

**INSTITUTO DE GERONTOLOGIA E GERIATRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA**

CAMILA BITTENCOURT JACONDINO

**ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO DO GENE DO RECEPTOR DA OCITOCINA (rs 2254298)  
COM DEPRESSÃO, APOIO SOCIAL, AUTOESTIMA E FATORES DE RISCO  
CARDIOVASCULAR EM IDOSOS DA ATENÇÃO PRIMÁRIA DE PORTO ALEGRE**

Porto Alegre  
2017

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica  
do Rio Grande do Sul

**CAMILA BITTENCOURT JACONDINO**

**ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO DO GENE DO RECEPTOR DA  
OCITOCINA (rs 2254298) COM DEPRESSÃO, APOIO SOCIAL,  
AUTOESTIMA E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM IDOSOS DA  
ATENÇÃO PRIMÁRIA DE PORTO ALEGRE**

Tese apresentada à Banca de Defesa do Programa Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica do Instituto de Geriatria e Gerontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS, como requisito para obtenção do título de doutora em Gerontologia Biomédica.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Gabriela Valle Gottlieb

Porto Alegre

2017

CAMILA BITTENCOURT JACONDINO

**ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO DO GENE DO RECEPTOR DA  
OCITOCINA (rs 2254298) COM DEPRESSÃO, APOIO SOCIAL,  
AUTOESTIMA E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM IDOSOS DA  
ATENÇÃO PRIMÁRIA DE PORTO ALEGRE**

Aprovada em 25 de agosto de 2017

BANCA EXAMINADORA

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Roberta Rigo Dalla Corte, UFRGS

---

Prof. Dr. Alfredo Cataldo Neto, PUCRS

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Denise Cantarelli Machado, PUCRS

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ivana Beatrice Mânica da Cruz, UFSM

## Ficha Catalográfica

J17 a Jacondino, Bittencourt Camila

Associação do polimorfismo do gene do receptor da ocitocina rs 2254298 com depressão, apoio social, autoestima e risco cardiovascular em idosos da atenção primária de Porto Alegre / Bittencourt Camila Jacondino . – 2017.

173 f.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, PUCRS.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Gabriela Valle Gottlieb.

1. Idoso. 2. Ocitocina. 3. Polimorfismo genético. 4. Depressão. 5. Doenças cardiovasculares e metabólicas. I. Gottlieb, Maria Gabriela Valle. II. Título.

*Dedico esta tese, com todo meu amor à  
memória de meu pai, Ilo Francisco, saudades  
infinitas*

*“...E quando eu tiver saído para fora do teu  
círculo, ainda assim acredito, ser possível  
reunirmos em outro tipo de vínculo’*

*Caetano Veloso*

*“... Não é sobre chegar no topo do mundo e saber  
que venceu, é sobre escalar e sentir que o caminho  
te fortaleceu,  
É sobre ser abrigo e também ter morada em outros  
corações, e assim ter amigos contigo em todas  
situações,  
A gente não pode ter tudo, qual seria graça do  
mundo se fosse assim?  
Por isso, eu prefiro sorrisos e os presentes que a  
vida trouxe para perto de mim  
Não é sobre tudo que o seu dinheiro é capaz de  
comprar, e sim sobre cada sorriso a se  
compartilhar,  
Também não é sobre correr contra o tempo para  
ter sempre mais,  
Porquê quando menos se espera a vida já ficou  
para trás,  
Sorria e abraça teus pais quando estão aqui,  
Que a vida é trem bala, parceiro,  
E a gente é só passageiro prestes a partir. ”*

*Ana Vilela*

*“..... Nobody said it was  
easy, no one ever said it  
would be this hard...”  
The Scientist  
Coldplay*

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer, a pessoa que foi fundamental para que eu chegasse a esta etapa minha mãe Alda, a minha razão de ser, minha amiga, meu porto seguro,

*“...Te amarei de janeiro a janeiro até o mundo acabar...”  
Nando Reis*

Ao meu irmão Gabriel, por todo amor, cumplicidade, mesmo estando longe, eu sei que vou sempre poder contar contigo,

*“..... What if I'm far from home?  
Oh brother, I will hear you call! What if I lose it all? Oh sister, I will help you hang on! If the sky comes falling down, for you.  
There's nothing in this world I wouldn't do...”  
Avicii & Dan Tyminsky*

A minha orientadora Maria Gabriela, somente as palavras são insuficientes para expressar a minha gratidão, por ter me dado esta oportunidade, para realização este trabalho. Bem como, os ensinamentos transmitidos durante esta jornada, mas, mais do que isto, sou grata pela amizade, às mensagens de carinho, e apoio nos momentos difíceis, espero que esta parceria dure por anos e anos, e vamos que vamos.

À amiga Cristiane Borges, pela paciência em ensinar-me os procedimentos do laboratório, e também por sua enorme dedicação a bancada, também por tantos momentos de risadas, juntas, o que tornou a minha caminhada muito mais leve.

Á amiga Paula Engroff, por todo auxílio prestado nas coletas, e principalmente por ter me acolhido com toda receptividade no Laboratório, e pela construção de uma amizade, que carregarei por toda a vida, sentirei muitas saudades das nossas conversas.

Às amigas Anelise Crippa, Laura Rosemberg, Vanessa Sganaolin e Fernanda Loureiro, pela amizade, e por tantos momentos vivenciados, por

compartilhar-nos nossas alegrias, vitórias e a algumas vezes tristezas, e saber o quão importante é o “apoio social”.

Às bolsistas de iniciação científica, Camille Ribeiro, Vanessa Machado, Ana Paula Pinheiro, Aline Bueno, Camila Andrade, Karina Pelentier, e a equipe de psiquiatras e psicólogos, pelo auxílio, no andamento do PVE/PENCE.

Ao professor Irênio Gomes, pelo convite de mais uma vez, ingressar em um grande projeto, e sobretudo pela pessoa humana e generosa.

Ao Dr Armin Von-Gunten pela parceria e auxílio financeiro através do edital do PVE.

À professora, Carla Schwanke pela amizade, e tantos conhecimentos científicos transmitidos, e pela oportunidade em ingressar no “mundo IGG”, há 6 anos atrás.

Aos professores Alfredo Cataldo Neto por ter me aceitado no estágio docente, e por fazer parte desta banca, e também a professora Denise Cantarelli pelo auxílio nas atividades de genética molecular.

Aos professores Ivana da Cruz e Roberta Dalla Corte por ter aceitado em participar da banca, dedicando o seu tempo a leitura desta tese.

Às secretarias do IGG, Nair Mônica, Cletiane, Samanta pelas informações e auxílio prestados, e as secretárias do ambulatório de psiquiatria e neurologia Cris e Iara, pelo auxílio no agendamento dos idosos do estudo.

Às enfermeiras Moara (ESF Esmeralda), Fernanda (ESF Mato Sampaio), Leonardo (ESF Laranjeiras), Carolina (Jardim Carvalho), e aos demais enfermeiros das ESF, por terem cedido a sala, para a realização das coletas, em especial a técnica de enfermagem Neli da Unidade Básica de Saúde Bananeiras, pela receptividade, e pelo comprometimento ao PVE.

À CAPES pela concessão da bolsa de estudos,

E por fim a todos os idosos e familiares que fizeram parte da pesquisa, o meu muito obrigado.

*“...Basta ser sincero e  
desejar profundo, você  
será capaz de sacudir o  
mundo...”  
Raul Seixas*

---

Este estudo foi apoiado por bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), e do edital do Projeto Visitante Especial (PVE) A031

## RESUMO:

**INTRODUÇÃO:** O envelhecimento está se tornando uma realidade no Brasil, assim como o aumento das doenças crônicas não transmissíveis, dentre as quais a depressão está entre as patologias mentais mais frequentes na população acima de 60 anos. As causas deste transtorno de humor são multifatoriais, e pesquisas recentes apontam a diminuição da ocitocina, um neuropeptídeo, que agindo como neurotransmissor e neuromodulador, exerce um importante papel no comportamento social. O gene do seu receptor (OXTR) está localizado no braço curto do cromossomo humano 3p25, e uma variação de nucleotídeo único (rs2254298), possui uma estreita relação, com o surgimento de transtornos do humor. Devido a uma mutação pontual, houve a substituição da guanina (G) por adenina (A), fazendo com que os portadores do alelo G, sejam favorecidos pelas relações sociais e afetivas. Por outro lado, a ausência ou uma rede social pobre ou ineficaz, baixa autoestima, morbidades características do envelhecimento, polimorfismo do OXTR e depressão podem ampliar os fatores de risco cardiovascular (FRCV), tornando o idoso mais susceptível a um desfecho negativo. **OBJETIVO:** Analisar a associação do polimorfismo do gene do receptor da ocitocina rs (2254298) com depressão, apoio social, autoestima e fatores de risco cardiovascular (FRCV) em idosos da atenção primária de Porto Alegre. **MÉTODOS:** Estudo transversal realizado com uma população de idosos provenientes da atenção básica de Porto Alegre, com e sem depressão, diagnosticados pela versão brasileira do *Mini International Neuropsychiatric Interview*, (M.I.N.I Plus). A extração de DNA foi realizada a partir da camada de leucócitos, e a genotipagem pela técnica de *Polymerase Chain Reaction and Restriction Fragment Length Polymorphism* (PCR-RFLP), e os fragmentos da digestão foram corridos com gel de agarose corados com brometo de etídio. A autoestima e o suporte sócio emocional/afetivo foram verificados através das escalas de Rosenberg e Apoio Social de Griep respectivamente. A hipertensão arterial (HAS), diabetes mellitus (DM), dislipidemia, obesidade, sedentarismo e tabagismo foram os (FRCV) investigados, e as variáveis metabólicas averiguadas foram os triglicerídeos (TGC) e glicemia pós-prandial, por punção capilar. O índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura e a pressão arterial também foram mensurados. Os hormônios ocitocina e cortisol foram obtidos através do soro e mensurados através da técnica de ELISA. **RESULTADOS:** A amostra foi composta por 177 idosos da atenção básica de Porto Alegre, com média de idade  $72,6 \pm 6,9$  anos, sendo 129 (72,9%) do sexo feminino. Do total de idosos, 66 (37,3%) possuem o diagnóstico de depressão, não foi observada associação entre o OXTR rs 2254298 com o episódio depressivo maior, apoio social, autoestima e os (FRCV). Na análise de regressão de Poisson observou-se que a autoestima ( $p=0,031$ ), e o domínio de interação social ( $p=0,037$ ) mantiveram-se associados como desfecho para a depressão. Foi verificada uma correlação negativa entre a ocitocina sérica com o IMC ( $p=0,019$ ) e (TGC) pós-prandial, ( $p=0,035$ ). Os

idosos classificados como magros pelo critério de Lipschitz, apresentaram significativamente maiores médias de ocitocina, ( $p=0,005$ ) e esta relação manteve-se associada pela análise de regressão ( $p=0,010$ ). **CONCLUSÃO:** Os resultados sugerem que o polimorfismo do OXTR (rs 2254298) não está associado com depressão, apoio social, autoestima e (FRCV). O modelo final da análise multivariada mostrou maior frequência de depressão em indivíduos com menor autoestima e interação social; e os idosos com níveis mais elevados de ocitocina sérica apresentaram menor IMC, e os com menor concentração deste hormônio, maior TGC pós-prandial.

**PALAVRAS CHAVES:** Idoso, ocitocina, polimorfismo genético, depressão, autoestima, apoio social, doenças cardiovasculares e metabólicas.

## **ABSTRACT:**

**INTRODUCTION:** Aging is becoming a reality in Brazil, as well as an increase in chronic non-communicable diseases, among which depression is among the most frequent mental disorders in the population over 60 years. The causes of this mood disorder are multifactorial, and recent research points to a decrease in oxytocin, a neuropeptide, which acts as a neurotransmitter and neuromodulator, plays an important role in social behavior. The gene for its receptor (OXTR) is located on the short arm of the human chromosome 3p25, and a single nucleotide variation (rs2254298), have been linked with the emergence of mood disorders. Due to a point mutation, the guanine (G) was replaced by adenine (A), causing the G allele carriers to be favored by the behavioral relations. On the other hand, absence or a poor or ineffective social network, low self-esteem, associated with aging, OXTR polymorphism and depression may increase cardiovascular risk factors (CRF), making the elderly more susceptible to a negative outcome.

**PURPOSE:** to analyze the association of oxytocin receptor gene polymorphism (2254298) with depression, social support, self-esteem and cardiovascular risk factor (CVRF). **METHODS:** A cross-sectional study carried out with a population of elderly people from the basic care of Porto Alegre, with and without depression, diagnosed by the Brazilian version of Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI Plus), DNA extraction was performed from the leukocyte layer, and Genotyping by the Polymerase Chain Reaction and Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) technique, and the digestion fragments were run with agarose gel stained with ethidium bromide. Self-esteem and social emotional / affective support were verified through the Rosenberg and Griep Social Support scales respectively. Hypertension, diabetes mellitus (DM), dyslipidemia, obesity, sedentary lifestyle and smoking were the CVRF investigated, and the metabolic variables investigated were triglycerides and postprandial glucose concentration by capillary puncture. Body mass index (BMI) and waist circumference and blood pressure were also measured. The hormones oxytocin and cortisol were obtained through the serum and measured by the ELISA technique. **RESULTS:** The sample consisted of 177 elderly people of basic care in Porto Alegre, mean age  $72.6 \pm 6.9$ , of which 129 (72.9%) were female. 66 (37.3%) had a diagnosis of depression, there was no association between OXTR rs 2254298 with depression, social support, self-esteem and CVRF. In the Poisson regression analysis, it was observed that the self-esteem ( $p = 0.031$ ), and the social interaction domain ( $p = 0.037$ ). A negative correlation was observed between serum oxytocin and BMI ( $p = 0.019$ ) and postprandial triglycerides, ( $p = 0.035$ ). The elderly classified as lean by Lipschitz criterion had significantly higher oxytocin averages ( $p = 0.005$ ) and this relationship was maintained by regression analysis ( $p = 0.010$ ). **CONCLUSIONS:** The results suggest that the OXTR polymorphism (rs 2254298) is not associated with depression, social support, self-esteem, and cardiovascular risk factors in this sample. The final multivariate analysis showed a higher frequency of depression

in individuals with lower self-esteem and social interaction; and the elderly with higher levels of serum oxytocin had lower BMI, and those with lower concentration of this hormone, higher postprandial TGC.

**Keywords: Aging, oxytocin, genetic polymorphism, depression, Self-esteem, social support, cardiovascular and metabolic diseases**

## LISTAS DE FIGURAS

<b>FIGURA 01:</b> Fatores extrínsecos e íntrosicos e o OXTR.....	55
<b>Figura 02</b> Gráfico de dispersão entre IMC e ocitocina.....	81
<b>Figura 03</b> Gráfico de dispersão entre triglicerídeos e ocitocina.....	82
<b>Figura 04</b> <i>Scree plot</i> entre a classificação dos TGC e ocitocina.....	85

## **LISTA DE QUADROS**

<b>QUADRO 1.</b> Relação de estudos de prevalências de depressão e sintomas depressivos em idosos do Brasil e no mundo.....	30
---	----

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 01.</b> Frequências sócio demográficas, genótípicas, depressão, média do apoio social, autoestima.....	72
<b>Tabela 02.</b> Frequência dos fatores de risco cardiovascular e médias das concentrações séricas do cortisol e ocitocina.....	73
<b>Tabela 03.</b> Associação do OXTR rs 2244298 com raça, diagnóstico de depressão atual e passado, autoestima e apoio social.....	74
<b>Tabela 04.</b> Correlação entre ocitocina sérica com a escala de autoestima, apoio social cortisol.....	75
<b>Tabela 05.</b> Associação da ocitocina sérica com variáveis sócio demográficas, polimorfismo do OXTR rs 2254298.....	76
<b>Tabela 06.</b> Associação do diagnóstico de depressão com médias da escala de autoestima, apoio social, ocitocina sérica e cortisol.....	77
<b>Tabela 07.</b> Regressão de Poisson entre autoestima, interação social, domínio afetivo, sexo, idade ocitocina com depressão.....	78
<b>Tabela 08.</b> Associação dos genótipos da OXTR rs 2254298 com fatores de risco cardiovascular e metabólicos.....	79
<b>Tabela 09.</b> Correlação entre os níveis séricos da ocitocina e cortisol com as variáveis cardiometabólicas.....	80
<b>Tabela 10.</b> Associação da ocitocina sérica com fatores de risco cardiovascular metabólicos.....	84
<b>Tabela 11.</b> Associação entre o diagnóstico de depressão com fatores de risco cardiovascular.....	87
<b>Tabela 12.</b> Regressão de Poisson entre fatores de risco cardiovascular, sexo, idade e ocitocina com índice de massa corporal.....	88

## LISTAS DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACE-R: Addenbrooke

A- adenina

BDNF: Fator neurotrófico derivado do cérebro

DM: Diabetes *Mellitus*

DNA- Ácido desoxirribonucleico

DCNT: Doença Crônica Não Transmissível

DSM-V-TR: Manual diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

G- guanina

GDS: Escala de Depressão Geriátrica

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

HPA: Hipótalamo-hipófise-adrenal

M.I.N.I Plus- *Mini International Neuropsychiatric Interview*

OMS: Organização Mundial da Saúde

OXTR- Gene Receptor da Ocitocina

PENCE: Programa de Envelhecimento Cerebral

PCR: *Polymerase Chain Reaction*

PVE: Programa Visitante Especial

FRCV: Fator de risco cardiovascular

RLTF: *Restriction Fragment Length Polymorphism*

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	20
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	24
2.1 Envelhecimento e saúde mental.....	24
2.2 Depressão.....	28
2.3 Ocitocina.....	38
2.4 Polimorfismo do gene receptor da ocitocina.....	41
2.5 Apoio Social, depressão e OXTR.....	44
2.6 Autoestima, depressão e XTR.....	46
2.7 Depressão, fatores de risco cardiovascular, ocitocina.....	47
<b>3 HIPÓTESE</b> .....	56
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	57
<b>5 MÉTODOS</b> .....	58
5.1 Delineamento.....	58
5.2 População.....	58
5.3 Logística.....	60
5.4 Instrumentos.....	61
5.5 Biomarcadores e variáveis genéticas.....	64
5.6 Fatores de risco cardiovascular.....	66
5.7 Análise Estatística.....	69
5.8 Redação e estruturação da tese.....	69
5.9 Aspectos Éticos.....	70
<b>6 RESULTADOS</b> .....	71
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	89
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	100
<b>9 CONCLUSÃO</b> .....	102
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	103
<b>APÊNDICE 1</b> Termo de consentimento livre e esclarecido.....	123
<b>APÊNDICE 2</b> Exercício físico, antropometria, exame físico.....	126
<b>APÊNDICE 3</b> Dados sócio-demográficos e doenças crônicas.....	127
<b>APÊNDICE 4</b> Folder.....	128
<b>APÊNDICE 5</b> Artigo e capítulo publicado.....	130
<b>APÊNDICE 6</b> Artigo para submissão.....	134
<b>ANEXO 1</b> Aprovação do comitê de Ética.....	152
<b>ANEXO 2</b> Aprovação da Comissão Científica.....	154
<b>ANEXO 3</b> Escala de Apoio Social.....	155
<b>ANEXO 4</b> Escala de Autoestima.....	156
<b>ANEXO 5</b> M.I.N.I Plus.....	157
<b>ANEXO 6</b> Addenbroke.....	160

## 1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento, está se tornando uma realidade na maior parte das sociedades, inclusive no Brasil, o qual antes era considerado um país jovem já que, no início do século XX, apresentava uma expectativa média de vida por volta dos 33 anos. Porém, em 2012, a expectativa de vida ao nascer passou a ser de 74,5 anos conforme dados do Instituto de Geografia e Estatística, e caso siga com esta previsão, em 2025 o Brasil, será o sexto país com maior contingente de idosos (IBGE). Entretanto, este aumento da expectativa de vida traz consigo o surgimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), tais como as cardiovasculares e metabólicas. No Brasil entre os anos de 2005 e 2012, estas morbidades foram a causa de mais 330 mil óbitos, correspondendo a 72% das causas de mortes no mundo (WHO,2014).

Além destas DCNT, a depressão está entre os transtornos mentais mais frequentes na população acima de 60 anos, e a prevalência desta patologia no Brasil, está em torno de 4,7% a 36,8%, dependendo do instrumento e do ponto de corte utilizado para o rastreamento dos sintomas desta doença (BOTTINO et al, 2011). A Organização Mundial da Saúde (OMS), estima que para 2030, a depressão pode se tornar a principal causa de doenças no mundo já que, uma a cada vinte pessoas, são diagnosticadas com este transtorno do humor, configurando-se como um grave problema de saúde pública, ocasionando um impacto negativo em todos os aspectos da vida, como a ruptura das atividades cotidianas e o risco iminente de suicídio (WHO,2016).

Várias causas podem ser atribuídas ao surgimento da depressão, sendo os aspectos psicossociais, os principais para este transtorno do humor. Além disto, outros fatores como, o sexo feminino, a baixa escolaridade e traumas na infância também estão associados a uma maior probabilidade de ocorrência dos sintomas depressivos. Concomitantemente, os idosos são mais suscetíveis a ocorrência de depressão, devido, as situações corriqueiras ao longo da vida, como a viuvez, a solidão, e as próprias doenças crônicas características do envelhecimento (BORGES ET AL, 2013; BATISTONI ET AL 2010; FERREIRA 2013).

Sob o ponto de vista fisiológico, a depressão é originada por uma alteração bioquímica no cérebro, causada por uma deficiência no metabolismo de serotonina, considerada o principal neurotransmissor responsável pelo equilíbrio do humor (FENEL ET AL 1997). Outros processos neuroquímicos como, por exemplo, a presença de glicocorticoides ou corticosteroides quando em excesso, podem causar uma redução de dopamina, outro neurotransmissor responsável pela regulação do humor (ALEXOPOULOS,1995).

Pesquisas recentes apontam outras condições associadas no desenvolvimento do episódio depressivo, como a redução da concentração sérica da ocitocina, um neuropeptídeo conhecido por suas funções clássicas, como a lactação e a contração uterina na expulsão do bebê durante o parto. Porém, ao ser secretado centralmente pela hipófise atua como neurotransmissor e neuromodulador, possuindo uma ligação com o comportamento social, relações de apego e a atuação nos mecanismos fisiológicos de estresse. (FRANCIS ET AL 2014; GIMPL & FAHRENHOLZ, 2001).

O gene do receptor da ocitocina (OXTR) está localizado no braço curto do cromossomo humano 3p25, possuindo, cerca de 30 polimorfismos, e uma variação de nucleotídeo único (rs2254298), têm sido relacionados, com o surgimento de transtornos de ansiedade, depressão e autismo (GIMPL & FAHRENHOLZ, 2001; CHELALA, et al., 2009; BRUNE, 2012).

Pesquisas recentes sugerem que os indivíduos homocigotos para o alelo G são mais otimistas, apresentam maior empatia, e buscam maior apoio social, enquanto que pessoas portadoras do alelo A, são mais susceptíveis ao surgimento de transtornos depressivos (SAPHIRE et al., 2012; THOMPSON, 2011; RODRIGUES et al., 2009, KIM et al., 2010). Contudo, a determinação dos fenótipos comportamentais irá depender da raça, e da interação gene-ambiente (GXA), especialmente quando expostos a condições ambientais adversas. Devido à plasticidade do genótipo da OXTR, este pode ser influenciado pela presença de vulnerabilidades sociais e por algum estresse emocional, como também beneficiar-se de experiências positivas (BRUNE, 2012; CASPI ET AL 2002; BELSKY, 1997; BELSKY ET AL, 2009; YAMASUE ET AL 2011).

Alguns fatores como apoio social, parecem exercer proteção para os transtornos depressivos, a qualidade do ambiente das relações interpessoais pode influenciar a saúde física e mental (LUCAS-THOMPSON, 2013); adicionalmente, os recursos psicológicos como a autoestima podem amenizar os efeitos de eventos estressantes conforme Saphire et al., (2011) os portadores do alelo "A" possuem níveis mais baixos de autoestima, e maior frequência de sintomas depressivos.

Uma das características da depressão maior é a perda de interesse e do prazer por exercer atividades cotidianas, e isto inclui a baixa adesão ao tratamento em indivíduos portadores de alguma doença crônica e a diminuição do autocuidado, as alterações biológicas, provocadas por este transtorno de humor, como o aumento da concentração de cortisol, exerce consequência nas elevações nos índices glicêmicos, pressão arterial, e liberação de ácidos graxos, predispondo-os e maior risco cardiovascular (PARK et al,2011). Além do mais, a ocitocina está intimamente envolvida na relação entre depressão e risco cardiovascular, devido a presença de seus receptores no músculo cardíaco, rins, pâncreas e a ação no metabolismo energético (GIMPL et al., 2001) e na participação nos mecanismos de estresse (ENGERT et al., 2016).

Ao realizar buscas na literatura, verificou-se que pesquisas publicadas sobre o polimorfismo do gene do receptor da ocitocina (OXTR) e sua relação com a depressão nos idosos são escassos, e os países em que foram realizados estudos, restringem-se aos continente europeu, asiático e na América do Norte, portanto, o presente estudo é inédito ao analisar a associação do OXTR (22254698) em idosos brasileiros com transtornos depressivos, apoio social, autoestima e fatores de risco cardiovascular, bem como a combinação destas variáveis com a dosagem sérica da ocitocina e cortisol.

A compreensão das características genéticas de uma população, torna-se importante não somente para o conhecimento do contexto biológico, mas principalmente para a compreensão dos mecanismos os quais podem favorecerem determinados comportamentos sociais, capazes de configurar em fatores de proteção ou risco para doenças. Além disso, destaca-se a importância de desvelar tanto a depressão quanto a exposição a fatores de risco cardiovasculares (hipertensão arterial, diabetes mellitus, sedentarismo, dieta

inadequada), ambientes desfavoráveis, que podem compartilhar de uma mesma predisposição ou característica genética associada ao comportamento.

A partir do exposto, o presente estudo tem como objetivo central, analisar a associação do polimorfismo do gene do receptor da ocitocina (rs 2254298) com depressão, apoio social, autoestima e fator de risco cardiovascular em idosos da atenção primária de Porto Alegre.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Envelhecimento e saúde mental

Conforme Carvalho e & Garcia, (2003), o envelhecimento populacional não se refere nem a indivíduos, nem a cada geração, e sim a modificação na estrutura etária dos habitantes de uma nação, o que conduz a um aumento do peso relativo das pessoas acima de determinada idade, definidora do início da velhice. Este limite inferior pode variar de sociedade para sociedade e além de depender de fatores biológicos, os fatores econômicos, ambientais, científicos e culturais, também exercem uma influência para a chegada da terceira idade.

#### 2.1.2 Aspectos Demográficos e Epidemiológicos do Envelhecimento

Sobre os dados demográficos acerca do envelhecimento, em 1960, a população de idosos constava em 3,3 milhões; em 2000, passou para 14,5 milhões e em 2010 com 20,5 milhões, representando 10,8%, dos residentes no Brasil, demonstrando, a transição de *status* de um país jovem, para uma nação com contornos de envelhecimento. A consequência disto se verifica na modificação da pirâmide populacional de 2002, onde a base era triangular, passando para o formato cilíndrico, em 2025. Tendendo a acentuar seu ápice em 2060, quando o número de idosos chegará a há 58,4 milhões correspondendo 26,7% da população (IBGE,2010).

Tendo em vista que o índice de envelhecimento é expresso como o número de residentes com idade igual ou acima de 60 anos a cada 100 moradores menores de 15 anos, com o conseqüente aumento do número de idosos, tal fato faz com que o Brasil, situe-se entre os 35 países mais populosos do mundo, e em quarto lugar no processo de envelhecimento, ficando atrás apenas da Coréia, Tailândia e Japão. Projeta-se que a contagem de pessoas idosas, alcance um bilhão em menos de dez anos, duplicando-se este valor em 2050, alcançando 2 bilhões de pessoas idosas na população brasileira. (IBGE, 2010; CLOSS & SCWANKE, 2011),

Atualmente um dos desafios da saúde pública consiste no gerenciamento do processo de envelhecimento populacional, e seus desafios inter-relacionados como a elevada prevalência das doenças crônicas não transmissíveis, uma vez que essas enfermidades crônicas podem levar à permanência restrita ao domicílio com conseqüente isolamento social (GRATÃO et al., 2013).

Considerando que a depressão é altamente prevalente entre as pessoas idosas, representando um problema de Saúde Pública relevante é fundamental que os profissionais de saúde, principalmente que exercem suas funções nas Estratégias de Saúde da Família dispensem maior atenção ao atendimento e acompanhamento desse grupo de indivíduos, possibilitando, assim, um diagnóstico precoce, e início imediato do tratamento dos transtornos depressivos. Sobretudo, tem-se observado que esta doença, necessita do desenvolvimento e da implementação de programas mais específicos para o atendimento do indivíduo de maneira integral, com o objetivo de a reinserção deste na sociedade (OLIVEIRA et al., 2011).

### 2.1.3 A saúde mental e o Programa de Envelhecimento Cerebral.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), reconhece a magnitude dos problemas de saúde mental, admitindo a impossibilidade assistencial de estar a cargo exclusivo de especialistas, preconizando a integração de serviços psiquiátricos em unidades de cuidados gerais, e a formação de profissionais não especializados e o aumento da participação da comunidade (NUNES et al 2007).

Esse tema passou a ser incorporado no Brasil e veiculado pelo movimento da Reforma Psiquiátrica Brasileira - compreendida como um conjunto de transformações de práticas, saberes, valores culturais e sociais. Em 1978 teve o início efetivo do movimento social pelos direitos dos pacientes psiquiátricos, e este processo de reestruturação das práticas de saúde mental, teve como objetivo à cessação do modelo clínico-psiquiátrico centrado na referência hospitalar, em um processo de desconstrução e reconstrução da atenção a pessoa cometida por um transtorno de humor (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Após os movimentos de críticas aos hospitais psiquiátricos, estes passaram a ser substituídos por serviços de caráter extra-hospitalar, passando

a surgir programas como o CAPES- (Centro de Atenção Psicossocial) o NÚCLEO DE ATENÇÃO PSICOSSOCIAL (NADS), além dos ambulatórios e serviços de saúde mental, os quais buscam a inserção de indivíduos com sofrimento mental na sociedade e o resgate de seu bem-estar e cidadania (PEREIRA, 2007).

A trajetória da conquista por melhorias na qualidade da assistência a usuários com transtorno mental foi marcada pela proposta do projeto de Lei nº 3657/89 cuja autoria de Paulo Delgado, o qual propôs a extinção progressiva dos manicômios, construção de serviços substitutos e regulamentando a internação psiquiátrica compulsória, este movimento foi consolidado com aprovação da lei 10.216 de 6 de abril de 2001. (DELGADO,2001)

Por conseguinte, é preciso que se estabeleçam medidas para o estabelecimento da promoção, e tratamento de saúde em idosos com diagnóstico de depressão, especificamente os com risco de suicídio, (OLIVEIRA, 2011). Uma das medidas estabelecidas pela Política de Saúde do Idoso, portaria 1395/GM, é a prevenção do isolamento social com a criação ou uso de oportunidades sociais, como clubes, grupos de convivência, associação de aposentados entre outros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Por isto, torna-se fundamental o preparo de profissionais da atenção primária de saúde, em rastrear e identificar pessoas desta faixa etária com transtornos depressivos, afim de estabelecer medidas preventivas. Partindo deste propósito, foi desenvolvido um projeto por pesquisadores da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), em parceria com a Secretaria de Saúde do Município de Porto Alegre (SMS-POA) para a criação do Programa de Envelhecimento Cerebral (PENCE) o qual tem por objetivo fornecer uma atenção qualificada à saúde mental de idosos, através da integração entre os níveis de atenção primário, secundário e terciário da saúde, da transferência de conhecimento Universidade-Serviço Público e da pesquisa translacional.

O PENCE iniciou em novembro de 2012, coordenado pelo professor Irênio Gomes e, com término em julho de 2017, este programa, já capacitou todos os Agentes Comunitários de Saúde (ACS) para cadastrarem todas as pessoas com 55 anos ou mais das Estratégias Saúde da Família (ESFs), e Unidades Básicas de Saúde (UBS), das regiões Leste-Lomba do Pinheiro e Partenon para

rastreamento destes indivíduos, que possuam sintomas depressivos ou sinais de declínio cognitivo.

Para tanto, foram utilizadas as Escalas de Depressão Geriátrica versão curta (GDS-15) e o instrumento *Vellore* respectivamente, assim na medida em que o escore foi positivo para estes transtornos, os indivíduos foram encaminhados para atendimento pelos enfermeiros e médicos quais foram capacitados para diagnosticar e tratar na atenção primária os quadros depressivos e demenciais identificados, através de protocolos pré-estabelecidos. Entretanto, os pacientes que necessitassem de um atendimento de maior complexidade foram encaminhados para o ambulatório de neuropsiquiatria do Hospital São Lucas da PUCRS.

A possibilidade de estudar uma população de baixa renda e com características culturais distintas, além da estrutura de assistência observada, fez com que o Professor Dr Armin Von Gunten chefe do Serviço Universitário De Psiquiatria de *L'Age-Avancé* em Lausanne na Suíça, manifestasse seu grande interesse no desenvolvimento do PENCE, fazendo com que estipulasse uma rede colaborativa com serviço do Instituto de Gerontologia e Geriatria (IGG) da PUCRS, a partir de então um projeto de autoria do professor Dr. Armin Von Gunten foi selecionado para participar do **PVE-Projeto Visitante Especial**, no qual intitula-se ***Impacto de fatores pré-morbidos na expressão clínica de idosos brasileiros com quadro inicial de declínio cognitivo: uma coorte de indivíduos com baixa escolaridade***, cujo o propósito é a comparação da relação de apego, e personalidade e biomarcadores específicos relacionados com o estresse como a ocitocina e o cortisol, entre idosos com comprometimento cognitivo inicial e um grupo controle cognitivamente saudável e com e sem depressão, a população deste projeto são os idosos cadastrados no PENCE.

Portanto, os idosos, desta tese, são participantes deste estudo, maior detalhamento encontra-se nos métodos, mais precisamente no item, população do estudo.

## **2.2 Depressão**

### **2.2.1 Conceito e epidemiologia**

A depressão é uma patologia caracterizada por transtornos afetivos e do humor, tendo um impacto funcional em todas as faixas etárias. Os indivíduos acometidos por esta doença, relatam tristeza, angústia, desânimo, perda de interesse ou prazer em quase todas as atividades, podendo durar semanas ou meses, além do risco aumentado por morte precoce por suicídio. Nos idosos, esta doença se manifesta de forma heterogênea, tanto em relação à sua etiologia quanto aos aspectos relacionados à sua apresentação e ao seu tratamento. Durante o processo de envelhecimento, mudanças frequentemente vivenciadas pelo idoso, como a perda do cônjuge e amigos próximos, as dificuldades financeiras, devido a aposentadoria e amplos gastos com medicações, gerada pela presença de morbidades podem contribuir para um desequilíbrio psicológico (DSMV-V, SADOK 2007).

Dados atuais da Organização Mundial da Saúde, relatam que a prevalência desta doença afeta 322 milhões de pessoas no mundo, em 10 anos, no período compreendido entre 2005 a 2015, esse número elevou-se para 18,4%. Aqui no Brasil a incidência deste transtorno de humor já está em 5,8% afetando um total de 11,5 milhões de brasileiros, estes dados são preocupantes, pois, colocam o país, com maior prevalência desta doença na América Latina e o segundo no *ranking* nas Américas, ficando atrás dos Estados Unidos (OMS, 2017).

No entanto, a prevalência da depressão pode variar de acordo com os critérios utilizados, população, país e instrumentos aplicados para definir este transtorno psiquiátrico. (SADOK, 2007). A prevalência da doença na população, em geral, varia de 3 a 11% sendo duas vezes mais prevalente no sexo feminino, o transtorno depressivo é mais frequente nos anos que precedem à aposentadoria, sendo que após os 75 anos tende a aumentar, além disto os idosos moradores de Instituições de Longa Permanência, apresentam este transtorno do humor com maior frequência em comparação aos que vivem com suas famílias. (DIRETRIZES ASSISTENCIAIS EM SAÚDE MENTAL NA SAÚDE SUPLEMENTAR, 2008)

A seguir, é apresentado a relação de estudos de prevalências de depressão e sintomas depressivos em idosos do Brasil e no mundo no período entre 2008 e 2016, a população alvo e os instrumentos aplicados para o diagnóstico dos sintomas depressivos.



**QUADRO 1. Relação de estudos de prevalências de depressão e sintomas depressivos em idosos do Brasil e no mundo no período entre 2008 e 2016.**

<b>Autor</b>	<b>População</b>	<b>Instrumento</b>	<b>Prevalência de depressão ou sintomas depressivos</b>
Ferreira & Tavares (2013)	850 idosos residentes na zona rural de um município de Minas Gerais	Escala de depressão geriátrica versão reduzida (GDS-15)	A prevalência de sintomas depressivos foi de 22%, sendo 14% nos homens e 8% nas mulheres.
Lopes et al (2015)	168 idosos da zona urbana de Campina Grande-Paraíba	Escala de depressão geriátrica versão longa (GDS-30)	A prevalência de sintomas depressivos foi de 42,9%. Sexo feminino foi duas vezes mais associado ao quadro depressivo (RP=2,26) que os homens.
Cohen et al (2015)	96 idosos internados em um serviço de emergência de um hospital de Porto Alegre.RS	Escala de depressão geriátrica versão reduzida (GDS-15)	A prevalência de sintomas depressivos foi de 36,5% na amostra, sendo que destes, 6,3% dos idosos apresentavam pontuação de depressão grave.
Bretanha et al (2015)	1.593 indivíduos com 60 anos ou mais residentes em áreas de abrangência das Unidades Básicas de saúde de Bagé, RS	Escala de depressão geriátrica versão reduzida (GDS-15)	A prevalência de sintomas depressivos foi de 18,0%. Na análise ajustada, os sintomas depressivos foram estatisticamente associados (valor p < 0,05) aos idosos do sexo feminino.
Nogueira et al (2014)	501 indivíduos ≥ 60 anos provenientes de 27 equipes da Estratégia de Saúde da família de Porto Alegre. RS	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>	A prevalência de depressão foi de 11,4%.
Leal et al (2014)	211 idosos brasileiros e 342 idosos portugueses, residentes em instituições de longa permanência.	Escala de depressão geriátrica versão reduzida (GDS-15)	A prevalência de sintomatologia depressiva foi de 49,76% entre idosos brasileiros e 61,40% em portugueses.

**CONTINUA**

**QUADRO 1. Relação de estudos de prevalências de depressão e sintomas depressivos em idosos do Brasil e no mundo no mundo no período entre 2008 e 2016.**

Preville et al 2008	2798 idosos residentes na comunidade de uma cidade do Canadá	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)</i>	A prevalência de depressão maior foi de 1,1% e a prevalência de depressão menor 5,7%.
Torija et al 2007	417 idosos moradores de uma cidade da Espanha	<i>Yesavage's test</i>	A prevalência de sintomas depressivos foi de 19,7%. E depressão clínica foi diagnosticada em 5% (95% CI, 2,3-7,7). Os sintomas depressivos foram mais frequentes em indivíduos idosos que vivem em ambientes rurais ( $p < 0,05$ ).
Taheri et al 2016	1350 adultos com idade superior a 60 anos proveniente de cinco províncias do Irã	Escala de depressão geriátrica versão reduzida (GDS-15)	A prevalência de sintomas depressivos foi de 36,7% (42,5% em mulheres e 30,2% nos homens).
Forlani et al (2012)	359 indivíduos idosos pertencentes de um estudo de base populacional da Itália	<i>Cambridge Examination for Mental Disorders of Elderly Persons-Revised</i>	A prevalência de depressão foi de 25.1% (95% CI: 20.6-29.6).
Campbell et al (2016)	222 idosas recrutadas de estudo denominado <i>Women's Healthy Ageing Project</i> e 222 idosas japonesas recrutadas do <i>The Kumamoto Ageing Study of Mental Health</i>	Escala de depressão geriátrica versão reduzida (GDS-15)	A média da pontuação da GDS foram significativamente maiores para a população japonesa ( $3,97 \pm 3,69$ ) em comparação com ( $1,73 \pm 2,70$ para as mulheres australianas)
Behera et al (2016)	395 idosos de uma área rural de Ballabgarh, Haryana, Índia	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>	A prevalência de depressão foi de 11,4% (IC 95%: 8,6% - 14,9%).
Helwig et al (2016)	1451 idosos da cidade de Pelotas R.S	Escala de depressão geriátrica versão reduzida GDS-10	A prevalência dos sintomas depressivos foi de 15,2% (IC95%-17,2)

Fonte: JACONDINO & GOTTLIEB, 2017

Entre os fatores de risco, para o desenvolvimento da depressão, pode-se citar a vulnerabilidade social, os fatores psicológicos tais como características de personalidade, baixa autoestima, limitações físicas, doenças crônicas, além do enfrentamento de situações pós-traumáticas, e a perda de um amigo ou parente próximo. (BORGES ET AL, 2013; ALEXOPOULOS, 1995; AGID, 1999; EBMEIER ET AL,2006). Além destes fatores existem os clássicos para o acometimento desta doença, como é descrito a seguir:

**Fatores genéticos:** também possuem uma estreita associação na etiologia da depressão, visto que, episódios recorrentes de depressão de início precoce relacionam-se com o contexto familiar, ou seja, filhos de pais deprimidos possuem uma herança em torno de 50% para desenvolver a doença (LEVINSON, 2006). A presença de algum polimorfismo genético, podem predispor a depressão, devido à influência nos mecanismos neurotransmissores, pelo aumento ou redução da liberação, ação ou duração, afetando assim a atividade do neurotransmissor (WURTMAN, 2005).

**Fatores químicos:** neste fator, encontra-se a *Teoria das Monoaminas*, a hipótese da monoamina na influência dos transtornos afetivos tem evoluído ao longo dos últimos 20 anos, contribuindo para compreensão dos eventos celulares que levam transdução do sinal da amina. As monoaminas, tais como dopamina, serotonina e norepinefrina, produzem o seu efeito através da indução de alterações bioquímicas complexas em neurônios pós-sinápticos no sistema nervoso central (SNC) através da interação com as proteínas de sinalização (proteínas G) no interior da membrana da célula pós-sináptica. Estas proteínas G, associadas a receptores, após serem estimuladas pelas monoaminas, produzem modificações nos neurônios pós-sinápticos que respondem aos seguintes neurotransmissores clássicos: glutamato e ácido aminobutírico. (KAILA, 2005; BICALHO, 2007)

**Hipótese do Brain Derived Neurotrophic Factor BDNF Neurotrofinas e neurogênese:** O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) é uma proteína pertencente à família das neurotrofinas, sendo responsável por influenciar o desenvolvimento do SNC durante a vida embrionária, estando envolvido no crescimento, diferenciação, plasticidade e apoptose dos neurônios, o BDNF também inibe redes neuronais ao regular as vias de transmissão de neurotransmissores (glutamato, GABA, 5-HT, noradrenalina, acetilcolina,

dopamina), portanto a hipótese neurotrófica constitui uma das principais teorias para a neurobiologia da depressão, associando a diminuição da expressão de BDNF e atrofia de estruturas límbicas (TALIAS et al, 2010; BASTOS, 2011).

Conforme Lucchese (2013) alguns números ilustram a importância dessa doença atualmente em ascensão em todos os países:

- É duas vezes mais comum do que o diabetes;
- É três vezes mais comum que o câncer;
- É duas vezes mais comum no sexo feminino em comparação ao masculino;
- Metade das pessoas acometidas por um infarto agudo do miocárdio já teve ou está em plena depressão;
- As mulheres são mais afetadas entre os 30 e 45 anos e depois dos 65 anos de idade;
- Ocorre em mais de 10% nos idosos;
- Cerca de 3% dos adolescentes se deprimem e 1% das crianças tem depressão;

**Sintomas:** A depressão pode surgir, em diversos quadros clínicos, entre os quais: transtorno de estresse pós-traumático, demência, esquizofrenia, alcoolismo, e algumas doenças clínicas. Entretanto, na população idosa, os sintomas podem passar despercebidos pelos familiares, cuidadores e profissionais de saúde, um dos motivos associados a isto seria pela semelhança entre as características do envelhecimento fisiológico, como distúrbios do sono, declínio da função sexual, alterações do apetite, lentidão de raciocínio e psicomotora. (OLIVEIRA, 2011; FLECK et al., 2003).

A depressão tem sido classificada sob várias formas, entre os quadros mencionados na literatura atual, encontram-se: transtorno depressivo maior, melancolia, distímia, depressão integrante do transtorno bipolar tipos I e II, e depressão como parte da ciclotímia. O diagnóstico dos transtornos depressivos pode ser operacionalizado por meio dos critérios diagnósticos disponíveis nas classificações internacionalmente reconhecidas, o Manual diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) e a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) da OMS, como é relatado a seguir (FREITAS et al, 2011, DSM-V, 2013):

**Distímia:** transtorno depressivo crônico com menor intensidade de sintomas, tendo como característica principal a presença de humor deprimido crônico, presente por pelo menos dois anos, com períodos ocasionais e curtos de bem-estar, além do humor depressivo, devem estar presentes pelo menos a presença de três de alguns outros sintomas como: a redução de energia para realizar atividades; insônia; diminuição da auto confiança; dificuldade de concentração; choro; diminuição do interesse sexual e em outras atividades prazerosas; sentimento de desesperança e desamparo; pessimismo em relação ao futuro e isolamento social.

**Depressão maior:** a forma mais grave do transtorno depressivo, tendo como característica principal o humor deprimido, o *transtorno depressivo menor* é descrito de forma similar à depressão maior, diferenciando-se apenas por diminuição de sintomas e menor prejuízo mental.

**Depressão de início tardio (DTI):** quando ocorre, a partir dos 60 anos de idade, associando-se com persistência de déficits cognitivos e risco subsequente de demência e lesões cerebrais presentes em imagens neurológicas, os idosos comumente apresentarão sintomas clínicos de depressão associada com perdas cognitivas como dificuldade em realizar tarefas complexas nas quais exijam, concentração, atenção e intencionalidade.

Conforme Critérios para episódio do transtorno depressivo maior (DSM-IV-TR), os sintomas do transtorno depressivo maior pode ser dividido em sintomas psíquicos e físicos:

**Sintomas psíquicos:**

- Humor deprimido: sensação de tristeza, autodesvalorização e sentimento de culpa ocorrendo quase todos os dias;
- Os pacientes costumam aludir ao sentimento de que tudo lhes parece fútil, ou sem real importância;
- Os pacientes com depressão perdem de forma irreversível, a capacidade de sentir alegria ou prazer na vida;
- Buscam a morte para a solução dos problemas;
- Perdem o interesse em atividades em que antes eram considerados seus passatempos prediletos;
- Fadiga ou perda de energia;

- Diminuição da capacidade de pensar, de se concentrar ou de tomar decisões;

### **Sintomas fisiológicos:**

- Alterações do sono caracterizado mais frequentemente pela insônia, mas pode ocorrer sonolência acentuada;
- Perda ou ganho significativo de peso sem estar de dieta, alterações do apetite, na maioria das vezes a pessoa precisa esforçar-se para comer ou ser ajudada por terceiros a se alimentar, em alguns casos pode ocorrer o aumento do apetite;
- Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observado por terceiros)
- Falta de interesse sexual;

#### 2.2.2 Fisiopatologia da depressão:

Como já foi descrito acima, um dos mecanismos responsáveis pelo surgimento da depressão, estaria relacionado com a teoria das monoaminas. Estas produzem seus efeitos através de mudanças bioquímicas complexas nos neurônios pós-sinápticos no sistema nervoso central (SNC), através da interação com proteínas sinalizadoras, mais precisamente as proteínas G, nas membranas celulares pós-sinápticas, (KAILA, 2005). Além disto, os hormônios desempenham um importante papel na expressão do comportamento humano, por isto um dos mecanismos relacionados com a fisiopatologia da depressão, pode estar relacionado às modificações na capacidade dos glicocorticoides circulantes em exercer seu feedback negativo na secreção dos hormônios do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (YOUNG,2006).

A hiperatividade do eixo HPA na depressão maior, é um dos achados mais consistentes, na fisiopatologia desta doença, visto que pacientes com transtornos depressivos, apresentam elevadas concentrações de cortisol no plasma, na urina e no fluido cérebro-espinhal, além da hipertrofia das glândulas adrenais, e aumento do volume da glândula pituitária. Uma hipótese levantada seria que durante o episódio de depressão o hipotálamo passa por uma disfunção de suas estruturas resultando na ativação do eixo HPA, aumentando

a liberação de corticotropina (ACTH), pela hipófise anterior, no que lhe concerne estimula o córtex da adrenal a produzir o cortisol. Este hormônio em concentrações elevadas ocasiona diminuição da libido e apetite, disfunções psicomotoras e os distúrbios do sono, além das alterações anatômicas e funcionais dos neurônios hipocâmpais como supressão da neurogênese e morte neuronal, ocorrendo então a disfunção cognitiva. (SAWCHENKO,1996; ELDERKIN-THOMPSON,2003).

Além do que, o aumento dos níveis séricos de cortisol, origina a redução de RNA mensageiro (mRNA) do BDNF no hipocampo e em outras regiões cerebrais consideradas importantes na patogênese da depressão; como já foi enfatizado nos fatores de risco para esta doença, na hipótese do BDNF, o qual é uma proteína necessária para sobrevivência e função dos neurônios, por conseguinte a redução do BDNF poderia afetar a viabilidade neuronal, contribuindo para o declínio cognitivo no transtorno depressivo(MANJI,2001).

### 2.2.3 Cortisol

O cortisol é um glicocorticoide produzido nas células do córtex das glândulas supra-renais, sua produção é controlada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o qual é sintetizado na adeno-hipófise; o ACTH é liberado ao ser estimulado pelo hormônio liberador de corticotropina (CRH), produzida no núcleo paraventricular do hipotálamo, sua liberação aumenta significativamente em situações de estresse, em torno de 75 a 80% do cortisol no plasma encontra-se ligado à proteínas transportadoras, como a transcortina e 15% a albumina e o restante numa pequena fração circula biologicamente ativa na fração de hormônio(YOUNG,2006; CASTRO ET AL 2003).

O ritmo diário de secreção de cortisol é relativamente estável e principalmente sob a influência do relógio circadiano, com maior concentração no turno da manhã, diminuindo ao longo do dia, a partir das 16hs; o núcleo supra-quiasmático do hipotálamo é influenciado pela diminuição da luz, o qual exerce um efeito inibidor sobre a secreção do cortisol, portanto, mudanças abruptas do ciclo do sono, pode desencadear uma desordem na estimulação deste hormônio. Nas pessoas com insônia o hipercortisolismo é mais acentuado no período compreendido entre 14 às 17:30 e das 21 às 3 horas da manhã, assim, a insônia,

definida como dificuldade em iniciar e manter o sono, é considerada a sintomatologia clássica encontrada nos transtornos depressivos. (PREMKUMAR,2013; PARIANTE 2001).

Ademais, o cortisol possui várias funções indispensáveis ao funcionamento do organismo, como as propriedades anti-inflamatórias, sobre metabolismo dos carboidratos, proteínas, e lipídeos, agindo também na produção e controle de energia, sendo que sua ação metabólica mais importante é facilitar a conversão das proteínas em glicogênio. Contudo, sua principal função, consiste em agir nos mecanismos de estresse, desencadeado pelo eixo HPA (BUENO, 2011) (PALMA, 2007).

Porém, o cortisol em níveis elevados devido a presença de estímulos estressores, constantes e prolongados, torna-se prejudicial ao organismo especificamente, à glândula suprarrenal entre outras estruturas cerebrais responsáveis por funções superiores e controle emocional. Permanecendo elevados na circulação em até seis vezes, tem como consequência o surgimento de patologias tais como osteoporose, perda de massa muscular; hiperglicemia; hipertensão arterial, hiperlipidemia, imunossupressão interna e susceptibilidade aumentada a manifestação de infecções, devido à redução da proliferação dos linfócitos T e ao aumento de citocinas pró-inflamatórias (FURTADO, 2015).

Como já foi destacado o cortisol em elevadas concentrações, está relacionado com a fisiopatologia da depressão, por dois mecanismos: primeiramente pela diminuição dos RNAs mensageiros que codificam o receptor da serotonina e BDNF, no nível do hipocampo, e outro pela falta de regulação do feedback negativo do eixo HPA. (AYDEMIR, 2006).

Um estudo epidemiológico realizado por Geofroy et al (2013) com 5403 adultos com idade acima de 50 anos, provenientes de uma coorte britânica que incluía todos os nascidos em 1958, com o objetivo de verificar a associação do cortisol salivar com sintomas depressivos, mostrou que as mulheres com depressão apresentaram níveis elevados significativos deste hormônio.

### **2.3 Ocitocina**

O neuropeptídeo ocitocina (OT) foi descoberto em 1906 por Henry Dale, que observou que os extratos da glândula pituitária posterior humana eram capazes de induzir contrações uterinas em uma gata prenha; o nome oxy, deriva das palavras gregas "ωκνξ τοκοξξ", que significa "nascimento rápido" (DALE 1906; MALON & KALRA, 2011). A ocitocina é um nonapeptídeo com uma ponte de dissulfureto entre os resíduos de Cys 1 e 6 que cria uma estrutura cíclica de seis aminoácidos e uma cauda de três resíduos de  $\alpha$ -amida terminal de COOH. O seu receptor consiste em um polipeptídeo de 389 aminoácidos pertencente à família de receptores acoplados à proteína G com sete domínios transmembranares, produzido por neurônios magnocelulares e parvocelulares do núcleo paraventricular e supraóptico do hipotálamo sendo liberada pela hipófise (GIMPL & FAHRENHOLZ, 2001). Em 1992 a sequência do gene que codifica o receptor da ocitocina foi relatada Kimura et al., 1992.

A compreensão das diversas funções desempenhadas pela ocitocina, vêm se aprofundando ao longo dos anos e os resultados das pesquisas tem mostrado que, além da sua finalidade usualmente conhecida, como a contração uterina durante o parto, secreção de leite materno, também atua em diferentes tecidos e sistemas, dentre os quais; o cardiovascular e o nervoso. No sistema nervoso central (SNC) a ocitocina desempenha um papel chave como neuropeptídeo, neurotransmissor e neuromodulador, e alterações nesta molécula estão intimamente relacionadas aos transtornos psiquiátricos, como depressão, ansiedade e autismo. (KENDRICK, 2004; MATSUZAKI et al, 2012; FRANCIS et al, 2014)

A ocitocina e seus receptores são regulados positivamente por estrógenos, através do receptor ( $ER\beta$ ), estudos apontam que a administração deste hormônio, induz um aumento dos níveis séricos de ocitocina num período de 12 horas em seres humanos, ademais o hipocampo e amígdala, também são locais de vasta expressão dos receptores da ocitocina, sendo este um dos motivos da associação deste neuropeptídeo com transtornos afetivos, comportamento maternal, memória social e na relação de empatia entre os indivíduos (ROSS et al, 2009).

Estudos com mamíferos revelam que a ocitocina é responsável pela construção de comportamentos relacionados com o reconhecimento de

membros da mesma espécie, na preferência pela formação de pares para o acasalamento (TOST et al, 2011).

No primeiro trimestre da gestação, e no primeiro mês pós-parto, os níveis de ocitocina no plasma sanguíneo, apresentam-se em concentrações elevadas, tanto na mãe quanto no recém-nascido, os elevados acúmulos deste hormônio são devido à estimulação sensorial (tátil, térmica e olfativa), principalmente durante o processo de amamentação, fortalecendo o vínculo afetivo materno, estimulando assim, um comportamento pró-social no recém-nascido (MACDONALD et al, 2010; HUFFMEIJER et al, 2013).

### *2.3.1 Mecanismos ocitocinérgicos na depressão*

Um dos principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da depressão é a hiperatividade do HPA, estudos tem sugerido, que a ocitocina pode estar envolvida neste mecanismo, atenuando este eixo, em resposta a eventos estressantes (PARKER et al, 2010; MEYER 2001).

Outra hipótese que implica na ação deste hormônio na fisiopatologia da depressão, seria a propriedade para induzir o aumento da atividade serotoninérgica inibindo os antagonistas dos receptores 2A/C da serotonina (WINDLE, 2004 et al). Pesquisadores concluíram através de pesquisas em modelos experimentais, que a serotonina estimula a secreção da ocitocina, utilizando estímulos estressores em ratos. Com o intuito em explicar a ação ocitocinérgica no organismo dos roedores, e ao final do estímulo, verificaram que a concentração deste hormônio, tanto periférica como central estavam elevadas, reduzindo, o cortisol circulante, pela atenuação do HPA (YOCHIDA et al, 2009).

A associação da ocitocina sobre as emoções, pode ser explicada pelos resultados de uma pesquisa de Neumann (2012), o qual verificou por meio do monitoramento de microanálise intracerebral no núcleo supra óptico e paraventricular do hipotálamo de roedores, a ocorrência de liberações dentrícas deste neuropeptídeo, no interior da amígdala a qual está relacionada com sistema límbico.

Devido à ação da ocitocina, na regulação fisiológica do sistema HPA, esta possui a tendência em apresentar-se em concentrações reduzidas em indivíduos com depressão maior, afetando alguns sintomas desta doença como o

isolamento social, perda de apetite, diminuição da libido e desejo sexual (LEGROS et al, 2001; DACOME, 2008).

Levy et al., (2013) encontraram uma correlação negativa ao comparar a concentração salivar de ocitocina, em uma coorte de mães diagnosticadas com depressão maior e um grupo saudável, entretanto, em alguns casos, os níveis séricos deste hormônio é o oposto, em indivíduos deprimidos ela aparece em dosagens elevadas, como mostra os achados da pesquisa de Parker et al., (2010) onde verificaram que os deprimidos apresentaram uma concentração significativamente elevada dos níveis séricos de ocitocina em comparação aos indivíduos saudáveis, conforme os autores do estudo, demais variáveis como sexo, idade, utilização de contraceptivos orais e antidepressivos, podem influenciar a concentração deste hormônio. Purba et al., (1996), ao investigar o tecido cerebral após a morte, de indivíduos com depressão maior, também observaram um aumento de 23% de concentração de ocitocina nestes sujeitos, esta elevação pode ser relacionada com a hiperativação do eixo HPA nesses pacientes, fazendo com que ocorra uma secreção acentuada de ocitocina, a fim de exercer um papel protetor e regulador do HPA.

A homogeneidade da amostra, dos estudos que tentam explicar o papel da ocitocina nos transtornos psiquiátricos, ressaltam dados importantes os quais podem atuar como fatores de confusão no resultado, além disto, idade, sexo, período ovular em que as mulheres se encontram, bem como o contexto psicossocial, são primordiais para elucidar a função do presente hormônio na fisiopatologia na depressão (MASSEY et al., 2016).

#### **2.4 Polimorfismo do gene receptor da ocitocina**

Em 1994, o mapeamento do gene do receptor da ocitocina (OXTR) em seres humanos, foi estabelecido por Inoe et al (1994), mostrando que o OXTR se localiza no braço curto do cromossomo 3p25, medindo 17 kilobases, contendo três exons e 4 introns, possuindo cerca de 30 polimorfismos (INOE et al, 1994).

Mizumoto & Kimura, (1997), com o propósito em verificar o estado de metilação do OXTR, observaram o DNA humano proveniente de células do miométrio de mulheres dentro do período gestacional, a partir dessa análise esses autores, demonstraram que a região do terceiro intron está envolvida na

regulação específica de transcrição do OXTR. Possivelmente mediando a interação de supressores do genoma (metilação), o qual interfere na expressão gênica, através de dois principais mecanismos, afetando a síntese proteica e o comprometimento da cromatina.

Especialmente dois destes polimorfismos, OXTR rs 53758 e 2254298, parecem estar associados para as diferenças individuais em fenótipos sócios emocionais, predispondo os indivíduos ao surgimento de distúrbios psiquiátricos como depressão, ansiedade e autismo (MEYER et al., 2012; EBSTEIN et al., 2010).

Estudos genéticos apontam que em algum momento da evolução humana uma mutação ocorreu substituindo a guanina (G) pela adenina (A), constatando-se que o G é o alelo ancestral ao alelo A, então polimorfismos da variante rs 2254298 são caracterizados por dois alelos (A/G), que originam um genótipo heterozigoto (AG) e dois homozigotos (AA e GG) (BRUNE, 2012, GIMPL & FAHRENHOLZ, 2001; CHELALA ET AL, 2009).

Neste contexto, os indivíduos que carregam o alelo A (AG/ AA) apresentaram menor empatia, otimismo e autoestima, e maior reatividade ao estresse em decorrência destes fatores, estão associados com transtornos do humor comparado com os indivíduos homozigotos para o alelo G (GG). THOMPSON et al (2010); RODRIGUES et al 2009; SAPHIRE et al, 2012); Entretanto, os resultados parecem ser inconclusivos, uma vez que, outros pesquisadores, encontraram uma relação dos indivíduos do genótipo GG, com sintomas depressivos (COSTA et al., 2009; MENDELWICS et al., 2012; KARAMURA et al., 2010; MAC QU Aid et al., 2013, APTER & LEVY et al., 2013)

As inferências para as diferenças na expressão do fenótipo comportamental, especificamente nos transtornos depressivos, devem levar em consideração, inúmeros fatores, tais como as condições do ambiente a qual o indivíduo está exposto, bem como a fatores epigenéticos (SMEARMAN et al, 2016). Ainda assim, dados sugerem que os indivíduos que carregam pelo menos uma cópia do alelo G (GG/AG) estão mais sujeitos a transtornos do humor sob condições de adversidade, especialmente as pessoas que apresentaram experiências negativas no início da vida (BRADLEY et al., 2011), uma vez que os portadores deste genótipo, possuem uma maior plasticidade estando mais susceptíveis ao ambiente, (BELSKY & PLUESS, 2009; BELSKY et al., 2009).

Como foi observado em um estudo composto por estudantes universitários, onde os portadores do alelo G, (GA/GG) que sofreram maus tratos na infância apresentaram associação significativa com sintomas depressivos em comparação com aqueles que carregavam 2 cópias do alelo A (AA) (MC QUAID et al., 2013). Esses achados são consistentes com indivíduos afro-americanos, mas homocigotos para o alelo G (GG), os quais apresentaram três ou mais tipos de traumas quando crianças expressaram um maior risco de transtorno emocional (BRADLEY et al., 2011). Thompson et al., (2011) observaram em seu estudo que adolescentes que carregavam uma cópia do alelo G (AG/GG) e relataram adversidade no início da vida estavam associados com sintomas depressivos e ansiedade social comparado com o grupo que portavam o genótipo AA.

Além destes fatores salientados, a diferença na frequência dos alelos precisa ser considerada ao comparar estudos em diferentes populações, devido as diferenças étnicas, como exemplo, os caucasianos, normalmente carregam duas cópias do alelo G, já em indivíduos asiáticos, o alelo A (BRUNE, 2012) é bastante comum, como pode ser verificado em outros trabalhos com este polimorfismo, em amostras composta por japoneses e chineses, (LUO et al., 2015; LIU et al., 2015). Por outro lado, outras pesquisas com asiáticos a prevalência predominante foram o alelo G, (KAWAMURA et al., 2010; ONODERA et al., 2015; WANG et al, 2014). Entretanto, maiores investigações são necessárias para elucidar as frequências alélicas e genótípicas desse polimorfismo em diferentes contextos étnicos (CHELALA et al; 2009).

As tendências comportamentais e psicológicas relacionadas à emoção diferem entre os indivíduos das culturas asiáticas e ocidentais, teorias atuais as quais predizem que a cultura pode interagir com o polimorfismo do OXTR, e assim moldar a atividade cerebral humana; através de um modelo de interação gene-cultura que postula que os genes fornecem para o indivíduo uma base para a suscetibilidade a ambientes culturais (BELSKY et al., 2009) ou seja, a cultura cria ambientes sob os quais a seleção genética provoca mudanças na arquitetura cognitiva e neural, a fim de facilitar a transmissão desses valores culturais, e influenciam como um indivíduo se engaja em comportamentos específicos sobre a qual ele está inserido. (LUO et al, 2015). Kim et al 2010, observaram que os americanos com uma cópia do alelo G (GG /AG) procuraram

mais apoio emocional em relação àqueles com o genótipo AA, enquanto os coreanos não mostraram tais padrões de diferenças genéticas, em busca de um suporte psicológico.

O tamanho da amígdala (AM), situada na região antero inferior do lobo temporal, (HAMILTON et al, 2008), é considerado outro determinante para as diferenças fenotípicas, uma vez que o polimorfismo do OXTR pode afetar o volume desta pequena estrutura cerebral, ainda na juventude conforme os resultados de Marusak et al., (2015) onde constataram em uma população de adolescentes, os sujeitos portadores do alelo A apresentavam aumento da dimensão da AM. Furman et al., (2011) verificaram que os indivíduos homocigotos para o alelo G (GG), apresentaram significativamente menor volume desta estrutura límbica, em relação aos os portadores do genótipo AA, resultados semelhantes observados por Tost et al., (2011) e Inoe et al., (2010).

Por isto é fundamental ter cautela ao estabelecer a existência da associação entre OXTR com transtorno do humor, uma vez que as pesquisas com este polimorfismo são recentes, e os resultados desses estudos ainda são controversos. Isto porque, estes polimorfismos não atuam de forma determinística, ou seja, os mesmos são influenciados ou modulados por condições ambientais, étnicas, emocionais e afetivas, podendo remodelar expressão desses polimorfismos, afetando a síntese e a liberação da ocitocina (JACONDINO, BORGES, GOTTLIEB 2014).

## **2.5 Apoio social, depressão e o polimorfismo de gene receptor da ocitocina.**

Conforme Griep (2005), o apoio social consiste, nos recursos dispostos por outras pessoas em situações de necessidade, sendo dividido em cinco dimensões funcionais: material, afetiva, emocional, informação e interação social, sendo composto por uma rede de relações formais, e relações informais, as quais são compostas por família, amigos, vizinhos, colegas de trabalho e são tidas de maior importância pessoal e afetiva tendo como papel o auxílio às outras pessoas em diversas situações ao longo da vida.

Segundo Cauduro (2013), o interesse pelo vínculo entre as pessoas por pesquisadores de saúde pública, fez com que se criasse o conceito de apoio social, o qual está embasado nos estudos de relações causais entre a mortalidade, estresse e morbidade, as redes formadas por laços de parentesco e amigos, são fundamentais para a promoção de saúde, inclusive para a sobrevivência dos indivíduos. A autora constatou em sua pesquisa realizada com idosos com idade igual e acima de 80 anos de Porto Alegre que o apoio emocional esteve diretamente relacionado com uma maior qualidade de vida (CAUDURO, 2013), tendo em vista que o suporte social satisfatório, é considerado um fator de proteção para a incapacidade funcional e comprometimento cognitivo, e sobretudo o bem-estar psicológico das pessoas desta faixa etária (GOLDEN et al 2009).

Estudos tem demonstrado uma relação direta através do contato entre as pessoas, qualidade de vida e capacidade funcional e uma associação inversa desses fatores com a depressão, sugerindo a importância dos relacionamentos para o bem-estar físico e mental dos idosos. Por outro lado, a pobreza do convívio social, possui um fator de risco à saúde, sendo considerada tão prejudicial quanto os cardiovasculares e metabólicos (CARNEIRO et al, 2007).

Fisiologicamente, o apoio social parece ter uma relação com a ocitocina sendo considerado um estimulante natural deste hormônio, pois, à medida que a pessoa recebe um “carinho” um “abraço”, ativa os receptores deste neuropeptídeo favorecendo sua liberação no sistema hipotálamo e amígdala, que são responsáveis pela regulação do comportamento social e emocional do indivíduo (LEDOUX, 2009; MEYER-LINDENBERG, et al., 2011). Os comportamentos sociais positivos possibilitam a redução eixo hipotálamo e adrenal, resultando na diminuição dos estados de estresse, sugerindo que a ocitocina teria como função o aumento das interações entre as pessoas, reduzindo então atividade hipotalâmica (DACOME, 2008).

A ocitocina exerce um efeito fundamental nos comportamentos sociais, como por exemplo, a relação de confiança, comunicação positiva e a cooperação entre grupos, memória social, e reconhecimento das expressões faciais (MCINNIS et al 2015). A compreensão das relações sociais, tem sido investigado como sendo uma parte de origem genética. Em um estudo foi verificado associação positiva entre o polimorfismo do OXTR rs53576, no qual os

homozigotos para o alelo G, foram relacionados a uma maior sociabilidade e empatia em comparação aos portadores do alelo A (JINGGUANG, et al, 2015).

Conforme uma pesquisa sobre a associação do polimorfismo do OXTR e o apoio social, os autores constataram, que somente os portadores do alelo G, possuem uma interação social positiva, e tendem a apresentar uma maior expressão de OXTR em comparação aos indivíduos com o mesmo genótipo com nenhum ou mínimo suporte emocional. Estes resultados indicam que a variação genética do sistema da ocitocina modula a eficácia da interação social positiva, tendo efeito protetor perante a uma experiência estressante. (CHEN, 2011).

## **2.6 Autoestima, depressão e o polimorfismo do gene receptor da ocitocina**

A autoestima teve seu primeiro conceito determinado em 1965 por Rosenberg que a definiu como o sentimento, o apreço e a consideração que uma pessoa sente por si própria, ou seja, o quanto ela realmente gosta de si, como ela se vê, considerada, um importante aspecto da vida, sendo definida como um recurso psicológico, que o indivíduo possui, podendo ser preditivo de saúde física e psicológica minimizando os transtornos neurofisiológicos em respostas a situações de estresse (CHAIM et al., 2009; MEURER et al., 2012; SAPHIRE et al., 2011; TAYLOR et al., 1999).

Fatores ambientais podem afetar o desenvolvimento da autoestima, dentre as quais, estão incluídas a situação sócio econômica e familiar, as adversidades na infância e a relação parental, experiências vivenciadas na adolescência e na idade adulta jovem (ORTH et al, 2009; TAYLOR et al 1999).

A autoestima pode ter influência genética, estudos com gêmeos têm demonstrado que uma grande proporção dos recursos psicológicos é hereditária e as estimativas para a hereditariedade da autoestima, variam com uma frequência entre 29% a 73%(TAYLOR et al., 1999; BAKERMANS-KRANENBURG et al).

Os idosos tendem a estar mais vulnerável a baixa autoestima, seja por agravos na saúde, sentimento de inutilidade, e não serventia para a sociedade, portanto, a auto aceitação na velhice é fundamental, para que o indivíduo passe a gostar de si mesmo (VITORELI et al 2005). Meurer et al (2009), ao analisar os

aspectos da autoimagem e autoestima de idosos, verificaram que, os indivíduos os quais possuíam uma alta estima elevada, apresentavam uma percepção positiva na felicidade, na capacidade funcional, na aceitação da idade e no contato social.

Saphire et al., (2011), ao investigar a possível associação entre o OXTR e recursos psicológicos, constataram que os indivíduos homocigotos para o alelo G, apresentaram uma maior autoestima em comparação aos portadores do alelo A (AG/AA). Uma das explicações para tal afirmação é que autoestima, pode facilitar a ligação social, promovendo uma maior liberação de ocitocina, favorecendo mais contato entre as pessoas (ALESSANDRI et al, 2010; MOSING et al 2009). Mc Quaid et al (2015) ao avaliar a autoestima de um grupo de jovens estudantes, em resposta ao afastamento social imposto através de um jogo esportivo em equipe, observaram que, os indivíduos com genótipo AA, geralmente sentem que a sua presença é menos importante, afetando assim a autoestima e otimismo.

## **2.7 Depressão, fatores de risco cardiovascular e ocitocina**

Kannel em 1961 foi o primeiro a utilizar o termo “fator de risco” a partir do *Framingham Heart Study*, um estudo realizado em uma cidade nos Estados Unidos, composto por cerca de cinco mil pessoas, tanto do sexo masculino quanto feminino, com a finalidade de identificar os principais fatores de risco responsáveis para o desenvolvimento da doença coronariana (DAC), através da comparação de indivíduos acometidos por DAC, contrastando com pessoas saudáveis (LOTUFO, 2008).

A partir deste estudo foi considerado que idade, sexo, colesterol total, colesterol HDL, pressão arterial sistólica, *diabetes mellitus* e tabagismo, são determinantes para um indivíduo desenvolver clinicamente alguma doença cardiovascular (DCV), além destes, outros fatores também são considerados de risco para a DCV como a obesidade, sedentarismo, os quais podem ser evitados através da adesão a um estilo de vida saudável, como hábitos alimentares e prática regular de exercício físico (COLTRO et al, 2009).

A fisiopatologia dos transtornos de humor em pacientes com DCV, está associada a fatores genéticos, sociais e psicológicos, sendo assim a depressão

pode ser desencadeada pelo estresse psicológico originado pelo surgimento da doença cardíaca. Como também acarretar um impacto cardiovascular negativo, ou até mesmo uma predisposição genética comum pode aumentar o risco para a ocorrência de ambas as doenças (depressão e doença cardiovascular) (ALVES et al., 2009).

Inúmeros mecanismos fisiopatológicos podem estar subjacentes ao risco de doença cardiovascular em pacientes com depressão, entre eles o aumento da inflamação e da susceptibilidade à coagulação sanguínea, hiperatividade do sistema simpato-adrenomedular e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; (NEMEROFF & GOLDSCHMIDT 2012).

A hiperatividade simpato-adrenal pode contribuir para o desenvolvimento de doença coronariana mediante efeitos cardíacos, teciduais e plaquetários das catecolaminas. Desta maneira as alterações no sistema das plaquetas têm sido descritas na presença da alteração do humor devido a uma disfunção serotoninérgica, possivelmente mediada pela diminuição da regulação e/ou o aumento da sensibilidade dos receptores 5-HT1B e 5-HT2A. Evidências (ISHIDA et al., 1999) sugerem que estes receptores estão presentes em células musculares lisas das artérias coronárias humanas, além disto a serotonina promove a proliferação de células endoteliais, através do receptor 5-HT2A mediando assim a vasoconstrição (SCHIN et al).

Diversos fatores podem interagir e influenciar a associação entre DCV e depressão, tais como: disfunção endotelial, alterações hemodinâmicas e atividade inflamatória, ocasionada pelo aumento da secreção da interleucina 6, proteína C reativa, e fator de necrose tumoral, e a hiperatividade do eixo HPA com conseqüente liberação excessiva de cortisol; além disto a baixa adesão ao tratamento implicando na predisposição ao sedentarismo e obesidade (BIVANCO-LIMA et al, 2013).

A ocitocina ao ser liberada no SNC, exerce influência no controle do sistema cardiovascular, uma vez que os receptores ocitocinérgicos secretados periféricamente, estão associados, com a modulação hemodinâmica. Os receptores deste hormônio também são expressos em células da artéria aorta, e no músculo cardíaco, induzindo assim a liberação do peptídeo atrial natriurético, o qual tem como função o controle da pressão arterial (PA)

(JAPUNDŽIĆ-ŽIGON, 2013). Neste contexto, um estudo com modelos animais, no qual foi administrado ocitocina endovenosa, em um período de cinco dias consecutivos, mostrou ser eficiente na redução da PA (SARTAIN et al, 2008).

Adicionalmente, o polimorfismo do OXTR estaria associado aos mecanismos de estresse, como foi verificado em indivíduos de um estudo, portadores de duas cópias do alelo G, que apresentaram uma diminuição de PEP (*pre-ejections period*) o que representa uma maior resposta do sistema simpático na presença de eventos estressores. O aumento da atividade simpática gera vasoconstrição e uma maior ativação plaquetária (NORMAN et al, 2012), Chen et al., (2011), observou que os sujeitos homozigotos ao alelo G, apresentaram níveis mais baixos de cortisol em resposta a situações que provocaram transtornos emocionais, sugerindo que estes indivíduos estejam mais protegidos do risco cardiovascular.

A relação entre dislipidemia e depressão é controversa, uma vez que estudos demonstram indivíduos com alteração no humor apresentam disfunção no perfil lipídico, como foi evidenciado em um estudo longitudinal com uma população de idosos, onde a prevalência de sintomas depressivos foi de 20,3%, e esta sintomatologia foi significativamente associada com níveis elevados de colesterol total, triglicérides, e HDL baixo (LYANG et al., 2014); em outra pesquisa composta por uma coorte de holandeses, os que apresentavam indícios graves de depressão ou ansiedade mostraram uma redução subsequente nas concentrações de colesterol HDL e um aumento na obesidade abdominal ao longo do tempo (VAN REEDT et al., 2013).

### 2.7.1 Obesidade: associação com depressão e a ocitocina

A associação entre a obesidade e a depressão é explicada em parte, pelos mecanismos comportamentais como às divergências ao estilo de vida saudável, especificamente com mudanças no apetite (KONTTINEN et al., 2010). Em um estudo com uma amostra de idosos, com síndrome metabólica, revelou que os indivíduos com diagnóstico de depressão, apresentaram baixa adesão às orientações para evitar o consumo de doces e de açúcar foi significativamente menor em comparação aos sem os transtornos de humor (JACONDINO et al., 2016).

Este achado pode ser explicado pelo aumento do apetite e desejo por doces ou outros alimentos ricos em carboidratos, já que determinados hormônios peptídeos, como a dopamina, serotonina e ocitocina, são responsáveis pela regulação do humor e afeto, tendo sua ação concomitante como neurotransmissor, afetando diretamente a alimentação do indivíduo (KONTTINEN et al., 2010; RAHE et al., 2015).

Segundo a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (2009), a prevalência de depressão em obesos é de 25%, além disto, a obesidade pode aumentar em 55% a chance do surgimento do transtorno do humor, por outro lado, o indivíduo deprimido, poder ter o risco de tornar-se obeso em 58%, confirmando a interligação entre estas duas doenças.

Recentemente, a ocitocina tem despertado o interesse de pesquisadores, sobre o papel deste hormônio no metabolismo energético. Neste contexto, uma pesquisa com roedores, os quais apresentavam deficiência dos receptores da ocitocina, evidenciaram um maior depósito de gordura abdominal. (TAKAYANAGI et al., 2008). Uma das principais hipóteses para associação da ocitocina com o metabolismo basal, estaria relacionada com o aumento da lipólise e da termogênese, assim como ação sobre a insulina (BLEVINS et al, 2013; CAI & PURKAYASTHA, 2013).

Um dos mecanismos da ação da ocitocina na obesidade, é devido a sua relação com a oleoetanolamina (OEA) um ácido graxo, formado a partir de ácido oleico e fosfatidiletanolamina no cérebro e no intestino, exercendo funções no apetite, induzindo à saciedade e redução do ganho de peso corporal. Em um estudo experimental com ratos *Sprague-Dawley*, no qual foram alimentados com

dieta rica em gordura saturada (grupo 1), azeite extra virgem (grupo 2), e alimentação hipolipídica (grupo 3), os resultados mostraram que os roedores que tiveram a refeição a base de azeite, apresentaram um aumento de OEA, no plasma e maior expressão de RNAm de ocitocina no hipotálamo (SOSPEDRA ET AL, 2015).

Romano et al (2014) sugeriram que a oleoetanolamina poderia ter um efeito estimulador sobre a neurosecreção da ocitocina. Deblon et al (2011) também reforçam esse conceito, afirmando que, uma microinfusão de ocitocina, pode aumentar a produção deste ácido graxo. Recentemente, Ho et al (2014) descobriram que a administração sistêmica de um antagonista não peptídeo da ocitocina elevou o consumo de alimentos e o ganho de peso em ratos, sugerindo um importante desfecho deste hormônio no controle da ingestão alimentar e do peso corporal (QUIAN et al, 2014).

Um ensaio clínico envolvendo 31 mulheres saudáveis que receberam 24 unidades de ocitocina por via intranasal, enquanto eram expostas às imagens de alimentos saborosos, (os participantes foram instruídos a imaginar o consumo imediato ou a controlar cognitivamente a vontade de ingerir a comida), durante esta intervenção foi realizada ressonância magnética fármaco-funcional, e os resultados dos exames demonstraram, que a ocitocina reduziu especificamente o apetite, acompanhados por um aumento da atividade no giro frontal médio e superior do córtex pré-frontal, reforçando a tese, da participação da ocitocina na regulação cognitiva da fome. (STRIEPENS ET AL 2016).

### *2.7.2 Diabetes Mellitus: associação com depressão e a ocitocina*

Em um estudo que comparou um grupo de diabéticos *versus* outro composto por pessoas sem esta doença, evidenciaram a estreita relação entre depressão e diabetes mellitus (DM), uma vez que, o diagnóstico de DM tipo 2 mostrou-se associada a um aumento do risco 2,4 vezes para o surgimento deste transtorno do humor, em comparação com os indivíduos sem diabetes (FERREIRA et al, 2015).

Este resultado justifica-se pelo enfrentamento do diabético, com a modificação na rotina, devido, ao tratamento, estando mais vulnerável para

desenvolver os transtornos depressivos. Por outro lado, a depressão proporciona um impacto negativo na vida do indivíduo, tornando-o suscetível ao surgimento de doenças crônicas; outro fator que pode contribuir, para associação entre DM e depressão, seria pela utilização de alguns tipos de antidepressivos, os quais aumentam a concentração de noradrenalina, o que aumenta os níveis séricos de glicemia. Além disto, o aumento do cortisol, devido a desregulação do eixo HPA, no transtorno depressivo, eleva a concentração de glicemia. (DALZUCHIO et al, 2014).

Especula-se que a que a ocitocina participa da regulação da glicemia, pela oxidação da glicose, uma vez que seus receptores são expressos nas ilhotas de Langerhans, promovendo a secreção de glucagon e insulina, através de ativação dos neurônios colinérgicos que inervam as células  $\beta$  do pâncreas, de acordo com esta afirmação, uma pesquisa que avaliou o efeito da administração de 24 UI de ocitocina intranasal na glicemia de jejum em indivíduos saudáveis, demonstrou que a ocitocina atenuou a pico de glicose no plasma, e aumentou concentração de insulina e peptídeo C em resposta a elevação da glicemia, as análises revelaram que este neuropeptídeo no grupo de intervenção induziu uma acessão da atividade das células  $\beta$ , assim estes indivíduos apresentaram uma razão de chances duas vezes na capacidade de tolerância à glicose comparado com o placebo, indicando que a ocitocina desempenha uma função significativa na regulação do metabolismo glicêmico (KLEMENT et al., 2017).

### *2.7.3 Tabagismo e depressão*

A prevalência de tabagismo começa a declinar com o avanço da idade, permanecendo em torno de 22% para os homens, e 7% para as mulheres (INCA, 2014) além disto, o ato de fumar, representa um acelerador do envelhecimento, devido a presença de substâncias nocivas e radicais livres, representando um problema de saúde pública devido à sua relação com as altas taxas de mortalidade. Constituindo-se um dos principais fatores de risco para as DCVs e neoplasias, além de disfunções no aparelho respiratório (MARINHO et al 2010; PINTO et al 2010).

Todavia a probabilidade de abandono do tabagismo é reduzida em pessoas com transtornos depressivos, pois, a nicotina ajuda a manter a

homeostase interna, (MURPHY et al, 2003). A administração aguda de nicotina pode resultar na liberação de serotonina e dopamina (ROSECRANS,2003) enquanto que, o uso crônico de nicotina em roedores diminuiu a concentração e a biossíntese da serotonina um estudo pós-morte descobriu que, os fumantes apresentaram concentrações significativamente mais baixas deste hormônio regulador do humor (BENWELL et al, 1990), além disto após o início de um transtorno depressivo, o esgotamento da serotonina pelo tabagismo pode aumentar o risco de atos suicidas (MALONE et al, 2003).

Neste contexto, um estudo que avaliou a associação entre tabagismo e os transtornos cognitivos e mentais em 580 idosos atendidos pela estratégia saúde da família de Porto Alegre, encontrou que os indivíduos com maior dificuldade de cessação para parar de fumar, foram os diagnosticados com depressão ao longo da vida (RIBEIRO-JÚNIOR, 2016). Resultados semelhantes, observados por Pawlina et al, (2014) em 182 pacientes dos programas de cessação do tabagismo de Cuiabá, onde alta dependência de nicotina foi associada significativamente em indivíduos deprimidos, evidenciando a relação entre o uso de cigarros com as morbidades psiquiátricas (PAWLINA, et al 2014).

Em se tratando de alguma relação de causa/efeito entre o tabagismo com a concentração de ocitocina e o OXTR, não foram encontrados até o momento, através das buscas nas bases de dados científicas com os descritores apropriados, estudos com este teor.

#### *2.7.4 O sedentarismo: associação com depressão e ocitocina.*

A prática do exercício físico proporciona a redução da sintomatologia da depressão, aumento da capacidade funcional e alterações da atividade cortical em deprimidos, atuando na regulação da recaptção da serotonina, mais especificamente nos receptores 5HT. Além disto, antes e depois da realização da atividade física é liberado no organismo, beta endorfinas que causam uma sensação de bem-estar no indivíduo (DESLANDES et al, 2013, SCHUCH, et al 2011).

O exercício de força e aeróbicos contribuem para 50% de redução de sintomas depressivos. Minghelli (2013) et al., compararam a relação entre os

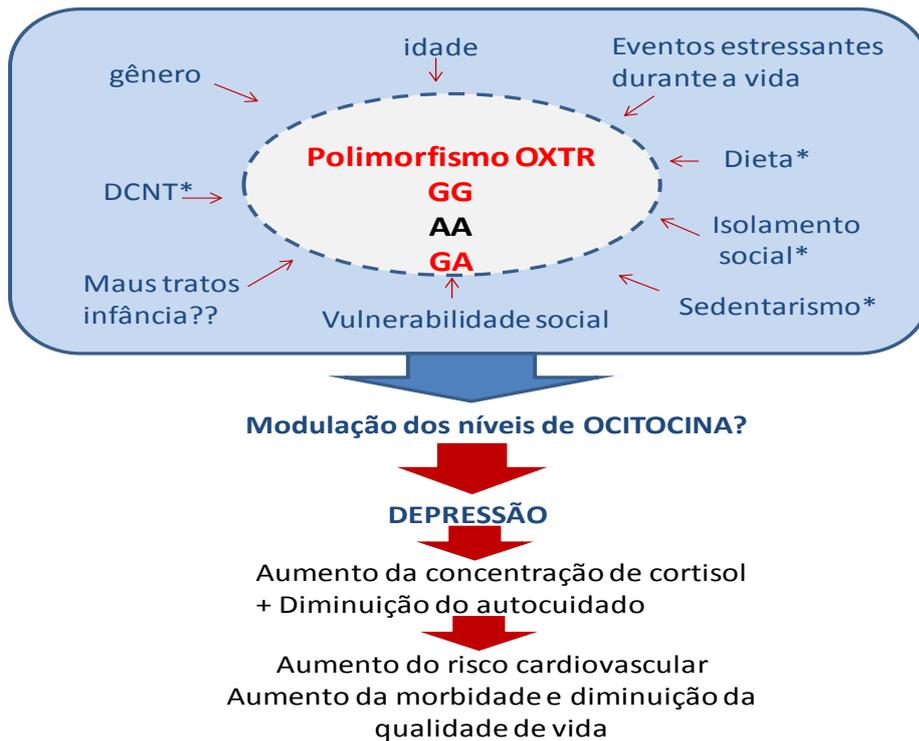
níveis de ansiedade e depressão entre idosos ativos e sedentários, os resultados mostraram que o grupo composto pelos indivíduos que não praticam atividade física apresentou maior probabilidade de desenvolver distúrbios do humor.

Um estudo experimental realizado com roedores ooforectomizadas, sendo dividido em dois grupos: um sedentário e outro que passou pela simulação da prática de exercício físico (natação), durante um mês, em ambos os grupos, a ocitocina e agonistas de receptores para o estrogênio, foram administrados via endovenosa. Os resultados da intervenção revelaram que quando acompanhada por exercício, a ocitocina inibiu a produção de citocinas pró-inflamatórias, além de reduzir a lesão do miocárdio por isquemia e perda de peso significativo, sugerindo que a administração deste hormônio em conjunto com estrógenos, constitui uma nova abordagem para proteção de eventos cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa (BULUT et al., 2016).

Chicharro et al. (2001), observou a concentração de ocitocina plasmática, em resposta ao exercício em ciclistas do sexo masculino, e comparou os resultados com homens sedentários, a intervenção consistiu, na prática, de bicicleta ergométrica, e as coletas de sangue ocorreram antes, durante e imediatamente após os testes. Os autores concluíram que, não houve diferenças significativas nas dosagens dos hormônios em ambos os grupos, sugerindo a necessidade de realização de mais estudos nesta temática. Além disto, a inexistência de pesquisas de associação entre o OXTR e o sedentarismo, não permite uma maior explanação.

Finalizando esta revisão de literatura, observaram-se as diversas funções essenciais da ocitocina, todavia os estudos de relação do polimorfismo do gene do receptor deste hormônio, com hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, diabetes *mellitus*, em seres humanos são escassos, não permitindo aprofundar os conhecimentos neste assunto.

A seguir na figura 3 sintetiza a hipótese do presente estudo sobre os possíveis mecanismos envolvidos no desencadeamento da depressão e risco cardiovascular em idosos.



**Figura 1. Interação de diversos fatores intrínsecos e extrínsecos sobre o polimorfismo OXTR, e que podem desencadear ou não depressão e doenças cardiovasculares.**  
**Fonte: As autoras (JACONDINO & GOTTLIEB, 2016)**

### 3 HIPÓTESE

#### H1:

- Existe associação do polimorfismo do gene do receptor da ocitocina rs (2254298) com depressão em idosos da atenção primária de Porto Alegre;
- Existe associação do polimorfismo do OXTR rs (2254298) e a concentração sérica da ocitocina com apoio social e autoestima;
- Idosos com depressão apresentam menor autoestima e apoio social, em relação ao grupo controle
- Idosos com depressão apresentam menor concentração de ocitocina e níveis séricos elevados de cortisol em comparação ao grupo controle;
- Existe associação do OXTR rs 2254298 com diagnóstico de hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade e dislipidemia;
- Existe correlação entre a concentração sérica de ocitocina e cortisol com as variáveis cardiovasculares e metabólicas;
- **H0:**
- Não existe associação entre o polimorfismo do gene do receptor da ocitocina rs (2254298) com depressão em idosos da atenção primária de Porto Alegre;
- Não existe associação do polimorfismo do gene do receptor da ocitocina rs (2254298) com apoio social e autoestima;
- Idosos com depressão não apresentam diferenças, mas médias da autoestima e apoio social;
- Idosos com depressão não apresentam diferenças na concentração de ocitocina e níveis séricos elevados de cortisol em comparação ao grupo controle;
- Não existe associação do polimorfismo do gene do receptor da ocitocina rs 2254298 com diagnóstico de hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade e dislipidemia;
- Não existe correlação entre a concentração sérica de ocitocina e cortisol com as variáveis cardiovasculares e metabólicas;

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo Geral**

- Verificar se existe associação do polimorfismo do gene do receptor da ocitocina rs (2254298) com depressão, apoio social, autoestima e fatores de risco cardiovascular em idosos da atenção primária de Porto Alegre.

### **4.2 Objetivos Específicos**

Em idosos atendidos pela atenção primária de Porto Alegre:

- Descrever as frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo do gene do receptor da ocitocina (rs 2254298);
- Descrever o perfil sócio demográfico, do apoio social e da autoestima, a média geral da concentração de ocitocina e as frequências dos fatores de risco cardiovascular;
- Verificar se existe associação do polimorfismo do gene do receptor da ocitocina com a raça, apoio social, autoestima e as concentrações séricas de ocitocina e cortisol;
- Verificar se existe associação entre a concentração sérica da ocitocina sérica com a depressão e as variáveis sócio demográficas;
- Verificar se existe associação da depressão com variáveis sócio demográficas, e apoio social, autoestima e concentração de cortisol;
- Verificar se existe associação do polimorfismo do gene do receptor da ocitocina (rs 2254298) com fatores de risco cardiovascular;
- Verificar se existe correlação entre a concentração sérica de ocitocina e cortisol com variáveis cardiovasculares e metabólicas;
- Verificar se existe associação entre o diagnóstico de depressão maior com fatores de risco cardiovasculares e metabólicos

## 5 MÉTODOS

### 5.1 Delineamento

A pesquisa caracterizou-se como um estudo transversal, descritivo, exploratório e analítico (FLECTHER, 2014; PIOVESAN & TEMPORINI, 1995).

### 5.2 População/Sujeitos do Estudo

A população da pesquisa foi composta por 177 idosos atendidos pela atenção primária de Porto Alegre, os quais fizeram parte do estudo intitulado *Impacto de fatores pré-morbidos na expressão clínica de idosos brasileiros com quadro inicial de declínio cognitivo: uma coorte de indivíduos com baixa escolaridade*.

Para o estudo não foi realizado cálculo de tamanho amostral, uma vez que a amostra se constituiu por conveniência, a qual se conceitua como uma técnica de amostragem não probabilística que procura obter um conjunto de elementos convenientes (FLECTHER, 2014). Isto é, os idosos participantes desta pesquisa, foram selecionados dependendo da disponibilidade, deles em comparecer a uma consulta médica agendada pelo enfermeiro, médico ou Agente Comunitário de Saúde da Unidade Básica a qual o idoso pertence. Estas consultas ocorreram no ambulatório de Psiquiatria e Geriatria do Hospital São Lucas da PUCRS (maiores detalhes em Logística).

A população foi dividida em dois grupos, sendo um, composto por idosos diagnosticados com depressão, por meio da aplicação da versão brasileira do *Mini International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I Plus) e outro grupo por controles sem diagnóstico da doença.

### 5.2.1 Critérios de inclusão para o grupo com depressão:

- Pessoas com idade igual ou superior a 60 anos;
- Ter diagnóstico de depressão estabelecido pelo auxílio da versão brasileira do *M.I.N.I plus*;
- Fazer parte do estudo *Impacto de fatores pré-morbidos na expressão clínica de idosos brasileiros com quadro inicial de declínio cognitivo: uma coorte de indivíduos com baixa escolaridade*;
- Aceitar participar do estudo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

### 5.2.2 Critérios de inclusão para o grupo controle:

- Pessoas com idade igual ou superior a 60 anos, que não tenha diagnóstico de depressão maior,
- Fazer parte do *Impacto de fatores pré-morbidos na expressão clínica de idosos brasileiros com quadro inicial de declínio cognitivo: uma coorte de indivíduos com baixa escolaridade*;
- Aceitar participar do estudo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

### 5.2.3 Critérios de exclusão para ambos os grupos:

- Idade inferior a 60 anos de idade;
- Idosos com déficit cognitivo avançado, demência, alteração na comunicação (como fala e dificuldade auditiva) que impossibilite a aplicação de instrumentos, a avaliação da função cognitiva foi realizada através da aplicação do exame cognitivo de *Addenbrooke* (anexo 07);
- Idosos com diagnóstico de outros transtornos psiquiátricos, como esquizofrenia e bipolaridade;
- Idosos em tratamento atual para algum tipo de neoplasia.

#### 5.2.4 Variáveis em investigação:

As seguintes variáveis serão investigadas:

- Demográficas: idade, escolaridade, renda, sexo, raça,
- Depressão;
- Genéticas: polimorfismo do gene receptor da ocitocina OXTR rs (2254298)
- Bioquímicas: triglicerídeos e glicemia pós-prandial, cortisol, ocitocina;
- Pressão arterial;
- Sedentarismo
- Variáveis Antropométricas (Índice de Massa Corporal, circunferência da cintura);
- Apoio Social;
- Autoestima

### 5.3 Logística do Estudo

A primeira fase do estudo constituiu de uma consulta, marcado pelos profissionais das Unidades Básicas de Saúde, ao detectarem alguma alteração no escore da escala de Depressão Geriátrica (GDS-15), no instrumento *Vellore* conforme treinamento. Além disto, os idosos que não apresentaram alteração, na pontuação por meio destes instrumentos, também eram agendados, para uma avaliação psiquiátrica, onde foi aplicado o Addenbrooke para verificar o estado cognitivo e o M.I.N.I, para o diagnóstico de depressão. Estes instrumentos foram aplicados por psiquiatras e geriatras treinados, no ambulatório de Geriatria do Hospital São Lucas da PUCRS, antes destas consultas os idosos eram informados sobre o propósito da pesquisa, e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Após os mesmos eram encaminhados ao Laboratório de Bioquímica e Genética Molecular (LABIGEM) do IGG, para coleta de sangue, as quais foram coletadas pela autora deste estudo, através de punção venosa periférica direta com seringa de 10ml e agulha 25x8mm, em fossa cubital, em condições assépticas, o material destinado para dosagem de ocitocina e cortisol foram

colocados em tubo contendo ativador de coágulo, após as amostras foram centrifugadas a 4000 rotações por minuto (RPM) durante 10 minutos, para posterior separação do soro, o qual ficou armazenado a -80°C para posterior mensuração de ocitocina e cortisol. Estas análises foram realizadas no LABIVÍTRUS- Laboratório de Análises e Pesquisas Clínicas de Porto Alegre R.S. Já as amostras destinadas para a genotipagem do polimorfismo do gene receptor da ocitocina, foram colocados em tubo contendo EDTA 0,1%, sendo coletado a camada e posterior lavagem dos leucócitos, após a centrifugação do sangue, para obtenção do pellet, os quais foram armazenados a -20°C, para subsequente extração.

Estes procedimentos ocorreram às 8 horas da manhã, com início em abril de 2015 e encerramento em julho de 2016, é importante enfatizar que os idosos foram orientados a não manter jejum de 12 horas.

A segunda fase do estudo consistiu na aplicação de instrumentos (escala de autoestima, apoio social, dados sócio demográficos e história de hipertensão, diabetes *mellitus*, e dislipidemia) verificação de pressão arterial, e concentração de glicemia e triglicerídeos capilar; estas coletas eram realizadas pela autora do estudo, juntamente com uma nutricionista, a qual realizou as medidas antropométricas, nas Unidades Básicas, com data e horário marcados entre a doutoranda e os idosos, mediante autorização pela enfermeira responsável por cada posto de saúde. Ao final da coleta, era entregue um pôster com dicas para melhor qualidade de vida, alimentação saudável e importância da prática de exercício físico, (Apêndice 04). Estas coletas tiveram início em junho de 2015 e término em setembro de 2016.

## **5.4 Instrumentos para coleta de dados**

### *5.4.1 Addenbrooke*

A avaliação da cognição foi realizada através do escore final do *Addenbrooke* (ACE-R), este instrumento foi desenvolvido por pesquisadores da Unidade de Neurologia Cognitiva da Universidade de Cambridge, Reino Unido no ano de 2000 e validado para o português por Carvalho (2009). O ACE-R é

considerado mais específico e sensível, possuindo uma pontuação máxima de 100, distribuídos da seguinte forma: orientação (10), atenção (8), memória (35), fluência verbal (14), linguagem (28), e habilidade visual-espacial (5), a pontuação relativa aos seis domínios, podem ser calculados separadamente, e soma de todos equivale ao escore final do indivíduo. Durante a validação deste instrumento, a autora verificou, que a nota de corte estipulada para a bateria completa do ACE-R foi de < 78 pontos, apresentando elevados graus de sensibilidade e especificidade (100% e 82,26%) respectivamente. Entretanto salienta-se que dados sócio demográficos, tais como idade e escolaridade influenciam no escore de cada bateria.

Como vantagens adicionais, ele permite a possibilidade de examinar mais itens cognitivos através da inclusão de tarefas de avaliação de funções executivas, de memória, e a inserção de algumas questões do Mini exame do Estado Mental, potencializando análises comparativas de evolução de desempenhos (ANEXO 6).

#### *5.4.2 Mini International Neuropsychiatric Interview 5.0.0 plus – Brazilian version (M.I.N.I Plus)*

O *Mini International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I) (ANEXO 05) é uma entrevista padronizada que explora os principais Transtornos Psiquiátricos do Eixo I do DSM-V e da CID-10, desenvolvido por pesquisadores do Hospital *Pitié-Salpêtrière* de Paris e da Universidade da Flórida, sendo validado para o português por Amorin (2000). Consiste em um questionário breve, levando em torno de 15-30 minutos compatível com os critérios do DSM-III e da CID-10, podendo ser utilizado por clínicos após um treinamento rápido de 1 a 3 horas. Estudos foram desenvolvidos, mostrando, que este instrumento apresenta índices de confiabilidade e de validade, além disto, as perguntas da entrevista são precisas, requerendo do entrevistado respostas dicotômicas “sim” ou “não”.

### 5.4.3 Escala de Apoio Social

Para a avaliação desta variável, foi utilizada a Escala de Apoio Social traduzida e validada por Griep (2003), este instrumento abrange as principais dimensões funcionais do suporte emocional, afetivos, bem como a sociabilidade do indivíduo, descritos na literatura, sendo composto por 19 itens. Griep (2003), ao desenvolver este questionário embasou-se pela escala de apoio social utilizada no *Medical Outcomes Study* (MOS), o qual abrangeu 2,987 adultos, usuários de serviços de saúde em Boston, Chicago e Los Angeles, nos Estados Unidos, os sujeitos do estudo, apresentavam uma ou mais das seguintes doenças crônicas: hipertensão, diabetes, doença coronariana ou depressão; a versão brasileira foi aplicada em uma coorte em 4030 funcionários de uma universidade do Rio de Janeiro. (GRIEP 2003). (ANEXO 03).

Esta escala apresenta propriedades psicométricas adequadas em sua versão original, composta por cinco dimensões funcionais as quais, são descritas a seguir. (GRIEP. 2003).

1. **Interação social:** refere-se a ter alguma companhia com quem se distrair e realizar coisas agradáveis.
2. **Apoio emocional:** está relacionada se a pessoa conta com alguém para demonstrar afeto, sentimentos de confiança empatia, carinho, amor, autoestima, escuta e interesse.
3. **Apoio afetivo:** refere-se às demonstrações físicas de afeto.
4. **Apoio de informação:** refere-se à informação que a pessoa pode usar para lidar com problemas, de aconselhamentos, sugestões e informações.
5. **Apoio instrumental ou material:** reflete a disponibilidade de serviços práticos.

Em cada pergunta o avaliado deverá responder com que frequência considera, disponível o apoio em caso de necessidade; as respostas encontram-se em formato de *Likert*: nunca, raramente, às vezes, quase sempre ou sempre.

Para o cálculo dos escores, em cada uma das cinco dimensões de apoio social são atribuídos pontos a cada opção de resposta, que variaram entre 1 (nunca=sem nenhum suporte) e 5 (sempre= máximo suporte).

Os escores obtidos pela soma dos pontos totalizados pelas perguntas de cada uma das dimensões, foram divididos pelo escore máximo possível na mesma dimensão. O resultado da razão (total de pontos obtidos/pontuação máxima da dimensão) foi multiplicado por 100.

#### *5.4.4 Escala de Autoestima*

Esta variável foi obtida através de um instrumento (ANEXO 4), desenvolvido por Rosenberg (1965), (Escala de Autoestima Rosenberg, EAR) originalmente foi desenvolvida para aplicação em adolescentes, sendo traduzida para 28 idiomas, trata-se de uma escala de 4 pontos do tipo Likert, contendo 10 itens destinados à avaliação da autoestima unidimensional, constituindo-se de um total de 10 afirmativas, sendo 5 utilizadas para a avaliação de sentimento positivo do indivíduo sobre si mesmo, e o restante sobre sentimento negativo. O escore é calculado somando-se as pontuações obtidas por meio da avaliação das 10 frases, totalizando um valor único para a EAR. O intervalo possível dessa escala varia de 10 (10 itens multiplicados por valor 1) a 40 (10 itens multiplicados por valor 4).

A classificação da autoestima é definida pela seguinte escala: autoestima alta= escore maior que 30 pontos; Média/satisfatória = escore entre 20 e 30 pontos e baixa/insatisfatória= escore menor que 20 pontos.

### **5.5 Biomarcadores e Variáveis Genéticas:**

#### *5.5.1 Extração de DNA*

O DNA nuclear foi obtido a partir de leucócitos sedimentados por centrifugação do sangue total, sendo extraído através do reagente da marca <sup>®</sup>Brazol conforme protocolo do mesmo, após o material foi armazenado a -20°C para posterior genotipagem.

### 5.5.2 Genotipagem do Polimorfismo do Gene Receptor da Ocitocina:

A genotipagem do Polimorfismo do Gene do Receptor da Ocitocina foi realizada pelo método de *Polymerase Chain Reaction and Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP)*, (GRODZICKER ET AL 1974; REGITANO, 2001) as reações de PCR foram realizadas num volume final de 50µl, sendo constituído por:

- 3,0µl de DNA,
- 32,2µl de água,
- 1,5µl de MgCl<sub>2</sub>,
- 5,0 µl de tampão,
- 2,0 µL DNTP,
- 2,0µl primer 1
- 2,0µl primer 2,
- 2,0µl DMSO,
- 0,3 µl de TAQpolimerase,

As etapas da PCR constituíram de 36 ciclos durante 3 horas; após realizou-se eletroforese destas amostras, com o produto amplificado com os iniciadores 5'-TGA AAG CAG AGG TTG TGT GGA CAG G-3' e 5' AAC GCC CAC CCC AGT TTC TTC-3; contendo 10 e 100pb e visualizado com brometo de etídio. Por fim, a genotipagem foi realizada por RLTF onde a amostra amplificada foi digerida com 1,0 µl da enzima de restrição ®BsrI (*New England Biolabs*) mais 2µL de água de milique, 20 µl do produto da PCR, 2,0µl de tampão da enzima, sendo volume final, constituído de 25µl, os fragmentos digeridos foram visualizados por eletroforese em gel de agarose a 4% corados com brometo de etídio a 100 V durante 60 minutos. Tais procedimentos, ocorreram no LABIGEM e tiveram início em outubro de 2015 e término em setembro de 2016. Com o propósito em verificar o equilíbrio das frequências alélicas e genotípicas foi aplicada a equação de *Hardy-Weinberg*.

O tamanho dos fragmentos correspondentes aos genótipos do polimorfismo do gene receptor da ocitocina rs2254298 são: GG=164,101,34,8. AA=164,136,8 e AG=164,136,101,34,8

### 5.5.3 Cortisol e Ocitocina

As dosagens dos hormônios foram realizadas através do soro, o qual ficou armazenado em freezer -80°C, para posterior análise os quais foram quantificados por método imunoenzimático ELISA *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, utilizando kits comerciais, IBL-international-TECAN-Hamburg-Germany seguindo o protocolo do fabricante. Estas dosagens foram realizadas no Labvitrus, um laboratório particular de Porto Alegre; os valores de referência dentro do limite normal da ocitocina é entre 1,5 e 250 pg/mL, e do cortisol entre 7-23 ug/dL no período compreendido entre 7 e 9 horas da manhã.

## 5.6 Fatores de risco cardiovascular

5.6.1 Hipertensão arterial: O diagnóstico de hipertensão arterial (HAS), foi realizado pelo questionamento aos idosos pela história de HAS, conferido por meio da receita médica, através da utilização de medicamentos anti-hipertensivos das seguintes classes: betabloqueadores, diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II e com antagonistas dos canais de cálcio, conforme as recomendações para o tratamento medicamentoso das Diretrizes de Hipertensão Arterial (2010).

### **Aferição da pressão arterial**

Os níveis pressóricos foram obtidos através de um esfigmomanômetro aneróide devidamente calibrado com auxílio de um estetoscópio, o procedimento com o paciente na posição sentada com as pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso recostado na cadeira e relaxado, e o braço devendo estar na altura do coração, livre de roupas apoiado e com a palma da mão voltada para cima e o cotovelo ligeiramente fletido. Foi conferido se o idoso não estava com a bexiga cheia, e isento de prática de alguma atividade física, ingestão de cafeína bebidas alcoólicas, e certos alimentos, por pelo menos 30 minutos antes do exame, conforme recomendação da Diretriz de Hipertensão Arterial, o ponto de

corde da PA sistólica foi de  $\geq 140$  mmHg e a PA diastólica  $\geq 100$ mmHg. (VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO,2010)

5.6.2 Diabetes Mellitus: O diagnóstico foi realizado através do histórico desta doença, confirmado pela utilização de medicamentos hipoglicemiantes, sendo conferido pela receita médica, as seguintes classes de medicamentos: *Sulfoniluréias, Metiglinidas, Biguanidas, Glitazonas* e Insulina subcutânea. (DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES,2016).

**Glicemia pós-prandial:**

A dosagem deste exame foi efetuada entre 1 a 4 h após o início da ingesta alimentar) tendo como objetivo a avaliação de picos hiperglicêmicos pós-prandiais. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016). Normalmente, os dispositivos de quantificação da glicemia pós-prandial utilizam o sangue capilar como amostra, que é semelhante ao arterial, entretanto, pode ser diferente do material proveniente das veias, tendo em vista a relação com o consumo de alimentos. (CORDOVA, 2009). Para o presente estudo, a monitorização foi realizada com o glicosímetro de marca ® Contour ST, através da punção capilar na polpa digital (CONSELHO REGIONAL D ENFERMAGEM, 2010).

5.6.3 Dislipidemia: O diagnóstico foi realizado pelo questionamento aos idosos de história de dislipidemia, e o tratamento farmacológico para tal, sendo conferido através de receita médica, sobre a utilização das seguintes classes de medicamentos: estatinas, resinas, ezetimiba, niacina, fibratos, e ácido graxos ômega 3, conforme a Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose, (2013).

**Lipemia pós-prandial:**

A concentração sérica de triglicerídeos aumenta gradualmente após uma refeição, atingindo um pico de 3 a 4 horas após o consumo de alimentos, em seguida, regressa lentamente ao após 8 horas da ingesta alimentar, (MASUDA et al, 2009) considerando o período que um indivíduo permanece ausente de alimentação em 24 horas é curto, o perfil lipídico não-resistente pode ser mais útil do que o jejum para mensuração dos lipídeos para estratificação de risco cardiovascular. (TANAKA, ANO). Este exame foi obtido através da punção

capilar na polpa digital, com fitas específicas através do aparelho <sup>®</sup>Accutrente plus, sendo realizado após a ingestão alimentar em torno de 3 a 4 horas, atentando sempre para fatores ambientais como calor ou frio (temperatura igual ou acima de 30°C, ou igual e abaixo a 5°C, o qual poderá interferir no resultado da leitura do teste, conforme orientação do fabricante).

5.5.4 Obesidade: A obesidade foi classificada através das medidas antropométricas como índice de massa corporal e circunferência abdominal (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE 2010) sendo os pontos de corte de Lipschitz (1994), para magreza e sobrepeso, respectivamente, IMC abaixo de 22kg/m<sup>2</sup> e acima de 27kg/m<sup>2</sup>.

#### Antropometria

- a) **Peso:** Foi utilizada uma balança de bioimpedância tetrapolar de marca <sup>®</sup>Onrom, com os idosos em pé, e descalços com 4 horas de jejum, sendo contra-indicado a utilização em portadores de marca-passo, ou outro dispositivo médico implantado, ao final do exame, este instrumento detecta automaticamente o IMC.
- b) **Circunferência abdominal (CA):** Foi aferida com fita métrica inelástica no ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca com o indivíduo em pé, por ser o índice antropométrico mais representativo da gordura intra-abdominal, sendo os seguintes pontos de corte, homem ≥ ou igual a 102 cm e mulher ≥ ou igual a 88 cm (DIRETRIZES DE SÍNDROME METABÓLICA. 2005).

5.6.5 Sedentarismo: Foi aplicado um questionário desenvolvido pelas autoras do estudo com a finalidade em investigar os hábitos relacionados à frequência, e a modalidade de exercício físico praticado pelos idosos. (Apêndice 2).

5.6.6 Tabagismo: Os idosos responderam eram questionados sobre o hábito de fumar, sendo classificados como tabagistas os que eram fumantes no momento do estudo; e não tabagistas, aqueles que nunca haviam fumado ou utilizaram menos de 100 cigarros durante a vida.

## **5.7 Análise Estatística**

O banco de dados foi estruturado em planilha Excel, em digitação única, e as análises estatísticas foram realizadas através do Software *Statistical Package for the Social Sciences* SPSS versão 17.0. Na fase descritiva, as variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram analisadas por média e desvio padrão e as assimétricas por mediana e amplitude interquartil. A fórmula de *Hardy-Weinberg* foi realizada para análise do equilíbrio da frequência genotípica ( $p^2 + 2pq + q^2$ ) e da frequência alélica ( $p+q=1$ ). As frequências dos genótipos esperadas e observadas foram calculadas e comparadas através do teste Qui-quadrado.

Antes dos testes estatísticos, foi verificada a normalidade das variáveis através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Para as variáveis que se apresentaram dentro da normalidade, foi utilizado teste T Student para variáveis contínuas, independentes e univariadas, e análise de variância anova para comparar mais de duas variáveis categóricas e contínuas. Para o cálculo das variáveis não paramétricas foi utilizado o teste de kruskall Wallis e de Mann Whitney.

O teste Qui-quadrado foi utilizado para aferir as variáveis categóricas e a correlação de Pearson para comparar duas variáveis numéricas, finalmente para foi empregado a regressão de Poisson para os cálculos inferenciais de modelos lineares generalizados ajustados. Foram considerados valores significativos os que apresentaram o p valor  $\leq 0,05$ .

## **5.8 Redação e estruturação da tese**

As normas da Associação Brasileira de Normas e Técnicas (ABNT) serviram de modelo para a estruturação, redação e referências (BIBLIOTECA PUCRS).

Adicionalmente, no decurso do doutorado, foi publicado um artigo Associação dos Polimorfismos rs 53576 e rs 2254298 do gene do receptor da ocitocina com depressão: uma revisão sistemática (Qualis B2 na área interdisciplinar da CAPES), e mais dois capítulos de livro intitulados “*OXYTOCIN AND CHRONIC NONCOMMUNICABLE DISEASES: on overview about on receptor gene (OXTR) polymorphisms and thrifty phenotype hypothesis*”

e *Association among the Aging Process, Obesity, Sexual and Feeding Behavior and Oxytocin Levels: An Interface with Cortisol*. (APÊNDICE 05)

Além disto, foi submetido para a publicação o manuscrito elaborado com os resultados parciais da tese- *Association of serum oxytocin levels and oxytocin receptor gene polymorphism (rs 2234298), with cardiovascular and metabolic factors in elderly individuals in southern Brazil* para o Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia qualis interdisciplinar B1. (APENDICE 6)

## **5.9 Procedimentos Éticos**

O estudo teve início, após apreciação e aprovação da Comissão Científica do IGG (ANEXO 1), e do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS, e do CONEP (Conselho Nacional de Ética em Pesquisa) (Número do Parecer: 948.938), (ANEXO 2) os questionários ficarão armazenados no por um período mínimo de cinco anos. Os pesquisadores seguiram as recomendações da Resolução 466 do Conselho Nacional e do Ministério da Saúde, que assegura aos sujeitos da pesquisa o sigilo e o anonimato, o direito de desistir em qualquer momento do trabalho e o livre acesso aos dados coletados. Todos os participantes do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. (APÊNDICE 1).

## 6 RESULTADOS

A amostra total do estudo constitui-se por 177 idosos, para tanto, a fim de facilitar a compreensão das interpretações dos resultados obtidos através da análise estatística, os desfechos serão expostos, por temas como será demonstrado a seguir:

### 6.1 Perfil sócio demográfico, e característica geral dos idosos atendidos pela atenção básica de Porto Alegre, R.S.

Na **tabela 1** são apresentadas as características gerais dos idosos do estudo, onde se observou que a maior parte foi composta por mulheres 129 (72,9%), com média de idade  $72,6 \pm 6,9$  anos, e por isso a faixa etária prevalente foi entre 70-79 anos (42,4%). Em relação ao estado civil os casados 63 (35,6%) e os viúvos 60 (34,0%) foram os mais frequentes; por se tratar de uma amostra que vivem em uma comunidade com menor poder aquisitivo, a renda com maior predomínio foi até um salário mínimo 68 (38,9%), assim como a escolaridade, a maior parte possui o ensino fundamental incompleto 94 (53,1%).

A distribuição alélica do polimorfismo OXTR rs2254298 foram as seguintes: o alelo G apresentou uma frequência de 0,65 e o alelo A de 0,35; sobre a proporção genotípica, 62 idosos (44,3%) são portadores do genótipo GG, 58 (41,4%) AG, e 20 (14,3%) são homozigotos para o alelo A (AA), respectivamente. Essas frequências estão em equilíbrio de *Hardy-Weinberg* ( $\chi^2=1,12$ ;  $p=0,29$ ).

No que diz respeito á depressão, 66 (37,3%) idosos foram diagnosticados com este transtorno de humor, e 56 (32,8%), apresentaram episódio depressivo passado. Sobre a utilização de antidepressivos, no momento da entrevista a maioria não fazia uso de medicações para o humor deprimido 117 (67,2%).

A média da autoestima dos idosos foi  $30,5 \pm 4,8$ ; considerada satisfatória, média total da escala de apoio social foi  $78,4 \pm 19,7$ , sendo o domínio afetivo  $82,9 \pm 25,1$  e o material  $83,0 \pm 22,0$ , os com maior escore dentro desta escala.

**TABELA 1: Distribuição das frequências sócio demográficas, genotípicas, do diagnóstico de depressão atual e passado, e das médias da escala de autoestima e apoio social dos idosos atendidos pela atenção primária de Porto Alegre, 2017.**

Variáveis Categóricas	N %	Variáveis Categóricas	N %
<b>Sexo</b>		<b>Raça</b>	
Feminino	129 (72,9)	Pardo	11 (6,7)
Masculino	48 (47,1)	Amarelo	01 (0,7)
<b>Estado civil</b>		<b>Genótipos OXTR 2254298</b>	
Casado	63 (35,6)	GG	62 (44,3)
Viúvo	60 (34,0)	AG	58 (41,4)
Solteiro	19 (10,7)	AA	20 (14,3)
Divorciado	14 (7,9)	<b>Depressão (Atual)</b>	
Companheiro	08 (4,5)	Sim	66 (37,3)
<b>Escolaridade</b>		Não	111 (62,7)
Fundamental* incompleto	94 (53,1)	<b>Depressão (passado)</b>	
Fundamental Completo	16 (9,0)	Sim	56 (32,8)
Médio Completo	30 (16,9)	Não	117(67,2)
Médio Incompleto	04 (2,26)	<b>Antidepressivos</b>	
Analfabeto	24 (1,11)	Sim	63 (35,8)
<b>Renda</b>		Não	113 (64,2)
Até 4 salários mínimos <sup>ε</sup>	06 (3,4)	<b>Variáveis contínuas</b>	<b>MÉDIA±DV</b>
Até 3 salários mínimos	22 (12,6)	<b>Escala de Autoestima</b>	30,5±4,8
Até 2 salários mínimos	52 (29,7)	<b>Escala de apoio social</b>	78,4±19,7
Até 1 salário mínimo	68 (38,9)	Domínio de interação social	76,1±29,8
Sem renda própria	10 (5,7)	Domínio Afetivo	82,9±25,1
<b>RAÇA</b>		Domínio Emocional	71,4±30,1
Branco	121 (74,2)	Domínio de Informação	77,8±29,3
Negro	30 (18,4)	Domínio Material	83,0±22,0

NOTA: <sup>ε</sup>salário mínimo: correspondente a R\$ 880 reais, \*Ensino fundamental corresponde a 8 anos de estudo e ensino médio corresponde a todos os anos de escola

Na **tabela 2** encontram-se as distribuições das frequências dos fatores de risco cardiovasculares, onde 140 (84,8%) dos idosos eram sedentários, 114 (69,1%) hipertensos e 91 (55,5%) dislipidêmicos. As médias de pressão arterial sistólica e diastólica foram de  $127\pm 20,0$ mmhg e  $75,4\pm 11,4$ mmhg respectivamente. A média da glicemia foi  $118\pm 50,7$  mg/dL, já a média dos triglicerídeos pós-prandial foi de  $297,8\pm 173,4$ mg/dL, e mediana 262,5 com amplo intervalo, com os resultados permanecendo entre 60-576 mg/dL.

No que concerne às medidas antropométricas, a média geral da circunferência da cintura foi de  $94,6\pm 14,0$  cm, em relação ao estado nutricional, os idosos encontram-se em sobrepeso com o índice de massa corporal de  $28,3\pm 17$ , pelo critério de Lipschitz. Os hormônios avaliados nesta população foram o cortisol com média de  $15,0\pm 5,2$  ug/dL estando dentro do limite da normalidade, e a ocitocina na qual a média da concentração foi de  $51,1\pm 81,7$  pg/mL, e a mediana 19,1 com intervalo entre (-5,9 e 396 µg/ml). Como a ocitocina é uma variável assimétrica, com desvio padrão (DV) elevado, esta foi transformada em logaritmo para poder realizar os testes paramétricos como teste

t e ANOVA, permanecendo então a média e DV deste hormônio de  $3,0\pm 1,4$ , estes resultados estão expressos na **TABELA 2**.

**TABELA 2: Distribuição das frequências dos fatores de risco cardiovascular, antropometria e médias da concentração sérica de ocitocina e cortisol em idosos atendidos pela atenção primária de Porto Alegre, 2017.**

<b>Fatores de risco cardiovasculares</b>	<b>N (%)</b>
Hipertensão arterial	114 (69,1)
Diabetes Mellitus	54 (32,7)
Dislipidemia	91 (55,5)
Sedentarismo	140 (84,8)
Obesidade (sobrepeso)	64 (36,2)
Obesidade central	74 (55,6)
Tabagismo	11 (6,7)
<b>Variáveis cardiovasculares e metabólicas</b>	<b>Média±Desvio padrão</b>
Pressão arterial sistólica (mmHg)	127±20,0
Pressão arterial diastólica (mmHg)	75,4±11,4
Glicemia pós-prandial (mg/dL)	118,1±50,7
Triglicerídeos pós-prandial (mg/dl)	297,8±173,4
<b>Medidas Antropométricas</b>	
<b>Circunferência da cintura (cm)</b>	94,6±14,0
Homens	97,5±13,0
Mulheres	93,7±14,2
<b>Índice de Massa Corporal (kg-m<sup>2</sup>)</b>	28,2±6,0
Homens	26,9±5,4
Mulheres	28,5±6,1
<b>Hormônios</b>	
Cortisol (ug/dL)	15,0±5,2
Ocitocina (pg/mL)	51,1±81,7
Log*Ocitocina	3,0±1,4

NOTA: \*Log=logaritmo

## **6.2 Polimorfismo do gene receptor da ocitocina rs 2254298: associação com dados demográficos, depressão, apoio social, autoestima.**

A **tabela 3** mostra os dados referentes a associação dos genótipos do polimorfismo do gene do receptor da ocitocina rs 2254298 com raça, depressão, episódio atual e passado, autoestima, domínios da escala de apoio social, onde não foram observadas diferenças estatisticamente significativas.

**TABELA 3: Associação do OXTR rs 2254298 com raça, diagnóstico de depressão atual e passado, autoestima e apoio social em idosos em idosos atendidos pela atenção primária de Porto Alegre, 2017.**

Variáveis categóricas	Genótipos OXTR rs 2254298			P
	GG n (%)	AG n (%)	AA n (%)	
<b>Raça</b>				0,781 <sup>#</sup>
Branco	43(46,7)	35(38,1)	14(15,2)	
Negro	09(36,0)	12(48,0)	04(16,0)	
Pardo	03(33,3)	05(55,6)	01(11,1)	
Asiático	0	01(100)	0	
<b>Depressão atual</b>				0,684 <sup>*</sup>
Sim	25(49,0)	19(37,3)	07(13,7)	
Não	37(41,6)	39(43,8)	13(14,6)	
<b>Depressão passada</b>				0,852 <sup>*</sup>
Sim	23(46,9)	19(38,8)	07(14,3)	
Não	38 (42,2)	39 (43,3)	13 (14,5)	
<b>Variáveis Contínuas</b>		<b>Média ± Desvio padrão</b>		<b>P<sup>**</sup></b>
<b>Escala de Autoestima</b>	30,3±4,3	31,1±5,0	30,7±6,0	0,768
<b>Escala de Apoio Social</b>	81,5±18,6	79,6±20,2	72,1±19,6	0,222
Domínio Interação Social	78,4±29,9	79,5±27,7	74,7±28,2	0,840
Domínio Afetivo	86,5±23,2	86,8±22,5	75,0±26,5	0,160
Domínio Emocional	72,9±34,0	73,0±29,7	63,3±31,4	0,512
Domínio de Informação	83,8±27,3	74,2±31,6	63,6±35,1	0,052
Domínio Material	81,0±24,1	81,8±21,8	84,3±21,6	0,876

NOTA: <sup>#</sup> P valor calculado pelo teste qui-quadrado de Pearson, <sup>\*</sup> P valor calculado pelo teste exato de Fisher <sup>\*</sup>

### 6.3 Ocitocina: associação com dados sócios demográficos: autoestima, apoio social, cortisol, e dados sócio demográficos.

São apresentados **tabela 4**, os resultados da correlação entre as médias da escala de autoestima, apoio social e cortisol com os níveis séricos da ocitocina onde não constatamos diferenças estatisticamente significativas.

**TABELA 4: Correlação de Pearson entre a concentração de ocitocina sérica com a escala de autoestima, apoio social e cortisol, em idosos atendidos pela atenção primária de Porto Alegre, 2017.**

Variáveis	Ocitocina (pg/mL)	
	r	P
<b>Escala de Autoestima</b>	0,087	0,351
<b>Apoio Social</b>		
Domínio de Interação Social	0,116	0,191
Domínio Afetivo	-0,014	0,871
Domínio Emocional	-0,058	0,515
Domínio de Informação	0,001	0,994
Domínio Material	0,100	0,259
<b>Cortisol (ug/dL)</b>	-0,089	0,297

NOTA: P valor calculado pela correlação de Pearson

Na **tabela 5** são apresentados os dados referentes a associação da concentração sérica da ocitocina, com as variáveis sócio demográficas, e os genótipos do OXTR rs 2254298, não sendo verificadas diferenças estatísticas significativas.

**TABELA 5: Associação entre a concentração de ocitocina sérica com variáveis sócio demográficas e o polimorfismo do seu gene receptor OXTR rs 2254298 em idosos atendidos pela atenção primária de Porto Alegre, 2017.**

Variáveis sócias demográficas	Ocitocina (pg/mL)	P**
	Média ± Desvio padrão	
<b>Sexo</b>		0,144
Feminino	3,0±1,4	
Masculino	3,3±1,4	
<b>Faixa Etária (anos)</b>		0,379*
60-69	2,9±1,4	
70-79	3,0±1,4	
80-89	3,1±1,4	
<b>Estado civil</b>		0,379***
Casado	3,1±1,4	
Viúvo	2,8±1,3	
Divorciado	3,5±1,4	
Solteiro	2,8±1,3	
Companheiro	2,2±2,1	
<b>Genótipos do OXTR rs 2244298</b>		0,956***
GG	3,0±1,3	
AG	2,9±1,5	
AA	2,9±1,3	

NOTA: \*\*P valor calculado pelo Teste t. \*\*\*P valor calculado pela análise de variância ANOVA ONE AWAY

#### 6.4 Depressão: associação com apoio social, autoestima, ocitocina e cortisol

Em se tratando da relação das variáveis sócio demográficas com a depressão, na **tabela 6**, observamos resultados significativos entre os idosos com transtorno de humor e escolaridade. Isto é, os que possuem menores anos de estudo, como o fundamental incompleto e os que não saber ler, são os que apresentaram maiores frequências de depressão (**p=0,04**). No que diz respeito à escala de apoio social, os idosos deprimidos apresentaram menores médias no domínio de interação social (**p=<0,001**) e afetivo (**p=0,001**) em comparação aos sem a doença; assim como, os portadores de depressão possuem, menor autoestima (**p<0,001**). Já em relação às médias das dosagens do cortisol e ocitocina, não verificamos diferença estatística significativa com o episódio depressivo atual.

**TABELA 6: Associação entre o diagnóstico de depressão maior com médias, da escala de autoestima, apoio social, concentração sérica de ocitocina e cortisol em idosos atendidos pela atenção primária de Porto Alegre, (2017).**

Variáveis sócias demográficas	Depressão		P
	SIM n (%)	NÃO n (%)	
<b>Sexo</b>			0,202 <sup>#</sup>
Masculino	15 (31,3)	33 (68,7)	
Feminino	51 (39,5)	78 (60,5)	
<b>Estado civil</b>			0,795 <sup>*</sup>
Casado	23 (37,7)	38 (62,3)	
Viúvo	21 (36,2)	37 (63,8)	
Divorciado	03 (21,4)	11 (78,6)	
Solteiro	08 (42,1)	11 (57,9)	
Companheiro	03 (37,5)	05 (62,5)	
<b>Renda</b>			0,417 <sup>*</sup>
Até 04 salários mínimos	02 (33,3)	04 (66,7)	
Até 03 salários mínimos	06 (27,3)	16 (72,7)	
Até 02 salários mínimos	16 (30,8)	36 (69,2)	
Até 01 salário mínimo	29 (42,6)	39 (57,4)	
Sem renda própria	06 (60,0)	04 (40,0)	
<b>Escolaridade</b>			<b>0,044<sup>*</sup></b>
Fundamental* incompleto	30 (31,9)	64 (68,1)	
Fundamental Completo	06 (37,5)	10 (62,5)	
Médio Completo	11 (36,7)	19 (63,3)	
Médio Incompleto	03 (75,0)	01 (25,0)	
Analfabeto	15 (62,5)	09(37,5)	
<b>Escala de Apoio Social</b>	<b>Média ± desvio Padrão</b>		<b>P**</b>
Domínio de Interação Social	63,6±31,5	83,1±26,4	<b>&lt;0,001</b>
Domínio Afetivo	72,3±30,8	88,7±19,1	<b>0,001</b>
Domínio Emocional	70,0±31,6	72,2±30,4	0,692
Domínio de Informação	75,3±31,2	79,2±28,3	0,450
Domínio Material	80,5±21,9	84,4±22,0	0,309
<b>Escala de Autoestima</b>	28,2±4,6	31,9±4,3	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ocitocina pg/mL</b>	3,0±1,3	3,0±1,5	0,760
<b>Cortisol ug/dL</b>	14,9±4,3	15,4±5,1	0,541

NOTA: P<sup>#</sup> valor calculado pelo Teste exato de Fisher \*P valor calculado pelo teste qui-quadrado de Pearson \*\* P valor calculado teste T Student

Para finalizar esta primeira parte das análises estatísticas, foi realizada uma regressão de Poisson, para ajustes de confusão, com a média da autoestima, domínio de interação social e afetivo, sexo, genótipos do OXTR rs 2254298, idade, escolaridade e ocitocina como fator de risco para a depressão nos idosos deste estudo. Essa análise sugere que somente a interação social e a autoestima mantiveram-se associadas como desfecho para o episódio depressivo na amostra do estudo, estes resultados encontram-se na **tabela 7**.

**Tabela 7: Análise de regressão de Poisson utilizando como co-variáveis a autoestima, interação social, domínio afetivo, sexo, idade, e ocitocina, como desfecho para depressão em idosos atendidos pela atenção básica de Porto Alegre, R.S.**

Variáveis	Depressão		P
	RP	OR	
<b>Sexo</b>			
Masculino	1,252	0,560-2,801	0,584
Feminino	1	-	-
<b>Genótipos OXTR 2254298</b>			
GG	1,522	0,691-3,353	0,297
AG	0,817	0,328-2,037	0,665
AA	1	-	-
<b>Escala de Apoio Social</b>			
Domínio Interação social	1,000	0,980-0,999	<b>0,037</b>
Domínio afetivo	0,997	0,988-1,006	0,508
<b>Autoestima</b>	1,000	0,886-0,994	<b>0,031</b>
<b>Escolaridade</b>	1,102	0,925-1,312	0,277
<b>Idade</b>	1,009	0,968-1,051	0,685
<b>Ocitocina (ug/dL)</b>	1,066	0,855-1,330	0,567

NOTA: RP= razão de prevalência, IC= intervalo de confiança

### **6.5 Fatores de risco cardiovascular: associação com polimorfismo do gene receptor da ocitocina rs 2254298, depressão, cortisol e ocitocina sérica**

Sobre a hipótese em haver alguma relação entre os genótipos do OXTR rs 2254298 e os fatores de risco cardiovascular não constatamos alguma associação significativa, corroborando com as medidas de pressão arterial, glicose e triglicerídeos pós-prandial, estes resultados encontram-se na **TABELA 08**.

Devido a assimetria apresentada pelas médias dos triglicerídeos pós-prandial a fim de obter a associação do OXTR com este marcador lipídico, foi realizado Teste H de Kruskal-Wallis, não sendo verificado diferenças estatísticas entres as medianas, ( $p=0,582$ ).

**TABELA 8: Associação entre os genótipos do polimorfismo do gene receptor da ocitocina rs 2254298 com os fatores de risco cardiovascular e medidas antropométricas, em idosos atendidos pela atenção primária de Porto Alegre, 2017.**

Genótipos OXTR rs 2254298									
Fatores de risco	GG n (%)	AA n (%)	AG n (%)	P <sup>#</sup>	Variáveis Cardiovasculares e metabólicas	GG n (%)	AA n (%)	AG n (%)	P <sup>**</sup>
<b>Cardiovascular</b>									
<b>HAS</b>				0,407					
Sim	41(46,1)	34(38,2)	14 (15,7)		<b>TGC pós-prandial (mg/dL)</b>				0,859
Não	16 (40,0)	20 (50,0)	04 (10,0)		Igual ou abaixo de 150	09 (40,9)	10 (45,5)	03(13,6)	
<b>DM</b>				0,982	Entre 150 e 300	18(45,0)	15 (37,5)	07 (17,5)	
SIM	41(46,1)	34 (38,2)	14 (15,7)		Acima de 300	15(46,8)	10 (31,3)	07 (21,9)	
NÃO	38 (43,2)	37 (42,0)	13 (14,8)		<b>Glicemia pós-prandial (mg/dL)</b>				
<b>Dislipidemia</b>				0,816	Igual ou abaixo de 160	40(44,0)	36(39,6)	15(16,5)	0,932
Sim	33 (49,3)	26 (38,8)	08 (11,9)		Acima de 160	04 (50,0)	03(37,5)	01 (12,5)	
Não	24 (39,3)	27 (44,3)	10 (16,4)		<b>Média ±desvio padrão</b>				P <sup>***</sup>
<b>Obesidade</b>				0,687	PAS (mmHg)	126,7±21,1	128,8±19,9	125,6±23,6	0,834
Sim	24(41,4)	26(44,8)	08(13,8)		PAD (mmHg)	75,0±11,5	76,2±(9,3)	72,5±9,3	0,543
Não	19(44,2)	16(37,2)	08(18,6)		TGC pós-prandial (mg/dL)	304,4±165,4	276,3±174,4	330,9±177,1	0,523
<b>Sedentarismo</b>				0,222	Glicemia pós-prandial (mg/dL)	110,6±34,6	113,1±(38,7)	112,2±24,1	0,947
Sim	11 (50,0)	06 (33,3)	05 (22,7)		<b>Antropometria</b>				
Não	46 (43,0)	48 (44,9)	13 (12,1)		CC (cm)	96,4±15,1	95,3±(15,7)	91,1±10,5	0,444
<b>Obesidade</b>				0,760	IMC (kg-m <sup>2</sup> )	29,6±6,7	28,3±5,8	27,3±5,1	0,372
Magreza	03(50,0)	02(33,3)	01(16,7)		<b>Hormônios</b>				
Eutrofia	17(38,6)	19(43,2)	08(18,2)		Cortisol (µg/ml)	14,0±4,0	15,4±6,0	15,2±3,7	0,409
Sobrepeso	27(51,0)	20(37,7)	06(11,3)		Ocitocina (µg/ml)	3,0±1,3	2,9±1,5	2,9±1,3	0,956

NOTA: p valor calculado pelo exato de Fisher, p<sup>\*\*</sup> valor calculado pelo teste qui quadrado de pearson p<sup>\*\*\*</sup> valor calculado pela análise de variancia ANOVA ONE WAY, HAS: hipertensão arterial, DM, diabetes mellitus, TGC, triglicerídeos, PAS: Pressão arterial sistólica, PAD, pressão arterial diastólica, CC: circunferência da cintura, IMC: índice de massa corporal

Na **tabela 09** é apresentada a relação dos níveis séricos da ocitocina e do cortisol com variáveis cardiovasculares e metabólicas, através da correlação de Pearson, no que diz respeito às medidas antropométricas o índice de massa corporal apresentou uma correlação negativa como demonstra o gráfico de dispersão (**figura 02**) (**p=0,019, r=-0,213**), também observamos um resultado inverso entre as médias dos triglicerídeos pós-prandial, como mostra a figura 03 (**p=0,035, r-0,196**).

**TABELA 09: Correlação de Pearson entre os níveis séricos da ocitocina e do cortisol com variáveis cardiovasculares, metabólicas em idosos da atenção primária, Porto Alegre, 2017.**

Variáveis	Ocitocina pg/mL		Cortisol ug/dL	
	r	P	r	P
Pressão arterial sistólica (mmHg)	-0,106	0,240	0,004	0,963
Pressão arterial diastólica (mmHg)	-0,081	0,366	-0,041	0,670
Glicemia pós prandial (mg/dL)	0,134	0,137	0,154	0,112
Triglicerídeos pós prandial (mg/dL)	-0,196	<b>0,035</b>	0,071	0,471
Circunferência da cintura (cm)	-0,167	0,065	0,016	0,868
Índice de Massa corporal (kg-m <sup>2</sup> )	-0,213	<b>0,019</b>	-0,016	0,864
Cortisol (µg/ml)	0,009	0,921	-	-

NOTA: P valor calculado pela correlação de Pearson

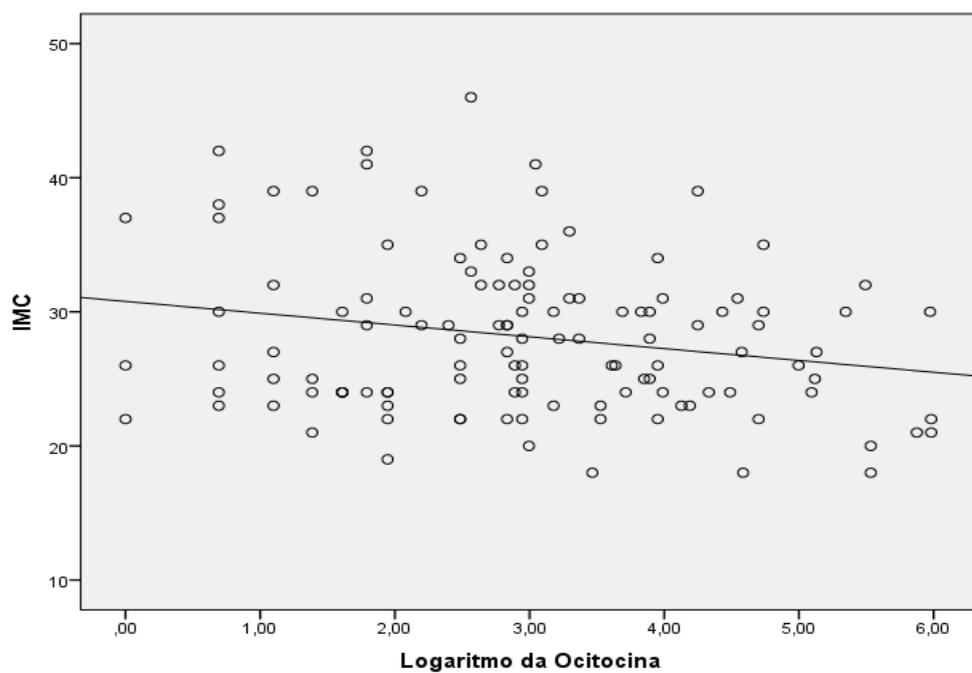
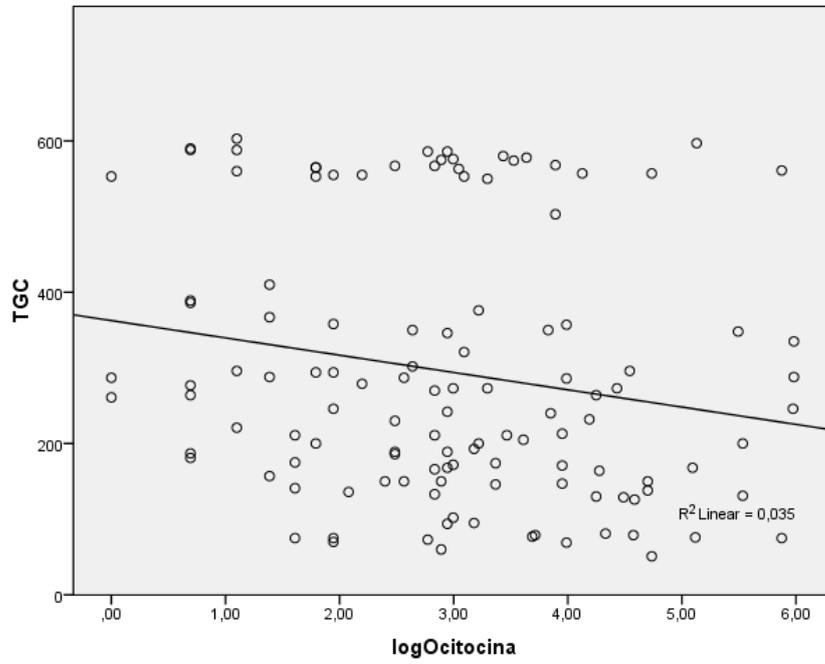


FIGURA 02: Gráfico de dispersão entre o índice de massa corporal e os níveis séricos de ocitocina em idosos atendidos pela atenção básica de Porto Alegre, 2017



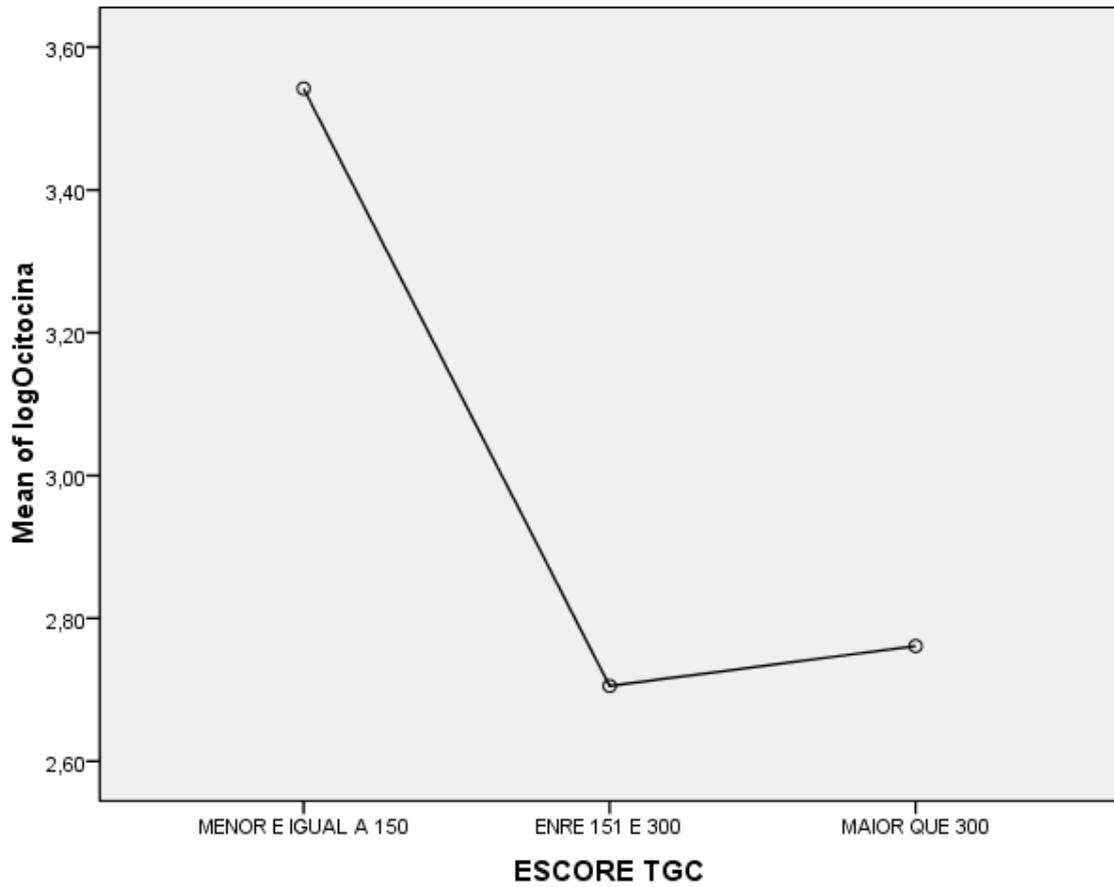
**FIGURA 03:** Gráfico de dispersão entre as médias de triglicérides pós-prandial e os níveis séricos de ocitocina em idosos atendidos pela atenção básica de Porto Alegre, 2017

Ao classificar obesidade pelo critério de Lipshits, a associação se manteve significativa entre os idosos magros em relação aos eutróficos e com sobrepeso, (**p=0,005**) sendo confirmado pelo teste de Tukey, ao realizar a estratificação dos triglicérides, por meio da análise de variância ANOVA, os indivíduos que apresentaram este exame igual ou abaixo de 150 mg/dL, exibiram maiores médias de ocitocina **p=0,027**. No teste de tukey, esta associação foi significativa, com relação ao grupo em que a concentração dos triglicérides esteve igual ou abaixo de 150 mg/dL, e acima de 300 mg/dL, estes resultados estão expostos na **tabela 10**. O gráfico *scree plot* (Figura 04) explica melhor esta relação dos autovalores da média dos níveis séricos ocitocina com a classificação dos triglicérides pós-prandial.

**Tabela 10: Associação entre a concentração sérica de ocitocina com os fatores de risco cardiovascular e metabólicos em idosos da atenção primária, Porto Alegre, 2017**

Fatores de risco cardiovascular	Ocitocina		P**
	Média	Desvio Padrão	
<b>Hipertensão arterial</b>			0,955
Sim	3,0	±1,4	
Não	3,0	±1,4	
<b>Diabetes Mellitus</b>			0,617
Sim	3,2	±1,3	
Não	3,0	±1,4	
<b>Dislipidemia</b>			0,209
Sim	2,9	±1,4	
Não	3,2	±1,4	
<b>Sedentarismo</b>			
Sim	3,0	±1,3	
Não	3,0	±1,4	
<b>Tabagismo</b>			0,148
Sim	3,8	±1,6	
Não	3,0	±1,4	
<b>Obesidade central</b>			0,070
Sim	2,8		
Não	3,1		
<b>Obesidade (IMC)</b>			<b>0,005***</b>
Magreza	4,1	±1,5	
Eutrofia <sup>b</sup>	2,8	±1,4	
Sobrepeso <sup>b</sup>	2,8	±1,2	
<b>Triglicerídeos pós-prandial mg/dL</b>			<b>0,027***</b>
Igual ou abaixo de 150 <sup>ab</sup>	3,5	±1,2	
Entre 150 e 300 <sup>b</sup>	2,9	±1,4	
Acima de 300 <sup>ab</sup>	2,6	±1,4	
<b>Glicemia pós-prandial mg/dL</b>			0,113**
Igual ou abaixo de 160	3,0	±1,4	
Acima de 160	3,7	±1,3	

NOTA: \*\*teste t \*\*\* análise de variância ANOVA valores médios com letras diferentes são significativamente diferentes (Teste de Tukey)



**FIGURA 04:** *Scree plot* da análise de variância anova entre a classificação dos triglicerídeos e a ocitocina sérica

Os dados apresentados **na tabela 11** sugere que não houve associação significativa entre idosos com e sem depressão, com hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, e obesidade classificado através do IMC e circunferência da cintura, assim como, não encontramos diferenças significativas com o sedentarismo, e as variáveis cardiovasculares e metabólicas. Ratificando, a inexistência de associação entre a depressão e o valor da mediana dos triglicerídeos pós-prandial através do Teste de Mann Withney para amostras não paramétricas ( $p=0,804$ ).

**TABELA 11: Associação entre o diagnóstico de depressão maior com fatores de risco cardiovascular e medidas antropométricas em idosos atendidos pela atenção primária de Porto Alegre, 2017.**

Fatores de risco cardiovascular	Depressão		P
	SIM n (%)	NÃO n (%)	
<b>Hipertensão arterial</b>			
SIM	43(37,7)	71(62,3)	0,549 <sup>#</sup>
NÃO	19(37,3)	32(62,7)	
<b>Diabetes Mellitus</b>			
Sim	23(42,6)	31(57,4)	0,224 <sup>#</sup>
Não	39(35,1)	72(64,9)	
<b>Dislipidemia</b>			
SIM	38(41,8)	53(58,2)	0,117 <sup>#</sup>
NÃO	23(31,5)	50(68,5)	
<b>Obesidade geral</b>			
Magreza	04(44,4)	05(55,6)	0,232 <sup>#</sup>
Eutrofia	21(34,4)	40(65,6)	
Sobrepeso	26(40,0)	39(60,0)	
<b>Obesidade Central</b>			
SIM	31(41,9)	43(58,1)	0,232 <sup>#</sup>
NÃO	20(33,9)	39(66,1)	
<b>Sedentarismo</b>			0,811 <sup>*</sup>
SIM	07 (28,0)	18 (72,0)	
NÃO	55 (39,3)	85(60,7)	
<b>Tabagismo</b>			0,350
SIM	03(27,3)	08(72,7)	
NÃO	59(38,3)	95(61,7)	
<b>Variáveis cardiometabólicas</b>	<b>Média ± desvio padrão</b>		P <sup>**</sup>
Pressão arterial sistólica (mmhg)	126±20,7	127,2±19,8	0,843
Pressão arterial diastólica (mmhg)	75,0±10,6	75,6±12,0	0,746
Glicemia pós-prandial (mg/dL)	116,0±44,2	119,3±54,3	0,800 <sup>*</sup>
Triglicerídeos pós-prandial (mg/dL)	303,8±174,0	294,6±173,9	0,840
Circunferência da cintura (cm)	95,4±14,8	96,10±32,9	0,871
Índice de Massa Corporal (kg-m <sup>2</sup> )	28,6±6,4	28,1±5,8	0,623

NOTA: <sup>#</sup> P valor calculado pelo Teste exato de Fisher <sup>\*\*</sup> P valor calculado pelo teste qui-quadrado de Pearson, <sup>\*\*\*</sup> P valor calculado pelo teste T student

Por fim, foram realizadas as análises ajustadas através da regressão de Poisson, utilizamos os fatores cardiovasculares e metabólicos, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, sedentarismo, idade, sexo, glicemia e triglicerídeos pós-prandial, e a ocitocina, para o desfecho final, que foi o IMC especificamente, abaixo de 22kg/m<sup>2</sup>, permanecendo o hormônio como preditor para a magreza (**p=0,010**) ou seja, os idosos com maiores concentrações de ocitocina possuem 2 vezes mais chances em ser magros (OR=2,044) **TABELA 12.**

**TABELA 12: Regressão de Poisson utilizando como fatores, cardiovasculares e metabólicos, sexo, e ocitocina no desfecho do Índice de Massa Corporal em idosos atendidos pela atenção primária de Porto Alegre, 2017.**

Variáveis	Magreza		P
	RP	IC 95%	
Depressão	0,915	0,218-3,837	0,903
Hipertensão arterial	2,148	0,337-13,690	0,419
Dislipidemia	1,611	0,316-8,219	0,566
Diabetes Mellitus	0,285	0,032-2,541	0,261
Tabagismo	-	-	-
Sexo	0,293	0,031-2,785	0,286
Exercício físico (ativos)	0,652	0,072-5,922	0,704
Glicemia pós-prandial (mg/dL)	0,984	0,948-1,021	0,389
Triglicerídeos pós-prandial (mg/dL)	0,995	0,989-1,002	0,149
Ocitocina (µg/ml)	2,044	1,187-3,518	<b>0,010</b>

NOTA: RP= razão de prevalência, IC= intervalo de confiança

## 7 DISCUSSÃO

A discussão dos resultados encontrados no presente estudo será apresentada na mesma sequência da apresentação das informações estatísticas, com o propósito em oferecer explicações plausíveis para os mesmos, considerando a literatura recente.

### 7.1 Polimorfismo do gene receptor da ocitocina rs 2254298 e seu contexto na depressão

O presente estudo não observou associação significativa do polimorfismo OXTR rs (2254298) com depressão, em conformidade com Onodera et al., (2015) o qual investigou a relação do OXTR RS 2254298 em 287 japoneses diagnosticados com episódio depressivo maior pelo DSMI-V. Entretanto, as investigações do polimorfismo do OXTR nas psicopatologias, ainda mostram resultados controversos, especificamente quando tratam da relação dos genótipos com este distúrbio do humor, já que algumas pesquisas encontraram um vínculo entre os sintomas depressivos tanto em indivíduos portadores de dois alelos G (GG), como os que os indivíduos heterozigotos e homozigotos para o alelo A, este o qual a literatura postula como sendo o mutante deste polimorfismo, sendo considerado como alelo de risco, para desenvolver algum transtorno de humor.

Além do mais, vale ressaltar a estreita relação deste polimorfismo com a etnia, salientando que a nossa amostra foi composta por idosos com um perfil étnico e cultural heterogêneo, o qual é uma característica marcante da população do Rio Grande do Sul. Estudos comprovam que os indivíduos nascidos no Brasil, apresentam uma extensiva mistura genômica e um forte *imprint* da onda de maciça imigração que ocorreu nos séculos XIX e XX, resultando em uma elevada variabilidade gênica ancestral, sugerindo que cada brasileiro tem uma singular proporção de ameríndios, europeus e africanos no seu mosaico genômico, o que pode ter implicações na epidemiologia e diagnóstico das doenças que tenham como um dos fatores etiológicos, polimorfismos genéticos (PENA, 2010).

Bakermans-kranenburg & Van Ijzendoorn (2013) conduziram uma metanálise para verificar o efeito do polimorfismo do OXTR nas relações sociais

humanas. Os autores não verificaram evidência de heterogeneidade entre os estudos, e a análise de efeitos aleatórios (GG vs. GA + AA) não indicou qualquer indício de associação entre o polimorfismo e a depressão. Outra metanálise também concluiu que até agora dois dos mais importantes OXTR SNPs (rs53576 e rs2254298), não conseguiram explicar uma parte significativa da conduta no que concerne à maneira do convívio entre as pessoas, com enfoque para os aspectos emocionais e afetivos, corroborando parcialmente com nossos dados, onde não observamos qualquer associação entre os domínios da escala de apoio social, tanto com os genótipos do OXTR, quanto como os níveis séricos da ocitocina (LI, et al 2015).

Elementos como gênero, cultura e ambiente inicial muitas vezes confundem as tentativas de replicar as primeiras descobertas sobre o gene do receptor da ocitocina, fazendo com que o genótipo sozinho possa não prever os índices comportamentais (LUO et al, 2015). Por isto, a epigenética, surge como um provável mecanismo, dentro de uma perspectiva evolutiva e direções futuras, uma vez que, a metilação do DNA, modifica o potencial de transcrição de um gene, influenciando os níveis de expressão gênica (KUSUI et al., 2001, GREGORY et al., 2009; BELL et al., 2015; FELDMAN et al., 2016).

É importante destacar a escassez de estudos sobre o polimorfismo do OXTR com o envelhecimento e DCNT, até o momento foi encontrado apenas um estudo de Chagnon et al (2015), que avaliou a associação dos transtornos de ansiedade e / ou depressão com este polimorfismo e a metilação em idosos, nesse estudo foi observado que os níveis de metilação do gene foram maior em indivíduos deprimidos portadores do genótipo AA.

## **7.2 A hipótese da ocitocina na bioquímica da depressão, relações sociais e autoestima**

Através dos resultados obtidos, não observamos a associação da concentração sérica de ocitocina com a depressão nos idosos atendidos pela atenção primária de Porto Alegre. Nossos resultados são corroborados com Eapen et al. (2014), que acompanhou um grupo de mulheres, durante a gravidez e três meses após o parto, e verificaram a relação da ocitocina com sintomas depressivos, após o término da pesquisa, eles mostraram que durante a gestação, não houve associação entre este hormônio e o humor deprimido, porém, depois do nascimento de seus filhos, os níveis de ocitocina foram significativamente mais baixos em puérperas deprimidas, este resultados também foram observados por Yuen et al., (2014); Zelkowitz et al. (2014); Garfield et al, (2015).

Todavia, Ozsoy et al., (2009) verificaram este resultado apenas na população do sexo feminino. Ainda assim, retifica-se que as pesquisas que encontraram esta correlação negativa entre a ocitocina e sintomas depressivos, tem como principal característica a amostra ser composta por mulheres, especificamente no período pós-parto e na gestação; isto reflete a interação complexa entre a ocitocina e os hormônios gonadais, documentados em outras espécies de mamíferos, nos quais a síntese deste hormônio, é parcialmente dependente de estrogênio, e as mudanças no estado ovariano ao longo do ciclo menstrual feminino influenciam na produção e secreção da ocitocina (NOMURA et al., 2002).

Em uma metanálise que analisou os níveis de ocitocina sérica, salivar, da urina e líquido cefalorraquidiano, de populações que apresentavam o diagnóstico de diferentes distúrbios psiquiátricos, os autores referem que este hormônio ainda não pode ser considerado como um biomarcador confiável para as psicopatologias. Isto porque, as pesquisas inseridas na presente revisão apresentaram divergências quanto ao tamanho amostral, heterogeneidade metodológica, além disto cabe destacar, que os níveis plasmáticos médios dentro dos estudos, variaram de 0,64 pg / mL a 436,97 pg / ml (RUTIGLIANO et al, 2016). Assim como, foi verificado pela nossa amostra em que o intervalo esteve entre (-5,9-395 ng/ml).

Massey et al (2016) ao final de sua metanálise fez o seguinte questionamento, *O que poderia explicar esta variabilidade interindividual na função ocitocinérgica?* Na resposta para tal indagação, ele salientou a hipótese da relação das variações do OXTR e sua interação com o ambiente social, o que poderia alterar a produção de ocitocina. Entretanto, em nosso estudo não observamos esta conexão, deste neuropeptídeo com os domínios emocionais, interação social, domínio afetivo e com o os genótipos do polimorfismo do OXTR. Conforme Carter & Porges (2013), a manutenção de relacionamentos amorosos requer um *feedback* constante através de sistemas sensoriais e cognitivos; o corpo procura o afeto e responde constantemente à interação com os entes queridos ou à ausência de tal contato. Então, segundo estes autores a ocitocina, conhecida como o hormônio do amor, por estar relacionado com o apego, e por garantir que em momentos de necessidade, a busca pelo apoio social.

Entretanto, a ocitocina é apenas um componente importante do complexo do sistema neuroquímico o qual permite que o corpo se adapte a situações altamente emotivas. Os sistemas necessários para as interações sociais envolvem extensas redes neurais e do sistema nervoso autônomo as quais são dinâmicas, em constante mudança durante a vida de um indivíduo. Neste contexto as propriedades deste hormônio não são predeterminadas ou fixas, uma vez que os receptores da ocitocina são regulados por outros hormônios. Os comportamentos sociais, o apego emocional e os relacionamentos recíprocos duradouros são plásticos e adaptativos, assim como a biologia em que se baseiam (ZHANG & MEANEY, 2010).

Neste âmbito, os efeitos da ocitocina exercem consequências duradouras no comportamento, além disto, tanto o cuidado parental como a exposição a este neuropeptídeo no início da vida podem alterar permanentemente os sistemas hormonais, alterando a capacidade de formar vínculos e influenciar a expressão do afeto ao longo da evolução. Descobertas preliminares sugerem ainda que a experiência de vida precoce exerce influência na metilação do OXTR (CONNELLY et al., 2011). Assim, diante destas evidências Carter & Porges, (2013) argumentam que o amor pode ser considerado um mecanismo epigenético.

Cabe destacar também, que as investigações do efeito da ocitocina no envelhecimento e sua relação com sintomas depressivos são insuficientes e inconclusivas, visto que, apenas um ensaio clínico realizado, Barraza et al (2013), onde foram administradas 40 unidades de ocitocina intranasal, em 41 idosos de um asilo durante dez dias, entretanto, não foi observada alterações de humor ao longo deste período.

### **7.3 Depressão: frequência e a relação com a autoestima e o apoio social**

Menos da metade da amostra de idosos foi diagnosticada com depressão pelo *Mini International Neuropsychiatric Interview*. Outros autores (NOGUEIRA et al., 2014; e BALADÓN et al., 2015), previamente encontraram taxas um pouco menores da prevalência desta patologia do humor em idosos, utilizando este mesmo instrumento, no entanto, a população era constituída por um tamanho amostral maior, em comparação ao presente estudo. No caso, o primeiro autor citado, detectou a prevalência desta doença em 11,4% do total de 504 indivíduos, já o segundo observou este diagnóstico em 18,1% em uma amostra composta por 1192 pessoas com idade igual ou acima de 65 anos.

É válido salientar que as divergências na prevalência de depressão entre os estudos podem ser atribuídas ao determinado instrumento utilizado para rastrear ou classificar tal transtorno. De forma que o presente estudo, utilizou uma entrevista psiquiátrica estruturada, estabelecida pelo DSM-V, na qual o indivíduo para ser considerado portador de transtornos depressivos, levou-se em consideração a presença da sintomatologia característica, durante um período de duas semanas, apresentando pelo menos quatro dos sintomas principais, tais como, como tristeza-melancolia, a perda de interesse por atividades no qual a pessoa mantinha o prazer em realizar, apatia, insônia, perda ou aumento do apetite, baixa autoestima, dificuldade de concentração, inutilidade e pessimismo (DSM-V).

Além disto, a variação entre as prevalências de sintomas depressivos, pode ser atribuída, à utilização de diferentes escalas de rastreamento e diagnóstico do humor deprimido, tornando importante considerar, a população

alvo, o momento psicológico atual, tempo de acompanhamento médico, e o contexto sócio cultural (MATIAS, 2016).

Na análise multivariada observou-se que o domínio de interação social, manteve-se associado como um dos desfechos para a depressão dos idosos do presente estudo. O convívio social é importante para quase todos os aspectos da vida humana. A vivência de solidão acompanhada por privação da sociabilidade, é considerado um dos principais fatores de risco relacionados com o surgimento de sintomas depressivos (MINAYO et al, 2015). Um dos pilares que sustentam o envelhecimento ativo, consiste na participação social ativa, além disto, investigações sugerem o efeito da socialização em minimizar as consequências negativas de eventos estressantes. Demonstrando o papel da existência das redes sociais, um importante elemento de bem-estar e saúde física e mental dos idosos (PAUL, 2001). Cauduro (2013), observou no seu estudo com uma amostra composta por longevos, que o apoio social influenciou de forma positiva na qualidade de vida destes idosos.

Corroborando com os achados do nosso estudo, Due et al. (2017) verificaram em idosos dinamarqueses, que os sintomas de ansiedade e depressão, apresentaram uma associação significativa com a baixa participação social, resultado semelhante, de uma pesquisa com idosos espanhóis, em que os sentimentos de solidão e a menor frequência de interações sociais, apresentou uma ligação importante com a depressão maior. Neste sentido, Holwerda et al. (2012) detectou que o isolamento social foi encontrado como um importante fator de risco para aumentar a mortalidade em indivíduo com mais de 65 anos, de uma comunidade de Amsterdã.

A autoestima também se manteve associada como a depressão em nosso estudo. Saleno et al (2015), também mostrou que os piores níveis deste recurso psicológico em um grupo de pessoas idosas, frequentadores de um centro de atenção integral a saúde, estavam associados com os sintomas depressivos. Teorias (ABRAMSAN et al., 1978; BLATT, et al., 1976; CHAMBLISS et al 1978) tentam embasar, os fatores psicológicos envolvidos da fisiopatologia da depressão, e postulam que a autoestima, ainda, não está muito compreendida como fator determinante para o início e manutenção dos transtornos depressivos, por isto eles criaram como hipótese, o modelo interpessoal, que

consiste, em indivíduos com baixa autoestima, procuram excessivamente confiança em seu valor pessoal, principalmente de amigos próximos e companheiros, aumentando o risco de rejeição pelos seus parceiros de apoio. E a outra suposição, seria o autoconceito negativo, de si próprio, acarretando um empecilho nas relações sociais, com conseqüente isolamento (ORTH et al, 2008).

De uma forma geral, altos escores de autoestima associam-se ao humor positivo e a percepção de eficácia sobre os domínios importantes para o indivíduo devido a isto, a autoestima elevada pode fornecer indícios de uma de habilidades sociais e bem-estar, enquanto que este recurso psicológico insuficiente, está associada ao pessimismo, percepção de incapacidade, depressão, ansiedade social e transtornos alimentares e ideação suicida (HUTZ & ZANON,2011).

O envelhecimento, manifesta uma diversidade de perdas, revelando a tendência da diminuição da satisfação com o próprio corpo, fato que pode estar relacionado às inutilidades físicas e funcionais, (MEURER et al 2012), as quais foram abordadas por diversas vezes pelos idosos do nosso estudo, além da relação da autoestima com as queixas de memória, influenciando negativamente a percepção da autoimagem e do amor-próprio (SANTOS A, et al, 2012).

Finalizando esta parte da discussão, as circunstâncias históricas e socioculturais, a presença de patologias, de fatores genéticos e ambientais são aspectos fundamentais que possivelmente estabelecerão o desfecho de como o indivíduo chegará na velhice (OLIVEIRA ET AL 2011).

#### **7.4 Fatores de risco cardiovasculares: associação com depressão, ocitocina sérica, e os genótipos do polimorfismo do gene receptor da ocitocina.**

No decorrer da tese, foi explicitado que a depressão constitui um importante fator de risco para as doenças cardiovasculares (DCVs), em parte devido aos processos fisiológicos relacionados com a desregulação do HPA, e a produção aumentada de cortisol, que exercem uma influência negativa, no prognóstico dos pacientes que já possuem estas comorbidades. Por outro lado, os sintomas depressivos, podem implicar na redução do autocuidado, muito embora, não se possa afirmar simplesmente que uma doença cause a outra, e

sim a elucidação dos mecanismos pelos quais as DCV contribuem para o desenvolvimento da depressão, ou vice-versa (WALKER et al., 2015).

Neste sentido, não observamos associação estatisticamente significativa dos idosos com depressão e o risco cardiovascular e metabólico. Tal resultado pode ser explicado devido ao perfil da nossa amostra com média de idade elevada, sendo que muitos já convivem com as doenças cardiovasculares, e estavam medicados e bem adaptados a essa realidade, sugerindo que o diagnóstico destas não influenciou no humor deprimido. De acordo com os resultados encontrados os preditores para os transtornos depressivos desta amostra estão mais relacionados com questões psicológicas como autoestima e o isolamento social.

No que diz respeito a influência da ocitocina nas variáveis cardiovasculares constatamos que quanto maior a concentração sérica deste hormônio, menor os níveis de triglicerídeos pós-prandial nos idosos. Um estudo experimental com a administração deste peptídeo via central e periférica em modelos animais, demonstrou o aumento da lipólise do tecido adiposo e beta oxidação dos ácidos graxos (DEBLON et al, 2011) o que pode justificar o nosso achado. Em outra pesquisa com roedores, a elevação da expressão do RNA mensageiro de alguns genes relacionados com a lipólise, foi pelo efeito da administração endovenosa de ocitocina. (QUIAN, 2014). Já em outro ensaio clínico, desta vez com macacos obesos, os quais apresentaram a redução do peso, em decorrência da atenuação do consumo de gordura, após aplicação parenteral de ocitocina, e por consequência a diminuição de triglicerídeos (BLEVINS, 2015).

Com relação aos estudos envolvendo seres humanos, Lauson et al., (2015) conduziu um ensaio clínico, onde eles administram ocitocina intranasal em grupo de homens saudáveis, e ao final do experimento, observaram uma discreta redução dos triglicerídeos, embora se torna necessário enfatizar que na nossa amostra, a mensuração deste marcador lipídico, ocorreu de forma capilar e realizado entre 2-4 horas após as refeições. Não encontramos na literatura algum achado semelhante, tendo em vista que a lipemia dosada após a alimentação, é um exame novo utilizado tanto prática clínica como na pesquisa, uma vez que, na maior parte do dia, os indivíduos estão em permanente estado

de pós-prandial. Dado a isto, o nosso organismo é exposto à circulação de lipídeos quando o indivíduo está acordado, sem estado de jejum, uma vez que ocorre apenas durante o sono do adulto, ou seja, 6-8 horas (NAKAMURA et al, 2016; PIRILLO et al., 2014).

Embora os níveis de triglicerídeos sejam tipicamente obtidos no estado de jejum, a hipertrigliceridemia pós-prandial pode desempenhar um papel importante na aterosclerose, uma vez que está relacionada com a produção de citocinas pró-inflamatórias e na produção de estresse oxidativo, resultando na disfunção endotelial (NAKAMURA et al, 2016, BANSAL et al, 2007), em uma coorte constituída por 26.509 participantes, com acompanhamento durante 11 anos, em que 1001 pessoas tiveram um evento cardiovascular incidente, como Infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico, revascularizações coronarianas, os níveis de triglicerídeos (TGC) pós-prandial mantiveram uma forte relação com estas incidências, nas análises secundárias estratificadas por tempo desde a última refeição dos participantes, os níveis de TGC medidos 2 a 4 horas depois das refeições apresentaram uma associação mais forte com as DCVs, e esta relação diminuiu progressivamente com períodos mais longos de jejum (BANSAL et al, 2007).

Sobre os dados antropométricos, verificamos que os idosos classificados como magros, apresentaram significativamente maiores níveis séricos de ocitocina, como foi demonstrado na curva de dispersão. Pesquisas em modelos animais sugerem que este hormônio exerce efeitos anorexígenos, e na regulação da fome (TAKAYANAGI et al, 2008). Outra hipótese é a associação deste nonapeptídeo com a oleoletanolamina, que como vimos na revisão de literatura, esta exerce funções no apetite, principalmente no período pós-prandial induzindo à saciedade e redução do ganho de peso corporal (ROMANO et al, 2014).

Ott et al, (2013) observaram que, a administração da ocitocina intranasal, diminuiu o consumo de alimentos com sabores doces em uma população saudável, além disto, este peptídeo promoveu a indução da saciedade pela modulação da distensão gástrica, atuando junto às sinapses gabaérgicas. Especula-se também, que a presença de receptores da ocitocina na área tegmental ventral do cérebro possa interferir na sinalização da dopamina no

núcleo accumbens, os quais contribuem para a regulação da ingestão de alimentos de palato agradável, como carboidratos e doces (HO et al, 2014).

No artigo de Lawson et al (2015), os homens que receberam a ocitocina intranasal, acarretou uma maior concentração de colecistoquinina um hormônio anorexígeno. Um único achado científico, o qual mensurou a ocitocina uma população composta por 540 homens voluntários com idades compreendidas entre os 50 e os 85 anos (SZULK, et al 2016) e sua correlação com índice de massa corporal, observaram resultado inverso ao nosso. Nesse estudo, os obesos apresentaram níveis mais elevados de ocitocina, apoiado na hipótese de que a distensão gástrica aguda consequência de uma alimentação em grande quantidade, pode ocasionar um *feedback negativo*. Este resultado foi constatado em uma pesquisa com filhotes de roedores, que após a ingestão de uma grande refeição, induziu um aumento deste hormônio no sangue (NELSON et al, 1998).

Entretanto, vale ressaltar que na pesquisa de Szulk et al., (2016) foram investigados apenas homens, enquanto no nosso estudo, a população era a maioria composta por mulheres; além do mais a composição corporal foi estimada utilizando um aparelho denominado Absorciometria com Raios-X de Dupla Energia, já a classificação do IMC dos idosos do nosso estudo foi calculado por uma balança de bioimpedância, com os indivíduos em torno de 2-4 horas de jejum. Já Qian et al (2014), demonstrou que as concentrações séricas de ocitocina também se encontram reduzidas significativamente em obesos, contudo, os sujeitos desta pesquisa, não eram idosos, e, portanto, a obesidade foi definida como  $IMC \geq 25 \text{ kg} / \text{m}^2$  de acordo com os critérios de diagnóstico da Organização Mundial da Saúde.

Com relação ao polimorfismo do gene do receptor da ocitocina, não verificamos associações estatisticamente significativas com os fatores de risco cardiovasculares. Embora, vale salientar que até o momento, publicações com este tema são inexistentes, limitando uma exploração maior neste assunto, com o propósito de confirmar ou não o pressuposto da ligação do polimorfismo do OXTR com FRCV, uma vez que a ocitocina exerce uma função primordial nos mecanismos destas doenças e no metabolismo, como salientamos ao longo da tese.



## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para finalizar esta tese, gostaríamos de tecer alguns comentários, destacando os pontos fortes e as limitações do estudo, e as perspectivas futuras. A medida que vamos envelhecendo, muitos fatores podem ser determinantes para um desfecho negativo, na velhice, como restrições ocasionadas pelas doenças crônicas, diminuição do seu papel na sociedade, e o luto vivenciado por pessoas próximas da mesma faixa etária, podendo levar o idoso a depressão. Entretanto, existem pessoas que ao deparar-se com a chegada da terceira idade não apresentam sintomatologia depressiva, e possuem autoestima elevada, mantendo um papel importante, seja no trabalho ou na sociedade, sabemos pela literatura científica, funções de determinados polimorfismos como serotonina, dopamina como risco do desenvolvimento de psicopatologias.

Pesquisas recentes têm abordado a função da ocitocina como hormônio do amor e sua estreita relação com o apego, sociabilidade e empatia, fato que nos levou a investigar o papel do polimorfismo do OXTR rs 2254298, bem como as concentrações séricas neuropeptídeo em idosos da atenção primária de Porto Alegre.

Através de revisões literárias, observamos que este polimorfismo, sofre influências do ambiente e de recursos psicológicos, por isto escolhemos as escalas de autoestima e apoio social, e concomitante a isto, evidências científicas embasam a relação da ocitocina com o metabolismo energético, e no mecanismo hemodinâmico. Porém, ao final do estudo não encontramos a associação da ocitocina e do OXTR rs 2254298 com a depressão, apoio social e autoestima, e determinados fatores de risco cardiovasculares.

O presente estudo apresenta algumas limitações, como o tamanho amostral, e perda dos idosos ao longo da pesquisa, por óbito, mudança de endereço, e telefone indisponível, tornando difícil a execução do segundo momento da pesquisa que envolvia a aplicação de instrumentos e exames físicos, como também não realização do perfil lipídico e glicemia de jejum, a fim de não atrapalhar a logística (ênfatizando que este estudo, faz parte de um projeto maior, onde no dia da coleta, mais avaliações eram realizadas por demais pesquisadores). Sendo então, projetado a realização das conferências dos

resultados laboratoriais, mas muitos idosos esqueciam de levar, assim como não tinham realizado os exames anuais.

Ainda assim, apesar destas restrições, cabe ressaltar que este é o primeiro estudo a verificar a relação entre polimorfismo OXTR rs 2254298 e dosar a ocitocina em idosos brasileiros, e sua associação com a autoestima e apoio social, as quais apresentaram um desfecho importante na depressão nesta população.

Outro ponto positivo, que gostaríamos de realçar, é de que as entrevistas foram realizadas, pela própria autora, nas unidades de atenção primária, e algumas delas no domicílio dos idosos, o que propiciou ter uma conversa ampla, permitindo entender o contexto social o qual os idosos estavam inseridos, e em algumas abordagens os familiares assistiram, podendo também perceber a relação intrínseca entre o idoso e seu núcleo familiar; outra questão importante, é que sempre no final do estudo, era realizada atividades de educação em saúde, referentes às medidas de prevenção das doenças cardiovasculares e metabólicas.

Espera-se que, através dos resultados desta tese, sirva de subsídios para pesquisas futuras no que concerne há relação entre o polimorfismo OXTR não somente com a depressão, bem como, outros fatores ambientais, como traumas vivenciados na infância, resiliência, religiosidade/espiritualidade. No que se refere a relação da ocitocina com o estado nutricional, triglicerídeos pós-prandial, almeja-se que estes dados sirvam de suporte para estudos na temática. Além disto, foi evidenciado a baixa participação social de alguns idosos, por isto, é fundamental que a equipe das estratégias da saúde da família, estabeleçam medidas como grupos e outras atividades que demandem a participação do idoso na comunidade.

## 9 CONCLUSÃO

O presente estudo teve por objetivo analisar a associação do polimorfismo do gene do receptor da ocitocina com depressão, autoestima, apoio social e fatores de risco em idosos da atenção básica de Porto Alegre.

A seguir são apresentadas as principais conclusões:

- A frequência da depressão dos idosos do estudo foi de 66 (37,3%);
- Não observamos associação do polimorfismo do gene do receptor da ocitocina com depressão, autoestima, apoio social e fatores de risco cardiovasculares;
- Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre idosos com e sem depressão nos domínios de interação social e afetivo, e com escolaridade e a autoestima;
- Na análise de Poisson a autoestima e o domínio de interação social mantiveram-se associados como desfecho para a depressão;
- Em relação aos fatores de risco cardiovascular, os idosos com maiores dosagens da ocitocina apresentaram menor concentrações de triglicerídeos pós-prandial;
- Na análise de Poisson, a ocitocina manteve-se como desfecho para a magreza.

## REFERÊNCIAS

ABRAMSAN, L.S., SELIGMAN, M.E.P., TEASDALE, J.D. Learned Helplessness in Humans. **Critique and Reformulation**, v.87, n.1, p.49-74.

AGÊNCIA NACIONAL DE AGÊNCIA SUPLEMENTAR. Diretrizes assistenciais em saúde mental na saúde suplementar. 2008. Disponível em [http://www.ans.gov.br/images/stories/Plano\\_de\\_saude\\_e\\_Operadoras/Area\\_do\\_consumidor/diretrizes\\_assistenciais.pdf](http://www.ans.gov.br/images/stories/Plano_de_saude_e_Operadoras/Area_do_consumidor/diretrizes_assistenciais.pdf) Acesso em 18 janeiro 2016.

ALESSANDRI, G. et al. Much more than model fitting? Evidence for the heritability of method effect associated with positively worded items of the Life Orientation Test revised structural. **Equation Modeling**, n.17, p.642–653, 2010.

ALEXOPOULOS, G.S. Depression in the elderly. **Lancet**. 1995. 365, p.1961-1970, 1995.

ALMEIDA-MONTES, L.G.et al. Relation of serum cholesterol, lipid, serotonin and tryptophan levels to severity of depression and to suicide attempts. **Journal of Psychiatry Neuroscience**, v.25, n.4, p.371-1, 2000.

ALVES, T.C.F.; FRAGUAS, R; WAJNGARTEN, M. Depressão e infarto agudo do miocárdio. **Revista de Psiquiatria Clínica**. v. 36, supl. 3, p. 88-92, 2009 .

AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders - DSM-V. 5th.ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013.

AMORIN, A. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): Validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.22, n.3, p.106-15,2000.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. Obesidade e depressão: Associação Recíproca, , 2009. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/noticia/458/obesidade> Acesso em 25 de novembro de 2013.

APTER-LEVY Y et al. Impact of maternal depression across the first 6 years of life on the child's mental health, social engagement, and empathy: The moderating role of oxytocin. **American Journal Psychiatry**. v.170,n.10, p.1161-8,2013.

AYDEMIR, C. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women. **Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 30,p.1256-30, 2006.

BAKERMANS-KRANENBURG, M.J, VAN IJZENDOORN, M.H. Oxytocin receptor (OXTR) and serotonin transporter (5-HTT) genes associated with observed parenting. **Social Cognitive and Affective Neuroscience**, v.3,n.2, p.128–134, 2008.

BAKERMANS-KRANENBURG, M.H. VAN IJZENDOORN, M.H. Sniffing around oxytocin: review and meta-analyses of trials in healthy and clinical groups with implications for pharmacotherapy. **Translational Psychiatry**, v. 21, n.3,p.258, 2013

BANSAL, S. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. **JAMA**, v.18, n. 298, n.3, p.309-16, 2007.

BARCELLOS, F.R. Depressive morbidity and gender in community dwelling Brazilian elderly: systematic review and metaanalyse international psychogeriatrics. **Psychogeriatrics**, v.22, n.5, p.712-26, 2010

BARRAZA, J.A et al. Effects of a 10-day oxytocin trial in older adults on health and well-being. **Experimental Clinical Psychopharmacology**, v.21,n.2,p.85-92, 2013.

BASTOS, T.C.N.M. A neurobiologia da depressão, 2011, 56f, dissertação [Mestrado Integrado em medicina], Faculdade de Medicina, Universidade do Porto.

BATISTONI, S.S.T.; NERI, A.L.; CUPERTINO, A.P.F.B. Medidas prospectivas de sintomas depressivos entre idosos residentes na comunidade. **Revista de Saúde Pública**, v.44, n.6,p.1137-43, 2010.

BEHARA P. Prevalence and determinants of depression among elderly persons in a rural community from northern India. **The National Medical Journal of India**, v.29,n.3, p.129-135, 2016.

BELL, A.F. Interaction between oxytocin receptor DNA methylation and genotype is associated with risk of postpartum depression in women without depression in pregnancy. **Frontiers in Genetics**,v.6,n.243, p.1-47, 2015

BELSKY, J. Variation in susceptibility to rearing influences: an evolution argument. **Psychological Inquiry**, v.8, n.182,p.182-186,1997.

BELSKY, J. BEAVER, K.M. Cumulative-genetic plasticity, parenting and adolescent self-regulation. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**. v.52,p.619–626,2011.

BELSKY, J. Vulnerability genes or plasticity genes? **Molecular Psychiatry**,v.14, p.746-754, 2009.

BENWELL, M.E., BALFOUR, D.J, ANDERSON, J.M: Smoking-associated changes in the serotonergic systems of discrete regions of human brain. **Psychopharmacology**, v.102, p.68-72, 1990.

BIVANCO-LIMA, D. et al. Cardiovascular risk in individuals with depression. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.59,n.3,p:298-304, 2013.

BLAT, S. et al. Experiences of depression in normal young adults. **Journal of Abnormal Psychology**, V. 85, n.4, p. 383-389,1976.

BLEVINS, J.E. Chronic oxytocin administration inhibits food intake, increases energy expenditure, and produces weight loss in fructose-fed obese rhesus monkeys. **American Journal of Physiology Regulatory Integrative and comparative physiology**,v.308, p.431–8, 2015.

BLEVINS, J.E., Ho JM. Role of oxytocin signaling in the regulation of body weight. **Endocrinology Metabolic Disorders**. V.14, p.311–329, 2013.

BORGES, L.J. et al. Fatores associados aos sintomas depressivos em idosos: estudo EpiFloripa. **Revista de Saúde Pública**, v.47, n.4, p. 701-710, 2013.

BOTTINO C.M.C et al. Differential diagnosis between dementia and psychiatric disorders: Diagnostic criteria and supplementary exams. **Demential Neuropsychology**. v.5, n.4, p.288-296, 2011.

BRADLEY, B. et al. Association between childhood maltreatment and adult emotional dysregulation in a low-income, urban, African American sample: Moderation by oxytocin receptor gene. **Development and Psychopathology**. V.23, n.2, p.439-452.

BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Envelhecimento e saúde da pessoa idosa. Brasília; 2007. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abcad19.pdf>  
Acesso em: 05 fev.2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Reforma Psiquiátrica e política de saúde mental no Brasil. Brasília; 2005. Disponível em [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Relatorio15\\_anos\\_Caracas.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Relatorio15_anos_Caracas.pdf)  
Acesso em 20 de janeiro de 2016.

BRASIL. Ministério da saúde. Política nacional de saúde da pessoa idosa. Brasília, 2006. [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt2528\\_19\\_10\\_2006](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt2528_19_10_2006)  
Acesso em 25 de novembro de 2013.

BRETANHA, A.F. et al. Sintomas depressivos em idosos residentes em áreas de abrangência das Unidades Básicas de Saúde da zona urbana de Bagé, RS. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, n. 1, p. 1-12, 2015

BRITO, T.R.P.; PAVARINI S.C.L. Relação entre apoio social e capacidade funcional de idosos com alterações cognitivas. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.20,n.4,p.1-8,2012.

BRUNE, M. Does the oxytocin receptor (OXTR) polymorphism (rs2254298) confer 'vulnerability' for psychopathology or 'differential susceptibility'? Insights from evolution. **BMC Medicine**, v.17, p.10-38, 2012.

BUENO, J.R.; GOUVÊA, C.M. Cortisol e exercício: efeitos, secreção e metabolismo. **Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício**, v.10, p.435-445, 2011.

BULUT, E.C. et al. Treatment with oestrogen-receptor agonists or oxytocin in conjunction with exercise protects against myocardial infarction in ovariectomized rats. **Experimental Physiology**,v.101, n.5.p.612-27, 2016.

CAI, D. PURKAYASTHA, S. A new horizon: oxytocin as a novel therapeutic option for obesity and diabetes. **Disease mechanisms**. v.10, p.63-68, 2013.

CAMPBELL, K.E. et al. Comparison of geriatric depression scale scores in older Australian and Japanese women. **Epidemiological Psychiatric**, v.8, p.1-9, 2016.

CARNEIRO R.S. et al. Qualidade de Vida, Apoio Social e Depressão em Idosos: Relação com habilidades sociais. **Psicologia: Reflexão e crítica**. v.20, n.2 .p.229-237, 2007.

CARTER, C.S.; PORGES, S.W. The biochemistry of love: an oxytocin hypothesis. **EMBO Reports**. v.14, n.1, p.12-16, 2013

CARVALHO, V.A.; TONIDANDEL B.M.; PAULO, C. Brazilian Version of the Addenbrooke Cognitive Examination-revised in the Diagnosis of Mild Alzheimer Disease. **Cognitive & Behavioral Neurology**, v. 23, n.1p.8-13, 2010.

CASPI, A. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. **Science**. v.297,p.851-854, 2002

CASTRO, M. MOREIRA, A.C. Análise crítica do cortisol salivar na avaliação do eixo hipotálamo-hipófise- adrenal. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. v.47,n.4,p.358-367,2003

CAUDURO, M.H.F. Relação da rede de apoio social e qualidade de vida em idosos longevos. 2013. 101f. Tese (Doutorado em Gerontologia Biomédica)-

Instituto de Geriatria e Gerontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

CHAGNON, Y.C, et al. DNA methylation and single nucleotide variants in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and oxytocin receptor (OXTR) genes are associated with anxiety/depression in older women. **Frontiers in Genetics**, v.6, p.230-39. 2015

CHAIM, J.; IZZO. H.; SERA, C.T.N. Cuidar em saúde: satisfação com imagem corporal e autoestima de idosos. **Saúde São Paulo**, v.33, n.2, p.175-181, 2009

CHAMBLISS, J. et al. Relationships between self-concept, self-esteem, popularity, and social judgments of junior high school students. **Journal Psychology**, v.98, n.1, p.91-8, 1978.

CHELALA, C.; KHAN, A.; LEMOINE, N.R. SNP nexus: A web database for functional annotation of newly discovered and public domain Single Nucleotide Polymorphisms. **Bioinformatics**, v.25, p.655-66, 2009

CHEN, F.S. et al. Common oxytocin receptor gene OXTR polymorphism and social support interact to reduce stress in humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 108, n.50, p.19937-42, 2011.

CHICHARRO, J.L. et al. Plasma oxytocin during intense exercise in professional cyclists. **Hormone Research**.v.55,n.3,p.155-9, 2001.

CLOSS, V.E, SCHWANKE, C.H.A . A evolução do índice de envelhecimento no Brasil, nas suas regiões e unidades federativas no período de 1970 a 2010. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v.15, p.443-458, 2012

CONNELLY, J et al. Are birth and oxytocin epigenetic events? In Scientific Sessions. **Scientific Sessions Listings of Neuroscience**, p.61.(abstract) 2011.

CONSELHO REGIONAL DE ENFERMAGEM – SP, Antissepsia da pele com álcool 70% e a realização do teste de Glicemia Capilar, 2010.

[http://portal.coren-sp.gov.br/sites/default/files/parecer\\_coren\\_sp\\_2010\\_2\\_0.pdf](http://portal.coren-sp.gov.br/sites/default/files/parecer_coren_sp_2010_2_0.pdf)

Acesso em 05 de agosto de 2016.

COHEN, R.; PASKULIN, LMG.; PRIEB, R.G.G Prevalência de sintomas depressivos entre idosos em um serviço de emergência. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 18, n. 2, p. 307-317, 2015

COLTRO, R.S. et al. Frequência de fatores de risco cardiovasculares em voluntários participantes de evento de educação em saúde. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.55, n.5, p. 606-10, 2009.

CORDOVA, C.M.M. Determinação das glicemias capilar e venosa com glicosímetro versus dosagem laboratorial da glicose plasmática. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v.45, n.5, p.378-384, 2009.  
COSTA, B, Oxytocin receptor polymorphisms and adult attachment style in patients with depression. **Psychoneuroendocrinology**.v.34:1506–1514, 2009.

DACOME, A.D.; GARCIA, F.G. Efeito Modulador da ocitocina sobre o prazer. **Revista de Saúde e Pesquisa**.v.1, n.2, p.193-200, 2008.

DALE, H.H. On some physiological actions of ergot. **Journal of Physiology**. V.4, p.163–206, 1906.

DALZUCHIO ET AL. Relação entre depressão e diabetes mellitus. **Revista. Ciência Médica de Campinas**, v. 23, n.2, p.91-99, 2014.

DEBLON N. et al. Mechanisms of the anti-obesity effects of oxytocin in diet-induced obese rats. **PLoS One**, v.6,n. 9, p.e25565,2011.

DESLANDES, A. O relógio biológico não para, mas o exercício físico pode atrasar o tempo. **Arquivo de Neuro-Psiquiatria**, v.71, n.2, p.113-118, 2013.

DITZEN, B. Adult attachment and social support interact to reduce psychological but not cortisol responses to stress. **Journal of Psychosomatic Research**, v.64, p. 479–486, 2008.

DUE, TD. et al. Social relations and loneliness among older patients consulting their general practitioner. **Danish Medical Journal**, v.64, n.3, p.A5342, 2017.

EAPEN, V. et al, 2014. Separation Anxiety, Attachment and Inter-Personal Representations: Disentangling the Role of Oxytocin in the Perinatal Period, **PLoS One**, v.9, n.9, p. e107745, 2014.

EBMEIER, K.P; DONAGHEY, C.; STEELE, J.D. Recent developments and current controversies in depression. **Lancet**, v. 367, p.153-167, 2006

EBNER, N.C.et al. Oxytocin and socioemotional aging: current knowledge and future trends. **Frontiers in Human Neuroscience**, v.7, n.487, p. 1-14, 2013.

EBSTEIN, R.P. Et al Genetics of human social behavior. **Neuron Journal**. v.65, p.831–844, 2010.

ECKERTOVA, M. et al. Subchronic treatment of rats with oxytocin results in improved adipocyte differentiation and increased gene expression of factors involved in adipogenesis. **British Journal of Pharmacology**, v.162, n.2, p.452-63, 2011.

ELABD, S.K.; SABRY, I. MOHASSEB, M. Oxytocin as a novel therapeutic option for type I diabetes and diabetic osteopathy. **Endocrine Regulations**, v.48, n.2, p.87-102, 2014.

ELDERKIN-THOMPSON, V. et al. Neuropsychological deficits among patients with late-onset minor and major depression. **Archives Clinical Neuropsychologist**. v.18, n.5, p. 529-549, 2003.

ENGERT, V. et al. Boosting recovery rather than buffering reactivity: Higher stress-induced oxytocin secretion is associated with increased cortisol reactivity and faster vagal recovery after acute psychosocial stress. **Psychoneuroendocrinology**, v.74, p.111-120. 2016.

FABBRIZI, A. Centro dia para idosos frágeis: recursos para a promoção de qualidade de vida. **Estudos Interdisciplinares sobre envelhecimento**, v.2, n.18, p. 227-255, 2013

FELDMAN, E. et al. Oxytocin Pathway Genes: Evolutionary Ancient System Impacting on Human Affiliation, Sociality, and Psychopathology. **Society of Biological Psychiatry**, v.79,n.3,p.174-84, 2016.

FENELL, M.J.V. Depressão. In: \_\_\_\_\_(org) Hawton K. Terapia cognitivo-comportamental para problemas psiquiátricos. Um guia prático. São Paulo: Martins Fontes, 1997.p.241-333.

FERREIRA, P.C.S.; TAVARES, D.M.S. Prevalência e fatores associados ao indicativo de depressão entre idosos residentes na zona rural. **Revista da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo**, v. 47, n. 2, p. 401-407, 2013.

FERREIRA, M.C. et al . Clinical variables associated with depression in patients with type 2 diabetes. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 61, n. 4, p. 336-340, 2015.

FERREIRA H. Redação de trabalhos acadêmicos nas áreas das ciências e da biologia. Rio de Janeiro: Rúbio, 2012, 288p.

FLECK, M.P.A, et al. Diretrizes para o tratamento da depressão. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.25, n2, p.114-22, 2003.

FLETCHER, R.H; FLETCHER S.E; FLETCHER, G.S. Epidemiologia clínica: elementos essenciais. Porto Alegre: Artmed, 2014.

FORLANI, C. et al Prevalence and gender differences in late-life depression: a population-based study. **The American Journal Geriatrics Psychiatry**, v.22, n.4, p-370-80, 2014.

FRANCIS, S.M. et al. Oxytocin and vasopressin systems in genetic syndromes and neurodevelopmental disorders. **Brain Research**, v.14, p.74-2, 2014.

FUREGATO, A.R.F. SANTOS, J.L.F, SILVA E.C. Depressão entre estudantes de enfermagem relacionada à autoestima, à percepção da sua saúde e interesse por saúde mental. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 16, n. 2, p. 198-204, 2008.

FURMAN, D.J; CHEN, M.C.; GOTLIB, I.C.H. Variant in oxytocin receptor gene is associated with amygdala volume. **Psychoneuroendocrinology**,v.36, p.891–897, 2011.

FURTADO, M. KATZMAN, M.A. Examining the role of neuroinflammation in major depression. **Psychiatry Research**, v.30, n.229,p.27-36, 2015.

GARFIELD, L. Depressive symptoms in the second trimester relate to low oxytocin levels in African-American women: a pilot study. **Archives of women's mental health**. 18(1):123-9.

GEOFFROY, M.C. Prospective association of morning salivary cortisol with depressive symptoms in mid-life: a life-course study. **PLoS One**, v.8, n.11. p.e77603, 2013.

GIMPL, G. FAHRENHOLZ, F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. **Physiological Reviews**, v.81, n.2, p-629-83, 2001.

GOLDEN, J. CONROY, R.M. LAWLOR, B.A. Social support network structure in older people: Underlying dimensions and association with psychological and physical health. **Psychology Health & Medicine**,n.14, v.3.p-280-90,2009

GRATÃO, A. C. M. et al. Dependência funcional de idosos e a sobrecarga do cuidador. **Revista da Escola de Enfermagem**, v. 47, n. 1, p. 137-144, 2013.

GREGORY, S.G. et al. Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. **Biomedicine Central**. V.7n.62.p.1-13. 2009.

GRIEP Rosane Harter. Confiabilidade e validade de instrumentos de medida de rede social e de apoio social utilizados no estudo pró-saúde. 2003. 128p.Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

GRODZICKER, T. et al Physical mapping of temperature sensitive mutations. **Cold Spring Harbor Symposia Quantitative Biology**, v. 39, p.439-446, 1974.

HAMET, P. TREMBLAY, J. Genetics and genomics of depression. **Metabolism**, v.54, n.1, p.10-15, 2005.

HAMILTON, J. SIEMER, M. GOTLIB, I. Amygdala volume in major depression disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. **Molecular Psychiatry**. n.13,v.11, p.993-100, 2008.

HELLWIG, N.; MUNHOZ, T.N; TOMASI, E. Sintomas depressivos em idosos: estudo transversal de base populacional. **Ciência e saúde coletiva**, v. 21, n. 11, p. 3575-3584, 2016.

HERON, D.; SMINITZKY, M; HERSHKOWITZ, M. Lipid fluidity markedly modulates the binding of serotonin to mouse brain membranes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.77, p.7463-7, 1980.

HO, JM. Et al. Hindbrain oxytocin receptors contribute to the effects of circulating oxytocin on food intake in male rats. **Endocrinology**, n.155, v.8, p.2845-57.

HOLWERDA, T.J. et al. Feelings of loneliness, but not social isolation, predict dementia onset: results from the Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL). **Journal of neurology, and psychiatry**. V.85, n.2, p.135-42, 2014.

HUFFMEIJER, R. Ageing and Oxytocin: A Call for Extending Human Oxytocin Research to Ageing Populations – A Mini-Review. **Gerontology**,v.59, n.1, p.32-9, 2013.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análise da Dinâmica Demográfica. **Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade para o Período 1980-2050 – Revisão 2008**. Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: < ftp://ftp.ibge.gov.br/ >. Acesso em: 12 janeiro de 2016.

INOE, T. et al. Structural organization of the human oxytocin receptor. **The Journal of Biological Chemistry**. v.23, n.51,p-32451-6,1994.

INOUE, H et al. Association between the oxytocin receptor gene and amygdalar volume in healthy adults. **Biological Psychiatry**. v.68, p.1066–1072, 2010

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. (INCA). Tabagismo: dados numéricos. 2014. Disponível em [http:// www.inca.gov.br/tabagismo/dadosnum/topo.htm](http://www.inca.gov.br/tabagismo/dadosnum/topo.htm)>.

ISHIDA, T. et al. Identification of mRNA for 5-HT1 and 5-HT2 receptor subtypes in human coronary arteries. **Cardiovascular Research**, v.41, n.1, p. 267–74, 1999.

JACOB, S.et al Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism. **Neuroscience Letters**, v.417, p.6–9, 2007.

JACONDINO CB et al. Adesão à dieta por idosos com síndrome metabólica assistidos na Estratégia Saúde da Família: frequência e associação com depressão. **Scientia Médica**, v.26, n.3, p.1-11, 2016.

JACONDINO, C.B.; BORGES, C.A; GOTTLIEB, M.G.V. Associação dos polimorfismos rs53576 e rs2254298 do gene receptor da ocitocina com depressão: uma revisão sistemática. **Scientia Médica**, v. 24, n.4,p.411-419, 2014.

JACONDINO CB, GOTTLIEB MG. Oxytocin and chronic noncommunicable diseases: an overview of oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms and the thrifty phenotype hypothesis. In\_\_\_\_\_. Anderson E (Org.). Advances in oxytocin research: pharmacology - research, safety, testing and regulation. Nova York: Nova Science Publishers; 2015. p. 1-34.

JAPUNDŽIĆ-ŽIGON N. Vasopressin and Oxytocin in Control of the Cardiovascular System. **Current Neuropharmacology**, v. 11, 218-23,2013.

JINGGUANG, Li. et al. Association of Oxytocin Receptor Gene (OXTR) rs53576 Polymorphism with Sociality: A Meta-Analysis. **PLOS One**. v.10, n.6, p.0131820, 2015.

KARPE F, S A. Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v.106, p.83-97, 1994.

KAWAMURA, Y et al. The association between oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms and affective temperaments, as measured by TEMPS-A. **Journal Affective Disorders**. v.127,n.31–37,2010.

KIM, H.S.et al Culture, distress, and oxytocin receptor polymorphism (OXTR) interact to influence emotional support seeking. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.107, p.15717–15721, 2010.

KLEMENT J. Oxytocin Improves  $\beta$ -Cell Responsivity and Glucose Tolerance in **Healthy Men's Diabetes**, v.66, n.2,p. 264-271,2017.

KONTTINEN, H.et al Emotional eating, depressive symptoms and self-reported food consumption: A population-based study. **Appetite**, v.54, n.3, p.473-9, 2010.

KUSUI C., et al. DNA methylation of the human oxytocin receptor gene promoter regulates tissue-specific gene suppression. **Biochemical and biophysical research communications**. v.289, n.3.p. 681–686, 2001.

LAGE, J.T. A neurobiologia da depressão. 2010. 35 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina)- Faculdade de Medicina Universidade do Porto, Porto.

LAWSON, E.A. et al. Oxytocin reduces caloric intake in men. **Obesity (Silver Spring)**. v.23, n.5.p.950-6, 2015.

LEAL, M.C.C. et al. Prevalência de sintomatologia depressiva e fatores associados entre idosos institucionalizados. **Acta Paulista de Enfermagem**, n.26, v. 3, p. 208-214, 2014.

LEDOUX, J.E. Emotion circuits in the brain. **Annual Review Neuroscience**. v.23, p.155–184, 2000

LEGROS, J.J. Inhibitory effect of oxytocin on corticotrope function in humans: are vasopressin and oxytocin and neurohormones. **Psychoneuroendocrinology**, v.26, n.7, p.649-55, 2001.

LEVINSON, D.F. The genetics of depression: a review. **Biological Psychiatry**, v.60, p.84-92, 2006.

LI, J. et al. Association of Oxytocin Receptor Gene (OXTR) rs53576 Polymorphism with Sociality: A Meta-Analysis. **PLoS One**. v.10. n.6 .e0131820, 2015.

LIPSCHITZ, D.A. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary Care**, v.21, n.1, p. 55-67, 1994.

LIU, X. et al. Association of the oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms with autism spectrum disorder (ASD) in the Japanese population. **Journal of Human Genetics**. v.55,p.137–141, 2010.

LYANG, Y. et al. Association between lipid profile and depressive symptoms among Chinese older people: mediation cardiovascular diseases? **International Journal of Behavioral Medicine**. v.21, n.4, p.590-6, 2014.

LOPES, J.M. et al Associação da depressão com as características sócio demográficas, qualidade do sono e hábitos de vida em idosos do Nordeste brasileiro: estudo seccional de base populacional. **Revista Brasileira. de Geriatria Gerontologia**. v.18,n.3, p.521-531, 2015

LUCAS, T. Environmental stress, oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphism and mental health following collective stress. **Hormones Behavior**,v.63,n.4, p.615-24, 2013

LUCHESE; F.A. Não sou feliz: Por quê? Porto Alegre:L&PM. 2013, p. 176. 56.

LOTUFO, P.A. Framingham Score for cardiovascular diseases. **Revista Médica**, v.87, n.4, p. 232, 2008

LUCHT, M.J et al. Associations between the oxytocin receptor gene (OXTR) and affect, loneliness and intelligence in normal subjects.**Progress in**

**Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry**, v.33, p.860–866, 2009.

LUO, S. et al. Interaction between oxytocin receptor polymorphism and interdependent culture values on human empathy. **Social Cognitive and Affective Neuroscience**. v.10, n.9, p.1273-1281, 2015.

MACDONALD, K.; MACDONALD, T.M. The peptide that binds: a systematic review of oxytocin and its prosocial effects in humans. **Harvard Review Psychiatry**, v.18, p.1–21, 2010.

MAGON, N., & KALRA, S. The orgasmic history of oxytocin: Love, lust, and labor. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, v. 15, n.3,p.156–S161, 2011.

MALONE, K.M. et al. Cigarette smoking, suicidal behavior, and serotonin function in major psychiatric disorders. **The American Journal of Psychiatry** 2003;v.160, n.4, p.773-9,2003.

MARINHO, V., et al. A prevalence study of current tobacco smoking in later life community and its association with sociodemographic factors, physical health and mental health status. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v.43, n.6, p. 490-7, 2008.

MARTINS, R.M.L. A relevância do apoio social na velhice. **Educação, ciência e tecnologia**, v.31, p.128:134,2005.

MASSEY, S.H. et al. Plasma oxytocin concentration and depressive symptoms: a review of current evidence and directions for future research. **Depression and Anxiety**. v.33, n.4, p.316-322.

MARUSAK H.A et al. Amygdala responses to salient social cues vary with oxytocin receptor genotype in youth. **Neuropsychologia**. v.79, p.1-9, 2015.

MASUDA, D. et al. Ezetimibe improves postprandial hyperlipidemia in patients with type IIb hyperlipidemia. *European Journal Clinical Investigation*, v.39, p.689–9, 2009.

MATIAS, A.G.C. et al. Indicadores de depressão em idosos e os diferentes métodos de rastreamento. **Einstein (São Paulo)**, v. 14, n.1, p.6-11, 2016.

MATSUZAKI, M. Oxytocin: A therapeutic target for mental disorders. **The journal of physiology**, v.62n.6,p. 441-4, 2012.

MC QUAID RJ. Distress of ostracism: oxytocin receptor gene polymorphism confers sensitivity to social exclusion. **Social Cognitive Affective Neuroscience**.v.10, n.8, p.1153-9, 2015.

MC QUAID, R.J. Et al. A paradoxical association of an oxytocin receptor gene polymorphism: early-life adversity and vulnerability to depression. *Frontiers in Neuroscience*. v.23; p.128-133, 2013.

MENDLEWICS, J, et al. Influence of COX-2 and OXTR polymorphism on treatment outcome in treatment resistant depression. *Neuroscience Letter*. V.516, n.1, p.85-8, 2012.

MEURER S.T, BENEDETTI T.R.B, MAZO, G.Z. DISCUSS. *Revista Motriz de Educação Física*. v.15, n.4, p.788-796.

MEURER, S.T, Associação entre sintomas depressivos, motivação e autoestima de idosos praticantes de exercícios físicos. *Revista Brasileira de Ciência e Esporte*,v.34,n.3, p-683-695,2012.

MEYER-LINDENBERG, A. et al. Oxytocin and vasopressin in the human brain: Social neuropeptides for translational medicine. *Nature Reviews Neuroscience*, v.2, p.524–538, 2011.

MEYER, S.E. Major depression and the stress system: a life span perspective. *Development and Psychopathology*, v.13, p.565–580, 2001

MEYER L, TOST H. Neural mechanisms of social risk for psychiatric disorders. *Natural Neuroscience*. v.15, n.5, p.663-8, 2012.

MICHELINI, S. URBANEK M. Dean M. Goldman D. Polymorphism and genetic mapping of the human oxytocin receptor gene on chromosome 3. *American Journal of Medical Genetics*, v.60, n.3, p.183-87, 1995.

MINAYO, M.C.S.; CAVALCANTE, F.G. Tentativas de suicídio entre pessoas idosas: revisão de literatura (2002/2013). *Ciência saúde coletiva*, v. 20, n. 6, p. 1751-1762, 2015.

MINGHELLI, B. et al. Comparação dos níveis de ansiedade e depressão entre idosos ativos e sedentários. *Revista de Psiquiatria Clínica*, n.40, v.2, p.71-6, 2013.

MIZUMOTO, Y.; KIMURA, T.; IVELL, R. A genomic element within the third intron of the human oxytocin receptor gene may be involved in transcriptional suppression. *Molecular and cellular endocrinology*, v.135, n.2, p.129-38.

MOSING, M.A. et al. Genetic and environmental influences on optimism and its relationship to mental and self-rated health: A study of aging twins. *Behavior Genetics*, v.39, p.597–60, 2009.

NAKAMURA, K. et al. Postprandial hyperlipidemia as a potential residual risk factor. *Journal of Cardiology*, v. 67.n (4), p.335–9, 2016.

NELSON, E.E., et al. Oxytocin is elevated in plasma of 10-day-old rats following gastric distension. **Brain Research Developmental Brain**, v.111, p.301–303, 1998.

NEMEROFF C.B.; GOLDSCHMIDT-CLERMONT, P.J. Heartache and heartbreak—the link between depression and cardiovascular disease. **Nature Reviews. Cardiology**. v.9, n.9, p.536-39, 2012.

NEUMANN, I.D; LANDGRAF, R. Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors. **Trends in Neuroscience Journal**, v. 35, n.11,p.649-59, 2012.

NOGUEIRA, E.L. et al. Rastreamento de sintomas depressivos em idosos na Estratégia Saúde da Família de Porto Alegre. **Revista de Saúde Pública**;v.48, v.3, p.368-377, 2014.

NOMURA, M et al. Estrogen receptor- regulates transcript levels for oxytocin and arginine vasopressin in the hypothalamic paraventricular nucleus of male mice. **Brain Research Molecular**, v.109, p.84-94, 2002.

NORDESTGAARD, B.G, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. **JAMA**, v.298, p.299–308, 2007.

NORMAN, G.J. Variation in the oxytocin receptor gene influences neurocardiac reactivity to social stress and HPA function: a population based study. **Hormones and Behavior Journal**. v.61, n.1, p.134-9, 2012.

NUNES, M. JUCÁ, V.J. VALENTIM, C.B.P. Ações de saúde mental no programa saúde da família: confluências e dissonâncias das práticas com os princípios das reformas psiquiátricas e sanitária. **Cadernos de Saúde Pública**, v.23, n.10, p. 375-2384, 2007.

ONODERA, ET AL. Genetic association of the oxytocin receptor genes with panic, major depressive disorder, and social anxiety disorder. **Psychiatrics Genetics**, v.25, n.5, p.209:212, 2015.

OLIVEIRA, M.F. et al. Sintomatologia de depressão auto referida por idosos que vivem em comunidade. **Ciência& Saúde Coletiva**, v.17, n.8, p.2191-2198, 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. CID-10 Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento-Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.

ORTH U, Low self-esteem is a risk factor for depressive symptoms from young adulthood to old age. **Journal of Abnormal Psychology**, v.118, p.472–478, 2009.

OTT, V. Et al. Oxytocin Reduces Reward-Driven Food Intake in Humans. **Diabetes**,v.62, n.10, p.3418–3425,2013.

OZSOY, S. et al Serum oxytocin levels in patients with depression and the effects of gender and antidepressant treatment. **Psychiatry**, v.169, n.3, p.249-52, 2009.

PARIANTE, C.M.; MILLER, A.H. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. **Biological Psychiatry**, v.49, p.391-404, 2001.

PARK, S.B. Association of Cortisol and the Metabolic Syndrome in Korean Men and Women. **Journal of Korean Medical Science**, v.26, n.7, p. 914–918, 2011.

PARKER KJ, et al. Preliminary evidence that plasma oxytocin levels are elevated in major depression. **Psychiatry Research Journal**, v.178, n.2, p.359-62, 2010.

PAÚL, M. C. Envelhecimento activo e redes de suporte social. **Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar**, Universidade do Porto, p.275-287.  
Disponível em: <http://ler.letras.up.pt/uploads/ficheiros/3732.pdf>  
Acesso em 10 de janeiro de 2016.

PAWLINA, M.M.C. et al. Nicotine dependence and levels of depression and anxiety in smokers in the process of smoking cessation. **Revista psiquiátrica e clínica**. v. 41, n. 4, p. 101-105, 2014.

PENA, S.D.J. Genetic variation and structure of Brazilian population in relation to genetic diseases: international conference on nutrigenomics. Washington Program and Abstract Book; 2010.

PEREIRA, M.A.O, Saúde mental no programa de saúde da família: conceitos dos agentes comunitários sobre o transtorno mental. **Revista da Escola de Enfermagem USP**, v.41, n.4, p.567-72, 2007.

PINTO, M.; UGÁ, M.A.D. The cost of tobacco-related diseases for Brazil's Unified National Health System. **Caderno de Saúde Pública**. V.26, n.6, p.1234-1245, 2010.

PIRILLO, A.; NORATA, G.D.; CATAPANO, A.L. Postprandial lipemia as a cardiometabolic risk factor. **Current Medical Research Opinion**, v.30, p.1489–503, 2014

PLANT, E.et al. Postprandial hyperlipidemia as a potential risk factor. *Journal of Cardiology*, v.67, p.335-9, 2016.

PREMKUMAR, M. Circadian Levels of Serum Melatonin and Cortisol in relation to Changes in Mood, Sleep, and Neurocognitive Performance, Spanning a Year of Residence in Antarctica. **Neuroscience journal**. 2013; 2013:254090.

PREVILLE M, et al. The epidemiology of psychiatric disorders in Quebec's older adult population. **Canadian Journal of Psychiatry**, v.53, n.12, p.822-32, 2008.

PURBA, J.S et al. Increased number of vasopressin and oxytocin expressing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in depression. **Archives of General Psychiatry**, v. 53,p.137-143,1996.

QIAN, W. et al. Decreased circulating levels of oxytocin in obesity and newly diagnosed type 2 diabetic patients. **Journal Clinical Endocrinology and Metabolism**. v.99, n.12, p.4683-9, 2014.

RAHE C. Associations between depression subtypes, depression severity and diet quality: cross sectional findings from the BiDirect Study. **BMC Psychiatry**, v.4,n.15p.38-48. 2015.

REGITANO, L.C.A. Extração de DNA para aplicação em reação em cadeia da polimerase (PCR). In: **Biologia molecular aplicada à produção animal**. Embrapa. 2001.

RODRIGUES, S.M. Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.106, n.50, 21437–21441, 2009.

ROBERTS, J.E, MONROE, S.M. A multidimensional model of self-esteem in depression. **Clinical Psychology Review**. v.14, n.3, p.161-181, 1994.

ROMANO A. et al. High dietary fat intake influences the activation of specific hindbrain and hypothalamic nuclei by the satiety factor oleoylethanolamide. **Physiologic Behavior**. V.136, p.55-62, 2014.

ROSECRANS, J.A. The psychopharmacological basis of nicotine's differential effects on behavior: individual subject variability in the rat. **Behavior Genetics** 25:187-196, 1995.

RIBEIRO JÚNIOR. F.J.P. Tabagismo e transtornos cognitivos e mentais: avaliação dessa relação em idosos do município de Porto Alegre-R.S/Brasil. 2016, 156 f. dissertação, [Mestrado em Gerontologia Biomédica] Instituto de Geriatria e Gerontologia. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

ROSENBERG M. Society and the Adolescent Self-image. Princeton, NJ: Princeton University Press; 1965.

ROSS, H.E.; YOUNG, LJ. Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. **Front Neuroendocrinology**, v.30, n.4,p.534-47, 2009.

RUTIGLIANO, G. et al. Peripheral oxytocin and vasopressin: Biomarkers of psychiatric disorders? A comprehensive systematic review and preliminary meta-analysis. *Psychiatry Research*. v.241, p.207-220, 2016.

SALERNO, M.C. et al. Autoestima de idosos comunitários e fatores associados: estudo de base populacional. **Cogitare Enfermagem**, v.20, n.4,p.775-782, 2015.

SCANTAMBURLO, G. et al. Plasma oxytocin levels and anxiety in patients with major depression. **Psyconeuroendocrinology**, v.32, n.4, p.407-10, 2007.

SADOCK, V.A, SADOCK, B.J. *Compêndio de Psiquiatria: Ciências do comportamento e psiquiatria clínica*. Porto Alegre: Artmed, 2007. 1584 p.

SANTOS, A.T. et al. Queixa subjetiva de comprometimento da memória em idosos saudáveis: influência de sintomas depressivos, percepção de estresse e autoestima. **Revista da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo**, v. 46, p. 24-29, 2012.

SAPHIRE, B.S. et al. Oxytocin receptor gene (OXTR) is related to psychological resources. **Proceedings of the National academy of Sciences of the United States of America**,v.108, n.37, p.15118-15122, 2011.

SARTAIN J.B. et al. Bryant Intravenous oxytocin bolus of 2 units is superior to 5 units during elective **Caesarean section British Journal of Anesthesia**, v.101, n.6. p.822–826, 2008.

SAWCHENKO, P.E.; BROWN, E.R.; CHAN, R.W.K. The paraventricular núcleos of the hypothalamus and the functional neuroanatomy of response to stress. **Brain Research**, v.107, n.1,p.201-222,1996.

SCHINS, A. et al. Increased coronary events in depressed cardiovascular patients: 5-HT2A. **Psychosomatic medicine**, v.65, n.5, p.729-37.

SMEARMAN EL. Oxytocin Receptor Genetic and Epigenetic Variations: Association with Child Abuse and Adult Psychiatric Symptoms. **Child Development**, v.87, n.1, p.122-34,2016.

SMEARMAN, E.L. et al. Social stress and the oxytocin receptor gene interact to predict antisocial behavior in an at-risk cohort. **Development and Psychopathology**, v.27, n.1, p.309-18,2015.

SOARES, E. et al. Capacidade funcional, declínio cognitivo e depressão em idosos institucionalizados: Possibilidade de Relações e Correlações. **Revista Kairós Gerontologia**, v.15, n.5,p.117-139, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. v. 84, supl I, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiro de Cardiologia**, v.95, supl 1, p.:1-51, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.101, n. 4, supl. 1, p. 1-20, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. VI Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2016. Disponível em <http://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>

Acesso em 29 jul 2016.

SOSPEDRA, I. et al. Effect of high fat diets on body mass, oleylethanolamide plasma levels oxytocin expression in growing rats.

STENSVOLD, I. Non-fasting serum triglyceride concentration and mortality from coronary heart disease and any cause in middle aged Norwegian women. **British Medical Association**. V.307, p.1318–1322.1993.

STRIEPENS N, KENDRICK K.M. MAIER W. Effects of Prosocial oxytocin and clinical evidence for its potential therapeutic. **Neuroendocrinology**, v.32, p.426:450, 2011. **Journal of food Science**,

STRIEPENS, N. et al, Oxytocin enhances cognitive control, food craving. **Human Brain Mapping**.v.37, n.12,p:4276-4285, 2016.

SZETO, A. et al Oxytocin administration attenuates atherosclerosis and inflammation in watanabe heritable Hyperlipidemic Rabbits. **Psychoneuroendocrinology**, v.38, n.5, p.685-693, 2013.

SZULC, P. et al. Serum oxytocin is associated with metabolic syndrome in older men – The MINOS study *Diabetes Research and Clinical Practice*. **Diabetes Research Clinical Practice**. v.122:17-27, 2016.

TALIAZ D, et al. A Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis. **Molecular Psychiatry**. V.15, n.1, p.80-92, 2010.

TANAKA, A. et al. Measurement of postprandial remnant-like particles (RLPs) following a fatloading test. **Clinica Chimica Acta**, v.275:43–52,1998.

TAKAYINAGI, Y et al. Oxytocin receptor-deficient mice developed late-onset obesity. **Neuro Report**, v.19, n.9,p:951-5, 2008.

TAYLOR, S.E. SEEMAN, T.E. Psychosocial resources and the SES-health relationship. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.896, p:210–225, 1999.

THOMPSON, R.J. Oxytocin receptor gene polymorphism (rs2254298) interacts with familial risk for psychopathology to predict symptoms of depression and anxiety in adolescent girls. **Psychoneuroendocrinology**,v.36,p.144–147, 2011

TORIJA JRU, et al.. Síntomas depressivos en personas mayores. Prevalencia y factores asociados. **Gaceta Sanitaria**, v.21, n.1,p.37-42,2007.

TOST H, et al. Neurogenetic effects of OXTR rs2254298 in the extended limbic system of healthy Caucasian adults. **Biological Psychiatry**, v.70,n.9, p.37-9,2011.

TOST, H. et al A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocialtemperament and human hypothalamic-limbic structure and function. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.107, n.3, p.13936-41, 2010.

VAN REEDT, A.K., GILTAY, E.J., VAN VEEN T. Longitudinal relationship of depressive and anxiety symptoms with dyslipidemia and abdominal obesity. **Psychosomatic Medicine**. v.75, n.1, p.83-9, 2011.

VITORELI, E. PESSINI, S. SILVA M.J.P. A autoestima de idosos e as doenças crônicas degenerativas. **Revista Brasileira de Ciência do Envelhecimento Humano**. v.2, n.1p.102-114, 2005.

WALKER, E.R. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, v.72, n.4, p.334-41, 2015.

WINDLE, R.J. et al. Oxytocin attenuates stress-induced c-fos mRNA expression in specific forebrain regions associated with modulation of hypothalamo-pituitary-adrenal activity. **Journal of Neuroscience**, v.24, p.2974–2982, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression. Disponível em:

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/> Acesso em

08 de janeiro de 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global status report on noncommunicable diseases. [Internet]. Geneva; 2014. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf) Acesso em 18 de janeiro de 2016.

WU, S. et al. Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population. **Biological Psychiatry**, v.58,p.74–77, 2005.

WURTMAN, R.J. Genes, stress, and depression. Neurobiological basis of depression: an update. **Metabolism**. v.54, v.1,p. 24-27,2005.

YAMASUE H, Et al. Reply to: Neurogenetic effects of OXTR rs2254298 in the extended limbic system of healthy Caucasian adults. **BIOLOGICAL PSYCHIATRY**, v.70, p.41-42, 2011.

YI KJ et al. The regulation of oxytocin receptor gene expression during adipogenesis. **Journal of Neuroendocrinology**.v.27,n.5, p.335-42,2015.

YUEN KW, et al. Plasma oxytocin concentrations are lower in depressed vs. Healthy control women and are independent of cortisol. **Journal Psychiatric Research**. V.51, p.30–36, 2014.

YOCHIDA, M. et al Evidence that oxytocin exerts anxiolytic effects via oxytocin receptor expressed in serotonergic neurons in mice. **Journal of Neuroscience**. v.29,n.7,p.2259-71, 2009

ZELKOWITZ P, et al. Psychosocial stress moderates the relationships between oxytocin, perinatal depression, and maternal behavior. **Hormones and behavior**, v.66, n.2.p.351–360, 2014.

ZHANG, T.Y.; MEANEY, M.J. Epigenetics and the environmental regulation of the genome and its function. **Annual Review Psychology**, n. 61: 439–466, 2010.

## **APÊNDICE 1**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Título do Estudo: Polimorfismo do Gene Receptor da Ocitocina: Associação com depressão, apoio social, autoestima e fatores de risco cardiovasculares em idosos da atenção básica de Porto Alegre.**

O senhor (a) está sendo convidado a participar voluntariamente desta pesquisa que é sobre um gene responsável pela formação de vínculos afetivos, chamado de gene da ocitocina e os hormônios, cortisol (relacionado ao estresse) e o da ocitocina que podem estar associados ao surgimento da depressão em idosos. O objetivo dessa pesquisa é verificar se o aparecimento da depressão é devido a esse gene da ocitocina, aos hormônios cortisol e ocitocina ou se está mais ligada ao apoio social que o senhor (a) recebe ou a sua autoestima. O senhor (a) está sendo incluído no presente estudo, por ter idade igual ou maior de 60 anos, estar cadastrado na Estratégia Saúde da Família (ESF), e no Programa de Envelhecimento Cerebral, uma parceria do Instituto de Geriatria da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul –(PUCRS) com a secretaria municipal da saúde de Porto Alegre, e ter ou não diagnóstico de depressão. Entre os transtornos psiquiátricos, a depressão constitui um grave problema de saúde pública e acomete um número cada vez maior de idosos, podendo pode gerar consequências negativas na qualidade de vida do indivíduo e sua família. Muitos são os fatores envolvidos nos transtornos depressivos entre eles, a baixa autoestima, o isolamento social devido à perda de familiares, amigos e aposentadoria, o surgimento de doenças crônicas como hipertensão arterial, diabetes mellitus, reumatismo, câncer entre outros e a influência de genes, como o da ocitocina, que são elementos das nossas células que herdamos dos nossos pais. A compreensão destas características da população idosa é importante para o melhor conhecimento e prevenção da depressão.

O meio que vamos utilizar para realizar este trabalho será através da aplicação de um questionário para obtenção de informações sobre autoestima, apoio social, estilo de vida. Além disto, o senhor (a) será submetido a uma avaliação física (será verificado peso e altura e circunferência da cintura) e coleta de sangue para análise do açúcar (glicose) e gorduras (colesterol, triglicerídeos e HDL) no sangue, análise do gene da ocitociana, do cortisol- um hormônio produzido pelas glândulas suprarrenais, que estão localizadas acima dos rins relacionadas ao estresse.

O cortisol serve para ajudar o organismo a controlar o estresse, reduzir inflamações, contribuir para o funcionamento do sistema de defesa contra microrganismos no nosso corpo e manter os níveis de açúcar no sangue constantes, assim como a pressão arterial. E a análise da ocitocina, um hormônio produzido no cérebro que desempenha várias funções importantes como, por exemplo, desenvolver o apego, empatia, e confiança entre as pessoas, e produção de parte do prazer durante a relação sexual.

A pesquisa pode lhe trazer algum risco, como possibilidade de danos à dimensão física, devido à picada da agulha para coleta de sangue, o que poderá causar um leve desconforto temporário, havendo a possibilidade de formação de um pequeno hematoma na região da coleta.

da possibilidade de danos à dimensão psíquica, social, intelectual, cultural, moral, espiritual do ser humano, pela aplicação, dos instrumentos, relacionado com apoio social, autoestima, escala de investimento da vida pessoal a qual engloba relações com amigos, sexualidade e com a morte, e do exame para avaliação da depressão, e do raciocínio, linguagem e memória. Nós asseguramos ao senhor (a) a garantia de assistência médica, acompanhamento e indenização em caso de danos decorrentes da participação no estudo. Ressalta-se que o senhor (a) sempre tem direito à indenização por danos relacionados à pesquisa, caso houver, conforme estabelece a lei.

O exame genético será através de uma técnica de amplificação do seu DNA, que depois será colocado junto com outro reagente que irá identificar se o seu DNA tem uma alteração no gene da ocitocina. Tudo isso será feito por uma máquina. Para tanto, o seu sangue será coletado, do qual será extraído o seu DNA, que é aonde contém todas as informações sobre o seu biótipo (cor de pele, cabelo, altura, se desenvolverá doenças ou não, e etc). No caso, se o senhor (a) for portador de uma alteração no gene da ocitocina o senhor (a) poderá ter um maior risco de ter depressão. Se o senhor (a) apresentar essa alteração no seu gene da ocitocina e também tiver depressão você será convidado (a) a realizar um aconselhamento médico por uma equipe formada por psiquiatras, psicólogos e neurologistas, sem custos. O senhor (a) terá acesso aos seus exames médicos. E os resultados dessa pesquisa serão divulgados de uma forma clara e acessível aos participantes do estudo, aos agentes de saúde, enfermeiros e médicos, com data e hora marcada nas estratégias de saúde da família. Após a coleta de sangue será oferecido ao senhor (a) um lanche. Caso o senhor (a) necessite usar transporte coletivo para deslocar-se a unidade ou estratégia de saúde para participar do estudo, de acordo com o Estatuto do Idoso, a Lei nº 10.741/2003, o senhor (a) tem o direito a gratuidade desse tipo de transporte se tiver 60 anos ou mais de idade. Basta apenas apresentar um documento pessoal com foto e portarem do cartão de transporte denominado TRI. E como foi salientado, caso você tenha dificuldade física para ir até a unidade básica de saúde, o pesquisador irá até sua residência para realizar as coletas necessárias. E, caso você tenha sido recrutado e não poder comparecer na data marcada devido algum tipo de limitação física irei até sua residência, acompanhado do seu agente de saúde. Ao perceber qualquer risco ou dano significativo ao senhor (a) explicitados neste termo, ou não, será comunicado o fato imediatamente ao sistema CEP-CONEP, sob forma de avaliação para a adequação ou suspensão do estudo, além da garantia de assistência de acompanhamento e indenização em caso de danos decorrente da participação do estudo.

Ressaltamos a garantia de resposta a qualquer pergunta, a liberdade de abandonar a pesquisa sem prejuízo para si, além da garantia de privacidade, sigilo e à confidencialidade dos dados coletados, os quais ficarão armazenados em um local seguro com acesso restrito do pesquisador principal, sendo transferido a outros membros da equipe multidisciplinar, somente com permissão do mesmo.

As análises do sangue (material biológico) serão realizadas no Laboratório de Bioquímica, Genética Molecular e Parasitologia do Instituto de Geriatria e Gerontologia, será realizada identificação das amostras para a segurança das análises, garantindo o sigilo, o respeito e a confidencialidade aos sujeitos de pesquisa. O volume de sangue coletado para o presente estudo, será

de 15 ml de material biológico, sendo 10 ml para dosagem de cortisol e ocitocina, e 5ml para análise bioquímica e o restante para a análise do DNA. As análises bioquímicas serão realizadas imediatamente após a coleta e separação do sangue. A genotipagem e a quantificação de cortisol e ocitocina serão realizadas na medida em que forem terminadas as análises bioquímicas. Por isso, parte do sangue será armazenado em freezer -20 °C para não degradar o material biológico. Caso sobre algum material biológico o mesmo será desprezado de forma segura e de acordo com as normas e regulamentações de biossegurança, dentro do prazo de vigência do cronograma de execução do projeto. Caso haja perda o senhor (a) será informado, para uma nova coleta, os resultados serão divulgados para o senhor (a), assim como o restante da equipe multidisciplinar.

Por fim, esta pesquisa praticamente não determina risco adicional ou dano a sua saúde e sua participação é isenta de remuneração ou ônus. Existem benefícios imediatos, como resultados de exames referentes ao colesterol, HDL, e glicemia, assim como avaliação física ( aferição de pressão arterial, peso, altura e circunferência de cintura) e médica (neurológica e psiquiátrica) gratuitamente, além de aquisição de informações relacionada à depressão. Em caso de novas perguntas sobre o estudo, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável pelo estudo Dra Maria Gabriela Valle Gottlieb tel 051:81116078 ou com a doutoranda executora do estudo Camila Bittencourt Jacondino tel 051: 94693939 ou contatar o Comitê de Ética (CEP), pelo telefone (51) 33203345, o CEP, é o órgão responsável para defender os interesses das pessoas que participam de pesquisas, na sua integridade, dignidade para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões eticamente corretos. Para qualquer pergunta sobre os seus direitos como participante deste estudo ou se pensa que foi prejudicado pela participação nesse estudo, posso chamar pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS (CEP/PUCRS). O endereço do CEP/PUCRS é na Av. Ipiranga Av. Ipiranga 6681, Prédio 40 - Sala 505. Porto Alegre /RS - Brasil - CEP: 90619-900. Horário de atendimento: de segunda a sexta-feira. Manhã: 8h30min às 12h.Tarde: 13h30min às 17h (Expediente Interno) - Atendimento pelo fone (51) 3320-3345.Declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo investigador responsável e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas.

Assinatura do participante ou representante legal:\_\_\_\_\_

Nome do participante ou representante legal/ data:\_\_\_\_\_

## APÊNDICE 2

### DADOS DE PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO, ANTROPOMETRIA, PRESSÃO ARTERIAL, MARCADORES BIOQUÍMICOS, DE ESTRESSE E GENÓTIPO DA AMOSTRA.

<b>EXERCÍCIO FÍSICO</b>		
Q1 O senhor (a) pratica exercício físico?	sim	não
Q2.Essa atividade é orientada por algum profissional?	sim	não
Q3.O exercício é praticado em grupo?	sim	não
Q4. Que tipo de exercício físico o senhor (a) pratica? ( ) ginástica aeróbica ( ) musculação( ) dança ( ) hidroginástica ( ) natação ( ) caminhada ( ) corrida ( ) outra:		
Q5. Quantas vezes por semana o senhor (a) pratica exercício físico? (1) uma vez por semana (2) 2 vezes por semana (3) 3 vezes por semana (4) diariamente		
<b>ANTROPOMETRIA:</b> Peso: Altura: Circunferência da cintura: IMC		
<b>PRESSÃO ARTERIAL:</b> Pressão arterial sistólica: Pressão arterial diastólica:		
<b>DADOS BIOQUÍMICOS:</b> Glicemia: HDL: Colesterol Total:		
<b>MARCADORES DE ESTRESSE:</b> Cortisol: Ocitocina:		
<b>GENÓTIPO:</b> ( )GG ( )AG ( )AA		

### APÊNDICE 3

#### DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS, UTILIZAÇÃO DE MEDICAÇÕES E HISTÓRIA FAMILIAR DE DEPRESSÃO

Sexo
(1) Feminino (2) Masculino
Cor/Raça
(1) Branca (2) preta (3) parda (4) oriental (5) indígena (6) NR (não respondeu)
Estado Civil
(1) Solteira(a) (2 ) em união estável (3)viúvo(a) (6)casado(a) (7)divorciado(a) (8)viúvo(a) (9)NR não respondeu
DADOS DE ESCOLARIDADE
Atualmente mora:
(1)Sozinho (2)Somente com cônjuge ou companheiro (3)Sem cônjuge e outros familiares (4)Com empregado ou cuidador e sem familiares

Você utiliza algum medicamento para estas doenças?

DOENÇAS	SIM	NÃO
Hipertensão arterial	(1)	(2)
Diabetes Mellitus	(1)	(2)
Dislipidemia	(1)	(2)

## **APÊNDICE 4**

### **DICAS PARA ADOPTAR UM ESTILO DE VIDA SAUDÁVEL**

- ♥ Caminhar vinte a quinze minutos de sol, para recarregar as energias, vitamina D (entretanto evite entre 12 e 15hs)
- ♥ Tire um tempo para estar com as pessoas que se importam com você. Saia regularmente com um grupo de amigos, familiares, se isolar é um fator de risco para depressão
- ♥ Pratique atividade física (caminhada, dança, hidroginástica, os exercícios podem ajudar a aliviar sintomas de depressão, pois liberam endorfinas, que despertam sensação de bem estar, além de ajudar a controlar o peso, e também é bom para regular a pressão arterial, glicose (açúcar) e colesterol triglicérides (gordura no sangue), e fortalece a musculatura e assim ajuda a prevenir quedas
- ♥. Trabalhe sua autoestima, e confie mais em você ajudará você a sentir-se melhor e mais bem disposto.
- ♥ Dormir bem,
- ♥ Não fumar e beber
- ♥ Tratar a depressão
- ♥ Controlar regularmente a pressão arterial
- ♥ Controlar colesterol e triglicérides (gordura no sangue) Controlar a glicemia (açúcar no sangue)
- ♥ Ler e fazer palavras cruzadas, para exercitar a memória

### **ALIMENTOS PARA PREVENIR A DEPRESSÃO**

- ✓ Prefira alimentos ricos triptofano uma substância um precursor da serotonina, um hormônio responsável pela regulação do bom humor
- ✓ Peito de peru, carnes vermelhas, frangos
- ✓ Leite, ovos, iogurtes
- ✓ Castanha do pará, amêndoa, nozes
- ✓ Melancia, abacate, mamão, banana, tangerina, limão, banana são conhecidos como agentes do bom humor.
- ✓ Mel, porém se você é diabético procure evitá-lo.
- ✓ Alimentos fontes de carboidratos (pães, massas, bolos): porém prefira as porções integrais, Além do chocolate (prefira o meio-amargo 2 quadradinhos por dia)

✓ **ALIMENTOS QUE AUXILIAM A MEMÓRIA**

- ✓ -Morango, tomate e uva contém uma substância que contribui para a melhora da memória
- ✓ -Peixes ricos em ômega 3, pois eles auxiliam na memória, e a gravar coisas
- ✓ -Sucos de uva
  
- ✓ -Carnes em geral, que são ricas, em vitamina B12, que auxiliam na memória e concentração, Uma das principais fontes dessa vitamina é a carne de fígado, mas ela também pode ser encontrada em carne de porco, ovos, e leite.
  
- ✓ - Alimentos ricos em Vitamina B1 –Cereais, frutas em geral, carnes brancas e vermelhas e legumes
  
- ✓ -Alimentos ricos em selênio, com o alho e a castanha de caju

## APÊNDICE 5

Artigo publicado no doutorado

*Artigo de Revisão / Review Article Open Access*

## Associação dos polimorfismos rs53576 e rs2254298 do gene receptor da ocitocina com depressão: uma revisão sistemática

*Association of oxytocin receptor gene polymorphisms rs53576 and rs2254298 with depression: a systematic review*

**Camila Bittencourt Jacondino<sup>1</sup>, Cristiane Alves Borges<sup>2</sup>, Maria Gabriela Valle Gottlieb<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Enfermeira. Doutoranda em Gerontologia Biomédica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS.

<sup>2</sup> Acadêmica de Ciências Biológicas pela PUCRS, Porto Alegre, RS.

<sup>3</sup> Bióloga. Pesquisadora e professora do Programa de Pós Graduação em Gerontologia Biomédica do Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS. Programa Nacional de Pós Doutorado (PNPD). Porto Alegre, RS

### ABSTRACT

**Aims:** Although the etiology of depression is known to be multifactorial, studies have pointed to its association with a mutation in the oxytocin receptor gene (OXTR). The aim of this study was to determine, by means of a systematic review of the literature, whether OXTRs rs53576 and rs2254298 are associated with depression and depressive symptoms or temperament.

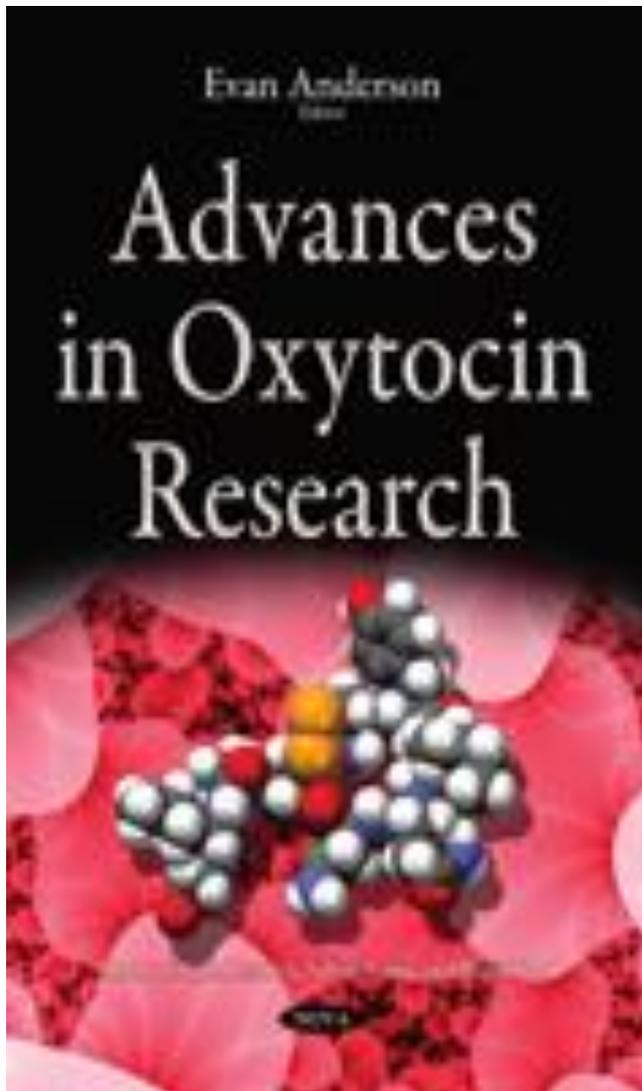
**Methods:** The survey was conducted on the databases Lilacs, PubMed, SciELO, Web of Science, Scopus and Embase, covering the period 2004-2014, in English and Portuguese, with the descriptors *receptor da ocitocina/oxytocin receptor gene*, added to *depressão/depression*, *temperamento depressivo/depressive temperament*, or *distúrbios do humor/mood disorder*. The following criteria were used for the inclusion of items: original studies with content available in full in English or Portuguese language; only human studies with clinical diagnosis of depression, or screening for symptoms and depressive temperament; studies on the variants rs53576 or rs2254298 of OXTR; and search for association between OXTR polymorphisms and depression and/or depressive symptoms or temperament.

**Results:** Initially 126 articles were captured, but only eight studies met the inclusion criteria. Of the eight articles included, six studies found a significant association between variants OXTR rs53576 and rs2254298 with depression, mood and depressive symptoms, while two studies found no association.

**Conclusions:** The results suggest that OXTR rs53576 and rs2254298 are associated with depressive symptoms and temperament as well as with depression. However, it should be noted that these polymorphisms do not act deterministically; rather, they are influenced or modulated by the environment, which may involve biopsychosocial, affective, ethnic, and gender factors.

**KEY WORDS:** RECEPTORS, OXYTOCIN; OXTR; POLYMORPHISM, GENETIC; OXYTOCIN; DEPRESSION.

CAPÍTULO DE LIVRO PUBLICADO DURANTE O DOUTORADO



---

## CONTENTS

<b>Preface</b>		<b>vii</b>
<b>Chapter 1</b>	Oxytocin and Chronic Noncommunicable Diseases: On Overview of Oxytocin Receptor Gene (OXTR) Polymorphisms and the Thrifty Phenotype Hypothesis <i>Camila Bittencourt Jacondino and Maria Gabriela Valle Gottlieb</i>	<b>1</b>
<b>Chapter 2</b>	Oxytocin in Cardiovascular Control: An Update <i>Maja Lozić, David Murphy and Nina Japundžić-Žigon</i>	<b>35</b>
<b>Chapter 3</b>	The Influence of Oxytocin on Face-Processing Skills <i>Rachel Bennetts and Sarah Bate</i>	<b>51</b>
<b>Chapter 4</b>	Association among the Aging Process, Obesity, Sexual and Feeding Behavior and Oxytocin Levels: An Interface with Cortisol <i>Laura Schlatter Rosemberg, Camila Bittencourt Jacondino and Maria Gabriela Valle Gottlieb</i>	<b>67</b>
<b>Index</b>		<b>89</b>

## **APÊNDICE 6**

Artigo submetido para a publicação para o Arquivos Brasileiro de  
Endocrinologia e Metabologia QUALIS B1 interdisciplinar

# **COMPROVANTE DA SUBMISSÃO**

## **Association of serum levels and oxytocin receptor gene polymorphism (rs2254298) with cardiovascular and metabolic factors in elderly individuals in southern Brazilian**

**Camila Bittencourt Jacondino<sup>1</sup>, Cristiane Alves Borges<sup>1</sup>, Laura Schlater Rosenberg<sup>1</sup>, Irênio Gomes da Silva<sup>1</sup>, Bruna da Luz Correa<sup>2</sup>, Maria Gabriela Valle Gottlieb<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica do Instituto de Geriatria e Gerontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, R.S. Brasil

<sup>2</sup> Labvitrus, Porto Alegre, R.S. Brasil

### **ABSTRACT:**

**Objective:** To investigate the association of oxytocin levels and oxytocin receptor gene polymorphism (OXTR) rs 2254298 with cardiovascular risk factors (CVRF) and metabolic factors in the elderly. **Methods:** A cross-sectional study carried out with aged  $\geq 60$  years old, community from basic care in southern Brazil. DNA extraction was performed from the leukocyte layer of whole blood, and genotyping by the Polymerase Chain Reaction technique; the CVRF Investigated: hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, sedentary lifestyle, and obesity by calculating body mass index (BMI) and waist circumference. Triglycerides (TGC) and postprandial glucose measured by capillary puncture. Oxytocin and cortisol obtained through the serum and dosed by the ELISA. **Results:** The sample consisted of 177 elderly patients, serum oxytocin showed a significant negative correlation with postprandial TGC, ( $p = 0.030$ ) and BMI ( $p = 0.019$ ). There was also an association between leanness and oxytocin ( $p = 0.005$ ). In the Poisson regression analysis, oxytocin remained a predictor for the thinning outcome ( $p = 0.010$ ). No significant associations of OXTR rs 2254298 with CVRF and metabolic. **Conclusion:** These findings suggest that the higher the oxytocin concentration, the lower the BMI and the postprandial TGC, it is hoped that these data will contribute to future research on the subject.

### **Keywords:**

Aged; Genetic Polymorphism; oxytocin; cardiovascular diseases, obesity.

### **Autor correspondente:**

Maria Gabriela Valle Gottlieb

Instituto de Geriatria e Gerontologia. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Av. Ipiranga, 6681, prédio 81, andar 7, sala 703

CEP: 90619-900 – Porto Alegre, RS, Brasil.

E-mail: maria.gottlieb@pucrs.br

## **INTRODUCTION:**

In Brazil, concern about the demographic aspects of population aging is relatively current, and the accelerated growth of the elderly population, results in an increase in the burden of chronic noncommunicable diseases. Typical of this age group, with emphasis on cardiovascular and metabolic diseases, which have a negative influence on the quality of life, especially in the daily activities of daily life.<sup>1</sup> Mortality from cardiovascular disease (CVD) is a phenomenon that has several interrelated risk factors, which involve behavioral, genetic and hormonal factors.<sup>2</sup> In this context, oxytocin a neuropeptide, popularly known as the 'love hormone', has recently attracted interest in researchers because it performs various physiological functions in the body, such as food control and action on carbohydrate and lipid metabolism.<sup>3,4</sup> This neuropeptide also influences the hemodynamic mechanisms, since the existence of its receptors in various regions of the brain involved in the regulation of blood pressure, and in the heart, this hormone plays a role of release of the atrial natriuretic peptide.<sup>5,6</sup> In addition, clinical trials with rodents demonstrate oxytocin in the reversal of insulin resistance and glucose intolerance, due to the presence of its receptors in the islets of Langerhans.<sup>7</sup>

The central effects of oxytocin are mediated by its receptor, formed by nine amino acids coupled to the G. protein In 1994, oxytocin receptor (OXTR) gene mapping in humans was established by Inoe et al (1994), showing that The OXTR is located on the short arm of chromosome 3p25, containing three exons and four introns.<sup>8</sup> This variant is characterized by the substitution of guanine (G) by adenine (A) and Caucasians, normally carry two copies of the G allele, whereas in Asian individuals, the A allele is quite common<sup>9,10,11</sup>.

In addition, studies have shown that individuals with the GG genotype presented lower cortisol concentration, lower heart rate, in the presence of stressor events.<sup>12,13</sup> However, the influence of the OXTR rs 2254298 polymorphism on certain cardiovascular risk factors (CVD), such as hypertension, diabetes mellitus (DM), dyslipidemia and obesity, remain unclear in the

literature, as well as the relationship of serum oxytocin with these diseases, especially in the elderly, studies are even more.

Considering the information above, this study aims to investigate the association of oxytocin and polymorphism of the variant receptor gene (rs 2254298) with cardiovascular and metabolic risk factors in a population of elderly people in primary care in southern Brazil.

#### MATERIAL AND METHODS:

Ethical aspects: The study began, after appreciation and approval by the Research Ethics Committee of the Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS), and CONEP (National Council of Ethics in Research) (Opinion No. 948,938) .

Subjects and study design: A non-probabilistic, cross-sectional study conducted with elderly individuals from the primary care units of the eastern and northeastern regions of the city of Porto Alegre, State of Rio Grande do Sul (R.S). This research is part of a cohort called the "Cerebral Aging Program," which is a partnership of the Institute of Geriatrics and Gerontology (IGG), with the municipal health secretariat of Porto Alegre, Rio Grande do Sul, to investigate data Referring to the cognitive picture in mental in people from the 55 years. This registry, is done by the community health agents (CHWs), of the Basic Units through a standardized questionnaire.

The sample of the present study consisted of 177 elderly people; however, a sample size calculation was not performing, since the population constituted for convenience, since the subjects participating in this study selected depending on the availability of them to attend. A consultation at the Psychiatry and Geriatrics outpatient clinic of the University Hospital of PUCRS scheduled by a health professional for the ACS. Elderly people under 60 years, advanced cognitive decline, schizophrenia and current cancer treatment were not included in the study. The collection period comprised April 2015 to July 2016.

Clinical, anthropometric and laboratory variables: After the participants signed the informed consent form, they were referred to the IGG Laboratory of Biochemistry and Molecular Genetics (LABIGEM) for the collection of blood by direct peripheral venipuncture with a syringe of 10ml and needle 25x8mm, in cubital fossa. The material destined for the dosing of oxytocin

and cortisol were placed in tube containing clot activator, being centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes, after separation of the serum layer, where it was stored at -80°C, until the quantification process by the method Immunoenzymatic Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ELISA using commercial kits, IBL-international-TECAN-hamburg-Germany following the manufacturer's protocol. These dosages performed in a private laboratory in Porto Alegre, with reference values within the normal range of oxytocin being between 1.5 and 250 ng / ml and of cortisol between 7-23ng/ml in the period 7 and 9 hours in the morning. The blood collections occurred at 8 o'clock, it is important to emphasize that the elderly instructed not to maintain a 12-hour fast.

The diagnoses for cardiovascular risk factors, were performed using the prescribed drugs (the elderly were instructed to take all the current medical prescriptions on the day of the consultation), being defined as having hypertension, diabetes and dyslipidemia, those using the medications for these diseases. According to the recommendations of the Arterial Hypertension Guidelines (2010)<sup>14</sup>, Guideline of the Brazilian Diabetes Society<sup>15</sup>,(2016) and Brazilian Guideline on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis, (2013).<sup>16</sup>

Pressure levels, were obtained through an adequately calibrated aneroid sphygmomanometer and stethoscope with patient in the seated position with the legs uncrossed according to the guidelines of the VI Brazilian hypertension guidelines of 2010. Glucose performed through hemoglucotest, with the ® Contour ST ® brand glycosometer, and postprandial lipemia with triglyceride strips and ®Accutrente plus apparatus, both procedures were collected by capillary puncture in the digital pulp. The test performed with Patient after food intake in about 2 to 4 hours.

A trained nutritionist performed the anthropometric data, and the elderly weighed with a brand balance ®Onrom brand with standing and barefoot individuals, contraindicated for use in patients with pacemaker or other implanted medical device, and be 3 - 4 hours, fasted. Body mass index (BMI) measured by bioelectric impedance with Lipschitz (1994) cut-off points for leanness and overweight, respectively, BMI below 22kg / m<sup>2</sup> above 27kg / m. <sup>17</sup> The abdominal circumference measured with an inelastic tape measuring at the midpoint between the lower costal border, and the iliac crest with the individual standing because it was the most representative

anthropometric measure of intra-abdominal fat, with the following cut-off points, man  $\geq$  or Equal to 102 cm and woman  $\geq$  or equal to 88 cm (Metabolic Syndrome Guidelines 2005)<sup>18</sup>

Regarding the sedentary lifestyle, a questionnaire developed by the study authors to investigate habits related to practice, frequency, and physical exercise modality. In relation to smoking, elderly respondents were asked about smoking, and smokers were classified as smokers at the time of study; and non-smokers, those who had never smoked or used less than 100 cigarettes during their lifetime.

#### **Analysis of oxytocin receptor gene polymorphism (OXTR rs2254298):**

Genotyping of the Oxytocin Receptor Gene Polymorphism was performed, by the Polymerase Chain Reaction and Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) method,<sup>19</sup> PCR reactions were performed in a final volume of 50  $\mu$ l, Consisting of: 3.0  $\mu$ l DNA, 32.2  $\mu$ l water, 1.5  $\mu$ l MgCl<sub>2</sub>, 5.0  $\mu$ l buffer, 2.0  $\mu$ l dnTP, 2.0  $\mu$ l primer 1 2.0  $\mu$ l primer 2, 2.0  $\mu$ l DMSO, 0.3  $\mu$ l TAQpolymerase. The PCR steps consisted of 36 cycles for 3 hours; After electrophoresis of these samples, with the product amplified with primers 5'-TGA AAG CAG AGG TTG TGT GGA CAG G-3' and 5' AAC GCC CAC CCC AGT TTC TTC-3; containing 100bp and visualized with ethidium bromide. Finally, genotyping was performed by RLTF where the amplified sample was digested with 1.0  $\mu$ l of the restriction enzyme  $\text{\textcircled{R}}$ BsrI (New England Biolabs) plus 2  $\mu$ l of milique water, 20  $\mu$ l of the PCR product, 2.0  $\mu$ l of buffer Of the enzyme, the final volume being 25  $\mu$ l, the digested fragments were visualized by electrophoresis on 4% agarose gel stained with ethidium bromide at 100 V for 60 minutes. These procedures occurred in LABIGEM and began in October 2015 and ended in September 2016. In order to verify the balance of allelic and genotype frequencies, the Hardy-Weinberg equation was applied.

### **Statistical analysis**

The analysis of the allele and genotype frequencies was performed using the Hardy-Weinberg formula (genotype frequency =  $p^2 + 2pq + q^2$  and allelic frequency as  $p + q = 1$ ), the expected genotype frequencies were calculated and compared using the non-parametric test Of the Chi-square. In the descriptive phase, quantitative variables with symmetrical distribution were analyzed by mean and standard deviation and those with asymmetric distribution by median and interquartile range. In the analytical phase, we used Student's T test for continuous variables, and the kruskal wallis tests and for comparisons of non-parametric variables, and anova analysis of variance, to compare numerical variables with more than two categories. The Chi-square test was used to measure categorical variables and Pearson's correlation to compare two numerical variables. Finally, the Poisson regression was used for the inferential calculations of adjusted generalized linear models. Significant values were those that presented p value  $\leq 0.05$ .

### **RESULTS:**

The total sample consisted of 177 elderly individuals with a mean age of  $72.6 \pm 6.9$  years, with the majority of females being 129 (72.9%), 121 (74.2%) were white, 30 (18.45) blacks, 11 (6.7%) browns and only 01 (0.7%) Asian.

Table 1 lists the general characteristics of the study population, the allelic distribution of the OXTR rs2254298 polymorphism were as follows: the G allele had a frequency of 0.65 and the A allele of 0.35; (44.3%) had genotype GG, 58 (41.4%) AG, and 20 (14.3%) were homozygous for the A (AA) allele. These frequencies are in Hardy-Weiberg equilibrium ( $\chi^2 = 1.12, p = 0.29$ ). Among the cardiovascular risk factors, the sedentary lifestyle 140 (84.8%), arterial hypertension 114 (69.1%), and dyslipidemia 91 (55.5%) were the most prevalent. Regarding the cardiovascular and metabolic variables, mean systolic and diastolic blood pressures were within normal range of  $127 \pm 20.0$  mmhg and  $75.4 \pm 11.4$  mmhg respectively, as well as the hemoglotester  $118 \pm 50.7$  mg-DL. Mean postprandial triglycerides was  $297.8 \pm 173.4$ mg / dL ranging from 60-576mg / dL, considering that it was collected around 2-4 hours after meals. Regarding the anthropometric measurements, the overall waist circumference was  $94.6 \pm 14.0$  cm, on the nutritional status, the elderly were overweight with a body mass index of  $28.3 \pm 17$ , at

Criterion of Lipishitz. The hormones evaluated in this population were cortisol with a mean of  $15.0 \pm 5.2 \mu\text{g} / \text{dL}$  being within the borderline range, and oxytocin in which the mean concentration was  $51.1 \pm 81.7 \text{ ng} / \text{ml}$ , and The median 19.1 with an interval between (-5.9 and 396 ng / ml). Since oxytocin is an asymmetric variable with high standard deviation (DV), it was transformed into logarithm to perform the parametric tests as t test and ANOVA, and the mean and DV of this hormone remained of  $3.0 \pm 1.4$ .

The results expressed in table 2 suggest the absence of association between OXTR genotypes and cardiovascular risk factors, due to the asymmetry presented by postprandial triglyceride means, to obtain the OXTR ratio with this lipid marker, of Kruskal-Wallis, and statistical differences between the medians were not verified ( $p = 0.582$ ).

In Table 3, Pearson's correlation shows a negative result between serum oxytocin and postprandial triglyceride concentrations ( $p = 0.035$ ), and with BMI ( $p = 0.019$ ). Table 4, when classifying obesity according to the Lipishits criterion, the association remained significant among the lean elderly in relation to the eutrophic and overweight patients ( $p = 0.005$ ). This was confirmed by the Tukey's test, when the triglyceride stratification was performed Of the analysis of variance ANOVA, the individuals that presented this test equal to or below 150 md / L, exhibited higher averages of oxytocin  $p = 0.027$ .

Finally, we performed the Poisson regression analyzes, where cardiovascular and metabolic factors such as hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, physical inactivity, age, sex, glycemia and postprandial triglycerides were used, and oxytocin, For the final outcome, which was the BMI below 22 kg / m<sup>2</sup>, with oxytocin as a predictor for leanness ( $p = 0.010$ ). That is, the elderly with higher concentrations of oxytocin are twice as likely to be thin (OR = 2,044) (TABLE 5).

## DISCUSSION:

The present study aimed to analyze the association of serum oxytocin concentration and its receptor polymorphism (rs 2254298) with cardiovascular and metabolic risk factors in the elderly of primary care in southern Brazil. However, we did not find significant associations of the OXTR polymorphism with the FRC and metabolic variables in our sample. However, it is necessary to point out that researches with this approach are still non-existent in the literature. The first one analyzed the influence of the socioeconomic context on the OXTR polymorphism and obesity in a cohort of children, where the A (AG / AA) allele carriers, of families with higher financial and social status, presented lower BMI, but this relationship was not verified in GG individuals.<sup>20</sup>

Already, the second study found in a group of undergraduate students that homozygous for the G allele showed alterations of blood pressure and serum cortisol after a ostracism simulation, effects not evident among the carriers A.<sup>22</sup> Elements such as gender, culture, ethnicity, and environment often confuse attempts to replicate the earliest discoveries about the OXTR polymorphism (rs 2254298), making the genotype alone unable to predict certain phenotypes, and so epigenetics appears as a likely mechanism , within an evolutionary perspective and future directions, since DNA methylation modifies the transcription potential of a gene by modulating gene expression xx, xx, with respect to the effects on synthesized protein levels.<sup>22,23,24</sup>

Regarding the relation of oxytocin to cardiometabolic variables, we found that the higher the serum concentration of this hormone, the lower postprandial triglyceride levels in the elderly. Experiments with the infusion of this neuropeptide, via central and peripheral in animal models, demonstrated the increase of messenger RNA expression of some genes related to lipolysis and beta oxidation of fatty acids <sup>25,26</sup> which may justify our finding.

In studies involving human beings, Lauson<sup>27</sup> et al. 2015, conducted a clinical trial where they administered intranasal oxytocin in a group of healthy men and at the end of the experiment observed a slight reduction in triglycerides, although it is important to emphasize that in our sample, the measurement of this lipid marker occurred in a capillary fashion And performed

between 2-4 hours after meals. We do not find in the literature any similar findings, since lipemia dosed after feeding is a new test used both in clinical practice and in the research, since most of the day the individuals are in a permanent post- prandial. Given this, our body is exposed to the circulation of lipids when the individual is awake, without fasting state, since it occurs only during adult sleep, that is, 6-8 hours.<sup>28</sup> Although triglyceride levels are typically obtained in the fasted state, postprandial hypertriglyceridemia may play an important role in atherosclerosis, since it is related to the production of proinflammatory cytokines and the production of oxidative stress, resulting in endothelial dysfunction.<sup>29</sup>

The elderly classified as lean had significantly higher serum oxytocin levels, research in animal models suggest that this hormone exerts anorectic effects, and in regulating hunger.<sup>30</sup> Ott<sup>31</sup> and colleagues observed that the administration of intranasal oxytocin in a healthy population reduced the consumption of foods with sweet flavors and induced satiety, which would be due to the assumption of the gastric distension modulation, acting along with the gabaergic synapses.

Lawson<sup>27</sup> et al (2015), in conducting a clinical trial where oxytocin was administered intranasally in a male population aged 20-40 years, found that the intervention group had a serum elevation of cholecystokinin, an anorectic hormone. Only, an article<sup>32,33</sup> was found of age group similar to this sample. In this study, obese subjects had higher levels of oxytocin, supported by the hypothesis that acute gastric distension resulting from a large amount of food can cause negative feedback. This result was verified in a research with the ingestion of a large meal, induced an increase of this hormone in the blood.

It is important to emphasize that this study was composed only by men, whereas in the present study, the sample is composed mostly by women; In addition, the body composition was estimated using an apparatus called Absorciometry with Dual Energy X-Ray, since the BMI classification of the elderly of our study was calculated by a bioimpedance balance, and the cutoff point according to the criterion of Lipschitz, with patients around 2-4 hours fast. However, Qian<sup>26</sup> et al. (2014) demonstrated that serum oxytocin concentrations were also significantly reduced in obese subjects, however the subjects in this study were not elderly, so obesity was defined as BMI  $\geq 25$  kg / m<sup>2</sup> according to the Organization's diagnosis World Health Organization.

The present manuscript presents some limitations, but the main one is because it is not a probabilistic study, but of convenience. However, as the study has an exploratory character, this type of sampling has its advantages. Another restriction concerns the measurement of the lipid profile and fasting glycemia by methods not yet established in the scope of the research. However, due to the limitations of the study, it is important to note that this is the first study to verify and describe the allelic and genotype frequencies of the polymorphism OXTR variant rs 2254298 and its association with BMI and triglycerides in a population of Brazilian elderly.

In conclusion, our results suggested that the primary care elderly classified as lean by the Lipishits criterion and those who had levels equal to or below 150 postprandial triglycerides had higher serum oxytocin averages, this finding was confirmed in the multivariate analysis. In addition, no significant associations of the variant OXTR polymorphism rs 2254298 with FCV and metabolites were observed. In this sense, it is fundamental to carry out future studies with more robust designs and biochemical evaluation instruments and with probabilistic samples to elucidate the role of this polymorphism in the metabolic and cardiovascular physiology not only of the elderly, as well as of individuals of other age groups.

**Statement of funding:** The study was supported by a grant from the Coordination of Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), referring to the doctorate in Biomedical Gerontology-PUCRS, and also through the Special Visitor Project Proposal (PVE) A031.

**Conflicts of Interest:** We declare no conflicts of interest.

**Acknowledgments:** To the National Post-Doctoral Program of the Coordination of Improvement of personnel of higher level (PNPD / CAPES) for the scholarship.

**TABLE 1: Distribution of genotypic frequencies of OXTR rs polymorphisms (2254298), cardiovascular risk factors, and hormonal and anthropometric means of the elderly attended by primary care in Porto Alegre, Brazil, 2017.**

<b>Categorical variables</b>	<b>N (%)</b>
<b>GENOTYPES OXTR 2254298</b>	
GG	62 (44,3)
AG	58 (41,4)
AA	20 (14,3)
<b>Cardiovascular risk factors</b>	
Hypertension	114 (69,1)
Diabetes Mellitus	54 (32,7)
Dyslipidemia	91 (55,5)
Sedentary	140 (84,8)
Obesity	64 (36,2)
Central Obesity	74 (55,6)
Smoking	11 (6,7)
<b>Hormones ng/ml.</b>	<b>Mean ± Standard deviation</b>
Cortisol	15,0±5,2
Oxytocin	51,1±81,7
Log*Oxytocin	3,0±1,4
<b>Cardiovascular and Metabolic Variables</b>	
Systolic blood pressure (mmHg)	127±20,0
Dyastolic blood pressure (mmHg)	75,4±11,4
Postprandial glucose (md/L)	118,1±50,7
Triglycerides postprandial (md/L)	297,8±173,4
<b>Anthropometric measurements</b>	
Waist circumference (cm)	94,6±14,0
Man	97,5±13,0
Woman	93,7±14,2
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	28,2±6,0
Man	26,9±5,4
Woman	28,5±6,1

**TABLE 2: Association of oxytocin receptor gene polymorphisms rs 2254298 with cardiovascular and metabolic risk factors in elderly patients attended by primary care in Porto Alegre, Brazil, 2017.**

GENOTYPES OXTR rs 2254298									
CVRF	GG N (%)	AA N (%)	AG N (%)	P <sup>#</sup>	CVRF	GG N (%)	AA N (%)	AG N (%)	P <sup>**</sup>
<b>Hypertension</b>				0,407					
Yes	41(46,1)	34(38,2)	14 (15,7)		<b>TGC postprandial md/L</b>				0,859
No	16 (40,0)	20 (50,0)	04 (10,0)		Equal or below 150	09 (40,9)	10 (45,5)	03(13,6)	
<b>DM</b>				0,982	Between 150 e 300	18(45,0)	15 (37,5)	07 (17,5)	
Yes	19 (46,3)	17 (41,5)	05 (12,2)		Above 300	15(46,8)	10 (31,3)	07 (21,9)	
No	38 (43,2)	37 (42,0)	13 (14,8)		<b>Glucose postprandial md/L</b>				
<b>Dyslipidemia</b>				0,816	Equal or below 160	40(44,0)	36(39,6)	15(16,5)	0,932
Yes	33 (49,3)	26 (38,8)	8 (11,9)		Above 160	04 (50,0)	03(37,5)	01 (12,5)	
No	24 (39,3)	27 (44,3)	10 (16,4)		<b>Mean ± Standard deviation</b>				P <sup>***</sup>
<b>Obesity</b>				0,687	SBP mmHg	126,7±21,1	128,8±19,9	125,6±23,6	0,834
Yes	24(41,4)	26(44,8)	08(13,8)		DBP mmHg	75,0±11,5	76,2±(9,3)	72,5±9,3	0,543
No	19(44,2)	16(37,2)	08(18,6)		TGC postprandial md/L	304,4±165,4	276,3±174,4	330,9±177,1	0,523
<b>Sedentary</b>				0,222	Glucose postprandial md/L	110,6±34,6	113,1±(38,7)	112,2±24,1	0,947
Yes	11 (50,0)	06 (33,3)	05 (22,7)		<b>Anthropometry</b>				
No	46 (43,0)	48 (44,9)	13 (12,1)		WC (cm)	96,4±15,1	95,3±(15,7)	91,1±10,5	0,444
<b>Obesity</b>				0,760	BMI kg-m <sup>2</sup>	29,6±6,7	28,3±5,8	27,3±5,1	0,372
skinny	03(50,0)	02(33,3)	01(16,7)		<b>Hormones</b>				
Eutrophic	17(38,6)	19(43,2)	8(18,2)		Cortisol ng/ml.	14,0±4,0	15,4±6,0	15,2±3,7	0,409
Overweight	27(51,0)	20(37,7)	6(11,3)		Oxytocin ng/ml.	3,0±1,3	2,9±1,5	2,9±1,3	0,956

LEGEND: P value calculated by the chi-square test of pearson p<sup>\*\*\*</sup> value calculated by the analysis of variance ANOVA ONE WAY, CVRF: cardiovascular risk factors, DM:diabetes Mellitus, TGC, triglycerides, SBP: systolic blood pressure, DBP, diastolic blood pressure, WC: waist circumference BMI: body mass inde

**TABLE 3: Pearson correlation between serum levels of oxytocin and cortisol with cardiovascular and metabolic variables in the elderly of primary care, Porto Alegre, Brazil, 2017**

Cardiovascular and Metabolic Variables	Oxytocin	
	r	P
Systolic blood pressure (mmHg)	-0,106	0,240
Dyastolic blood pressure (mmHg)	-0,081	0,366
Postprandial glucose (md/L)	0,134	0,137
Triglycerides postprandial (md/L)	-0,196	<b>0,035</b>
Waist Circunference (cm)	-0,167	0,065
Body mass indice (kg/m <sup>2</sup> )	-0,213	<b>0,019</b>
Cortisol (ng/ml)	0,009	0,921

**Table 4: Association between serum concentration and cardiovascular and metabolic risk factors in primary care subjects, Porto Alegre, Brazil, 2017**

Cardiovascular risk factor	Oxytocin	
	Mean ± Standard deviation	P**
<b>Hypertension</b>		0,955
Yes	3,0±1,4	
No	3,0±1,4	
<b>Diabetes Mellitus</b>		0,617
Yes	3,2±1,3	
No	3,0±1,4	
<b>Dyslipidemia</b>		0,209
Yes	2,9±1,4	
No	3,2±1,4	
<b>Sedentary</b>		
Yes	3,0±1,3	
No	3,0±1,4	
<b>Central Obesity</b>		0,07
Yes	2,8	
No	3,1	
<b>Smoking</b>		0,148
Yes	3,8±1,6	
No	3,0±1,4	
<b>Obesity (BMI)</b>		<b>0,005***</b>
Skinny <sup>ab</sup>	4,1±1,5	
Eutrophic <sup>b</sup>	2,8±1,4	
Overweight <sup>b</sup>	2,8±1,2	
<b>Triglycerides postprandial md/L</b>		<b>0,027***</b>
Equal or below 150 <sup>ab</sup>	3,5±1,2	
Between 150 e 300 <sup>b</sup>	2,9±1,4	
Above de 300 <sup>ab</sup>	2,6±1,4	
<b>Glucose postprandial md/L</b>		0,113**
Equal or below 160	3,0±1,4	
Above 160	3,7±1,3	

LEGEND: \*\* t test \*\*\* variance analysis ANOVA mean values with different letters are significantly different (Tukey test)

**TABLE 5: Poisson regression using serum oxytocin, cardiovascular and metabolic risk factors, gender, and outcome of body mass index in the elderly attended by the primary care of Porto Alegre, 2017.**

LEGEND: \*Odds Ration, \*\*Confidence interval

<b>Skinny elderly versus eutrophic and overweight elderly</b>			
<b>Cardiovascular risk factor</b>	<b>OR*</b>	<b>CI 95%**</b>	<b>P</b>
Hypertension	2,148	0,337-13,690	0,419
Dyslipidemia	1,611	0,316-8,219	0,566
Diabetes Mellitus	0,285	0,032-2,541	0,261
Physical exercise (active)	0,652	0,072-5,922	0,704
Smoking	-	-	-
Glucose postrandial (md/L)	0,984	0,948-1,021	0,389
Triglycerides postprandial (md/L)	0,995	0,989-1,002	0,149
Gender	0,293	0,031-2,785	0,286
<b>Oxytocin md/L</b>	<b>2,044</b>	<b>1,187-3,518</b>	<b>0,010</b>

#### REFERENCES

1. MAZZOCCANTE R.P, MORAES J.F.V.N, Campbell CSG. Gastos públicos diretos com a obesidade e doenças associadas no Brasil. **Revista Ciência Médica**, v.21,n.1, p.25-34, 2013
2. MANSUR AP, FAVARATO D. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na região metropolitana de São Paulo: atualização 2011. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. V.99,n.2,p.755-61.
3. BLEVINS, J.E. Chronic oxytocin administration inhibits food intake, increases energy expenditure, and produces weight loss in fructose-fed obese rhesus monkeys. **American Journal of Physiology Regulatory Integrative and comparative physiology**,v.308, p.431–8, 2015.
4. CAI, D. PURKAYASTHA, S. A new horizon: oxytocin as a novel therapeutic option for obesity and diabetes. **Disease mechanisms**. V.10, p.63-68, 2013.
5. JAPUNDŽIĆ-ŽIGON N. Vasopressin and Oxytocin in Control of the Cardiovascular System. **Current Neuropharmacology**, v. 11, 218-23,2013.
6. Wsol, Agnieszka et al. “Increased Activity of the Intracardiac Oxytocinergic System in the Development of Postinfarction Heart Failure.” *BioMed Research International* 2016 (2016): 3652068. *PMC*. Web. 16 May 2017.
7. Zhang H, Wu C, Chen Q, et al. Treatment of Obesity and Diabetes Using Oxytocin or Analogs in Patients and Mouse Models. Wagner B, ed. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e61477. doi:10.1371/journal.pone.0061477.
8. INOE, T. et al. Structural organization of the human oxytocin receptor. *The Journal of Biological Chemistry*. v.23, n.51,p-32451-6,1994.
9. BRUNE, M. Does the oxytocin receptor (OXTR) polymorphism (rs2254298) confer ‘vulnerability’ for psychopathology or ‘differential susceptibility’? Insights from evolution. **BMC Medicine**, v.17, p.10-38, 2012.

10. GIMPL, G. FAHRENHOLZ, F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. **Physiological Reviews**, v.81, n.2,p-629-83, 2001.
11. CHELALA, C.; KHAN, A.; LEMOINE, N.R. SNP nexus: A web database for functional annotation of newly discovered and public domain Single Nucleotide Polymorphisms. **Bioinformatics**, v.25, p.655-66, 2009
12. CHEN, F.S. et al. Common oxytocin receptor gene OXTR polymorphism and social support interact to reduce stress in humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 108, n.50,p.19937-42, 2011.
13. NORMAN, G.J. Variation in the oxytocin receptor gene influences neurocardiac reactivity to social stress and HPA function: a population based study. **Hormones and Behavior Journal**. V.61, n.1, p.134-9, 2012.
14. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiro de Cardiologia**, v.95, supl 1, p.:1-51, 2010.
15. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. VI Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2016.
16. Disponível em [http:// www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf](http://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf) Acesso em 29 jul 2016
17. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.101, n. 4, supl. 1, p. 1-20, 2013.
18. LIPSCHITZ, D.A. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary Care**, v.21, n.1, p. 55-67, 1994.
19. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 84, supl I, 2005.
20. GRODZICKER, T. et al Physical mapping of temperature sensitive mutations. **Cold Spring Harbor Symposia Quantitative Biology**, v. 39, p.439-446, 1974.
21. Bush NR, Allison AL, Miller AL, Deardorff J, Adler NE, Boyce WT. Socioeconomic Disparities in Childhood Obesity Risk: Association With an Oxytocin Receptor Polymorphism **JAMA Pediatr**. 2017 ;171(1):61-67.
22. McQuaid RJ, McInnis OA, Matheson K, Anisman H. Distress of ostracism: oxytocin receptor gene polymorphism confers sensitivity to social exclusion. **Soc Cogn Affect Neurosci**. 2015;10(8):1153-9.
23. MIZUMOTO, Y.; KIMURA, T.; IVELL, R. A genomic element within the third intron of the human oxytocin receptor gene may be involved in transcriptional suppression. **Molecular and cellular endocrinology**, v.135, n.2, p.129-38.

24. BELL, A.F. Interaction between oxytocin receptor DNA methylation and genotype is associated with risk of postpartum depression in women without depression in pregnancy. **Frontiers in Genetics**, v.6,n.243, p.1-47, 2015
25. GREGORY, S.G. et al. Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. **Biomedicine Central**. V.7n.62.p.1-13. 2009.
26. DEBLON N. et al. Mechanisms of the anti-obesity effects of oxytocin in diet-induced obese rats. **PLoS One**, v.6,n. 9, p.e25565,2011.
27. QIAN, W. et al. Decreased circulating levels of oxytocin in obesity and newly diagnosed type 2 diabetic patients. **Journal Clinical Endocrinology and Metabolism**. v.99, n.12, p.4683-9, 2014.
28. LAWSON, E.A. et al. Oxytocin reduces caloric intake in men. **Obesity (Silver Spring)**. v.23, n.5.p.950-6, 2015.
29. NAKAMURA, K. et al. Postprandial hyperlipidemia as a potential residual risk factor. **Journal Cardiology**, v. 67.n (4), p.335–9, 2016.
30. BANSAL, S. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. **JAMA**, v.18, n. 298, n.3, p.309-16, 2007.
31. TAKAYINAGI, Y et al. Oxytocin receptor-deficient mice developed late-onset obesity. **Neuro Report**, v.19, n.9,p:951-5, 2008.
32. OTT, V. Et al. Oxytocin Reduces Reward-Driven Food Intake in Humans. **Diabetes**,v.62, n.10, p.3418–3425,2013.
33. SZULC, P. et al. Serum oxytocin is associated with metabolic syndrome in older men – The MINOS study *Diabetes Research and Clinical Practice*. *Diabetes Research Clinical Practice*. v.122:17-27, 2011.

**ANEXO 1**

**APROVAÇÃO DO CEP**

**PARECER NÚMERO 1029040 CONSUBSTANCIADO DO CEP**



**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória**

apresenta todos os termos de apresentação obrigatória

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O projeto está eticamente e metodologicamente adequado.

**Recomendações:**

A pesquisadora atendeu todas as pendências e recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado

**Situação do Parecer:**

Não

**Necessita Apreciação da CONEP:**

**Considerações Finais a critério do CEP:**

PORTO ALEGRE, 19 de Abril de 2015

**Rodolfo Herberto Schneider**

**(Coordenador)**

## ANEXO 2

### APROVAÇÃO DA COMISSÃO CIENTÍFICA



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA  
COMISSÃO CIENTÍFICA

Porto Alegre, 04 de abril de 2014.

Senhor (a) Pesquisador (a) **Maria Gabriela Valle Gottlieb**

A Comissão Científica do IGG apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa "POLIMORFISMO DO GENE RECEPTOR DA OCITOCINA: ASSOCIAÇÃO COM DEPRESSÃO, APOIO SOCIAL, AUTOESTIMA E RISCO CARDIOVASCULAR EM IDOSOS DA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA"

Solicitamos que providencie os documentos necessários para o encaminhamento do protocolo de pesquisa ao Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.

Salientamos que somente após a aprovação deste Comitê o projeto deverá ser iniciado.

Atenciosamente,

  
**Prof. Carla Helena Schwanke**  
Coordenadora da CC/IGG

**PUCRS**

**Campus Central**  
Av. Ipiranga, 6690 - P. 60 - CEP: 90.610-000  
Fone: (51) 3336-8153 - Fax (51) 3320-3862  
E-mail: [igg@pucrs.br](mailto:igg@pucrs.br)  
[www.pucrs.br/igg](http://www.pucrs.br/igg)

### ANEXO 3

#### ESCALA DE APOIO SOCIAL

(Griep)

Se você precisar, com que frequência conta com alguém...?

Questões	Nunca (1)	Raramente (2)	Às vezes (3)	Quase sempre (4)	Sempre (5)
Q1- Com quem fazer coisas agradáveis					
Q2-Com quem distrair a Cabeça					
Q3- Com quem relaxar					
Q4-Para se divertir junto					
Q5-Que você ame e que e se sinta querido					
Q6- Que lhe dê um abraço					
Q7- Que demonstre amor e afeto por você					
Q8-Para compartilhar preocupações e medos mais íntimos					
Q9-Que compreenda seus problemas					
Q10-Para lhe ouvir quando precisar falar					
Q11-Em quem confiar ou para falar de você ou sobre seus problemas					
Q12-Para dar bons conselhos em situações de crise					
Q13-Para dar sugestões para lidar com um problema pessoal					
Q14-De quem você realmente quer conselhos					
Q15-Para dar informação para entender determinada situação					
Q16-Que lhe ajude se ficar de cama					
Q17-Para levá-lo ao médico se ficar doente					
Q18-Para ajudá-lo nas tarefas diárias					
Q19-Para preparar suas refeições se você não puder prepará-las					
Escore Total= soma itens					

## ANEXO 4

### ESCALA DE AUTOESTIMA DE ROSENBERG

Questões	Concordo plenamente	concordo	discordo	Discordo plenamente
Q1-De uma forma geral (apesar de tudo) estou satisfeito(a) comigo mesmo(a).				
Q2-Às vezes, eu acho que eu não sirvo para nada (desqualificado(a) ou inferior em relação aos outros)				
Q3-Eu sinto que eu tenho um tanto (um número) de boas qualidades.				
Q4-Eu sou capaz de fazer coisas tão bem quanto a maioria das outras pessoas (desde que me ensinadas).				
Q5-Não sinto satisfação nas coisas que realizei. Eu sinto que não tenho muito do que me orgulhar				
Q6-Às vezes, eu realmente me sinto inútil (incapaz de fazer as coisas).				
Q7-Eu sinto que sou uma pessoa de valor, pelo menos num plano igual (num mesmo nível) às outras pessoas				
Q8-Não me dou o devido valor. Gostaria de ter mais respeito por mim mesmo(a).				
Q9-Quase sempre eu estou inclinado(a) a achar que sou um(a) fracassado(a).				
Q10-Eu tenho uma atitude positiva (pensamentos, atos e sentimentos positivos) em relação a mim mesmo(a)				
Total				

## ANEXO 5:

### M.I.N.I Plus

(Amorin)

#### A EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

A1 a. Alguma vez sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), a maior parte do dia, quase todos os dias, durante pelo menos duas semanas ?

NÃO (1) SIM (2)

#### Se A1a = SIM:

b. Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), a maior parte do dia, quase todos os dias?

NÃO (1) SIM (2)

A2 a Alguma vez teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, ou perdeu o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente, quase todo o tempo, durante pelo menos duas semanas ?

NÃO (1) SIM (2)

#### Se A1a = SIM:

b. Nas duas últimas semanas, teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, ou perdeu o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente, quase todo o tempo

NÃO (1) SIM (2)

#### A1a ou A2a SÃO COTADAS SIM ?

NÃO (1) SIM (2)

SE O (A) ENTREVISTADO(A) ESTÁ DEPRIMIDO(A) ATUALMENTE (A1b OU A2b = SIM): EXPLORAR O EPISÓDIO ATUAL. SE NÃO: EXPLORAR O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.

#### A3

Durante as 2 semanas em que sentiu-se deprimido(a)/sem interesse pela maioria das coisas, quase todo o tempo:

	Episódio atual	Episódio passado
A. Seu apetite aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado? (VARIACÃO DE + 5% AO LONGO DE UM MÊS, ISTO É, + 3,5 KG, PARA UMA PESSOA DE 65 KG) cotar SIM, se resposta SIM num caso ou no outro.	NÃO(1) SIM(2)	NÃO(1) SIM(2)

Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais) ?	NÃO(1)	SIM(2)	NÃO(1)	SIM(2)
c. Falou ou movimentou-se mais lentamente que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto(a), quase todos os dias	NÃO(1)	SIM(2)	NÃO(1)	SIM(2)
d. Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO(1)	SIM(2)	NÃO(1)	SIM(2)
e. Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias? Se A3= SIM: PEDIR UM EXEMPLO. O EXEMPLO CONSISTE NUMA IDÉIA DELIRANTE ?	NÃO(1)	SIM(2)	NÃO(1)	SIM(2)
f. Teve dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões, quase todos os dias?	NÃO(1)	SIM(2)	NÃO(1)	SIM(2)
g. Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a) ?	NÃO(1)	SIM(2)	NÃO(1)	SIM(2)
A4. Esses problemas de depressão lhe causaram sofrimento importante ou o(a) perturbaram em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais ou necessitou ser hospitalizado(a) por causa desses problemas?	NÃO(1)	SIM(2)	NÃO(1)	SIM(2)
A5. Esses problemas de depressão foram inteiramente causados pela perda de uma pessoa querida (luto)? A gravidade desses problemas, sua duração e as dificuldades que eles provocaram foram iguais às que outros sofreriam se estivessem na mesma situação ?	NÃO(1)	SIM(2)	NÃO(1)	SIM(2)
Um luto não complicado foi excluído				
A7. a) Estava usando alguma droga ou medicamento logo antes desses problemas começarem	NÃO(1)	SIM(2)	NÃO(1)	SIM(2)
b) Teve alguma doença física logo antes desses problemas começarem				
NO JULGAMENTO DO CLÍNICO: O USO DE DROGAS/ MEDICAMENTOS OU UMA DOENÇA FÍSICA É PROVAVELMENTE A CAUSA DIRETA DA DEPRESSÃO (FAZER PERGUNTAS ABERTAS ADIOCINAIS SE NECESSÁRIO).				
<b>CRONOLOGIA</b>				
A8. Que idade tinha, quando pela primeira vez, apresentou um período de 2 semanas ou mais em que apresentou esses problemas de depressão			( ) idade	

A9. Desde que esses problemas começaram, ( ) idade  
quantos períodos distintos de depressão teve que  
duraram pelo menos 2 semanas

**ANEXO 6:  
EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE- VERSÃO REVISADA (ACE-R-  
versão brasileira)  
(Amorin)**

**EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE – VERSÃO REVISADA**

Título original: Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised(ACE-R)

Referências bibliográficas

Versão original: Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21:1 878-85.

Versão adaptada: Amaral Carvalho V & Caramelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised. *Dementia & Neuropsychologia* 2007; 2: 212-216.

**PONTUAÇÃO E GUIA DE INSTRUÇÕES**

Estas instruções foram projetadas em ordem para que o examinador dê as instruções e pontue de forma clara. Por favor leia-as cuidadosamente antes de aplicar o teste.

Se possível, deixe a pontuação para o fim da sessão, visto que o indivíduo não poderá checar se o examinador está conferindo as respostas corretas ou cortando as erradas. Isso poderia evitar a ansiedade, que normalmente perturba o desempenho do indivíduo no teste.

**O R I E N T A Ç Ã O – Pontuação de 0 a 10**

> Pergunte ao indivíduo qual é o dia da semana, o dia do mês, o mês, o ano e a hora aproximada. Aceite erros para a hora aproximada (+ ou - 1 hora). Um ponto para cada.

> Pergunte ao indivíduo qual é o local específico (consultório, dormitório, sala – apontando para o chão); local genérico (apontando ao redor num sentido mais amplo: hospital, casa de repouso, própria casa); o bairro ou o nome de rua próxima; a cidade e o estado. Registre as respostas.

**R E G I S T R O – Pontuação de 0 a 3**

> Diga ao indivíduo para repetir. Fale lentamente. Repita se necessário (máximo de 3 vezes). Registre o número de tentativas.

**A T E N Ç Ã O E C O N C E N T R A Ç Ã O – Pontuação de 0 a 6**

> Cálculo: Subtração de setes seriadamente (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). Se houver erro, corrija o indivíduo e prossiga. Considere correto se o examinando espontaneamente se corrigir.

Registre as respostas. Um ponto para cada acerto de cálculo.

**R E C O R D A Ç Ã O - Pontuação de 0 a 3**

> Pergunte ao indivíduo quais as palavras que ele acabara de repetir.

Registre as respostas. Dê um ponto para cada.

**M e m ó r i a A n t e r ó g r a d a – Pontuação de 0 a 7**

> Diga ao indivíduo: "Eu vou lhe dar um nome e um endereço e eu gostaria que você repetisse depois de mim. Nós vamos fazer isso três vezes, assim você terá a possibilidade de aprendê-los. Eu vou lhe perguntar mais tarde." Se o indivíduo começar a repetir ao mesmo tempo que você, peça a ele / ela para esperar até que você termine de falar.

Anote a pontuação para cada tentativa. Entretanto, apenas a terceira tentativa contribuirá para a pontuação do ACE (0 - 7 pontos).

**M e m ó r i a R e t r ó g r a d a - Pontuação de 0 a 4**

> Pergunte ao indivíduo o nome do atual presidente da República, o nome do presidente que construiu Brasília, o presidente dos EUA e o presidente dos EUA que foi assassinado nos anos sessenta.

Dê um ponto para cada, permitindo respostas como Lula; Juscelino; J.K; Bush; Kennedy.

**F L U Ê N C I A V E R B A L**

**Letras - Pontuação de 0 a 7**

O indivíduo pode repetir ou perseverar palavras, ex. produzir, produção, produtivo. Escreva e conte-as no espaço 'total' fornecido, mas não considere - as para a pontuação final. Do mesmo modo, intrusões como palavras começando com outras letras são registradas, mas não pontuadas. Nomes próprios (Pedro, Paraná, Petrópolis) não contam.

**Animais - Pontuação de 0 a 7**

Pode ser que o indivíduo repita palavras. Escreva e conte-as, mas elas não devem ser consideradas para a pontuação final. Também pode acontecer de o indivíduo interpretar mal ou perseverar dizendo animais começando com 'p'. Repita o objetivo da tarefa ao longo dos 60 segundos, se necessário.

### EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA

Título original: Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised (ACE-R)

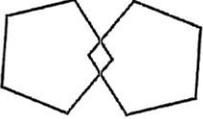
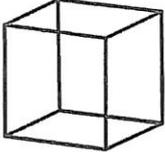
Referências bibliográficas - Versão original: Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. Int J Geriatr Psychiatry 2003; 21:1: 178-85. Versão adaptada: Amaral Carvalho V & Caremelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised. Dementia & Neuropsychologia 2007; 2: 212-216.

Nome: .....  
 Data de nascimento: .....  
 Nome do Hospital: .....  
 Data da avaliação: .....  
 Nome do examinador: .....  
 Escolaridade: .....  
 Profissão: .....  
 Dominância manual: .....

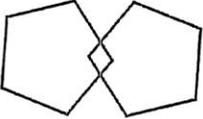
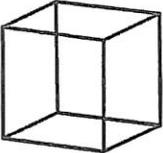
ORIENTAÇÃO						[Escore 0-5]	ATENÇÃO E ORIENTAÇÃO
➤ Perguntar: Qual é	Dia da semana	O dia do mês	O mês	O ano	A hora aproximada		
➤ Perguntar: Qual é	Local específico	Local genérico	Bairro ou rua próxima	Cidade	Estado	<input type="text"/>	
REGISTRO						[Escore 0-3]	
➤ Diga: "Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir: carro, vaso, tijolo" (Dar um ponto para cada palavra repetida acertadamente na 1ª vez, embora possa repeti-las até três vezes para o aprendizado, se houver erros). Use palavras não relacionadas. Registre o número de tentativas: .....						<input type="text"/>	
ATENÇÃO & CONCENTRAÇÃO						[Escore 0-5]	
➤ Subtração de seites senadamente (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). Considere um ponto para cada resultado correto. Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinando espontaneamente se corrigir. Pare após 5 subtrações (93, 86, 79, 72, 65) .....						<input type="text"/>	
MEMÓRIA - Recordação						[Escore 0-3]	
➤ Pergunte quais as palavras que o indivíduo acabara de repetir. Dar um ponto para cada .....						<input type="text"/>	
MEMÓRIA - Memória anterógrada						[Escore 0-7]	
➤ Diga: "Eu vou lhe dar um nome e um endereço e eu gostaria que você repetisse depois de mim. Nós vamos fazer isso três vezes, assim você terá a possibilidade de aprendê-los. Eu vou lhe perguntar mais tarde" Pontuar apenas a terceira tentativa:						<input type="text"/>	
	1ª Tentativa	2ª Tentativa	3ª Tentativa				
Renato Morera	.....	.....	.....				
Rua Bela Vista 73	.....	.....	.....				
Santolém	.....	.....	.....				
Para	.....	.....	.....				
MEMÓRIA - Memória Retrógrada						[Escore 0-4]	
➤ Nome do atual presidente da República .....						<input type="text"/>	
➤ Nome do presidente que construiu Brasília .....						<input type="text"/>	
➤ Nome do presidente dos EUA .....						<input type="text"/>	
➤ Nome do presidente dos EUA que foi assassinado nos anos 60 .....						<input type="text"/>	

<b>FLUÊNCIA VERBAL - Letra "P" e Animais</b>						F L U E N C I A
> <b>Letras</b> Diga "Eu vou lhe dizer uma letra do alfabeto e eu gostaria que você dissesse o maior número de palavras que puder começando com a letra, mas não diga nomes de pessoas ou lugares. Você está pronto(a) ? Você tem um minuto e a letra é "P".				[Escore 0-7] <input style="width: 40px;" type="text"/>		
0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg	>17	7	
				14-17	6	
				11-13	5	
				8-10	4	
				5-7	3	
				2-3	2	
				<2	1	
				total	avéris	
> <b>Animais</b> Diga "Agora você poderia dizer o maior número de animais que conseguir, começando com qualquer letra?"				[Escore 0-7] <input style="width: 40px;" type="text"/>		
0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg	>21	7	
				17-21	6	
				14-16	5	
				11-13	4	
				8-10	3	
				7-8	2	
				5-6	1	
				<5	0	
				total	avéris	
<b>LINGUAGEM - Compreensão</b>						E M P E G A M E N T E
> Mostre a instrução escrita e peça ao indivíduo para fazer o que está sendo mandado (não auxilie se ele pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando):				[Escore 0-1] <input style="width: 40px;" type="text"/>		
Feche os olhos						
> Comando : " Pegue este papel com a mão direita, dobre-o ao meio e coloque -o no chão." Dar um ponto para cada acerto. Se o indivíduo pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas.				[Escore 0-3] <input style="width: 40px;" type="text"/>		
<b>LINGUAGEM - Escrita</b>						L I N G U A G E M
> Peça ao indivíduo para escrever uma frase. Se não compreender o significado, ajude com <i>alguma frase que tenha começo, meio e fim, alguma coisa que aconteceu hoje, alguma coisa que queira dizer</i> Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos. Dar um ponto				[Escore 0-1] <input style="width: 40px;" type="text"/>		

L I N G U A G E M - R e p e t i ç ã o	
> Peça ao indivíduo para repetir: "hipopótamo"; "excentricidade"; "ininteligível"; "estatístico". Diga uma palavra por vez e peça ao indivíduo para repetir imediatamente depois de você. Pontua 2, se todas forem corretas; 1, se 3 forem corretas; 0, se 2 ou menos forem corretas.	[Escore 0-2] <input type="text"/>
> Peça ao indivíduo que repita: "Acima, além e abaixo"	[Escore 0-1] <input type="text"/>
> Peça ao indivíduo que repita: " Nem aqui, nem ali, nem lá"	[Escore 0-1] <input type="text"/>
L I N G U A G E M - N o m e a ç ã o	
> Peça ao indivíduo para nomear as figuras a seguir:	[Escore 0-2] caneta + relógio
	[Escore 0-10] <input type="text"/>
L I N G U A G E M - C o m p r e e n s ã o	
> Utilizando as figuras acima, peça ao indivíduo para:	[Escore 0-4] <input type="text"/>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apontar para aquela que está associada com a monarquia _____</li> <li>• Apontar para aquela que é encontrada no Pantanal _____</li> <li>• Apontar para aquela que é encontrada na Antártica _____</li> <li>• Apontar para aquela que tem uma relação náutica _____</li> </ul>	

L I N G U A G E M	
<p><b>L I N G U A G E M - Leitura</b></p> <p>&gt; Peça ao indivíduo para ler as seguintes palavras (Pontuar com 1, se todas estiverem corretas)</p> <p style="text-align: center;">táxi testa saxofone fixar ballet</p>	<p>[Escore 0-1]</p> <input type="text"/>
HABILIDADES VISUAIS-ESPACIAIS	
<p>&gt; Pentágonos sobrepostos: Peça ao indivíduo para copiar o desenho e para fazer o melhor possível</p>	<p>[Escore 0-1]</p> <input type="text"/>
	
<p>&gt; Cubo: Peça ao indivíduo para copiar este desenho (para pontuar, veja guia de instruções)</p>	<p>[Escore 0-2]</p> <input type="text"/>
	
<p>&gt; Relógio: Peça ao indivíduo para desenhar o mostrador de um relógio com os números dentro e os ponteiros marcando 5:10 h. (para pontuar veja o manual de instruções: círculo = 1; números = 2, ponteiros = 2, se todos corretos)</p>	<p>[Escore 0-5]</p> <input type="text"/>

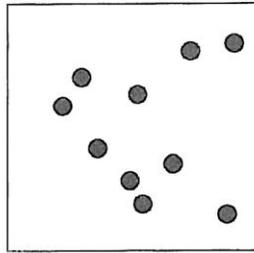
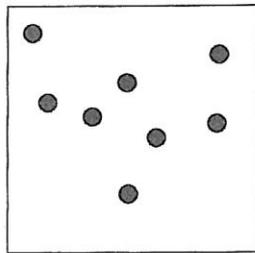
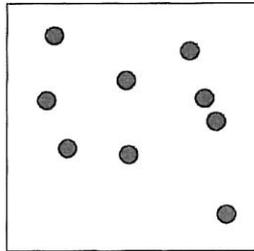
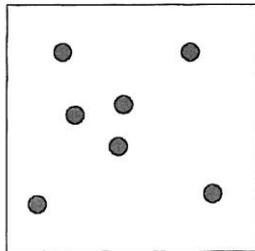
L I N G U A G E M  
H A B I L I D A D E S  
V I S U A I S - E S P A C I A I S

LINGUAGEM - Leitura		LINGUAGEM
<p>&gt; Peça ao indivíduo para ler as seguintes palavras (Pontuar com 1, se todas estiverem corretas)</p> <p style="text-align: center;">táxi testa saxofone fixar ballet</p>	<p>(Escore 0-1)</p> <input type="text"/>	
HABILIDADES VISUAIS-ESPACIAIS		VISUAIS-ESPACIAIS
<p>&gt; Pentágonos sobrepostos: Peça ao indivíduo para copiar o desenho e para fazer o melhor possível</p>	<p>(Escore 0-1)</p> <input type="text"/>	
		
<p>&gt; Cubo: Peça ao indivíduo para copiar este desenho (para pontuar, veja guia de instruções)</p>	<p>(Escore 0-2)</p> <input type="text"/>	
		
<p>&gt; Relógio: Peça ao indivíduo para desenhar o mostrador de um relógio com os números dentro e os ponteiros marcando 5:10 h. (para pontuar veja o manual de instruções: círculo = 1; números = 2, ponteiros = 2, se todos corretos)</p>	<p>(Escore 0-5)</p> <input type="text"/>	

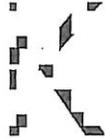
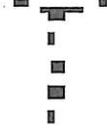
**HABILIDADES PERCEPTIVAS**

> Peça ao indivíduo para contar os pontos sem apertá-los.

[Escore 0-4]

V I S U A L - E S P A C I A L

HABILIDADES PERCEPTIVAS					
➤ Peça ao indivíduo para identificar as letras:				[Escore 0-4]	<input type="text"/>
					
					
					
					
<b>RECORDAÇÃO &amp; RECONHECIMENTO</b>					
➤ Peça "Agora você vai me dizer o que você se lembra daquele nome e endereço que nós repetimos no começo".					
Renato Morelra Rua Bela Vista 73 Santarém Pará	..... ..... ..... .....			[Escore 0-7]	<input type="text"/>
➤ Este teste deve ser realizado caso o indivíduo não consiga se recordar de um ou mais itens. Se todos os itens forem recordados, salte este teste e ponha 5. Se apenas parte for recordada, assinala os itens lembrados na coluna sombreada do lado direito. A seguir, teste os itens que não foram recordados dizendo "Bom, eu vou lhe dar algumas dicas: O nome / endereço era X, Y ou Z?" e assim por diante. Cada item reconhecido vale um ponto que é adicionado aos pontos obtidos pela recordação.					
Ricardo Morelra	Renato Morelra	Renato Nogueira	Recordação		
Bela Vida	Boa Vista	Bela Vista	Recordação		
37	73	76	Recordação		
Santana	Santarém	Belém	Recordação		
Pará	Ceará	Paraíba	Recordação		
<b>Escores Gerais</b>				MEEM	/30
				ACE-R	/100
<b>Subtotais</b>					
				Atenção e Orientação	/18
				Memória	/26
				Fluência	/14
				Linguagem	/26
				Visual-espacial	/16

VISUAL-ESPACIAL

MEMÓRIA

ESCORES

## EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE – VERSÃO REVISADA

Título original: Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised (ACE-R)

Referências bibliográficas

Versão original: Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 21:1 070-85.

Versão adaptada: Amaral Carvalho V & Caramelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised. *Dementia & Neuropsychologia* 2007; 2: 212-216.

### PONTUAÇÃO E GUIA DE INSTRUÇÕES

Estas instruções foram projetadas em ordem para que o examinador dê as instruções e pontue de forma clara. Por favor leia-as cuidadosamente antes de aplicar o teste.

Se possível, deixe a pontuação para o fim da sessão, visto que o indivíduo não poderá checar se o examinador está conferindo as respostas corretas ou cortando as erradas. Isso poderia evitar a ansiedade, que normalmente perturba o desempenho do indivíduo no teste.

#### ORIENTAÇÃO – Pontuação de 0 a 10

> Pergunte ao indivíduo qual é o dia da semana, o dia do mês, o mês, o ano e a hora aproximada. Aceite erros para a hora aproximada (+ ou - 1 hora). Um ponto para cada.

> Pergunte ao indivíduo qual é o local específico ( consultório, dormitório , sala – apontando para o chão ); local genérico (apontando ao redor num sentido mais amplo: hospital, casa de repouso, própria casa); o bairro ou o nome de sua próxima; a cidade e o estado. Registre as respostas.

#### REGISTRO – Pontuação de 0 a 3

> Diga ao indivíduo para repetir. Fale lentamente. Repita se necessário (máximo de 3 vezes). Registre o número de tentativas.

#### ATENÇÃO E CONCENTRAÇÃO – Pontuação de 0 a 5

> Cálculo: Subtração de sates seriadamente ( 100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). Se houver erro, corrija o indivíduo e prossiga. Considere correto se o examinando espontaneamente se corrigir.

Registre as respostas. Um ponto para cada acerto de cálculo.

#### RECORDAÇÃO - Pontuação de 0 a 3

> Pergunte ao indivíduo quais as palavras que ele acabara de repetir.

Registre as respostas. Dê um ponto para cada.

#### Memória Anterógrada – Pontuação de 0 a 7

> Diga ao indivíduo: " Eu vou lhe dar um nome e um endereço e eu gostaria que você repetisse depois de mim. Nós vamos fazer isso três vezes, assim você terá a possibilidade de aprendê-los. Eu vou lhe perguntar mais tarde." Se o indivíduo começar a repetir ao mesmo tempo que você, peça a ele / ela para esperar até que você termine de falar.

Anote a pontuação para cada tentativa. Entretanto, apenas a terceira tentativa contribuirá para a pontuação do ACE (0 - 7 pontos).

#### Memória Retrógrada - Pontuação de 0 a 4

> Pergunte ao indivíduo o nome do atual presidente da República, o nome do presidente que construiu Brasília, o presidente dos EUA e o presidente dos EUA que foi assassinado nos anos sessenta.

Dê um ponto para cada, permitindo respostas como Lula; Juscelino; J.K; Bush; Kennedy.

#### FLUÊNCIA VERBAL

##### Letras - Pontuação de 0 a 7

O indivíduo pode repetir ou perseverar palavras, ex. produzir, produção, produtivo. Escreva e conte-as no espaço 'total' fornecido, mas não considere - as para a pontuação final. Do mesmo modo, intrusões como palavras começando com outras letras são registradas, mas não pontuadas. Nomes próprios (Pedro, Paraná, Petrópolis) não contam.

##### Animais - Pontuação de 0 a 7

Pode ser que o indivíduo repita palavras. Escreva e conte-as, mas elas não devem ser consideradas para a pontuação final. Também pode acontecer de o indivíduo interpretar mal ou perseverar dizendo animais começando com 'p'. Repita o objetivo da tarefa ao longo dos 60 segundos, se necessário.

Se o indivíduo disser peixe, e mais tarde salmão e truta, conte e registre as 3 como 'total', mas não aceite então, peixe como 'correta' (conte apenas 2 de 3, ex. salmão e truta). As mesmas aplicações para répteis, pássaros, raças de cachorros e espécies de insetos.

**L I N G U A G E M - Nomeação**

Nomeação (relógio e caneta) - Pontua de 0 a 2  
Respostas corretas: caneta; relógio de pulso ou relógio.

Nomeação (5 animais e 5 objetos) - pontua de 0 a 10  
Respostas corretas: pingüim; âncora; camelo ou dromedário; barril ou banheira; coroa; crocodilo ou jacaré; harpa ou lira; rinoceronte; canguru; acordeom ou sanfona.  
Dê um ponto para cada.

**L I N G U A G E M - Compreensão**

Compreensão - pontua de 0 a 4  
> Peça ao indivíduo para apontar as figuras de acordo com o que for lido.  
Dê um ponto para cada. Permita auto-correções.

Compreensão - pontua de 0 a 1  
> Mostrar a instrução escrita e pedir ao indivíduo para fazer o que está sendo mandado ( não auxilie se ele pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando).

Compreensão - pontua de 0 a 3  
> Dê um ponto para cada comando realizado corretamente.

**L I N G U A G E M - Escrita**

A sentença deve conter um sujeito e um verbo, e deve ter um sentido. Não aceite " Feliz Aniversário" ou " Bom dia" como sentença.

**L I N G U A G E M - Leitura**

Peça ao indivíduo para ler as palavras em voz alta. Dê um ponto apenas se as palavras forem lidas corretamente. Registre os erros.

**L I N G U A G E M - Repetição**

Diga uma palavra por vez e peça ao indivíduo para repetir imediatamente depois de você. Circule as palavras que forem repetidas incorretamente. Pontue apenas a primeira tentativa.

**HABILIDADES VISUOESPACIAIS**

**Pentágonos - pontua 0 ou 1**

Considerar apenas se houver dois pentágonos interseccionados (10 ângulos) formando uma figura de quatro lados ou com dois ângulos.

Pontua 0

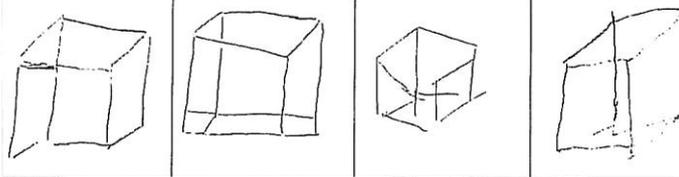


Pontua 1

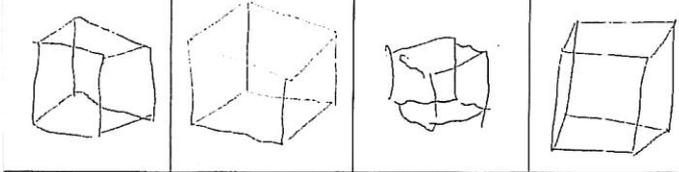


Cubo - pontue 0 a 2

Pontue 1



Pontue 2



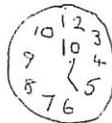
Relógio - pontue de 0 a 5

Peça ao indivíduo para desenhar o mostrador de um relógio com os números dentro. Quando ele/ela terminar, peça para colocar os ponteiros marcando 'cinco e dez'.

Círculo	Máximo de 1 ponto, se for um círculo razoável
Números	2 pontos, se estiver tudo incluído e bem distribuído 1 ponto, se tudo estiver incluído, mas mal distribuído
Ponteiros	2 pontos, se ambos os ponteiros forem bem desenhados, com comprimentos diferentes e colocados nos números corretos (você pode perguntar qual é o ponteiro pequeno e qual é o ponteiro grande) 1 ponto, se os dois forem colocados nos números corretos, mas com comprimentos errados ou 1 ponto, se um ponteiro estiver colocado no número correto e desenhado com comprimento correto ou 1 ponto, se apenas um ponteiro estiver desenhado e colocado no número correto, ex. 5 para 'cinco e dez'.

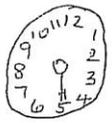
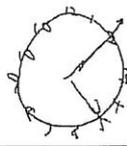
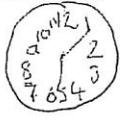
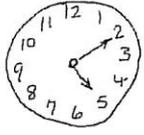
Pontue 2

Círculo (1); um ponteiro colocado corretamente (1)



Círculo(1); todos os números mas não estão colocados dentro do círculo (1)



<p><b>Pontua 3</b></p> <p>Círculo (1); todos os números, mas não distribuídos proporcionalmente (1); um ponteiro colocado corretamente (1)</p> 	<p>Círculo (1); todos os números, mas não colocados dentro do círculo (1); um ponteiro colocado corretamente (1)</p> 	<p>Círculo (1); note que os números não estão dentro do círculo e há 2 números 10 (0); ponteiros colocados corretamente (2)</p> 
<p><b>Pontua 4</b></p> <p>Círculo (1); números distribuídos proporcionalmente (2); um ponteiro colocado corretamente (1)</p> 	<p>Círculo (1); todos os números, mas não distribuídos proporcionalmente (1); ambos os ponteiros colocados corretamente (2)</p> 	<p>Círculo (1); números distribuídos proporcionalmente (2); um ponteiro colocado corretamente (1)</p> 
<p><b>Pontua 5</b></p> <p>Círculo (1); números distribuídos proporcionalmente nas duas metades da face do relógio (2); ponteiros colocados corretamente (2)</p> 		

**HABILIDADES PERCEPTIVAS**

Contagem de pontos – pontua 0 a 4  
 Não é permitido que o indivíduo os aponte.  
 Respostas corretas, a partir do canto esquerdo: 8, 10, 9 e 7.

Identificação de letras – pontua de 0 a 4  
 Respostas corretas, a partir do canto esquerdo: K, M, T e A.

**RECORDAÇÃO E RECONHECIMENTO**

Recordação – pontua de 0 a 7  
 ➤ Assinale e dê um ponto para cada item recordado.

Reconhecimento – pontua de 0 a 5  
 ➤ Diga ao indivíduo "Eu vou lhe dar algumas dicas. Era" e então continue com as opções das partes incorretas ou esquecidas.

**Exemplo 1**

Ricardo Oliveira	0 + 0	
Boa Vista 78	0 + 1 + 0	
Santana	0	
Pará	1	Escore 2/7

O examinador deverá perguntar então:

-Era Ricardo Moreira, Renato Moreira ou Renato Nogueira

-Era Bela Vida, Boa Vista ou Bela Vista?

-Era 37, 73 ou 76?

-Era Santana, Santarém ou Belém?

Exemplo 2: (Escore 5/7)

Renato Moreira: 1+1

Grande Vista 73: 0+1+1

Mantena: 0

Pará: 1

Exemplo 3: (Escore 2/7)

Renato Oliveira: 1+0

Boa Vida 33: 0+0+0

Bela Silveira: 0+0

Sabará: 0

Pará:1

O examinador deverá perguntar então:

- Era Ricardo Moreira, Renato Moreira ou Renato Nogueira

-Era 37, 73 ou 76?

-Era Bela Vida, Boa Vista ou Bela Vista?

-Era Santana, Santarém ou Belém?



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Pró-Reitoria Acadêmica  
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º. andar  
Porto Alegre - RS - Brasil  
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564  
E-mail: [proacad@pucrs.br](mailto:proacad@pucrs.br)  
Site: [www.pucrs.br/proacad](http://www.pucrs.br/proacad)