

ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA

DOUTORADO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA

GUILHERME MARCOS NOGUEIRA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO DO GENE DO RECEPTOR DA OCITOCINA
(OXTR) *rs2254298*, NÍVEIS DE OCITOCINA, ESTILOS DE APEGO E TRAÇOS DE
PERSONALIDADE EM IDOSOS**

Porto Alegre
2021

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

GUILHERME MARCOS NOGUEIRA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO DO GENE DO RECEPTOR DA
OCITOCINA (OXTR) *rs2254298*, NÍVEIS DE OCITOCINA, ESTILOS DE APEGO E
TRAÇOS DE PERSONALIDADE EM IDOSOS**

Tese apresentada à Banca de Defesa do Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS, como requisito obrigatório para obtenção do título de doutor em Gerontologia Biomédica.

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Cataldo Neto

Porto Alegre

2021

GUILHERME MARCOS NOGUEIRA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO DO GENE DO RECEPTOR DA
OCITOCINA (OXTR) *rs2254298*, NÍVEIS DE OCITOCINA, ESTILOS DE APEGO E
TRAÇOS DE PERSONALIDADE EM IDOSOS**

Tese apresentada à Banca de Defesa do Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS, como requisito obrigatório para obtenção do título de doutor em Gerontologia Biomédica.

Aprovado em: 30 de julho de 2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Clézio José dos Santos Gonçalves, UFRGS

Prof^a. Dr^a. Tatiana Quarti Irigaray, PUCRS

Prof. Dr. Newton Luiz Terra, PUCRS

FICHA CATALOGRÁFICA

N778a Nogueira, Guilherme Marcos

Associação entre o polimorfismo do gene do receptor da ocitocina (OXTR) rs2254298, níveis de ocitocina, estilos de apego e traços de personalidade em idosos / Guilherme Marcos Nogueira. – 2021.

186 f.

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

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Cataldo Neto.

1. Idoso. 2. Ocitocina. 3. Polimorfismo genético. 4. Traços de personalidade.
5. Vínculo de apego. I. Neto, Alfredo Cataldo. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecária responsável: Clarissa Jesinska Selbach CRB-10/2051

“O Cérebro não é um recipiente inanimado que preenchemos; na realidade, parece mais uma criatura viva dotada de apetite, uma criatura que pode crescer e se transformar com nutrição e exercícios adequados”.

Merzenich M.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela magnitude da vida e por alicerçar meu caminho com grandes oportunidades de melhoria pessoal.

Aos meus maiores mestres, meus pais Ney (in memoriam) e Sônia, que me nutriram sempre com muito amor, dedicando singulares momentos de convívio e cuidado, que refletiram fundamentalmente na minha formação pessoal.

À minha esposa Samara, pelo amor, companheirismo, amizade e dedicação à família.

Aos meus filhos Rafael e Luíza, pelo amor incondicional e pela inspiração de vida, espontaneamente oferecida todos os dias.

Ao Dr. Armin von-Gunten, pelo apoio e parceria dedicados ao longo desse estudo.

À colega Paula Engroff, por toda a dedicação e apoio em cada etapa desse processo, contribuindo para o bom andamento do estudo e o cumprimento das exigências do programa.

À colega Vanessa Sganaolin, pela parceria ao longo do período do doutoramento que resultou na elaboração e publicação de material científico.

À amiga e ex-colega Camila Bittencourt, pela parceria na cedência do banco de dados por ela construído e pela gentileza sempre demonstrada.

Aos colegas Francisco Pascoal, Gabriel Berh e Eduardo Nogueira, pela parceria ao longo do processo de doutoramento e que possibilitou muitos aprendizados e produção de materiais científicos.

À minha ex-orientadora e grande amiga Prof^a. Dr^a. Maria Gabriela Gottlieb, por todo o apoio, dedicação, competência e comprometimento.

Ao meu orientador Prof. Dr. Alfredo Cataldo Neto, meus sinceros agradecimentos pela oportunidade do aceite para esse grande desafio, pelo auxílio na construção e desenvolvimento de cada etapa desse árduo processo e pela dedicação na tarefa de orientar.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Geriatria e Gerontologia Biomédica, pela oportunidade do convívio e ampliação do meu conhecimento.

Às colaboradoras da secretaria Nair Mônica e Samanta Lay, pela atenção sempre dispensada.

A todos, muito obrigado!

Este estudo foi apoiado por bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES), código de financiamento 001”. This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001”, e do edital do Projeto Visitante Especial (PVE) A031.

RESUMO

Introdução: a ocitocina desempenha importante papel no organismo, estando associada também na modulação de diferentes aspectos do comportamento social. A forma como se estabelecem os vínculos de apego, configuram as representações mentais acerca do outro, impactam nas relações e parecem influenciar na estruturação da personalidade. Alguns estudos sugerem que variações genéticas podem estar associadas a essa cascata de eventos. No entanto, as investigações nesse âmbito ainda são escassas e inconclusivas. **Objetivo:** identificar a associação entre o polimorfismo do gene do receptor da ocitocina (OXTR *rs 2254298*), níveis de ocitocina no soro, estilos de apego e traços de personalidade em uma amostra de idosos de Porto Alegre. **Método:** estudo quantitativo, transversal, descritivo e analítico. Amostra composta por 108 idosos de ambos os sexos, com variação etária entre 60 e 87 anos, pacientes da Estratégia de Saúde da Família em Porto Alegre/RS. As variáveis investigadas foram: sociodemográficas, marcador bioquímico, estilos de apego, traços de personalidade e genótipo. Foram utilizados os seguintes instrumentos: Questionário Geral do Programa de Envelhecimento Cerebral – PENCE para dados sociodemográficos; *Relationship Scale Questionnaire* – RSQ para estilos de apego; *Neo Five Factor Inventory* – NEO-FFI-R para traços de personalidade; *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* – ELISA para nível de ocitocina e *Polymerase Chain Reaction and Restriction Fragment Length Polymorphism* (PCR-RFLP) para genótipo. **Resultados:** associação significativa foi identificada entre níveis de ocitocina e apego seguro ($p < 0,05$); entre traços de personalidade e estilos de apego na amostra total e em ambos os grupos, analisados separadamente. Foi identificada diferença significativa entre traços e estilos de apego, na comparação entre homens e mulheres. Associação significativa foi identificada também entre traços e estilos de apego com nível de escolaridade, na amostra total e no grupo de mulheres. O polimorfismo não se associou significativamente com nenhuma outra variável. **Conclusões:** os resultados demonstram associação entre os traços de personalidade e estilos de apego nos idosos, estando os níveis de ocitocina dessa amostra associados somente com apego seguro. Mesmo que, identificadas variações nos níveis de ocitocina entre os alelos, não houve diferença significativa. Não há, de acordo com esse estudo, associação entre o polimorfismo OXTR *rs2254298* com nenhuma outra variável.

Palavras Chaves: idoso, ocitocina, polimorfismo genético, traços de personalidade e vínculo de apego.

ABSTRAT

Introduction: oxytocin plays an important role in the body, being also associated with the modulation of different aspects of social behavior. The way attachment bonds are established, configure mental representations about the other, impact relationships and appear to influence personality structuring. Some studies suggest that genetic variations may be associated with this cascade of events. However, investigations in this area are still scarce and inconclusive. **Objective:** to identify the association between oxytocin receptor gene polymorphism (OXTR rs 2254298), serum oxytocin levels, attachment styles and personality traits in a sample of elderly people from Porto Alegre. **Method:** quantitative, cross-sectional, descriptive and analytical study. Sample composed of 108 elderly people of both sexes, with age range between 60 and 87 years, patients of the Family Health Strategy in Porto Alegre / RS. The variables investigated were: sociodemographic, biochemical marker, attachment styles, personality traits and genotype. The following instruments were used: General Questionnaire of the Brain Aging Program - PENCE for sociodemographic data; Relationship Scale Questionnaire - RSQ for attachment styles; Neo Five Factor Inventory - NEO-FFI-R for personality traits; Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - ELISA for oxytocin level and Polymerase Chain Reaction and Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) for genotype. **Results:** a significant association was identified between oxytocin levels and safe attachment ($p < 0.05$); between personality traits and attachment styles in the total sample and in both groups, analyzed separately. A significant difference was identified between attachment traits and styles in the relationship between men and women. A significant association was also identified between traits and styles of attachment with education level, in the total sample and in the group of women. Polymorphism was not significantly associated with any other variable. **Conclusions:** the results demonstrate an association between personality traits and attachment styles in the elderly, with the levels of oxytocin in this sample associated only with safe attachment. Even if, identified variations in the levels of oxytocin between the alleles, there was no significant difference. According to this study, there is no association between the OXTR polymorphism *rs2254298* with any other variable.

Keywords: elderly, oxytocin, genetic polymorphism, personality traits and attachment bond.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição espacial da taxa global de envelhecimento – 1960 a 2017.....	20
Figura 2 – Medidas do envelhecimento relacionadas aos aspectos biológicos, fenotípicos e funcionais.....	21
Figura 3 – Esquema demonstrativo do processo de elaboração categórica dos estilos de apego – uma perspectiva evolutiva.....	33
Figura 4 – Principais sistemas neurais que dão base aos processamentos relacionados a formação de vínculo de apego em humanos.....	38
Figura 5 – Cadeia de aminoácidos que compõem a base da ocitocina.....	40
Figura 6 – Estrutura neuroanatômica funcional de síntese, armazenamento e liberação da ocitocina.....	40
Figura 7 – Base evolutiva das alterações morfofuncionais dos neurônios ocitocinérgicos.....	41
Figura 8 – Cascata de sinalização neuromolecular desencadeada pela liberação de ocitocina.....	46
Figura 9 – Mecanismos integradores da estrutura composicional da personalidade.....	52

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Distribuição das frequências de dados de caracterização da amostra relacionados ao perfil sociodemográfico, genotipia e níveis de ocitocina dos idosos.....67
- Tabela 2 –** Distribuição dos resultados relacionados com a associação entre níveis plasmáticos de ocitocina e o polimorfismo do gene OXTR rs2254298.....68
- Tabela 3 –** Distribuição dos resultados relacionados com a associação entre o perfil genotípico, estilos de vínculo de apego e traços de personalidade da amostra.....69
- Tabela 4 –** Distribuição dos resultados relacionados com a associação entre nível de ocitocina, traços de personalidade e estilos de vínculo de apego da amostra total e entre gêneros.....71
- Tabela 5 –** Distribuição dos resultados relacionados com a associação entre traços de personalidade e estilos de vínculo de apego, através do coeficiente de correlação de Pearson.....73
- Tabela 6 –** Coeficiente de correlação de Pearson na análise de associação entre traços de personalidade e estilos de apego do grupo de idosos do sexo feminino da amostra.....74
- Tabela 7 -** Coeficiente de correlação de Pearson na análise de associação entre traços de personalidade e estilos de apego do grupo de idosos do sexo masculino da amostra.....75
- Tabela 8 –** Distribuição dos resultados relacionados a representação de traços de personalidade e estilos de apego, na comparação entre os grupos masculino e feminino da amostra.....76
- Tabela 9 –** Descrição dos resultados relacionados a associação entre nível de escolaridade, traços de personalidade e estilos de apego, considerando número amostral total e divisão por sexo.....78

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAI	Entrevista de Apego para Adultos
AAS	Escala de Apego Adulto
ACC	Giro Cingulado Anterior
ACh	Acetilcolina
A-cinase	Proteína quinase A
ADPR	Adenosina Difosfato-Ribosil
AVP	Arginina Vasopressina
Ca⁺⁺	Cálcio
cADPR	Adenosina Difosfato-Ribose cíclica
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CD38	Ectoenzima Glicolítica Multifuncional
cGMP	Guanosina Monofosfato cíclico
CRH	Hormônio Liberador de Adrenocorticotrofina
DA	Dopamina
DAG	Diacilglicerol
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DAT	Transportador de Dopamina
EDTA	Ácido Etilenodiaminotetracético
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent
ESF	Estratégia de Saúde da Família
fMRI	Ressonância Magnética Funcional
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GDS-15	Escala de Depressão Geriátrica
GG/AG/AA	Variações Alélicas do Polimorfismo genético
HNH	Sistema Hipotálamo-Neuro-Hipofisiário
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
5-HT	Hidroxitriptamina / Serotonina
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IGG	Instituto de Geriatria e Gerontologia
IP3	Inositol-1,4,5-Trifosfato
LABGEM	Laboratório de Bioquímica e Genética Molecular
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
M.I.N.I	Mini International Neuropsychiatric Interview
mRNA	Ácido Ribonucleico mensageiro
MTG	Giro Temporal Medial
nAChR	Receptore Nicotínicos de Acetilcolina
NAD	Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina
NE	Noradrenalina / Norepinefrina
NEO-FFI-R	Neo Five Factor Inventory
NO	Óxido Nítrico
ONU	Organização das Nações Unidas
OT	Ocitocina
OXTR	Receptor Ocitocinérgico
PCR-RFLP	Polymerase Chain Reaction and Restriction Fragment Length Polymorphism
PENCE	Programa de Envelhecimento Cerebral
PFCm	Córtex Pré-frontal Medial

PKC	Proteína Quinase C
PLC	Fosfolipase C
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio
PVN	Núcleo Paraventricular do Hipotálamo
REr	Retículo Endoplasmático rugoso
RQ	Questionário de Relacionamento
rSMG	Giro Supramarginal direito
RSQ	Questionário de Escala de Relacionamento
SERT	Transportador de Serotonina
SMS	Secretaria Municipal de Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
SNPs	Polimorfismos de Nucleotídeo Único
SON	Núcleo Supraóptico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TPJ	Junção Temporoparietal
UBSs	Unidades Básicas de Saúde
UF	Fascículo Uncinado
VTA	Área Tegmental Ventral

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1 Envelhecimento Demográfico.....	19
2.2 Envelhecimento Biológico.....	21
2.3 Envelhecimento e Apego.....	22
2.4 Apego – Fundamento Histórico/Conceitual.....	25
2.4.1 Estilos de apego – caracterização do vínculo.....	28
2.5 Neurobiologia do Apego.....	34
2.6 Ocitocina.....	38
2.7 Ocitocina, Apego e Traços de Personalidade.....	46
2.8 Polimorfismo do Gene do Receptor da Ocitocina (OXTR).....	53
3. HIPÓTESES	57
4. OBJETIVO	59
4.1 Objetivo Geral.....	59
4.2 Objetivos Específicos.....	59
5. MÉTODO	59
5.1 Delineamento.....	59
5.2 População e Amostra.....	60
5.2.1 Critérios de inclusão.....	60
5.2.2 Critérios de exclusão.....	60
5.3 Logística do Estudo.....	61
5.4 Variáveis Investigadas e Instrumentos Utilizados.....	62
5.5 Tratamento Estatístico.....	64
5.6 Estruturação do Doutorado e Redação da Tese.....	64
5.7 Procedimentos Éticos.....	65
6. RESULTADOS	66
6.1 Perfil Sociodemográfico e Características Gerais da Amostra.....	66
6.2 Associação entre Polimorfismo OXTR e Perfil Ocitocinérgico.....	67
6.3 Associação entre Polimorfismo OXTR, Traços de Personalidade e Estilos de Apego dos Idosos.....	68
6.4 Associação entre Níveis de Ocitocina no Soro, Traços de Personalidade e Estilos de Vínculo de Apego.....	69
6.5 Associação entre Traços de Personalidade e Estilos de Vínculo de Apego, Considerando Níveis de Ocitocina.....	71
7. DISCUSSÃO	78
8. CONCLUSÕES	85
REFERÊNCIAS	87
APÊNDICE 1 Termo de Compromisso para Utilização dos Dados.....	108
APÊNDICE 2 Artigos Publicados ao Longo do Doutorado.....	109
APÊNDICE 3 Participação em Publicação de Livro.....	129
APÊNDICE 4 Artigo Submetido e pronto para submissão.....	130
ANEXO 1 Questionário Geral do PENCE.....	170
ANEXO 2 Relationship Scales Questionnaire – RSQ.....	177
ANEXO 3 NEO Five Factor Inventory – NEO-FFI-R.....	178
ANEXO 4 Parecer Consubstanciado do CEP/PUCRS.....	180
ANEXO 5 Parecer Consubstanciado do CEP/SMS.....	184

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um fenômeno inexorável à todos os seres humanos e caracteriza-se por modificações anatomofuncionais progressivas decorrentes da passagem do tempo, e que afeta todos os tecidos corporais, impactando na qualidade das funções fisiológicas do indivíduo, ampliando a vulnerabilidade às doenças e tendo como desfecho inevitável, a morte. Existe uma variabilidade grande na taxa de envelhecimento em diferentes espécies mas, mesmo aquelas com taxas excepcionalmente lentas e vida longa, apresentam alterações e declínio com o avançar da idade.¹

Várias teorias tentam elucidar a natureza do envelhecimento, compondo um arcabouço de perspectivas biológicas que vão, desde a mutação genética, exaustão reprodutiva, alteração neuroendócrina e imunológica até, uma das mais conhecidas e estudadas, o acúmulo de radicais livres.^{2,3}

O envelhecimento segue um curso que depende da dotação genética, mas que, também, sofre importante influência do ambiente e do estilo de vida. A influência do ambiente, tanto na transmissão dos caracteres hereditários, quanto na variação destes caracteres, desmistifica a perspectiva de linearidade de resposta de alguns genótipos e reforça evidências de fenótipos distintos, resultantes da interação com o meio e que impactam nas diferentes formas de envelhecer.⁴

Uma acentuação exponencial de crescimento da taxa populacional idosa aparece como uma grande realidade e requer especial atenção para os próximos tempos. Os traços transformacionais no perfil demográfico da população mundial, ocorridos nas últimas décadas, é uma das mais importantes modificações na estrutura e dinâmica social, colocando desafios para diferentes áreas.⁵

Por se tratar de um fenômeno global, o crescimento proporcional de idosos tem sido experimentado por, praticamente, todos os países do mundo. Dados do relatório das Nações Unidas (ONU) indicam que, em 2019, havia 703 milhões de pessoas idosas no mundo e estima-se que esse número deva subir para 1,5 bilhões no ano de 2050. Em perspectivas temporais e percentuais, houve um aumento de 6% para 9% entre 1990 e 2019, havendo uma projeção de aumento ainda maior (16%) até 2050, ou seja, em 2050, 1 em cada 6 pessoas no mundo, terá 65 anos ou mais de idade.⁶

O Brasil, além de fazer parte do ranking dos países mais populosos do mundo, também apresenta taxa de envelhecimento demográfico bastante acelerado, demonstrando uma tendência de aceleração maior ao longo do século XXI. Projeções propostas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) sugerem que, entre 2010 e 2050, a população com 60 anos ou mais terá um aumento representativo de 239%, passando de 19,6 milhões para 66,6 milhões, o que demonstra uma acentuada mudança no perfil demográfico e coloca o Brasil num perfil populacional predominantemente idoso.⁷

Por se caracterizar como um ser social, o vínculo de apego para o humano se traduz num mecanismo de fundamental importância para desenvolvimento, contribuindo para a saúde mental e qualidade dos processos relacionais ao longo da vida. Apegos estabelecidos na infância, desenvolvidos ao longo dos “períodos sensíveis” (janelas de tempo em que a plasticidade cerebral apresenta maior potencial modulatório), muitos deles na díade Mãe/Bebê, compõem o alicerce das representações mentais da relação entre o “Eu” e o “Outro”, que nas fases subsequentes do desenvolvimento, irão se redefinir por meio da formação de vínculo de apego com parceiros românticos, amigos, equipes de trabalho e membros de outros grupos.⁸

O vínculo de apego se constitui num recurso indispensável à sobrevivência, aprimoramento dos domínios sociais e preservação da capacidade de busca de apoio, para o enfrentamento e superação de situações de risco ou ameaça. No que se refere ao apego humano, a integração de componentes cognitivos e emocionais, amplifica a complexidade desse processo e influencia na variabilidade de estilos de apego, os quais irão impactar sobremaneira na forma como o indivíduo irá gerir sua conduta, em relação a si próprio e nos relacionamentos sociais ao longo da vida. O apego é um processo inerentemente biológico, potencialmente moldado por fatores ambientais e de interação interpessoal, e que não requer relação genética.⁹

Os padrões comportamentais que permeiam, de maneira parcialmente estável, o curso de vida do indivíduo, constitui um complexo sistema hierárquico de características conhecido como personalidade, na qual os traços de personalidade estão associados a diferenças no perfil cognitivo e emocional do indivíduo, resultando em modulações significativas no comportamento e, conseqüentemente, na forma como se coloca diante dos processos de interação social.¹⁰

Uma relação próxima parece se estabelecer entre vínculo de apego e traços de personalidade, pensando que esse processo de formação de apego, qualificado por representações afetivo/cognitivas e comportamentais específicas, seja um predecessor da personalidade. Essa perspectiva é sustentada por diferentes estudos que, mesmo sugerindo maior aprofundamento nas investigações, demonstram associação entre distúrbios na formação de laços afetivos e transtornos de personalidade.¹¹

Além disso, experiências maléficas na infância que resultam na formação de estilos de apego inseguro e/ou desorganizado, parecem ter um efeito duradouro, apresentam impacto significativo na saúde física e mental e estão fortemente associados com transtornos psiquiátricos, compatíveis com traços de personalidade específicos. Os cinco traços de personalidade (extroversão, abertura, conscienciosidade, amabilidade e neuroticismo), influenciam na qualidade do envelhecimento, sendo o neuroticismo um fator de regulação negativa, estando pontuações mais elevadas desse traço de personalidade associado com depressão geriátrica.¹²

Do ponto de vista neurobiológico, o vínculo de apego infere potencial influência nas áreas responsáveis pelo processamento emocional, as quais dão suporte para as áreas cognitivas, na elaboração das representações mentais acerca do vínculo e da figura de apego. A dinâmica neuroquímica é mecanismo desencadeante desse processo e o neuropeptídeo ocitocina aparece como agente basilar na socialização, no comportamento de cuidado parental e na formação de laços afetivos. Essa molécula muito antiga, do ponto de vista evolutivo, pode ser considerada o “elo” mais visível entre a neurofisiologia e o comportamento, se destacando como a “estrela” nos estudos comportamentais, por promover significativos efeitos em aspectos cruciais para o comportamento social como confiança, generosidade, redução do estresse, fidelização, empatia, apego, dentre outros.¹³

A sensibilidade materna ou do cuidador próximo é aspecto fundamental na formação de vínculo de apego. Estudos com humanos têm demonstrado que o aumento da atividade nas áreas de recompensa do cérebro e redução da atividade das áreas relacionadas ao impacto punitivo/aversivo, se associam ao aumento da sensibilidade às pistas sociais e levam ao comportamento afetivo mais qualificado.

Nesse processo, a ocitocina tem apresentado importante papel na alteração da atividade dessas áreas de processamento emocional, atuando de maneira direta ou por influência modulatória em outros agentes neuroquímicos.¹⁴

Receptores ocitocinérgicos (OXTR) são o principal alvo da ocitocina endógena e sintética, possuem papel fundamental no desempenho neuroquímico, permitindo que esse neuropeptídeo seja potencialmente utilizado na neurotransmissão, inferindo resultados fisiológicos, comportamentais e uma variedade de eventos intraneuronais. Método imunohistoquímico demonstra uma ampla distribuição de OXTR em importantes áreas de processamento afetivo/emocional, que regem grande parte do reconhecimento e interpretação de estímulos sociais.¹⁵

A expressão e distribuição gênica no cérebro compõem os pressupostos essenciais dos processos de organização endorgânica e estão criticamente envolvidos numa variedade de estados afetivo/emocional e cognitivos. Alterações genéticas podem inferir significativas modificações na dinâmica dos processamentos internos e de interações com o ambiente, impactando no desenvolvimento e resultado.

Variações genéticas que envolvem a expressão de receptores ocitocinérgicos (OXTR) têm sido associadas às diferenças individuais na cognição, no comportamento e características sociais humanas. Aspectos sociais como empatia, confiança e otimismo, vêm sendo fortemente associados ao alelo G do polimorfismo do gene OXTR, enquanto que o alelo A tem se mostrado associado a um perfil mais pessimista, com baixa auto-estima e maior reatividade ao estresse.¹⁶ Especialmente, polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) do gene do receptor de ocitocina *rs2254298* têm sido consistentemente associados a distúrbios do comportamento social como autismo, vínculo de apego e transtorno psiquiátrico depressivo.^{17,18,19}

Estudos acerca do polimorfismo do gene do receptor da ocitocina tem evidenciado associação entre as variantes AG/AA/GG, diferentes características do comportamento humano e alterações psicossociais, mesmo considerando que o polimorfismo não atua de maneira determinística, tendo os aspectos ambientais, afetivo/emocionais e etnias, uma importante influência modulatória.²⁰

Nessa perspectiva, o presente estudo centrou o objetivo na busca pela compreensão acerca da associação entre o polimorfismo do gene do receptor da ocitocina (OXTR *rs2254298*), níveis de ocitocina no soro, estilos de apego e traços de personalidade, em uma amostra de idosos da atenção primária do município de Porto Alegre.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

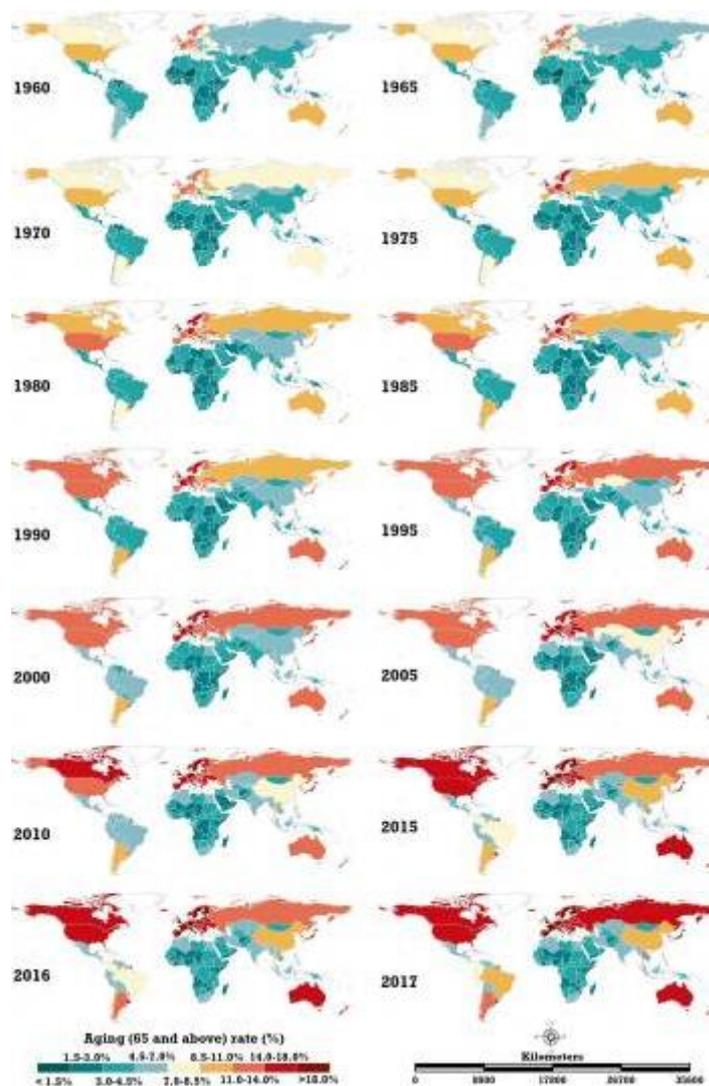
2.1 ENVELHECIMENTO DEMOGRÁFICO

Viver até os 60 anos ou mais, vem sendo uma significativa e real perspectiva para a maioria das pessoas ao longo dos últimos tempos, dada a mudanças em diferentes fatores que alteram as taxas de envelhecimento. Um crescente número de idosos com 60 anos deve atingir a marca de 2 bilhões no mundo até 2050 e 80% dessa população idosa, será encontrada vivendo em países de baixa e média renda.²¹

A transição demográfica do envelhecimento tornou-se uma questão surpreendente em meados do século XX, tendo em vista que a estrutura etária da população mundial não havia oscilado significativamente até esse período.²²

Considerando uma perspectiva espaço-temporal sobre a taxa global de envelhecimento, ocorrido no período entre 1960 e 2017, cobrindo 195 países e regiões, observou-se uma distribuição global, com tendência de crescimento mais acentuada na Europa, Oceania, Ásia, América do Norte e América do Sul, estando esses cinco continentes com níveis mais altos de envelhecimento desde 2010 (Figura.1).²³

Figura 1. Distribuição espacial da taxa global de envelhecimento – 1960 a 2017



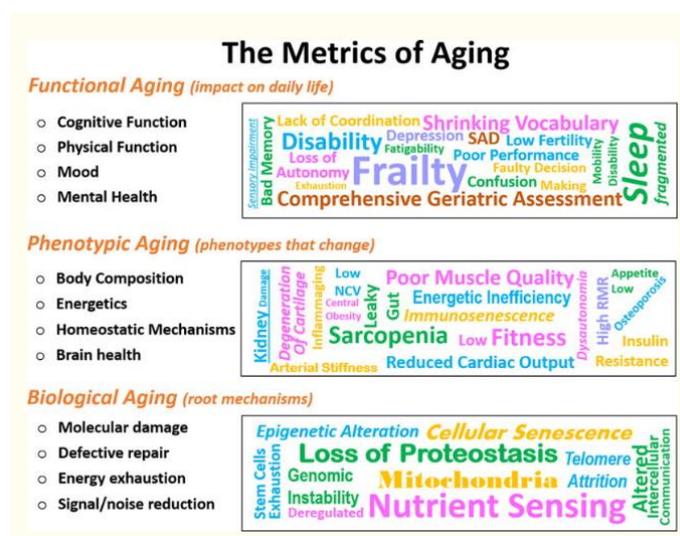
(Li X, Han X, Zhang X, Wang S, 2019)

No que se refere ao crescimento da população mundial com mais de 80 anos, as estimativas sugerem uma triplicação até 2050, aproximando-se de 400 milhões de idosos nessa faixa etária, configurando um cenário populacional predominantemente idoso.^{24,25} Na população brasileira, o envelhecimento vem se mantendo dentro das tendências estabelecidas nos últimos anos, tendo um aumento de idosos na taxa de 4,8 milhões, desde 2012, superando a marca de 30,2 milhões em 2017, segundo PNAD (Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios).²⁶

2.2 ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO

O processo de envelhecimento atinge, inevitavelmente, todos os componentes orgânicos e o impacto global no indivíduo é resultante de alterações que ocorrem em níveis hierarquicamente organizados, que operam em nível molecular, celular, fisiológico e funcional. Sob uma determinada lente, esses níveis hierárquicos, podem ser vistos como “medidas do envelhecimento” e classificados como: envelhecimento biológico, envelhecimento fenotípico e envelhecimento funcional, que se estendem a um inventário ainda maior (Figura. 2).²⁷

Figura 2. Alterações hierárquicas decorrentes do processo de envelhecimento



(Ferrucci L, Levine ME, Kuo Pei-Lun, Simonsick EM, 2018)

O declínio acentuado das capacidades, que configuram um perfil frágil e de alta dependência, comumente associado ao envelhecimento, não está absolutamente relacionado com a idade cronológica. Dados demonstram que alguns idosos com idade acima dos 80 anos, apresentam capacidade física e mental comparáveis aos níveis de muitos adultos jovens, sugerindo uma mudança nas percepções de envelhecimento e saúde.²⁸

Foi falha a busca por uma única e globalizante teoria que permitisse decifrar o processo de envelhecimento. Um redirecionamento da atenção possibilitou descobrir a participação de vários fatores e em diferentes níveis, resultando na elaboração de diferentes teorias que, em conjunto, alicerçam uma compreensão mais detalhada e robusta acerca desse, ao mesmo tempo, fascinante e intrigante fenômeno.²⁹

Sendo o envelhecimento um processo inevitável, que tem como produto final a morte, a qualidade do envelhecer e a longevidade, passaram a ter maior atenção, o que levou ao surgimento do conceito de “Envelhecimento Bem-sucedido”. Esse conceito é utilizado para um envelhecimento calcado na satisfação com a vida, um prolongamento ao tempo médio de vida, preservação das capacidades funcionais e de autodomínio, além de engajamento com a vida ao longo do tempo.³⁰

Originária do termo latim “Senex”, que significa envelhecer, a palavra “senescência” refere-se a uma forma irreversível de estagnação prolongada do ciclo celular, que pode ser causada, por exemplo, por stress, dano ao DNA, encurtamento dos telômeros, inflamação, alteração mitocondrial, ruptura da cromatina e impacto epigenético.³¹

Considerando que o envelhecimento é entendido como uma deterioração progressiva de vários componentes orgânicos, e que a idade biológica reflete o impacto de alterações longitudinais em curso, num determinado indivíduo, há importante variação no ritmo de envelhecimento, comparando a idade cronológica e a biológica. Os resultados demonstram que a disparidade entre as duas idades, marcada pelo avanço da idade biológica, impacta na capacidade funcional, nas funções cerebrais, na autopercepção e pode acelerar o estabelecimento de doenças crônicas.³²

2.3 ENVELHECIMENTO E APEGO

O apego traduz em si, a representação mental que o indivíduo carrega acerca da relação com outro, como base de apoio para desejos e/ou necessidades, e que se estende ao longo da vida influenciando em diferentes aspectos do envelhecimento. A qualidade dos laços afetivos e das experiências relacionais, podem influenciar desejos de engajamento, relacionamentos sociais e busca de apoio social, além de estar associado a alterações na saúde física e mental em idosos.³³

Uma base de apego seguro reflete resultados positivos no envelhecimento, no que se refere a confiança, auto aceitação, resiliência emocional, além de impactar positivamente na autocompaixão, por parte dos idosos. Essa condição está associada a um aumento do bem estar subjetivo, maior aceitação de assistência

para auxílio em algumas dificuldades comuns no envelhecimento e maior busca de apoio social, características não verificáveis nos estilos de apego ansioso e evitativo.³⁴

O apego seguro, além de fortalecer as representações positivas sobre a relação do indivíduo com seus cuidadores, promove a incorporação de características comportamentais da figura de apego em suas auto representações, produzindo aumento no estado de autocompaixão. Ou seja, lembranças acerca das experiências com a figura de apego, onde a relação era calcada em expressões de atenção, cuidado, carinho e receptividade, estavam positivamente associados a autocompaixão, o que difere nos casos de apego inseguro com relatos de rejeição e/ou superproteção.^{35,36}

Representações mentais são, em grande parte, alicerçadas pelo estilo de apego e podem refletir manifestações comportamentais e padrões de relacionamento distintos, além de influenciar na saúde mental ao longo da vida. Estilos de apego inseguro, como ansioso e evitativo, os quais caracterizam-se pela instabilidade afetiva, com aumento do afeto negativo em relação a si próprio e dificuldades em relação a intimidade e confiança, demonstram apresentar maior risco para comportamentos autolesivos e suicídio em fases avançadas da vida.³⁷

Além de fornecer uma importante base para as representações mentais e manifestações comportamentais ao longo da vida, os estilos de apego apresentam uma certa estabilidade, pois os indivíduos tendem a buscar e incorporar novas experiências, calcadas nos modelos pré existentes. No entanto, experiências significativas ao longo da vida e novas perspectivas acerca da própria existência, por parte do idoso, podem contribuir para a modulação do estilo de apego.^{38,39} Mesmo após experiências traumáticas, sofridas nas etapas tardias da vida e que provocam fortes impactos deletérios na saúde mental, mudanças positivas significativas relacionadas aos estilos de apego são evidenciadas, demonstrando contradição com a visão geral da teoria do apego.⁴⁰

O processo de envelhecimento, por si só, é marcado por alterações cognitivo/emocional que impactam na saúde mental do indivíduo. Da mesma forma, os estilos de apego influenciam os processos mentais ao longo do tempo e estilos de apego inseguro, experiências traumáticas na infância como maus tratos, aparecem como fatores de risco para transtornos psiquiátricos como a depressão,

influenciando no desencadeamento, duração e prognóstico.⁴¹ Dentre as características traumáticas e que inferem significativo impacto na formação de estilos de apego inseguro, a negligência emocional ao longo da infância, parece estar associado a uma alta vulnerabilidade às duas dimensões do apego inseguro, contribuindo potencialmente para importantes comprometimentos psicológicos e socioemocionais na vida adulta.⁴²

A percepção de bem estar subjetivo, nas fases tardias da vida, está, em boa parte, relacionada a capacidade de resiliência psicológica, um constructo complexo multidimensional caracterizado pela capacidade de manter ou recuperar a condição de bem estar.⁴³ Diferentes fatores e características individuais, incluindo estilo de apego, influenciam na capacidade de resiliência e, conseqüentemente, na condição de saúde mental em fases avançadas da vida. Assim como o apego seguro tende a predizer melhor capacidade de enfrentamento, pela redução da responsividade ao stress, o apego inseguro reduz a capacidade resiliente, aumento o risco para desfechos negativos como a depressão, no final da vida.⁴⁴

Com o envelhecimento, importantes modificações na dinâmica social são evidenciadas. Essas modificações se estendem também ao estilo de apego, que parece tender para um estilo mais evitativo impulsionado talvez, por uma perspectiva defensiva à experiência do declínio da auto capacidade e perda de relações de apego, inerentes ao avançar da idade. O apego evitativo, porém, coloca o idoso em condições de vulnerabilidade na medida em que, na fase em que mais precisa de apoio, as características desse estilo de apego o direcionam para comportamento de autoconfiança, desprezo pelo apoio social e isolamento, aumentando o risco de comprometimento da saúde mental.⁴⁵

Idosos com estilo de apego inseguro, tendem a viver mais isoladamente, com apoio social significativamente mais empobrecido, em relação aquelas com apoio seguro. Além disso, idosos com apego evitativo, demonstram um estilo de vida mais solitário e isolado, ainda que, nem todos que se apresentam nessa condição de vida, manifestem sentimento de solidão. No entanto, é sugerido levar em consideração que o estilo de apego evitativo é um fator de vulnerabilidade para baixo apoio social, isolamento e solidão e que, associado a sentimentos de solidão, podem direcionar para comprometimentos na saúde mental.⁴⁶

As experiências de início da vida são balizadores dos apegos na vida adulta, mas vários outros fatores ajudam a orientar o vínculo de apego ao longo do envelhecimento, o qual desempenha papel fundamental na saúde física, mental e no bem estar do indivíduo.^{47,48}

O envelhecimento parece adicionar alguns aspectos positivos em relação aos estilos de apego, demonstrando que adultos mais velhos apresentam menor nível de ansiedade de apego, quando comparados a adultos jovens. Essa diferença poderia estar justificada pelas rápidas transições de relacionamento vivenciadas pelos adultos jovens, associada a baixa experiência, o que difere dos mais velhos, para os quais a velocidade na dinâmica de relações sociais tende a ser menor, além de os mais velhos apresentarem maior habilidade em buscar relacionamentos.⁴⁹

Mesmo com alterações epigenéticas, que resultam na metilação do gene do receptor de ocitocina e que acarreta prejuízos na saúde mental e no comportamento afetivo/social, os achados demonstram que a associação entre a metilação de OXTR, níveis plasmáticos de ocitocina e fenótipos relacionados ao apego, foi mais acentuado em adultos jovens do que em indivíduos mais velhos, principalmente no que diz respeito a evitação de apego autorreferida.⁵⁰

A sociabilidade é uma característica fundamental do humano e ao longo do processo de envelhecimento, a manutenção das redes de convivialidade e o apoio que elas fornecem, aparecem associadas com melhor saúde física e mental, além de maior percepção de bem estar, ou seja, um componente determinante para um envelhecimento bem sucedido.⁵¹ Um estilo de apego seguro, afeta as bases motivacionais para formar e manter laços afetivos, tornando-se um preditor de satisfação com o apoio social, o que resulta num estereótipo mais positivo, em relação ao envelhecimento.⁵²

2.4 APEGO – FUNDAMENTO HISTÓRICO / CONCEITUAL

O apego é um processo psicobiológico inerente a todo o indivíduo, que direciona o impulso motivacional à busca e proximidade com aqueles que os acolhem e/ou suprem as suas necessidades, fornecendo vantagem evolutiva para o desenvolvimento de crianças pequenas, que não apresentam capacidade de autogestão.⁵³

Estabelecer vínculo de apego é um processo motivado, universalmente identificado. O indivíduo ao nascer, dada sua condição de hiperdependência e vulnerabilidade, busca de alguma forma criar vínculo de apego com um cuidador próximo. Incorporando o campo da saúde mental e tecendo aspectos que influenciam no desenvolvimento infantil, a teoria do apego também baseia-se na teoria psicanalítica e considera que a qualidade e eficácia das relações de apego são relevantes para a formação e organização da personalidade.⁵⁴

Mundialmente conhecida, a Teoria do Apego teve início de elaboração em meados do século XX, pelo psicólogo, psiquiatra e psicanalista britânico Edward John Mostyn Bowlby (1907 – 1990) e pela psicóloga norte-americana Mary Dinsmore Salter Ainsworth (1913 – 1999). Mesmo com todo o valor e reconhecimento dedicado aos dois, o crédito de legítimo fundador da Teoria do Apego é dado à Bowlby, que revolucionou o pensamento científico acerca do vínculo no binômio mãe-bebê e das consequências do rompimento dos laços afetivos.⁵⁵

A Teoria do Apego baseia-se na perspectiva de que os seres humanos, assim como a maioria dos animais, por nascerem numa condição de alta vulnerabilidade e heteronomia, apresentam inclinação natural para a formação de laços afetivos.⁵⁶ De acordo com essa teoria, considerada uma das mais conceituadas na área da psicologia do desenvolvimento e psicopatologia do desenvolvimento, os bebês humanos necessitam estabelecer relacionamento consistente com um ou mais cuidadores sensíveis às suas necessidades, para que se tornem indivíduos saudáveis.⁵⁷

As configurações de apego no início da vida, fornecem alicerce para o estabelecimento de relações futuras e são consideradas importantes influentes na saúde mental em etapas subsequentes do desenvolvimento. Desordens na formação do apego direcionam para uma variedade de transtornos mentais que podem resultar em estados psicopatogênicos bastante gerais, afetividade negativa e transtorno de personalidade.⁵⁸

A teoria de Bowlby teve, ainda, uma contribuição indireta, mas extremamente importante, por meio dos estudos desenvolvidos pelo psicólogo canadense William Emet Blatz (1895–1964), o qual desenvolvia estudos em creches acerca do desenvolvimento infantil e elaborou a “teoria de segurança”. Ainsworth, que trabalhada há duas décadas com Blatz, absorveu os estudos e pode infundir na

teoria de Bowlby que, até então, estava em processo de elaboração e era baseada somente no impacto de separação. Buscando desvendar os impactos deletérios da separação na primeira infância, Bowlby é apresentado mais tarde à etologia.⁵⁹

No campo da etologia, marcado também pelo período de contato e aproximação com o psicólogo norte-americano Harry F. Harlow (1905-1981) nos anos 50, Bowlby, mesmo cauteloso em associar resultados de estudos em modelo animal aplicado à humanos e vice-versa, consegue extrair elementos que, mais tarde, verificaria em humanos como, por exemplo, o impacto da ausência materna na infância.⁶⁰

No entanto, para historiadores, os resultados da ampla gama de estudos etológicos, contribuiu somente para Bowlby tornar mais robusto seu posicionamento científico declarado e assumido perante a Sociedade Britânica de Psicanálise.⁶¹

Para Bowlby, o apego seria uma forma de adaptação do *homo sapiens sapiens* ao ambiente, classificada como uma necessidade tão básica quanto as fisiológicas de fome e sede e que, ao longo da evolução humana, teria sido reforçado pela importância da participação da criança no contexto cultural adulto. Experiências de apego nos primeiros períodos de vida, calcada nas interações com os primeiros cuidadores, direcionam para o desenvolvimento de modelos de representação interna acerca das respostas da figura de apego e representações acerca de si próprio (autovalor e eficácia – autoimagem). Manifestações que expressam sentimento como chorar e sorrir, além de atitudes que demonstram uma comunicação direta, como estabelecer contato visual ou agarrar-se ao outro, são ações que compõem o repertório comportamental básico de apego.⁶²

Como definição de apego, Bowlby considera toda a manifestação comportamental que resulte no alcance e manutenção da proximidade com outro indivíduo, que se apresente mais apto para lidar com as questões relacionadas ao suprimento de necessidades.⁶³ Para ele, diferentes condições são ativadoras do comportamento de apego, dentre as quais algumas que provocam desestabilidade emocional negativa como fome, cansaço, situações de ameaça e circunstâncias consideradas estranhas pela criança.⁶⁴

O vínculo de apego se manifesta, essencialmente, pela busca de proximidade em relação ao cuidador primordial e pelo manifesto de reprovação

diante da separação, o que para Bowlby, explicaria a busca e manutenção da proximidade com o outro como uma adaptação básica.⁶⁵

Bowlby, com a teoria do apego, vai mais além, incorpora perspectivas acerca das experiências afetivas essenciais na infância, para o desenvolvimento de habilidades para lidar com desafios da vida e potencializar a autoconfiança, considerando que, os sentimentos de amabilidade, segurança e proteção, derivados do vínculo de apego, é a base para o processo de promoção da saúde mental. Dados de estudo realizado pela *London Child Guidance Clinic* (Clínica de Acompanhamento Infantil de Londres), na qual Bowlby foi diretor, sobre delinquência infantil, forneceu insumos a ele para a hipótese de que poderia haver uma associação entre experiências afetivas e delinquência, considerando, ainda, que o histórico experiencial afetivo é potencialmente um fator modulador do desenvolvimento da personalidade.⁶⁶

O apego saudável, estabelecido no início da vida, se apresenta como uma “base segura” para o indivíduo explorar o mundo a sua volta, bem como um “centro de refúgio” para os momentos de angústia e insegurança, além de impactar na organização da conduta social, vínculos afetivos e na qualidade das interações sociais ao longo do desenvolvimento.⁶⁷

Em síntese, a perspectiva central de Bowlby consiste no fato de que a criança necessita sentir-se amada, protegida e segura, por meio da atenção às suas necessidades e que tenha como referência, um cuidador à quem possa recorrer. O vínculo de apego constitui na formação de representações mentais, baseadas em experiências com cuidadores próximos no início da vida e influenciam em diferentes aspectos do desenvolvimento do indivíduo. Cabe salientar que Bowlby já havia hipotetizado que estilos de apego podem sofrer modificações ao longo da vida, influenciadas por novas experiências relacionais e o desenvolvimento de operações formais de pensamento.

2.4.1 Estilos de Apego – Categorização do Vínculo

Observando algumas características peculiares da formação de apego infantil, onde a criança busca pela proximidade quando em situações de desconforto ou ameaça, mantém a figura de apego como base de segurança, protesta na separação ou eminência de inacessibilidade e especificam uma figura de apego

como referência para o suprimento de suas necessidades, levam Bowlby e Ainsworth a investigarem e definirem diferentes características das interações relacionadas ao cuidador e a criança. Tais pressupostos impulsionaram Mary Ainsworth na busca de mensurar e classificar essas diferenças, tornando-a a primeira pesquisadora a demonstrar que a relação entre mãe e criança diferenciam-se pela qualidade das formas de apego.⁶⁸

Uma diferença importante entre humanos e outros mamíferos, no que se refere a formação de vínculo de apego, é que em humanos existe um ciclo de respostas da organização social redirecionadas à formação de apego, fazendo com que os humanos se tornem mais flexíveis para adaptação de padrões de apego fortemente influenciados pelo ambiente, cultura, configuração familiar e organização social. Uma característica de organizações sociais complexas, altamente dependente de redes cerebrais mais evoluídas, capazes de ampliar funções associativas, executivas e mentalizantes.^{69,70}

Fatores culturais exercem potencial influência na forma como se dá a interação entre indivíduo e cuidador. A diversidade cultural, mesmo considerando os aspectos socioeconômicos que afetam as condições de vida, fornecem importantes informações acerca da variabilidade na complexa relação entre indivíduo e figura de apego.⁷¹

Estudos transculturais sobre o vínculo mãe-criança, propostos por Mary Ainsworth, agregaram importante valor para o avanço da Teoria do Apego, na medida em que os resultados obtidos por meio de observações acerca das estratégias utilizadas pelas crianças para obter a atenção e proteção de seu cuidador, consiste na identificação de três categorias de apego: seguro, ambivalente e evitativo.⁷² Nessa categorização, as crianças com apego seguro tem na mãe ou cuidador a fonte de suprimento de necessidade e/ou desejos, se afastam dele para explorar o ambiente mas, quando sentem-se desprotegidos, retornam para perto em busca de acolhimento. Além disso, apresentam comportamento de choro e protesto quando o cuidador se afasta, manifestando prazer ao retornar. Se aborrecem com menor frequência e são mais cooperativos. Já os com apego inseguro/evitativo, normalmente não choram quando o cuidador se afasta, não manifestam desejo pelo seu retorno e não o procuram no caso de necessidade. No que se refere ao apego inseguro/ambivalente, caracterizam-se por comportamento ansioso, antecipando

situações de desconforto como a perspectiva de afastamento do cuidador, demonstrando raiva tanto com a ausência, como com o retorno, e demorando mais tempo para voltarem a calma.⁷³

A capacidade apresentada pela mãe para identificar, interpretar e responder com sensibilidade às manifestações do bebê relacionadas, principalmente, às necessidades, é fundamental para o desenvolvimento de um vínculo de apego seguro. O senso empático, caracterizado por uma maior frequência de respostas às necessidades da criança, demonstra maior sensibilidade da mãe ou cuidador. Considerando que a empatia caracteriza-se pela capacidade de processar emocionalmente aspectos relacionados ao estado emocional do outro, essa “leitura” permite ao cuidador elaborar respostas que contribuem para a modulação da condição emocional, resultando num maior conforto e segurança por parte da criança.⁷⁴

O método utilizado por Ainsworth, consistia em um experimento de laboratório, o qual buscava demonstrar a universalidade do comportamento de apego infantil como mecanismo natural de resposta diante de situações de ameaça. Esse procedimento foi denominado “Situação Estranha” e consistia em provocar situações experimentais de interação entre as mães e seus filhos, com idade entre 12 e 18 meses, com momentos de separação e reencontro. As manifestações das crianças eram mapeadas nas diferentes situações e classificadas de acordo com as categorias de apego (seguro, ambivalente e evitativo).⁷⁵

Essa classificação proposta por Ainsworth, subdividida em três categorias, foi ampliada mais tarde com a inclusão da categoria “desorganizado/desorientado”, onde incluía crianças submetidas ao procedimento de “Situação Estranha” e que, manifestavam comportamentos contraditórios, conflitantes e sem um objetivo ou intenção claros, não se encaixando nas categorias anteriores. No apego “desorganizado/desorientado”, são verificadas características em que a criança ao receber a mãe ou cuidador expressa alegria mas, logo em seguida, ao se aproximar ou distanciar não estabelece contato visual, sugerindo confusão e/ou medo. Esse perfil de interação é mais provável em relações onde o cuidador não apresenta boa sensibilidade às necessidade e/ou desejos da criança, o que seria fundamental para uma relação saudável.⁷⁶

Bowlby propunha, inicialmente, que a figura primária de apego se tornava dominante e determinante na relação da criança e no seu desenvolvimento, sugerindo que a influência de outros cuidadores se tornava insignificante. Pesquisas que investigam o apego confirmam a perspectiva de que a figura da mãe é de influência central no desenvolvimento da criança, mas existe o reconhecimento de que, em culturas onde há outras pessoas envolvidas na relação com a criança, essas desempenham um papel importante no seu desenvolvimento, o que mostra uma perspectiva mais ampla acerca da formação do vínculo de apego.⁷⁷

Além da perspectiva de que o apego indicava a essência da relação entre a criança e o cuidador e que essa referência se estendia ao longo da vida, acreditava-se, também, que as variações nos padrões de apego estavam relacionadas a diferenças estabelecidas nas interações entre a criança e o cuidador, ou seja, o fator ambiente se apresentava sobreposto a outros fatores como genética, temperamento e demais características da criança.^{78,79}

O interesse em avaliar o sistema de apego em crianças mais velhas e adultos, possibilitando novas linhas de investigação, culminou na criação de um protocolo mais específico, a “Entrevista de Apego para Adultos” (AAI). A AAI, consiste numa entrevista semiestruturada em que o adulto expressa questões relacionadas a experiência de apego na infância, o significado desse apego atribuído atualmente por ele e a influência dessa experiência no desenvolvimento adulto. Nessa ocasião, Main e colaboradores atribuem o adulto a uma das 3 categorias: seguro, dispensado e preocupado as quais, são paralelas às descritas por Ainsworth para o apego infantil.⁸⁰

Ao longo desse período, vários outros instrumentos para avaliar estilos de apego foram elaborados. Mesmo com o surgimento de diferentes instrumentos para avaliar o perfil de apego, a aplicabilidade da teoria do apego, assim como as classificações propostas por Ainsworth, continuaram a ser consideradas na avaliação de sentimentos e comportamentos envolvidos nas relações românticas de adolescentes e adultos. Dentre as várias medidas para avaliação dos estilos de apego em adultos, Bartholomew, Horowitz e Griffin propuseram uma conceituação mais elaborada, revelando a existência de dimensões subjacentes aos padrões de ansiedade e evitação, considerando uma variabilidade no apego ansioso ou ambivalente/evitativo.⁸¹

Considerando que os padrões de apego romântico estão relacionados a diferentes variáveis significativas, incluindo crenças sobre o relacionamento e o amor, além de memórias de experiências relacionais com os pais no início da vida, Hazan e Shaver propõem, em 1987, adaptação nas categorias de estilos de apego, sendo consideradas as seguintes categorias: seguro, caracterizado por confiança, felicidade e amizade; ansioso, contemplado por ciúme, preocupação obsessiva e instabilidade emocional e apego evitativo ou ambivalente, caracterizado por perturbações na intimidade, confiança e dependência.⁸² Em 1990, Bartholomew apresenta uma interpretação dessas dimensões, considerando que as dimensões subjacentes, com base no que propôs Bowlby (figuras pessoais e de apego), poderiam ser conceituadas como modelo de “si” e do “outro”, avaliando também que a combinação das duas dimensões poderiam resultar em 4 padrões, ao invés de 3.⁸³

Ainda em 1990, Collins e Read desenvolvem um questionário para avaliar estilos de apego em adultos contendo 18 itens, contemplando as medidas de apego propostas Hazan e Shaver. O instrumento denominado “*Adult Attachment Scale*” (AAS), foi elaborado utilizando um estudo com 406 estudantes de psicologia da Universidade do sul da Califórnia. Inicialmente, foi proposta uma escala de 21 itens que, após tratamento estatístico de correção, resultou em 18 itens, sem terem sido excluídos os itens carregados em mais de um fator e que não apresentavam variabilidade substancial. O resultado das respostas demonstrou que os itens do AAS enquadraram-se em 3 grupos: dependência, ansiedade e proximidade.⁸⁴

Seguindo a perspectiva de Hazan e Shaver, Bartholomew e Horowitz desenvolvem, em 1991, um pequeno protocolo com descrições representativas para cada uma das 4 categorias de apego. O instrumento recebe o nome de “*Relationship Questionnaire*” (RQ) e a avaliação era feita por livre escolha das questões que melhor se encaixava na perspectiva do avaliado. Das 4 categorias, 3 eram muito semelhantes às descritas por Hazan e Shaver. Porém, o estilo “dispensado”, proposto inicialmente por Bartholomew e que caracteriza a autossuficiência compulsiva e a independência, não compunha a taxonomia original de Hazan e Shaver.⁸⁵

Os estilos de apego tiveram ainda nova constituição com a contribuição de Simpson, Rholes e Nelligan, em 1992. Os pesquisadores propuseram um estudo com 83 casais, os quais foram submetidos a situações de ansiedade e avaliada a

resposta comportamental. Baseado nas considerações teóricas, várias hipóteses foram formuladas, criando perspectivas de associação entre os estilos de apego e as possíveis manifestações comportamentais, sendo o estudo projetado para avaliar amplamente as dimensões de apego e prevenção. O estudo forneceu atualizadas evidências acerca dos efeitos claros que os estilos de apego exercem no comportamento, em interações diádicas espontâneas e como moderam a interação em situações de estresse.⁸⁶

Em 1994, Griffin e Bartholomew agregam os estilos de apego propostos por Hazan e Shaver, 1987 (seguro, ansioso e evitativo), aqueles descritos por Collins e Read, 1990 (dependência, ansiedade e proximidade), por Simpson, Rhole e Nelligan, 1992 (prevenção e ansiedade), além dos estilos de apego propostos por eles mesmos (seguro, medroso, preocupado e dispensado) e desenvolvem o “*Relationship Scale Questionnaire*” (RSQ). O RSQ consiste num instrumento composto de 30 itens para avaliar uma variedade de estilos de apego. A AAI e o RSQ podem ser consideradas as medidas de auto relato mais amplamente utilizadas para avaliar estilos de apego (Figura. 3).⁸⁷

Figura 3. Esquema demonstrativo do processo de elaboração categórica dos estilos de apego – uma perspectiva evolutiva.



2.5 NEUROBIOLOGIA DO APEGO

A neurobiologia do apego agrega uma diversidade de aspectos, que permitem compreender o vínculo de apego a partir da imagiologia cerebral, neuroendocrinologia, genética, neuropsicologia e epigenética, podendo ser testada ainda pela administração de fármacos.

A ciência do desenvolvimento ganhou forte aporte com os avanços no campo das neurociências, o qual possibilitou um amplo aprofundamento nos conhecimentos relacionados à estrutura e funcionamento do cérebro. Nas últimas décadas, os mecanismos cerebrais envolvidos na organização do amor e do vínculo de apego tornaram-se foco de crescentes estudos neurocientíficos.⁸⁸

O vínculo de apego promove no cérebro alterações funcionais nos sistemas cognitivo e emocional. Os padrões de comportamento do cuidador influenciam na dinâmica neuroquímica do indivíduo cuidado, aumentando ou reduzindo taxas de neurotransmissores envolvidos na regulação do stress e no processamento cognitivo de aprendizado social. Essa modulação da resposta ao stress, tem impacto direto sobre a amígdala e o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) e influencia fortemente na resposta do indivíduo aos estímulos ambientais e na motivação para explorar o mundo.⁸⁹

Uma grande contribuição foi dada pela neurociência afetiva, proposta por Jaak Panksepp, mudando o viés de fundamentação behaviorista, que tomava conta da atenção em pesquisa na época. A neurociência afetiva direcionou a atenção para um vetor de organização do comportamento de baixo para cima, demonstrando que os sistemas afetivos subcorticais alicerçam os sistemas cognitivos e tem papel fundamental como ferramentas para a sobrevivência e desenvolvimento.⁹⁰

Com objetivo bem definido de buscar desvendar os mistérios da relação cérebro/mente e o papel central das emoções na sua neurodinâmica, a neurociência afetiva, por Panksepp, enfatizava reiteradamente que o afeto e as emoções devem figurar como elementos principais em qualquer neuro-arquitetura, sem desconsiderar uma relação bidirecional de retroalimentação entre sistema emocional e cognitivo.⁹¹

Pesquisas neurocientíficas relacionadas ao vínculo de apego, desenvolvidas no final do século XX, ajudaram significativamente a ajustar a compreensão da importância dos cuidados e estilos maternos no desenvolvimento de sistemas afetivos e redes neurais subcorticais do bebê. O desenvolvimento dos sistemas afetivos é mediado pela qualidade do vínculo no binômio mãe/bebê, os quais são reforçados ou suprimidos, influenciando na regulação dos processos afetivos.⁹²

Baseado na teoria do apego, a sensibilidade materna é considerada um aspecto fundamental para o desenvolvimento de um vínculo de apego organizado e seguro. A maternidade desencadeia importantes modificações neurobiológicas e psicológicas que influenciam na interação do binômio mãe/bebê e muitas dessas alterações são identificadas em áreas envolvidas no processamento social e teoria da mente, destacando o giro frontal inferior e precuneus.⁹³ Estudos anteriores já haviam demonstrado aumento de substância cinzenta em áreas como hipotálamo, globo pálido, substância negra e amígdala, alterações que foram associadas à percepção positiva das mães em relação aos seus filhos. No caso de traumas mal resolvidos por parte da mãe, podem ocorrer alterações funcionais na amígdala, resultando na redução da atividade dessa área em resposta a percepção de perigo a que seu filho possa estar exposto. O desfecho de uma condição dessa natureza, pode ser o comportamento negligente, que direciona para um vínculo de apego inseguro.⁹⁴

A amígdala desempenha papel crucial no processamento emocional relacionado a percepção de ameaça e aprendizado do medo, incluindo reações psicofisiológicas relacionadas a proximidade com o outro. A formação de apego evitativo demonstra desencadear alteração na integridade estrutural da amígdala esquerda e maior robustez de substância branca no circuito conectivo entre amígdala direita e córtex pré-frontal, via fascículo uncinado (UF), conexões que, conjuntamente, desempenham papel fundamental na tomada de decisão e na estruturação do estado afetivo.⁹⁵

Resultados obtidos por ressonância magnética funcional (fMRI) evidenciam hiperatividade da amígdala em indivíduos estabelecidos em apego inseguro.⁹⁶ Correlações entre estilo de apego estabelecido e atividade cerebral, em diferentes situações de impacto emocional, demonstram maior atividade do giro cingulado anterior (ACC) e amígdala esquerda em indivíduos com apego ansioso/ambivalente,

como resposta a experiências desagradáveis, corroborando resultados citados anteriormente. Já, em indivíduos com estilo de apego evitativo, os resultados apontam para um aumento da atividade na amígdala direita, quando expostos a estímulos negativos e maior atividade no córtex parahipocampal em situações negativas.⁹⁷

No que se refere à associação entre perfil neuroanatômico e estilos de vínculo de apego, alterações no volume específico de substância cinzenta foram identificadas em indivíduos com apego ansioso, evidenciando menor volume do polo temporal anterior e maior volume do giro orbital lateral esquerdo.⁹⁸ Uma associação positiva também foi identificada entre apego ansioso e volume da ínsula esquerda e giro frontal inferior esquerdo, estruturas que em conjunto exercem funções relacionadas ao processamento emocional de base social e comunicação verbal.⁹⁹

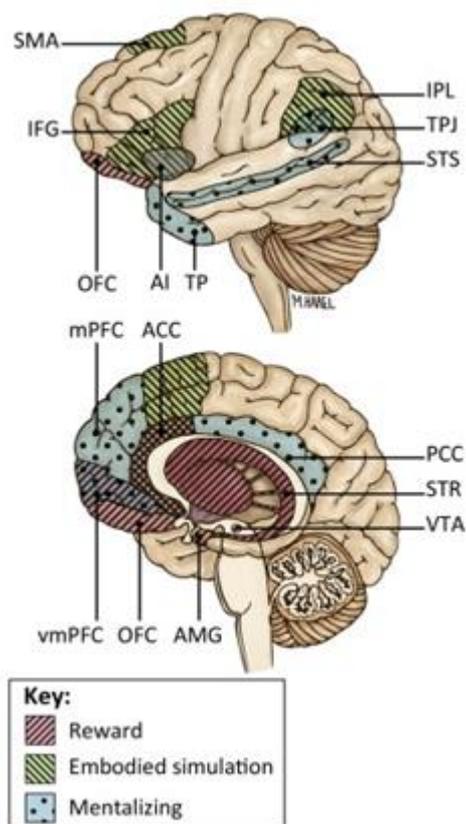
Correlatos neurais dos estilos de apego demonstram também que, quanto maior o relacionamento de apego evitativo, menor o volume de substância cinzenta parahipocampal e giro temporal medial – áreas que apresentam íntima relação com a memória e gnosis visual. Por outro lado, volume maior do giro cingulado anterior, o qual desempenha importante papel, tanto na concentração como no julgamento social, diferenciação de sentimentos, motivação por interesse e percepção da dor e sofrimento, foi associada a maiores escores de ansiedade no relacionamento de vínculo de apego. Na mesma perspectiva, a atividade aumentada do giro cingulado anterior foi associada a maior preocupação e vínculo de apego ansioso/ambivalente, já que esta área também codifica informações acerca da probabilidade de recompensa, impondo valor de esforço, ou seja, o quão vigorosamente os objetivos devem ser perseguidos.^{100,101}

Aspectos neurobiológicos do apego, considerando perspectivas neuroanatômica funcionais, sugerem que os diferentes estilos de apego estão associados a uma variedade de correlatos estruturais e funcionais em indivíduos saudáveis, que envolve a junção temporoparietal (TPJ), giro temporal medial (MTG) e córtex pré-frontal medial (PFCm) onde, a TPJ está funcionalmente envolvida com a cognição social e teoria da mente e o MTG e PFCm, envolvidos a processos de mentalização. Além disso, alterações como desativação nas regiões do giro frontal inferior e hiperatividade amigdalóide são evidenciadas em indivíduos com estilo de apego evitativo e ansioso/ambivalente, respectivamente.¹⁰²

Os processos de interação entre indivíduo e figura de apego, promovem pistas sociais (estímulos) que se traduzem em impacto emocional agradável/recompensador ou desagradável/ameaçador que, influenciam na forma como os estilos de apego irão se configurar. Essa diferença de impacto leva ao aumento da atividade de diferentes áreas como, Área Tegmental Ventral (VTA) – uma área subcortical primitiva, que desempenha importante função de projeção neuroquímica relacionada a recompensa, em condições de impacto positivo, e amígdala esquerda, quando de estímulos hostis/desagradáveis, correlacionando positivamente, nesse último caso, com estilo de apego ansioso/ambivalente.¹⁰³

Embora as estruturas límbicas exerçam grande influência na constituição de laços afetivos em humanos, interconexões corticais e subcorticais permitem a organização de três importantes redes de processamento, que alicerçam a formação de vínculo de apego: A rede de recompensa, que envolve aspectos relacionados a motivação, orientação e busca social, comportamento direcionado a objetivos, aprendizado social, e que inclui o córtex orbitofrontal, córtex cingulado anterior, córtex pré-frontal medial, área tegmental ventral e amígdala; A rede de simulação intersubjetiva, relacionada a ressonância com o estado mental e emocional do outro e inclui a ínsula anterior, o córtex cingulado anterior, giro frontal inferior e área motora suplementar e, por fim, a rede mentalizante, relacionada a aspectos da teoria da mente, cognição social, compreensão do estado mental e objetivos sociais, a qual inclui o córtex cingulado posterior, junção temporoparietal, córtex pré-frontal medial, pólo temporal e sulco temporal (Figura. 4).¹⁰⁴

Figura 4. Principais sistemas neurais que dão base aos processamentos relacionados a formação de vínculo de apego em humanos.



Feldman R, 2017

2.6 OCITOCINA

A ocitocina, um neuropeptídeo produzido, principalmente, pela região supraótica e paraventricular do hipotálamo e liberado como neuro-hormônio pela hipófise posterior, tem seus efeitos periféricos bem esclarecidos, dentre os quais, a contração uterina e a constrição dos ductos mamários, ancora também vários benefícios centrais que merecem atenção para a saúde mental e a qualidade de vida do indivíduo.¹⁰⁵

A observação da ação periférica promovida pelos extratos da glândula pituitária posterior de humanos, na indução de contrações uterinas em gatas prenhes, permitiu ao médico fisiologista e zoologista britânico Sir Henry Dale, em 1906, a descoberta desse neuropeptídeo, originando também o termo “Ocitocina”,

que deriva da junção de duas palavras gregas *Oxys* que significa “veloz” e *Tokos*, que significa “parto” ou seja, “nascimento rápido”.¹⁰⁶

Estudos dos cientistas ingleses George Oliver e Edward Sharpey-Schafer, os quais em meados de 1895 foram pioneiros na identificação da ação dos neuropeptídeos da glândula pituitária posterior na elevação da pressão e ação antidiurética, serviram como base para a descoberta da ocitocina e esse neurormônio foi o primeiro polipeptídeo biologicamente ativo a ser sintetizado em 1953, pelo químico norte-americano Vicent Du Vigneaud.^{107,108}

As descobertas acerca da síntese e liberação da ocitocina, na década de 1950 e que, imprimem bases por meio da “teoria da neurosecreção, transformaram fundamentalmente as perspectivas sobre o funcionamento do cérebro e as funções neuro-hormonais. Essas bases não só propunham que os hormônios não eram produzidos somente por glândulas específicas do corpo e liberados na corrente sanguínea, mas que sua síntese ocorria também em neurônios cerebrais e interagem diretamente com o cérebro.¹⁰⁹

Em 1940, com o advento de tecnologias de coloração no campo da histologia, foi possível apresentar um alicerçamento mais robusto para a “teoria da neurosecreção”, apoiando a ideia de que a ocitocina não é produzida pela hipófise, mas por neurônios hipotalâmicos e então transportada, armazenada e liberada pela hipófise na corrente sanguínea ou mesmo no cérebro. Esse achado faz da ocitocina um dos primeiros “neurormônios” conhecidos.¹¹⁰

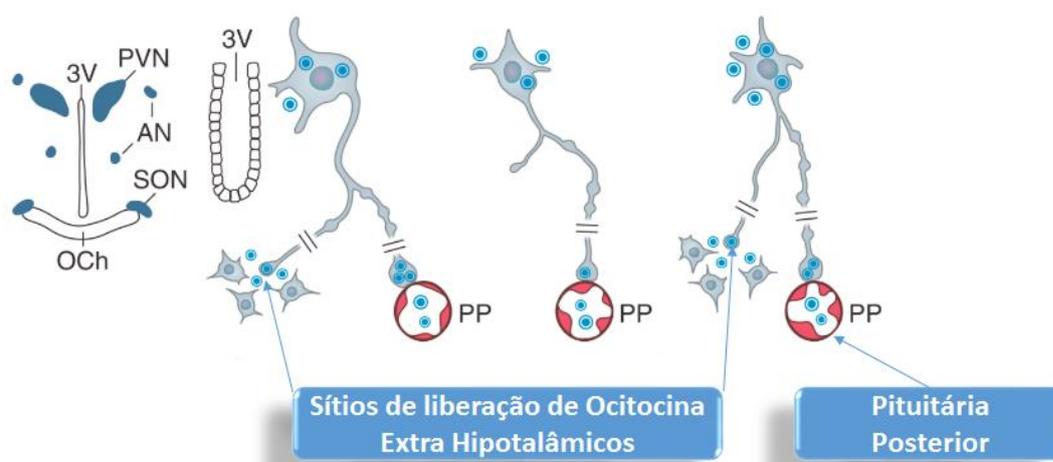
Composta com base em nove aminoácidos, com uma ponte de enxofre entre as duas cisteínas (Figura.5), a ocitocina é produzida por neurônios magnocelulares e parvocelulares dos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo, de onde, parte, é liberada direto pelo próprio hipotálamo no SNC e outra parte, liberada pela hipófise posterior na circulação sanguínea (Figura.6).^{111,112}

Estudos em modelo animal demonstram que vários milhares de neurônios magnocelulares compõem o sistema hipotálamo-neuro-hipófise e projetam seus axônios para o lobo posterior da hipófise. Estimativas acerca do número de neurônios magnocelulares variam na ordem de ~9000 a ~18000 dos quais, metade, produz especificamente ocitocina.^{113,114}

Os neurônios parvocelulares apresentam tamanho menor dos que os magnocelulares, não enviam projeções axonais para a hipófise, aqueles do núcleo

magnocelulares, paralelamente, alteraram a morfologia e interposição dentro da parede do terceiro ventrículo, de onde são originários, migrando para região lateroventral formando o sistema ocitocinérgico policêntrico. O processo evolucionário fez com que neurônios magnocelulares formassem colaterais, projetando-os para regiões extra hipotalâmicas, incluindo a hipófise posterior (Figura. 7).¹¹⁷

Figura 7. Perspectiva evolucionária das projeções neurais das vias ocitocinérgicas.



Adaptado de Grinevich V, et al, 2016

A OT se apresenta como um agente de ações centrais e periféricas, podendo ser classificada de acordo com seus efeitos biológicos e comportamentais. No que se refere a ocitocina periférica, pode-se destacar que esse neuropeptídeo é sintetizado em vários tecidos como útero, placenta, corpo do lúteo, âmnios, testículos e coração, tendo sido identificados receptores ocitocinérgicos em vários órgãos como rim, coração, timo e pâncreas.¹¹⁸

Várias ações periféricas da OT são identificadas e impactam na modulação de parâmetros fisiológicos e comportamentais, que podem ser observadas em modelo animal e humano. Dentre as funções que estão bem caracterizadas na literatura, destaca-se a ação analgésica¹¹⁹, facilitação da ejeção do leite no período de lactação¹²⁰ e o efeito de contração uterina, promovendo desembaraço mais facilitado para o parto, que levou a ocitocina a ser comercializada para uso clínico obstétrico.^{121,122}

A ocitocina possui estreita relação com a Arginina Vasopressina (AVP) ou hormônio antidiurético, outro nonapeptídeo também sintetizado nos neurônios hipotalâmicos e que formam, basicamente, o sistema hipotálamo-neuro-hipofisiário (HNS). Esses dois neuropeptídeos diferem por apenas dois aminoácidos, tendo evoluídos a partir de um outro neuropeptídeo denominado Vasotocina, localizado no cérebro de espécies de animais evolutivamente inferiores aos mamíferos, como sapos e lagartos.^{123,124}

A síntese de ocitocina pelos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo, assim como a extrusão, são desencadeados por processos fisiológicos dependentes de alguns estímulos, dentre os quais, ativação vaginocevicar (reflexo de Ferguson) que ocorre durante o parto, ação mecânica de sucção mamária pelo bebê (período de lactação), ato sexual e em quadros de stress.^{125,126,127}

Como resultado de processos evolucionários, axônios de neurônios ocitocinérgicos são localizados também junto ao terceiro ventrículo, reforçando que esse neuropeptídeo é também liberado no líquido cefalorraquidiano (LCR) e que níveis de ocitocina no LCR podem servir como um importante marcador de extrusão ocitocinérgica.¹²⁸

A descoberta de que neurônios ocitocinérgicos especializados dos núcleos hipotalâmicos supraóptico e paraventricular formam colaterais axonais que se projetam de maneira extensa para diferentes áreas do prosencéfalo como córtex pré-frontal, bulbo olfatório, núcleo accumbens, amígdala, septo e hipocampo, e que receptores ocitocinérgicos encontram-se amplamente distribuídos no cérebro, fornece uma importante base acerca do fluxo de liberação e funções neurofisiológicas em diferentes sistemas como atenção, memória, gerenciamento do stress, comportamento adaptativo, motivação, recompensa, ciclo sono/vigília e comportamento social.^{129,130}

Hoje, torna-se evidente que essa ampla projeção axonal de neurônios ocitocinérgico é responsável pela modulação de uma gama de comportamentos como sexual, reconhecimento social e memória social, cuidados parentais, apego e comportamento cooperativo, estando a disfunção desse sistema implicado numa série de comprometimentos comportamentais em humanos, característicos de desajustamento social como no autismo.¹³¹

Para exercer suas funções, a OT depende da ativação de seu principal alvo, o receptor ocitocinérgico (OXTR), o qual desempenha um importante papel na excitabilidade neural. Os OXTR são receptores acoplados à proteína G e quando ativados, induzem a resposta da fosfolipase C aumentando a liberação intracelular de cálcio e inibindo a retificação ao potássio, amplificando a cascata de eventos neurobiológicos e, conseqüentemente, os efeitos neurofisiológicos da ocitocina.^{132,133}

Estudos em modelo animal e humano, promoveram um significativo avanço na compreensão das bases neurobiológicas acerca da expressão e localização de receptores ocitocinérgicos. Por meio de um protocolo de autorradiografia, desenvolvido por Freeman e colaboradores, foi possível identificar expressão de mRNA e locais de ligação seletiva de OXTR em primatas “rhesus”, em áreas como núcleo basal de Meynert (sistemas de vigília e atenção), núcleo tegmental pedúnculo-pontino (processos motores e emocionais), substância cinzenta do colículo superior (controle do movimento dos olhos), regiões do sistema auditivo, núcleo ventromedial do hipotálamo (recompensa, saciedade e Termorregulação), núcleo pulvinar do tálamo, hipocampo e substância periaquedutal^{134,135}, disposição também encontrada em humanos.¹³⁶

Recentemente, utilizando ensaio em modelo animal, foi identificado que a expressão seletiva de ocitocina nos neurônios magnocelulares dos núcleos Supraóptico e Paraventricular é dependente da sequência de -216 a 100 pb, na região flanqueadora 5, do gene da ocitocina, não impactando na expressão de ocitocina nos neurônios magnocelulares de vasopressina.¹³⁷

Foi possível verificar, também, por meio de estudo em modelo animal, que o transcrito pelo mRNA é enviado aos ribossomos, no retículo endoplasmático rugoso (REr), onde é traduzido para formar a grande proteína precursora, um pré-peptídeo que incide no nonapeptídeo e neurofisina, esta última com significativa importância para o direcionamento da ocitocina e armazenamento nos grânulos secretores. Na sequência, essas proteínas são enviadas ao aparelho de Golgi onde são concentradas e empacotadas em vesículas neurosecretoras.¹³⁸

Os passos subsequentes incluem o transporte e armazenamento da OT nos terminais neuro-hipofisários e, parte, nos dendritos de neurônios magnocelulares hipotalâmicos, finalizando com a extrusão pelos botões terminais. O transporte das vesículas contendo ocitocina é realizado na dependência da ativação das proteínas

Cinase A e C. A ativação da proteína Cinase A, promove a agregação com as proteínas Cinesina-2 e ANXA-1, as quais aumentam a qualidade do processo direcional das vesículas ao axônio.¹³⁹

A ocitocina é liberada na circulação por meio dos terminais axonais dos neurônios ocitocinérgicos, dispostos no lobo posterior da hipófise, ao passo que a liberação no cérebro ocorre sob forma somato-axodendrítico, ou seja, a ocitocina secretada no cérebro se dá por meio das três estruturas do neurônio – soma, dendritos e axônio e são potencialmente estimulados pela norepinefrina.¹⁴⁰

Estudos de microdiálise em modelo animal, relataram níveis basais de ocitocina no núcleo supraóptico (SON) de 4pg/30min, no núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) de 2pg/30min e em outras regiões próximas como amígdala, septo lateral e hipocampo, com taxas em torno de duas a quatro vezes menores que as do SON.^{141,142} Esses valores foram utilizados para estimar as taxas de concentração no fluido extracelular e quanto de neurormônio é secretado pelos neurônios magnocelulares do sistema hipotálamo-neuro-hipofisiário (HNN) e que, surpreendentemente, se verificou em mamíferos uma afinidade e ligação dos OXTR com a OT em uma concentração de 1000 pg ou 1 nmol/L.¹⁴³

É importante salientar que a ocitocina proveniente dos neurônios magnocelulares e que é enviada e liberada pela hipófise posterior não contempla o cérebro em taxas significativas, ficando o cérebro dependente da ocitocina derivada dos neurônios parvocelulares, os quais liberam ocitocina centralmente através de axônios, dendritos e o próprio soma. Do volume de liberação de ocitocina no cérebro, parte é degradada pelas enzimas aminopeptidases e o resíduo é direcionado ao líquido cefalorraquidiano, onde posteriormente é liberado na circulação.¹⁴⁴

A ocitocina apresenta uma meia-vida no plasma em torno de 2 a 3 min e no líquido cefalorraquidiano (LCR) em torno de 20 minutos. A estimativa para o cérebro baseia-se em uma medida direta de degradação realizada in vivo, sugerindo, mesmo que ainda assim possa haver variabilidades locais, uma meia-vida de ± 1 minuto.^{145,146}

Ao contrário de outros sistemas neuroquímicos, que funcionam por princípio de retroalimentação negativa, o sistema ocitocinérgico trabalha em uma configuração de retroalimentação positiva, ou seja, as taxas de extrusão de ocitocina

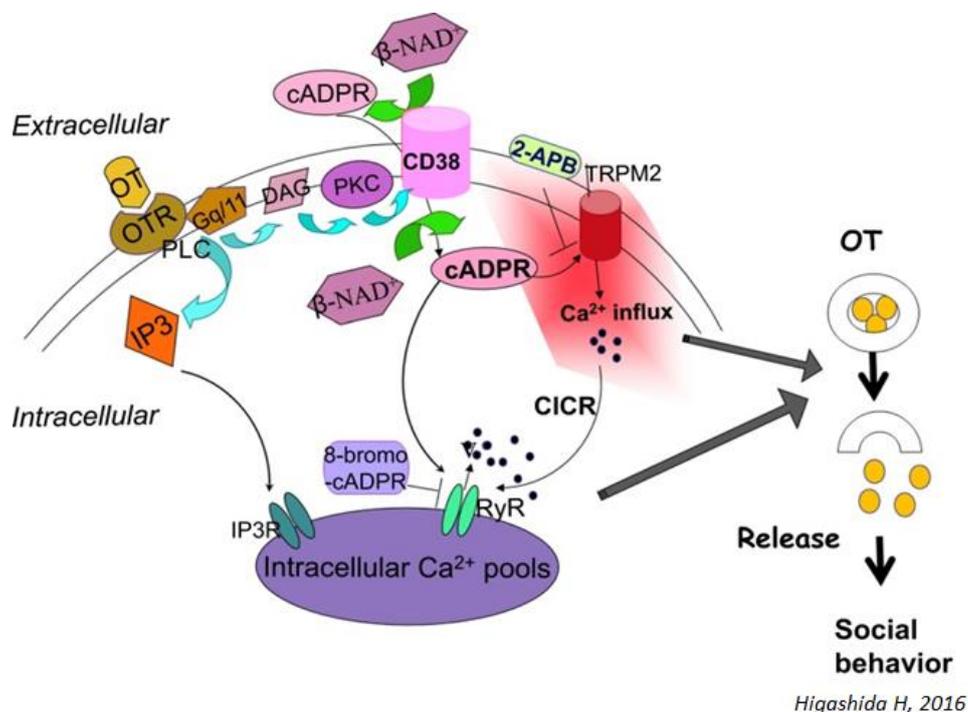
amplificam a atividade do sistema OT, descarregando mais taxas desse neuropeptídeo. O processo de extrusão da ocitocina, por terminais neuro-hipofisários, segue o curso normal de liberação por exocitose. A chegada de um potencial de ação que promove a secreção de ocitocina e desencadeia estimulação em receptores dos terminais pré-sinápticos (autócrina) e em receptores de conexões pós-sináptica (parácrina). Esse processo parece ser importante para manter as concentrações de ocitocina altas e obter eficiência no desempenho de funções periféricas e centrais.¹⁴⁷

Potenciais de ação ativam canais cálcio/dependente aumentando o influxo de íons Ca^{++} e alterando as concentrações de cálcio intracelular. Esse processo desencadeia a extrusão por exocitose das vesículas neurosecretoras carregadas de ocitocina. Os receptores ocitocinérgicos são estruturas proteicas, compostas por sete transmembranas, acoplados a proteína G (Guanosina Trifostato) do tipo $G_{q/11}$ e podem gerar uma cascata neuromolecular por meio de duas vias. A estimulação desses receptores leva à síntese das proteínas Inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) e Diacilglicerol (DAG), por meio da ativação da fosfolipase C (PLC) que resulta na mobilização de pools de Ca^{++} sensíveis ao IP3.¹⁴⁸ Uma outra via, utiliza a proteína Adenosina Difosfato-Ribose cíclica (cADPR), um produto catalítico da ADP-Ribosil ciclase ou CD38 (ectoenzima glicolítica multifuncional), que desempenha importante papel, como segundo mensageiro, na mobilização de pools de Ca^{++} através dos receptores de rianodina. A cascata de eventos neuromoleculares que aumentam a produção de cADPR, envolvem a fosforilação da ADP-Ribosil, mediada por várias vias de sinalização como a do Óxido Nítrico (NO) – Guanosina Monofosfato Cíclico (cGMP) e Proteína Cinase G (G-cinase); Acetilcolina (ACh) – por meio dos receptores nicotínicos de ACh (nAChR); Canais de Ca^{++} voltagem dependentes e Proteína Cinase A (A-cinase) e Noradrenalina (NE) – Receptores β .^{149,150,151}

De modo geral, a ocitocina secretada por meio dos dendritos, soma e axônios, no hipotálamo, liga-se a receptores ocitocinérgicos (OXTR) ativando posteriormente a proteína $G_{q/11}$ e a fosfolipase C, resultando na formação de inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) e diacilglicerol (DAG). A estimulação da proteína quinase C (PKC), ativa a CD38 e aumenta a produção de Adenosina Difosfato-Ribose cíclica (cADPR) a partir da β NAD⁺. O cADPR ativa canais que aumentam o influxo de Ca^{++} , o qual é adicionado à mobilização de pools de Ca^{++} intracelular pelo IP3. Esse Ca^{++}

aumentado pelos mecanismos de amplificação de íons, estimula a liberação de ocitocina no cérebro, o que é um passo fundamental para as diversas funções centrais (Figura. 8).¹⁵²

Figura 8. Cascata neuromolecular da ocitocina.



Um fator interessante e, ao mesmo tempo, intrigante acerca da evolução do sistema ocitocinérgico, que se mostra evidenciado somente em vertebrados avançados incluindo mamíferos, é que as projeções axonais mais extensas só começam a se estabelecer em período mais maduro da vida pós-natal. Essa multiplicidade de ramificações axonais, que se estendem para diferentes áreas, sustenta comportamentos específicos e adiciona nível de complexidade ao sistema central da ocitocina.^{153,154}

2.7 OCITOCINA, APEGO E TRAÇOS DE PERSONALIDADE

Nas últimas décadas, inúmeras pesquisas em modelo animal e humano propõem que a ocitocina desempenha diversas e importantes funções centrais na modulação de comportamentos sociais, vínculo de apego parental, romântico e de

amizade propondo, ainda, estar intimamente envolvida na transferência do vínculo de apego primário, para vínculos afetivos posteriores.¹⁵⁵

Fundamentos da teoria do apego direcionam a atenção para a díade mãe/bebê e destaca a sensibilidade materna como mecanismo potencializador da formação de vínculo de apego seguro, o qual terá significativo impacto na vida adulta. A condição de tornar-se mãe é, neurobiologicamente, um período de significativas modificações que prepara essa cuidadora para responder de maneira eficiente às necessidades de seu filho.^{156,157}

As bases neurofisiológicas do apego estão sustentadas pela dinâmica de dois importantes sistemas neuroquímicos antigos, que envolve a catecolamina Dopamina (DA) e o neuropeptídeo ocitocina (OT), este último com importante papel no aumento da atenção a sinais emocionais positivos, no aprendizado com *feedback* social, no aumento da atividade de processamento de recompensas no cérebro e na busca de apoio social.^{158,159,160}

A ação da dopamina no núcleo accumbens infere valor emocional acerca do vigor/intensidade da recompensa, promovendo ação inibitória do sistema inibitório (Gabaérgico), que liga o pallidum ventral aos gânglios da base. Esse mecanismo faz com que ocorra um aumento da relação de interface límbico-motora, traduzindo a recompensa em ação direcionada aos objetivos marcados pela intensidade do valor de recompensa.^{161,162}

No entanto, por mais que o sistema dopaminérgico atue como direcionador para alvos recompensadores e isso esteja ligado a formação de vínculos de apego, é a estreita relação com o sistema ocitocinérgico, especificamente, com receptores de ocitocina (OXTR), que abundam no estriado, que desencadeia a composição do vínculo de apego com o valor motivacional e a ação direcionada à objetivos de engajamento, onde, de forma indireta, a ocitocina no núcleo accumbens aumenta a afinidade da dopamina aos receptores D².¹⁴

A relação na díade mãe/bebê, oportuniza um acolhimento da criança ao nicho social da mãe, desencadeado em grande parte pelo comportamento materno e pelos efeitos modulatórios do sistema ocitocinérgico do bebê. Logo após o nascimento, e ao longo dos três primeiros anos de vida, período crítico do neurodesenvolvimento, altas taxas de expressão de receptores ocitocinérgicos são evidenciados em amplas áreas do neocórtex e de forma mais prolongada no córtex pré-frontal medial.¹⁶³

Considerando a perspectiva neuroanatômica funcional, o córtex pré-frontal exerce importante papel nas relações sociais e estudos em humanos demonstram que o sistema ocitocinérgico do bebê manifesta resposta ao envolvimento com os cuidadores próximos.¹⁶⁴

A ocitocina influencia na modulação multissensorial dependente da experiência, assim como o histórico de interações ambientais em períodos sensíveis do desenvolvimento, impacta nas taxas de extrusão de ocitocina. Indivíduos adultos de ambos os sexos com relato de perturbações significativas na relação com os cuidadores próximos (pais), incluindo abuso infantil, apresentaram níveis mais baixos de ocitocina no Líquido Cefalorraquidiano (LCR) e, mesmo com o uso de ocitocina exógena intranasal, apresentam alteração na resposta comportamental pró-social.^{165,166} Com base na relação gene/ambiente, esses dados colocam em foco as interações primárias com cuidadores, como importantes fatores modulatórios do desenvolvimento do indivíduo ao longo do tempo e a qualidade das manifestações comportamentais sociais posteriores.

A interação gene/ambiente, associada a epigenética, apoiam a perspectiva de que experiências vivenciais podem alterar a dinâmica de expressão de receptores ocitocinérgicos, desencadeado por metilação do gene OXTR. Mais especificamente, a metilação do gene OXTR humano, localizado na área denominada MT2, manifesta como desfecho a inibição da expressão de mRNA de OXTR e, conseqüentemente, prejuízo no aprendizado social e numa gama de funções desempenhadas pelo sistema ocitocinérgico.^{167,168}

A ocitocina medeia uma série de funções relevantes na formação de vínculos afetivos, que caracterizam os diferentes estilos de apego, influenciando potencialmente na modulação da atividade de circuitos límbico que envolve a amígdala, o hipotálamo, o estriado e a área tegmental ventral, estruturas críticas para a motivação, sobrevivência e processamento de estímulos sociais relevantes.¹⁶⁹ Abundância de receptores de ocitocina podem ser encontrados nessas e em outras regiões do sistema límbico e tronco cerebral responsáveis pelo processamento emocional, comportamento adaptativo e recompensa, além de regiões dos sistemas que regulam o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), hipocampo e córtex, com impactos na plasticidade neural e no comportamento.¹⁷⁰

Estudos de neuroimagem funcional permitem maior precisão de compreensão acerca dos mecanismos fisiológicos centrais da ocitocina. Mulheres lactantes que apresentaram maior nível de extrusão desse neuromodulador no cérebro, demonstraram redução da resposta ao stress e da ansiedade e aumento do vínculo de apego. O potencial de formação de vínculo social em humanos tem um papel importante no desenvolvimento e está associado a conectividade e a interação entre os sistemas de recompensa. Uma rede mais ampla da amígdala medial com o córtex pré-frontal medial, o núcleo accumbens, o hipotálamo, o giro cingulado anterior e o córtex cingulado posterior, nos quais a ocitocina desempenha papel fundamental, está envolvida.^{171,172}

O estilo de apego inseguro caracteriza-se, fundamentalmente, por comportamento ansioso em relação a figura de apego e apresenta alteração na atividade de resposta ao stress. Alteração nos níveis plasmáticos de ocitocina têm sido associada com ansiedade, sendo demonstrado por estudos que utilizam terapia a base de ocitocina. A administração exógena, que permite o aumento dos níveis plasmáticos de ocitocina, demonstra impactar na redução da hipersensibilidade dos núcleos amigdaloides à ameaça social, na melhora da relação psicossocial e na sensação de recompensa.^{173,174}

Há um corpo robusto de evidências, mostrando o impacto das primeiras interações sociais com cuidadores próximos, na modulação do sistema ocitocinérgico e que direcionam para sérios prejuízos no comportamento social e na saúde mental. Alterações nos níveis de ocitocina são identificadas em indivíduos com histórico de experiências traumáticas como abuso, que desencadeiam perturbações emocionais persistentes e comprometem a capacidade de estabelecer vínculos de apego ao longo da vida. Além disso, o histórico de abuso e negligência compromete o desenvolvimento saudável de diferentes áreas envolvidas no processamento socioemocional e que são partícipes na organização do comportamento social e na formação de vínculo de apego.^{175,176}

Estruturas que processam informações de cunho socio-emocionais como córtex pré-frontal e amígdala, estão fortemente ligadas pela ação do sistema ocitocinérgico, o qual desempenha um papel de “alça” de comunicação entre elas, impactando significativamente no ajustamento do medo percebido e, conseqüentemente, na atenuação do comportamento de ansiedade.¹⁷⁷

A ocitocina também interage de forma íntima com o sistema serotoninérgico, desencadeando efeitos que favorecem uma interação social mais qualificada. No que se refere a percepção de ameaça e resposta ao stress, a ocitocina modula a 5-hidroxitriptamina (5-HT) no cortex pré-frontal, o qual desencadeia alteração nos circuitos corticolímbicos, responsáveis pelo processamento emocional e gerenciamento do stress, por meio da retransmissão da 5-HT ao núcleo basolateral da amígdala, com consequente ativação do sistema gabaérgico. O resultado é a atenuação da resposta ao stress e ao medo percebido.¹⁷⁸

Em outro mecanismo, a ocitocina provoca alteração no sistema serotoninérgico, reduzindo a ligação da 5-HT ao transportador específico SERT, em regiões importantes na regulação do comportamento socioemocional como amígdala, ínsula, hipocampo e cortex orbitofrontal, resultando em maior afinidade da 5-HT com o receptor 5-HT1a e, consequente ganho na modulação do perfil humoral e resposta social.¹⁷⁹

Vários aspectos como níveis de expressão, densidade de receptores, disposição em áreas específicas do cérebro, além de influência genética e epigenética, respondem pela ação e eficiência da ocitocina na ansiedade.¹⁸⁰ Dentre os mecanismos de ação, desencadeados pela ocitocina e que resultam em efeito ansiolítico, está o impacto do sistema ocitocinérgico no aumento da atividade Gabaérgica no núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN), com atividade específica de receptores GABA_a, quando da resposta ao stress, atenuando a atividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA).¹⁸¹ Mesmo considerando ser o PVN, o ponto principal de expressão de ocitocina, a ação inibitória desencadeada por ela decorre da sinalização de receptores GABA_a, dispostos nos neurônios que promovem a liberação de hormônio liberador de adrenocorticotrofina (CRH).¹⁸²

Outro mecanismo de ajustamento do stress, promovido pela ocitocina e que impacta na redução de respostas relacionadas ao medo, uma outra importante característica do apego inseguro, se dá pelo aumento da atividade de neurônios ocitocinérgicos localizados na região lateral do núcleo central da amígdala e que se projetam para a região medial, onde ativam neurônios gabaérgicos, aumentando a transmissão inibitória na amígdala.¹⁸³

Por outro lado, uma base de formação de vínculo de apego seguro, requer experiências sociais que desencadeiem significativo impacto recompensador mas,

também, uma condição endorgânica saudável e favorável a assimilação e utilização desses estímulos. A ocitocina tem demonstrado influenciar positivamente em muitos aspectos do aprendizado social e no processamento positivo de diferentes estímulos provenientes das interações sociais, reduzindo a percepção de sinais que sinalizam ameaça e modulando a preferência de direcionamento atencional para estímulos positivos.¹⁸⁴

O olhar exerce importante papel no processamento de pistas sociais, principalmente relacionadas a ameaça, o que implica, significativamente, na organização do apego. A ocitocina tem demonstrado modular a resposta da amígdala na observação de expressões faciais com sinais ameaçadores, contribuindo para uma redução do estado de alerta, o desengajamento atencional à expressão facial negativa e uma percepção emocional mais positiva.¹⁸⁵

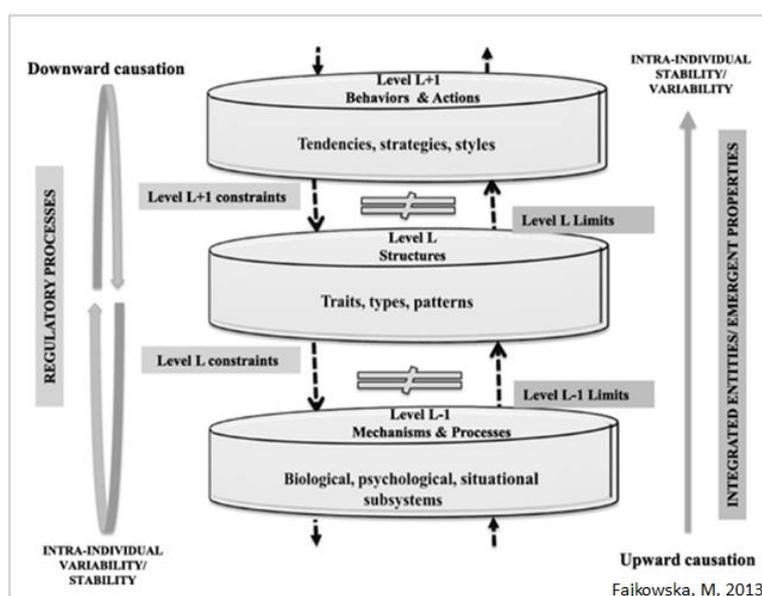
Importante papel modulador do comportamento social e de apego é conferido a ocitocina e alterações no sistema ocitocinérgico aparecem associadas a diferentes prejuízos no funcionamento social. O engajamento e o direcionamento ocular são aspectos balizadores do vínculo de apego, nos quais a ocitocina está potencialmente implicada.¹⁸⁶ Muitos outros aspectos do comportamento social que direcionam para o desenvolvimento de vínculo de apego seguro como confiança, empatia, reconhecimento facial positivo, memória social, e contato visual, são potencializados pela ação do sistema ocitocinérgico.¹²³

O vínculo de apego que, de modo geral, refere-se a representação de estados mentais do indivíduo, formada com base nas interações diádicas experienciadas com um cuidador ao longo da infância, influenciam a forma como o indivíduo se estabelecerá nos períodos subsequentes. Estudos anteriores demonstram haver diferentes alterações perturbadoras nos domínios afetivos e comportamentais em indivíduos que estabeleceram vínculo de apego inseguro, o que sugere influência na formação de traços de personalidade.¹⁸⁷

Novas perspectivas sobre a formação de laços afetivos vêm sendo incorporadas e na medida em que o vínculo afetivo de apego, fundamentalmente o apego seguro, aumenta a atividade de regiões cerebrais envolvidas no processamento afetivo/emocional positivo ou recompensador e reduz a atividade de regiões neurais que processam a ameaça e a dor, o apego pode ser pensado como um mecanismo estratégico de amparo social.¹⁸⁸

A Personalidade pode ser pensada como um complexo sistema hierárquico, constituído de variáveis que interagem e transicionam entre si e o meio e que, tendem a alcançar padrões de organização relativamente estáveis, que podem não se apresentarem totalmente previsíveis. É proposto, que a estrutura composicional da personalidade esteja organizada em níveis inter-relacionados, sendo os traços de personalidade entendidos como sistemas hierárquicos, originários dos processos integrativos, como propriedades emergentes em nível intermediário, organizados e controlados pelos mecanismos integradores do sistema de personalidade (Figura 9).¹⁸⁹

Figura 9. Estrutura composicional hierárquica da personalidade.



Afirma-se, que a principal função dos traços de personalidade esteja em controlar os mecanismos de processamento da estimulação, para os quais são propostas 3 funções dominantes de características como reativa, reguladora e auto reguladora e que, transformam a excitação e ativação, levando a modificação nos diferentes sistemas de interpretação, motivação e resposta.¹⁹⁰

A personalidade é um constructo da psicologia, embasado em teorias que englobam diferentes esferas comportamentais e atitudinais do indivíduo, sendo os traços, domínios da personalidade utilizados para resumir, prever e/ou explicar a conduta, os quais podem ser classificados, no ponto de vista psicométrico, a partir de cinco grandes fatores.¹⁹¹ Ainda sobre a personalidade, de acordo com a

neurociência afetiva, o “afeto” compõe os pilares estruturais da personalidade, na medida em que é formada pelos aspectos bem e mal sucedidos, encontrados nos “sistemas afetivos primários”, normalmente regulados pelas experiências iniciais de interação com o meio e com o cuidador próximo.¹⁹²

O modelo dos cinco fatores, mais conhecido como “*Big Five*”, representa a taxotomia mais usada e aceita relacionada aos traços de personalidade, constituída de uma organização pelas seguintes características: “*Openness to experience*” – abertura à experiência ou mudança, “*Extraversion*” - extroversão, “*Conscientiousness*” – conscienciosidade ou realização, “*Agreeableness*” – amabilidade ou socialização e “*Neuroticism*” – neuroticismo ou instabilidade emocional.¹⁹³

Mesmo estando no centro de uma forte crítica, em razão da universalidade linguística, que baseia-se em normas culturais ocidentais e que demonstrou apresentar uma polarização leste/oeste em pontuação, o “*Big Five*” se mantém como um modelo fidedigno, na medida em que mede características cognitivo/comportamentais, estando os achados polarizados, mais relacionados aos processos terciários – pós linguísticos, do que aos processos primários – afetivos.¹⁹⁴

2.8 POLIMORFISMO DO GENE DO RECEPTOR DA OCITOCINA

Inoue e colaboradores conseguiram em 1994, isolar e caracterizar o gene do receptor da ocitocina em humanos (OXTR), demonstrando que o gene era uma cópia única, localizado no braço curto do cromossomo 3, região putativa 3p25-3p26.2, constituído por 3 íntrons e 4 éxons e medindo aproximadamente 17 kilobases.¹⁹⁵

O mapeamento acerca da distribuição de mRNA do receptor de ocitocina (OXTR) no cérebro, revela uma importante perspectiva da dinâmica funcional desse neuropeptídeo em um cenário neurogeográfico mais detalhado. No que se refere ao comportamento social humano, três genes na via de sinalização da ocitocina têm sido considerados: o CD38, o OXTR e a Ocitocina-Neurofisina I, envolvidos na secreção de ocitocina via liberação de Ca^{++} , expressão de receptores ocitocinérgicos e codificação pré-peptídeo de ocitocina, respectivamente, tendo sido identificado alta expressão gênica em diferentes regiões do cérebro humano.¹⁹⁶

O tipo mais comum de variação genética entre os indivíduos são os polimorfismos de nucleotídeo único, frequentemente chamados de SNPs e que apresentam uma diferença em um único bloco constituinte do DNA. Mais de 100 milhões de SNPs já foram mapeados em populações ao redor do mundo e podem contribuir como marcadores biológicos para identificação de bases genéticas relacionadas a patologias e/ou traços comportamentais, assim como suscetibilidade aos fatores ambientais.¹⁹⁷

Estudos propõem que, em algum momento da evolução humana, possa ter ocorrido uma mutação nas bases nitrogenadas púricas, resultando na substituição da Guanina (G) por Adenina (A). Nessa perspectiva, o polimorfismo do gene do receptor da ocitocina (OXTR) *rs2256298* passa a ser caracterizado pelos alelos A e G, os quais originam três possíveis genótipos: Heterozigoto (AG) e Homozigotos (AA e GG).¹⁹⁸

Habilidades sociais e de gerenciamento emocional, assim como formação de vínculo de apego, estão intimamente associados a ocitocina e desempenham papel fundamental na socialização, interação e apoio social, influenciando experiências sociais ao longo da vida. Estudos recentes demonstram que diferenças individuais nas tendências à essas condições, em âmbito genético, passam pelo polimorfismo do gene do receptor de ocitocina (OXTR), em que o alelo codificado como G e A, parece ser marcador genético das características que alicerçam o comportamento socioemocional.¹⁹⁹

De forma mais expressiva, dois polimorfismos genéticos de nucleotídeo único do gene do receptor de ocitocina OXTR *rs53576* e *rs2254298*, parecem exercer significativa influência modulatória em importantes aspectos do comportamento social como confiança, empatia, sociabilidade, estabilidade emocional e busca de apoio social, dando base às diferenças individuais em fenótipos socioemocionais.²⁰⁰

No entanto, dada a influência dos receptores ocitocinérgicos em diferentes mecanismos que abarcam importantes aspectos do comportamento social e vínculo de apego, a literatura científica considera relevante o polimorfismo de nucleotídeo único OXTR *rs2254298*, como candidato base de compreensão dos fundamentos genéticos, acerca do processamento e comportamento social, sendo demonstrado que variantes se mostram associadas a alterações em diversos aspectos como

sensibilidade para reconhecimento de emoções, percepção a detalhes do contexto social, comportamento moral e preocupação empática.^{201,202}

O reconhecimento de expressões faciais e a capacidade de processamento emocional acerca da observação dessas expressões, fundamentam as representações emocionais em relação ao outro e direcionam para a formação dos diferentes estilos de apego. Diferenças individuais na conectividade entre importantes áreas de reconhecimento facial e processamento emocional como amígdala, córtex occipital, giro fusiforme, ínsula e região orbitofrontal são observadas em diferentes alelos do polimorfismo OXTR *rs2254298*.²⁰³

O polimorfismo do gene OXTR, tem demonstrado influenciar também na interação entre os sistemas ocitocinérgico e dopaminérgico, resultando na modulação dessa interação e, conseqüentemente, nas funções sócio cognitivas desempenhadas pela colaboração desses sistemas. Correlações estabelecidas entre polimorfismo do gene do receptor da ocitocina, disponibilidade de transportador de dopamina (DAT) e traços de personalidade, demonstram que indivíduos portadores do alelo AA apresentam correlação positiva com neuroticismo e disponibilidade de DAT e correlação negativa com níveis de ocitocina, quando comparado aos indivíduos portadores do alelo G. E suma, os dados demonstram que homozigotos AA e baixos níveis de ocitocina, se mostram mais vulneráveis ao stress.²⁰⁴

A formação de vínculo de apego passa, impreterivelmente, pela capacidade de perceber e interpretar manifestações emocionais projetadas por meio de expressões faciais, que suporta a um aspecto fundamental para o vínculo de apego – a empatia e a efetiva participação da ocitocina nas funções relacionadas ao reconhecimento facial e atividade do “cérebro social”, que além de estar bem estabelecida é mediada pelo seu receptor específico – OXTR.²⁰⁵ O polimorfismo do gene do receptor da ocitocina, incluindo o SNP OXTR *rs2254298* se apresenta como um importante fator modulatório da cognição social, inferindo mudanças significativas em áreas cerebrais responsáveis pelo julgamento do estado mental como giro supramarginal direito (rSMG), resultando em déficits na comunicação e comportamento social.²⁰⁶

Dentre os processamentos sensoriais que auxiliam no ajustamento das representações sócio afetivas, base da formação de vínculo de apego, está o

sistema auditivo, onde a ocitocina desempenha importante papel na capacidade de detectar e interpretar sons expressos pela fala humana e discernir de outros sons de fundo, intensificando o comportamento social e a empatia. No nível genético, a comparação entre a variante dos três alelos (GG, AG, AA), resultante do polimorfismo do gene do OXTR, demonstrou que portadores do alelo GG apresentam maior facilidade em selecionar a voz humana em meio a outros ruídos e processá-la de forma mais qualificada, em relação aos portadores AG e AA.²⁰⁷

Do ponto de vista da atratividade afetiva, que compõe um importante alicerce para a formação de vínculo de apego, a sensibilidade às necessidades e desejos do outro é aspecto crucial na elaboração de representações positivas acerca da figura de apego. Portadores do alelo GG, relacionado ao polimorfismo do gene do OXTR, apresentam maior flexibilidade de resposta neural empática, na observação de sofrimento de dor em outras pessoas, quando comparado aos portadores do alelo A, o que demonstra maior sensibilidade de portadores G às emoções expressas por outras pessoas, independentemente dessa outra pessoa ser membro de um grupo restrito da relação.²⁰⁸

Tais resultados são corroborados por outros estudos que evidenciam uma maior sensibilidade empática, com aumento da preocupação, parentalidade e precisão empática em indivíduos portadores do alelo G, em comparação aos homocigotos que carregam o alelo A, resultante do polimorfismo do gene OXTR e que mostram modulação na atividade do giro cingulado anterior, responsável pelo componente cognitivo da empatia e a ínsula, responsável pelos componentes cognitivo/avaliativo e afetivo/perceptivo.^{209,210,211}

Da mesma forma, o apoio social é um determinante chave na formação de vínculo de apego ao longo da vida, pois se apresenta como suporte estrutural e emocional, impactando sobremaneira na saúde mental, no bem estar e nas representações internalizadas acerca da relação com o outro, para o qual, determinados genótipos do OXTR tornam o indivíduo mais susceptível a influências ambientais.²¹² Variações polimórficas demonstram que indivíduos homocigotos GG, apresentam maior suscetibilidade às influências ambientais de apoio social, carregam longinquamente impactos acerca da percepção de apoio emocional recebido no início da vida e se mantêm mais dependentes do apoio nas fases tardias do desenvolvimento.²¹³

No que se refere as variações genéticas do OXTR, estilos de apego e traços de personalidade, homocigotos GG, com formação de apego inseguro na fase infantil, apresentam maior traço de ansiedade e alexitimia na fase adulta, relacionado ao apego. Ou seja, portadores do alelo GG se apresentam mais sensíveis às pistas sociais e dependentes do meio, para formação de vínculo de apego, sendo esse perfil genótipo mais impactado por aspectos ambientais na modulação da segurança de apego adulto e regulação emocional, do que os portadores do alelo A.²¹⁴

A formação de traços de personalidade é fortemente influenciada por aspectos ambientais calcados nas experiências afetivo/emocionais e variações polimórficas se apresentam como bases para maior ou menor suscetibilidade. Especialmente, o polimorfismo OXTR *rs2254298* tem sido associado ao risco maior de desenvolvimento de distúrbios do comportamento social, vulnerabilidade ao estresse e traço depressivo.²¹⁵ Porém, essa variação polimórfica OXTR *rs2254298* não está bem estabelecida na literatura, no que se refere a associação com traços de personalidade. Mesmo que alguns estudos sugiram uma associação entre o polimorfismo do gene OXTR e traços de extroversão, agradabilidade e comportamento pró-social, dados resultantes da análise de variantes genéticas da via ocitocinérgica, envolvendo OXTR e a associação com três traços de personalidade (agradabilidade, neuroticismo e extroversão), que tentava replicar estudos anteriores, adicionando os SNPs *rs2254298*, *rs53576* e *rs1042778*, não encontrou nenhuma associação entre essas variações polimórficas e traços de personalidade, mantendo-se ainda inconclusivo.²¹⁶

3 HIPÓTESES

H1:

- Existe associação entre o polimorfismo do gene do receptor de ocitocina (*rs2254298*), níveis plasmáticos de ocitocina, estilos de apego e traços de personalidade nos idosos da amostra;
- Portadores do alelo G apresentam níveis mais altos de ocitocina no plasma;

- Existe associação entre o polimorfismo OXTR e estilos de apego, sendo que portadores do alelo G apresentam mais apego seguro, quando comparados aos portadores A;
- Existe associação entre o polimorfismo OXTR e traços de personalidade, sendo que portadores do alelo G apresentam menos traço de neuroticismo em comparação aos portadores do alelo A;
- Existe associação entre concentrações plasmáticas de ocitocina e estilos de apego, sendo que indivíduos com maior nível de ocitocina apresentam apego mais seguro;
- Existe associação entre estilos de apego e traços de personalidade, sendo que indivíduos com apego seguro apresentam menor traço de neuroticismo e indivíduos com apego ansioso, medroso e evitativo, maior traço de neuroticismo;
- Existem diferenças entre homens e mulheres no que se refere a estilos de apego e traços de personalidade.

H0:

- Não existe associação entre o polimorfismo do gene do receptor de ocitocina (*rs2254298*), traços de personalidade e estilos de apego em idosos da atenção básica de saúde de Porto Alegre;
- Não existe diferença entre os alelos, quanto ao nível de ocitocina no plasma;
- Não existe associação entre o polimorfismo OXTR e estilos de apego;
- Não existe associação entre o polimorfismo e traços de personalidade;
- Não existe associação entre concentração de ocitocina e estilos de apego;
- Não existe associação entre estilos de apego e traços de personalidade;
- Não existem diferenças entre homens e mulheres, no que se refere a estilos de apego e traços de personalidade.

4. OBJETIVO

4.1 Objetivo Geral

- Apresentar a associação entre o polimorfismo do gene do receptor da ocitocina (OXTR *rs 2254298*), níveis de ocitocina no soro, estilos de apego e traços de personalidade em idosos atendidos pela atenção primária de saúde do município de Porto Alegre.

4.2 Objetivos Específicos

- Descrever o perfil genotípico da amostra, considerando o polimorfismo do gene do receptor OXTR de nucleotídeo único *rs 2254298*, em idosos atendidos pela atenção primária de saúde;
- Descrever o perfil socio demográfico, valores referentes ao nível sérico de ocitocina, estilos de apego e traços de personalidade da amostra;
- Verificar se existe associação entre o polimorfismo do gene do OXTR, níveis séricos de ocitocina e estilos de apego;
- Verificar se existe associação entre o polimorfismo do gene OXTR, níveis séricos de ocitocina e traços de personalidade;
- Verificar e apresentar a possível associação entre estilos de apego e traços de personalidade da amostra;
- Verificar possíveis diferenças entre homens e mulheres, no que se refere aos aspectos investigados.

5. MÉTODO

5.1 Delineamento

O estudo caracterizou-se como um modelo quantitativo, transversal, descritivo e analítico.

5.2 População e Amostra

A população da pesquisa foi do universo de idosos atendidos na Estratégia de Saúde da Família (ESF) do município de Porto Alegre, integrantes do estudo Coorte “Programa de Envelhecimento Cerebral – PENCE”. A amostra foi composta por idosos participantes do subprojeto intitulado **“IMPACTO DE FATORES PRÉ-MORBIDOS NA EXPRESSÃO CLÍNICA DE IDOSOS BRASILEIROS COM QUADRO DE DECLÍNIO COGNITIVO: UMA COORTE DE INDIVÍDUOS COM BAIXA ESCOLARIDADE”**. Devida a escassez de dados da literatura, o cálculo do tamanho da amostra foi realizado, a partir de um estudo piloto, com 27 pacientes e obtido por meio do programa *WinPEPI (Programs for Epidemiologists for Windows)* versão 11.43. Considerando o nível de significância de 5%, poder de 85% e um tamanho de efeito padronizado de no mínimo 0,6 DP entre os tipos de genótipo quanto aos níveis de Ocitocina, obteve-se um total mínimo de 100 indivíduos. Por fim, a amostra foi composta por 108 idosos de ambos os sexos, com idade variando entre 60 e 87 anos.

5.2.1 Critérios de inclusão

- Pessoas com idade igual ou superior a 60 anos;
- Serem idosos cadastrados na Estratégia de Saúde da Família (ESF);
- Ter realizado as avaliações relacionadas ao estudo “Impacto de fatores pré-mórbidos na expressão clínica de idosos brasileiros com quadro inicial de declínio cognitivo: uma coorte de indivíduos com baixa escolaridade”;
- Ter aceito participar do estudo, formalizado pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE.

5.2.2 Critérios de exclusão

- Ter diagnóstico de demência e alterações na comunicação e capacidade de discernimento, que inviabilizasse a aplicação dos instrumentos de avaliação;
- Idosos com outros transtornos psiquiátricos graves como esquizofrenia.
- Doenças neurológicas como tumores, epilepsia e isquemia cerebral;

- Doença clínica grave ou incapacitante para a coleta de dados de maneira fidedigna (com base em julgamento clínico).

5.3 Logística do estudo

Com base numa rede colaborativa entre o município de Porto Alegre/RS e Lausane/Suíça, envolvendo o Instituto de Geriatria e Gerontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul/PUCRS e o Serviço de Psiquiatria Geriátrica de Lausane, o subprojeto intitulado **“IMPACTO DE FATORES PRÉ-MORBIDOS NA EXPRESSÃO CLÍNICA DE IDOSOS BRASILEIROS COM QUADRO DE DECLÍNIO COGNITIVO: UMA COORTE DE INDIVÍDUOS COM BAIXA ESCOLARIDADE”**, propôs um estudo de investigação de características pré-mórbidas de pacientes com declínio cognitivo, com foco maior no estudo da personalidade pré-mórbida e características de vínculo e relacionamento, incluindo: um estudo transversal para a comparação dos parâmetros acima (bem como biomarcadores) e um estudo longitudinal, para avaliar o valor preditivo dos parâmetros para o declínio cognitivo e os sinais e sintomas comportamentais e psicológicos da demência.

A primeira fase do estudo envolveu a presença dos indivíduos em consulta marcada pelos agentes das Unidades Básicas de Saúde (UBSs), após identificarem alteração nos resultados da Escala de Depressão Geriátrica (GDS-15), no instrumento *Vellore*, utilizado no treinamento dos profissionais das UBSs, que antecedeu essa etapa.

Alguns indivíduos provenientes do PENCE, com ou sem alteração nas avaliações de rastreio, também foram submetidos a consultas agendadas no ambulatório de Psiquiatria e Geriatria do Hospital São Lucas da PUCRS e avaliados por geriatras e psiquiatras treinados, por meio de instrumentos específicos, para a verificação do estado cognitivo (*Addenbrooke*), diagnóstico de depressão (M.I.N.I Plus), traços de personalidade - *NEO Five Factor Inventory* (NEO-FFI-R) e estilos de apego - *Relationship Scales Questionnaire* – RSQ.

Marcadores bioquímicos foram coletados no Laboratório de Bioquímica e Genética Molecular (LABGEM) do Instituto de Geriatria e Gerontologia (IGG), por meio de punção venosa periférica direta, com seringa de 10ml e agulha 25x8mm,

em condições de segurança e conforto para o idoso, administrado por profissional capacitado. A dosimetria de ocitocina derivou de material primário acondicionado em tubo contendo ativador de coagulação, centrifugado por 10 minutos em 4000 rpm e armazenado no LABGEM para posterior mensuração em temperatura de -80°C. O laboratório de análises e pesquisas clínicas de Porto Alegre (LABIVÍTRUS), foi responsável pelo processamento da dosimetria de ocitocina. A genotipagem do polimorfismo do gene OXTR foi armazenada em tudo com anticoagulante Ácido etilendiaminotetracético (EDTA) em 0,1%, centrifugado o sangue para obtenção do pellet e armazenado a -20°C para extração posterior.

As etapas procedimentais que resultaram no banco de dados que foi utilizado para este estudo, tiveram início julho 2015 e encerramento em julho de 2016. Para a continuidade, por meio desta pesquisa, os dados foram primeiramente organizados, de acordo, com a necessidade de subsídio às variáveis definidas e analisados por meio de programas específicos que permitiram o tratamento estatístico adequado às exigências de resposta dos objetivos aqui propostos.

5.4 Variáveis investigadas e Instrumentos utilizados

- **Sociodemográficas:** sexo, idade e escolaridade. Estes dados foram obtidos através do Questionário Geral do Programa de Envelhecimento Cerebral – PENCE (ANEXO 1).
- **Estilos de Apego:** Para esta variável, foi utilizado o *Relationship Scales Questionnaire* – RSQ. Este instrumento é composto por 30 itens que avaliam uma variedade de estilos de apego que inclui seguro, ansioso, evitativo, preocupado, medroso e dispensado. O protocolo foi traduzido e validado para o português, de acordo com uma escala *Likert*, com variação de pontuação de 1 a 5. A classificação do apego é calculada através da soma da pontuação de cada item específico, correspondente ao estilo de apego, e calculada a média. Quanto maior a média, maior o estilo de apego apresentado²¹⁷(ANEXO 2).

- **Traços de personalidade:** Os traços de personalidade foram rastreados por meio do NEO *Five Factor Inventory* (NEO-FFI-R) (ANEXO 3). Composto por 60 itens, este instrumento caracteriza-se como um inventário neuropsiquiátrico estruturado que possibilita examinar os principais domínios relacionados aos cinco grandes fatores da personalidade (*Big-Five*) – Extroversão, Neuroticismo, Amabilidade, Conscienciosidade e Abertura.²¹⁸
- **Bioquímicas:** perfil ocitocinérgico por mensuração da ocitocina periférica, utilizando soro armazenado em temperatura de -80°C. Dosagem realizada por meio de soro e quantificado por método imunoenzimático ELISA Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, utilizando kits comerciais, IBL-international-TECANHamburg-Germany, seguindo o protocolo do fabricante. O laboratório responsável pelo processamento e análise dessas dosagens foi o LABVÍTRUS, localizado em Porto Alegre. Os valores considerados de referência, dentro do limite normal da ocitocina são entre 1,5 e 250 pg/ml.
- **Genótipo:** O perfil genotípico do Polimorfismo do Gene do OXTR foi realizado pelo método de Polymerase Chain Reaction and Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP).^{219,220} As reações de PCR foram realizadas num volume final de 50µl, constituído por: 3,0µl de DNA; 32,2µl de água; 1,5µl de MgCl₂; 5,0 µl de tampão; 2,0 µL DNTP; 2,0µl primer 1; 2,0µl primer 2; 2,0µl DMSO e 0,3 µl de TAQpolimerase. 3 horas e um total de 36 ciclos, constituíram as etapas da PCR e após esse período foi realizada a eletroforese dessas amostras, com o produto amplificado das seguintes sequências de nucleotídeos: 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, observado com brometo de etídio. Para finalizar, 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, tendo como volume final 25µl. Os fragmentos digeridos foram visualizados

por eletroforese em gel de agarose a 4% e corados com brometo de etídio a 100 V, durante 60 minutos. Os procedimentos acima descritos foram realizados no LABIGEM, com início das atividades no mês de outubro de 2015, com conclusão da última etapa em setembro de 2016. Para 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 do OXTR rs2254298 são: GG=164,101,34,8. AA=164,136,8 e AG=164,136,101,34,8

5.5 Tratamento estatístico

O banco de dados foi organizado em arquivo Excel, constituído de todas as variáveis propostas para o projeto “Coorte de adultos e idosos do Programa de Envelhecimento Cerebral (PENGE), de onde foram selecionadas as variáveis e os indivíduos propostos para esse estudo. Na fase de descrição amostral, as variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram analisadas utilizando média e desvio padrão e para as assimétricas foi utilizada mediana e amplitude interquartilica.

Para comparar médias entre os grupos, os testes *t-student* ou Análise de Variância (ANOVA) foram aplicados. Em caso de assimetria, os testes de *Mann-Whitney* e *Kruskal-Wallis* foram utilizados, respectivamente e na comparação de proporções, os cálculos foram realizados pelos testes Qui-quadrado de *Pearson* ou exato de *Fisher*.

As associações entre as variáveis numéricas e ordinais foram avaliadas pelos testes de correlação linear de *Pearson* e *Spearman*, respectivamente.

O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$) e as análises foram realizadas no programa *Software Statistical Package for the Social Sciences – SPSS*, versão 21.0.

5.6 Estruturação do doutoramento e redação da tese

Ao longo do período de doutoramento, foram cumpridas rigorosamente as etapas e exigências que regulam o Programa de Pós-graduação, mantendo os prazos de conclusão de cada demanda, dentro do determinado. Como aluno

egresso do Programa, tendo realizado e concluído o período de mestrado, foram utilizados os créditos das disciplinas cursadas e complementado os créditos, ao longo dos primeiros semestres do doutoramento, totalizando 36 créditos.

Etapas subsequentes foram utilizadas na elaboração e submissão do artigo intitulado “O papel da ocitocina na modulação do estresse, ansiedade e depressão: uma revisão integrativa” (APÊNDICE 4). Houve participação na elaboração do capítulo “polifarmácia: características associadas ao envelhecimento” do livro “Manual de Psiquiatria Geriátrica” (APÊNDICE 3), além da coautoria nos artigos intitulados “Perfil cognitivo e clínico psiquiátrico de idosos atendidos em um ambulatório especializado”, “Associação entre maus-tratos na infância e declínio cognitivo no idoso: uma revisão integrativa” e “Crosstalk Between Gut Microbiota and Central Nervous System: A Focus on Alzheimer’s Disease” (APÊNDICE 2).

Por fim, foram utilizados alguns dados, resultantes desse estudo, para a elaboração e submissão do artigo “Attachment profile and the association with oxytocin levels in a cohort of elderly with low education” (APÊNDICE 4).

Para a elaboração dessa tese, as normas da Associação Brasileira de Normas e Técnicas (ABNT) serviram de modelo para a estruturação, redação e referências.

5.7 Procedimentos Éticos

Respeitando os trâmites de apreciação e aprovação junto a Comissão Científica do Programa de Pós-graduação do Instituto de Geriatria e Gerontologia - IGG e do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS, o estudo teve início após a formalização da aprovação, pelos dois órgãos acima citados, cumprindo com todos os preceitos éticos descritos na Resolução 196/96 do Conselho Nacional e do Ministério da Saúde CNS/MS, atualizada pela Resolução 466/2012 (ANEXO 4).

Esta pesquisa faz parte do estudo “**COORTE DE ADULTOS E IDOSOS DO PROGRAMA DE ENVELHECIMENTO CEREBRAL DA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA DE PORTO ALEGRE – PENCE**”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS sob o nº de parecer de aprovação 826.858, da mesma forma, submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Secretaria Municipal de Saúde do município de Porto Alegre, Parecer consubstanciado nº.

1.003.962, atendendo as Diretrizes e Normas Regulamentadoras em Pesquisa, conforme a Resolução 466/12 do CNS/MS (ANEXO 5).

Em virtude de, este estudo já contar com a etapa de aplicação de instrumentos de coleta de dados concluída, não sendo necessário quaisquer procedimentos que necessitasse contato direto com os sujeitos de pesquisa e sendo utilizado o banco de dados do projeto acima citado, já submetido e aprovado pelos órgãos responsáveis, foi anexado na Plataforma Brasil (CEP/PUCRS), após a aprovação da Comissão Científica, o **TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS**, conforme modelo anexo, contendo os objetivos específicos deste estudo, assegurando todos os preceitos éticos descritos na Resolução 466/12 do CNS/MS (APÊNDICE 1).

6. RESULTADOS

O estudo contou com um total de 108 indivíduos idosos de ambos os sexos, sendo o tamanho amostral calculado a partir de um estudo piloto, com 27 indivíduos e obtido por meio do programa *WinPEPI (Programs for Epidemiologists for Windows)* versão 11.43. Para melhor identificação e compreensão dos resultados obtidos através do tratamento estatístico, o desfecho será disposto por temas, conforme segue:

6.1 Perfil sociodemográfico e características gerais da amostra

Na **tabela 1** são apresentados valores referente ao perfil sociodemográfico da amostra e características gerais relacionadas a distribuição das variáveis que alicerçam o estudo. A amostra foi composta por 108 idosos com predominância do sexo feminino (73,1%), com média de idade de 71,8 anos, com variação etária entre 60 e 87 anos. A escolarização foi analisada utilizando categorização em níveis, distribuídos em analfabetos, alfabetizados até a 4ª série, ensino fundamental incompleto/completo, ensino médio incompleto/completo e ensino superior incompleto/completo. Os resultados demonstram a predominância da escolaridade de alfabetizados até a 4ª série (37%), seguido por indivíduos com ensino fundamental incompleto/completo (30,6%), evidenciando nessa população um perfil de baixa escolaridade. A decomposição dos genótipos OXTR *rs2254298*, demonstra que os alelos AG e GG foram mais prevalentes, apresentando valores de 45,4% e

39,8%, respectivamente. Os níveis de ocitocina foram descritos por quartis (Q1: $\leq 7,4$; Q2: $7,41 - 19,2$; Q3: $19,3 - 51,2$ e Q4: $>51,2$), dada a heterogeneidade da amostra. A média da ocitocina foi de $41,4$ pg/ml com desvio padrão de $54,8$ pg/ml. Por ser uma variável assimétrica e com elevado desvio padrão, optou-se por utilizar a mediana, que foi de $19,2$ e amplitude interquartilica.

Tabela 1 – Distribuição das frequências de dados de caracterização da amostra relacionados ao perfil sociodemográfico, genotipia e níveis de ocitocina dos idosos.

Variáveis	n=108 n (%)
Sexo	
Masculino	29 (26,9)
Feminino	79 (73,1)
Idade (anos)*	$71,8 \pm 6,5$
Nível de escolaridade	
Analfabeto	9 (8,3)
Alfabetizado até 4ª série	40 (37,0)
Ensino fundamental incompleto/completo	33 (30,6)
Ensino médio incompleto/completo	23 (21,3)
Ensino superior incompleto/completo	3 (2,8)
Ocitocina (pg/ml)**	$19,2$ ($7,4$ a $51,2$)
Classificação da Ocitocina	
Q1	28 (25,9)
Q2	27 (25,0)
Q3	26 (24,1)
Q4	27 (25,0)

* descrita por média \pm desvio padrão; ** descrita por mediana (percentis 25-75);

Q1: Quartil 1 ($\leq 7,4$ pg/ml), Q2: Quartil 2 (entre $7,41$ e $19,2$ pg/ml), Q3=Quartil 3 (entre $19,3$ e $51,2$ pg/ml) e Q4= Quartil 4 (acima de $51,2$ pg/ml)

6.2 Associação entre polimorfismo OXTR e perfil ocitocinérgico

Na **tabela 2** são descritas as associações entre os níveis de ocitocina no plasma e o genótipo, considerando a distribuição alélica do polimorfismo do gene do receptor da ocitocina – OXTR *rs-2254298*. Os dados demonstram que os idosos portadores do alelo AG apresentam nível de ocitocina mais elevados, com mediana de $24,8$. Do total dos portadores do alelo AG, $34,7\%$ apresentaram nível de ocitocina acima de $51,2$ (Q4). Porém, quando comparados os níveis de ocitocina, na forma numérica e classificados em quartis, com as três classificações alélicas do perfil genótipo, não foi evidenciada diferença significativa.

Tabela 2 – Distribuição dos resultados relacionados com a associação entre níveis plasmáticos de ocitocina e o polimorfismo do gene OXTR rs2254298.

Variáveis	GG (n=43)	AG (n=49)	AA (n=16)	p
Níveis de Ocitocina - mediana (P25-P75)	19,2 (7,4-29,5)	24,8 (5,9-75,5)	19,1 (8,4-43,1)	0,777
Classificação do níveis de Ocitocina, em quartis – n(%)				0,103
Q1: ≤ 7,4	11 (25,6)	15 (30,6)	2 (12,5)	
Q2: 7,41 – 19,2	11 (25,6)	9 (18,4)	7 (43,8)	
Q3: 19,3 – 51,2	14 (32,6)	8 (16,3)	4 (25,0)	
Q4: >51,2	7 (16,3)	17 (34,7)	3 (18,8)	

6.3 Associação entre polimorfismo OXTR, traços de personalidade e estilos de apego dos idosos

Os resultados expressos na **tabela 3** permitem identificar o perfil polimórfico da amostra, associado a forma como se estabelecem os vínculos de apego e os traços que alicerçam a personalidade, balizados pelos cinco grandes fatores (BigFive). No que se refere aos traços de personalidade, os dados demonstram que os indivíduos portadores do alelo GG, apresentam maiores escores nos traços de Extroversão, com média de $39,3 \pm 5,9$ e Amabilidade, com média de $41,6 \pm 4,6$. Maior média de pontuação para o traço de Neuroticismo ($37,7 \pm 9,1$) é evidenciado nos portadores do alelo AG, sendo a média maior do traço de Conscienciosidade apresentado pelos portadores do alelo AA. Resultados acerca dos estilos de vínculo de apego demonstram que os portadores do alelo GG apresentam escores maiores para o apego inseguro Dispensado, com média de $19,1 \pm 3,1$, os portadores AG com maior média em apego Seguro ($16,0 \pm 3,3$) e aqueles com alelo AA, maiores nos estilos de apego Preocupado e Ansioso ($12,1 \pm 3,9$ e $13,1 \pm 4,7$ respectivamente). Mesmo considerando todos os valores, não houve diferença estatisticamente significativa entre o perfil genotípico, estilos de apego e traços de personalidade nessa amostra de idosos.

Tabela 3 – Distribuição dos resultados relacionados com a associação entre o perfil genotípico, estilos de vínculo de apego e traços de personalidade da amostra.

Variáveis	GG (n=43)	AG (n=49)	AA (n=16)	P
Traços de personalidade				
Neuroticismo	35,5 ± 8,7	37,7 ± 9,1	34,9 ± 8,2	0,376
Extroversão	39,3 ± 5,9	38,4 ± 6,7	38,6 ± 8,3	0,808
Abertura	34,5 ± 4,0	35,5 ± 3,6	35,3 ± 2,9	0,404
Amabilidade	41,6 ± 4,6	40,5 ± 4,0	40,8 ± 4,5	0,439
Conscienciosidade	46,1 ± 5,0	45,6 ± 4,7	47,2 ± 5,0	0,542
Estilos de apego				
Seguro	15,6 ± 3,9	16,0 ± 3,3	14,5 ± 3,5	0,335
Medroso	13,1 ± 2,8	12,9 ± 3,6	13,1 ± 4,3	0,964
Preocupado	10,9 ± 2,6	11,5 ± 3,1	12,1 ± 3,9	0,352
Dispensado	19,1 ± 3,1	18,6 ± 3,3	18,9 ± 2,8	0,777
Evadido/evitativo	21,9 ± 4,9	23,5 ± 5,2	23,1 ± 3,9	0,305
Ansioso	10,8 ± 4,8	11,9 ± 4,7	13,1 ± 4,7	0,237

6.4 Associação entre níveis de ocitocina no soro, traços de personalidade e estilos de vínculo de apego

Pela **tabela 4** é possível identificar os valores referentes a associação entre níveis de ocitocina, traços de personalidade e estilos de apego, apresentados sobre o número amostral total e por diferenciação entre gêneros. Os resultados demonstram, sobre a amostra total, uma correlação positiva entre níveis de ocitocina e traços de personalidade de extroversão e abertura (0,003 e 0,017 respectivamente) e uma correlação negativa para os traços de neuroticismo, amabilidade e conscienciosidade (-0,038, -0,017 e -0,077 respectivamente). Pelo coeficiente de Spearman (r_s), não houve associação estatisticamente significativa. Quando diferenciado por sexo, os resultados demonstram que os homens apresentam correlação positiva dos níveis de ocitocina para os traços de extroversão, abertura e conscienciosidade (0,362, 0,019 e 0,067 respectivamente) e correlação negativa para os traços de neuroticismo (-0,082) e amabilidade (-0,112). Já as mulheres, apresentam correlação positiva para os traços de neuroticismo (0,051) e abertura (0,001), com correlação negativa para os traços de extroversão, amabilidade e conscienciosidade (-0,142, -0,006 e -0,201 respectivamente). Ainda assim, os valores acima não apresentaram associação estatisticamente significativa.

No que se refere aos estilos de apego, os resultados demonstram que os homens apresentam correlação positiva para os seis estilos e as mulheres para os estilos de apego seguro (0,201), preocupado (0,040) e evitativo (0,075). As correlações negativas entre níveis de ocitocina e estilos de apego, evidenciadas no grupo feminino, se apresentaram para os estilos medroso, dispensado e ansioso (-0,040, -0,116 e -0,017 respectivamente). Os resultados da análise correspondente a amostra total, evidenciou correlação negativa para os estilos medroso (-0,012), dispensado (-0,065) e ansioso (-0,007). Na avaliação acerca dos níveis de ocitocina no soro e estilos de apego na amostra total, os resultados demonstram correlação positiva de Spearman, entre ocitocina e apego seguro, ou seja, quanto maior os níveis de ocitocina, maior o escore nesse estilo de apego ($p < 0,05$) ($r_s = 0,195$). Mesmo quando ajustado para sexo e idade, pelo modelo de Regressão Linear Multivariado, a associação permanece significativa ($b = 0,014$; IC 95%: 0,002 a 0,026; $p = 0,028$), com os níveis de ocitocina explicando 5,4% da variabilidade do estilo de apego Seguro ou vice-versa. Não houve diferença, estatisticamente significativa, entre níveis de ocitocina e demais estilos de apego, na comparação entre gêneros e na amostra total. Quanto aos níveis de ocitocina, a mediana não apresentou diferença, estatisticamente significativa, entre homens e mulheres (26,3 vs 19,0; $p = 0,155$) (dados não demonstrados).

Tabela 4 – Distribuição dos resultados relacionados com a associação entre nível de ocitocina, traços de personalidade e estilos de vínculo de apego da amostra total e entre gêneros.

Variáveis	Ocitocina (pg/ml)					
	Amostra total		Sexo Masculino		Sexo Feminino	
	Coeficiente de correlação de Spearman (r_s)	P	Coeficiente de correlação de Spearman (r_s)	P	Coeficiente de correlação de Spearman (r_s)	P
Traços de personalidade						
Neuroticismo	-0,038	0,695	-0,082	0,673	0,051	0,653
Extroversão	0,003	0,973	0,362	0,054	-0,142	0,216
Abertura	0,017	0,861	0,019	0,922	0,001	0,990
Amabilidade	-0,017	0,863	-0,112	0,564	-0,006	0,960
Conscienciosidade	-0,077	0,427	0,067	0,731	-0,201	0,076
Estilos de apego						
Seguro	0,195	0,045	0,159	0,419	0,201	0,078
Medroso	-0,012	0,904	0,223	0,253	-0,040	0,729
Preocupado	0,060	0,543	0,138	0,485	0,040	0,728
Dispensado	-0,065	0,509	0,066	0,740	-0,116	0,310
Evadido/evitativo	0,071	0,470	0,037	0,853	0,075	0,516
Ansioso	-0,007	0,946	0,196	0,318	-0,017	0,882

NOTA: Valores calculados pelo coeficiente de correlação de Spearman (r_s)

6.5 Associação entre traços de personalidade e estilos de vínculo de apego, considerando níveis de ocitocina

A **tabela 5** apresenta distribuição dos valores referentes a associação entre traços de personalidade e estilos de apego dos idosos. No que se refere ao traço de personalidade neuroticismo, os resultados demonstram uma associação positiva, estatisticamente significativa, com os estilos de apego medroso ($p < 0,001$), preocupado ($p < 0,01$), evitativo ($p < 0,01$) e ansioso ($p < 0,001$) e uma correlação

negativa, estatisticamente significativa, com o estilo de apego seguro ($p < 0,001$), ou seja, quanto maiores os escores de neuroticismo, maiores os escores dos estilos de apego medroso, preocupado, evitativo e ansioso. Ao contrário, quanto maiores os escores de neuroticismo, menores os escores de apego seguro. Os dados demonstram também, uma associação estatisticamente significativa entre o traço de personalidade extroversão e os estilos de apego seguro, medroso e dispensado. Nesses achados, é possível identificar uma correlação positiva entre extroversão e os estilos de apego seguro (0,293) e dispensado (0,197), bem como uma correlação negativa com apego medroso (-0,284), ou seja, quanto maiores os escores de extroversão, maiores os escores dos estilos de apego seguro e dispensado. Por outro lado, quanto maiores os escores de extroversão, menores os escores de apego medroso. Além disso, os resultados evidenciam correlação negativa, estatisticamente significativa, entre o traço de amabilidade e os estilos medroso ($p < 0,001$), preocupado ($p < 0,01$), evitativo ($p < 0,001$) e ansioso ($p < 0,001$) ou seja, quanto maiores os escores no traço amabilidade, menores os escores de apego medroso, preocupado, evitativo e ansioso. Por fim, no que se refere a associação entre o traço de conscienciosidade e os estilos de apego, os resultados demonstram haver correlação positiva, estatisticamente significativa, com apego seguro (0,271) e dispensado (0,352) e uma correlação negativa, estatisticamente significativa, com apego medroso (-0,212), ou seja, quanto maiores os escores de conscienciosidade, maiores os escores de apego seguro e dispensado. No entanto, quando maiores os escores de conscienciosidade, menores os escores de apego medroso.

Tabela 5 – Distribuição dos resultados relacionados com a associação entre traços de personalidade e estilos de vínculo de apego, através do coeficiente de correlação de Pearson.

Variáveis	Estilos de Apego					
	Seguro	Medroso	Preocupado	Dispensado	Evadido/ Evitativo	Ansioso
Traços de personalidade						
Neuroticismo	-0,333***	0,466***	0,329**	-0,018	0,322**	0,539***
Extroversão	0,293**	-0,284**	0,023	0,197*	-0,035	-0,162
Abertura	0,108	-0,071	-0,106	0,172	0,001	-0,096
Amabilidade	0,119	-0,418***	-0,249**	0,130	-0,398***	-0,461***
Conscienciosidade	0,271**	-0,212*	-0,084	0,352***	-0,142	-0,160

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

São apresentados na **tabela 6** os resultados da análise realizada para verificar a associação entre traços de personalidade e estilos de apego somente para o grupo feminino. Os resultados apontam uma correlação positiva entre o traço de personalidade neuroticismo e os estilos de apego medroso (0,439), preocupado (0,456), evitativo (0,357) e ansioso (0,507), ou seja, quanto maiores os escores de neuroticismo, maiores os escores de apego medroso, preocupado, evitativo e ansioso. Por outro lado, foi evidenciada correlação negativa entre neuroticismo e apego seguro (-0,277) significando que, quanto maiores os escores de neuroticismo, menores os escores de apego seguro em mulheres. Os resultados acima apresentaram associação estatisticamente significativa para todas correlações descritas. O traço de extroversão, quando associado aos estilos de apego, apresentou resultados de correlação positiva, estatisticamente significativa, com apego seguro (p<0,01) e dispensado (p<0,05). Essa mesma associação, evidenciou correlação negativa, estatisticamente significativa, com o apego medroso (p<0,01) demonstrando que, quanto maiores os escores de extroversão nas mulheres, maiores os escores de apego seguro e dispensado e menores os escores de apego medroso. Além disso, os dados demonstram correlação negativa, estatisticamente

significativa, entre o traço de amabilidade e os apegos medroso (-0,420), preocupado (-0,344), evitativo (-0,417) e ansioso (-,0434) evidenciando que, quanto maiores os escores de amabilidade, menores os escores de apego medroso, preocupado, evitativo e ansioso nas mulheres. Por fim, os resultados evidenciam uma associação positiva, estatisticamente significativa, entre conscienciosidade e os apegos seguro ($p < 0,05$) e dispensado ($p < 0,01$), ou seja, maiores escores do traço de conscienciosidade estão associados significativamente com maiores escores de apego seguro e dispensado em mulheres.

Tabela 6 – Coeficiente de correlação de Pearson na análise de associação entre traços de personalidade e estilos de apego do grupo de idosos do sexo feminino da amostra.

Variáveis	Estilos de Apego					
	Seguro	Medroso	Preocupado	Dispensado	Evadido/ Evitativo	Ansioso
Traços de personalidade						
Neuroticismo	-0,277*	0,439***	0,456***	0,075	0,357**	0,507***
Extroversão	0,307**	-0,349**	0,034	0,254*	-0,052	-0,165
Abertura	0,083	0,112	-0,019	0,131	0,058	0,026
Amabilidade	0,085	-0,420***	-0,344**	0,110	-0,417***	-0,434***
Conscienciosidade	0,242*	-0,221	-0,117	0,314**	-0,198	-0,118

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

A **tabela 7** apresenta os resultados da análise realizada para verificar a associação entre traços de personalidade e estilos de apego somente para o grupo masculino. Os resultados referentes a essa associação, realizados por meio da correlação de Pearson, demonstraram haver correlação positiva, estatisticamente significativa, entre neuroticismo e os estilos de apego medroso ($p < 0,01$) e ansioso ($p < 0,01$) e correlação negativa com estilo de apego seguro ($p < 0,01$), ou seja, quanto maiores os escores do traço de personalidade neuroticismo, maiores os escores de apego medroso e ansioso e menores os escores de apego seguro, nos homens

idosos da amostra. Foi evidenciado também, associação negativa, estatisticamente significativa, entre o traço de personalidade abertura e o estilo de apego medroso (-0,374) demonstrando que, quanto maiores os escores de abertura, menores os escores do apego medroso. No que se refere a traço de amabilidade, os resultados demonstram correlação negativa com os estilos de apego medroso ($p < 0,05$) e ansioso ($p < 0,01$) evidenciando que, quanto maiores os escores de amabilidade, menores os escores de apego medroso e ansioso nessa amostra. Por fim, os resultados ainda apresentam associação positiva significativa entre conscienciosidade e apego dispensado ($p < 0,05$), ou seja, quanto maiores os escores de conscienciosidade, maiores os escores de apego dispensado, para o grupo de homens idosos dessa amostra.

Tabela 7 - Coeficiente de correlação de Pearson na análise de associação entre traços de personalidade e estilos de apego do grupo de idosos do sexo masculino da amostra.

Variáveis	Estilos de Apego					
	Seguro	Medroso	Preocupado	Dispensado	Evadido/ Evitativo	Ansioso
Traços de personalidade						
Neuroticismo	-0,407**	0,462**	0,036	-0,232	0,223	0,572**
Extroversão	0,308	-0,207	-0,002	0,056	0,001	-0,264
Abertura	0,152	-0,374*	-0,278	0,287	-0,121	-0,355
Amabilidade	0,193	-0,422*	0,023	0,189	-0,338	-0,580**
Conscienciosidade	0,317	-0,118	0,019	0,472*	0,099	-0,211

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

A **tabela 8** apresenta distribuição dos valores relacionados aos traços de personalidade e estilos de apego, comparando os escores entre os grupos masculino e feminino da amostra. Por essa descrição dos resultados é possível perceber que as mulheres apresentam escores significativamente maiores que os homens, no traço de personalidade neuroticismo ($p < 0,05$). No que se refere a

comparação dos estilos de apego entre os grupos, os resultados demonstram que as mulheres apresentam escores significativamente maiores do que os homens, nos apegos medroso ($p < 0,05$) e ansioso ($p < 0,01$). Quanto aos níveis de ocitocina, a mediana se mostrou semelhante entre homens e mulheres (26,3 vs 19,0), não apresentando diferença, estatisticamente significativa, entre os grupos ($p = 0,155$).

Tabela 8 – Distribuição dos resultados relacionados a representação de traços de personalidade e estilos de apego, na comparação entre os grupos masculino e feminino da amostra.

Variáveis	Sexo masculino (n=29)	Sexo feminino (n=79)	p*
	Média ± DP	Média ± DP	
Traços de personalidade			
Neuroticismo	33,6 ± 9,7	37,4 ± 8,3	0,049
Extroversão	37,8 ± 6,9	39,1 ± 6,5	0,374
Abertura	35,2 ± 4,9	35,0 ± 3,1	0,837
Amabilidade	41,1 ± 4,4	40,9 ± 4,3	0,800
Conscienciosidade	47,0 ± 4,4	45,7 ± 5,0	0,230
Estilos de apego			
Seguro	16,4 ± 3,7	15,4 ± 3,5	0,167
Medroso	11,8 ± 3,5	13,4 ± 3,3	0,032
Preocupado	11,4 ± 2,9	11,4 ± 3,1	0,960
Dispensado	19,3 ± 2,7	18,7 ± 3,2	0,406
Evadido/evitativo	22,4 ± 4,2	23,0 ± 5,2	0,605
Ansioso	9,6 ± 4,2	12,4 ± 4,8	0,008

DP=Desvio Padrão; * valores obtidos através do teste t-student para amostras independentes

Dados da **tabela 9** permitem evidenciar os resultados relacionados com a associação entre traços de personalidade e estilos de apego, considerando o nível

de escolaridade dos idosos. No que se refere ao número amostral total do estudo, os resultados demonstram haver correlação positiva, estatisticamente significativa, entre o nível de escolaridade e o traço de amabilidade ($p < 0,05$), ou seja, quanto maior a escolaridade, maiores os escores de amabilidade dos idosos. Ainda considerando a amostra total, os dados evidenciam uma correlação negativa, estatisticamente significativa entre o nível de escolaridade e o apego evadido/evitativo ($p < 0,01$), ou seja, quanto maior o nível de escolaridade, menores os escores de apego evadido/evitativo. Quando analisada a associação entre traços de personalidade, estilo de apego e nível de escolaridade, dividindo o grupo amostral total por gênero, foi possível identificar uma correlação positiva, estatisticamente significativa, com o traço de amabilidade ($p < 0,05$), somente no grupo feminino da amostra. No grupo de mulheres idosas foi evidenciado também, uma correlação negativa, estatisticamente significativa, entre o nível de escolaridade e os apegos medroso ($p < 0,05$) e evadido/evitativo ($p < 0,05$), ou seja, quanto maior o nível de escolaridade, maiores os escores do traço de amabilidade e menores os escores dos apegos medroso e evadido/evitativo, resultados não identificados no grupo de homens idosos da amostra. Quanto aos níveis de ocitocina, não houve associação, estatisticamente significativa, com o nível de escolaridade ($r_s = -0,116$; $p = 0,233$). No que se refere a idade, também não houve associação, estatisticamente significativa, com nenhum traço de personalidade, estilo de apego ou nível de ocitocina ($p > 0,20$).

Tabela 9 – Descrição dos resultados relacionados a associação entre nível de escolaridade, traços de personalidade e estilos de apego, considerando número amostral total e divisão por sexo.

Variáveis	Amostra total		Sexo Masculino		Sexo Feminino	
	Coefficiente de correlação de Spearman (r_s)	P	Coefficiente de correlação de Spearman (r_s)	P	Coefficiente de correlação de Spearman (r_s)	P
Traços de personalidade						
Neuroticismo	-0,145	0,136	-0,141	0,466	-0,175	0,122
Extroversão	0,181	0,062	0,133	0,490	0,203	0,074
Abertura	0,124	0,200	0,341	0,071	0,032	0,780
Amabilidade	0,219	0,023	0,019	0,923	0,283	0,011
Conscienciosidade	0,067	0,492	-0,250	0,190	0,177	0,119
Estilos de apego						
Seguro	0,048	0,623	-0,132	0,504	0,116	0,312
Medroso	-0,163	0,096	0,013	0,948	-0,235	0,038
Preocupado	-0,189	0,053	-0,365	0,056	-0,117	0,307
Dispensado	0,038	0,696	-0,120	0,543	0,087	0,447
Evadido/evitativo	-0,258	0,008	-0,176	0,369	-0,278	0,014
Ansioso	-0,100	0,308	-0,212	0,279	-0,088	0,443

NOTA: Valores calculados pelo coeficiente de correlação de Spearman (r_s)

7. DISCUSSÃO

Esse estudo investigou a associação entre o polimorfismo do gene OXTR, níveis de ocitocina em soro, estilos de apego e traços de personalidade em uma amostra de idosos. Os resultados acerca da variação genética do gene do receptor da ocitocina (OXTR) contrariaram nossas hipóteses e não apresentaram associação com nenhuma das demais variáveis investigadas. As principais descobertas desse estudo ficaram por conta da correlação entre níveis de ocitocina e apego seguro e a

associação entre estilos de apego e traços de personalidade. Além disso, foi possível identificar diferença entre sexo, no que se refere aos estilos de apego.

O envelhecimento segue um curso que depende da composição genética mas que também, sofre importante influência do ambiente e do estilo de vida. A influência do ambiente, tanto na transmissão dos caracteres hereditários quanto na variação destes caracteres, desmistifica a perspectiva de linearidade de resposta de alguns genótipos e reforça evidências de fenótipos distintos, resultantes da interação gene/ambiente e que impactam nas diferentes formas de envelhecer.⁴ Aspectos genéticos ainda parecem despertar especial atenção na tentativa de desvendar diferentes fenômenos relacionados ao comportamento humano.

No que se refere ao comportamento social, três genes da via de sinalização da ocitocina, têm sido investigados: o do receptor de ocitocina - OXTR, o gene estrutural da ocitocina – Neurofina I e o que controla a liberação de ocitocina – CD38.²²¹ Considerando as fortes associações entre o neuropeptídeo ocitocina e os diferentes aspectos que alicerçam a socialização em humano, é pertinente a hipótese de que a herdabilidade assuma potencial influência e que, polimorfismos relacionados a ocitocina modulem significativas alterações.

Nosso estudo, no entanto, não encontrou associação estatisticamente significativa entre o polimorfismo do gene OXTR - SNP *rs2254298*, níveis de ocitocina, estilos de apego e traços de personalidade, sugerindo que a variação genética não é potencial influente de nenhuma das demais variáveis investigadas. Diferenças alélicas no polimorfismo do gene OXTR têm demonstrado que, portadores do genótipo GG, comparados a portadores AA e AG, apresentam condições mais potenciais em diferentes aspectos, incluindo maior sociabilidade geral.²²²

No entanto, há de se considerar que, além de se tratar de outro polimorfismo de nucleotídeo único, o SNP *rs53576*, não foram bem sucedidas as tentativas de replicação para achados semelhantes e os resultados apontam para sociabilidade geral e não para relacionamento próximo, que caracteriza melhor o apego seguro.²²³ Ainda assim, os resultados acima se manifestam contrários aos achados de outra meta-análise, proposta por Bakermans-Kranenburg e van IJzendoorn, que relataram não haver associação entre os SNPs (OXTR *rs53576* e *rs2254298*), sociabilidade geral e personalidade.²²⁴ Mesmo que alguns estudos sugiram associação entre a

variação genética OXTR e alguns traços de personalidade, a tentativa de replicação variando os SNPs não demonstrou associação, mantendo-se inconclusivos.²¹⁶ Outros resultados, utilizando diferentes SNPs do gene OXTR, especificamente *rs13316193*, *rs1042778* e *rs237887*, também não encontraram associação direta entre o polimorfismo e comportamento pró-social, estando a associação moderada por fatores situacionais do contexto.²²⁵

Características cognitivo/emocionais como a empatia, que alicerçam a formação de alguns estilos de apego e traços de personalidade, aparecem associados a diferentes alelos do polimorfismo do gene OXTR, porém, considerando também um outro polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), o *rs53576*.²⁰⁸ O mesmo é sugerido com o aspecto confiança, uma característica marcante do estilo de apego seguro, que se mostrou associada positivamente com o polimorfismo OXTR. Tais achados sugerem que, portadores do alelo GG eram mais inclinados a confiar, quando comparados com portadores do alelo A, mas também no SNP *rs53576*.²²⁶

Além de serem ainda escassos os estudos acerca da associação do polimorfismo OXTR e traços de personalidade, os resultados se mostram incongruentes e requerem replicação com desenhos mais robustos. O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) OXTR *rs2254298* se mostrou associado a transtornos psiquiátricos como a depressão em indivíduos idosos.²⁰ Estudo de base neuroanatômica, demonstra que mulheres saudáveis portadoras do alelo G do polimorfismo do gene OXTR *rs2254298*, apresentam menor volume da amígdala em ambos os hemisférios, um indicador de menor reatividade aos impactos aversivos.²²⁷ Esses resultados vão na contramão dos achados em portadores do alelo A, do mesmo SNP, que apresentaram maior volume da amígdala, o que caracteriza um fenótipo mais propício a transtornos afetivos e do comportamento social.²²⁸

Por mais que os traços de personalidade se ancorem na herdabilidade genética, mecanismos filogenéticos permitem níveis de plasticidade em que, a interação gene/ambiente, por meio de mecanismos epigenéticos e neuroendócrinos, pode alavancar modificações ao longo da vida.²²⁹ Uma meta-análise de estudos associados ao genoma humano e neuroticismo demonstrou que quase 600 genes de diferentes sistemas neuroquímicos e áreas cerebrais, estão envolvidos nas principais características (afeto deprimido e preocupação), sugerindo mecanismos causais distintos e origem poligênica.²³⁰

Em relação a ocitocina, um fator de confusão poderia ser pensado em virtude da provável relação entre ocitocina periférica e ocitocina central, a qual ainda não se apresenta totalmente esclarecida. O crescente corpo de evidências acerca dessa questão demonstra, por um lado, que em ambos os níveis as concentrações de ocitocina parecem coordenadas²³¹ mas, por outro lado, outras investigações não conseguiram encontrar correlação positiva, estatisticamente significativa entre níveis de ocitocina no plasma e no líquido cefalorraquidiano.^{232,233}

Além disso, diferenças genótípicas, decorrentes do polimorfismo envolvendo o sistema ocitocinérgico, demonstram tanto alterações centrais, que coordenam o comportamento social, quanto alterações nas concentrações plasmáticas de ocitocina, possibilitando relacionar os níveis de ocitocina no plasma com impacto funcional da ocitocina no cérebro.

A falta de associação entre o polimorfismo OXTR, níveis de ocitocina, traços de personalidade e estilos de apego, que é confiavelmente expressa nessa amostra de idosos, não se apresenta como exclusividade para essas variáveis. Mesmo para variáveis, reconhecidas pela alta herdabilidade como o QI, SNPs apresentam fraqueza de associação.²³⁴

A ausência de associação entre o polimorfismo OXTR, estilos de apego e traços de personalidade investigados no presente estudo, abre espaço também para considerações acerca das bases interacionistas da relação gene/ambiente. No campo epigenético, a metilação do gene OXTR, decorrente de experiências vivenciais, pode desencadear importantes prejuízos numa gama de funções desempenhadas pelo sistema ocitocinérgico.^{167,168} Para alguns autores ainda, o vínculo de apego é um processo inerentemente biológico, se ajusta a necessidade de sobrevivência, aprimora os domínios sociais pela integração de componentes cognitivos e emocionais, sendo potencialmente moldado pelo ambiente e interação social, não dependente da relação genética.⁹ Nossos achados não desprezam ou reduzem a participação do componente genético na formação de vínculo de apego e traços de personalidade, mas ampliam a perspectiva da influência de fatores ambientais, o que é proposto por estudos anteriores.

No que se refere aos efeitos da idade nos níveis de ocitocina, a literatura ainda se mantém limitada. Porém, vários estudos têm demonstrado a associação entre níveis desse neuropeptídeo e diferentes impactos no envelhecimento,

incluindo o apego. Nossos resultados demonstraram que a ocitocina está, significativamente, associada com a formação de estilo de apego seguro, corroborando com um extenso e robusto campo de investigação que a coloca como base neurofisiológica da formação de vínculos de apego e do comportamento social.^{104,235}

Estudos recentes sugerem associação entre desregulação do sistema ocitocinérgico, com níveis plasmáticos de ocitocina reduzidos e transtornos do comportamento social, distúrbios dos vínculos de apego e das relações sociais.²³⁶ Na relação da díade mãe-bebê já é possível identificar essa relação da ocitocina com vínculo de apego, onde níveis mais elevados desse neuropeptídeo se mostram associados a maior cuidado materno e apego afetivo mais seguro.^{237,156} No que se refere ao apego em adultos, a ocitocina modula uma ligação mais positiva e mecanismos proximais no apego romântico.²³⁸

Outro mecanismo, desencadeado pela ação do sistema ocitocinérgico e que direciona para a formação de vínculo de apego seguro, é a atenuação do processamento do medo e a melhora da sensação de recompensa.¹⁷⁷

Nosso estudo corrobora com essa gama de resultados, evidenciando associação positiva entre níveis de ocitocina e estilos de apego seguro, independente do sexo. Porém, não foi encontrada correlação, estatisticamente significativa, entre concentração de ocitocina e demais estilos de apego, sugerindo outros fatores como mediadores.

Propomos aqui, a utilização dos cinco grandes traços de personalidade (*Big Five*) porque é a taxonomia mais utilizada e aceita no mundo e mesmo sob forte crítica acerca da universalidade linguística, se mantém como o modelo mais fidedigno.¹⁹⁴ Correlações entre estilos de apego e traços de personalidade foram demonstradas na nossa amostra, seguindo parâmetros convergentes com alguns estudos anteriores.

A elaboração mal sucedida ou desorganizada de vínculo de apego, tem demonstrado desencadear consequências na estruturação da personalidade, que podem resultar em diversas psicopatologias.²³⁹ Além disso, perturbações nos domínios da afetividade e do comportamento social são encontradas em indivíduos que estabelecem apego inseguro, sugerindo potencial influência no desenvolvimento dos traços de personalidade.²⁴⁰ Essas alterações na formação de vínculo de apego,

associadas a déficits na organização da personalidade, demonstram influenciar no funcionamento emocional extensivo à vida adulta.²⁴¹ O vínculo de apego desorganizado causa importantes prejuízos nos relacionamentos interpessoais e tem sido fortemente associado a Transtornos de Personalidade.

Nossos achados, correlacionando negativamente apego inseguro (medroso, preocupado, evitativo e ansioso) com traço de amabilidade, são compatíveis com análises anteriores que associam estilos de apego ansioso e evitativo com Transtorno de Personalidade Borderline, caracterizado pela mudança brusca de humor, medo de abandono e impulsividade emocional.¹¹ O traço de personalidade neuroticismo é caracterizado por instabilidade emocional, vulnerabilidade ao stress e fortes traços emocionais de negatividade. Nossos resultados demonstram que o vínculo de apego inseguro se associa a formação do traço de neuroticismo, estando positivamente correlacionado. Essa associação recebe apoio na mesma análise, sugerindo que o apego seguro apresentou associação negativa com o traço de neuroticismo.

A relação entre apego inseguro e traços de personalidade com características de afetividade negativa como o neuroticismo, verificada no nosso estudo, pode ser observada em diferentes análises que identificaram associação entre apego inseguro, caracterizado por ansiedade e a psicopatologia do Transtorno de Personalidade Limítrofe.²⁴² Outros estudos demonstram também, associação entre níveis reduzidos de ocitocina e Transtorno de Personalidade Limítrofe, o que suporta ainda mais nossos resultados, acerca da correlação positiva entre níveis de ocitocina e apego seguro e a correlação negativa entre apego seguro e o traço neuroticismo.²⁴³ Com base nos nossos achados, que coloca a ocitocina associada a formação do apego seguro e achados anteriores, que demonstram a segurança de apego associada a proteção contra o desenvolvimento de sintomas relacionados a Transtorno de Personalidade²⁴⁴ é possível pensar os estilos de apego como precursores da formação de traços de personalidade.

O estilo de apego ansioso caracteriza-se por representações mentais negativas de si mesmo, enquanto que o apego evitativo refere-se a representações internas de trabalho negativo em relação ao outro.²⁴⁵ Os resultados evidenciados no nosso estudo e que demonstram a associação positiva entre estilos de apego ansioso e evitativo e o traço de personalidade neuroticismo, se mostram compatíveis

com essa perspectiva e com resultados anteriores de estudo com adultos, que também corroboram nossos achados.²⁴⁶ A correlação negativa entre os estilos ansioso, medroso, preocupado e evitativo e o traço amabilidade identificada na nossa amostra, complementa de maneira consonante nossos demais resultados acerca da associação ente apego e traço de personalidade.

Baseado na teoria do apego, os apegos inseguros são resultantes de uma representação mental interna inconsistente, insensível e desorganizada em relação a figura de apego e caracterizam-se por excessiva necessidade de aceitação, dificuldade em torno da intimidade ou aproximação, preocupação obsessiva, visão negativa do outro e instabilidade emocional, características que contrastam a base do traço de personalidade de amabilidade. Estudo com adultos, relacionando intolerância à incerteza, caracterizado por processamentos cognitivos negativos acerca de eventos futuros que envolvem a figura de apego e sintomas relacionados a alguns transtornos de personalidade, reiterou a relação entre insegurança do apego e neuroticismo ao controlar a associação entre essas duas variáveis.²⁴⁶

Um apego seguro tende a ampliar a motivação de abordagem social, na medida em que as representações internas acerca outro são mais positivas. Em contrapartida, o estabelecimento de apego inseguro ou desorganizado infere representações negativas que direcionam para o aumento da ansiedade e evitação social, desfecho resultante das representações sociais negativas que caracterizam essa configuração de apego. Essa relação pode ser claramente observada nos nossos resultados, através da associação entre apego seguro e extroversão e estilos de apego inseguro e neuroticismo.

Nossos achados corroboram com dados da literatura, os quais demonstraram associação positiva entre apego seguro e motivação de abordagem social que, por fim, previu o traço de extroversão. Os mesmos resultados demonstrando também, que a motivação de abordagem social previu negativamente o apego inseguro medroso e preocupado além de prever negativamente o traço neuroticismo.²⁴⁷

As diferenças entre sexo encontradas na nossa amostra, em relação aos estilos de apego, não se ajustam a teoria clássica do apego, a qual é estabelecida sobre bases sexualmente neutras e não prevê, nem explica, diferenças de estilos entre homens e mulheres. Porém, considerando que o apego adulto não se estabelece somente pela necessidade de amparo às necessidades de

sobrevivência, mas adiciona perspectivas de custo e benefício em relação a outros aspectos psíquicos, esses modelos mentais de necessidade e desejo no adulto podem sofrer influência de fatores ecológicos e sociais.²⁴⁸

O apego romântico no adulto se mostra como exemplo da diferença entre sexo e mesmo que apresente tamanho de efeito da média mundial pequeno, desafia fortemente o modelo clássico de neutralidade, sustentando nossos achados.²⁴⁹ Nossos resultados acerca da diferença de estilos de apego entre sexo, encontram apoio também em estudo realizado com homens e mulheres jovens e idosos, que testou a desregulação emocional como mediador da associação entre apego inseguro e agressão psicológica, demonstrando níveis mais elevados de apego ansioso em mulheres.²⁵⁰

As diferenças nos estilos de apego entre homens e mulheres podem ser observadas ainda, em estudo sobre o efeito mediador da atenção plena na relação entre apego e medo da perda do contato social virtual, os resultados mostram que há diferença significativa nos estilos de apego, com base no sexo, com pontuações mais altas de apego ansioso nas mulheres.²⁵¹ Ainda assim, a questão que envolve a diferença de sexo nos estilos de apego se mantém em ampla discussão e mesmo que nossos achados tenham demonstrado diferenças estatisticamente significativas entre os estilos de apego, comparando homens e mulheres adultos, alguns estudos apresentam resultados conflitantes.²⁵²

Essas diferenças de estilos de apego entre sexo, também não foram evidenciadas quando se buscou examinar o papel moderador do processamento emocional na relação entre os estilos de apego e a gravidade dos sintomas somáticos experimentados pelos indivíduos, mesmo demonstrando que a gravidade dos sintomas somáticos tenha sido significativamente maior nas mulheres.²⁵³

Esses resultados, além de não se colocarem em consonância com nossos achados, direcionam para uma peculiaridade da nossa amostra e ampliam a perspectiva de que a formação dos estilos de apego não, necessariamente, segue um padrão independentemente do sexo.

8. CONCLUSÕES

O presente estudo teve como objetivo verificar a associação entre o polimorfismo do gene do receptor da ocitocina (OXTR *rs2254298*), níveis de

ocitocina no soro, estilos de apego e traços de personalidade numa coorte de idosos.

Nossos resultados demonstraram não haver associação entre o polimorfismo do gene do receptor da ocitocina (OXTR *rs2254298*), com nenhuma das variáveis investigadas, o que amplia a perspectiva da participação genética como probabilística e não determinística, direcionando, ainda mais, a atenção para as bases interacionistas da relação gene/ambiente. Por outro lado, nosso estudo evidenciou a associação da ocitocina na formação de vínculo de apego, ampliando as bases da literatura científica acerca da função desse neuropeptídeo no funcionamento social do idoso.

Além disso, podemos evidenciar a associação entre diferentes estilos de apego e traços de personalidade, o que pode sugerir, em parte, uma relação predecessora entre essas variáveis. Por fim, nosso estudo permitiu, também, compreender as diferenças entre sexo e estilos de apego, sugerindo que o gênero pode se apresentar como aspecto influenciador da formação de vínculo, o que se contrapõe ao modelo clássico da teoria do apego e amplia a discussão acerca da neutralidade.

Dentro das limitações que esse estudo apresenta e talvez o mais expressivo, está o modelo do estudo. Utilizamos um desenho transversal o qual, limita a análise a indicadores extraídos em um único momento, possibilitando análise de correlações, mas limitando a compreensão causal. Outro fator limitante, diz respeito a falta de conhecimento acerca do histórico vivencial e estilo de vida, aspectos que podem influenciar na atividade da ocitocina e ocultar fatores mediadores. Além disso, há de se considerar que para este estudo foram utilizadas amostras de ocitocina no soro, o que pode não representar de maneira fidedigna os impactos centrais.

Espera-se que, os resultados desta pesquisa sirvam como subsídio e fomento para novas investigações que permitam, ampliar a compreensão da associação do polimorfismo OXTR *rs2254298* com outros aspectos do desenvolvimento, assim como, verificar a influência de outros fatores ambientais como histórico de traumas, resiliência, apoio social e espiritualidade, na formação de vínculo de apego e traços de personalidade.

REFERÊNCIAS

1. OWEN, R.J. et al. Diversity of ageing across the tree of life. **Nature**, v. 505, n. 7482, p.169-73, 2014.
2. TEIXEIRA, I.N.D.A.O.; Guariento, M.E. Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas. **Ciência e Saúde Coletiva**, v.15, n.6, p.2845-2857, 2010.
3. GOTTLIEB, M.G.V. et al. Aspectos genéticos do envelhecimento e doenças associadas: uma complexa rede de interações entre genes e ambiente. **Rev Bras Geriatr Gerontol**, v.3, p.273-283, 2010. 2010.
4. GUILLAUMET-ADKINS, A. et al. Epigenetics and Oxidative Stress in Aging - review. **Oxid Med Cell Longev**, 9175806, 2017.
5. PARTRIDGE, L.; Deelen, J.; Slagboom, P.E. Facing up to the global challenges of ageing. **Nature**, v.561, n.7721, p.45–56, 2018.
6. UNITED NATIONS, DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS, POPULATION DIVISION (2019). WORLD POPULATION AGEING 2019: HIGHLIGHTS (ST/ESA/SER.A/430). Disponível em: <https://www.un.org/development/desa/pd/>.
7. IBGE. Projeção da população do Brasil por sexo e idade 2000-2060. Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm.
8. ULMER-YANIV, A. *et al.* **Affiliation, reward, and immune biomarkers coalesce to support social synchrony during periods of bond formation in humans.** **Brain Behav. Immun**, v.56, p.130-139, 2016.
9. JUNEWICZ, A.; BILLICK, S. B. Nature, nurture, and attachment: implications in light of expanding definitions of parenthood. **Psychiatr. Q**, v.89, n.3, p.511-519, 2018.
10. CURTIS, R.G.; WINDSOR, T.D.; SOUBELET, A. The relationship between Big-5 personality traits and cognitive ability in older adults - a review. **Neuropsychol. Dev. Cogn. B. Aging. Neuropsychol. Cogn**, v.22, n.1, p.42-71, 2015.
11. SMITH, M.; SOUTH, S. Romantic Attachment Style and Borderline Personality Pathology: A meta-analysis. **Clin. Psychol. Rev.**, v.75, p.101-781, 2020.

12. JARDIM, G.B.G, et al. Relationship Between Childhood Maltreatment and Geriatric Depression: The Mediator Effect of Personality Traits. **Int. Psychogeriatr**, v.31, n.12, p.1759-1767, 2019.
13. STEINBACH, X.; MAASEN, S. Oxytocin: From a Hormone for Birth to a Social Hormone: The Hormonal Governance of Sociability Aka Society. **N.M.T**, v.26, n.1, p.30, 2018.
14. LOVE, M.T. Oxytocin, motivation and the role of dopamine. **Pharmacol Biochem.Behav**, v.119, p.49-60, 2014.
15. BOCCIA, M. L.; PETRUSZ, P.; SUZUKI, K.; MARSON, L.; PEDERSEN, C. A. Immunohistochemical Localization of Oxytocin Receptors in Human Brain. **Neuroscience**, v.3, n.253, p.155-164, 2013.
16. KUMSTA, R.; HEINRICHS, M. Oxytocin, stress and social behavior: neurogenetics of the human oxytocin system. **Curr. Opin. Neurobiol**, v.23, p.11-16, 2013.
17. COSTA, B. et al. Oxytocin receptor polymorphisms and adult attachment style in patients with depression. **Psychoneuroendocrinology**, v.34, p.1506-1514, 2009.
18. WERMTER, A. et al. Evidence for the involvement of genetic variation in the oxytocin receptor gene (OXTR) in the etiology of autistic disorders on high-functioning level. **Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet**, v.153b, p.629-639, 2010.
19. WATANABE, T. et al. Oxytocin receptor gene variations predict neural and behavioral response to oxytocin in autism. **Soc. Cogn. Affect. Neurosci**, v.12, p.496-506, 2017.
20. JANCONDINO, 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 Medica**, v.24, n.4, p.411-419, 2014.
21. WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Disponível em: <http://www.who.int>.
22. MACIA, E.; CHEVÉ, D.; MONTEPARE, J.M. Demographic Aging and Biopower. **Aging Stud.**, v.51, p.100820, 2019.
23. LI, X.; HAN, X.; ZHANG, X.; WANG, S. Spatiotemporal evolution of global population ageing from 1960 to 2017. **B.M.C. Public. Health**, v.19, p.127, 2019.
24. DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS, POPULATION DIVISION. World Population Ageing 2013. **United. Nations**, New York, 2013.

25. HARPER, S. Economic and social implications of aging societies. **Science**, v.346, n.6209, p.587-591, 2014.
26. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Revisão PNAD (2018). Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.
27. FERRUCCI, L.; LEVINE, M. E.; KUO, Pei-Lun; SIMONSICK, E. M. Time and metrics of aging. **Circ. Res**, v.123, n.7, p.740-744, 2018.
28. WHO. Relatório Mundial de envelhecimento e saúde (2015). Disponível em: <http://www.who.int>.
29. COSTA, J. P. et al. A Synopsis on aging-Theories, Mechanisms and Future Prospects. **Ageing. Res. Rev**, v.29, n.90, p.112, 2016.
30. MARTIN, P. et al. Defining Successful Aging: A Tangible or Elusive Concept?. **Gerontologist**, v.55, n.1, p.14-25, 2017.
31. NOREN HOOTEN, N.; EVANS, M.K. Techniques to induce and quantify cellular senescence. **J. Vis. Exp**, v.123, 2017.
32. BELSKY, D.W. et al. Quantification of Biological Aging in Young Adults. **Proc. Natl. Acad. SCI**, v.112, n.30, p.E4104-4110, 2015.
33. WALSH, E.; BLAKE, Y.; DONATI, A.; STOOP, R.; GUNTEN, A. Early Secure Attachment as a Protective Factor Against Later Cognitive Decline and Dementia. **Front. Aging. Neurosci**, v.11, p.161, 2019.
34. HOMAN, K.J. Secure Attachment and Eudaimonic Well-Being in Late Adulthood: The Mediating Role of Self-Compassion. **Aging. Ment. Health**, v.22, n.3, p.363-370, 2016.
35. PEPPING, C.A.; DAVIS, P.J.; O'DONOVAN, A.; PAL, J. Individual differences in self-compassion: The role of attachment and experiences of parenting in childhood. **Self and Identity**, v.14, p-104–117, 2015.
36. NEFF, K.D.; BERETVAS, S.N. The role of self-compassion in romantic relationships. **Self. and Identity**, v.12, p.78–98, 2013.
37. OON-ARON, A. Suicidality in the elderly: role of adult attachment. **Asian. J. Psychiatri**, v.44, p.8-12, 2019.
38. MIKULINCER, M.; SHAVER, P.R. Attachment in adulthood: Structure, dynamics, and change. New York. **Guilford. Press**. 2.ed., 2016.

39. RANTAKOKKO, M. et al. Perceived environmental barriers to outdoor mobility and feelings of loneliness among community-dwelling older people. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v.69, n.12, p.1562–1568, 2014.
40. BACHEM, R.; LEVIN, Y.; SOLOMON, Z. Trajectories of attachment in older age: Interpersonal trauma and its consequences. **Attach. Hum. Dev**, v.21, n.4, p.352-371, 2019.
41. JU, S.; LEE, Y. Developmental trajectories and longitudinal mediation effects of self-esteem, peer attachment, child maltreatment and depression on early adolescents. **Child. Abuse. Negl**, v.76, p.353–363, 2018.
42. HUH, H.J.; JEONG, B.R.; HWANG, J.H.; CHAE, J.H. High Behavioral Inhibition System/Behavioral Activation System Sensitivity, Childhood Emotional Neglect and Their Interaction as Possible Related Factors for Adult Attachment Style in Depression. **Psychiatry. investig**, v.17, n.2, p.122-129, 2020.
43. RYFF, C.D.; FRIEDMAN, E.M.; MOROZINK, J.A.; TSENKOVA, V. Psychological resilience in adulthood and later life: implications for health. **Annu. Rev. Gerontol. Geriatr**, v.32, p.73-92, 2012.
44. LAIRD, K.T.; KRAUSE, B.; FUNES, C.; LAVRETSKY, H. Psychobiological factors of resilience and depression in late life. **Transl. psychiatry**, v.9, p.88, 2019.
45. COYLE, C.E.; DUGAN, E. Social isolation, loneliness and health among older adults. **Journal of Aging and Health**, v.24, n.8, p.1346–1363, 2012.
46. SPENCE, R.; JACOBS, C.; BIFULCO A. Attachment Style, loneliness and depression in older age women. **Aging Ment Health**, v.24, n.5, p.837-839, 2019.
47. MEREDITH, P.; STRONG, J.; FORD, P.; BRANJERDPORN, G. Associations between adult attachment and:oral heal-related quality of life, oral health behaviour, and self-realated oral health. **Quality of Life Research**, v.25, p.423–433, 2015.
48. KARREMAN, A.; VINGERHOETS, A.J.J.M. Attachment and well-being: The mediating role of emotion regulation and resilience. **Personality and Individual Differences**, v.53, p.821–826, 2012.
49. CHOPIK, W.J.; EDELSTEIN, R.S.; FRALEY, R.C. From the cradle to the grave: Age differences in attachment from early adulthood to old age. **Journal of Personality**, v.81, p.171–183, 2013.
50. EBNER, N. et al. Associations Between Oxytocin Receptor Gene (OXTR) Methylation, Plasma Oxytocin, and Attachment Across Adulthood. **Int. J. Psychophysiol**, v.136, p.22-32, 2019.

51. ELLWARDT, L.; AARTSEN, M.; DEEG, D.; STEVERINK, N. Does loneliness mediate the relation between social support and cognitive functioning in later life? **Social Science & Medicine**, v.98, p.116–124, 2013.
52. LAMONT, R.A.; NELIS, S.M.; QUINN, C.; CLARE, L. Social support and attitudes to aging in later life. **Int. J. Aging. Hum. Dev**, v.84, n.2, p.109-125, 2017.
53. CASSIDY, J.; SHAVER, P.R. Handbook of Attachment: Theory, Research and Clinical Applications. **Guilford Press**, 3ed, 2016.
54. SROUFE, L.A. The place of attachment in development. In *The Handbook of Attachment*, third edition. Cassidy & Shaver. New York: **The Guildford Press**, 2017.
55. BOWLBY R. Growing Up With Attachment Theory-A Personal View. **Psychodyn Psychiatry**, v.45, n.4, p.431-439, 2017.
56. SABLE, P. What is adult attachment? **Clin. Soc. Nork. Journal**, v.36, p.21-30, 2008.
57. ROSMALEN, L.; HORST, F.C.P.; VEER, R. From secure dependency to attachment: Mary Ainsworth's integration of Blatz's security theory into Bowlby attachment theory. **Hist. Psychol**, v.19, n.1, p.22-39, 2016.
58. MIKULINCER, M.; SHAVER, P.R. An attachment perspective on psychopathology. **World Psychiatry**, v.11, p.11-15, 2012.
59. VAN DER HORST, F.C.P. *John Bowlby - From Psychoanalysis to Ethology. Unraveling the Roots of Attachment Theory*. Chichester, UK: **Wiley-Blackwell**, 2011.
60. VAN DER HORST, F.C.P.; LEROY, H.A.; VAN DER VEER, R. When strangers meet? John Bowlby and Harry Harlow on attachment behavior. **Integrative Psychological & Behavioral Science**, v.42, n.4, p.370-388, 2008.
61. VAN DER HORST, F.C.P.; VAN DER VEER, R. The ontogeny of an idea: John Bowlby and contemporaries on mother-child separation. **History of Psychology**, v. 13, p.25-45, 2010.
62. BOWLBY, J. *Attachment and loss: Attachment*. New York: **Basic Books**, v.1, 1969.
63. BOWLBY, J. *A secure base: parent-child attachment and healthy human development*. New York: **Basic Books**, 1988.
64. BOWLBY, J. *Formação e rompimento dos laços afetivos*. São Paulo: **Martins Fontes**, 1982.

65. BOWLBY, J. Attachment and loss. Loss: sadness and depression. New York: **Basic Books**, v.3, 1980.
66. GOMES, A.A. A Teoria do Apego no Contexto da Produção Científica Contemporânea. Diss. **UNESP**. Bauru/SP, 2011.
67. SHEINBAUM, T, et al. Attachment style predicts affect, cognitive appraisals, and social functioning in daily life. **Front Psychol**, v.6, p.296, 2015.
68. MARTÍNEZ, C.; SANTELICES, M.P. Evaluación del apego en el adulto: una revisión. **Psykhé**, v.14, n.1, p.181-191, 2005.
69. DUNBAR, R.I.M. The social brain: psychological underpinnings and implications for the structure of organizations. **Curr. Dir. Psychol. Sci**, V.23, n.2, p.109-114, 2014.
70. RILLING, J.K. Comparative primate neuroimaging: insights into human brain evolution. **Trends Cogn. Sci**, v.18, n.1, p.46-55, 2014.
71. VOGES, J.; BERG, A.; NIEHAUS, D.J.H. Revisiting the African origins of attachment research-50 years on from Ainsworth: A descriptive review. **Infant Ment Health J**, v.40, p.799-816, 2019.
72. BESOAIN, C.; SANTELICES, M.P. Transmisión intergeneracional del apego e función reflexiva materna: una revisión. **Terapia Psicológica**, v.27, n.1, p.113-118, 2009.
73. SUÁREZ, C.V.; RODRÍGUEZ, L.S. Ansiedad de separación: delimitación conceptual, manifestaciones clínicas y estrategias de intervención. **Revista Pediatría de Atención Primaria**, v.11, n.43, p.457-469, 2009.
74. ABRAHAM, E.; RAZ, G.; ZAGOORY-SHARON, O.; FELDMAN, R. Empathy networks in the parental brain and their long-term effects on children's stress reactivity and behavior adaptation. **Neuropsychologia**, v.116, p.75-85, 2017.
75. AINSWORTH, M.D.S.; WITTIG, B. (Eds.). Determinants of infant behaviour. London: **Methuen**, 4ed, 1969.
76. MAIN, M.; SOLOMON, J. Procedures for identifying infants as disorganized/disoriented during the Ainsworth Strange Situation. In GREENBERG, M.T.; CICCETTI, D.; CUMMINGS, E.M (Eds.). Attachment in the preschool years. Chicago, IL: **University of Chicago Press**, p.121-160, 1990.
77. SPICER, P. Culture and infant mental health. **Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care**, v.41, n.7, p.188-191, 2011.

78. GERVAI, J, et al. Transmission disequilibrium tests confirm the link between DRD4 gene polymorphism and infant attachment. **American Journal of Medical Genetics**, v.132B, p.126-130, 2005.
79. FINKEL, D.; MATHENY, A. Genetic and environmental influences on a measure of infant attachment security. **Twin Research**, v.3, p.242-250, 2000.
80. MAIN, M.; KAPLAN, N. CASSIDY, J. (1985). Security of infancy, childhood, and adulthood: A move to the level of representation. **Wiley**, v.50, n.1/2, p.66-104, 1985.
81. CROWELL J.; FRALEY, R.C.; SHAVER, P.R. Measures of individual differences in adolescent and adult. In CASSIDY, J.; SHAVER, P.R. (Eds), *Handbook of attachment: Theory, research in clinical applications*. New York: **Guilford Press**. 2ed, p.599-634, 2008.
82. HAZAN, C.; SHAVER, P.R. Romantic love conceptualized as an attachment process. **Journal of Personality and Social Psychology**, v.52, p.511-524, 1987.
83. BARTHOLOMEW, K. Avoidance of intimacy: An attachment perspective. **Journal of Social and Personal Relationships**, v.7, p.147-178, 1990.
84. COLLINS, N.L.; READ, S.J. Adult attachment, working models, and relationship quality in dating couples. **Journal of Personality and Social Psychology**, v.58, n.4, p.644-663, 1990.
85. BARTHOLOMEW, K.; HOROWITZ, L. Attachment styles among young adults: A test of a four category model. **Journal of Personality and Social Psychology**, v.61, p.226-244, 1991.
86. SIMPSON, J.A.; RHOLES, W.S.; NELLIGAN, J.S. Support seeking and support giving within couples in an anxiety-provoking situation: The role of attachment styles. **Journal of Personality and Social Psychology**, v.62, p.434-446, 1992.
87. KURDEK, L.A. On being insecure about the attachment styles. **Journal of Social and Personal Relationships**, v.19, n.6, p.811-834, 2002.
88. BOER, A.; VAN BUEL, E.M.; TER HORST, G.J. Love is more than just a kiss: a neurobiological perspective on love and affection. **Neuroscience**, v.201, p.114-124, 2012.
89. SULLIVAN, R.M. Attachment figure's regulation of infant brain and behavior. **Psychodynamic Psychiatry**, v.45, n.4, p.475-498, 2017.

90. PANKSEPP, J. *Affective neuroscience: The foundations of human and animal emotions*. Oxford: **Oxford University Press**, 1998.
91. WATT, D.F. Reflections on the neuroscientific legacy of Jaak Panksepp (1943–2017). **Neuropsychoanalysis**, v.19, 2017.
92. KORKMAZ, B.; NJIOKIKTJIEN, C.A.V. *Children's social relatedness: An embodied brain process*. **Amsterdam: Suyi Publications**, 2013.
93. HOEKZEMA, E, et al. Pregnancy leads to long-lasting changes in human brain structure. **Nat. Neurosci**, v.20, p.287-296, 2017.
94. KIM, P, et al. The plasticity of human maternal brain: longitudinal changes in brain anatomy during the early postpartum period. **Behav. Neurosci**, v.124, p.695-700, 2010.
95. RIGON, A.; DUFF, M.C.; VOSS, M.N. Structural and functional neural correlates of self-reported attachment in healthy adult: evidence for an amygdalar involvement. **Brain Imaging Behav**, v.10, n.4, p.941-952, 2016.
96. NORMAN, L.; LAWRENCE, N.; ILES, A.; BENATTAYALLAH, A.; KARL, A. Attachment-security priming attenuates amygdala activation to social and linguistic threat. **Social Cognitive and Affective Neuroscience**, v.10, n.6, p-832-839, 2014.
97. VRTIČKA, P.; BONDOLFI, G.; SANDER, D.; VUILLEUMIER, P. The neural substrates of social emotion perception and regulation are modulated by adult attachment style. **Social Neuroscience**, v.7, p.473-493, 2012.
98. BENETTI, S, et al. Attachment style, affective loss and gray matter volume: a voxel-based morphometry study. **Human Brain Mapping**, v.31, p.1482-1489, 2010.
99. ACOSTA, H.; JANSEN, A.; NUSCHELER, B.; KIRCHER, T.A. Voxel-based morphometry study on adult attachment style and affective loss. **Neuroscience**, v.392, p.219-229, 2018.
100. ZHANG, X, et al. Brain correlates of adult attachment style: a voxel-based morphometry study. **Brain Research**, v.1699, p.34-43,2018.
101. APPS, M.A.J.; RUSHWORTH, M.F.S.; CHANG, S.W.C. The Anterior Cingulate Gyrus and social cognition: Tracking the motivation of others. **Neuron**, v.90, n.4, p.692-707, 2016.
102. PERLINI, C. et al. Disentangle the neural correlates of attachment style in healthy individuals. **Epidemiology and psychiatric Science**, v.28, n.4, p.371-375, 2019.

103. VRTIČKA, P.; ANDERSSON, F.; GRANDJEAN, D.; SANDER, D.; VUILLEUMIER, P. Individual attachment style modulates human amygdala and striatum activation during social appraisal. **PLoS ONE**, v.3, n.e2868,2008.
104. FELDMAN, R. The neurobiology of human attachment. **Trends in Cognitive Sciences**, v.21, p.80-99, 2017.
105. VEENING, J.G.; JONG, T.; BARENDREGT, H.P. Oxytocin-messages via the cerebrospinal fluid: behavioral effects; a review. **Physiol. Behav**, v.101, n.2, p.193-210, 2010.
106. 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.
107. DU VIGNEAUD, V. et al. The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin. **Journal of the American Chemical Society**, v.75, n.19, p.4879-4880, 1953^a.
108. BOISSONNAS, R. et al. Une nouvelle synthèse de l'oxtocine. **Helvetica Chimica Acta**, v.38, n.179, p.1491-1501, 1955.
109. SCHARRER, E.; SCHARRER, B. Neurosekretion. In: Wolfgang Bargmann (Hg.). Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Bd. **Berlin: Springer**, v.5, p.953-1066, 1954.
110. KORF, H.W. Gehirn und Hormone. Ernst und Berta Scharrers Konzept der Neurosekretion. Forschung Frankfurt. **Das Wissenschaftsmagazin der Goethe-Universität**, v.1, p.104-107, 2014.
111. GAINER, H. Cell-type specific expression of oxytocin and vasopressin genes: an experimental odyssey. **J. Neuroendocrinol**, v.24, n.4, p.528-538, 2012.
112. KNOBLOCH, H.S.; GRINEVICH, V. Evolution of oxytocin pathways in the brain of vertebrates. **Front. Behav. Neurosci.**, v.8, n.31, 2014.
113. RHODES, C.H.; MORRELL, J.I. PFAFF, D.W. Immunohistochemical analysis of magnocellular elements in rat hypothalamus: distribution and numbers of cells containing neurophysin, oxytocin, and vasopressin. **J. Comp. Neurol.**, v.198, p.45-64, 1981.
114. BANDARANAYAKE, R.C. Morphology of the accessory neurosecretory nuclei and of the retrochiasmatic part of the supraoptic nucleus of the rat. **Acta Anat.** v.80, p.14-22, 1971.

115. ELIAVA, M. et al. A new population of parvocellular oxytocin neurons controlling magnocellular neuron activity and inflammatory pain processing. **Neuron.**, v.89, p.1291-1304, 2016.
116. HONDA, K.; SUDO, A.; IKEDA, K. Oxytocin cells in the supraoptic nucleus receive excitatory synaptic inputs from the contralateral supraoptic and paraventricular nuclei in the lactating rat. **J. Reprod. Dev**, v.59, p.569-574, 2013
117. GRINEVICH, V.; DESARMÉNIEN, M. G.; CHINI, B.; TAUBER, M.; MUSCATELLI, F. The central oxytocin pathways in mammalian ontogenesis: The late maturation and Psychosocial diseases. **Front. Neuroanat.**, v.8, p.164, 2015.
118. GIMPL, G.; FAHRENHOLZ, F. The oxytocin receptor system: structure function and regulation. **Physiol. Rev**, v.81, n.2, p.629-683, 2001.
119. XIN, Q.; BAI, B.; LIU, W. The analgesic effects of oxytocin in the peripheral and central nervous system. **Neurochem. Inter**, v.103, p.57-64, 2017.
120. TOBIN, V.A. et al. Oxytocinase in the female rat hypothalamus: a novel mechanism controlling oxytocin neurones during lactation. **J. Neuroendocrinol**, v.26, p.205-216, 2014.
121. ARROWSMITH, S.; WRAY, S. Oxytocin: its mechanism of action and receptor signalling in the myometrium. **J. Neuroend**, v.26, n.6, p.356-369, 2014.
122. PITTS-TAYLOR, V. The brain's body: neuroscience and corporeal politics. Durham: **Duke University Press**, 2016.
123. JUREK, B.; NEUMANN, I.D. The oxytocin receptor: from intracellular signaling to behavior. **Physiol. Rev**, v.98, p.1805-1908, 2018.
124. NOGUEIRA, V.L. Relações entre ocitocina, apego e sono em pessoas com transtorno de ansiedade generalizada. **Tese**. São Paulo, 2019.
125. JONG, T. R. et al. Salivary oxytocin concentrations in response to running, sexual self-stimulation, breastfeeding and the TSST: The Regensburg Oxytocin Challenge (ROC) study. **Psychoneuroendocrinology**, v.62, p.381-388, 2015.
126. NEUMANN, I.D. The advantage of social living: brain neuropeptides mediate the beneficial consequences of sex and motherhood. **Front. Neuroendocrinol**, v.30, p.483-496, 2009.
127. STEINMAN, M.Q. et al. Sex-specific effects of stress on oxytocin neurons correspond with responses to intranasal oxytocin. **Biol. Psychiatry**, v.80, p.406-414, 2016.

128. LANDGRAF, R, NEUMANN, I. D. Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication. **Front. Neuroendocrinol**, v.25, p.150-176, 2004.
129. DUMAIS, K.M.; ALONSO, A.G.; IMMORMINO, M.A.; BREDEWOLD, R.; VEENEMA, A.H. Involvement of the oxytocin system in the bed nucleus of the stria terminalis in the sex-specific regulation of social recognition. **Psychoneuroendocrinology**, v.64, p.79-88, 2016.
130. GRINEVICH, V.; KNOBLOCH-BOLLMANN, H.S.; ELIAVA, M.; BUSNELLI, M.; CHINI, B. Assembling the puzzle: pathways of oxytocin signaling in the brain. **Biol. Psychiatry**, v.79, p.155-164, 2016.
131. GUASTELLA, A.J.; HICKIE, I.B. Oxytocin treatment, circuitry, and autism: a critical review of the literature placing oxytocin into the autism context. **Biol. Psychiatry**, v.79, n.3, p.234-242, 2016.
132. BUSNELLI, M. et al. Functional selective oxytocin-derived agonists discriminate between individual G protein family subtypes **J. Biol. Chem**, v.287, p.3617-3629, 2012.
133. DUMAIS, K.M.; VEENEMA, A.H. Vasopressin and Oxytocin Receptor Systems in the Brain: Sex Differences and Sex-Specific Regulation of Social Behavior. **Front. Neuroendocrinol**, v.40, p.1-23, 2016.
134. FREEMAN, S.M.; INOUE, K.; SMITH, A.L.; GOODMAN, M.M.; YOUNG, L.J. The neuroanatomical distribution of oxytocin receptor binding and mRNA in the male rhesus macaque (*Macaca mulatta*). **Psychoneuroendocrinology**, v.45, p.128-141, 2014.
135. SILVA, B. et al. Independent hypothalamic circuits for social and predator fear. **Nat. Neurosci**, v.16, p.1731-1733, 2013.
136. LOUP, F.; TRIBOLLET, E.; DUBOIS-DAUPHIN, M.; DREIFUSS, J.J. Localization of high-affinity binding sites for oxytocin and vasopressin in the human brain. An autoradiographic study. **Brain. Res**, v. 555, p.220-232, 1991.
137. FIELDS, R.L.; GAINER, H. The -216- to -100-bp sequence in the 5'-flanking region of the oxytocin gene contains a cell-type specific regulatory element for its selective expression in oxytocin magnocellular neurones. **J. Neuroendocrinol**, v.27, n.9, p.702-707, 2015.
138. GAINER, H.; SARNE, Y. BROWNSTEIN, M.J. Neurophysin biosynthesis: conversion of a putative precursor during axonal transport. **Science**, v.195, n.4284, p.1354-1356, 1977.

139. MAKANI, V. et al. Annexin A1 complex mediates oxytocin vesicle transport. **J. Neuroendocrinol**, v.25, p.1241-1254, 2013.
140. LENG, G, et al. 60 years of neuroendocrinology: the posterior pituitary, from Geoffrey Harris to our present understanding. **J. Endocrinol**, v.226, n.2, p.173-185, 2015.
141. WOTJAK, C.T.; LANDGRAF, R.; Engelmann, M. Listening to neuropeptides by microdialysis: Echoes and new sounds?. **Pharmacol. Biochem. Behav**, v.90, p.125-134, 2008.
142. NEUMANN, I.; RUSSELL, J. A.; LANDGRAF, R. Oxytocin and vasopressin release within the supraoptic and paraventricular nuclei of pregnant, parturient and lactating rats: A microdialysis study. **Neuroscience**, v.53, p.65-75, 1993.
143. LENG, G.; LUDWIG, M. Neurotransmitters and peptides: Whispered secrets and public announcements. **J. Physiol**, v.586, p.5625-5632, 2008.
144. LUDWIG, M.; LENG, G. . Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviours. **Nat. Rev. Neurosci**, v.7, p.126-136, 2006.
145. FITZSIMMONS, M.D.; ROBERTS, M.M.; SHERMAN, T.G.; ROBINSON, A.G. Models of neurohypophyseal homeostasis. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol**, v.262, p.1121-1130, 1992.
146. STARK, H.; BURBACH, J.P.; VAN DER KLEIJ, A.A.; DE WIED, D. In vivo conversion of vasopressin after microinjection into limbic brain areas of rats. **Peptides**, v.10, p.717-720, 1989.
147. LUDWIG, M.; STERN, J. Multiple signalling modalities mediated by dendritic exocytosis of oxytocin and vasopressin. **Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci**, v.370, p.1672, 2015.
148. LOPATINA, O, et al. Oxytocin-induced elevation of ADP-ribosyl cyclase activity, cyclic ADP-ribose or Ca²⁺ concentrations is involved in autoregulation of oxytocin secretion in the hypothalamus and posterior pituitary in male mice. **Neuropharmacology**, v.58, n.1, p.50-55, 2010.
149. FILL, M.; COPELLO, J. A. Ryanodine receptor calcium release channels. **Physiol. Rev**, v.82, n.4, p.893-922, 2002.
150. OKAMOTO, H.; TAKASAWA, S.; SUGAWARA, A.A. The CD38-cyclic ADP-ribose system in mammals: historical background, pathophysiology and perspective. **Messenger**, v.3, n.1-2, p.27-34, 2014.

151. MALAVASI, F. et al. Human CD38: a glycoprotein in search of a function. **Immunol. Today**, v.15, n.3, p.95-97, 1994.
152. HIGASHIDA, H. Somato-axodendritic release of oxytocin into the brain due to calcium amplification is essential for social memory. **J. Physiol. Sci**, v.66, p.275-282, 2016.
153. FLIERS, E.; GULDENAAR, S.E.; VAN DE WAL, N.; SWAAB, D.F. Extrahypothalamic vasopressin and oxytocin in the human brain; presence of vasopressin cells in the bed nucleus of the stria terminalis. **Brain Res**, v.375, p.363-367, 1986.
154. KNOBLOCH, H.S. et al. Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response. **Neuron**, v.73, p.553-566, 2012.
155. LEE RABY, K. et al. Genetic contributions to continuity and change in attachment security: a prospective, longitudinal investigation from infancy to young adulthood. **J. Child. Psychol. Psychiatry**, v.54, p.1223-1230, 2013.
156. SWAIN, J.E.; HO, S.H.S. Neuroendocrine mechanisms for parental sensitivity: overview, recent advances and future directions. **Curr. Opin. Psychol**, v.15, p.105-110, 2017.
157. KIM, P.; STRATHEARN, L.; SWAIN, J.E. The maternal brain and its plasticity in humans. **Horm. Behav**, v.77, p.113–123, 2016.
158. CLARK-ELFORD, R. et al. Effects of oxytocin on attention to emotional faces in healthy volunteers and highly socially anxious males. **Int. J. Neuropsychopharmacol**, v.18, n.2, 2015.
159. HU, J. et al. Oxytocin selectively facilitates learning with social feedback and increases activity and functional connectivity in emotional memory and reward processing regions. **Hum. Brain. Mapp**, v.36, n.6, p.2132-2146, 2015.
160. PFUNDMAIR, M.; ZWARG, C.; PAULUS, M.; RIMPEL, A. Oxytocin promotes attention to social cues regardless of group membership. **Horm. Behav**, v.90, p.136-140, 2017.
161. SCHULTZ, W. Reward functions of the basal ganglia **J. Neural Transm**, v.123, p.679-693, 2016.
162. FLORESCO, S.B. The nucleus accumbens: an interface between cognition, emotion, and action **Annu. Rev. Psychol**, v.66, p.25-52, 2015.
163. KANG, H.J. et al. Spatio-temporal transcriptome of the human brain. **Nature**, v.478, p.483-489, 2011.

164. WEISMAN, O.; ZAGOORY-SHARON, O.; FELDMAN, R. Oxytocin administration to parent enhances infant physiological and behavioral readiness for social engagement. **Biol Psychiatry**, v.72, p.982-989, 2012.
165. RIEM, M.M.; BAKERMANS-KRANENBURG, M. J.; HUFFMEIJER, R.; VAN IJZENDOORN, M.H.; Does intranasal oxytocin promote prosocial behavior to an excluded fellow player? A randomized-controlled trial with Cyberball. **Psychoneuroendocrinology**, v.38, p.1418-1425, 2013.
166. HEIM, C. et al. Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. **Mol. Psychiatry**, v.14, p.954-958, 2009.
167. KUMSTA, R.; HUMMEL, E.; CHEN, F.S.; HEINRICHS, M. Epigenetic regulation of the oxytocin receptor gene: implications for behavioral neuroscience. **Front. Neurosci**, v.7, p.83, 2013.
168. GREGORY, S.G. et al. Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. **BMC Med**, v.7, p.62, 2009.
169. SOKOLOWSKI, K.; CORBIN, J.G. Wired for behaviors: from development to function of innate limbic system circuitry. **Front. Mol. Neurosci**, v.5, p.55, 2012.
170. POISBEAU, P.; GRINEVICH, V.; CHARLET, A. Oxytocin signaling in pain: cellular, circuit, system, and behavioral levels. **Curr. Top. Behav. Neurosci**, v.35, p.193-211, 2018.
171. MURGATROYD, C.A. et al. Social stress during lactation, depressed maternal care, and neuropeptidergic gene expression. **Behav Pharmacol**, v.26, n.7, p.642-653, 2015.
172. SWAIN, J.E. et al. Approaching the biology of human parental attachment: brain imaging, oxytocin and coordinated assessments of mothers and fathers. **Brain Res**, v.1580, p.78-101, 2014.
173. HERPERTZ, S.C.; BERTSCH, K. A new perspective on the pathophysiology of borderline personality disorder: a model of the role of oxytocin. **Am. J. Psychiatry**, v.172, n.9, p.840-851, 2015.
174. HERZOG, J.I.; SCHMAHL, C. Adverse Childhood Experiences and the Consequences on Neurobiological, Psychosocial, and Somatic Conditions Across the Lifespan. **Front. Psychiatry**, v.4, n.9, p.420, 2018.
175. TOEPFER, P. et al. Oxytocin pathways in the intergenerational transmission of maternal early life stress. **Neurosci. Biobehav.Rev**, v.73, p.293-308, 2017.

176. SMEARMAN, E.L. et al. Oxytocin receptor genetic and epigenetic variation: Association with child abuse and adult psychiatric symptoms. **Child. Dev**, v.87, n.1, p.122-134, 2016.
177. MAROUN, M.; WAGNER, S. Oxytocin and Memory of Emotional Stimulus Some Dance to Remember, Some Dance to Forget. **Biol. Psychiatry**, v.79, n.3, p.203-212, 2016.
178. MATSUSHITA, H. Oxytocin and Stress: Neural mechanisms, stress-related disorders, and therapeutic approaches. **Neuroscience**, v.417, p.1-10, 2019.
179. LEFREVE, A. et al. Oxytocin and Serotonin Brain Mechanisms in the Nonhuman Primate. **The Journal of Neuroscience**, v.37, n.28, p.6741–6750, 2017.
180. MACDONALD, K.; FEIFEL, D. Oxytocin role in anxiety: a critical appraisal. **Brain Research**, v.1580, p.22-56, 2014.
181. SMITH, A.S. et al. Local oxytocin tempers anxiety by activating GABA_A receptors in the hypothalamic paraventricular nucleus. **Psychoneuroendocrinology**, v.63, p.50-58, 2016.
182. SMITH, A.S.; WANG, Z. Hypothalamic oxytocin mediates social buffering of the stress response. **Biol. Psychiatry**, v.76, p.281-288, 2014.
183. HAN, R.T. et al. Long-Term Isolation Elicits Depression and Anxiety-Related Behaviors by Reducing Oxytocin-Induced GABAergic Transmission in Central Amygdala. **Front. Mol. Neurosci**, v.14, n.11, p.246, 2018.
184. DOMES, G. et al. Intranasal oxytocin increases covert attention to positive social cues. **Psychol Med**, v.43, p.1747-1753, 2013a.
185. KANAT, M.; HEINRICHS, M.; SCHWARZWALD, R.; DOMES, G. Oxytocin attenuates neural reactivity to masked threat cues from the eyes. **Neuropsychopharmacology**, v.40, p.287-295, 2015.
186. QUINTANA, D.S.; ALVARES, G.A.; HICKIE, I.B.; GUASTELLA, A.J. Do delivery routes of intranasally administered oxytocin account for observed effects on social cognition and behavior? A two-level model. **Neuroscience and Behavioral Reviews**, v.49, p.182-192, 2015.
187. FRALEY, R.C.; BRUMBAUGH, C.C. Adult attachment and preemptive defenses: converging evidence on the role of defensive exclusion at the level of encoding. **Journal of Personality**, v.75, n.5, p.1033-1050, 2007.

188. EIN-DOR, T.; HIRSCHBERGER, G. Rethinking attachment theory: From a theory of relationships to a theory of individual and group survival. *Current Directions in Psychological Science*, v.25, n.4, p.223-227, 2016.
189. FAJKOWSKA, M. Personality coherence and incoherence: A perspective on anxiety and depression. NY: **Eliot Werner**, 2013.
190. FAJKOWSKA, M. The Complex-system approach to personality: Main theoretical assumptions. *Journal of Research in Personality*, v.56, p.15-32, 2015.
191. SILVA, I.B.; NAKANO, T.C. Modelo dos cinco grandes fatores da personalidade: Análise de pesquisas. *Aval Psicol*, v.10, n.1, p.51-62, 2011.
192. PANKSEPP, J.; WATT, D. Why does depression hurt? Ancestral primary-process separation-distress (PANIC/GRIEF) and diminished brain reward (SEEKING) processes in the genesis of depressive affect. *Psychiatry*, v.74, p.5-13, 2011.
193. ALMLUND, M.; DUCKWORTH, A.; HECKMAN, J.; KAUTZ, T. Personality psychology and economics. *Handb Econ Educ*, 2011. Disponível em: <http://www.nber.org/papers/w16822>.
194. ÖZKARAR-GRADWOHL, F.G. Cross-cultural affective neuroscience. *Front. Psychol*, v.12, n.10, p.794, 2019.
195. INOUE, T. et al. Structural Organization of the Human Oxytocin Receptor Gene. *Biol. Chem. J*, v.269, n.51, p.32451-32456, 1994.
196. DAL MONTE, O. et al. Oxytocin under opioid antagonism leads to supralinear enhancement of social attention. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, v.114, p.5247-5252, 2017.
197. U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. What Are Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)? Genetics Home Reference. **Retrieved from**, 2017. Disponível em: <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/genomicresearch/snp>.
198. CHELALA, C.; KHAN, A.; LEMOINE, N.R. SNPnexus: A web database for functional annotation of newly discovered and public domain Single Nucleotide Polymorphisms. *Bioinformatics*, v.25, n.5, p.655-666, 2009.
199. MASSEY-ABERNATHY, A. From oxytocin to health: exploring the relationship between OXTR rs53576, emotional stability, social support, and health. *Adapt Human Behav Physiol*, v.3, n.3, p.212-220, 2017.
200. WOMERSLEY, J. S. et al. Childhood Emotional Neglect and oxytocin receptor variants: Association With Limbic Brain Volumes. *World J Biol Psychiatry*, v.26, p.1-16, 2019.

201. MELCHERS, M. et al. The OXTR Gene, Implicit Learning and Social Processing: Does Empathy Evolve From Perceptual Skills for Details? **Behav Brain Res**, v.30, n.329, p.35-40, 2017.
202. CHRIST, C.C.; CARLO, G.; STOLTENBERG, S.F. Oxytocin receptor (OXTR) single nucleotide polymorphisms indirectly predict prosocial behavior through perspective taking and empathic concern. **J Pers**, v.84, n.2, p.204-213, 2015.
203. ZIMMERMANN, J. et al. A Common Polymorphism on the Oxytocin Receptor Gene (rs2268498) and Resting-State Functional Connectivity of Amygdala Subregions - A Genetic Imaging Study. **Neuroimage**, v.1, n.179, p.1-10, 2018.
204. CHANG, W.H. et al. Oxytocin Receptor Gene rs53576 Polymorphism Modulates Oxytocin-Dopamine Interaction and Neuroticism Traits--A SPECT Study. **Psychoneuroendocrinology**, v.47, p.212-220, 2014.
205. KANAT, M.; HEINRICHS, M.; DOMES, G. Oxytocin and the social brain: neural mechanisms and perspectives in human research. **Brain Res**, v.1580, p.160-171, 2014.
206. UZEFOVSKY, F. et al. The oxytocin receptor gene predicts brain activity during in emotion recognition task in autismo. **Mol Autism**, v.10, p.12, 2019.
207. TOPS, M.; IJZENDOORN, M.H.; RIEM, M.M. E.; BOKSEM, M.A.S.; BAKERMANS-KRANENBURG, M.J. Oxytocin receptor gene associated with the efficiency of social auditory processing. **Front Psychiatry**, v.4, n.2, p.60, 2011.
208. LUO, S. et al. Interactions between oxytocin receptor gene and intergroup relationship on empathic neural responses to others' pain. **Soc Cogn affect neurosci**, v.14, n.5, p.505-517, 2019.
209. SMITH, K.E.; PORGES, E.C.; NORMAN, G.J.; CONNELLY, J.J.; DECETY, J. Oxytocin receptor gene variation predicts empathic concern and autonomic arousal while perceiving harm to others. **Social Neuroscience**, v.9, n.1, p.1-9, 2014.
210. LUO S. et al. Interaction between oxytocin receptor polymorphism and interdependent culture on human empathy. **Social Cognitive and Affective Neuroscience**, v.10, n.9, p.1273-1281, 2015.
211. KOGAN A. et al. Fine-cut study of the oxytocin receptor gene (OXTR) and the evaluation and expression of the prosocial disposition. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v.108, n.48, p.19189-19192, 2011.
212. YANG, Y. et al. Social relationships and physiological determinants of longevity across the human life span. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v.113, n.3, p.578-583, 2016.

213. DOBEWALL, H. et al. Oxytocin Receptor Gene (OXTR) Variant rs1042778 Moderates the Influence of Family Environment on Changes in Perceived Social Support Over Time. **J Affect Disord**, v.235, p.480-488, 2018.
214. SCHNEIDER-HASSLOFF, H. et al. Oxytocin Receptor Polymorphism and Childhood Social Experiences Shape Adult Personality, Brain Structure and Neural Correlates of Mentalizing. **Neuroimage**, v.1, n.134, p.671-684, 2016.
215. MEYER-LINDENBERG, A.; DOMES, G.; KIRSCH, P.; HEINRICHS, M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. **Nat Rev Neurosci**, v.12, p.524-538, 2011.
216. HARAM, M. et al. An Attempt to Identify Single Nucleotide Polymorphisms Contributing to Possible Relationships Between Personality Traits and Oxytocin-Related Genes. **Neuropsychobiology**, v.69, n.1, p.25-30, 2014.
217. ASSIS, E.N. et al. Translation and Brazilian adaptation of the Relationship Scales Questionnaire (RSQ). **Trends. Psychiatry. Psychother**, v.41, n.1, p.69-77, 2019.
218. COSTA, J.P.T.; McCRAE, R.R. Domains and facets: hierarchical personality assessment using the revised NEO personality inventory. **J. Pers. Assess**, v.64, n.1, p.21-50, 1995.
219. GRODZICKER, T. et al. Physical mapping of temperature sensitive mutations. **Cold Spring Harb. Symp. Quart Biol**, v.39, p.439-446, 1975.
220. 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.
221. FELDMAN, R. et al. Oxytocin pathway genes: evolutionary ancient system impacting on human affiliation, sociality, and psychopathology. **Biol. Psychiatry**, v.79, p.174-184, 2016.
222. KOGAN, A. et al. Thin-slicing study of the oxytocin receptor (OXTR) gene and the evaluation and expression. Of the prosocial disposition. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v.108, n.48, p.19189-19192, 2011.
223. LI, J. et al. Association of oxytocin receptor gene (OXTR) rs53576 polymorphism with sociality: a meta-analysis. **PloS One**, v.10, n.6, p.e0131820, 2015.
224. BAKERMANS-KRANENBUR, M.; VAN IJZENDOORN, M.H.A. Sociability gene? Meta-analysis of oxytocin receptor genotype effects in humans. **Psychiatr Genet**, v.24, n.2, p.45-51, 2014.

225. WU, N.; SU, Y. Variations in the oxytocin receptor gene and prosocial behavior: moderating effects of situational factors. *Integrative Zoology*, v.13, p.687-97, 2018.
226. KRUEGER, F. et al. Oxytocin receptor genetic variation promotes human trust behavior. **Front Hum Neurosci**, v.6, n.4, p.103389, 2012.
227. FURMAN, D.J.; CHEN, M.C.; GOTLIB, I.H. Variant in oxytocin receptor gene is associated with amygdala volume. **Psychoneuroendocrinology**, v.72, p.891-897, 2011.
228. INOUE, H. et al. Association between the oxytocin receptor gene and amygdalar volume in healthy adults. **Biol Psychiatry**, v.68, p.1066-1072, 2010.
229. TRILLMICH, F.; MÜLLER, T.; MÜLLER, C. Understanding the evolution of personality requires the study of mechanisms behind the development and life history of personality traits. **Biol Lett**, v.14, n.2, p.20170740, 2018.
230. NAGEL, M. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for neuroticismo in 449.484 individuals identifies novel genetic loci and pathways. **Nat Genetic**, v.50, n.7, p.920-927, 2018.
231. CARSON, D.S. et al. Cerebrospinal fluid and plasma oxytocin concentrations are positively correlated and negatively predict anxiety in children. **Molecular Psychiatry**, v,20, p.1085-1090, 2014.
232. KAGERBAUER, S.M. et al. Plasma oxytocin and vasopressin do not predict neuropeptide concentrations in human cerebrospinal fluid. **Journal of Neuroendocrinology**, v.25, p.668-673, 2013.
233. MARTIN, J. et al. Vasopressin and oxytocin in CSF and plasma of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. **Neuropeptides**, v.48, p.91-96, 2014.
234. CHABRIS, C.F. et al. Most reported genetic associations with general intelligence are probably false positives. **Psychological Science**, v.23, p.1314-1323, 2012.
235. MACDONALD, K.; MACDONALD, T.M. The peptide that binds: a systematic review of ocytocin and its prosocial effects in humans. **Harv. Rev. Psychiatry**, v.18, p.1-21, 2010.
236. KROLL-DESROSIERS, A.R. et al. Association of peripartum synthetic oxytocin administration and depressive and anxiety disorders within the first postpartum year. **Depress Anxiety**, v.34, n.2, p.137-146, 2017.

237. EAPEN, V. et al. Separation anxiety, attachment and interpersonal representations: disentangling the role of oxytocin in the perinatal period. **PloS One**, v.9, n.9, p.e107745, 2014.
238. SARA, B.A.; LAURA, E.K.; KAREN, G. Oxytocin and social bonds: the role of oxytocin in perceptions of romantic partners bonding behavior. **Psychol Sci**, v.28, n.12, p.1763-1772, 2017.
239. MAcDONALD, K.; BERLOW, R.; THOMAS, M.L. Attachment, affective temperament, and personality disorders: A study of their relationships in psychiatric outpatients. **Journal of Affective Disorders**, v.151, n.3, p.932-941, 2013.
240. KIDD, T.; HAMER, M.; STEPTOE, A. Examining the association between adult attachment style and cortisol responses to acute stress. **Psychoneuroendocrinology**, v.36, n.6, p.771-779, 2011.
241. FUCHSHUBER, J. et al. The influence of attachment styles and personality organization on emotional functioning after childhood trauma. **Front Psychiatry**, v.5, n.10, p.643, 2019.
242. MATTHIES, S. et al. Please Don't leave me – separation anxiety and related traits in borderline personality disorder. **Curr Psychiatry Rep**, v.20, n.10, p.83, 2018.
243. BRÜNE, M. On the role of oxytocin in Borderline personality disorder. **Br J Clin Psychol**, v.55, n.3, p.287-304, 2016.
244. KIM, S.; SHARP, C.; CARBONE, C. The protective role of attachment security for adolescent borderline personality disorder features via enhanced positive emotion regulation strategies. **Personality Disorders**, v.5, n.2, p.125-136, 2014.
245. RAVITZ, P.; MAUNDER, R.; HUNTER, J.; STHANKIYA, B.; LANCEE, W. Adult attachment measures: a 25-year review. **J. Psychosom. Res**, v.69, p.419-432, 2010.
246. BOELEN, P.A.; REIJNTJES, A.; CARLETON, R.N. Intolerance of uncertainty and adult separation anxiety. **Cogn. Behav. Ther**, v.43, p.133-144, 2014.
247. NIKITIN, J.; FREUND, A.M. When wanting and fearing go together: The effect of co-occurring social approach and avoidance motivation on behavior, affect, and cognition. **European Journal of Social Psychology**, v.40, n.5, p.783-804, 2010.
248. DEL GIUDICE, M. Sex differences in attachment styles. **Curren Opinion in Psychology**, v.25, p.1-5, 2019.
249. DEL GIUDICE, M. Sex differences in romantic attachment: a meta-analysis. **Personality & social Psychology Bulletin**, v.37, n.2, p.193-214, 2011.

250. HOOVER, R.C.; JACKSON, J.B. Insecure Attachment, Emotion Dysregulation and Psychological Aggression in Couples. *Journal of Interpersonal Violence*, p.1-29, 2019.
251. ARPACI, I.; BALOGLU, M.; KOZAN, H.I.O.; KESICI, S. Individual differences in the Relationship Between and nomophobia Among College Students: The Mediating Role of Mindfulness. **Journal of Medical Internet Research**, v.19, n.12, p.e404, 2017.
252. PEREZ-ARANHA, G.I.; PERALTA-LÓPES, V.; ESTRADA-CARMONA, S.; REYES, L.G.; TUZ-SIERRA, M.A. Attachment and Adulthood in a Sample of Southeastern Mexico. **Behavioral Sciences** (basel, Switzerland), v.9, n.12, p.134, 2019.
253. FALAHATDOOST, M. et al. Modeling the relationship between attachment styles and somatic symptoms with the mediating role of emotional processing. **Jornal of education and health promotion**, v.30, n.9, p.157, 2020.

APÊNDICE 1 - TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DOS DADOS



ESCOLA DE
MEDICINA

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS

Título do Projeto

ASSOCIAÇÃO ENTRE TRAÇOS DE PERSONALIDADE, TRANSTORNO DE HUMOR DEPRESSIVO E PERFIL OCITOCINÉRGICO DE IDOSOS ATENDIDOS NA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA

Os autores do projeto de pesquisa se comprometem a manter o sigilo dos dados coletados em prontuários e/ou em bases de dados referentes aos participantes da pesquisa intitulada "COORTE DE ADULTOS E IDOSOS DO PROGRAMA DE ENVELHECIMENTO CEREBRAL DA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA DE PORTO ALEGRE - PENCE".

Os pesquisadores concordam, igualmente, que tais informações serão utilizadas única e exclusivamente com finalidade científica, preservando-se integralmente o anonimato dos participantes.

Porto Alegre, 06 de julho de 2018

Autores do Projeto		
Nome	CPF	Assinatura
Guilherme Marcos Nogueira	538.232.140-04	
Alfredo Cataldo Neto	167.342.700-68	
Eduardo Lopes Nogueira	960.931.100-87	
Paula Engroff	002.199.100-65	

APÊNDICE 2 – ARTIGOS PUBLICADOS AO LONGO DO DOUTORAMENTO



ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE OCITOCINA E ESTILOS DE APEGO NUMA AMOSTRA DE IDOSOS DA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA

(APEGO E OCITOCINA EM IDOSOS)

ASSOCIATION BETWEEN OXYTOCIN LEVELS AND ATTACHMENT STYLES IN AN
SAMPLE ELDERLY OF FAMILY HEALTH STRATEGY

ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE OXITOCINA Y ESTILOS DE ADHESIÓN EN UNA
MUESTRA DE ANCIANOS DE ESTRATEGIA SALUD DE LA FAMILIA

Guilherme Marcos Nogueira

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Porto Alegre, RS, Brasil

guilhermeneurociencia@gmail.com

orcid.org/0000-0002-0527-6175

Paula Engroff

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Porto Alegre, RS, Brasil

paula.engroff@pucrs.br

orcid.org/0000-0002-3639-545X

Maria Gabriela Valle Gottlieb

Biogerontologista, pesquisadora independente. Porto Alegre, RS, Brasil

vallegot@hotmail.com

orcid.org/0000-0002-7694-0336

Von Gunten Armin

Service Universitaire de Psychiatrie de l'Age Avance - SUPAA, University of Lausanne - UNIL, Switzerland

armin.von-gunten@chuv.ch

orcid.org/0000-0001-7852-3803

Gabriel Behr Gomes Jardim

Service Universitaire de Psychiatrie de l'Age Avance - SUPAA, University of Lausanne - UNIL, Switzerland

gabriel.behr@chuv.ch

orcid.org/0000-0001-7937-8185

Alfredo Cataldo Neto

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Porto Alegre, RS, Brasil

cataldo@pucrs.br

orcid.org/0000-0002-8082-1866

Autor de correspondência:

Guilherme Nogueira

Avenida Ipiranga, 6681, prédio 81, sala 703. Jardim Botânico

CEP: 90.610-000 Porto Alegre / RS

Telefone: (51) 991352038

E-mail: guilhermeneurociencia@gmail.com

Contribuição dos autores

Guilherme Nogueira – concepção, delineamento do estudo, análise e interpretação dos dados e redação.

Paula Engroff – delineamento do estudo, organização do banco de dados, análise, interpretação dos dados e revisão crítica do conteúdo intelectual.

Maria Gabriela Valle Gotlieb – revisão crítica do conteúdo intelectual.

Von Gunten Armin – concepção e revisão crítica do conteúdo intelectual.

Gabriel Behr Gomes Jardim – organização do banco de dados, delineamento do estudo, revisão crítica do conteúdo intelectual.

Alfredo Cataldo Neto – concepção, delineamento, revisão crítica do conteúdo intelectual.

Resumo

Objetivo: O objetivo desse estudo é identificar o perfil de apego de uma amostra de idosos da Estratégia Saúde da Família e verificar a associação com níveis de ocitocina no soro. **Método:** Foi realizado um estudo transversal, descritivo e analítico com pacientes idosos, atendidos na Estratégia de Saúde da Família em Porto Alegre/RS. Foram investigadas as variáveis sociodemográficas, ocitocina e estilos de apego. Os instrumentos utilizados foram o Questionário Geral do Programa de Envelhecimento Cerebral – PENCE para dados sociodemográficos; *Relationship Scale Questionnaire* – RSQ para estilos de apego. A ocitocina foi obtida através do soro e mensurada por meio da técnica de *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* – ELISA. **Resultados:** Foram investigados 108 idosos, com prevalência do sexo feminino (73,1%) e média de idade de 71,8 anos. Foi observado uma correlação positiva entre ocitocina e apego seguro ($p < 0,05$) e ($r = 0,195$). Os resultados demonstraram, também, diferença estatisticamente significativa nos estilos de apego ansioso e medroso, entre os sexos. **Conclusão:** Os achados deste estudo reforçam o importante papel da ocitocina como molécula moduladora do funcionamento social, reforçando a ideia de que, esse neuropeptídeo se apresenta como potencial elo entre a neurofisiologia e a formação do vínculo de apego seguro. Nossos dados sugerem, também, que o gênero pode se apresentar como aspecto influenciador na formação do apego, ampliando ainda mais a discussão acerca da neutralidade, proposta pelo modelo clássico da teoria do apego.

Palavras Chaves: idoso; ocitocina; vínculo afetivo.

Abstract

Objective: The objective of this study is to identify the attachment profile of an elderly sample from the Family Health Strategy and to verify the association with serum oxytocin levels. **Method:** A cross-sectional, descriptive and analytical study was carried out with elderly patients assisted by the Family Health Strategy in Porto Alegre/RS. Sociodemographic variables, oxytocin and attachment styles were investigated. The instruments used were the

General Brain Aging Program Questionnaire – PENCE for sociodemographic data; Relationship Scale Questionnaire – RSQ for attachment styles. Oxytocin was obtained through serum and measured using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – ELISA technique. **Results:** 108 elderly people were investigated, with a female prevalence (73.1%) and a mean age of 71.8 years. A positive correlation was observed between oxytocin and secure attachment ($p < 0.05$) and ($r = 0.195$). The results also showed a statistically significant difference in anxious and fearful attachment styles, between genders. **Conclusion:** The findings of this study reinforce the important role of oxytocin as a molecule that modulates social functioning, reinforcing the idea that this neuropeptide presents itself as a potential link between neurophysiology and the formation of a secure attachment bond. Our data also suggest that gender can present itself as an influencing aspect in the formation of attachment, further expanding the discussion about neutrality, proposed by the classic model of attachment theory.

Keywords: aged; oxytocin; affective bond.

Resumen

Objetivo: El objetivo de este estudio es identificar el perfil de apego de una muestra de ancianos de la Estrategia Salud de la Familia y verificar la asociación con los niveles séricos de oxitocina. **Método:** Se realizó un estudio transversal, descriptivo y analítico con pacientes ancianos asistidos por la Estrategia Salud de la Familia en Porto Alegre / RS. Se investigaron variables sociodemográficas, oxitocina y estilos de apego. Los instrumentos utilizados fueron el Cuestionario del Programa General de Envejecimiento Cerebral - PENCE para datos sociodemográficos; Cuestionario de escala de relación: RSQ para estilos de apego. La oxitocina se obtuvo a través del suero y se midió mediante el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas - técnica ELISA. **Resultados:** Se investigaron 108 ancianos, con una prevalencia femenina (73,1%) y una edad media de 71,8 años. Se observó una correlación positiva entre la oxitocina y el apego seguro ($p < 0,05$) y ($r = 0,195$). Los resultados también mostraron una diferencia estadísticamente significativa en los estilos de apego ansioso y temeroso, entre géneros. **Conclusión:** Los hallazgos de este estudio refuerzan el importante papel de la oxitocina como molécula que modula el funcionamiento social, reforzando la idea de que este neuropéptido se presenta como un vínculo potencial entre la neurofisiología y la formación de un vínculo de apego seguro. Nuestros datos también sugieren que el género puede presentarse

como un aspecto influyente en la formación del apego, ampliando aún más la discusión sobre la neutralidad, propuesta por el modelo clásico de la teoría del apego.

Palabras Clave: anciano; oxitocina; vínculo afectivo.

Introdução

A ocitocina desempenha importantes funções periféricas e centrais, o que a coloca como foco de pesquisa ao longo das últimas décadas.¹ Ações periféricas de efeito uterotônico e constrição dos ductos mamários, são bem descritos na literatura e, assim, bem esclarecidos.² Por outro lado, a literatura tem evidenciado a potencial influência desse neuropeptídeo em diferentes funções centrais relacionadas ao comportamento social,^{3,4} formação de laços afetivos,^{5,6} confiança,⁷ empatia,⁸ socialização,⁹ comportamento parental¹⁰ e modulação no processamento de pistas sociais.¹¹ Esse neuropeptídeo, produzido pelas regiões supraóptica e paraventricular do hipotálamo, é liberado pela hipófise posterior e desempenha suas funções se ligando a receptores específicos (OXTR), distribuídos amplamente no cérebro.¹²

Áreas límbicas e corticais que, em conjunto, desempenham importantes funções na formação dos diferentes estilos de apego, motivação, comportamento direcionado a objetivos, envolvimento social, memória social, processamento cognitivo e emocional, dispõem de uma grande densidade de receptores ocitocinérgicos (OXTR)^{13,14} e colocam a ocitocina, uma molécula muito antiga do ponto de vista evolutivo, como agente basilar desses processos.

O vínculo de apego em humanos tem um papel crucial no desenvolvimento, envolve áreas específicas relacionadas ao funcionamento social e parece ser fortemente modulado pela ação do sistema ocitocinérgico.¹⁵ Grande parte dessa influência da ocitocina na formação do apego deriva da interação e afinidade com outros sistemas neuroquímicos, como o sistema dopaminérgico nas áreas de reconhecimento do valor hedônico^{16,17} e atenuação da percepção de ameaça.¹⁸ Alterações marcantes nos níveis de ocitocina são evidenciados em indivíduos com distúrbio na formação de apego, demonstrando sérios prejuízos no processamento afetivo/emocional e organização do comportamento social.^{19,20}

A qualidade dos laços afetivos reflete modelos de representação mental e conduta social, influenciando em diferentes aspectos do envelhecimento.²¹ No idoso, uma base segura de apego tem se mostrado associada a aspectos como confiança, auto aceitação, resiliência emocional, autocompaixão, maior aceitação de ajuda e maior busca de apoio social.²² Por outro lado, estilos de apego inseguro, como ansioso e evitativo, aumentam os riscos para desfechos ruins no envelhecimento como comportamentos autolesivos, suicídio, desprezo pelo apoio social, isolamento, além de prejuízos para a saúde mental.^{23,24}

As questões acima dispostas, direcionam para reflexões acerca da influência desse neuropeptídeo na formação dos laços afetivos e na configuração dos diferentes estilos de apego. É sob esta esteira, que o presente artigo tem como objetivo apresentar o perfil de apego numa amostra de idosos atendidos pela Estratégia de Saúde da Família (ESF) e verificar a associação com níveis de ocitocina no soro.

Método

Delineamento

Estudo transversal, descritivo e analítico com pacientes idosos, atendidos na Estratégia de Saúde da Família (ESF) em Porto Alegre/RS.

População e amostra

A amostra foi composta por 108 idosos participantes de um subprojeto intitulado - IMPACTO DE FATORES PRÉ-MÓRBIDOS NA EXPRESSÃO CLÍNICA DE IDOSOS BRASILEIROS COM QUADRO INICIAL DE DECLÍNIO COGNITIVO: UMA COORTE DE INDIVÍDUOS COM BAIXA ESCOLARIDADE, que fez parte de um estudo de maior abrangência denominado PENCE (Programa de Envelhecimento Cerebral), desenvolvido por pesquisadores da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS, em parceria com a Secretaria Municipal de Saúde (SMS) de Porto Alegre. Teve como objetivo implementar um modelo de atenção à saúde mental para indivíduos a partir dos 55 anos, por meio do rastreamento, avaliação e acompanhamento dos pacientes atendidos pela ESF. Os participantes foram avaliados, primeiramente, nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) e, posteriormente, no ambulatório de Psiquiatria e Geriatria do Hospital São Lucas da PUCRS, por geriatras e psiquiatras treinados. A dosagem de ocitocina derivou da coleta de sangue realizada no

Laboratório de Bioquímica e Genética Molecular (LABGEM) do Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS, acondicionado em tubo contendo ativador de coagulação, centrifugado por 10 minutos em 4000 rpm e armazenado em temperatura de -80°C, para posterior análise.

Foram excluídos do estudo os idosos com diagnóstico de demência, doenças graves, alterações na comunicação e na capacidade cognitiva, que inviabilizassem a adequada aplicação dos instrumentos de coleta, além dos idosos com outros transtornos psiquiátricos graves como esquizofrenia.

O tamanho amostral foi calculado a partir de um estudo piloto, com 27 indivíduos e obtido por meio do programa *WinPEPI (Programs for Epidemiologists for Windows)* versão 11.43. Para o estudo foi considerado um nível α de 5% ($p < 0,05$), poder de 85% e um tamanho de efeito padronizado de no mínimo 0,6 DP.

Variáveis investigadas

Foram avaliadas variáveis sociodemográficas relacionadas ao sexo, idade e escolaridade. Os estilos de apego foram avaliados por meio do *Relationship Scales Questionnaire (RSQ)*, instrumento composto por 30 itens, baseado em três escalas de apego anteriormente propostas, que permitiu identificar diferentes estilos de apego como seguro, ansioso, evitativo, preocupado, medroso e dispensado. O protocolo foi traduzido e validado para o português, de acordo com uma escala *Likert*, com variação de pontuação de 1 a 5. A classificação do apego foi calculada através da soma da pontuação de cada item específico, correspondente ao estilo de apego e calculada a média. Quanto maior a média, maior o estilo de apego apresentado.²⁵ Os níveis de ocitocina foram dosados por meio de soro e quantificados utilizando o método *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*, utilizando kits comerciais, *IBL-international-TECANHamburg-Germany*, seguindo o protocolo do fabricante. Os valores considerados de referência, dentro do limite normal da ocitocina, estão entre 1,5 e 250 pg/ml.

Aspectos Éticos

Esse estudo foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – CEP/PUCRS sob o nº de parecer 826.858, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre (parecer consubstanciado nº 1.003.962) e pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP sob

o nº de parecer 948.938, cumprindo com todos os preceitos éticos descritos na Resolução 196/96 do Conselho Nacional e do Ministério da Saúde CNS/MS, atualizada pela Resolução 466/2012. Todos os participantes deste estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE.

Análise estatística

A comparação de médias entre os grupos foi realizada utilizando os testes *t-student* ou Análise de Variância (ANOVA). Nos casos em que houve assimetria, os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis foram utilizados, respectivamente. O teste de correlação linear de Spearman foi utilizado nas associações entre variáveis numéricas e ordinais. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$) e as análises foram realizadas no programa *Software Statistical Package for the Social Sciences – SPSS*, versão 21.0.

Resultados

A amostra foi composta por 108 idosos, com variação etária entre 60 e 87 anos. A média de idade foi de $71,8 \pm 6,5$ anos, com predominância do sexo feminino (73,1%). A escolaridade, categorizada nos níveis de não alfabetizados, alfabetizados até a 4ª série, ensino fundamental incompleto/completo, ensino médio incompleto/completo e ensino superior incompleto/completo, demonstram predominância de escolaridade em nível de alfabetizados até a 4ª série (37%), o que evidencia nessa amostra, um perfil de baixa escolaridade. Os níveis de ocitocina foram descritos por quartis (Q1: $\leq 7,4$; Q2: $7,41 - 19,2$; Q3: $19,3 - 51,2$ e Q4: $> 51,2$), dada a heterogeneidade da amostra. A média da ocitocina foi de 41,4 pg/ml com desvio padrão de 54,8 pg/ml. Por ser uma variável assimétrica e com elevado desvio padrão, optou-se por utilizar a mediana, que foi de 19,2 e amplitude interquartílica (**tabela 1**).

No que se refere ao perfil de apego, nossos resultados demonstram que o estilo de apego evadido/evitativo se apresenta com maior média ($22,8 \pm 5,0$) e o estilo preocupado, com menor média ($11,4 \pm 3,0$), na amostra investigada. Quando comparadas as médias entre homens e mulheres, os resultados apontam para diferenças estatisticamente significativas no estilo de apego medroso, mostrando que as mulheres apresentam escores mais elevados que os homens ($p < 0,05$). Outro resultado estatisticamente significativo, na comparação entre homens e mulheres da amostra, revela que as mulheres apresentam escores mais elevados de estilo de apego ansioso ($p < 0,01$) (**tabela 2**).

Na avaliação acerca dos níveis de ocitocina no soro e estilos de apego na amostra total, os resultados demonstram correlação positiva de Spearman, entre ocitocina e apego seguro, ou seja, quanto maior os níveis de ocitocina, maior o escore nesse estilo de apego ($p < 0,05$) ($r_s = 0,195$). Mesmo quando ajustado para sexo e idade, pelo modelo de Regressão Linear Multivariado, a associação permanece significativa ($b = 0,014$; IC 95%: 0,002 a 0,026; $p = 0,028$), com os níveis de ocitocina explicando 5,4% da variabilidade do estilo de apego seguro ou vice-versa. Não houve diferença, estatisticamente significativa, entre níveis de ocitocina e os demais estilos de apego, na comparação entre gêneros e na amostra total. Quanto aos níveis de ocitocina, a mediana não apresentou diferença, estatisticamente significativa, entre homens e mulheres (26,3 vs 19,0; $p = 0,155$) (dados não demonstrados) (tabela 3).

Tabela 1 – Distribuição das frequências do perfil sociodemográfico, média e classificação dos níveis séricos de ocitocina dos idosos, n=108.

Variáveis	n (%)
Sexo	
Masculino	29 (26,9)
Feminino	79 (73,1)
Idade (anos)*	71,8 ± 6,5
Nível de escolaridade	
Analfabeto	9 (8,3)
Alfabetizado até 4ª série	40 (37,0)
Ensino fundamental incompleto/completo	33 (30,6)
Ensino médio incompleto/completo	23 (21,3)
Ensino superior incompleto/completo	3 (2,8)
Ocitocina (pg/ml)**	19,2 (7,4 a 51,2)
Classificação da Ocitocina	
Q1	28 (25,9)
Q2	27 (25,0)
Q3	26 (24,1)
Q4	27 (25,0)

* descrita por média ± desvio padrão; ** descrita por mediana (percentis 25-75);

Q1: Quartil 1 ($\leq 7,4$ pg/ml), Q2: Quartil 2 (entre 7,41 e 19,2 pg/ml), Q3=Quartil 3 (entre 19,3 e 51,2 pg/ml) e Q4= Quartil 4 (acima de 51,2 pg/ml)

Tabela 2 – Associação entre gênero e os estilos de apego nos idosos da amostra.

Estilos de apego	Amostra total	Homens	Mulheres	p*
------------------	---------------	--------	----------	----

	(n=108)	(n=29)	(n=79)	
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
Seguro	15,6 ± 3,5	16,4 ± 3,7	15,4 ± 3,5	0,167
Medroso	13,0 ± 3,4	11,8 ± 3,5	13,4 ± 3,3	0,032
Preocupado	11,4 ± 3,0	11,4 ± 2,9	11,4 ± 3,1	0,960
Dispensado	18,8 ± 3,1	19,3 ± 2,7	18,7 ± 3,2	0,406
Evadido/Evitativo	22,8 ± 5,0	22,4 ± 4,2	23,0 ± 5,2	0,605
Ansiedade	11,7 ± 4,8	9,6 ± 4,2	12,4 ± 4,8	0,008

DP=Desvio Padrão; * valores obtidos através do teste t-student para amostras independentes

Tabela 3 – Associação entre estilos de apego e níveis de ocitocina na amostra geral e na comparação entre gêneros.

Estilos de apego	Ocitocina (pg/ml)					
	Amostra total		Homens		Mulheres	
	r _s	p	r _s	p	r _s	p
Seguro	0,195	0,04 5	0,159	0,41 9	0,201	0,078
Medroso	-0,012	0,90 4	0,223	0,25 3	-0,040	0,729
Preocupado	0,060	0,54 3	0,138	0,48 5	0,040	0,728
Dispensado	-0,065	0,50 9	0,066	0,74 0	-0,116	0,310
Preocupado-outro	0,071	0,47 0	0,037	0,85 3	0,075	0,516
Ansiedade	-0,007	0,94 6	0,196	0,31 8	-0,017	0,882

r_s, coeficiente de correlação de Spearman

Discussão

Este estudo investigou os estilos de apego e a associação com níveis de ocitocina no soro em uma amostra de idosos. As principais descobertas ficaram por conta da associação entre níveis de ocitocina e estilo de apego seguro, na amostra geral, e a diferença entre os estilos de apego medroso e ansioso, na comparação entre gêneros, mostrando que as mulheres apresentam escores mais elevados do que os homens.

O envelhecimento é um processo inexorável, que atinge todos os componentes orgânicos, e o impacto global no indivíduo é resultante de alterações hierarquicamente organizadas, que operam em nível molecular, celular, fisiológico e funcional. Esse processo segue um curso que depende da composição genética, mas que também sofre importante influência do ambiente e do estilo de vida. Fatores como satisfação com a vida, prolongamento do tempo médio de vida, preservação das capacidades funcionais e engajamento com a vida, são características de um envelhecimento “bem sucedido”.²⁶

Os padrões de vínculo de apego podem influenciar desejos de engajamento, relacionamentos sociais e busca de apoio social, além de se mostrarem associados a alterações na saúde física e mental em idosos.²⁷ Instabilidade afetiva, decorrentes de prejuízos na formação de apego, demonstram apresentar maior risco para a saúde mental, intimidade nos relacionamentos, confiança e comportamentos autolesivos em fases avançadas da vida.

As diferenças entre os sexos encontradas na nossa amostra, em relação aos estilos de apego, não se ajustam a teoria clássica do apego, a qual é estabelecida sobre bases sexualmente neutras e não prevê, nem explica, diferenças de estilos entre homens e mulheres. Porém, considerando que o apego adulto não se estabelece somente pela necessidade de amparo às necessidades de sobrevivência, mas adiciona perspectivas de custo e benefício em relação a outros aspectos psíquicos, esses modelos mentais de necessidade e desejo no adulto podem sofrer influência de fatores ecológicos e sociais.²⁸ O apego romântico no adulto se mostra como exemplo da diferença entre os sexos e mesmo que apresente tamanho de efeito da média mundial pequeno, desafia fortemente o modelo clássico de neutralidade, sustentando nossos achados.²⁹

Nossos resultados acerca da diferença de estilos de apego entre os sexos, encontram apoio também em estudo realizado com homens e mulheres jovens e idosos, que testou a desregulação emocional como mediador da associação entre apego inseguro e agressão psicológica, demonstrando níveis mais elevados de apego ansioso em mulheres.³⁰ As

diferenças nos estilos de apego entre homens e mulheres podem ser observadas, ainda, em estudo sobre o efeito mediador da atenção plena na relação entre apego e medo da perda do contato social virtual, os resultados mostram que há diferença significativa nos estilos de apego, com base no sexo, com pontuações mais altas de apego ansioso nas mulheres.³¹

Ainda assim, a questão que envolve a diferença entre os sexos nos estilos de apego se mantém em ampla discussão e, mesmo que nossos achados tenham demonstrado diferenças estatisticamente significativas entre os estilos de apego, comparando homens e mulheres adultos, alguns estudos^{32,33} apresentam resultados conflitantes. Essas diferenças de estilos de apego entre os gêneros também não foram evidenciadas quando se buscou examinar o papel moderador do processamento emocional na relação entre os estilos de apego e a gravidade dos sintomas somáticos experimentados pelos indivíduos, mesmo demonstrando que a gravidade dos sintomas somáticos tenha sido significativamente maior nas mulheres.³³ Esses resultados, além de não se colocarem em consonância com nossos achados, direcionam para uma peculiaridade da nossa amostra e ampliam a perspectiva de que a formação dos estilos de apego não, necessariamente, segue um padrão independentemente do sexo.

No que se refere aos efeitos da idade nos níveis de ocitocina, a literatura ainda se mantém limitada. Nossos resultados demonstraram que a ocitocina está significativamente associada com a formação de estilo de apego seguro, corroborando com um extenso e robusto campo de investigação que coloca esse neuropeptídeo como base neurofisiológica da formação de vínculos de apego e comportamento social.^{34,35}

Estudos recentes³⁶⁻³⁸, sugerem associação entre desregulação do sistema ocitocinérgico, com níveis plasmáticos de ocitocina reduzidos, e transtornos do comportamento social, distúrbios dos vínculos de apego e das relações sociais.³⁶ Na relação da idade mãe-bebê já é possível identificar essa relação da ocitocina com vínculo de apego, onde níveis mais elevados desse neuropeptídeo se mostram associados a maior cuidado materno e apego afetivo mais seguro.³⁷ No que se refere ao apego em adultos, a ocitocina modula uma ligação mais positiva e mecanismos proximais no apego romântico.³⁸

Outro mecanismo desencadeado pela ação do sistema ocitocinérgico e que direciona para a formação de vínculo de apego seguro, é a atenuação do processamento do medo e a melhora da sensação de recompensa.³⁹ Nosso estudo se coloca em consonância com essa gama de resultados, acima descritos, evidenciando associação positiva entre níveis de ocitocina e estilos de apego seguro, independente do sexo. Porém, não foi encontrada

correlação, estatisticamente significativa, entre concentração de ocitocina e demais estilos de apego, sugerindo outros fatores como influentes.

Sobre a ocitocina, um fator de confusão poderia ser pensado em virtude da provável relação entre ocitocina periférica e ocitocina central, a qual ainda não se apresenta totalmente esclarecida. O crescente corpo de evidências acerca dessa questão demonstra, por um lado, que em ambos os níveis as concentrações de ocitocina parecem coordenadas⁴⁰ mas, por outro lado, existem investigações que divergem dessa perspectiva.

CONCLUSÃO

Com base nos nossos achados, foi possível demonstrar a participação da ocitocina na formação de vínculo de apego seguro, ampliando as bases da literatura científica acerca da função desse neuropeptídeo no funcionamento social do idoso. Nosso estudo permitiu, também, compreender as diferenças entre sexo e estilos de apego, sugerindo que o gênero pode se apresentar como aspecto influenciador da formação de vínculo, o que se contrapõe ao modelo clássico da teoria do apego e amplia a discussão acerca da neutralidade.

LIMITAÇÕES

Dentro das limitações que esse estudo apresenta, e talvez o mais expressivo, está o modelo do estudo. Utilizamos um desenho transversal o qual limita a análise a indicadores extraídos em um único momento, possibilitando análise de correlações, mas limitando a compreensão causal. Outro fator limitante diz respeito a falta de conhecimento acerca do histórico vivencial e estilo de vida, aspectos que podem influenciar na atividade da ocitocina e ocultar fatores mediadores. Além disso, há de se considerar que, para este estudo, foram utilizadas amostras de ocitocina no soro, o que pode não representar de maneira fidedigna os impactos centrais.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores assumem que o conteúdo desse estudo não apresenta conflito de interesse.

RECONHECIMENTO

Os autores agradecem aos profissionais da Estratégia de Saúde da Família do município de Porto Alegre/RS.

FONTE DE FINANCIAMENTO

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

REFERÊNCIAS

1. Jurek B, Neumann ID. The Oxytocin Receptor: From Intracellular Signaling to Behavior. *Physiol Rev.* 2018;1;98(3):1805-1908.
2. Arrowsmith S, Wray S. Oxytocin: its mechanism of action and receptor signalling in the myomeyrium. *J. Neuroend.* 2014;26(6):356-369.
3. Steinbach X, Maasen S. Oxytocin: From a Hormone for Birth to a Social Hormone: The Hormonal Governance of Sociability aka Society. *NMT.* 2018;26(1):1-30.
4. Ebert A, Brüne M. Oxytocin and social cognition. *Curr Top Behav Neurosci.* 2018;35:375-88.
5. Love MT. Oxytocin, motivation and the role of dopamine. *Pharmacol Biochem.Behav.* 2014;119:49-60.
6. Kendrick KM, Guastella AJ, Becker B. Overview of humam oxytocin research. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2018;35:321-348.
7. Zhong S, Monakhov M, Mok HP, Tong T, San Lai P, Chew SH, et al. U-shaped relation between plasma oxytocin levels and behavior in the trust game. *PLoS One.* 2012;7: e51095.
8. Palgi S, Klein E, Shamay-Tsoory S. The role of oxytocin in empathy in PTSD. *Psychol Trauma.* 2017;9(1):70-75.
9. Weisman O, Zagoory-Sharon O, Feldman R. Oxytocin administration to parent enhances infant physiological and behavioral readiness for social engagement. *Biol Psychiatry.* 2012;72: 982–989.

10. Feldman R. Oxytocin and social affiliation in humans. *Horm Behav.* 2012;61(3):380-91.
11. Kanat M, Heinrichs M, Schwarzwald R, Domes G. Oxytocin attenuates neural reactivity to masked threat cues from the eyes. *Neuropsychopharmacology.* 2015;40: 287–295.
12. Poisbeau P, Grinevich V, Charlet A. Oxytocin signaling in pain: cellular, circuit, system, and behavioral levels. *Curr Top Behav Neurosci.* 2018;35:193-211.
13. Zhang, X, Deng, M, Ran, G, Tang, Q, Xu, W, Ma, Y, et al. Brain correlates of adult attachment style: a voxel-based morphometry study. *Brain Research.* 2018;1699:34–43.
14. Boccia ML, Petrusz P, Suzuki K, Marson L, Pedersen CA. Immunohistochemical Localization of Oxytocin Receptors in Human Brain. *Neuroscience.* 2013;3(253):155-164.
15. Johnson ZV, Young LJ. Neurobiological mechanisms of social attachment and pair bonding. *Curr Opin Behav Sci.* 2015;3:38–44.
16. Gregory R, Cheng H, Rupp HA, Sengelaub DR, Heiman JR. Oxytocin increases VTA activation to infant and sexual stimuli in nulliparous and postpartum women. *Horm Behav.* 2015;69:82–8.
17. Hu J, Qi S, Becker B, Luo L, Gao S, Gong Q, et al. Oxytocin selectively facilitates learning with social feedback and increases activity and functional connectivity in emotional memory and reward processing regions. *Hum. Brain Mapp.* 2015;36:2132-2146.
18. Matsushita H. Oxytocin and Stress: Neural mechanisms, stress-related disorders, and therapeutic approaches. *Neuroscience.* 2019;417:1-10.
19. Toepfer P, Heim C, Entringer S, Binder E, Wadhwa P, Buss C. Oxytocin pathways in the intergenerational transmission of maternal early life stress. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2017;73:293-308.
20. Smearman EL, Almli LM, Conneely KN, Brody GH, Sales JM, Bradley B, et al. Oxytocin receptor genetic and epigenetic variation: Association with child abuse and adult psychiatric symptoms. *Child. Dev.* 2016;87(1):122-134.
21. Walsh E, Blake Y, Donati A, Stoop R, Gunten A. Early Secure Attachment as a Protective Factor Against Later Cognitive Decline and Dementia. *Front. Aging. Neurosci.* 2019;(11):161.

22. Homan KJ. Secure Attachment and Eudaimonic Well-Being in Late Adulthood: The Mediating Role of Self-Compassion. *Aging Ment Health*. 2016;22(3):363-370.
23. Oon-Aron A. Suicidality in the elderly: role of adult attachment. 2019;(44): 8-12.
24. Laird KT, Krause B, Funes C, Lavretsky H. Psychobiological factors of resilience and depression in late life. *Transl psychiatry*. 2019;(9):88.
25. Assis EM, Loureiro FS, Menta C, Nogueira EL, Filho IGS, von Gunten A, Neto AC. Translation and Brazilian adaptation of the Relationship Scales Questionnaire (RSQ). *Trends Psychiatry Psychother*. 2019;41(1):69-77.
26. Martin P, et al. Defining Successful Aging: A Tangible or Elusive Concept?. *Gerontologist*. 55(1) 14-25, 2017.
27. Walsh E, Blake Y, Donati A, Stoop R, Gunten A. Early Secure Attachment as a Protective Factor Against Later Cognitive Decline and Dementia. *Front. Aging. Neurosci*. (11) 161, 2019.
28. Del Giudice M. Sex differences in attachment styles. *Curren Opinion in Psychology*. 2019;25:1-5.
29. Del Giudice M. Sex differences in romantic attachment: a meta-analysis. *Personality & social Psychology Bulletin*. 2011;37(2):193-214.
30. Hoover RC, Jackson JB. Insecure Attachment, Emotion Dysregulation and Psychological Aggression in Couples. *Journal of Interpersonal Violence*. 2019;1-29.
31. Arpaci I, Baloglu M, Kozan HIO, Kesici S. Individual differences in the Relationship Between and nomophobia Among College Students: The Mediating Role of Mindfulness. *Journal of Medical Internet Research*. 2017;19(12):e404.
32. Perez-Aranha GI, Peralta-López V, Estrada-Carmona S, Reyes LG, Tuz-Sierra MA. Attachment and Adulthoodin a Sample of Southeastern Mexico. *Behavioral Sciences (basel, Switzeland)*. 2019;9(12):134.
33. Falahatdoost M, dolatsshahi B, Pourshahbaz A, Deghani D, Yalguzaghaji MN, Mohammadi Z. Modeling the relationship between attachment styles and somatic symptoms

with the mediating role of emotional processing. *Jornal of education and health promotion*. 2020;30(9):157.

34. Feldman R. The neurobiology of human attachment. *Trends in Cognitive Sciences*. 2017;(21):80-99.

35. MacDonald K, Mac Donald TM. The peptide that binds: a systematic review of oxytocin and its prosocial effects in humans. *Harv. Rev. Psychiatry*. 2010;18:1-21.

36. Kroll-Desrosiers AR, Sobrinho BC, Babb JA, Guilarte-Walker Y, Moore Simas TA, Deligiannidis KM. Association of peripartum synthetic oxytocin administration and depressive and anxiety disorders within the first postpartum year. *Depress Anxiety*. 2017;34(2):137-46.

37. Swain JE, Kim P, Spiccer J, Ho SS, Dayton CJ, Elmadih A, et al. Approaching the biology of human parental attachment: brain imaging, oxytocin and coordinated assessments of mothers and fathers. *Brain Res*. 2014;1580:78-101.

38. Sara BA, Laura EK, Karen G. Oxytocin and social bonds: the role of oxytocin in perceptions of romantic partners bonding behavior. *Psychol Sci*. 2017;28(12):1763-1772.

39. Maroun M, Wagner S. Oxytocin and Memory of Emotional Stimulus Some Dance to Remember, Some Dance to Forget. *Biol Psychiatry*. 2016;79(3):203-12.

40. Carson DS, Berquist SW, Trujillo TH, Garner JP, Hannah SL, Hyde, SA, et al. Cerebrospinal fluid and plasma oxytocin concentrations are positively correlated and negatively predict anxiety in children. *Molecular Psychiatry*. 2014;20:1085–1090.

REVIEW ARTICLE



Crosstalk between Gut Microbiota and Central Nervous System: A Focus on Alzheimer's Disease



Vilma M. Junges¹, Vera E. Closs², Guilherme M. Nogueira³ and Maria G.V. Gottlieb^{3,*}

¹Integrated Obesity Treatment Center, Porto Alegre/RS, Brazil; ²Study Group on Cardiometabolic Risk, Aging and Nutrition, Institute of Geriatrics and Gerontology, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (IGG-PUCRS), Porto Alegre/RS, Brazil; ³Biomedical Gerontology Program of the School of Medicine, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (IGG-PUCRS), Porto Alegre/RS, Brazil

ARTICLE HISTORY

Received: February 09, 2018
Revised: August 07, 2018
Accepted: August 31, 2018

DOI:
10.2174/1567205015666180904153908

Abstract: The role of diet and gut microbiota in the pathophysiology of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's, has recently come under intense investigation. Studies suggest that human gut microbiota may contribute to the modulation of several neurochemical and neurometabolic pathways, through complex systems that interact and interconnect with the central nervous system. The brain and intestine form a bidirectional communication axis, or *vice versa*, they form an axis through bi-directional communication between endocrine and complex immune systems, involving neurotransmitters and hormones. Above all, studies suggest that dysbiotic and poorly diversified microbiota may interfere with the synthesis and secretion of neurotrophic factors, such as brain-derived neurotrophic factor, gamma-aminobutyric acid and N-methyl D-Aspartate receptors, widely associated with cognitive decline and dementia. In this context, the present article provides a review of the literature on the role of the gut-brain axis in Alzheimer's disease.

Keywords: Brain, central nervous system, gut, microbiota, gut microbiota, Alzheimer's disease.

1. INTRODUCTION

Ecosystems are colonized by a wide diversity of microorganisms: bacteria, viruses, protozoa, and fungi, among others. Mammals, including humans, have been colonized over time by microorganisms (mainly bacteria). The co-adaptation between the host and microorganisms has provided mutual benefits; the host has benefited from protection against toxic compounds and pathogens, and from better and more effective use of food energy [1-3]. According to Gillings *et al.*, many evolutionary and ecological events over the last five million years have led to profound changes in the human microbiota, such as the discovery and use of fire, and agricultural and animal production [4].

Profound changes in human lifestyle and diet occurred with the beginning of the Agricultural Revolution [5], approximately 10,000 years ago [6, 7]. From this period onwards, food resources became more constant and abundant. The concentration of large populations within limited areas also created a selective pressure environment that favored pathogens specialized in colonizing human hosts, which probably produced the first wave of emerging human diseases [5, 8-10].

Nonetheless, the event having the most drastic effect on human microbiota was the industrial revolution, with its antibacterial agents, biocides, pesticides and disinfectants, which negatively impacted on the ecology and diversity of the bacterial species of our ancestral microbiota [4, 11].

It is therefore hypothesized that bacteria specialized in human niches, including our commensal intestinal microbiota, underwent intense transformation during the lifestyle, epidemiological, social, cultural and demographic changes that occurred in the Neolithic period [5, 8, 12, 13].

The human body can be considered a complex and diverse ecosystem, given the enormous variety of microorganisms that live within. It is inhabited by 100 trillion microbial cells (10 times the number of body cells) and hosts more than 1000 different species, with a genomic composition 150 times larger than its own genome, and the combination of which assists in modulating gene and metabolic regulation [5, 14-18].

The interactions established with these microorganisms in the small intestine of a host, for example, can be harmonic or inharmonic ecological relations (symbiosis, commensalism and parasitism). However, harmonious ecological relations are closely related to the ability of the microorganisms to metabolize compounds that would otherwise not have been metabolized had they not been present. These interactions depend on the type of food consumed by the host,

*Address correspondence to this author at the Biomedical Gerontology Program of the School of Medicine, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (IGG-PUCRS) Av. Ipiranga, 6681-703, CEP: 90619-900, Porto Alegre/RS, Brazil; Tel: +55-51-33368153; Fax: +55-51-33203862; E-mail: maria.gottlieb@pucrs.br



Saúde e Pesquisa, Maringá (PR)
DOI: 10.17765/2176-9206.2019v12n3p619-628

ASSOCIAÇÃO ENTRE MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA E DECLÍNIO COGNITIVO NO IDOSO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Francisco Pascoal Junior

Médico Psiquiatra, mestre e doutorando em Gerontologia Biomédica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Brasil.

Guilherme Marcos Nogueira

Educador físico, mestre e doutorando em Gerontologia Biomédica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Brasil.

Bruno Luiz Guidolin

Médico psiquiatra, mestre em Gerontologia Biomédica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Brasil.

Alfredo Cataldo Neto

Médico psiquiatra, mestre doutor em Clínica Médica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Docente Titular da Escola de Medicina da PUCRS e Coordenador do Grupo de Pesquisa Envelhecimento e Saúde Mental (GPESM) da PUCRS, Brasil.

RESUMO: A violência contra a criança representa um importante problema de saúde pública, assim como o declínio cognitivo. A ligação entre essas variáveis vem sendo analisada cada vez mais, porque o estresse experimentado nos primeiros anos de vida pode estar relacionado a mudanças estruturais, funcionais e epigenéticas nas regiões cerebrais envolvidas na cognição. O objetivo deste estudo foi analisar essa associação, por meio de uma revisão integrativa da literatura, pelo meio da pesquisa bibliográfica das seguintes bases de dados: SciELO, LILACS, PUBMED e PsycINFO. O período de seleção dos artigos compreendeu os últimos cinco anos. No total, foram 33 artigos, dos quais dez eram artigos originais que focaram na relação entre maus-tratos na infância e declínio cognitivo em idosos. A presença de maus-tratos na infância possui associação com o declínio da função cognitiva no idoso, agravando-o sobremaneira e inclusive podendo colocar os indivíduos em risco de declínio cognitivo acentuado. Uma das limitações deste estudo foi a percepção de que a temática ainda carece de mais e melhores estudos que abordem esta relação na prática, por meio de estudos longitudinais.

PALAVRAS-CHAVE: Declínio cognitivo; Idosos; Maus-tratos na infância.

ASSOCIATION BETWEEN MALTREATMENT IN CHILDHOOD AND COGNITIVE DECLINE IN THE ELDERLY: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: Violence against children and cognitive decline are highly relevant issues for health. The bond between the variables is increasingly being analyzed, since stress early in life may be related to structural, functional and epigenetic changes in brain regions involving cognition. Current study analyzes such association through an integrative review of the literature and by bibliographical research retrieved from SciELO, LILACS, PUBMED and PsycINFO during the last five years. Thirty-three original scientific articles were analyzed, with ten related to maltreatment in childhood and cognitive decline in the elderly. Maltreatment in childhood is associated with possible high cognitive decline in old age. A limit in current study was the perception that the theme required more investigation within longitudinal studies.

KEY WORDS: Cognitive decline; Elderly; Child Maltreatment.

INTRODUÇÃO

A violência contra a criança atualmente representa um importante problema de saúde pública, trazendo fortes impactos psicossociais, podendo ser considerada como uso da força física ou do poder, real ou em ameaça, contra si próprio, contra outra pessoa,

Autor correspondente:
Francisco Pascoal Jr
pascoaljunior@uol.com.br

Instituto de
Geriatría e Gerontologia

PAJAR

Pan American Journal of Aging Research

PAJAR, Porto Alegre, v. 8, p. 1-8, jan.-dez. 2020

ISSN-L: 2357-9641

<http://dx.doi.org/10.15448/2357-9641.2020.1.38639>

ARTIGO ORIGINAL

Perfil cognitivo e clínico psiquiátrico de idosos atendidos em um ambulatório especializado

Cognitive and clinical psychiatric profile of elderly served in a specialized ambulatory

Perfil clínico cognitivo y psiquiátrico de personas mayores servidas en un ambulatorio especializado

Bruno Lodi¹

orcid.org/0000-0003-3878-6750

bruno_lodi@hotmail.com

Paula Engroff¹

orcid.org/0000-0002-3639-545X

paula_puc@yahoo.com.br

Francisco Pascoal

Júnior¹

orcid.org/0000-0001-5827-7270

pascoaljunior@uol.com.br

Guilherme Marcos

Nogueira¹

orcid.org/0000-0002-0527-6175

guilhermeneurociencia@gmail.com

Vanessa Sgnaolin¹

orcid.org/0000-0002-9914-7146

vanessa.sgnaolin@puccrs.br

Alfredo Cataldo Neto¹

orcid.org/0000-0002-8082-1866

cataldo@puccrs.br

Received on: Dec. 11th, 2019

Approved on: May. 6th, 2020.

Published on: Sep. 17, 2020.



Artigo está licenciado sob forma de uma licença
Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Resumo

Objetivo: descrever o perfil cognitivo e clínico psiquiátrico de idosos provenientes da atenção primária e atendidos em um ambulatório especializado de um hospital universitário.

Métodos: estudo transversal, descritivo e analítico, coletado de forma prospectiva em uma amostra da população idosa (60 anos ou mais) cadastrada na Estratégia Saúde da Família do município de Porto Alegre e atendidos em um ambulatório especializado de um hospital universitário, no período de julho de 2015 a julho de 2016. As variáveis analisadas foram sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade), clínicas (diagnóstico psiquiátrico) e avaliação cognitiva (Exame Cognitivo Addenbrooke - versão revisada, ACE-R). O protocolo de pesquisa foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados: foram avaliados 256 indivíduos com média de idade de 70,8±7,1 anos, na maioria mulheres (77,7%) e com 4 a 7 anos de estudo (32,2%). Desses, 54,3% apresentavam alguma alteração cognitiva e 43,4% eram classificados como tendo demência, através da avaliação do ACE-R.

Conclusões: o perfil cognitivo e clínico psiquiátrico dos participantes do estudo demonstrou que, no grupo normal, os idosos eram mais jovens e com maior escolaridade e, no grupo demência, os indivíduos eram mais velhos, com menor escolaridade e com diagnóstico de depressão.

Palavras-chave: demência, depressão, idoso, testes de estado mental e demência.

Abstract

Aims: to describe the cognitive and psychiatric clinical profile of older adults from primary care who are seen at a specialized outpatient clinic of a university hospital.

Methods: this was a cross-sectional, descriptive and analytical study, prospectively collected from a sample of the elderly population (60 years or older) enrolled in the Family Health Strategy of the city of Porto Alegre and treated at a specialized outpatient clinic of a university hospital during the study period, July 2015 to July 2016. The variables analyzed were sociodemographic (gender, age, education), clinical (psychiatric diagnosis) and cognitive assessment (Addenbrooke Cognitive Examination - revised version, ACE-R). The research protocol was approved by the Research Ethics Committees and all participants signed the Informed Consent Form.

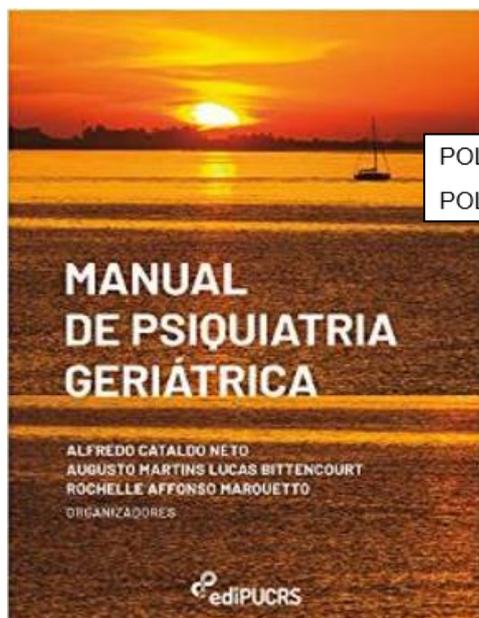
Results: 256 individuals with a mean age of 70.8 ± 7.1 years were evaluated, mostly women (77.7%) and with 4 to 7 years of study (32.2%). Of these 54.3% had some cognitive impairment and 43.4% were classified as having dementia through the ACE-R assessment.

Conclusions: the cognitive and clinical psychiatric profile of the study participants showed that in the normal group, the elderly were younger and more educated and in the dementia group the individuals were older, less educated and diagnosed with depression.

Keywords: dementia, depression, aged, mental status and dementia tests.

¹ Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brasil.

APÊNDICE 3 – PARTICIPAÇÃO EM PUBLICAÇÃO DE LIVRO



POLIFARMÁCIA: CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS AO ENVELHECIMENTO
POLYPHARMACY: FEATURES ASSOCIATED WITH THE AGING

Vanessa Sgnaolin. Doutorado em Gerontologia Biomédica (PUCRS). Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, PUCRS. E-mail: vanessasgnaolin@yahoo.com.br

Guilherme Nogueira. Doutorando em Gerontologia Biomédica (PUCRS). Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, PUCRS. E-mail: guilhermeneurociencia@gmail.com

Paula Engroff. Doutorado em Gerontologia Biomédica (PUCRS). Instituto de Geriatria e Gerontologia, PUCRS. E-mail: paula.engroff@puhrs.br

APÊNDICE 4 – ARTIGO SUBMETIDO E PRONTO PARA SUBMISSÃO

KAIRÓS GERONTOLOGIA
ISSN (print) 1516-2567
ISSN (electronic) 2176-931X

CAPA SOBRE PÁGINA DO USUÁRIO PESQUISA ATUAL ANTERIORES NOTÍCIAS PROGRAMA DE ESTUDOS PÓS-GRADUADOS EM GERONTOLOGIA NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS PORTAL DO ENVELHECIMENTO

Capa > Usuário > Autor > Submissões > **Nova submissão**

Passo 5. Confirmação da submissão

1. INÍCIO 2. TRANSFERÊNCIA DO MANUSCRITO 3. INCLUSÃO DE METADADOS 4. TRANSFERÊNCIA DE DOCUMENTOS SUPLEMENTARES 5. CONFIRMAÇÃO

Após concluídos e verificados os passos anteriores, clique em "Concluir submissão" para enviar seu trabalho para a revista Revista Kairós : Gerontologia. Um e-mail de confirmação será enviado. Acompanhe a situação da submissão, dentro do processo editorial da revista, acessando o sistema com o papel de autor. Agradecemos seu interesse em contribuir com seu trabalho para a revista Revista Kairós : Gerontologia.

Resumo de documentos

ID	NOME ORIGINAL DO DOCUMENTO	TIPO	TAMANHO DO DOCUMENTO	DATA DE TRANSFERÊNCIA
160564	OCITOCINA NA MODULAÇÃO DO ESTRESSE, ANSIEDADE E DEPRESSÃO 2021V.DOCX	Arquivo submetido	75KB	04-09

Kairós está indexada em:
Bases de dados e Repositórios de periódicos com texto completo:

KAIRÓS GERONTOLOGIA
ISSN (print) 1516-2567
ISSN (electronic) 2176-931X

CAPA SOBRE PÁGINA DO USUÁRIO PESQUISA ATUAL ANTERIORES NOTÍCIAS PROGRAMA DE ESTUDOS PÓS-GRADUADOS EM GERONTOLOGIA NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS PORTAL DO ENVELHECIMENTO

Capa > Usuário > Autor > Submissões > **Submissões ativas**

Submissões ativas

Submissão concluída. Agradecemos seu interesse em contribuir com seu trabalho para a revista Revista Kairós : Gerontologia.

- [Submissões ativas](#)

Kairós está indexada em:
Bases de dados e Repositórios de periódicos com texto completo:

CLASE DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS LILACS latindex .periodicos. ACAAP | Associação Científica de Acesso Aberto de Portugal ibict oasisbr Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia Google Scholar

Open Journal Solutions
Soluções para o seu periódico online

OPEN JOURNAL SYSTEMS
[Ajuda do sistema](#)

Hirtov.com
Vis. today 66
Visits 535 810
Online 3

USUÁRIO
Logado como: **gnogueira**
• [Meus periódicos](#)
• [Perfil](#)
• [Sair do sistema](#)

IDIOMA
Selecione o idioma
Português (Brasil)

CONTEÚDO DA REVISTA

O papel da Ocitocina na modulação do estresse, ansiedade e depressão: uma revisão integrativa

The role of oxytocin in the modulation of stress, anxiety and depression: an integrative review

Guilherme Nogueira

Paula Engroff

Francisco Pascoal Jr

Alfredo Cataldo Neto

Autor de correspondência:

Guilherme Nogueira

Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica - Escola de Medicina

Avenida Ipiranga, 6681, prédio 81, sala 703.

Jardim Botânico

CEP: 90.610-000 Porto Alegre / RS

E-mail: guilhermeneurociencia@gmail.com

Telefone: (51) 991352038

Resumo

A ocitocina vem ganhando ainda mais espaço na pesquisa, inclusive na população idosa, em função das diferentes ações centrais. Este estudo traz uma revisão acerca do impacto da ocitocina no estresse, na ansiedade e na depressão. As buscas foram realizadas nas bases PubMed, SciElo e Lilacs, considerando artigos publicados entre 2009 e 2020. Os resultados demonstram potencial participação da ocitocina na modulação do estresse e ansiedade, mas no que se refere a depressão, os estudos ainda são escassos e inconclusivos.

Descritores: Ocitocina; Depressão; Ansiedade.

Abstract

Oxytocin has been gaining even more space in research, including in the elderly population, due to the different central actions. This study provides a review of the impact of oxytocin on stress, anxiety and depression. The searches were carried out on the bases PubMed, SciElo and Lilacs, considering articles published between 2009 and 2020. The results demonstrate the potential participation of oxytocin in the modulation of stress and anxiety, but with regard to depression, studies are still scarce and inconclusive.

Descriptors: Oxytocin; Depression; Anxiety.

Introdução

A ocitocina é um neuro-hormônio, produzido pela região supraótica e paraventricular do hipotálamo. Liberada pela hipófise posterior, apresenta ações periféricas bem esclarecidas e vários benefícios centrais, que merecem atenção para a saúde mental do indivíduo (Jurek &

Neumann, 2018). Em virtude da gama de funções desempenhadas, tem sido estudada como uma importante molécula terapêutica para diversas alterações mentais, incluindo transtornos relacionados ao estresse (Matsushita et al, 2019). Nível de liberação, disposição e concentrações de receptores ocitocinérgicos, estão entre os principais fatores que envolvem os diferentes e complexos mecanismos de ação (Grinevich et al, 2016).

Abundância de receptores de ocitocina (*OXTR*) podem ser encontrados em importantes regiões do sistema límbico e tronco cerebral, responsáveis pelo processamento emocional, comportamento adaptativo e recompensa, além de regiões como o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), hipocampo e córtex pré-frontal, com impactos na plasticidade neural e na resposta comportamental (Poisbeau & Charlet, 2018).

Níveis de ocitocina extraídos de plasma, soro, urina e saliva, têm sido utilizados como suposto biomarcador da desregulação neuroendócrina que abarca diferentes transtornos mentais, mas ainda apresentam diferentes resultados (Rutigliano *et al*, 2016). A desregulação do sistema ocitocinérgico tem sido associada a muitos transtornos disruptivos do comportamento social, que comprometem a saúde mental (Cochran *et al*, 2013) e algumas evidências a colocam com fator de risco para depressão e ansiedade (MacDonald, 2012), estando este neuropeptídeo na mira para tratamento de vários transtornos neuropsiquiátricos (Shamay-Tsoory & Young, 2016; Gordon *et al*, 2011; Gainer, 2012).

A ocitocina desempenha, também, importante papel na formação de laços afetivos e concentrações mais baixas de ocitocina podem ser evidenciadas em mulheres deprimidas, comparadas com grupo saudável de ambos os sexos (Yuen *et al*, 2014). O vínculo social em humanos tem um papel importante como adjuvante na saúde mental e está associado a conectividade e a interação entre os sistemas de recompensa, com forte participação da ocitocina, envolvendo uma rede mais ampla da amígdala medial com o córtex pré-frontal medial, o núcleo accumbens, o hipotálamo, o giro cingulado anterior e o córtex cingulado posterior (Swain *et al*, 2014).

O mecanismo pelo qual, a ocitocina impacta na modulação dos sistemas de recompensa, adicionando qualidade à saúde mental deriva, em grande parte, do aumento da atividade do sistema dopaminérgico, com o qual a ocitocina apresenta grande interação e afinidade (Atzil & Feldman, 2011). A área tegmental ventral (*VTA*) a qual, direciona projeções axonais para áreas mesolímbica, sofre forte influência do sistema ocitocinérgico (Gregory *et al*, 2015). A ação benéfica na saúde mental tem sido atribuída também a

modulação do eixo HPA, evidenciando impacto na atenuação dos disparos de reatividade do estresse biológico, principalmente em indivíduos com vulnerabilidade psicológica e baixo potencial adaptativo (Flanagan *et al*, 2015).

Muitas questões que envolvem a ação da ocitocina em humanos ainda se mantêm embrionárias e demandam desenhos metodológicos mais robustos, além de maior detalhamento acerca dos mecanismos de interação agente/alvo, considerando níveis de liberação e ocupação de receptores em áreas específicas (Insel, 2016).

Considerando o exposto acima, este artigo tem como objetivo apresentar uma síntese de conhecimento, por meio de revisão integrativa, acerca do papel da ocitocina nos distúrbios de estresse, ansiedade e depressão, disponibilizando resultados de estudos pré-clínicos e clínicos que permitam pensar a ocitocina com foco terapêutico.

Método

Para este estudo, foi utilizado o método de revisão integrativa, a qual permite uma construção de análise ampla do conteúdo científico, uma discussão mais robusta acerca dos métodos e resultados, além de uma reflexão sobre estudos futuros (Mendes, Silveira e Galvão, 2008), tendo como norteadora a seguinte questão de pesquisa: qual o papel da ocitocina na modulação do estresse, ansiedade e depressão?

Estratégia de busca

Para a elaboração desta revisão, foi realizada uma busca nas bases de dados Pubmed, SciElo e Lilacs, no período de março a maio de 2020, com o intuito de identificar estudos sobre o tema central desta revisão.

Foram incluídos artigos em português e inglês, das bases citadas acima, considerando artigos originais pré-clínicos e clínicos, além de artigos de revisão, disponíveis na íntegra e publicados no período entre 2009 a 2020. Os artigos foram selecionados pela utilização dos seguintes descritores: (*Oxytocin or Ocitocina*) AND (*Depressão or Depression or "Depressive Disorder"*); (*Oxytocin or Ocitocina*) AND (*Ansiedade or Anxiety or "Anxiety Disorders"*); (*Oxytocin or Ocitocina*) AND ("*Saúde Mental*" or "*Mental Health*"). Para evitar o excesso de artigos, as palavras-chave foram restringidas aos campos de busca "Title" (Título), "Abstract" (Resumo) e "Keywords" (Palavras-chave), devendo estar presente em pelo menos um dos campos de busca especificados. Foram utilizados filtros adicionais de "Texto completo", "Espécies humanos e animais" e "Estudo clínico".

Critérios de elegibilidade

Após a busca nas bases de dados, os artigos foram analisados por dois pesquisadores (independentemente), sendo selecionados os estudos potencialmente relevantes com base nos títulos e resumos.

A avaliação de qualidade dos artigos selecionados foi feita com base nos indexadores, bem como pela consistência descritiva dos métodos. Foram excluídos artigos que não apresentavam satisfatório detalhamento do método, conteúdo não relevante para o estudo, similaridade de conteúdo e artigos com delineamento metodológico que não apresentavam congruência com o objetivo desta revisão. Na última fase do processo de elaboração deste estudo, foram excluídos 23 artigos pelo critério de relevância e ano de publicação.

Resultados da Seleção

O procedimento de busca, em todas as plataformas, possibilitou o encontro de 1.655 artigos, sendo selecionados 56 para a composição deste estudo, respeitando critérios de especificidade, ano de publicação e relevância dos conteúdos. Maior detalhamento acerca do processo de busca e seleção é apresentado na figura 1.

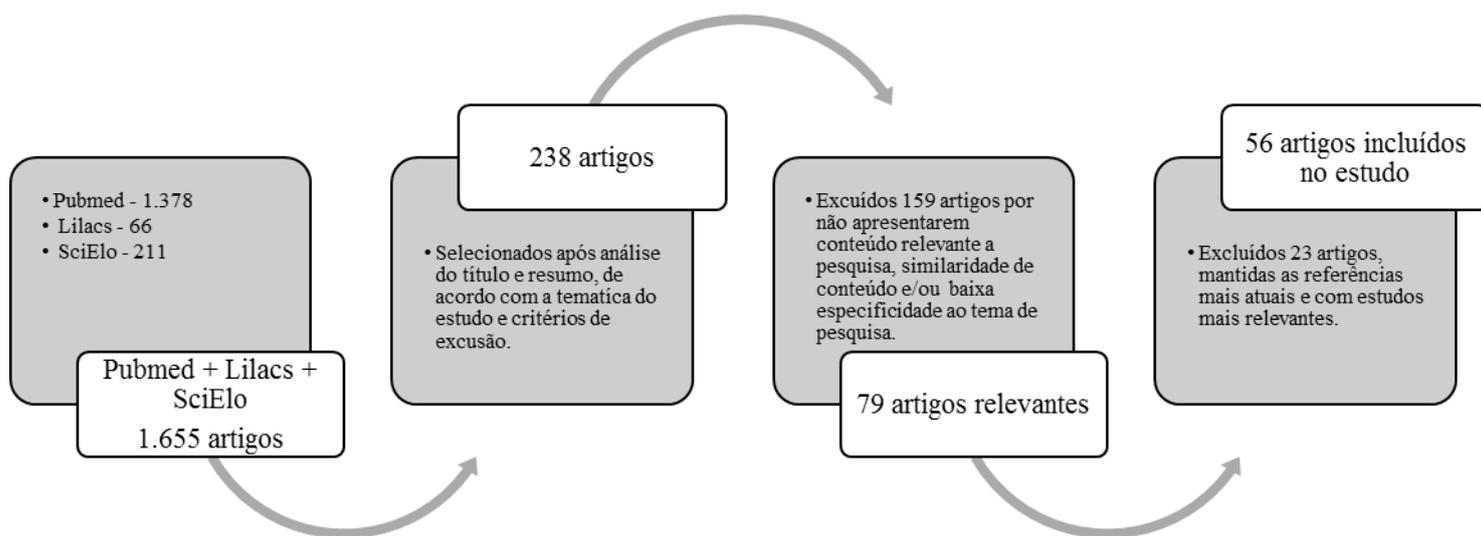


Figura 1. Detalhamento do processo de busca e inclusão dos artigos.

Conteúdo da Revisão

Ocitocina, Estresse e Ansiedade

Considerado um dos transtornos mais comuns, o transtorno de ansiedade compõe uma classe complexa que apresenta estimativa de ocorrência próxima de 30% ao longo da vida (Ravindran & Stein, 2010). Se apresenta de forma altamente comórbida com outros transtornos afetivos como o transtorno do humor depressivo, desencadeando importantes prejuízos¹⁸. A descoberta do efeito ansiolítico, antiestresse e modulador do comportamento social em modelo animal em meados de 1990, acoplado a descobertas de efeitos em humanos pelo uso de ocitocina intranasal, despertou maior atenção acerca da função deste neuropeptídeo no sistema nervoso central e nos aspectos psicológicos (Macdonald & Feifel, 2014).

A ação da ocitocina na ansiedade denota de uma rede de relações interdependentes que envolve taxa de liberação, densidade de receptores, interação com outros sistemas neuroquímicos, áreas específicas do cérebro, influência genética e epigenética (Macdonald & Feifel, 2014). As raízes mais antigas acerca da associação da ocitocina com desfecho ansiolítico, apoiam-se em resultados pré-clínicos e clínicos que demonstram impacto desse neuropeptídeo na modificação dos sistemas de defesa e segurança, aumento da atividade no sistema de recompensa, atenuação da atividade amigdalóide e ajustamento de resposta do eixo HPA (Dölen *et al*, 2013; Neumann & Slattery, 2016).

A administração exógena, por via intranasal, tem demonstrado significativos efeitos ansiolíticos em humanos, pela supressão da resposta ao stress em indivíduos saudáveis e pacientes com transtorno de ansiedade (Oliveira *et al*, 2012). Em estudo pré-clínico foi possível identificar diferentes áreas de atuação da ocitocina incluindo o núcleo paraventricular hipotalâmico, amígdala, região pré-límbica (*PL*), córtex pré-frontal medial (*mPFC*) e giro cingulado anterior, demonstrando que a infusão intracerebral de um antagonista específico da ocitocina, resultou no aumento da ansiedade e resposta agressiva (Sabihi *et al*. 2014).

Níveis plasmáticos de ocitocina têm sido associados com ansiedade e psicopatologia limítrofe. Uma revisão de estudos clínicos e com indivíduos saudáveis, fornece evidências de que o aumento dos níveis plasmáticos de ocitocina impacta na redução da hipersensibilidade dos núcleos amigdalóides à ameaça social, na melhora da relação psicossocial e no aumento da sensação de recompensa (Herpertz & Bertsch, 2015). A administração de ocitocina demonstrou influenciar no aumento da atenção para sinais emocionais positivos (Domes *et al*, 2013) e na redução de respostas neurais relacionadas ao processamento de estímulos

ameaçadores, em estágio perceptivo precoce (Kanat *et al*, 2015). Estudo duplo-cego randomizado, também explorou o efeito da ocitocina exógena na modulação de circuitos envolvidos no stress e ansiedade, evidenciando redução da resposta da amígdala e ínsula anterior em resposta a interações sociais negativas (Chen *et al*, 2016).

Considerando os descompassos interpretativos acerca da ocitocina endógena, no que se refere a medida, bem como ação central e periférica, estudos em modelo animal demonstram liberação conjunta em situações de estresse, com ativação de projeções axonais ocitocinérgicas para o prosencéfalo e amígdala, resultando na redução do comportamento de medo (Knobloch *et al*, 2012). Este mecanismo de resposta ao *estresse* pelo acionamento do sistema ocitocinérgico, mostra um potencial recurso do sistema nervoso central para atenuar o impacto punitivo dos estímulos, apresentando um importante papel ansiolítico (Pierrehumbert *et al*, 2012). Porém, é pertinente salientar que, mesmo esses estudos sendo bem caracterizados em modelo animal, em humanos ainda são limitados.

Estudos farmacológicos em modelo animal têm sugerido efeito ansiolítico da ocitocina, demonstrando que este neuropeptídeo promove ativação Gabaérgica no núcleo paraventricular do hipotálamo com recrutamento de receptores $GABA_a$, quando da resposta ao estresse, inibindo a atividade do eixo HPA (Smith *et al*, 2016). Embora o núcleo paraventricular do hipotálamo (*PVN*) seja o ponto principal de liberação de ocitocina, a ação inibitória dos neurônios que expressam hormônio liberador de adrenocorticotropina (*CRH*) no *PVN* deve ocorrer por mecanismo auxiliar decorrente da sinalização de receptores $GABA_a$ já que, estes receptores estão dispostos nos neurônios que expressam *CRH* no *PVN* (Smith & Wang, 2014; Bülbül *et al*, 2011).

Em humanos, estudos têm demonstrado a relação entre níveis periféricos de ocitocina, bem como, polimorfismos do gene do *OXTR* com transtorno de ansiedade geral. Estudos transversais com homens, mulheres e crianças, utilizando referências de ocitocina plasmática e do líquido cefalorraquidiano, também possibilitou evidenciar associação negativa entre níveis de ocitocina e diferentes características de ansiedade (Carson *et al*, 2015; Weisman *et al*, 2013). Assim, a atividade ocitocinérgica e a relação com transtorno de ansiedade pode ser pensada a partir de diferentes perspectivas das quais, baixa expressão de genes hipotalâmicos de ocitocina, atenuação da extrusão de ocitocina central, redução da expressão e ligação de *OXTR* em regiões específicas do comportamento emocional e social, aparecem como importantes fatores (Neumann & Landgraf, 2012).

Ocitocina e Depressão

A depressão aparece como uma das mais preocupantes patologias incapacitantes no mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), houve um salto significativo da doença entre 1990 a 2013, passando de 416 milhões para 615 milhões de pessoas atingidas (WHO, 2016). Os transtornos depressivos apresentam características de sintomas afetivos como anedonia, depressão do humor e isolamento. Esses sintomas se contrapõem aos relacionados com o efeito da ocitocina que, em geral, podem ser descritos como pró-sociais (De Cagna *et al*, 2019). A ocitocina parece influenciar uma gama mais ampla de processos neurofisiológicos e, análogo ao efeito ansiolítico, pode produzir efeito antidepressivo.

Alterações negativas nos níveis de ocitocina aparecem como um importante marcador na fisiopatologia da depressão (Matsuzaki *et al*, 2012), e mesmo com inconsistência em muitos resultados envolvendo humanos, tem se mostrado como importante fator de risco para distúrbios depressivos (McQuaid *et al*, 2014). Estudo de coorte, que acompanhou mulheres ao longo de seis anos, após darem a luz, demonstra associação entre níveis de ocitocina e depressão, evidenciando menores concentrações de ocitocina periférica em mulheres deprimidas (Pratt *et al*. 2015).

A alça que medeia a resposta ao estresse, por meio da liberação de ocitocina pelo núcleo paraventricular do hipotálamo ao córtex pré-frontal dorsolateral, se apresenta alterada em diferentes transtornos psiquiátricos, incluindo o transtorno depressivo maior (TDM). Tal fato, demonstra uma associação com essa patologia (Thomas & Larkin, 2018) e considerando que distúrbios depressivos estão associados a desregulação do eixo HPA, a ocitocina também demonstra efeito moderador da atividade do cortisol (Cox *et al*, 2015).

Tabela 1. Estudos pré-clínicos, clínicos e revisão que associam ocitocina, estresse, ansiedade e depressão

Autor/Ano	Tipo de Estudo	Amostra	Variáveis investigadas	Principais Resultados
MACDONALD K, FEIFEL D, 2014	Revisão prospectiva	Estudos em humanos, incluindo pesquisa translacional e de neuroimagem, estudos genéticos e ensaios clínicos com OT intranasal.	Ansiedade e apego social	A OT tem efeito em diferentes núdulos e redes neurais associadas com transtorno de ansiedade. Dada a heterogeneidade dos transtornos de ansiedade e a complexidade do papel do sistema ocitocinérgico e sua interação com outros importantes neuroquímicos, a revisão sugere não considerar a OT como absoluto ansiolítico e que, mais estudos clínicos randomizados devem ser realizados, considerando bases genéticas e epigenéticas.

DÓLEN G, DARVISHZADEH A, HUANG KW, MALENKA RC, 2013	Pré-clínico	Camundongos machos de tipo selvagem (WT). Adultos jovens com idade entre 4 a 6 semanas.	Ocitocina e ensaios comportamentais	Esse estudo demonstrou que o sistema de recompensa requer uma ação integrada entre a OT e a 5-HT no NAc, quando injetada substância que produziu a ablação de receptores OXTR no NAc houve redução da recompensa.
NEUMANN ID, SLATTERY DA, 2016	Revisão	Humano e outros mamíferos	Ocitocina, comportamento social, ansiedade e medo.	Traz parâmetros entre estudos pré-clínicos e clínicos, mostrando os efeitos da ocitocina na atenuação do no medo e na redução da ansiedade geral.
OLIVEIRA DC, ZUARDI AW, GRAEFF FG, QUEIROZ RH, CRIPPA JÁ, 2012	Clínico	Homens saudáveis (28)	Ocitocina, marcadores fisiológicos como: pressão arterial e condutância da pele, medidas hormonais (ACTH) e medidas psicológicas como ansiedade.	A administração de ocitocina em homens saudáveis, demonstrou maior efeito ansiolítico antecipatório ao evento estressante, comparado ao grupo placebo. Os resultados sustentam um efeito análogo ao dos Benzodiazepínicos.
SABIHI S, DONG SM, DUROSKO NE, LEUNER B, 2014	Pré-clínico	Ratas (Sprague-Dawley) adultas, com idades entre 9 e 12 semanas e fêmeas grávidas com 14 dias de gestação.	Ocitocina, comportamento de cuidado materno, ansiedade e agressão.	Os resultados demonstram maior ansiedade e agressividade por conta da redução da ocitocina em áreas específicas do comportamento social, desencadeado pela infusão de um antagonista ocitocinérgico.
HERPERTZ SC, BERTSCH K, 2015	Revisão	Indivíduos saudáveis e pacientes com transtorno de personalidade Borderline	Ocitocina, funcionamento social, empatia emocional e cognitiva e transtorno de personalidade Borderline	Revisão de estudos clínicos e com indivíduos saudáveis demonstrando que, o aumento dos níveis plasmáticos de ocitocina promove a redução da hipersensibilidade da amígdala às pistas sociais negativas, na melhora da relação psicossocial e no aumento da sensação de recompensa
DOMES G <i>et al</i> , 2013	Clínico	69 homens saudáveis	Ocitocina e atenção para pistas sociais	O uso de ocitocina em homens saudáveis demonstrou aumentar a atenção para pistas sociais positivas.
KANAT M, HEINRICHS M, SCHWARZWALD R, DOMES G, 2015	Clínico, duplo-cego com placebo	49 homens saudáveis	Ocitocina, neuroimagem e reatividade amigdalóide	Estudo com homens saudáveis demonstrou que o uso de ocitocina exógena reduziu a reatividade da amígdala e correlatos neurais para resposta a sinais de ameaça.
CHEN X <i>et al</i> , 2016	Clínico randomizado, duplo-cego com placebo	153 homens e 151 mulheres	Ocitocina, fMRI, traços de personalidade e resposta emocional	Estudo duplo-cego randomizado com homens e mulheres, demonstrou que o uso de ocitocina exógena atenuou a resposta da amígdala e ínsula anterior em resposta a interação social negativa.
KNOBLOCH HS <i>et al</i> , 2012	Pré-clínico	Ratas Wistar adultas	Genótipo, imunohistoquímica de fluorescência dupla, marcadores eletrofisiológicos, Ocitocina e reatividade ao medo.	Estudo com ratos que demonstra vias de projeção axonal de neurônios ocitocinérgicos, bem como as vias de acesso da ocitocina às diferentes áreas do cérebro. Além disso, o estudo mostra que a liberação da ocitocina endógena ativou neurônios Gabaérgicos do núcleo central da amígdala, os quais inibiram disparos dos neurônios do núcleo medial – principal porta de saída para o tronco cerebral, resultando em atenuação da resposta comportamental de medo.
PIERREHUMBERT B, TORRISI R, ANSERMET F, BORGHINI A, HALFON O, 2016	Clínico	Indivíduos adultos de ambos os sexos, com idades entre 18 e 48	Padrões de resposta ao estresse, estilos de apego e nível de	Os resultados demonstram que indivíduos com apego seguro, apresentaram níveis relativamente

2012		anos.	Ocitocina.	altos de ocitocina e um nível relativamente baixo de stress, com ativação moderada do eixo HPA. Já os indivíduos com apego preocupado, apresentaram níveis relativamente baixos de ocitocina e médio de stress.
SMITH AS <i>et al</i> , 2016	Pré-clínico	Ratazanas fêmeas da pradaria.	Ocitocina, resposta ao estresse	Os resultados demonstram que as ratazanas que tiveram a ocitocina injetada no PVN antes do evento estressante, apresentaram níveis significativamente mais baixos de Corticosterona do que aquelas que não usaram ocitocina e menor nível de comportamento de ansiedade. O tratamento com ocitocina aumentou significativamente a liberação de GABA no PVN. Em resumo, a infusão de ocitocina no PVN inibiu seletivamente a atividade neural de CRH, aumentando as taxas de liberação de GABA, o que impactou na redução da ansiedade.
SMITH AS, WANG Z, 2014	Pré-clínico	Ratazanas fêmeas da pradaria.	Ocitocina, resposta ao estresse	Infusão de ocitocina direto no PVN demonstrou potencial efeito ansiolítico, sugerindo que a atividade ocitocinérgica no PVN pode mediar a resposta ao estresse.
BÜLBÜL M <i>et al</i> , 2011	Pré-clínico	Ratos machos adultos (Sprague-Dawley)	Ocitocina, resposta ao estresse	A administração de ocitocina central atenuou significativamente a expressão de mRNA de CRF, e a liberação de ACTH e Corticosterona induzido por Estresse de Restrição Agudo (ARS).
CARSON S <i>et al</i> , 2015	Clínico	27 pacientes pediátricos e adultos de ambos os sexos, com idades entre 4 e 64 anos.	Ocitocina no Líquido Cefalorraquidiano (LCR) e sangue e traços de ansiedade.	Os resultados demonstram que os níveis de Ocitocina preveem significativamente e negativamente os escores de ansiedade.
WEISMAN O, ZAGOORY-SHARON O, SCHNEIDERMAN I, GORDON I, FELDMAN R, 2013	Clínico	473 indivíduos adultos de ambos os sexos, com média de idade de 26, 95 anos.	Ocitocina plasmática e ansiedade de apego	Os resultados demonstram correlação negativa entre níveis de ocitocina e ansiedade de característica e de apego nos homens, mas esses resultados são contraditórios para o grupo de mulheres, para as quais a correlação foi positiva ou seja, as mulheres que apresentaram maiores níveis de ocitocina, apresentaram mais ansiedade de apego.
NEUMANN ID, LANDGRAF R, 2012	Revisão	Estudos experimentais com roedores e dados complementares em humanos	Ocitocina e comportamento emocional	Modulação da reatividade ao stress, quando em níveis elevados de ocitocina endógena ou quando administrada ocitocina sintética
DE CAGNA F <i>et al</i> , 2019	Revisão	Ensaio clínico randomizado	Ocitocina intranasal, ansiedade e sintomas depressivos.	Os resultados não mostraram efeitos significativos na sintomatologia central. No entanto, foi demonstrado redução da hiperatividade amigdalóide após administração da Ocitocina em pacientes com ansiedade. Os potenciais efeitos da Ocitocina intranasal no tratamento da ansiedade e depressão, ainda se mostram inconclusivos.
MATSUZAKI M, MATSUSHITA H, TOMIZAWA K, MATSUI H, 2012	Revisão	Estudos em modelo animal e humano.	Ocitocina e depressão	Níveis reduzidos de Ocitocina são encontrados em pacientes com Transtorno Depressivo Maior e Depressão Pós-parto. O estudo

demonstra também, que o fármaco “Sildenafil”, utilizado para disfunção sexual, aumenta a liberação de ocitocina e impacta na modulação de parâmetros depressivos.

MCQUAID RJ, MCINNIS OA, ABIZAID A, ANISMAN H, 2014	Revisão	Estudos em modelo animal e humano.	Ocitocina e depressão	Os achados demonstram associação entre o funcionamento do sistema ocitocinérgico, funcionamento social e motivação em roedores. Os achados demonstram também, que a administração de fármaco que aumentam a liberação de ocitocina desencadeia efeito antidepressivo nos animais. No que se refere a humanos, os resultados mostram correlação negativa entre concentrações séricas de ocitocina e gravidade de sintomas depressivos. Os achados mostram contradições em relação aos níveis de ocitocina sérica e sintomas depressivos, o que pode estar associado a um processo compensatório da ocitocina em pacientes deprimidos.
PRATT M, <i>et al</i> , 2015	Estudo de Coorte	Coorte de nascimento (n=1983), com grupo de mães deprimidas e controle, acompanhadas e avaliadas junto com os filhos ao longo de 6 anos	Ocitocina e depressão	Mães deprimidas apresentaram níveis mais baixos de ocitocina, quando comparadas as mães sem sintoma depressivo. Os níveis de ocitocina nas mães deprimidas se correlacionaram com baixo contato social com seus filhos. Os resultados indicaram também, efeitos interativos de Ocitocina materna e depressão materna na resposta de Ocitocina das crianças.
THOMAS S, LARKIN T, 2018	Estudo transversal	63 adultos com Transtorno Depressivo Maior (TDM) e 60 adultos saudáveis.	Ocitocina, cortisol, psicopatologia, ideação suicida e busca de apoio social	Os resultados demonstraram que os indivíduos com TDM apresentavam maior nível de cortisol, menor nível de ocitocina e maior psicopatologia depressiva do que os controles.
COX EQ, <i>et al</i> , 2015	Clínico longitudinal	50 mulheres gestantes. 25 com diagnóstico e histórico de transtorno de ansiedade e depressão e 25 saudáveis	Ocitocina, Cortisol, CRH e medidas psicométricas (ansiedade e depressão)	Os resultados demonstraram que a ocitocina atenuou a resposta ao estresse. O aumento da OT durante a amamentação em mulheres assintomáticas, reduziu as taxas de liberação de cortisol induzido por estresse, demonstrando um efeito protetor.
OZSOY S, ESEL E, KULA M, 2009	Clínico	40 pacientes internados com diagnóstico de TDM e Transtorno Afetivo Bipolar (30 mulheres e 10 homens) e 32 controles saudáveis (20 mulheres e 12 homens)	Ocitocina, ansiedade e depressão	Os níveis de OT nos períodos pré e pós tratamentos se mantiveram significativamente mais baixos nos pacientes deprimidos, comparado com controles saudáveis.
OPACKA-JUFFRY J, MOHIYEDDINI CJS, 2012	Estudo transversal	90 adultos homens com média de idade de 27,7 anos.	Ocitocina, ansiedade, depressão	Concentrações mais baixas de OT foram associadas a níveis mais elevados de eventos estressantes no início da vida e com sintomas depressivos.
FLANAGAN JC, SIPPEL LM, WAHLQUIST A, MARIA MMMS, BACK SE, 2018	Estudo piloto duplo-cego, randomizado controlado por placebo	17 indivíduos de ambos os sexos com média de idade de 43,82 anos.	Ocitocina e Transtorno do Estresse Pós traumático (PTSD)	A ocitocina exógena demonstrou reduzir os sintomas relacionados ao transtorno do estresse pós traumático e a gravidade de sintomas de depressão. Foram utilizadas doses semanais em terapia de exposição

prolongada de 10 sessões.

LEE MR, <i>et al</i> , 2018	Estudo de tecido cerebral Pós-morte de comparação de grupos	581 indivíduos (361 com histórico de transtornos psiquiátricos e 220 controles saudáveis)	mRNA do receptor de Ocitocina, Transtorno Depressivo Maior (TDM), Transtorno Bipolar (DBP) e Esquizofrenia	Os resultados demonstram maior expressão de mRNA de OXTR no córtex pré-frontal de indivíduos com TDM e DBP, em comparação com controle.
PANTAZATOS SP <i>et al</i> , 2017	Estudo transversal de comparação de grupos em análise pós-morte	59 amostras clínicas com diagnóstico psiquiátrico de suicídio e depressão.	RNA, depressão e suicídio	Na análise de ontogenia gênica, a expressão de receptores de ocitocina (OXTR) no córtex pré-frontal dorsolateral foi menor nos grupos de depressão ($p = 0,008$) e suicídio ($p=0,001$).
MYERS AJ <i>et al</i> , 2014	Estudo de Coorte	653 indivíduos descendentes de caucasianos, de ambos os sexos	Polimorfismo OXTR, estresse, ansiedade e depressão	Os resultados demonstram uma interação significativa entre variação genética OXTR, exposição ao estresse e sintomas mais graves de ansiedade e depressão.
MACDONALD K, MACDONALD TM, 2010	Revisão sistemática	Estudos em humanos	Ocitocina, funcionamento social e ansiedade	Os resultados demonstram que o uso de ocitocina intranasal modula o funcionamento social e se coloca como um alvo promissor para intervenções terapêuticas.
SHARMA SR, GONDA X, DOME P, TARAZI FI, 2020	Revisão	Estudos pré-clínicos e clínicos	Ocitocina, estresse e interações neuroquímicas	Os resultados demonstram que a ocitocina interage com diferentes vias neuroquímicas, influenciando na atenuação do estresse, na prevenção e melhoria de resultados clínicos para transtornos relacionados ao estresse.
SONG Z, BORLAND JM, LARKIN TE, O'MALLEY M, ALBERS HE, 2016	Pré-clínico	Hamsters sírios machos adultos	Ocitocina, dopamina, recompensa e interação social	Os resultados demonstram que a ativação de receptores ocitocinérgicos na Área Tegmental Ventral (VTA) é um elemento chave do sistema dopaminérgico das propriedades de recompensa das interações sociais
CHASE HW <i>et al</i> , 2014	Estudo transversal	14 mulheres com depressão não medicadas e 23 mulheres saudáveis	Depressão, apego e conectividade de circuitos neurais	Os resultados demonstram uma clara interrupção da conectividade do Córtex Cingulado Posterior com a Amígdala direita em mães deprimidas, mas não no grupo saudável.
BEIER KT <i>et al</i> , 2015	Pré-clínico	Camundongos	Vetores virais, eletrofisiologia e tarefa comportamental	Neurônios do Núcleo Paraventricular do Hipotálamo fazem sinapse em neurônios da Área Tegmental Ventral (VTA-DA / ~6%) e ~13% com neurônios VTA-GABA.
HARARI-DAHAN O, BERNSTEIN A, 2014	Revisão crítica	Estudos em humanos e animais	Mecanismos e ação, funcionamento social, comportamento de evitação.	A ocitocina afeta o substrato neural do medo, da evitação e comportamentos sociais associados. A ocitocina também interage com neurônios dopaminérgicos e influencia na motivação de abordagem e comportamento pró-social.
MOTTOLESE R <i>et al</i> , 2014	Estudo clínico duplo-cego, controlado por placebo	24 homens saudáveis	Ocitocina, neuroimagem (PET)	Os resultados demonstram que a OT modula o sistema serotoninérgico. A administração de OT intranasal induziu o aumento médio significativo de MPPF BP, quando comparado com placebo.
MARAZZITI D, 2012		12 mulheres e 8 homens	Ocitocina plasmática e Transportador de serotonina (SERT)	Os resultados demonstram correlação positiva entre os níveis plasmáticos

OT – Ocitocina; OXTR – Receptor de Ocitocina; NAc – Núcleo Accumbens; HPA – Hipotálamo-Pituitária-Adrenal; TDM – Transtorno Depressivo Maior; DBP – Transtorno Bipolar; VTA – Área Tegmental Ventral; PET – Tomografia por emissão de Pósitrons; SERT – Transportador de serotonina; 5HT – 5-Hidroxitriptamina (serotonina)

Níveis séricos aumentados de ocitocina observados em adultos com episódio maníaco, em comparação a episódio depressivo, demonstram que este neuropeptídeo influencia sobremaneira a estabilidade do humor em humanos e torna-se um importante marcador para sinalização de transtorno de humor depressivo (Ozsoy, Esel & Kula, 2009). Em estudos que avaliam experiências adversas no início da vida é possível verificar também, que concentrações plasmáticas mais baixas de ocitocina estão associadas com sintomas depressivos (Opacka-Juffry & Mohiyeddini, 2012). Além disso, administração de ocitocina em terapia de exposição prolongada, também mostrou efeito na redução de sintomas de depressão (Flanagan *et al*, 2018).

Resultados acerca dos níveis de expressão de receptores de ocitocina do córtex pré-frontal dorsolateral ainda são controversos e requer investigações mais aprofundadas. No entanto, estudo em tecido cerebral humano pós-morte evidenciam uma correlação positiva com a expressão de RNAm de receptores de ocitocina no córtex pré-frontal dorsolateral (*DLPFC*), em relação ao transtorno depressivo maior (Lee *et al*, 2018). A perspectiva de uma regulação positiva da síntese de ocitocina no transtorno depressivo maior e que direciona para uma redução da expressão de receptores ocitocinérgicos no córtex pré-frontal dorsolateral, é corroborada em estudo transversal de comparação de grupos (Pantazatos *et al*, 2017).

Variações genéticas relacionadas ao sistema ocitocinérgico, associadas a exposição ao estresse no início da vida, se mostram moderadores significativos de sintomas mais graves de ansiedade e depressão (Myers *et al*, 2014). O crescente interesse pela investigação acerca dos efeitos da ocitocina e seu potencial terapêutico para diferentes transtornos psiquiátricos como a depressão decorre, em partes, pelos achados pré-clínicos e clínicos que evidenciam um importante papel deste neuropeptídeo na melhora do humor, no comportamento pró-social e na ansiedade (Macdonald & Macdonald, 2010).

A ação da ocitocina em diferentes aspectos neurofuncionais, pode se dar pelo impacto em outros sistemas neuroquímicos como a dopamina, serotonina ou do mecanismo de liberação de hormônio adrenocorticotrópico, os quais apresentam alguma relação com

transtorno depressivo (Sharma *et al*, 2020). Uma estreita relação entre este neuropeptídeo e o sistema dopaminérgico tem sido proposto como adjuvante e potencializador dos sistemas de recompensa tendo em vista que, projeções de neurônios ocitocinérgicos parvocelulares do núcleo paraventricular do hipotálamo para a área tegmental ventral, aumentam a taxa de disparo dos neurônios dopaminérgicos (Song *et al*, 2016). Anedonia, ou perda da capacidade de reconhecer valor hedônico, é uma característica saliente nos quadros de transtorno do humor depressivo (McQuaid *et al*, 2014). Em comportamentos atípicos como a depressão pós-parto, desajustamentos nas áreas de recompensa são também observados, com atenuação da atividade das áreas e entre a circuitaria, identificados por método de ressonância magnética funcional (*fMRI*) (Chase *et al*, 2014).

Mapeamento de ativação de receptores ocitocinérgicos na *VTA*, identificados em estudo com camundongos, demonstra essa provável regulação da atividade dopaminérgica pela ocitocina, influenciando o comportamento baseado em recompensa social, modulando assim os sintomas característicos na depressão (Beier *et al*, 2015). O uso de ocitocina exógena, administrada por via intranasal, apresenta potencial modulatório dos mecanismos de processamento emocional, pela interação entre os sistemas ocitocinérgico e dopaminérgico em áreas específicas, impactando na melhora do reconhecimento de emoções positivas, potencializando o comportamento pró-social (Harari-Dahan & Bernstein, 2014).

Além da interação com o sistema dopaminérgico, estudos recentes de neuroimagem identificaram em humanos uma potencial interação com o sistema serotoninérgico em áreas de processamento socioemocional (Mottolise *et al*, 2014), corroborando outros estudos que mostraram a relação entre esses dois sistemas e a influência recíproca na alteração dos níveis de neurotransmissão (Marazziti, 2012). Estudos de neuroimagem com o uso de *PET* (Tomografia por Emissão de Pósitrons) verificaram uma forte interação entre os sistemas ocitocinérgico e serotoninérgico em áreas importantes para o processamento social e emocional dentre as quais, a amígdala, ínsula e região orbitofrontal (Harari-Dahan & Bernstein, 2014).

Conclusão

Estudos pré-clínicos e clínicos demonstram que a ocitocina cumpre uma importante função modulatória no estresse e ansiedade, principalmente reduzindo a atividade amigdalóide e ajustando a resposta do eixo HPA, mesmo considerando a base heterogênea

dos transtornos de ansiedade. Os resultados ansiolíticos da ocitocina, além de bem documentados, colocam esse neuropeptídeo numa esfera promissora para o uso terapêutico, na medida em que seus efeitos se mostram comparáveis ao uso de alguns benzodiazepínicos.

No entanto, a associação da ocitocina na depressão, por mais que alguns estudos demonstrem uma estreita relação, ainda se mostram inconsistentes e inconclusivos.

Referências

- Atzil, S. Hendler, T. & Feldman, R. (2011). Specifying the neurobiological basis of human attachment: Brain, hormones, and behavior in synchronous and intrusive mothers. *Neuropsychopharmacology*, 36(13):2603–15.
- Beier, K.T. Steinberg, E.E. DeLoach, K.E. Xie, S. Miyamichi, K. Schwarz, L. Gao, X.J. Kremer, E.J. Malenka, R.C. & Luo, Liqun. (2015). Circuit architecture of VTA dopamine Neurons revealed by systematic input-output mapping. *Cell*, 162(3):622-34.
- Bülbül, M. Babygirija, R. Cerjak, D. Yoshimoto, S. Ludwig, K. & Takahashi, T. (2011). Hypothalamic oxytocin attenuates CRF expression via GABAA receptors in rats. *Brain Research*, (1387):39–45.
- Carson, S. Berquist, S.W. Trujillo, T.H. Garner, J.P. Hannah, S.L. Hyde, S.A. Sumiyoshi, R.D. Jackson, L.P. Moss, J.K. Strehlow, M.C. Cheshier, S.H. Partap, S. Hardan, A.Y. & Parker, K.J. (2015). Cerebrospinal fluid and plasma oxytocin concentrations are positively correlated and negatively predict anxiety in children. *Molecular Psychiatry*, 20(9):1085-90.
- Chase, H.W. Moses-Kolko, E.L. Zevallos, C. Wisner, K.L. & Phillips, M.L. (2014). Disrupted posterior cingulate-amygdala connectivity in postpartum depressed women as measured with resting BOLD fMRI. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(8):1069-75.
- Chen, X. Dacketti, P.D. DeMarco, A.C. Feng, C. Stair, S. Haroon, E. Ditzen, B. Pagnoni, G & Rilling, J. (2016). Effects of oxytocin and vasopressin on the neural response to unreciprocated cooperation within brain regions involved in stress and anxiety in men and women. *Brain Imaging and Behavior*, 10(2):581-593.
- Cochran, D.M. Fallon, D. Hill, M. & Frazier, J.A. (2013). The role of oxytocin in psychiatric disorders: a review of biological and therapeutic research findings. *Harvard Review of Psychiatry*, 21:219-47.
- Cox, E.Q. Stuebe, A. Pearson, B. Grewen, K. Rubinow, D. & Meltzer-Brody, S. (2015). Oxytocin and HPA stress axis reactivity in postpartum women. *Psychoneuroendocrinology*, 55:164-172.
- De Cagna, F. Fusar-Poli, L. Damiani, S. Rocchetti, M. Giovanna, G. Mori, A. Politi, P. & Brondino, N. (2019). The role of intranasal oxytocin in anxiety and depressive disorders: A systematic review of randomized controlled trials. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 17(1):1-11.

- Dölen, G. Darvishzadeh, A. Huang, K.W. & Malenka, R.C. (2013). Social reward requires coordinated activity of nucleus accumbens oxytocin and serotonin. *Nature*, 501(7466):179-84.
- Domes, G. Sibold, M. Schulze, L. Herpertz, S.C. & Heinrichs, M. (2013). Intranasal oxytocin increases covert attention to positive social cues. *Psychological. Medicine*, 43(8):1747-1753.
- Flanagan, C. Baker, N.R. McRae-Clark, A.L. & Moran-Santa Maria, M.M. (2015). Effects of adverse childhood experiences on the association between intranasal oxytocin and social stress reactivity among individuals with cocaine dependence. *Psychiatry Research*, 229:1-2.
- Flanagan, J.C. Sippel, L.M. Wahlquist, A. Maria, M.M.M.S. & Back, S.E. (2018). Augmenting Prolonged exposure therapy for PTSD with intranasal oxytocin: a randomized, placebo-controlled pilot trial. *Journal of Psychiatric Research*, 98:64-69.
- Gainer, H. (2012). Cell-type specific expression of oxytocin and vasopressin genes: an experimental odyssey. *Journal of Neuroendocrinology*, 24(4):528-38.
- Gordon, I. Martin, C. Feldman, R. & Leckman, J.F. (2011). Oxytocin and social motivation. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 4:471-93.
- Gregory, R. Cheng, H. Rupp, H.A. Sengelaub, D.R. & Heiman, J.R. (2015). Oxytocin increases VTA activation to infant and sexual stimuli in nulliparous and postpartum women. *Hormones and Behavior*, 69:82-8.
- Grinevich, V. Knobloch-Bollmann, H.S. Eliava, M. Busnelli, M. & Chini, B. (2016). Assembling the Puzzle: Pathways of Oxytocin Signaling in the Brain. *Biological Psychiatry*, 79(3):155-64.
- Harari-Dahan, O. & Bernstein, A. (2014). A general approach-avoidance hypothesis of oxytocin: accounting for social and non-social effects of oxytocin. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 47:506-19.
- Herpertz, S.C. & Bertsch, K. (2015). A new perspective on the pathophysiology of borderline personality disorder: a model of the role of oxytocin. *The American Journal Psychiatry*, 172(9):840-51.
- Insel, T.R. (2016). Translating Oxytocin Neuroscience to the Clinic: National Institute of Mental Health Perspective. *Biological Psychiatry*, 79(3):153-4.
- Jurek, B. & Neumann, I.D. (2018). The Oxytocin Receptor: From Intracellular Signaling to Behavior. *Physiological Reviews*, 1;98(3):1805-1908.
- Kanat, M. Heinrichs, M. Schwarzwald, R. & Domes, G. (2015). Oxytocin attenuates neural reactivity to masked threat cues from the eyes. *Neuropsychopharmacology*, 40(2):287-295.
- Knobloch, H.S. Charlet, R. Hoffmann, L.C. Eliava, M. Khrulev, S. Cetin, A.H. Osten, P. Schwarz, M.K. Seeburg, P.H. Stoop, R. & Grinevich, V. (2012). Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response. *Neuron*, 73:553-66.
- Lee, M.R. Sheskier, M.B. Farokhnia, M. Feng, N. Marenco, S. Lipska, B.K. & Leggio, L. (2018). Oxytocin receptor mRNA expression in dorsolateral prefrontal cortex in major psychiatric disorders: A human post-mortem study. *Psychoneuroendocrinology*, 96:143-7.

- Macdonald, K. & Feifel, D. (2014). Oxytocin role in anxiety: a critical appraisal. *Brain Research*, 1580:22-56.
- MacDonald, K.S. (2012). Sex, receptors, and attachment: a review of individual factors influencing response to oxytocin. *Frontiers in Neuroscience*, 6:194.
- Macdonald, K. & Macdonald, T.M. (2010). The peptide that binds: a systematic review of oxytocin and its prosocial effects in humans. *Harvard Review of Psychiatry*, 18(1):1-21.
- Marazziti, D. (2012). A link between oxytocin and serotonin in humans: supporting evidence from peripheral markers. *European Neuropsychopharmacology*, 22(8):578-83.
- Matsushita, H. Latt, H.M. Koga, Y. Nishiki, T. & Matsui, H. (2019). Oxytocin and Stress: Neural Mechanisms, Stress-Related Disorders, and Therapeutic Approaches. *Neuroscience*, 1(417):1-10.
- Matsuzaki, M. Matsushita, H. Tomizawa, K. & Matsui, H. (2012). Oxytocin: a therapeutic target for mental disorders. *The Journal of Physiological Sciences*, 62(6):441-4.
- McQuaid, R.J. McInnis, O.A. Abizaid, A. & Anisman, H. (2014). Making room for oxytocin in understanding depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 45:305-22.
- Mendes, K.D.S. Silveira, R.C.C.P. e Galvão, C.M. (2008). Revisão Integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto e Contexto-Enfermagem*, 17(4): 758-64.
- Mottolese, R. Redouté, J. Costes, N. Le Bars, D. & Sirigu, A. (2014). Switching brain serotonin with oxytocin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(23):8637-42.
- Myers, A.J. Williams, L. Gatt, J.M. McAuley-Clark, E.Z. Dobson-Stone, C. Schofield, P.R. & Nemeroff, C.B. (2014). Variation in the oxytocin receptor gene is associated with increased risk for anxiety, stress and depression in individuals with a history of exposure to early life stress. *Journal of Psychiatric Research*, 59:93-100.
- Neumann, I.D. & Landgraf, R. (2012). Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors. *Trends in Neurosciences*, 35(11):649-59.
- Neumann, I.D. & Slattery, D.A. (2016). Oxytocin in general anxiety and social fear: a translational approach. *Biological Psychiatry*, 79(3):213-221.
- Oliveira, D.C. Zuardi, A.W. Graeff, F.G. Queiroz, R.H. & Crippa, J.A. (2012). Anxiolytic-like effect of oxytocin in the simulated public speaking test. *Journal of Psychopharmacology*, 26(4):497-504.
- Opacka-Juffry, J. & Mohiyeddini, C.J.S. (2012). Experience of stress in childhood negatively correlates with plasma oxytocin concentration in adult men. *Stress*, 15(1): 1–10.
- Ozsoy, S. Esel, E. & Kula, M. (2009). Serum oxytocin levels in patients with depression and the effects of gender and antidepressant treatment. *Psychiatry Research*, 169(3):249-52.
- Pantazatos, S.P. Huang, Y.Y. Rosoklija, G.B. Dwork, A.J. Arango, V. & Mann, J.J. (2017). Whole-transcriptome brain expression and exon-usage profiling in major depression and

suicide: evidence for altered glial, endothelial and ATPase activity. *Molecular Psychiatry*, 22(5):760-73.

Pierrehumbert, B. Torrisi, R. Ansermet, F. Borghini, A. & Halfon, O. (2012). Adult representations of attachment predict cortisol and oxytocin responses to stress. *Attachment & Human Development*, 14(5):453–76.

Poisbeau, P. Grinevich, V. & Charlet, A. (2018). Oxytocin signaling in pain: cellular, circuit, system, and behavioral levels. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 35:193-211.

Pratt, M. Apter-Levi, Yael. Vakart, A. Feldman, M. Fishman, R. Feldman, T. Zagoory-Sharon, O. & Feldman, R. (2015). Maternal depression and child oxytocin response; moderation by maternal oxytocin and relational behavior. *Depression and Anxiety*, 32(9):635-646.

Ravindran, N. & Stein, M.B. (2010). The Pharmacologic Treatment of anxiety disorders: a review of progress. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(7):839–54.

Rutigliano, G. Rocchettiet, M. Paloyelis, Y. Gillen, J. Sardella, A. Cappucciati, M. Palombini, E. Dell’Osso, L. Caverzasi, E. Politi, P. McGuire, P. & Fusar-Poli, P. (2016). Peripheral and vasopressin: biomarkers of psychiatric disorders? A comprehensive systematic review and preliminary meta-analysis. *Psychiatry Research*. (241)207-20.

Sabihi, S. Dong, S.M. Durosko, N.E. & Leuner, B. (2014). Oxytocin in the medial prefrontal cortex regulates maternal care, maternal aggression and anxiety during the postpartum period. *Frontiers Behavior Neuroscience*, (8):258.

Shamay-Tsoory, S. & Young, L.J. (2016). Understanding the oxytocin system and its relevance to psychiatry. *Biological Psychiatry*, 6;79(3):150–2.

Sharma, S.R. Gonda, X. Dome, P. & Tarazi, F.I. (2020). What’s love got to do with it: role of oxytocin in trauma, attachment and resilience. *Pharmacology & Therapeutics*, 214:107602.

Smith, A.S. & Wang, Z. (2014). Hypothalamic oxytocin mediates social buffering of the stress response. *Biological Psychiatry*, (76):281–8.

Smith, A.S. Tabbaa, M. Lei, K. Eastham, P. Butler, M.J. Linton, L. Altshuler, R. Liu, Y & Wang, Z. (2016). Local oxytocin tempers anxiety by activating GABAA receptors in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Psychoneuroendocrinology*, 63:50–8.

Song, Z. Borland, J.M. Larkin, T.E. O’Malley, M. & Albers, H.E. (2016). Activation of oxytocin receptors, but not arginine-vasopressin V1a receptors, in the ventral tegmental area of male Syrian hamsters is essential for the reward-like properties of social interactions. *Psychoneuroendocrinology*, 74:164-72.

Swain, J.E. Kin, P. Spicer, J. Ho, S.S. Dayton, C.J. Elmadih, A. & Abel, K.M. (2014). Approaching the biology of human parental attachment: brain imaging, oxytocin and coordinated assessments of mothers and fathers. *Brain Research*, 1580:78-101.

Thomas, S. & Larkin, T. (2018). Plasma cortisol and oxytocin levels predict help-seeking intentions for depressive symptoms. *Psychoneuroendocrinology*, 87:159-65.

W.H.O. Report World Health Statistics 2016: Health Monitoring for the Sustainable Development Objectives of the SDGs. (2016). disponível em: [https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=-A4LDgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=World+Health+Organization+\(2016\)&ots=dbmkZUemzD&sig=V-dxSW47nQihDGX5LEAtQK9_84o#v=onepage&q=World%20Health%20Organization%20\(2016\)&f=false](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=-A4LDgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=World+Health+Organization+(2016)&ots=dbmkZUemzD&sig=V-dxSW47nQihDGX5LEAtQK9_84o#v=onepage&q=World%20Health%20Organization%20(2016)&f=false).

Weisman, O. Zagoory-Sharon, O. Schneiderman, I. Gordon, I. & Feldman, R. (2013). Plasma oxytocin distributions in a large cohort of women and men and their gender-specific associations with anxiety. *Psychoneuroendocrinology*, 38(5):694–701.

Yuen, K.W. Garner, J.P. Carson, D.S. Keller, J. Lembke, A. Hyde, S.A. Kenna, H.A. Tennakoon, L. Schatzberg, A.F & Parker, K.j. (2014). Plasma oxytocin concentrations are lower in depressed vs. healthy control women and are independent of cortisol. *Journal of Psychiatric Research*, 51:30-36.

Guilherme Marcos Nogueira - Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica - Escola de Medicina. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Porto Alegre/RS- Brasil, <https://orcid.org/0000-0002-0527-6175>, guilhermeneurociencia@gmail.com.

Paula Engroff - Instituto de Geriatria e Gerontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Porto Alegre/RS- Brasil, <https://orcid.org/0000-0002-3639-545X>, paula.engroff@pucrs.br.

Francisco Pascoal Jr - Instituto de Geriatria e Gerontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Porto Alegre/RS- Brasil, <https://orcid.org/0000-0001-5827-7270>, pascoaljunior@uol.com.br.

Alfredo Cataldo Neto - Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica - Escola de Medicina. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Porto Alegre/RS- Brasil, <https://orcid.org/0000-0002-8082-1866>, cataldo@pucrs.br.

**ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMO OXTR, NÍVEIS DE OCITOCINA,
TRAÇOS DE PERSONALIDADE E ESTILOS DE APEGO EM IDOSOS**

Guilherme Nogueira¹, Paula Engroff², Maria Gabriela Gotllieb³, Von Gunten Armin⁴, Gabriel Behr Gomes Jardim⁴, Alfredo Cataldo Neto¹

¹**Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica - Escola de Medicina.
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).**

²**Instituto de Geriatria e Gerontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).**

³**Biogerontologista, pesquisadora independente**

⁴ **Service Universitaire de Psychiatrie de l'Age Avance - SUPAA, University of Lausanne
- UNIL, Switzerland**

Autor de correspondência:

Guilherme Nogueira

Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica - Escola de Medicina

Avenida Ipiranga, 6681, prédio 81, sala 703.

Jardim Botânico

CEP: 90.610-000 Porto Alegre / RS

E-mail: guilhermeneurociencia@gmail.com

Resumo: A ocitocina, um neuropeptídeo com funções periféricas bem estabelecidas, apresenta importantes funções centrais relacionadas ao funcionamento social e vínculo de apego. Os diferentes estilos de apego, dão base a formação dos traços de personalidade e a forma como o indivíduo irá estabelecer os relacionamentos futuros. Variações genéticas são propostas como moderadores dessa cascata de eventos, mas os estudos ainda são escassos e inconclusivos. O objetivo desse estudo foi identificar a associação entre o polimorfismo do gene do receptor da ocitocina (OXTR *rs2254298*), níveis de ocitocina, estilos de apego e traços de personalidade em idosos. Foi realizado um estudo quantitativo, transversal, descritivo e analítico com 108 idosos de ambos os sexos, com variação etária entre 60 e 87 anos, pacientes da Estratégia de Saúde da Família em Porto Alegre/RS. Foram investigadas as variáveis sociodemográficas, marcador bioquímico, estilos de apego, traços de personalidade e genótipo. Os instrumentos utilizados foram o Questionário Geral do Programa de Envelhecimento Cerebral – PENCE para dados sociodemográficos; Relationship Scale Questionnaire – RSQ para estilos de apego; Neo Five Factor Inventory – NEO-FFI-R para traços de personalidade; Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – ELISA para nível de ocitocina e Polymerase Chain Reaction and Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) para genótipo. Associação estatisticamente significativa foi identificada entre níveis de ocitocina e apego seguro ($p < 0,05$). Nossos resultados demonstraram também, associação entre estilos de apego e traços de personalidade. O polimorfismo não se associou significativamente com nenhuma outra variável. Os achados desse estudo sugerem não haver associação entre variações genéticas relacionadas ao gene OXTR *rs2254298* com concentração de ocitocina, estilos de apego e traços de personalidade, mas que níveis de ocitocina preveem apego seguro e que os estilos de apego se apresentam como predecessores da formação de traços de personalidade.

Palavras Chaves: idoso, ocitocina, polimorfismo OXTR, estilos de apego e traços de personalidade.

Abstract: Oxytocin, a neuropeptide with peripheral functions, has important functions related to social functioning and attachment. The different attachment styles provide the basis for the formation of personality traits and a way for the individual to establish and establish futures. Genetic variations are proposed as moderators of this cascade of events, but studies are still scarce and inconclusive. The aim of this study was to identify an association between oxytocin receptor gene polymorphism (OXTR rs 2254298), levels of oxytocin, attachment styles and personality traits in the elderly. A quantitative, cross-sectional, descriptive and analytical study was carried out with 108 elderly men and women, aged between 60 and 87 years, patients of the Family Health Strategy in Porto Alegre / RS. Sociodemographic variables, biochemical marker, attachment styles, personality traits and genotype were investigated. The instruments used were the General Questionnaire of the Brain Aging Program - PENCE for sociodemographic data; Relationship Scale Questionnaire - RSQ for attachment styles; Neo Five Factor Inventory - NEO-FFI-R for personality traits; Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - ELISA for oxytocin level and Polymerase Chain Reaction and Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) for genotype. A statistically significant association was identified between oxytocin levels and safe attachment ($p < 0.05$). Our results also demonstrated an association between attachment styles and personality traits. Polymorphism was not significantly associated with any other variable. The findings of this study suggest that there is no association between genetic variations related to the OXTR rs2254298 gene with oxytocin concentration, attachment styles and personality traits, but that oxytocin levels predict safe attachment and that attachment styles are predecessors of formation of personality traits.

Keywords: elderly, oxytocin, OXTR polymorphism, attachment styles and personality traits.

INTRODUÇÃO

A ocitocina desempenha importantes funções periféricas e centrais, o que a coloca como foco de pesquisa ao longo das últimas décadas [1]. Ações periféricas de efeito uterotônico e constrição dos ductos mamários, são bem descritos na literatura e, assim, bem esclarecidos [2,3]. Por outro lado, a literatura tem evidenciado a potencial influência desse neuropeptídeo em diferentes funções centrais relacionadas ao comportamento social [4,5], formação de laços afetivos [6,7], confiança [8], empatia [9,10], socialização [11], comportamento parental [12,13] e modulação no processamento de pistas sociais [14,15]. Dessa forma, estudos têm sugerido que alterações no sistema ocitocinérgico podem estar associadas a distúrbios do comportamento social e alterações na saúde mental [16,17,18]. Esse neuropeptídeo, produzido pelas regiões supraóptica e paraventricular do hipotálamo é liberado pela hipófise posterior e desempenha suas funções, se ligando a receptores específicos (OXTR), distribuídos amplamente no cérebro [19].

Áreas límbicas e corticais que, em conjunto, desempenham importantes funções na formação dos diferentes estilos de apego, motivação, comportamento direcionado a objetivos, envolvimento social, memória, processamento cognitivo social e processamento emocional, dispõem de uma grande densidade de receptores ocitocinérgicos (OXTR) [20,21,22,23].

O vínculo de apego em humanos tem um papel crucial no desenvolvimento, envolve áreas específicas de processamento emocional e parece ser fortemente modulado pela ação do sistema ocitocinérgico [24]. Grande parte dessa influência da ocitocina na formação do apego, deriva da interação e afinidade com outros sistemas neuroquímicos, como o sistema dopaminérgico nas áreas de reconhecimento do valor hedônico [25,26,27] e atenuação da percepção de ameaça [28,29,30]. Alterações marcantes nos níveis de ocitocina são evidenciados em indivíduos com distúrbio na formação de apego, demonstrando sérios prejuízos no processamento afetivo/emocional e organização do comportamento social [31,32].

A qualidade dos laços afetivos reflete modelos de representação mental e conduta social, influenciando em diferentes aspectos do envelhecimento [33]. No idoso, uma base segura de apego tem se mostrado associada a aspectos como confiança, auto aceitação, resiliência emocional, autocompaixão, maior aceitação de ajuda e maior busca de apoio social [34]. Por outro lado, estilos de apego inseguro como ansioso e evitativo, aumentam os riscos para desfechos ruins no envelhecimento como comportamentos autolesivos, suicídio, desprezo pelo apoio social, isolamento, além de prejuízos para a saúde mental [35,36,37].

Considerados características constituintes de padrões relativamente duradouros de pensamentos, sentimentos e comportamentos, os traços de personalidade desempenham importantes funções na modulação dos sistemas de interpretação, motivação e resposta [38]. No que se refere aos traços de personalidade, a ocitocina parece compor a base fisiológica de diferentes distúrbios como o transtorno de personalidade Borderline [39], distúrbios psicossociais [40], transtorno de conduta e personalidade antissocial [41].

Bases genéticas têm sido fortemente associadas ao comportamento pró-social em crianças e adultos, envolvendo três genes da via de sinalização da ocitocina, dentre os quais, o gene do receptor da ocitocina (OXTR). São vários os polimorfismos de nucleotídeo único

(SNPs) identificados no gene do receptor da ocitocina (OXTR), mas dois deles, o *rs53576* e *rs2254298*, sugerem maior influência modulatória em componentes importantes da sociabilidade e formação de vínculos de apego [42]. O SNP *rs2254298*, do gene do receptor da ocitocina (OXTR), é tido pela literatura científica como um polimorfismo particularmente relevante à compreensão dos fundamentos genéticos que envolvem as diferenças no processamento e comportamento social [43,44].

Essas questões direcionam para reflexões acerca da influência genética na modulação dos sistemas neuroquímicos e o impacto na formação de apego e estruturação da personalidade. Os estudos envolvendo o polimorfismo do gene OXTR, além de não serem absolutamente congruentes e conclusivos, são escassos, principalmente com amostra de idosos. Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi verificar associação entre o SNP OXTR *rs2254298*, níveis de ocitocina, estilos de apego e traços de personalidade em idosos.

MÉTODO

População e amostra

A população do estudo foi do universo de idosos atendidos na Estratégia de Saúde da Família (ESF) do município de Porto Alegre, integrantes do estudo Coorte de adultos e idosos “**PROGRAMA DE ENVELHECIMENTO CEREBRAL – PENCE**”. A amostra foi composta por idosos participantes do subprojeto intitulado “**IMPACTO DE FATORES PRÉ-MORBIDOS NA EXPRESSÃO CLÍNICA DE IDOSOS BRASILEIROS COM QUADRO DE DECLÍNIO COGNITIVO: UMA COORTE DE INDIVÍDUOS COM BAIXA ESCOLARIDADE**”.

O estudo contou com um total de 108 indivíduos idosos de ambos os sexos, sendo o tamanho amostral calculado a partir de um estudo piloto, com 27 indivíduos e obtido por meio do programa WinPEPI (Programs for Epidemiologists for Windows) versão 11.43. Para o estudo foi considerado um nível α de 5% ($p < 0,05$), poder de 85% e um tamanho de efeito padronizado de no mínimo 0,6 DP. Foram incluídos idosos com idade igual ou superior a 60 anos, atendidos pela Estratégia de Saúde da Família (ESF), que se submeteram às avaliações relacionadas ao estudo “Impacto de fatores pré-mórbidos na expressão clínica de idosos brasileiros com quadro inicial de declínio cognitivo: uma coorte de indivíduos com baixa escolaridade” e que, se propuseram a assinar espontaneamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE. Foram excluídos do estudo, os idosos com diagnóstico de demência, doenças graves, alterações na comunicação e na capacidade de discernimento, que inviabilizasse a aplicação dos instrumentos de avaliação, além dos idosos com outros transtornos psiquiátricos graves como esquizofrenia.

Esse estudo foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – CEP/PUCRS sob o nº de parecer 826.858, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre (parecer consubstanciado nº 1.003.962) e pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP sob o nº de parecer 948.938, cumprindo com todos os preceitos éticos descritos na Resolução 196/96 do Conselho Nacional e do Ministério da Saúde CNS/MS, atualizada pela Resolução 466/2012.

Variáveis investigadas

Foram avaliadas variáveis sociodemográficas relacionadas ao sexo, idade e escolaridade. Os estilos de apego foram avaliados por meio do Relationship Scales Questionnaire (RSQ), instrumento composto por 30 itens, que permitiu identificar diferentes estilos de apego como seguro, ansioso, evitativo, preocupado, medroso e dispensado. O protocolo foi traduzido e validado para o português, de acordo com uma escala *Likert*, com variação de pontuação de 1 a 5. A classificação do apego foi calculada através da soma da pontuação de cada item específico, correspondente ao estilo de apego e calculada a média. Quanto maior a média, maior o estilo de apego apresentado [45]. Para avaliar os traços de personalidade, foi utilizado o NEO Five Factor Inventory (NEO-FFI-R), uma versão resumida, validada e traduzida para o português, composta de 60 itens que permitem avaliar os principais domínios relacionados aos cinco grandes fatores da personalidade (Big-Five) – Extroversão, Neuroticismo, Amabilidade, Conscienciosidade e Abertura (Costa e McCrae, 1995) [46]. O perfil bioquímico, relacionado aos níveis de ocitocina, foi dosado por meio de soro e quantificado utilizando o método Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), utilizando kits comerciais, IBL-international-TECANHamburg-Germany, seguindo o protocolo do fabricante. Os valores considerados de referência, dentro do limite normal da ocitocina é entre 1,5 e 250 pg/ml. Para a genotipagem, o DNA foi extraído usando o @Brazol comercial (Lab Trade, São Paulo, Brasil), conforme o protocolo do fabricante. A genotipagem do polimorfismo OXTR *rs2254298* foi realizada, aplicando o método da reação em cadeia da polimerase - polimorfismo do comprimento do fragmento de restrição (PCR-RFLP) (Grodzicker et al., 1974) e usando os seguintes iniciadores: 5'-TGA AAG CAG AGG TTG TGT GGA CAG G-3 '(direto) e 5' AAC GCC CAC CCC AGT TTC TTC-3 (reverso). A reação foi realizada em um volume final de 50µl, consistindo em 3,0 µg / mL de gDNA., 32,2 µl de água, 1,5 mM MgCl₂ 2,0 mM dNTPs, 2,0 mM de cada iniciador 2,0 mM de DMSO, 0,3 U / µl de Taq polimerase e 5,0 Mm tampão. A reação de PCR teve uma temperatura de fusão inicial de 95 ° C (5 min) seguida por 36 ciclos de fusão (95 ° C; 1 min), anelamento (61 ° C; 1 min) e extensão (72 ° C; 2 min). Um período de extensão de 7 min a 72E C seguiu o ciclo final. O produto amplificado de 100pb foi digerido com 1,0µL da enzima de restrição BsrI® (New England Biolabs, Inc., Beverly, MA, EUA). Por fim, a genotipagem foi realizada por PCR-RFLP em que a amostra amplificada foi acrescida de 2,0 Mm de água milique, 20,0 Mm de produto de PCR e 2,0 Mm de tampão de enzima para um volume final de 25 Mm. Os fragmentos digeridos foram visualizados por eletroforese em gel de agarose 4% corado com brometo de etídio a 100 V por 60 minutos. O alelo A produz 164pb, 136pb e 8pb. O alelo G produz 164 pb, 101 pb, 34 e 8 pb. A equação de Hardy-Weinberg foi aplicada para verificar o equilíbrio das frequências genotípicas.

Análise estatística

A comparação de médias entre os grupos foi realizada utilizando os testes t-student ou Análise de Variância (ANOVA). Nos casos em que houve assimetria, os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis foram utilizados, respectivamente. Na comparação de proporções,

os cálculos foram realizados pelos testes Qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. Os testes de correlação linear de Pearson e Spearman foram utilizados nas associações entre variáveis numéricas e ordinais. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$) e as análises foram realizadas no programa Software Statistical Package for the Social Sciences – SPSS, versão 21.0. A equação de Hardy-Weinberg foi aplicada para verificar o equilíbrio das frequências genóticas.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 108 idosos, com variação etária entre 60 e 87 anos. A média de idade foi de $71,8 \pm 6,5$ anos, com predominância do sexo feminino (73,1%). A escolaridade, categorizada nos níveis de não alfabetizados, alfabetizados até a 4ª série, ensino fundamental incompleto/completo, ensino médio incompleto/completo e ensino superior incompleto/completo, demonstram predominância de escolaridade em nível de alfabetizados até a 4ª série (37%), seguido por indivíduos com ensino fundamental incompleto/completo (30,6%), o que evidencia nessa amostra, um perfil de baixa escolaridade. As frequências genóticas do OXTr *rs2254298*, foram as seguintes: AG=49 (45,4), GG=43 (39,8) e AA=16 (14,8). Essas frequências estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($\chi^2=0,64$, $p = 0,42$). Os níveis de ocitocina foram descritos por quartis, apresentando mediana de 19,2 (**tabela 1**).

Na comparação ente níveis de ocitocina no soro, traços de personalidade e estilos de apego, na amostra total, foi observado diferença estatisticamente significativa apenas em relação ao apego seguro ($p=0,04$) (**tabela 2**).

A correlação entre traços de personalidade e estilos de apego, avaliado pelo coeficiente de Pearson, mostrou associação positiva, estatisticamente significativa, entre neuroticismo e apegos medroso ($p < 0,001$), preocupado ($p < 0,01$), evitativo ($p < 0,01$) e ansioso ($p < 0,001$) e correlação negativa com apego seguro ($p < 0,001$). O traço de extroversão se mostrou associado positivamente com apego seguro ($p < 0,01$) e dispensado ($p < 0,05$) e negativamente com apego medroso ($p < 0,01$). O traço de amabilidade foi associado negativamente com estilos de apego medroso ($p < 0,001$), preocupado ($p < 0,01$), evitativo ($p < 0,001$) e ansioso ($p < 0,001$). Também foi evidenciada associação positiva entre conscienciosidade e os apegos seguro ($p < 0,01$) e dispensado ($p < 0,001$) e correlação negativa com apego medroso ($p < 0,05$) (**tabela 3**).

Comparando os níveis de ocitocina, na forma numérica e classificados em quartis e as três classificações genóticas do perfil genótipo, não foi encontrada diferença significativa (**tabela 4**). Também não foram observadas correlações, estatisticamente significativa, entre o polimorfismo OXTR, traços de personalidade e estilos de apego (**tabela 5**).

Tabela 1 – Distribuição das frequências de dados de caracterização da amostra relacionados ao perfil sociodemográfico, genotípica e níveis de ocitocina dos idosos.

Variáveis	n=108
Sexo – n(%)	
Masculino	29 (26,9)
Feminino	79 (73,1)
Idade (anos) – média \pm DP	$71,8 \pm 6,5$

Nível de escolaridade – n(%)	
Analfabeto	9 (8,3)
Alfabetizado até 4ª série	40 (37,0)
Ensino fundamental incompleto/completo	33 (30,6)
Ensino médio incompleto/completo	23 (21,3)
Ensino superior incompleto/completo	3 (2,8)
Genótipo - n(%)	
GG	43 (39,8)
AG	49 (45,4)
AA	16 (14,8)
Níveis de Ocitocina - mediana (P25-P75)	19,2 (7,4 a 51,2)
Classificação do níveis de Ocitocina, em quartis – n(%)	
Q1: ≤ 7,4	28 (25,9)
Q2: 7,41 – 19,2	27 (25,0)
Q3: 19,3 – 51,2	26 (24,1)
Q4: >51,2	27 (25,0)

Tabela 2 – Correlação entre nível de ocitocina, traços de personalidade e estilos de vínculo de apego da amostra total e entre gêneros.

Variáveis	Amostra total		Sexo Masculino		Sexo Feminino	
	Coefficiente de correlação de Spearman (r_s)	P	Coefficiente de correlação de Spearman (r_s)	P	Coefficiente de correlação de Spearman (r_s)	P
Traços de personalidade						
Neuroticismo	-0,038	0,695	-0,082	0,673	0,051	0,653
Extroversão	0,003	0,973	0,362	0,054	-0,142	0,216
Abertura	0,017	0,861	0,019	0,922	0,001	0,990
Amabilidade	-0,017	0,863	-0,112	0,564	-0,006	0,960
Conscienciosidade	-0,077	0,427	0,067	0,731	-0,201	0,076
Estilos de apego						
Seguro	0,195	0,045	0,159	0,419	0,201	0,078
Medroso	-0,012	0,904	0,223	0,253	-0,040	0,729

Preocupado	0,060	0,543	0,138	0,485	0,040	0,728
Dispensado	-0,065	0,509	0,066	0,740	-0,116	0,310
Evadido/evitativo	0,071	0,470	0,037	0,853	0,075	0,516
Ansioso	-0,007	0,946	0,196	0,318	-0,017	0,882

Tabela 3 – Correlação entre traços de personalidade e estilos de vínculo de apego, através do coeficiente de correlação de Pearson.

Variáveis	Estilos de Apego					
	Seguro	Medroso	Preocupado	Dispensado	Evadido/ Evitativo	Ansioso
Traços de personalidade						
Neuroticismo	- 0,333***	0,466***	0,329**	-0,018	0,322**	0,539***
Extroversão	0,293**	-0,284**	0,023	0,197*	-0,035	-0,162
Abertura	0,108	-0,071	-0,106	0,172	0,001	-0,096
Amabilidade	0,119	- 0,418***	-0,249**	0,130	-0,398***	- 0,461***
Conscienciosidade	0,271**	-0,212*	-0,084	0,352***	-0,142	-0,160

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Tabela 4 – Comparação dos níveis de ocitocina entre os genótipos do polimorfismo OXTR rs2254298.

Variáveis	GG (n=43)	AG (n=49)	AA (n=16)	p
Níveis de Ocitocina - mediana (P25-P75)	19,2 (7,4-29,5)	24,8 (5,9-75,5)	19,1 (8,4-43,1)	0,777
Classificação do níveis de Ocitocina, em quartis – n(%)				0,103
Q1: $\leq 7,4$	11 (25,6)	15 (30,6)	2 (12,5)	
Q2: 7,41 – 19,2	11 (25,6)	9 (18,4)	7 (43,8)	

Q3: 19,3 – 51,2	14 (32,6)	8 (16,3)	4 (25,0)
Q4: >51,2	7 (16,3)	17 (34,7)	3 (18,8)

Tabela 5 – Comparação de traços de personalidade e estilos de apego, distribuídos entre os genótipos do polimorfismo OXTR *rs2254298* da amostra.

Variáveis	GG (n=43)	AG (n=49)	AA (n=16)	P
Traços de personalidade				
Neuroticismo	35,5 ± 8,7	37,7 ± 9,1	34,9 ± 8,2	0,376
Extroversão	39,3 ± 5,9	38,4 ± 6,7	38,6 ± 8,3	0,808
Abertura	34,5 ± 4,0	35,5 ± 3,6	35,3 ± 2,9	0,404
Amabilidade	41,6 ± 4,6	40,5 ± 4,0	40,8 ± 4,5	0,439
Conscienciosidade	46,1 ± 5,0	45,6 ± 4,7	47,2 ± 5,0	0,542
Estilos de apego				
Seguro	15,6 ± 3,9	16,0 ± 3,3	14,5 ± 3,5	0,335
Medroso	13,1 ± 2,8	12,9 ± 3,6	13,1 ± 4,3	0,964
Preocupado	10,9 ± 2,6	11,5 ± 3,1	12,1 ± 3,9	0,352
Dispensado	19,1 ± 3,1	18,6 ± 3,3	18,9 ± 2,8	0,777
Evadido/evitativo	21,9 ± 4,9	23,5 ± 5,2	23,1 ± 3,9	0,305
Ansioso	10,8 ± 4,8	11,9 ± 4,7	13,1 ± 4,7	0,237

DISCUSSÃO

Esse estudo investigou a associação entre o polimorfismo do gene OXTR, níveis de ocitocina em soro, estilos de apego e traços de personalidade em uma amostra de idosos. Os resultados acerca da variação genética do gene do receptor da ocitocina (OXTR) contrariaram nossas hipóteses e não apresentaram associação com nenhuma das demais variáveis investigadas. As principais descobertas desse estudo ficaram por conta da correlação entre níveis de ocitocina e apego seguro e a correlação entre estilos de apego e traços de personalidade.

O envelhecimento segue um curso que depende da composição genética mas que também, sofre importante influência do ambiente e do estilo de vida. A influência do ambiente, tanto na transmissão dos caracteres hereditários quanto na variação destes caracteres, desmistifica a perspectiva de linearidade de resposta de alguns genótipos e reforça evidências de fenótipos distintos, resultantes da interação gene/ambiente e que impactam nas diferentes formas de envelhecer [47]. Aspectos genéticos ainda parecem despertar especial atenção na tentativa de desvendar diferentes fenômenos relacionados ao comportamento humano. No que se refere ao comportamento social, três genes da via de sinalização da ocitocina, têm sido investigados: o do receptor de ocitocina - OXTR, o gene estrutural da ocitocina - Neurofina I e o que controla a liberação de ocitocina - CD38 [48]. Considerando as fortes associações entre o neuropeptídeo ocitocina e os diferentes aspectos que alicerçam a

socialização em humano, é pertinente a hipótese de que a herdabilidade assuma potencial influência e que, polimorfismos relacionados a ocitocina modulem significativas alterações. Nosso estudo, no entanto, não encontrou associação estatisticamente significativa entre o polimorfismo do gene OXTR - SNP *rs2254298*, níveis de ocitocina, estilos de apego e traços de personalidade, sugerindo que a variação genética não se mostra como associada a nenhuma das demais variáveis investigadas. Diferenças alélicas no polimorfismo do gene OXTR têm demonstrado que, portadores do genótipo GG, comparados a portadores AA e AG, apresentam condições mais potenciais em diferentes aspectos, incluindo maior sociabilidade geral [49]. No entanto, há de se considerar que, além de se tratar de outro polimorfismo de nucleotídeo único, o SNP *rs53576*, não foram bem sucedidas as tentativas de replicação para achados semelhantes e os resultados apontam para sociabilidade geral e não para relacionamento próximo, que caracteriza melhor o apego seguro [50]. Ainda assim, os resultados acima se manifestam contrários aos achados de outra meta-análise, proposta por Bakermans-Kranenburg e van IJzendoorn, que relataram não haver associação entre os SNPs (OXTr *rs53576* e *rs2254298*), sociabilidade geral e personalidade [51]. Mesmo que alguns estudos sugiram associação entre a variação genética OXTR e alguns traços de personalidade como amabilidade, extroversão e neuroticismo [52], a tentativa de replicação variando os SNPs não demonstrou associação, mantendo-se inconclusivos. Outros resultados, utilizando diferentes SNPs do gene OXTr, especificamente *rs13316193*, *rs1042778* e *rs237887*, também não encontraram associação direta entre o polimorfismo e comportamento pró-social, estando a associação moderada por fatores situacionais do contexto [53]. Características cognitivo/emocionais como a empatia, que alicerçam a formação de alguns estilos de apego e traços de personalidade, aparecem associados a diferentes alelos do polimorfismo do gene OXTR, porém, considerando também um outro polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), o *rs53576* [54]. O mesmo é sugerido com o aspecto confiança, uma característica marcante do estilo de apego seguro, que se mostrou associada positivamente com o polimorfismo OXTR. Tais achados sugerem que, portadores do alelo GG eram mais inclinados a confiar, quando comparados com portadores do alelo A, mas também no SNP *rs53576* [55].

Além de serem ainda escassos os estudos acerca da associação do polimorfismo OXTR e traços de personalidade, os resultados se mostram incongruentes e requerem replicação com desenhos mais robustos. O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) OXTR *rs2254298* se mostrou associado a transtornos psiquiátricos como a depressão em indivíduos idosos [56]. Estudo de base neuroanatômica, demonstra que mulheres saudáveis portadoras do alelo G do polimorfismo do gene OXTR *rs2254298*, apresentam menor volume da amígdala em ambos os hemisférios, um indicador de menor reatividade aos impactos aversivos [57]. Esses resultados vão na contramão dos achados em portadores do alelo A, do mesmo SNP, que apresentaram maior volume da amígdala, o que caracteriza um fenótipo mais propício a transtornos afetivos e do comportamento social [58]. Por mais que os traços de personalidade se ancorem na herdabilidade genética, mecanismos filogenéticos permitem níveis de plasticidade em que, a interação gene/ambiente, por meio de mecanismos epigenéticos e neuroendócrinos, pode alavancar modificações ao longo da vida [59]. Uma meta-análise de estudos associados ao genoma humano e neuroticismo demonstrou que quase 600 genes de diferentes sistemas neuroquímicos e áreas cerebrais, estão envolvidos nas principais características (afeto deprimido e preocupação), sugerindo mecanismos causais distintos e origem poligênica [60]. Em relação a ocitocina, um fator de confusão poderia ser pensado em virtude da provável relação entre ocitocina periférica e ocitocina central, a qual ainda não apresenta totalmente esclarecida. O crescente corpo de evidências acerca dessa questão demonstra, por um lado, que em ambos os níveis as concentrações de ocitocina parecem

coordenadas [61] mas, por outro lado, outras investigações não conseguiram encontrar correlação positiva, estatisticamente significativa entre níveis de ocitocina no plasma e no líquido cefalorraquidiano [62,63]. Além disso, diferenças genótípicas, decorrentes do polimorfismo envolvendo o sistema ocitocinérgico, demonstram tanto alterações centrais, que coordenam o comportamento social, quanto alterações nas concentrações plasmáticas de ocitocina, possibilitando relacionar os níveis de ocitocina no plasma com impacto funcional da ocitocina no cérebro. A falta de associação entre o polimorfismo OXTR, níveis de ocitocina, traços de personalidade e estilos de apego, que é confiavelmente expressa nessa amostra de idosos, não se apresenta como exclusividade para essas variáveis. Mesmo para variáveis, reconhecidas pela alta herdabilidade como o QI, SNPs apresentam fraqueza de associação [64]. A ausência de associação entre o polimorfismo OXTR, estilos de apego e traços de personalidade investigados no presente estudo, abre espaço também para considerações acerca das bases interacionistas da relação gene/ambiente. No campo epigenético, a metilação do gene OXTR, decorrente de experiências vivenciais, pode desencadear importantes prejuízos numa gama de funções desempenhadas pelo sistema ocitocinérgico [65,66]. Para alguns autores ainda, o vínculo de apego é um processo inerentemente biológico, se ajusta a necessidade de sobrevivência, aprimora os domínios sociais pela integração de componentes cognitivos e emocionais, sendo potencialmente moldado pelo ambiente e interação social, não dependente da relação genética [67]. Nossos achados não desprezam ou reduzem a participação do componente genético na formação de vínculo de apego e traços de personalidade, mas ampliam a perspectiva da influência de fatores ambientais, o que é proposto por estudos anteriores [68].

Nossos resultados demonstraram também que a ocitocina está, significativamente, associada com a formação de estilo de apego seguro, corroborando com um extenso e robusto campo de investigação que a coloca como base neurofisiológica da formação de vínculos de apego e do comportamento social [69,70]. Estudos recentes sugerem associação entre desregulação do sistema ocitocinérgico, com níveis plasmáticos de ocitocina reduzidos e transtornos do comportamento social, distúrbios dos vínculos de apego e das relações sociais [71]. Na relação da díade mãe-bebê já é possível identificar essa relação da ocitocina com vínculo de apego, onde níveis mais elevados desse neuropeptídeo se mostram associados a maior cuidado materno e apego afetivo mais seguro [72,73]. No que se refere ao apego em adultos, a ocitocina modula uma ligação mais positiva e mecanismos proximais no apego romântico [74]. Outro mecanismo, desencadeado pela ação do sistema ocitocinérgico e que direciona para a formação de vínculo de apego seguro, é a atenuação do processamento do medo e a melhora da sensação de recompensa [75]. Nosso estudo corrobora com essa gama de resultados, evidenciando associação positiva entre níveis de ocitocina e estilos de apego seguro, independente do sexo. Porém, não foi encontrada correlação, estatisticamente significativa, entre concentração de ocitocina e demais estilos de apego, sugerindo outros fatores como mediadores.

Propomos aqui, a utilização dos cinco grandes traços de personalidade (*Big Five*) porque é a taxonomia mais utilizada e aceita no mundo e mesmo sob forte crítica acerca da universalidade linguística, se mantém como o modelo mais fidedigno [76]. Correlações entre estilos de apego e traços de personalidade foram demonstradas na nossa amostra, seguindo parâmetros convergentes com alguns estudos anteriores. A elaboração mal sucedida ou desorganizada de vínculo de apego, tem demonstrado desencadear consequências na estruturação da personalidade, que podem resultar em diversas psicopatologias [77]. Além disso, perturbações nos domínios da afetividade e do comportamento social são encontradas

em indivíduos que estabelecem apego inseguro, sugerindo potencial influência no desenvolvimento dos traços de personalidade [78,79]. Essas alterações na formação de vínculo de apego, associadas a déficits na organização da personalidade, demonstram influenciar no funcionamento emocional extensivo à vida adulta [80]. O vínculo de apego desorganizado causa importantes prejuízos nos relacionamentos interpessoais e tem sido fortemente associado a Transtornos de Personalidade. Nossos achados, correlacionando negativamente apego inseguro (medroso, preocupado, evitativo e ansioso) com traço de amabilidade, são compatíveis com análises anteriores que associam estilos de apego ansioso e evitativo com Transtorno de Personalidade Borderline [81]. O traço de personalidade neuroticismo é caracterizado por instabilidade emocional, vulnerabilidade ao stress e fortes traços emocionais de negatividade. Nossos resultados demonstram que o vínculo de apego inseguro e o traço de personalidade neuroticismo apresentam correspondência, estando positivamente correlacionados. Essa associação recebe apoio na mesma análise, sugerindo que o apego seguro apresentou associação negativa com o traço de neuroticismo. A relação entre apego inseguro e traços de personalidade com características de afetividade negativa como o neuroticismo, verificada no nosso estudo, pode ser observada em diferentes análises que identificaram associação entre apego inseguro, caracterizado por ansiedade e a psicopatologia do Transtorno de Personalidade Limítrofe [82]. Outros estudos demonstram também, associação entre níveis reduzidos de ocitocina e Transtorno de Personalidade Limítrofe, o que suporta ainda mais nossos resultados, acerca da correlação positiva entre níveis de ocitocina e apego seguro e a correlação negativa entre apego seguro e o traço neuroticismo [83]. Com base nos nossos achados, que coloca a ocitocina associada a formação do apego seguro e achados anteriores que demonstram a segurança de apego associada a proteção contra o desenvolvimento de sintomas relacionados a Transtorno de Personalidade [84] é pertinente considerar os estilos de apego como predecessores da formação de traços de personalidade.

O estilo de apego ansioso caracteriza-se por representações mentais negativas de si mesmo, enquanto que o apego evitativo refere-se a representações internas de trabalho negativo em relação ao outro [85]. Os resultados evidenciados no nosso estudo e que demonstram a associação positiva entre estilos de apego ansioso e evitativo e o traço de personalidade neuroticismo, se mostram compatíveis com essa perspectiva e com resultados anteriores de estudo com adultos, que também corroboram nossos achados [86]. A correlação negativa entre os estilos ansioso, medroso, preocupado e evitativo e o traço amabilidade identificada na nossa amostra, complementa de maneira consonante nossos demais resultados acerca da associação entre apego e traço de personalidade. Baseado na teoria do apego, os apegos inseguros são resultantes de uma representação mental interna inconsistente, insensível e desorganizada em relação a figura de apego e caracterizam-se por excessiva necessidade de aceitação, dificuldade em torno da intimidade ou aproximação, preocupação obsessiva, visão negativa do outro e instabilidade emocional, características que contrastam a base do traço de personalidade de amabilidade. Estudo com adultos, relacionando intolerância à incerteza, caracterizado por processamentos cognitivos negativos acerca de eventos futuros que envolvem a figura de apego e sintomas relacionados a alguns transtornos de personalidade, reiterou a relação entre insegurança do apego e neuroticismo ao controlar a associação entre essas duas variáveis [87]. Um apego seguro tende a ampliar a motivação de abordagem social, na medida em que as representações internas acerca do outro são mais positivas. Em contrapartida, o estabelecimento de apego inseguro ou desorganizado infere representações negativas que direcionam para o aumento da ansiedade e evitação social, desfecho resultante das representações sociais negativas que caracterizam essa configuração de apego. Essa relação pode ser claramente observada nos nossos resultados, através da

associação entre apego seguro e extroversão e estilos de apego inseguro e neuroticismo. Nossos achados corroboram com dados da literatura, os quais demonstraram associação positiva entre apego seguro e motivação de abordagem social que, por fim, previu o traço de extroversão. Os mesmos resultados demonstrando também, que a motivação de abordagem social previu negativamente o apego inseguro medroso e preocupado além de prever negativamente o traço neuroticismo [88].

CONCLUSÃO

Com base nos nossos achados, níveis mais elevados de ocitocina estão associados com estilo de apego seguro, sugerindo uma participação importante desse neuropeptídeo na formação de laços afetivos. Por outro lado, pudemos evidenciar associação entre diferentes traços de personalidade e estilos de apego, o que pode sugerir, em parte, uma forte relação predecessora entre essas variáveis. Nosso estudo demonstrou também que, nessa amostra de idosos, o polimorfismo OXTR *rs2254298* não está associado as demais variáveis investigadas. Talvez, esta falta de associação seja devido ao conceito amplo que o apego e a personalidade apresentam. Dentro deste contexto, novos estudos com delineamentos mais robustos e outros polimorfismos do gene da ocitocina devem ser investigados, para melhor elucidação de causalidade.

LIMITAÇÕES

Dentro das limitações que esse estudo apresenta e talvez o mais expressivo, está o modelo do estudo. Utilizamos um desenho transversal o qual, limita a análise a indicadores extraídos em um único momento, possibilitando análise de correlações, mas limitando a compreensão causal. Outro fator limitante, diz respeito a falta de conhecimento acerca do histórico vivencial e estilo de vida, aspectos que podem influenciar na atividade da ocitocina e ocultar fatores mediadores. Além disso, há de se considerar que para este estudo foram utilizadas amostras de ocitocina periférica, o que pode não representar de maneira fidedigna os impactos centrais.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores assumem que o conteúdo desse estudo não apresenta conflito de interesse.

RECONHECIMENTOS

Os autores agradecem aos profissionais da Estratégia de Saúde da Família do município de Porto Alegre/RS.

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

REFERÊNCIAS

1. Jurek B, Neumann ID. The Oxytocin Receptor: From Intracellular Signaling to Behavior. *Physiol Rev.* 1;98(3):1805-1908, 2018.
2. Arrowsmith S, Wray S. Oxytocin: its mechanism of action and receptor signalling in the myomeytium. *J. Neuroend.* 26(6) 356-369, 2014.
3. Tobin VA, Arechaga G, Brunton PJ, Russell JÁ, Leng G, Ludwig M, Douglas AJ. Oxytocinase in the female rat hypothalamus: a novel mechanism controlling oxytocin neurones during lactation. *J. Neuroendocrinol.* (26) 205–216, 2014.
4. Steinbach X, Maasen S. Oxytocin: From a Hormone for Birth to a Social Hormone: The Hormonal Governance of Sociability aka Society. *NMT.* 26(1):1-30, 2018.
5. Ebert A, Brüne M. Oxytocin and social cognition. *Curr Top Behav Neurosci.* 35:375-88, 2018.
6. Love MT. Oxytocin, motivation and the role of dopamine. *Pharmacol Biochem.Behav.* 119: 49-60, 2014.
7. Kendrick KM, Guastella AJ, Becker B. Overview of human oxytocin research. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 35:321-348, 2018.
8. (Zhong S, Monakhov M, Mok HP, Tong T, San Lai P, Chew SH, et al. U-shaped relation between plasma oxytocin levels and behavior in the trust game. *PLoS One.* 7: e51095, 2012.
9. Palgi S, Klein E, Shamay-Tsoory S. The role of oxytocin in empathy in PTSD. *Psychol Trauma.* 9(1):70-75, 2017.
10. Apter-Levy Y, Feldman M, Vakart A, Ebstein RP, Feldman R. 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. *Am J Psychiatry* 170:1161–1168, 2013.
11. Weisman O, Zagoory-Sharon O, Feldman R. Oxytocin administration to parent enhances infant physiological and behavioral readiness for social engagement. *Biol Psychiatry* 72: 982–989, 2012.
12. Dulac C, O'Connell LA, Wu Z. Neural control of maternal and paternal behaviors. *Science.* 15;345(6198):765-70, 2014.
13. Feldman R. Oxytocin and social affiliation in humans. *Horm Behav.* 2012;61(3):380-91.
14. Kanat M, Heinrichs M, Schwarzwald R, Domes G. Oxytocin attenuates neural reactivity to masked threat cues from the eyes. *Neuropsychopharmacology* 40: 287–295, 2015.
15. Domes G, Sibold M, Schulze L, Lischke A, Herpertz SC, Heinrichs M. Intranasal oxytocin increases covert attention to positive social cues. *Psychol Med* 43: 1747–1753, 2013a.

16. Lefevre A, Sirigu A. The two fold role of oxytocin in social developmental disorders: a cause and a remedy? *Neurosci Biobehav Rev.*63:168–76, 2016.
17. Cochran DM, Fallon D, Hill m, Frazier JA. The role of oxytocin in psychiatric disorders: a review of biological and therapeutic research findings. *Harv Rev Psychiatry.* 21:219-47, 2013.
18. Shamay-Tsoory S, Young LJ. Understanding the oxytocin system and its relevance to psychiatry. *Biol Psychiatry.* 2016;79(3):150–2.
19. Poisbeau P, Grinevich V, Charlet A. Oxytocin signaling in pain: cellular, circuit, system, and behavioral levels. *Curr Top Behav Neurosci.* 2018;35:193-211.
20. Rigon A, Duff MC, Voss MN. Structural and functional neural correlates of self-reported attachment in healthy adult: evidence for an amygdalar involvement. *Brain Imaging Behav.* 10(4) 941-952, 2016.
21. Zhang, X, Deng, M, Ran, G, Tang, Q, Xu, W, Ma, Y and Chen, X (2018) Brain correlates of adult attachment style: a voxel-based morphometry study. *Brain Research* 1699, 34–43.
22. Apps MAJ, Rushworth MFS, Chang SWC. The Anterior Cingulate Gyrus and social cognition: Tracking the motivation of others. *Neuron.* 90(4): 692-707, 2016.
23. Boccia ML, Petrusz P, Suzuki K, Marson L, Pedersen CA. Immunohistochemical Localization of Oxytocin Receptors in Human Brain. *Neuroscience.* 3(253) 155-164, 2013.
24. Johnson ZV eYoung LJ (2015) Neurobiological mechanisms of social attachment and pair bonding. *Curr Opin Behav Sci* 3:38–44.
25. Gregory R, Cheng H, Rupp HA, Sengelaub DR, Heiman JR. Oxytocin increases VTA activation to infant and sexual stimuli in nulliparous and postpartum women. *Horm Behav.* 2015;69:82–8.
26. Oetl LL, Ravi N, Schneider N, Scheller MF, Schneider P, Mitre M, et al. Oxytocin Enhances Social Recognition by Modulating Cortical Control of Early Olfactory Processing. *Neuron.* 2016;90(3):609-21.
27. Hu J, Qi S, Becker B, Luo L, Gao S, Gong Q, Hurlemann R, Kendrick MK. Oxytocin selectively facilitates learning with social feedback and increases activity and functional connectivity in emotional memory and reward processing regions. *Hum. Brain Mapp.,* 36 (2015), pp. 2132-2146.
28. Flanagan C, Baker NR, McRae-Clark AL, Moran-Santa Maria MM. Effects of adverse childhood experiences on the association between intranasal oxytocin and social stress reactivity among individuals with cocaine dependence. *Psychiatry Res.* 2015;229:1-2.
29. Maroun M, Wagner S. Oxytocin and Memory of Emotional Stimulus Some Dance to Remember, Some Dance to Forget. *Biol Psychiatry.* 2016;79(3):203-12.

30. Matsushita H. Oxytocin and Stress: Neural mechanisms, stress-related disorders, and therapeutic approaches. *Neuroscience*. 417:1-10, 2019.
31. Toepfer, P., Heim, C., Entringer, S., Binder, E., Wadhwa, P., & Buss, C. (2017). Oxytocin pathways in the intergenerational transmission of maternal early life stress. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 73, 293-308.
32. Smearman EL et al. Oxytocin receptor genetic and epigenetic variation: Association with child abuse and adult psychiatric symptoms. *Child. Dev.* 87(1): 122-134, 2016.
33. Walsh E, Blake Y, Donati A, Stoop R, Gunten A. Early Secure Attachment as a Protective Factor Against Later Cognitive Decline and Dementia. *Front. Aging. Neurosci.* (11) 161, 2019.
34. Homan KJ. Secure Attachment and Eudaimonic Well-Being in Late Adulthood: The Mediating Role of Self-Compassion. *Aging Ment Health*. 22(3):363-370, 2016.
35. Oon-Aron A. Suicidality in the elderly: role of adult attachment. (44) 8-12, 2019.
36. Coyle, CE, & Dugan, E. Social isolation, loneliness and health among older adults. *Journal of Aging and Health*, 24(8), 1346–1363, 2012.
37. Laird KT, Krause B, Funes C, Lavretsky H. Psychobiological factors of resilience and depression in late life. *Transl psychiatry*. (9) 88, 2019.
38. Fajkowska M. The Complex-system approach to personality: Main theoretical assumptions. *Journal of Research in Personality*, 56, 15– 32, 2015.
39. Herpertz SC, Bertsch K. A new perspective on the pathophysiology of borderline personality disorder: a model of the role of oxytocin. *Am J Psychiatry*, 172(9):840-51, 2015.
40. Guastella H. Oxytocin treatment, circuitry, and autism: a critical review of the literature placing oxytocin into the autism context. *Biol Psychiatry* 79:234–242, 2016.
41. Bakker-Huvenaars MJ, et al. Saliva oxytocin, cortisol, and testosterone levels in adolescent boys with autism spectrum disorder, oppositional defiant disorder/conduct disorder and typically developing individuals. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 30:87-101, 2020.
42. Womersley, et al. Childhood Emotional Neglect and oxytocin receptor variants: Association With Limbic Brain Volumes. *World J Biol Psychiatry*. 26: 1-16, 2019.
43. Melchers M, Montag C, Markett S, Niazzy N, Bölting JB, Zimmermann J, Reuter M. The OXTR Gene, Implicit Learning and Social Processing: Does Empathy Evolve From Perceptual Skills for Details? *Behav Brain Res*. 30 (329): 35-40, 2017.
44. Christ CC, Carlo G, Stoltenberg SF. Oxytocin receptor (OXTR) single nucleotide polymorphisms indirectly predict prosocial behavior through perspective taking and empathic concern. *J Pers.* 84(2):204-213, 2015.

45. Assis EM, Loureiro FS, Menta C, Nogueira EL, Filho IGS, von Gunten A, Neto AC. Translation and Brazilian adaptation of the Relationship Scales Questionnaire (RSQ). *Trends Psychiatry Psychother*, 41(1):69-77, 2019.
46. Costa JPT, McCrae RR. Domains and facets: hierarchical personality assessment using the revised NEO personality inventory. *J Pers Assess*. 64(1):21-50, 1995.
47. Guillaumet-Adkins A, et al. Epigenetics and Oxidative Stress in Aging - review. *Oxid Med Cell Longev*, <https://doi.org/10.1155/2017/9175806>, 2017.
48. Feldman R, et al. Oxytocin pathway genes: evolutionary ancient system impacting on human affiliation, sociality, and psychopathology. *Biol. Psychiatry*, 79, pp. 174-184, 2016.
49. Kogan A., Saslow LR, Impett EA, Oveis C., Keltner D., Saturn SR. Thin-slicing study of the oxytocin receptor (OXTR) gene and the evaluation and expression. Of the prosocial disposition. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 108(48):19189-19192, 2011.
50. Li J, Zhao Y, Li R, Broster LS, Zhou C, Yang S. Association of oxytocin receptor gene (OXTR) rs53576 polymorphism with sociality: a meta-analysis. *PloS One*. 10(6):e0131820, 2015.
51. Bakermans-Kranenbur M, van Ijzendoorn MHA sociability gene? Meta-analysis of oxytocin receptor genotype effects in humans. *Psychiatr Genet*. 24(2):45-51, 2014.
52. Haram M, Tesli M, Dieset I, Steen NE, Røssberg JI, Djurovic S, Andreassen AO, Melle I. An Attempt to Identify Single Nucleotide Polymorphisms Contributing to Possible Relationships Between Personality Traits and Oxytocin-Related Genes. *Neuropsychobiology*. 69(1):25-30, 2014.
53. Wu N, Su Y (2018). Variations in the oxytocin receptor gene and prosocial behavior: moderating effects of situational factors. *Integrative Zoology* 13, 687–97.
54. Luo S, Zhang T, Li W, Yu M, Hein G, Han S. Interactions between oxytocin receptor gene and intergroup relationship on empathic neural responses to others' pain. *Soc Cogn affect neurosci*. 14(5):505-517, 2019.
55. Krueger F, Parasuraman R., Iyengar V, Thornburg M, Weel J, Lin M. et al. Oxytocin receptor genetic variation promotes human trust behavior. *Front Hum Neurosci*, 6:4(10): 3389, 2012.
56. Jacondino CB, Borges CA, Gottlieb MG. Associação dos polimorfismos rs53576 e rs2254298 do gene receptor da ocitocina com depressão: uma revisão sistemática. *Scientia Medica*. 24(4): 411-419, 2014.
57. Furman DJ, Chen MC, Gotlib IH, Variant in oxytocin receptor gene is associated with amygdala volume. *Psychoneuroendocrinology*. 72:891-897, 2011.

58. Inoue H, Yamasue H, Tochigi M, Abe O, Liu X, Kawamura Y, Takei K, Suga M, Yamada H, Rogers MA, et al. Association between the oxytocin receptor gene and amygdalar volume in healthy adults. *Biol Psychiatry*. 68:1066-1072, 2010.
59. Trillmich F, Müller T, Müller C. Understanding the evolution of personality requires the study of mechanisms behind the development and life history of personality traits. *Biol Lett*. 14(2):20170740, 2018.
60. Nagel M, Jansen PR, Stringer S, Watanabe K et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for neuroticism in 449,484 individuals identifies novel genetic loci and pathways. *Nat Genetic*. 50(7):920-927, 2018.
61. Carson, D.S, Berquist, S.W, Trujillo, T.H, Garner, J.P, Hannah, S.L, Hyde, S.A, Strehlow, M. C. Cerebrospinal fluid and plasma oxytocin concentrations are positively correlated and negatively predict anxiety in children. *Molecular Psychiatry*, 20, 1085–1090, 2014.
62. Kagerbauer, S.M, Martin, J, Schuster, T, Blobner, M, Kochs, E.F, Landgraf, R. Plasma oxytocin and vasopressin do not predict neuropeptide concentrations in human cerebrospinal fluid. *Journal of Neuroendocrinology*, 25, 668–673, 2013.
63. Martin, J, Kagerbauer, S.M, Schuster, T, Blobner, M, Kochs, E.F, Landgraf, R. Vasopressin and oxytocin in CSF and plasma of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Neuropeptides*, 48, 91–96, 2014.
64. Chabris, C.F, et al. Most reported genetic associations with general intelligence are probably false positives. *Psychological Science*, 23, 1314–1323, 2012.
65. Kumsta R, Hummel E, Chen FS, Heinrichs M. Epigenetic regulation of the oxytocin receptor gene: implications for behavioral neuroscience. *Front Neurosci* 7: 83, 2013.
66. Gregory SG, Connelly JJ, Towers AJ, Johnson J, Biscocho D, Markunas CA et al. Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. *BMC Med* 7: 62, 2009.
67. Junewicz A, Billick SB. Nature, nurture, and attachment: implications in light of expanding definitions of parenthood. *Psychiatr. Q.* 89(3) 511-519, 2018.
68. Schneider-Hassloff H, Straube B, Jansen A, Nuscheler B, Wemken G, Witt SW, Rietschel M, Kircher T, Özkarak-Gradwohl, F. G. Cross-cultural affective neuroscience. *Front. Psychol.*, v. 12, n. 10, p. 794, 2019. *Neuroimage*. 1;134:671-684, 2016.
69. Feldman R. The neurobiology of human attachment. *Trends in Cognitive Sciences*. (21) 80-99, 2017.
70. MacDonald K, Mac Donald TM. The peptide that binds: a systematic review of oxytocin and its prosocial effects in humans. *Harv. Rev. Psychiatry*, 18: 1-21, 2010.

71. Kroll-Desrosiers AR, Sobrinho BC, Babb JA, Guilarte-Walker Y, Moore Simas TA, Deligiannidis KM. Association of peripartum synthetic oxytocin administration and depressive and anxiety disorders within the first postpartum year. *Depress Anxiety*,34(2):137-46, 2017.
72. Eapen V, et al. Separation anxiety, attachment and interpersonal representations: disentangling the role of oxytocin in the perinatal period. *PloS One*. 9, 2014.
73. Swain JE, Kim P, Spiccer J, Ho SS, Dayton CJ, Elmadih A, et al. Approaching the biology of human parental attachment: brain imaging, oxytocin and coordinated assessments of mothers and fathers. *Brain Res*. 1580: 78-101, 2014.
74. Sara BA, Laura EK, Karen G. Oxytocin and social bonds: the role of oxytocin in perceptions of romantic partners bonding behavior. *Psychol Sci*. 28(12): 1763-1772, 2017.
75. Maroun M, Wagner S. Oxytocin and Memory of Emotional Stimulus Some Dance to Remember, Some Dance to Forget. *Biol Psychiatry*,79(3):203-12, 2016.
76. Özkarakar-Gradwohl, F. G. Cross-cultural affective neuroscience. *Front. Psychol.*, v. 12, n. 10, p. 794, 2019.
77. MacDonald, K, Berlow, R, Thomas, M.L. Attachment, affective temperament, and personality disorders: A study of their relationships in psychiatric outpatients. *Journal of Affective Disorders*, 151, 932-941, 2013.
78. Fraley, R.C, Brumbaugh, C.C. Adult attachment and preemptive defenses: converging evidence on the role of defensive exclusion at the level of encoding. *Journal of Personality*, 75(5), 1033–1050, 2007.
79. Kidd T, Hamer M, Steptoe A. Examining the association between adult attachment style and cortisol responses to acute stress. *Psychoneuroendocrinology*, 36(6), 771–779, 2011.
80. Fuchshuber J, et al. The influence of attachment styles and personality organization on emotional functioning after childhood trauma. *Front Psychiatry*. 5(10): 643, 2019.
81. Smith M, South S. Romantic Attachment style and Borderline personality pathology: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 75. 101781, 2020.
82. Matthies S, et al. Please Don't leave me – separation anxiety and related traits in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 20(10): 83, 2018.
83. Brüne M. On the role of oxytocin in Borderline personality disorder. *Br J Clin Psychol*. 55(3): 287-304, 2016.
84. Kim, S, Sharp C, Carbone, C. The protective role of attachment security for adolescent borderline personality disorder features via enhanced positive emotion regulation strategies. *Personality Disorders*, 5(2), 125–136, 2014.

85. Ravitz P, Maunder R, Hunter J, Sthankiya B, Lancee W. Adult attachment measures: a 25-year review. *J. Psychosom. Res.* 69:419-432, 2010.
86. Boelen PA, Reijntjes A, Carleton RN. Intolerance of uncertainty and adult separation anxiety. *Cogn. Behav. Ther.*, 43:133-144, 2014.
87. Boelen PA, Reijntjes A, Carleton RN. Intolerance of uncertainty and adult separation anxiety. *Cogn Behav Ther.* 43(2):133-144, 2014.
88. Nikitin J, Freund AM. When wanting and fearing go together: The effect of co-occurring social approach and avoidance motivation on behavior, affect, and cognition. *European Journal of Social Psychology.* 40(5):783-804, 2010.

57120

5

ESPIRITUALIDADE / RELIGIÃO

22. Qual a sua religião?
- católica
- evangélica (anglicana, episcopal, luterana, batista, pente-costal, adventista, testemunha de jeóva, outra)
- espírita (kardecista)
- judaica (israelita)
- afro-brasileira (umbanda, candomblé)
- outra (budista, xintoísta, maometana, esotérica, etc)
- não tem religião definida, mas tem suas próprias crenças (agnóstico)
- não tem religião ou crença (ateu)
- NR (não respondeu)
23. É praticante de sua religião ou sua crença/fé? (pode ser em casa)
- sim não NR (não respondeu)

IMPRESSÃO GERAL DA SAÚDE

24. Em geral o(a) Sr(a), diria que sua saúde é:
- ótima boa regular má péssima NR (não respondeu)
25. Tem dificuldade para controlar a urina ou para urinar?
- sim não NR (não respondeu)
- 25.1. Porque tem dificuldade para controlar a urina? (PODE MARCAR MAIS QUE UMA OPÇÃO)
- não consegue prender (tem vontade de urinar e corre para o banheiro ou a urina sai sozinha)
- perde urina quando ri ou tosse ou faz algum esforço
- não sente vontade de urinar e a urina sai sem nenhum controle
- tem dificuldade para conseguir urinar (a urina não sai facilmente quando tem vontade)
- a urina sai fraca (sem um jato forte)
- sente que a urina não saiu totalmente (sente que ainda fica urina na bexiga)
- usa sonda para conseguir urinar
- NR (não respondeu)
26. Nos últimos 12 meses, teve alguma queda (no chão quando estava em pé, sentado ou deitado)?
- sim Quantas vezes caiu? 1x 2x 3x 4x 5x mais do que 5x
- não
- NR (não respondeu)
27. Se SIM, quebrou algum osso devido à queda?
- sim Qual?
- não
- NR (não respondeu)

DADOS DE SAÚDE: DOENÇAS

28. ALGUM MÉDICO já lhe disse que você tem ou teve alguma dessas doenças?

DOENÇAS	SIM	NÃO	NR
Hipertensão arterial (pressão alta)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuficiência cardíaca congestiva (coração grande)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infarto do miocárdio (infarto do coração)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angina do peito (do coração)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doença cerebrovascular (AVC, derrame)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Câncer Qual? <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outras. Especificar 1: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Especificar 2: <input type="text"/>			
Especificar 3: <input type="text"/>			

57120

5

DADOS DE SAÚDE: MOBILIDADE, FORÇA E EQUILÍBRIO

29. Consegue ficar de pé?
 sim não NR (não respondeu)
30. Tem dificuldade para andar?
 sim não NR (não respondeu)
31. Tem fraqueza (falta de força) nas pernas?
 sim não NR (não respondeu)
32. Tem falta de equilíbrio quando fica em pé ou caminha?
 sim não NR (não respondeu)
33. Tem problema articular no quadril ou no joelho que dificulta o caminhar?
 sim não NR (não respondeu)
34. Tem muita dor quando tenta ficar de pé ou caminhar?
 sim não NR (não respondeu)

DADOS DE SAÚDE: FUMO (TABAGISMO)

35. Tem o hábito de fumar cigarro?
 sim Há quantos anos?
 Nº médio de cigarros por dia:
 Pretende parar? sim não
- não atualmente, mas já fumou
 Parou de fumar há: dia mês ano
 Motivo: vontade problema de saúde pressão familiares/amigos outros
 Fumou durante quantos anos?
 Nº médio de cigarros por dia:
 não, nunca fumou
 NR (não respondeu)

DADOS DE SAÚDE: ÁLCOOL

36. O senhor(a) consome algum tipo de bebida alcoólica?
 sim não (NUNCA) NR (não respondeu)
37. Se SIM, quais os tipos de bebidas alcoólicas que o senhor(a) consome? E a dose ingerida? (marcar mais de uma opção, se for o caso)
- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> vinho tinto | Quantidade: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> copos <input type="checkbox"/> cálices <input type="checkbox"/> garralhas | por: <input type="checkbox"/> dia <input type="checkbox"/> semana <input type="checkbox"/> mês |
| <input type="checkbox"/> vinho branco | Quantidade: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> copos <input type="checkbox"/> cálices <input type="checkbox"/> garralhas | por: <input type="checkbox"/> dia <input type="checkbox"/> semana <input type="checkbox"/> mês |
| <input type="checkbox"/> cerveja com álcool | Quantidade: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> copos <input type="checkbox"/> cálices <input type="checkbox"/> garralhas | por: <input type="checkbox"/> dia <input type="checkbox"/> semana <input type="checkbox"/> mês |
| <input type="checkbox"/> cachaça | Quantidade: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> copos <input type="checkbox"/> cálices <input type="checkbox"/> garralhas | por: <input type="checkbox"/> dia <input type="checkbox"/> semana <input type="checkbox"/> mês |
| <input type="checkbox"/> vodca | Quantidade: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> copos <input type="checkbox"/> cálices <input type="checkbox"/> garralhas | por: <input type="checkbox"/> dia <input type="checkbox"/> semana <input type="checkbox"/> mês |
| <input type="checkbox"/> uísque | Quantidade: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> copos <input type="checkbox"/> cálices <input type="checkbox"/> garralhas | por: <input type="checkbox"/> dia <input type="checkbox"/> semana <input type="checkbox"/> mês |
| <input type="checkbox"/> caipirinha | Quantidade: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> copos <input type="checkbox"/> cálices <input type="checkbox"/> garralhas | por: <input type="checkbox"/> dia <input type="checkbox"/> semana <input type="checkbox"/> mês |
| <input type="checkbox"/> outro | Quantidade: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> copos <input type="checkbox"/> cálices <input type="checkbox"/> garralhas | por: <input type="checkbox"/> dia <input type="checkbox"/> semana <input type="checkbox"/> mês |
38. Alguma vez sua família, seus amigos, seu médico ou seu sacerdote comentou ou sugeriu que estava bebendo demais?
 sim não NR (não respondeu)
39. Alguma vez o senhor(a) tentou deixar de beber, mas não conseguiu?
 sim não NR (não respondeu)
40. O senhor(a) já teve dificuldades no trabalho por causa da bebida? (ex: faltar ao trabalho ou estudo)
 sim não NR (não respondeu)
41. O senhor(a) tem se envolvido em brigas ou já foi preso por estar embriagado?
 sim não NR (não respondeu)
42. O senhor(a) já pensou alguma vez que estava bebendo demais?
 sim não NR (não respondeu)

57120

5

DADOS DE SAÚDE: MEDICAMENTOS, SUPLEMENTOS, FITOTERÁPICOS

43. O (A) senhor(a) utiliza MEDICAMENTOS? (revisar os medicamentos em uso atual junto com o idoso ou familiar)

sim (preencher na tabela abaixo os medicamentos em uso)

não

1. Medicamento:

Dose (mg): Quantos por dia? Usa sempre? sim não

Horário: manhã tarde noite

Toma com líquido? água leite café chá outro

Indicação (quem indicou?) médico balconista da farmácia vizinho(a)

familiar auto-indicação outra

Tempo de uso: dia mês ano

Pra que serve (motivo do uso)?

2. Medicamento:

Dose (mg): Quantos por dia? Usa sempre? sim não

Horário: manhã tarde noite

Toma com líquido? água leite café chá outro

Indicação (quem indicou?) médico balconista da farmácia vizinho(a)

familiar auto-indicação outra

Tempo de uso: dia mês ano

Pra que serve (motivo do uso)?

3. Medicamento:

Dose (mg): Quantos por dia? Usa sempre? sim não

Horário: manhã tarde noite

Toma com líquido? água leite café chá outro

Indicação (quem indicou?) médico balconista da farmácia vizinho(a)

familiar auto-indicação outra

Tempo de uso: dia mês ano

Pra que serve (motivo do uso)?

4. Medicamento:

Dose (mg): Quantos por dia? Usa sempre? sim não

Horário: manhã tarde noite

Toma com líquido? água leite café chá outro

Indicação (quem indicou?) médico balconista da farmácia vizinho(a)

familiar auto-indicação outra

Tempo de uso: dia mês ano

Pra que serve (motivo do uso)?

5. Medicamento:

Dose (mg): Quantos por dia? Usa sempre? sim não

Horário: manhã tarde noite

Toma com líquido? água leite café chá outro

Indicação (quem indicou?) médico balconista da farmácia vizinho(a)

familiar auto-indicação outra

Tempo de uso: dia mês ano

Pra que serve (motivo do uso)?



57120

5

6. Medicamento:
- Dose (mg): Quantos por dia? Usa sempre? sim não
- Horário: manhã tarde noite
- Toma com líquido? água leite café chá outro
- Indicação (quem indicou?) médico balconista da farmácia vizinho(a)
- familiar auto-indicação outra
- Tempo de uso: dia mês ano
- Pra que serve (motivo do uso)?
7. Medicamento:
- Dose (mg): Quantos por dia? Usa sempre? sim não
- Horário: manhã tarde noite
- Toma com líquido? água leite café chá outro
- Indicação (quem indicou?) médico balconista da farmácia vizinho(a)
- familiar auto-indicação outra
- Tempo de uso: dia mês ano
- Pra que serve (motivo do uso)?
8. Medicamento:
- Dose (mg): Quantos por dia? Usa sempre? sim não
- Horário: manhã tarde noite
- Toma com líquido? água leite café chá outro
- Indicação (quem indicou?) médico balconista da farmácia vizinho(a)
- familiar auto-indicação outra
- Tempo de uso: dia mês ano
- Pra que serve (motivo do uso)?
9. Medicamento:
- Dose (mg): Quantos por dia? Usa sempre? sim não
- Horário: manhã tarde noite
- Toma com líquido? água leite café chá outro
- Indicação (quem indicou?) médico balconista da farmácia vizinho(a)
- familiar auto-indicação outra
- Tempo de uso: dia mês ano
- Pra que serve (motivo do uso)?
10. Medicamento:
- Dose (mg): Quantos por dia? Usa sempre? sim não
- Horário: manhã tarde noite
- Toma com líquido? água leite café chá outro
- Indicação (quem indicou?) médico balconista da farmácia vizinho(a)
- familiar auto-indicação outra
- Tempo de uso: dia mês ano
- Pra que serve (motivo do uso)?
11. Medicamento:
- Dose (mg): Quantos por dia? Usa sempre? sim não
- Horário: manhã tarde noite
- Toma com líquido? água leite café chá outro
- Indicação (quem indicou?) médico balconista da farmácia vizinho(a)
- familiar auto-indicação outra
- Tempo de uso: dia mês ano
- Pra que serve (motivo do uso)?



57120

5

44. O(A) Sr(a) entende o que está escrito na sua receita?

sim não NR (não respondeu)

45. Você costuma utilizar algum CHÁ como tratamento natural ou caseiro?

sim Quais e para qual tratamento?

Chá 1:	<input type="text"/>	Para qual tratamento?	<input type="text"/>
Chá 2:	<input type="text"/>	Para qual tratamento?	<input type="text"/>
Chá 3:	<input type="text"/>	Para qual tratamento?	<input type="text"/>
Chá 4:	<input type="text"/>	Para qual tratamento?	<input type="text"/>

não

ADESÃO AO TRATAMENTO (MORISKY)

46. O(A) senhor(a) alguma vez se esquece de tomar os seus remédios?

sim não Qual(s) medicamento(s)?

47. O senhor(a) é descuidado com os horários de tomar os seus remédios?

sim não Qual(s) medicamento(s)?

48. Quando o senhor(a) está se sentindo melhor, às vezes para de tomar os seus remédios?

sim não Qual(s) medicamento(s)?

49. Em algum momento, se o senhor(a) se sentiu mal, parou de tomar os seus remédios? (sentiu dor de cabeça, ou tontura ou enjôo e então resolveu não tomar seu remédio)

sim não Qual(s) medicamento(s)?

O que sentiu?

REAÇÕES/EFEITOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS

50. Sente algo quando toma os medicamentos:

sim não

Nome do Medicamento	Data da reação	Sintomas	Como foi tratada
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

51. OBSERVAÇÕES:

ANEXO 2 – RELATIONSHIP SCALES QUESTIONNAIRE – RSQ

Nome: _____ Data: ____/____/____

Examinador: _____ Acompanhante: _____

RSQ

DECLARAÇÕES	NADA A VER COMIGO		MAIS OU MENOS A VER COMIGO		TUDO A VER COMIGO
1. Eu acho difícil depender de outras pessoas.	1	2	3	4	5
2. É muito importante pra mim me sentir independente.	1	2	3	4	5
3. Eu acho fácil me vincular emocionalmente com os outros.	1	2	3	4	5
4. Eu quero me entregar completamente a outra pessoa.	1	2	3	4	5
5. Tenho medo de me machucar/magoar se eu me permito ter relacionamentos muito próximos com outras pessoas.	1	2	3	4	5
6. Eu me sinto bem sem ter relações emocionais próximas.	1	2	3	4	5
7. Não tenho certeza que eu sempre posso contar com os outros quando eu precisar.	1	2	3	4	5
8. Quero ter muita intimidade com os outros.	1	2	3	4	5
9. Tenho medo de estar sozinho.	1	2	3	4	5
10. Fico confortável se preciso depender de outras pessoas.	1	2	3	4	5
11. Frequentemente tenho medo que meu companheiro não me ame realmente.	1	2	3	4	5
12. Acho difícil confiar completamente em outras pessoas.	1	2	3	4	5
13. Me preocupo quando outras pessoas estão se tornando muito íntimas de mim.	1	2	3	4	5
14. Quero que as minhas relações emocionais sejam íntimas.	1	2	3	4	5
15. Me sinto confortável tendo outras pessoas que dependam de mim.	1	2	3	4	5
16. Me preocupo se os outros não me valorizam tanto quanto eu valorizo eles.	1	2	3	4	5
17. Penso que as pessoas nunca estão lá quando se precisa delas.	1	2	3	4	5
18. Minha vontade de me relacionar profundamente às vezes afasta as pessoas.	1	2	3	4	5
19. É muito importante pra mim me sentir independente.	1	2	3	4	5
20. Fico incomodado quando alguém se torna muito íntimo de mim.	1	2	3	4	5
21. Frequentemente me preocupo que meu companheiro não queira ficar comigo.	1	2	3	4	5
22. Prefiro não ter outras pessoas que dependam de mim.	1	2	3	4	5
23. Tenho medo de ser abandonado.	1	2	3	4	5
24. Fico um pouco desconfortável em ficar muito íntimo de outras pessoas.	1	2	3	4	5
25. Acho que os outros têm resistência em se aproximarem de mim o quanto eu gostaria.	1	2	3	4	5
26. Prefiro não depender dos outros.	1	2	3	4	5
27. Sei que os outros vão estar disponíveis quando precisar deles.	1	2	3	4	5
28. Eu me preocupo que outras pessoas não me aceitem.	1	2	3	4	5
29. Meu companheiro frequentemente quer que eu seja mais próxima do que eu me sinto confortável em ser.	1	2	3	4	5
30. Acho relativamente fácil ter relacionamentos próximos com outras pessoas.	1	2	3	4	5

ANEXO 3 – NEO FIVE FACTOR INVENTORY – NEO-FFI-R

Nome: _____ Data: ____/____/____

Acompanhante: _____

DECLARAÇÕES	DISCORDO FORTEMENTE	DISCORDO	NEURO	CONCORDO	CONCORDO FORTEMENTE
1. Sou uma pessoa despreocupada.	1	2	3	4	5
2. Gosto de ter muita gente à minha volta.	1	2	3	4	5
3. Gosto de me concentrar numa fantasia e explorar todas as suas possibilidades, deixando-a crescer e se desenvolver. <small>Gosto de ser sonhador, de dar asas à imaginação.</small>	1	2	3	4	5
4. Tento ser educado(a) com todas as pessoas que encontro.	1	2	3	4	5
5. Mantenho as minhas coisas limpas e em ordem.	1	2	3	4	5
6. Algumas vezes senti ressentimento e amargura.	1	2	3	4	5
7. Sou propenso(a) a rir facilmente. <small>Eu dou risada com facilidade.</small>	1	2	3	4	5
8. Acho interessante aprender e cultivar novos hobbies (passatempos). <small>Acho interessante aprender a manter novos passatempos.</small>	1	2	3	4	5
9. As vezes, intimidado ou bajulo as pessoas para que elas façam o que eu quero. <small>As vezes, ameaço ou puxo o saco para que as pessoas façam o que eu quero.</small>	1	2	3	4	5
10. Eu sou bom (boa) em organizar meu tempo de maneira a fazer as coisas dentro do prazo.	1	2	3	4	5
11. Quando estou sob uma grande tensão, algumas vezes sinto que não vou resistir. <small>Quando estou sob pressão/estresse, algumas vezes sinto que não vou aguentar.</small>	1	2	3	4	5
12. Prefiro trabalhos que possa fazer sozinho(a), sem ser incomodado(a) por outras pessoas.	1	2	3	4	5
13. Fico admirado(a) com a variedade de padrões que encontro na arte e na natureza. <small>Fico interessado e surpreso com a arte e a natureza.</small>	1	2	3	4	5
14. Algumas pessoas pensam que sou invejoso(a) e egoísta.	1	2	3	4	5
15. Frequentemente entro em situações sem estar totalmente preparado(a) para elas. <small>Frequentemente me arrisco em situações sem estar totalmente preparado(a) para elas.</small>	1	2	3	4	5
16. Raramente me sinto só ou triste. <small>(confirmar a resposta)</small>	1	2	3	4	5
17. Gosto muito de falar com as outras pessoas.	1	2	3	4	5
18. Acredito que deixar estudantes ouvirem pessoas com ideias controversas só vai confundi-los e desorientá-los. <small>Acredito que deixar jovens ouvirem pessoas com ideias diferentes/opostas só vai confundir-los.</small>	1	2	3	4	5
19. Se alguém começa uma briga, estou sempre pronto(a) para revidar.	1	2	3	4	5
20. Tento cumprir todas as minhas obrigações com responsabilidade.	1	2	3	4	5
21. Frequentemente, sinto-me tenso(a) e agitado(a). <small>Frequentemente, sinto-me nervoso.</small>	1	2	3	4	5
22. Gosto de estar em lugares animados.	1	2	3	4	5
23. A poesia pouco ou nada me sensibiliza. <small>A poesia/a letra de uma música me toca.</small>	1	2	3	4	5
24. Sou melhor que a maioria das pessoas e tenho consciência disso.	1	2	3	4	5
25. Tenho objetivos claros e busco atingi-los de forma organizada.	1	2	3	4	5
26. Às vezes, sinto que eu não valho nada.	1	2	3	4	5
27. Não gosto de multidões e por isso as evito.	1	2	3	4	5

DECLARAÇÕES	DISCORDO FORTEMENTE	DISCORDO	NEURO	CONCORDO	CONCORDO FORTEMENTE
28. Tenho dificuldade em soltar a minha imaginação (devanear).	1	2	3	4	5
29. Quando sou insultado(a), tenho perdoar e esquecer. <i>Quando sou ofendido tento perdoar e esquecer.</i>	1	2	3	4	5
30. Perco muito tempo antes de me concentrar no trabalho.	1	2	3	4	5
31. Raramente me sinto amedrontado(a) ou ansioso(a). <i>(confirmar a resposta)</i>	1	2	3	4	5
32. Frequentemente, sinto-me explodindo de energia. <i>Frequentemente, sinto-me com disposição.</i>	1	2	3	4	5
33. Raramente me do conta dos humores ou sentimentos que diferentes ambientes causam. <i>Raramente me dou conta da energia do ambiente. (confirmar a resposta)</i>	1	2	3	4	5
34. Tendo a pensar o melhor acerca das pessoas. <i>Costumo pensar o melhor das pessoas.</i>	1	2	3	4	5
35. Trabalho muito para conseguir o que quero.	1	2	3	4	5
36. Muitas vezes, fico irritado(a) com a maneira como as pessoas me tratam.	1	2	3	4	5
37. Sou uma pessoa alegre e bem disposta.	1	2	3	4	5
38. Experimento uma grande variedade de emoções e sentimentos. <i>Me emociono com facilidade.</i>	1	2	3	4	5
39. Algumas pessoas consideram-me frio(a) e calculista.	1	2	3	4	5
40. Quando assumo um compromisso as pessoas confiam que vou cumprir.	1	2	3	4	5
41. Muitas vezes, quando as coisas dão errado, fico desanimado(a) e tenho vontade de desistir.	1	2	3	4	5
42. Eu não gosto muito de ficar conversando com as pessoas.	1	2	3	4	5
43. As vezes, ao ler poesia ou ao olhar para uma obra de arte, sinto um arrepio, uma onda de emoção <i>As vezes, ao ouvir uma música sinto uma emoção.</i>	1	2	3	4	5
44. Sou cabeçudo(a) e teimoso(a).	1	2	3	4	5
45. Às vezes, não sou tão confiável como deveria ser.	1	2	3	4	5
46. Raramente estou triste ou deprimido(a). <i>(confirmar a resposta)</i>	1	2	3	4	5
47. Minha vida é agitada.	1	2	3	4	5
48. Tenho pouco interesse em especular sobre a natureza do universo ou da condição humana.	1	2	3	4	5
49. Geralmente, procuro ser atencioso(a) e delicado(a).	1	2	3	4	5
50. Eu sou uma pessoa produtiva que sempre consegue fazer as coisas.	1	2	3	4	5
51. Sinto-me, muitas vezes, desamparado(a), desejando que alguém resolva os meus problemas.	1	2	3	4	5
52. Sou uma pessoa muito ativa.	1	2	3	4	5
53. Tenho muita curiosidade intelectual. <i>Tenho muita vontade de aprender e estudar.</i>	1	2	3	4	5
54. Quando não gosto de alguém, faço questão de demonstrar.	1	2	3	4	5
55. Parece que nunca consigo ser organizado(a).	1	2	3	4	5
56. Algumas vezes me senti tão envergonhado(a) que simplesmente queria sumir.	1	2	3	4	5
57. Prefiro tratar da minha vida a ser um(a) líder para outras pessoas. <i>Prefiro cuidar da minha vida do que ser um líder para outras pessoas.</i>	1	2	3	4	5
58. Muitas vezes, sinto prazer em brincar com teorias e ideias abstratas. <i>Muitas vezes, gosto de filosofar.</i>	1	2	3	4	5
59. Se for necessário, estou disposto(a) a manipular as pessoas para conseguir aquilo que quero.	1	2	3	4	5
60. Esforço-me por ser excelente em tudo que faço.	1	2	3	4	5

ANEXO 4 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP/PUCRS

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: PENCE - Programa de Envelhecimento Cerebral

Pesquisador: ALFREDO CATALDO NETO

Área Temática:

Versão: 11

CAAE: 30828914.5.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.012.753

Apresentação do Projeto:

O pesquisador principal do estudo: "PENCE - Programa de Envelhecimento Cerebral" encaminhou ao CEP-PUCRS, em 17/10/2018, a emenda contendo os seguintes documentos:

- TCUD_Guilherme_Nogueira.pdf
- emendaGuilhermeNogueira.doc
- Emenda_Guilherme_Nogueira.PDF

Objetivo da Pesquisa:

O pesquisador principal do estudo: "PENCE - Programa de Envelhecimento Cerebral" encaminhou ao CEP-PUCRS, em 17/10/2018, a emenda x contendo os seguintes documentos:

- TCUD_Guilherme_Nogueira.pdf
- emendaGuilhermeNogueira.doc
- Emenda_Guilherme_Nogueira.PDF

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador principal do estudo: "PENCE - Programa de Envelhecimento Cerebral" encaminhou ao CEP-PUCRS, em 17/10/2018, a emenda x contendo os seguintes documentos:

- TCUD_Guilherme_Nogueira.pdf
- emendaGuilhermeNogueira.doc
- Emenda_Guilherme_Nogueira.PDF

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucls.br

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS**



Continuação do Parecer: 3.012.753

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador principal do estudo: "PENGE - Programa de Envelhecimento Cerebral" encaminhou ao CEP-PUCRS, em 17/10/2018, a emenda x contendo os seguintes documentos:

- TCUD_Guilherme_Nogueira.pdf
- emendaGuilhermeNogueira.doc
- Emenda_Guilherme_Nogueira.PDF

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e a Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1230894_E6.pdf	17/10/2018 09:09:45		Aceito
Outros	emendaGuilhermeNogueira.doc	17/10/2018 09:08:51	Paula Engroff	Aceito
Outros	TCUD_Guilherme_Nogueira.pdf	01/10/2018 09:18:54	Paula Engroff	Aceito
Outros	Emenda_Guilherme_Nogueira.PDF	01/10/2018 09:16:52	Paula Engroff	Aceito
Outros	TCUD_Alceu.pdf	24/11/2017 11:25:14	Paula Engroff	Aceito
Outros	Emenda_Alceu.pdf	24/11/2017 11:21:28	Paula Engroff	Aceito
Outros	Anexo_2_emenda3.PDF	16/06/2017 11:18:50	Paula Engroff	Aceito
Outros	Anexo_1_emenda3.PDF	16/06/2017 11:17:21	Paula Engroff	Aceito
Outros	Emenda_3_Francisco.PDF	16/06/2017 11:16:27	Paula Engroff	Aceito
Outros	Anexo_2.PDF	09/05/2017 16:45:38	Paula Engroff	Aceito
Outros	Anexo_1.PDF	09/05/2017 16:45:22	Paula Engroff	Aceito

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703

Bairro: Partenon

CEP: 90.619-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3320-3345

Fax: (51)3320-3345

E-mail: cep@pucls.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 3.012.753

Outros	Emenda.PDF	09/05/2017 16:40:46	Paula Engroff	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.docx	06/10/2016 14:54:54	Paula Engroff	Aceito
Outros	Adendo_Eunice_Assis.PDF	06/10/2016 14:53:14	Paula Engroff	Aceito
Outros	Termo_compromisso_2.PDF	22/06/2016 15:01:39	Paula Engroff	Aceito
Outros	Resposta_CEP_adendo2.PDF	22/06/2016 14:59:18	Paula Engroff	Aceito
Outros	carta_justificativa_emenda.pdf	14/04/2016 09:53:08	Paula Engroff	Aceito
Outros	Adendo_PENCE_2015.pdf	08/12/2015 09:32:01	Paula Engroff	Aceito
Outros	Carta de apresentação cep.PDF	24/09/2014 13:24:32		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PENCE_24_09_14.pdf	24/09/2014 13:23:21		Aceito
Outros	Termo de Compromisso para utilização dos dados.PDF	30/07/2014 13:49:39		Aceito
Outros	Carta de reapresentação CEP_PUCRS.pdf	30/07/2014 13:49:22		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PENCE_REVISAO.pdf	30/07/2014 13:46:38		Aceito
Outros	Curriculo Armin von Gunten.doc	25/04/2014 15:30:59		Aceito
Outros	LINKS PARA ACESSO DO CURRÍCULO LATTES.docx	25/04/2014 15:29:06		Aceito
Outros	Aprovação PENCE Comissão Científica.pdf	03/04/2014 17:09:12		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto CONEP.pdf	02/04/2014 19:16:26		Aceito
Outros	Carta de apresentação do projeto - Dr. Irenio.pdf	02/04/2014 19:16:01		Aceito
Outros	Autorização Rosane.pdf	02/04/2014 17:30:22		Aceito
Outros	Autorização Dr Terra.pdf	02/04/2014 17:30:03		Aceito
Outros	Orçamento pence assinado.pdf	02/04/2014 16:47:28		Aceito
Outros	CRONOGRAMA.docx	02/04/2014 16:46:38		Aceito
Projeto Detalhado	PROJETO COORTE	02/04/2014		Aceito

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703

Bairro: Partenon

CEP: 90.619-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3320-3345

Fax: (51)3320-3345

E-mail: cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 3.012.753

/ Brochura Investigador	CEREBRAL.pdf	16:45:02		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE subprojeto 3.pdf	02/04/2014 16:25:30		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	02/04/2014 16:25:17		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 09 de Novembro de 2018

Assinado por:
Paulo Vinicius Sporleder de Souza
(Coordenador(a))

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br

ANEXO 5 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP/SMS

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PENCE - Programa de Envelhecimento Cerebral

Pesquisador: IRENIO GOMES DA SILVA FILHO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 30828914.5.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 826.858

Data da Relatoria: 23/10/2014

Apresentação do Projeto:

Esse projeto faz parte de uma parceria com a Secretaria Municipal de Saúde (SMS) que irá permitir acompanhar a saúde mental de aproximadamente 12.000 pessoas com 55 anos ou mais cadastrados na Estratégia de Saúde da Família (ESF) das áreas de abrangência do Hospital São Lucas. Esta parceria para a assistência já está estabelecida e em andamento, conforme descrito após o referencial teórico (item 4 deste projeto). O projeto de pesquisa, aqui apresentado, se propõe a utilizar os dados que serão gerados nessa assistência, complementado com algumas coletas mais específicas. A partir desta experiência será escrito um manual para implementação desse tipo de parceria Universidade/ Serviço Público para assistência integrada à Saúde Mental do Idoso, que poderá ser aplicado para toda a ESF de Porto Alegre e de outros municípios.

Trata-se da principal linha de pesquisa dos dois Professores proponentes no Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, com participação de residentes da Psiquiatria, que desenvolvem seus trabalhos de conclusão de curso, de residentes da neurologia, de bolsistas de iniciação científica e inúmeros mestrandos e doutorandos.

Como resultado, um dos subprojetos foi contemplado em um edital do Programa Ciência Sem

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 828.858

Fronteiras,

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Criar e implementar um modelo de atenção à saúde mental para indivíduos a partir dos 55 anos, integrando todos os níveis, desde a atenção primária até a terciária, criando um fluxo continuado de capacitação, suporte, assistência e pesquisa, com transferência de conhecimento da Universidade/Hospital Universitário (centro terciário) para a rede básica ESF/Porto Alegre.

4.3.2. Objetivos Específicos

- Capacitar e oferecer suporte sistemático à ESF para o diagnóstico precoce e acompanhamento de indivíduos com déficit cognitivo ou distúrbio do humor;
- Elaborar e implementar protocolos de acompanhamento de idosos com problemas de saúde mental;
- Apoiar o aperfeiçoamento do sistema de referência e contra-referência através do uso de uma metodologia de transferência de conhecimento, e do monitoramento dos rastreamentos e avaliações estabelecendo níveis estratificados de detecção e assistência de problemas cognitivos ou de humor;
- Criar um banco de dados para a utilização na pesquisa científica e no meio acadêmico, visando a produção e disseminação nos meios científicos e do conhecimento obtido;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Subprojeto 3 - coleta de sangue: No momento da coleta de sangue poderá haver alguma dor decorrente da punção da pele. Complicações dessa coleta são raras e geralmente de pequeno porte. Se houver pequena perda de sangue da veia no local da punção geralmente há um pequeno desconforto que desaparece em poucos dias.

Benefícios:

O PENCE será importante para o planejamento público de saúde no Brasil, o conhecimento da frequência

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon CEP: 90.619-900
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucri.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 828.858

de doenças mentais nos idosos, os fatores de risco que possam ajudar em programas de prevenção e as manifestações iniciais dessas doenças que permitam a realização de um diagnóstico precoce. Acreditamos que os resultados desse projeto venham contribuir para o aperfeiçoamento das ações públicas de saúde e, com isso, contribuam a um menor custo, diagnóstico mais acurado e uma melhor qualidade de vida para a população que está envelhecendo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevantes desde o ponto de vista clínico e científico

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os pesquisadores apresentaram todos os termos de apresentação obrigatória

Recomendações:

Aprovar

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Incluir a rubrica do participante e do pesquisador em todas as folhas do TCLE

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon CEP: 90.619-900
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucls.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 826.858

PORTO ALEGRE, 10 de Outubro de 2014

Assinado por:
Rodolfo Herberto Schneider
(Coordenador)

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Graduação
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º. andar
Porto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564
E-mail: prograd@pucrs.br
Site: www.pucrs.br