

O polimorfismo do receptor 2A da 5-Hidroxitriptamina (5-HTR2A) e a incidência de doença depressiva no Vale do Rio Pardo

The polymorphism of the 2A receptor 5-hydroxytryptamine (5-HTR2A) and incidence of depressive illness in the Rio Pardo Valley

Laisa Laura Dickow¹ e Andréia Köche¹

¹Curso de Ciências Biológicas. Universidade de Santa Cruz do Sul- UNISC; 96815-900; Santa Cruz do Sul - RS - Brasil.

ABSTRACT

Major depressive disorder is a multifactorial disease that is influenced by both genetic and environmental factors. This work had as objective to set a possible association of the T102C polymorphism of 5-HTR2A gene and major depression disorder; to research some socio-demographic characteristics, family history of psychiatric disorders and some life style of the population investigated. We performed a case-control study in which 84 individuals living in the do Rio Pardo Valley. All individuals were genotyped for the T102C polymorphism. To socio-demographic data, prevailed the female sex and Caucasian for the group control end case but diverged in relation to education. The smoking habit, number of cigarettes smoked, medicine taken and greater contact with pesticides prevailed in the group of patients. Both groups are sedentary and did not differ in the family history of psychiatric disorders. The allelic and genotype frequencies of the groups studied are in Hardy-Weinberg equilibrium and as our results there was no association between the T102C polymorphism of 5-HTR2A gene and major depression.

Key-words: major depression, serotonin, T102C polymorphism, serotonin 2A receptor

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior é caracterizado por um ou mais episódios depressivos, mas sem história de episódios maníacos, mistos ou hipomaníacos. Pode apresentar um episódio único ou recorrente. A gravidade do episódio é leve, moderado, severo sem aspectos psicóticos ou severo com aspectos psicóticos. Podendo apresentar remissão parcial ou remissão completa (First et al., 2000).

Atualmente existem vários estudos sobre a ação dos genes no desenvolvimento de transtornos e entre eles está o polimorfismo T102C do gene receptor 5-HTR2A.

A serotonina (5-HT) é secretada por núcleos da rafe mediana do tronco cerebral que fazem projeções para muitas áreas cerebrais, especialmente as pontas dorsais da medula espinhal e para o hipotálamo. Atua como um

neurotransmissor sobre inúmeras funções fisiológicas e comportamentais através de receptores. Influencia quase todas as funções cerebrais, inibindo ou estimulando o sistema GABA, e é dessa forma que a serotonina regula o humor, o sono, a atividade sexual, o apetite, o ritmo circadiano, as funções neuroendócrinas, a atividade motora e as funções cognitivas (Guyton, 1993).

Pessoas com depressão maior podem ter alterações na quantidade, produção e recaptção dos neurotransmissores. Alteração no número e sensibilidade de seus receptores (Migott, 2007).

Estudos recentes demonstram que há quatro famílias estruturais e funcionais de receptores da serotonina, sendo elas: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₄ a 7, 5-HT₃. Entre a família 5-HT₂ está o receptor 2A. O gene do receptor 5-HTR2A está localizado no cromossomo 13 no braço longo na posição 14-21 e

apresenta três éxons (cerca de 20 Kb e localizado no éxon 1) e dois íntrons, e os receptores 2A são receptores pós-sinápticos (Jobim, 2008).

O polimorfismo T102C está localizada na posição 102 e, nela pode estar posicionada uma timina (T) ou uma citosina (C). Ambas as sequências TCT ou TCC codificam a serina e, por este motivo é denominado polimorfismo silencioso, pois a sequência de aminoácidos não é modificada, entretanto, é um polimorfismo funcional, pois os alelos T e C determinam uma diferente expressão gênica, conforme Polesskaya e Sokolov (2002). Estes autores demonstraram que a ocorrência do alelo C, em comparação ao alelo T, determina uma diminuição em aproximadamente 20% na expressão gênica, e conseqüentemente a quantidade de receptores.

A biologia complexa da serotonina e de seus receptores, portanto, fornece amplo campo para pesquisa, e uma variedade de desordens psiquiátricas que merecem um maior esclarecimento para podermos criar medidas de diagnóstico ou tratamento mais eficiente (Migott, 2007).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, nos próximos anos a depressão deve ser a doença mais comum no mundo afetando mais pessoas do que qualquer outro problema de saúde, incluindo câncer ou doenças cardíacas. De 3 a 5% da população mundial sofre deste transtorno e a cada ano dois milhões de novos casos são constatados. A maioria ocorre em países em desenvolvimento, o que gera custos econômicos e sociais para os governos devido aos gastos com tratamento e às perdas de produção (Ribeiro, 1998).

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo caso-controle realizado com uma amostra da população do Vale do Rio Pardo. Participaram da investigação 84 indivíduos, dos quais 27 eram pacientes com diagnóstico de depressão maior, atendidos pelo Centro de Atendimento de Santa Cruz do Sul (CAPS) e 57 indivíduos sem este diagnóstico (controles). Foi realizada também uma investigação do perfil destes participantes, através de um questionário sobre os dados sócio-econômicos, histórico familiar de desordens psiquiátricas, medicamentos utilizados, hábito tabágico, contato com agrotóxicos e a prática de atividade física. Este projeto foi aprovado pelo comitê de Ética da

Universidade de Santa Cruz do Sul, e cada participante foi devidamente informado dos objetivos, justificativa e procedimentos da pesquisa, autorizando sua participação através da assinatura do termo de consentimento.

Primeiramente foi aplicado o questionário e logo após procedeu-se a coleta de 5 ml de sangue, este material foi encaminhado para o laboratório de Genética e Biotecnologia da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC) onde realizou-se a extração do DNA à partir de 500 µl de leucócitos, conforme protocolo adaptado da técnica de Salting Out (Muller et al., 1988) e armazenado em freezer à - 20°C. Para cada amostra foi realizada eletroforese em gel agarose 0,8% para verificar a integridade do DNA, bem como quantificado por espectrofotometria (NanoDrop® 2000c, Thermo scientific) e sua concentração ajustada para 100 ng/µl.

A genotipagem do polimorfismo T102C do 5-HTR2A do gene receptor foi realizado através de PCR e digestão enzimática com a enzima de restrição MSPI, e os *primers* utilizados foram, no sentido 5' CAAGGTGAATGGTGAGCAGAAA 3' e no antisenso 5' TGGCAAGTGACATCAGGAAATAGT 3', os quais amplificaram um fragmento de 425 pares de base (pb) de comprimento. A PCR foi realizada em um volume final de 25µl de mix contendo 10 pmoles de cada *primer*, 200 nM de dNTPS, tampão de reação 10X, 25 nM MgCl₂, 1U de taq DNA polimerase e 100 ng de DNA. Onde o processo de PCR seguiu as seguintes condições: desnaturação inicial de 94°C por 5 min, continuando por 30 ciclos de 94°C por 30s (desnaturação), 55°C por 30s (anelamento), 72°C por 40s (extensão) e finalizando com uma extensão de 72°C por 4 min. Esta amplificação resultou em um fragmento de 425 pb, do qual 5µl deste produto amplificado foi digerido com 2U da enzima de restrição MSPI em um volume final de 20µl por 2h à 37°C e mais 30 min por 65°C (desnaturação da enzima). Os produtos da digestão foram então separados em gel de poliácridamida 6 % por 1h e 30 min a 100 volts, onde se observou sob luz UV. Para a análise dos dados foi utilizado o programa BIOESTAT 5.0, e as distribuições alélicas, genotípicas e outras características foram comparadas pelo teste do Qui-quadrado (χ^2), e as diferenças consideradas significativas eram aquelas que obtiveram $P < 0,05$. Para a associação

com o comportamento depressivo foi utilizado o teste de “*Odds Ratio*” com intervalo de confiança de 95%, e poder de 80%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dados sócio-demográficos

Neste trabalho observou-se, conforme descrito na Tabela 1, que a etnia predominante foi à caucasiana, entretanto foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa ($P=0.0017$) entre o grupo de pacientes e controles. O

gênero predominante para os dois grupos foi o feminino. Para o grau de escolaridade houve também uma diferença entre os grupos, onde para os pacientes prevaleceu o ensino fundamental incompleto (EFI) e para os controles o ensino superior incompleto (ESI). A idade média para os pacientes foi de $38,4 \pm 9,8$ anos e para os controles $24,3 \pm 8,3$ anos. Resultados semelhantes também foram encontrados por Gazalle et al. (2004); Santos e Kassouf, (2007).

Tabela 1. Dado sócio- demográfico dos grupos investigados.

	Paciente (27)	Controle (57)	P
Gênero n(%)			
Masculino	8 (29,6)	22 (38,6)	0.5774
Feminino	19 (70,4)	35 (61,4)	
Etnia n(%)			
Caucasiana	20 (74,1)	55 (96,5)	0.0017
Negra	-	1 (1,75)	
Parda	7 (25,9)	1 (1,75)	
Escolaridade n(%)			< 0.0001
EFI	15 (55,6)	-	
EFC	4 (14,8)	-	
EMI	1(3,7)	-	
EMC	2 (7,4)	1 (1,75)	
ESI	4 (14,8)	48 (84,2)	
ESC	1 (3,7)	8 (14,05)	
Idade média (desvio padrão)	38,4 (9,8)	24,3 (8,3)	< 0.0001

A alta prevalência da etnia caucasóide, seguida de pardos e negros reflete a distribuição étnica da região do Vale do Rio Pardo. Ambos os gêneros são igualmente afetados pela maioria dos transtornos mentais e comportamentais mais severos, mas sendo uma exceção a depressão, a qual é mais comum entre as mulheres, e de maneira geral as mulheres procuram mais atenção médica que os homens (Lima, 1999). Hoje a sociedade exige muito das mulheres como na carreira profissional, acadêmica, no âmbito pessoal, biológico e social de uma maneira geral. Conforme o trabalho de Chevalier e Feinstein (2004), na Grã-Bretanha foram encontradas evidências do efeito causal da educação sobre a depressão, concluindo que educação reduz significativamente o risco de depressão adulta e que a relação entre educação e depressão é não-linear e parece ser mais atuante em indivíduos do sexo feminino. Hammond (2002) identificou que

quanto maior o nível de escolaridade, maior a taxa de saúde e menor a depressão. Pessoas de maior escolaridade procuram ajuda médica logo que suspeitam de problemas de saúde, as de maior renda familiar *per capita* têm fácil acesso a consultórios particulares, profissionais especializados e medicamentos necessários, que são relativamente caros para pessoas de baixa renda (Gazalle et al., 2004; Lima, 1999; Silveira, L. D. e Duarte, 2004).

Para ambos os sexos, há uma relação positiva entre idade e depressão, portanto, a idade parece ter efeitos mais fortes nas mulheres no que diz respeito ao surgimento da doença (Santos e Kassouf, 2007; Lima, 1999).

Histórico familiar de desordens psiquiátricas

Em relação ao histórico familiar não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($P= 0, 2702$). O grupo controle apresentou

27 indivíduos (47,4%) com alguma desordem psiquiátrica na família e 30 indivíduos (52,6%) não tinham parentes com desordem. Para o grupo de pacientes foi observado que 17 indivíduos (62,9%) apresentaram familiar com alguma desordem e 10 indivíduos (37,1%) não apresentaram familiar com desordem. Em relação à análise do diagnóstico de desordem psiquiátrica nos familiares, foi possível observar que a depressão maior foi o transtorno mais prevalente tanto para o grupo controle quanto o de paciente. O transtorno bipolar, esquizofrenia e suicídio ou tentativa de suicídio foram também citados, porém com menor frequência. Alguns pacientes entrevistados relataram que um ou mais familiares apresentavam mais de um transtorno.

Hoje a depressão está entre as 5 doenças crônicas mais prevalentes no país e o consumo elevado de antidepressivos na população pode estar relacionado com melhores tratamentos. Segundo Migott (2007), os indivíduos fumantes apresentam uma probabilidade maior de apresentar história familiar de depressão do que não-fumantes, o que pode explicar o fato de a depressão ser bastante diagnosticada nos familiares de pacientes, pois também se observou o predomínio de fumantes no grupo de paciente.

A depressão é o resultado da interação de fatores genéticos e fatores ambientais que modificam o risco individual de desenvolver a doença e as interações entre diferentes genes podem resultar em uma mudança dramática no risco de desenvolver esta patologia.

Hábitos de Vida

Medicamentos

Como esperado, o grupo de pacientes utiliza mais medicamentos de uso contínuo (81,5%) quando comparado com o grupo controle (14%) ($P < 0,0001$). Os tipos de medicamentos mais consumidos foram justamente os indicados para o tratamento de depressão (inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) + antidepressivos tricíclicos) e estabilizadores de humor, e este elevado consumo destas duas classes de medicamentos associadas pode ter relação ao fato que muitos pacientes investigados já tentaram o suicídio. Conforme Souza (1999), os antidepressivos produzem em média uma melhora dos sintomas depressivos de 60% a 70% em um mês, e a escolha do antidepressivo deve ser

baseada nas características da doença como efeitos colaterais, risco de suicídio, outros distúrbios clínicos, terapia concomitante, tolerabilidade, custo, danos cognitivos, entre outros. E ainda cita que o modo mais eficiente de tratar a depressão tem sido relacionado com uso de tricíclicos ou inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS).

Os antidepressivos ISRSs inibem de forma potente e seletiva a recaptção de serotonina, resultando em potencialização da neurotransmissão serotoninérgica. Embora todos os ISRSs apresentem o mesmo mecanismo de ação, as diferenças entre as estruturas moleculares fazem com que os diferentes compostos apresentem perfis farmacocinéticos diversos. O mecanismo de ação comum aos antidepressivos tricíclicos é em nível pré-sináptico, no bloqueio de recaptura de monoaminas, principalmente norepinefrina e serotonina, em menor proporção a dopamina (Moreno et al., 1999). Já os estabilizadores do humor são substâncias utilizadas para manter a estabilidade do humor, não sendo essencialmente antidepressivos nem sedativos. Estes medicamentos são indicados principalmente para tratamento dos transtornos afetivos bipolares e os episódios de mania (Euforia) ou de hipomania e pessoas com ideação suicida. A combinação de antidepressivos e estabilizadores de humor é amplamente utilizada, mas precisa ser claramente definida a dose apropriada e a duração do tratamento dos diferentes agentes (Souza, 1999).

Observações em famílias com múltiplos portadores de depressão apontam que fatores genéticos exercem relevante papel na resposta aos medicamentos antidepressivos ou na intensidade dos seus efeitos. Estudos feitos por Lima et al. (2004) citam que os ISRSs interferem na atividade da proteína que transporta a serotonina removendo-a da fenda sináptica, assim tem-se investigado variantes no gene do transportador de serotonina e outros polimorfismos, demonstrando que estes medicamentos são os mais indicados para os pacientes depressivos. Estes medicamentos apresentam boas respostas para o polimorfismo T102C nos indivíduos portadores do alelo T. Hoje a farmacogenética serve como uma ferramenta de diagnóstico que se propõe a buscar informações genéticas para subsidiar e guiar decisões da farmacoterapia e com isso melhorar o desfecho clínico com decisões personalizadas.

Perfil tabágico

O perfil tabágico dos grupos investigados é apresentado na Tabela 2, pode-se observar uma diferença estatisticamente significativa ($P = 0,0025$). Houve mais pacientes fumantes do que controles. A quantidade média de cigarros consumidos por dia também é muito maior na amostra de pacientes.

Há vários fatores que podem influenciar o indivíduo a adquirir este hábito, e esses podem ter uma relação com a depressão (Kirchenchejn e Chatkin, 2004). Santos (2011), mostra que o grau de dependência nicotínica é maior nos indivíduos com doenças psiquiátricas (depressivos 50-60%) em relação à população em geral (25%). O tabagismo tem aumentado a susceptibilidade à

depressão como resultado de mudanças neurofisiológicas provocadas pela nicotina. Os homens apresentam maior prevalência do tabagismo do que as mulheres, e a prevalência de fumantes é maior nos grupos populacionais com menor escolaridade (menos de 8 anos) e estes grupos parecem estar mais vulneráveis do que as populações mais instruídas.

Apesar de fatores ambientais estarem claramente envolvidas, os fatores genéticos poderiam ter uma responsabilidade superior a 50 % na iniciação e dependência tabágica e, ainda maior entre 70-80% na manutenção do hábito e na quantidade de cigarros por dia (Santos, 2011). Estes resultados também puderam ser observados em nosso trabalho, porém não foi determinado qual gênero apresentou maior tendência ao tabagismo.

Tabela 2. Perfil tabágico.

	Fumante	Média de cigarros consumidos/dia	Não Fumante	Ex- Fumante	p
Controle n (%)	3 (5,3)	4,9	42 (73,7)	12 (21)	0.0025
Paciente n (%)	9 (33,4)	30,6	13 (48,1)	5 (18,5)	

Atividade Física

Analisando a prática de atividade física, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados, resultado identificado tanto pelo teste do χ^2 ($P = 0,2309$) como do teste G ($p = 0,1218$), sendo que a maior parte dos entrevistados (64,9% dos pacientes e 88,9% dos controles) não realizam regularmente nenhum tipo de exercício físico.

Inúmeros trabalhos demonstram a associação positiva entre a atividade física e a saúde mental, pois o exercício pode melhorar o humor, havendo a redução das respostas fisiológicas ao estresse, criando efeitos positivos na imagem corporal, no funcionamento cognitivo, na autoestima, melhora na qualidade do sono e uma satisfação com a vida em geral. Isso porque os mecanismos neuro-endócrinos são apontados como responsáveis pelos efeitos antidepressivos no humor, como as alterações na atividade central de norepinefrina e aumento da secreção de serotonina e endorfina. Porém, apesar da atividade física trazer grandes benefícios, a maioria dos indivíduos estudados em nosso trabalho leva uma vida sedentária. Sabe-se

que a depressão causa a perda de interesse por tudo que cerca o indivíduo assim como seu próprio bem estar. Os sujeitos depressivos citam a atividade física como um esforço, tendendo a encontrar dificuldades para agregá-la a sua rotina. Por outro lado a não motivação pode estar condicionada aos efeitos secundários dos antidepressivos (Ribeiro, 1998).

Em relação ao grupo controle, o que pode ter influenciado este resultado foi à rotina diária de estudos combinada com a rotina de trabalho da grande maioria dos entrevistados, o que causa assim a desmotivação para a atividade física.

Agrotóxicos

Quanto ao contato com agrotóxicos foi observado uma diferença estatística ($P = 0,0043$) entre os controles e pacientes, sendo que no grupo controle 8,8% dos indivíduos relataram ter tido contato regular com algum tipo de agrotóxico e no grupo de pacientes essa situação foi relatada por 37% dos indivíduos.

O Vale do Rio Pardo é um grande produtor de tabaco, cultivado em pequenas comunidades

agrícolas, sendo uma atividade familiar onde todos participam de alguma forma do processo de plantio até a colheita, tornando os indivíduos suscetíveis aos malefícios da exposição aos agrotóxicos. A maioria dos indivíduos que relatou ter contato com agrotóxicos são os que vivem em regiões rurais e auxiliam diretamente no cultivo do fumo, e mesmo existindo hoje uma norma que proíbe o trabalho com agrotóxicos aos menores de 18 e maiores de 60 anos, a proporção de trabalhadores expostos nestas faixas etárias é provavelmente maior, pois grande parte dos trabalhadores iniciou a exposição a estes produtos antes dos 18 anos.

No estudo feito por Souza et al. (2011), demonstraram que indivíduos que vivem na região rural apresentam maiores chances de ter contato com agrotóxicos com uma razão de 8,9 chances. Não observaram associação entre relato de doenças e contato com agrotóxicos, mas houve significativa associação entre relato de doenças na família para os indivíduos que mantinham regular contato com essas substâncias. Quanto ao relato de doenças neurológicas, os que mantinham contato com agrotóxicos apresentaram 2,5 vezes mais chances de as referirem do que os sem contato, mas em relação ao relato de doenças psiquiátricas não houve associação. Porém não se pode afirmar com certeza que a categoria denominada com contato apresente níveis toxicológicos deletérios à saúde.

Nosso grupo de controle apresentou menor proporção de contato, pois este grupo é formado em sua maioria de estudantes moradores de zonas urbanas.

Sabe-se que os efeitos crônicos dessa exposição (alterações neurológicas, reprodutivas e câncer) são difíceis de determinar. Mesmo havendo muitos estudos sobre a intoxicação não há estudos sobre os efeitos dos mesmos a longo prazo no indivíduo. E assim não se pode afirmar que o contato com agrotóxicos causem ou levem a depressão, mesmo muitos estudos relatando uma ligação destes fatores.

O polimorfismo do T102C do gene 5-HTR2A

Na análise dos produtos amplificados, podem ser observados os seguintes genótipos: TC com três fragmentos (um fragmento não-clivado com 425pb e dois fragmentos clivados de 249 e 176pb), o genótipo CC com dois fragmentos clivados (249 e 176pb) e o genótipo TT não clivado, apresentando somente um fragmento (425pb), conforme pode ser observado na Figura 1.

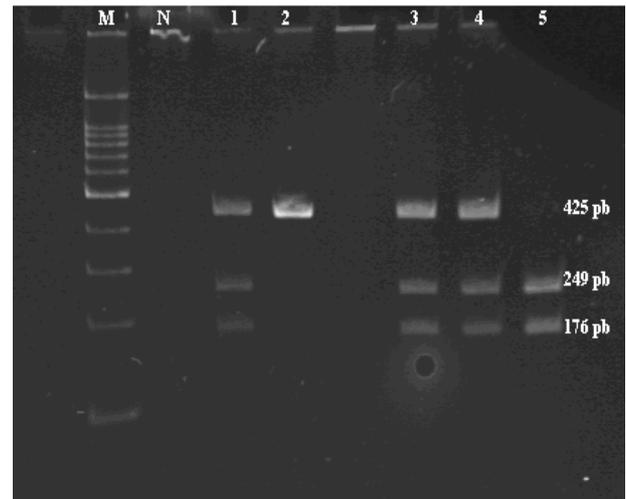


Figura 1- Gel de Poliacrilamida 6% corado com brometo de etídio sob luz UV. M = marcador de peso molecular (100pb); N = controle negativo; 1,3 e 4 = genótipo TC; 2 = genótipo TT; 5 = genótipo CC

A Tabela 3 mostra as frequências alélicas e genotípicas do gene 5-HTR2A nos grupos investigados. As frequências genotípicas estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg, tanto no grupo de depressivos ($P = 0,1901$), como no grupo controle ($P = 0,9651$) e considerando o número total de indivíduos ($P = 0,4499$). A comparação distribuição de genótipos entre os grupos mostrou diferença significativa ($P = 0,0465$).

Tabela 3. Frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo T102C do gene 5-HTR2A em depressivos e controles.

	Frequência alélica		Frequência genotípica		
	T	C	TT	TC	CC
Depressivos (n=27)	0,67	0,33	0,56	0,22	0,22
Controles (n=57)	0,54	0,46	0,30	0,47	0,23

Através do teste de “*Odds ratio*” não foi possível identificar a associação do alelo C (“*Odds ratio*” = 0,5755; P = 0,1484; IC 95% 0,2930 – 1,1302) ou o genótipo CC (“*Odds ratio*” = 0,5231; P = 0,4361; IC 95% 0,1590 – 1,7207) com a depressão maior na amostra investigada. Observou-se também um aumento (porém não uma associação) na frequência do alelo T no grupo dos pacientes. A frequência dos genótipos na amostra de pacientes, mesmo ainda em equilíbrio, mostrou um excesso de indivíduos homocigotos e diminuição de heterocigotos.

O reduzido número amostral pode ter influenciado os resultados obtidos. As coletas realizadas no CAPS/SCS eram feitas quinzenalmente e com agendamento prévio pela psicóloga e/ou psiquiatra responsáveis. Porém muitos destes pacientes não compareciam ou se negavam a participar da pesquisa, muitas vezes por falta de interesse ou por receio da coleta, limitando assim nosso grupo de pacientes.

Esta ausência de associação também foi encontrado por Khait et al. (2005) e conforme estes autores, o receptor da serotonina 5-HTR2A está alterado na depressão maior mas não há associação. Porém foi identificada uma associação do genótipo TT com um aumento do número de receptores 5-HTR2A de sujeitos aparentemente saudáveis, mas não para sujeitos com desordem de humor. Bjork et al. (2002) demonstraram que o genótipo CC em pacientes deprimidos aumenta a ideia suicida.

Segundo relatado por Migott (2007), o desenvolvimento de mecanismos cerebrais adaptativos em resposta a situações de estresse emocional depende de variações genéticas exclusivas de cada pessoa, as quais, segundo as circunstâncias, vão constituir um padrão específico de vulnerabilidade para algumas enfermidades mentais, entre elas a depressão.

Os estudos com o receptor 5HTR2A em distúrbios psiquiátricos mostram resultados conflitantes e isso pode estar relacionado com os diferentes polimorfismos investigados. As variações de outras zonas podem afetar a expressão desse gene em diversas situações, ora apresentando associações, ora não encontrando relações com o fator pesquisado (Migott, 2007).

Há estudos que identificam a associação deste polimorfismo com algumas desordens psiquiátricas como esquizofrenia, traços de impulsividade, comportamento antissocial, alcoolismo, hábito tabágico, jogo patológico até a depressão em alguns casos (Prado- Lima, 2004; Jokela et al., 2007; Wilson, 2008).

CONCLUSÃO

Considerando o escasso número de investigações da relação deste polimorfismo com a depressão e os resultados conflitantes de muitos trabalhos, mais estudos são necessários para conclusões mais definitivas.

RESUMO

O transtorno depressivo maior é uma doença multifatorial que é influenciada por fatores genéticos e ambientais. Este trabalho teve como objetivo verificar uma possível associação do polimorfismo T102C do gene 5-HTR2A e a depressão maior, pesquisar algumas características sócio-demográficas, histórico familiar de transtornos psiquiátricos e alguns hábitos de vida da população investigada. Realizamos um estudo de caso-controle com 84 indivíduos que vivem no Vale do Rio Pardo. Todos os indivíduos foram genotipados para o polimorfismo T102C. Para os dados sócio-demográficos, prevaleceu o gênero feminino e etnia caucasóide para o grupo caso e controle, mas divergiu em relação à educação. O hábito tabágico, número de cigarros fumados, uso de medicamentos e maior contato com agrotóxicos prevaleceu no grupo de pacientes. Ambos os grupos são sedentários e não diferiu no

histórico familiar de transtornos psiquiátricos. A frequência alélica e genotípica dos grupos estudados está em equilíbrio de Hardy-Weinberg e para estes resultados não houve associação entre o polimorfismo T102C do gene 5-HTR2A e a depressão maior.

Palavras-chave: depressão maior, serotonina, polimorfismo T102C do gene 5-HTR2A

REFERÊNCIAS

- Bjork, J. M.; Moeller, F. G.; Dougherty, D. M.; Swann, A. C.; Machado, M. A.; Hanis, C. L. (2002), Serotonin 2a receptor T102C polymorphism and impaired impulse control. *American Journal of Medical Genetics*, **114**, 336-339.
- Chevalier, A. e Feinstein, L. (2004), *The causal effect of education on depression*, 40p.
- First, M. B.; Frances, A.; Pincus, H. A. (2000), *Manual de Diagnóstico Diferenciado do DSM-IV*. 1. ed. Editora Artemed, **1**, 248p.
- Gazalle, F. K.; Lima, M. S.; Tavares, B. F.; Hallal, P. C. (2004), Sintomas depressivos e fatores associados em população idosa no Sul do Brasil. *Revista de Saúde Pública*, **38**, 365-371.
- Guyton, A. C. (1993), *Fisiologia Humana e mecanismos das doenças*. Editora Guanabara Koogan, **2**, 575p.
- Hammond, C. (2002), Learning to be healthy. *The Wider Benefits of learning paper*. London: Institute of Education, **3**, 1-36.
- Jobim, P. F. C. Possível influência do polimorfismo T102C do gene 5-HTR2A no tempo de vida médio dos seres humanos. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008.
- Jokela, M.; Lehtimäki, T.; Keltikangas-Jarvinen, L. (2007), The influence on the urban/rural residency on depressive symptoms is moderated by the serotonin receptor 2 A gene. *Neuropsychiatric Genetics*, **144**, 918-922.
- Kirichenchejn, C. e Chatkin, J. M. (2004), Diretrizes para a cessação do tabagismo: dependência da nicotina. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, **30**, 11-18.
- Khait, V. D.; Huang, Y.; Zalsman, G.; Oquendo, M. A.; Brent, D. A.; Harkavy-Friedman, J. M.; Mann, J. J. (2005), Association of Serotonin 5-HTR2A Receptor Binding and the T102C Polymorphism in Depressed and Healthy Caucasian Subjects. *Nature Publishing Group*, **30**, 166-172.
- Lima, M. S. (1999), Epidemiologia e impacto social. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, **21**, 1-5.
- Lima, I. V. M.; Sougey, E. B.; Filho, H. P. V. (2004), Farmacogenética do tratamento da depressão: busca de marcadores moleculares de boa resposta aos antidepressivos, *Revista de Psiquiatria Clínica*, **31**, 40-43.
- Migott, A. M. B. Um estudo do polimorfismo 5HT2A como elo entre tabagismo e depressão. Tese (Doutorado em Medicina e Ciências da Saúde) – Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2007.
- Moreno, R. A.; Moreno, D. H.; Soares, M. B. M. (1999), Psicofarmacologia de antidepressivos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, **21**, 24-40.
- Muller, A. S.; Dykes, D. D.; Polesky, H. F. A. (1988), A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*, **16**, 12-15.
- Polesskaya, O. O. e Sokolov, B. P. (2002), Differential expression of the “C” and “t” alleles of the 5-HTR2A receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *Journal of Neuroscience Research*, **67**, 812-822.
- Prado-Lima, P. A. S.; Chatkin, J. M.; Taufer, M.; Oliveira, G.; Silveira, E.; Neto, C. A. (2004), Polymorphism of 5-HTR2A serotonin receptor gene in smoking addiction. *Neuropsychiatric Genetics*, **128**, 90-93.
- Ribeiro, S. N. P. (1998), Atividade física e sua interação junto a depressão. Revisão. *Revista Brasileira Atividade Física e Saúde*, **3**, 73-79.
- Santos, V. A. Inter-relações entre tabagismo, sintomas depressivos e genética. Tese (Doutorado em Medicina e Ciências da Saúde) - Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2011.

Santos, M. J. e Kassouf, A. L. (2007), Uma investigação dos determinantes socioeconômicos da depressão mental no Brasil com ênfase nos efeitos da educação. *Brazilian Journal of Applied Economics*, **11**, 5-26.

Silveira, L. D. e Duarte, M. F. S. (2004), Níveis de depressão, hábitos e aderência a programas de atividade físicas de pessoas diagnosticadas com transtorno depressivo. *Revista Brasileira Cineantropometria e Desempenho Humano*, **6**, 36-44.

Souza, F. G. M. (1999), Tratamento da depressão. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, **21**, 18-23.

Souza, A.; Medeiros, A. R.; Souza, A. C.; Wink, M.; Siqueira, I. R.; Ferreira, M. B. C.; Fernandes, L.; Hidalgo, M. P. L.; Torres, I. L. S. (2011), Avaliação do impacto da exposição a agrotóxicos sobre a saúde de população rural. *Ciência e Saúde Coletiva*, **16**, 3519-3528.

Wilson, D. Associação de haplótipos de genes do sistema serotoninérgico e impulsividade. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade de São Paulo, 2008.