

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO rs53576 NO GENE DO RECEPTOR DE OXITOCINA COM TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO EM MULHERES

LAÍSA CAMERINI DA ROSA¹; CLARISSA RIBEIRO BASTOS²; KAREN JANSEN²; RICARDO AZEVEDO DA SILVA²; DIOGO RIZZATO LARA²; GABRIELE GHISLENI³

¹Universidade Católica de Pelotas – lcamerinidarosa@gmail.com

²Universidade Católica de Pelotas – c.rib.bastos@gmail.com

²Universidade Católica de Pelotas – karenjansen315@hotmail.com

²Universidade Católica de Pelotas – ricardo.azs@gmail.com

²Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – diogorlara@gmail.com

³Universidade Católica de Pelotas – bibighis@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é um transtorno recorrente relacionado a trauma e estresse, caracterizado principalmente pela constante experiência de trauma e excitabilidade excessiva, fazendo com que os pacientes estejam alertas e apresentem sintomas como ansiedade e alterações de humor (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). A pesquisa atual emprega a abordagem genética, procurando por marcadores relevantes para TEPT nos genes presentes no sistema neuroendócrino (ALMLI et al., 2015). Nesse contexto, o sistema oxitocinérgico está envolvido na resposta ao estresse mediada pelo eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal), regulando a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e do cortisol (LEE et al., 2016).

A oxitocina (OXT) é um neuropeptídeo que desempenha o papel de hormônio e neurotransmissor, onde participa regulando negativamente a secreção do ACTH sob condições de estresse (LEE et al., 2009) e existe uma relação entre OXT e resposta ao medo modulada pela amígdala. O hormônio também parece estar relacionado a uma diminuição do cortisol, diminuindo os efeitos do estresse (DITZEN et al., 2009). O polimorfismo do gene do receptor de oxitocina (OXTR) rs53576 promove a conversão de guanina em adenina (G para A) e está sendo associado a comportamentos sociais alterados e sensibilidade ao estresse (UZEFOVSKY et al., 2015), mudanças estruturais (TOST et al., 2010) e transtornos mentais como o transtorno do espectro autista (WATANABE et al., 2017). Assim, o presente estudo tem por objetivo analisar a relação entre o polimorfismo OXTR rs53576 e o TEPT em uma amostra de adultos jovens de Pelotas - RS.

2. METODOLOGIA

O presente estudo segue o tipo transversal de base populacional realizado na área urbana de Pelotas. As características da amostra foram determinadas por meio de um questionário sociodemográfico e socioeconômico e o diagnóstico de TEPT foi realizado por meio da entrevista clínica Mini International Neuropsychiatric Review, de acordo com os critérios estabelecidos pelo DSM-IV. A coleta do material biológico foi realizada através de punção venosa de sangue e o DNA total foi extraído de leucócitos do sangue periférico. O polimorfismo foi genotipado por PCR em tempo real.

As análises estatísticas foram realizadas no software SPSS 21.0; onde as distribuições alélicas e genotípicas foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado.

As variáveis foram comparadas através de teste T, análise de variância, e o teste do qui-quadrado. Para a análise da interação entre os fatores, foi realizada a regressão logística multinomial e os valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Católica de Pelotas, sob número de protocolo 2010/15 (ANNEX) e todos os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No total, 998 indivíduos foram incluídos neste estudo, dos quais 32 (3,2%) indivíduos possuem o diagnóstico de TEPT. Observou-se uma diferença estatística ao comparar os indivíduos com TEPT com os controles em relação ao sexo ($p=0,045$), classe socioeconômica ($p<0,001$) e fumo ($p<0,001$); onde os indivíduos que tem TEPT são predominantemente mulheres (75%), de classe baixa (46,9%) e média (43,8%) e são em maioria fumantes (56,3%).

Os genótipos do SNP rs53576 estão de acordo com o equilíbrio de Hardy-Weinberg na amostra estudada ($\chi^2=0,15$; $p=0,69$). Na amostra geral não encontramos associação do polimorfismo com o TEPT ($p=0,133$). Entretanto, após estratificarmos a amostra em relação ao sexo observamos que a associação do polimorfismo com o diagnóstico de TEPT foi significativo em mulheres ($p=0,023$), sendo o alelo A um alelo de risco para TEPT em mulheres (Tabela 1).

Tabela 1. Associação do polimorfismo rs53576 do gene OXTR de acordo com transtorno de estresse pós-traumático após estratificação por sexo.

	TEPT		p-valor
	Não	Sim	
Feminino			0.023
GG	250 (46,6%)	5 (34,8%)	
GA/AA	286 (53,4%)	19 (65,2%)	
Total	536	24	
Masculino			0.571
GG	198 (46%)	5 (62,5%)	
GA/AA	232 (54%)	3 (37,5%)	
Total	430	8	

Valores expressos como n (%) * $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Além disso, o resultado da regressão logística multinomial demonstrou que o alelo A continua um fator de risco para o TEPT em mulheres [3,67 (1,32 – 10,16); $p=0,012$] após ajuste para variáveis classe socioeconômica e etnia.

4. CONCLUSÕES

Conclui-se que há associação entre o polimorfismo rs53576 no gene OXTR e o diagnóstico de TEPT em mulheres. Além disso, os resultados do trabalho mostram que fatores ambientais como classe socioeconômica e fumo podem ser possíveis agravantes para o risco de desenvolvimento do transtorno.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-IV**: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Artmed: Porto Alegre, 2013.

ALMLI, L. M. et al. Genetic approaches to understanding post-traumatic stress disorder. **Internal Journal of Neuropsychopharmacol**, v. 17, n. 2, p. 355–370, 2015.

DITZEN, B. et al. Intranasal Oxytocin Increases Positive Communication and Reduces Cortisol Levels During Couple Conflict. **Biological Psychiatry**, v. 65, n. 9, p. 728–731, 2009.

LEE, H. J. et al. Oxytocin: The great facilitator of life. **Progress in Neurobiology**, v. 88, n. 2, p. 127–151, 2009.

LEE, J. M. et al. Abnormalities of Inter- and Intra-Hemispheric Functional Connectivity in Autism Spectrum Disorders : A Study Using the Autism Brain Imaging Data Exchange Database. v. 10, n. May, p. 1–11, 2016.

TOST, H. et al. A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocial temperament and human hypothalamic-limbic structure and function. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 31, p. 13936–13941, 2010.

UZEFOVSKY, F. et al. Oxytocin receptor and vasopressin receptor 1a genes are respectively associated with emotional and cognitive empathy. **Hormones and Behavior**, v. 67, p. 60–65, 2015.

WATANABE, T. et al. Oxytocin receptor gene variations predict neural and behavioral response to oxytocin in autism. **Social Cognitive and Affective Neuroscience**, v. 12, n. 3, p. 496–506, 2017.