S., Hahne, J. & Friedrich, M. (2014). *Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: a randomized placebo-controlled trial. Pain.* 2014 Feb;155(2):261-268. 10.1016/j.pain.2013.10.002. PMID: 24438771.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A. et al. (2010). *The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res.* 2010; 62 (5): 600-610.