

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ANTÓNIO MARCOS ALVIM SOARES JR.**

**ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE OS POLIMORFISMOS
DOS GENES DA POMC, MC4R, HMCN-1 E COMT E A
SUSCETIBILIDADE À DEPRESSÃO PÓS PARTO.**

Belo Horizonte
2012

ANTÓNIO MARCOS ALVIM SOARES JR.

**ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE OS
POLIMORFISMOS DOS GENES DA POMC, MC4R, HMCN-1
E COMT E A SUSCETIBILIDADE À DEPRESSÃO PÓS
PARTO**

Dissertação de Mestrado apresentada à Banca Examinadora, como exigência parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina Molecular, da Universidade Federal de Minas Gerais, sob a orientação do Prof. Dr. Marco Aurélio Romano-Silva e coorientação da Profa. Dra. Débora Marques de Miranda.

Belo Horizonte
2012



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 - sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30130-100
Fone: (031) 3409 9641 - FAX: (31) 3409 9640
CNPJ: 07.000.000/0001-91



ATA DA DEFESA DE MESTRADO DE **ANTONIO MARCOS ALVIM SOARES JUNIOR**, nº de registro 2010723460. No dia **trinta de março de dois mil e doze**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "**ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE OS POLIMORFISMOS DOS GENES DA POMC, MC4R, HMCN-1 E COMT E A SUCETIBILIDADE À DEPRESSÃO PÓS PARTO**", requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina Molecular, pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Marco Aurélio Romano Silva, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Marco Aurélio Romano Silva/ orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof.ª Débora Marques de Miranda / co-orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Rodrigo Nicolato	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Humberto Correa da Silva Filho	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>

Pelas indicações o candidato foi considerado APROVADO

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 30 de março de 2012.

Prof. Marco Aurélio Romano Silva/ orientador _____

Prof.ª Débora Marques de Miranda/ co-orientadora _____

Prof. Rodrigo Nicolato _____

Prof. Humberto Correa Silva Filho _____

Prof. Luiz Armando Cunha De Marco/ Coordenador _____

Prof. Luiz Armando Cunha de Marco
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em
Medicina Molecular - Faculdade de Medicina UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.


CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

AGRADECIMENTOS

A D'us pelo Dom da vida e a Graça da perseverança.

A meu pai, por seu grande amor e apoio incondicional. Exemplo de vida, virtude e retidão.

À minha mãe, em sua ausência tão presente...

À Chris, Dani e Felipe, a quem não tenho sequer palavras. Como é grande o meu amor por vocês...

À Beatriz, vida nova que alegra minha vida.

Ao Professor Marco Aurélio Romano-Silva, exemplo de competência e de compromisso com a Universidade e a pesquisa de qualidade.

À Professora Débora Marques de Miranda, pela sua total disponibilidade e pelo grande incentivo à minha formação e carreira.

Aos Professores Humberto Correa, Rodrigo Nicolato, Leandro Malloy, Arthur Kümmer, Cintia Fuzikawa, Fernando Neves, Luiz Armando de Marco e Marcus Vinicius Gomez, modelos de grandes profissionais e que tanto contribuíram em minha formação.

À minha família e aos amigos de todas as horas: Kinha, Camila, Patrícia, Marli, Marly, Mônica, Breno, Bernardo, Pedro e Filipi.

Aos amigos que fiz no laboratório, sem os quais nunca teria chegado até aqui.

À Patrícia e Simone, pelos valiosos ensinamentos e estímulo.

À Flávia Lana, com sua grande ajuda ao longo de todo este trabalho.

À Daniela, Bruno, Vitor e Erika, pela enorme paciência.

Ao Alexandre, Karen, Luciene, Magno, Geise, Gabriel, Priscila, Cinthia, com quem aprendo todos os dias.

Aos preceptores e residentes HC-UFMG e aos colegas do HPM e Secretária de Estado de Saúde, pela compreensão da ausência da reta final.

A Dra. Patrícia Figueira pela ajuda na identificação das amostras de DPP.

RESUMO

A Depressão pós-parto é um transtorno comum que afeta as mulheres, com importantes consequências para a mãe e a criança. Diversos estudos, sugerem um importante componente genético na gênese da DPP.

Foram selecionadas aleatoriamente, cento e dezessete mulheres que deram à luz em uma maternidade. Foram preenchidas a Escala de depressão pós-parto de Edimburgo (EPDS) e uma entrevista psiquiátrica estruturada (MINI PLUS 5,0), cerca de 8 semanas após o parto. Polimorfismos dos genes POMC, MC4-R, HMCN-1 e COMT foram analisados por PCR.

As diferenças nas frequências dos genótipos foram calculadas pelo teste χ^2 e a diferença entre os grupos avaliada pelo teste t de *Student*. Todos os testes foram bicaudais e os resultados considerados significativos quando $p \leq 0,05$.

Após entrevista psiquiátrica estruturada, 34 (29,06%) mulheres foram diagnosticadas com DPP. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dados sócio-demográficos entre mulheres deprimidas (DPP +) e não-deprimidas (DPP-), à exceção do nível de escolaridade.

Não foi encontrada associação alélica ou genotípica entre o SNPs estudados para os genes da POMC e MC4R com a DPP. Encontrou-se uma interação significativa entre o desenvolvimento de sintomas depressivos no pós-parto e os polimorfismos dos genes HMCN-1 ($p \leq 0,01$) e COMT ($p = 0,01$).

Em conclusão, este estudo corrobora com a noção de que o DPP é o resultado de interações complexas entre múltiplas variáveis, incluindo fatores genéticos. Repetições independentes em amostras maiores e investigações mais aprofundadas sobre o papel desses genes na DPP fazem-se necessárias.

Palavras-chave: Depressão pós-parto. POMC. MC4R. HMCN-1. COMT. Genética. Gene candidato. EPDS.

ABSTRACT

Postpartum depression is a common disorder affecting women, with important consequences for both mother and child. A genetic determinant for PPD is suggested by many genetic epidemiologic studies.

One hundred and seventeen women subjects were randomly selected among those who delivered in a maternity hospital and filled in the Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS) questionnaire and a structured psychiatric interview (MINI PLUS 5.0), about 8 weeks after delivery. POMC, MC4-R, HMCN-1 and COMT polymorphisms were analysed by PCR.

Differences in genotype frequency were calculated by X^2 test and the difference between groups was tested with Student's t test. Tests were two-tailed and results significant when $p \leq 0.05$.

Following the psychiatric structured interview 34 (29,06%) women were diagnosed with PPD. No significant statistical differences in terms of socio-demographic data were observed between depressed (PPD+) and non-depressed women (PPD-) except for educational level.

No differences in POMC and MC4R genotype distribution were observed between the depressed and non-depressed women. We found a significant interaction between the development of depressive symptoms in postpartum and polymorphisms in HMCN-1 ($p \leq 0.01$) and COMT ($p=0,01$).

In conclusion, this study supports the notion that PPD is the result of complex interactions between multiple variables, including genetic factors. It is encouraged independent replications in larger samples and further investigation on these gene effects in PPD.

Keywords: Postpartum depression. POMC. MC4-R. HMCN-1. COMT. Candidate genes. Genetics. EPDS.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fig. 1 GABAARs e DPP	12
Fig. 2 Representação das vias moleculares distintas envolvidas nas ações regulatórias do ER	13
Fig. 3 O polipeptídio POMC e seu processamento	16
Fig. 4 Regulação da sinalização do MC4R por proteínas acessórias e acoplamento alternativo à proteína G	20
Fig. 5 Mutações no gene do MC4R	22
Fig. 6 O <i>locus</i> de MC4R	23
Fig. 7 Estrutura modular das fibulinas	24
Fig. 8 O gene da COMT	26
Fig. 9 Resultados da PCR em Tempo Real	33
Fig. 10 Representação gráfica do Desequilíbrio de Ligação do gene MC4R	37

LISTA DE TABELAS

Tab. 1 As melanocortinas e seus receptores	19
Tab.2 Informações sobre as sondas utilizadas.....	32
Tab.3 Dados sócio-demográficos das puérperas com ou sem DPP	34
Tab.4 MINI-PLUS x EPDS	34
Tab.5 Distribuição alélica dos SNPs dos genes estudados	35
Tab.6 Distribuição genotípica dos SNPs dos genes estudados	36
Tab.7 HWE da amostra e grupos para todos os marcadores	37
Tab.8 Desequilíbrio de ligação entre os marcadores usados no estudo do gene MC4R	38
Tab.9. Distribuição alélica dos SNPs dos genes estudados	38
Tab.10 Distribuição genotípica dos SNPs dos genes estudados	39
Tab.11 HWE da amostra e grupos para todos os marcadores	40

LISTA DE ABREVIATURAS

- A – Adenina
- ACTH - hormônio adrenocorticotrópico
- AMPc - monofosfato de adenosina cíclica (*cyclic adenosine monophosphate*)
- APA – Associação Americana de Psiquiatria (*American Psychiatric Association*)
- Arg - arginina
- ARMD – Degeneração macular relacionada à idade (*Age-related macular degeneration*).
- BDNF - fator neurotrófico derivado do cérebro (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*)
- C – citosina
- CID - Classificação Internacional de Doenças
- COEP: Conselho de ética em Pesquisa
- COMT - Catecol-O-metiltransferase
- Cr - cromossomo
- CREB - elemento ligante responsivo ao AMPc (*response element binding protein*)
- CRF - fator liberador de corticotropina
- Cys- cisteína
- DNA - ácido desoxirribonucléico
- DPP – Depressão Pós-parto
- DSM-IV - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
- ECM – Matriz extra-celular (*extracellular-matrix*)
- EDTA - ácido tetra etileno diamínico
- EGF – Fator de crescimento da epiderme (*epidermal growth factor*)
- EPDS – Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo – *Edinburgh Postnatal Depression Scale*
- G – guanina
- GABA – Ácido γ -aminobutírico
- GABAAR – Receptor de GABA A.
- GR - receptor de glicocorticóide
- Glu - ácido glutâmico (aminoácido)
- GWAS - *genome-wide association study*
- GWLA - *Genome-wide linkage analysis*

HF - história familiar

HHA - hipotálamo-hipófise-adrenal

HMCN-1 – Hemicentina-1

HWE – Equilíbrio de Hardy-Weinberg (*Hardy-Weinberg Equilibrium*)

5-HTT- transportador da serotonina (*5- hydroxytryptamine transporter*)

5-HTTLPR - polimorfismo da região promotora do gene 5-HTT

kb - kilobases.

LD - desequilíbrio de ligação (*linkage disequilibrium*)

MC4R- Receptor de Melanocortina 4

Met – Metionina (aminoácido).

mRNA - ácido ribonucléico (RNA) mensageiro

OMS - Organização Mundial de Saúde

OR - odds ratio

pb - pares de bases

PCR - reação da polimerase em cadeia (*polimerase chain reaction*)

POMC – Pró-ópio-melanocortina

RR - risco relativo

rs – número de referência do SNP

SCID-IV - Structured Clinical Interview for DSM-IV

SERT - transportador de serotonina

SNC - sistema nervoso central

SNP - polimorfismo de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphism*)

T – timina

Thr - treonina (aminoácido)

TPH1 – gene da Triptofano hidroxilase – 1

TPH2 – gene da Triptofano hidroxilase – 2

TDM - Transtorno Depressivo Maior

TrekB - receptor da tirosina quinase B (*tyrosine receptor kinase B*)

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

VNTR - repetição em tandem em número variável (*variable number tandem repeats*)

Val – Valina (aminoácido)

VWA – von Willebrand A

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	01
1.1 Das definições	02
1.2 Dos efeitos sobre a criança	04
1.3 Dos fatores de risco	07
1.3.1 Dos fatores genéticos	08
1.3.1.1 Dos estudos de genética molecular	09
1.4 Da Etiopatogenia da DPP	11
1.4.1 Dos fatores hormonais	12
1.4.2 Do Eixo HPA	14
1.5 Dos genes candidatos	15
1.5.1 Do gene da POMC	15
1.5.2 Do gene do MC4R	18
1.5.3 Do gene da hemicentina 1	23
1.5.3.1 Dos estudos de genética molecular	25
1.5.4 Do gene da COMT	25
2 DOS OBJETIVOS	29
2.1 Objetivo Geral	29
2.2 Objetivos Específicos	29
3 MATERIAIS E MÉTODOS	30
3.1 Da Seleção da amostra	30
3.2 Da Genotipagem	30
3.2.1 Da Extração do DNA	30
3.2.2 PCR em tempo real	31
3.3 Da Análise Estatística	32
4 DOS RESULTADOS	34
4.1 Das análises pela EPDS	35
4.2 Das análises pelo MINI	38

5 DISCUSSÃO	41
6 CONCLUSÃO	45
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
ANEXOS	65

1 INTRODUÇÃO

O período pós-parto é visto, sobretudo pela população leiga, como um período de imensurável alegria e contentamento. Todavia, em uma visão realista, o nascimento de um bebê traz consigo grande estresse. Noites mal dormidas, cansaço, dúvidas e incertezas: tudo isso passa a fazer parte da rotina da nova mãe.

Não é à toa que, já há algum tempo, tal período é visto por especialistas como uma época em que o risco para o desenvolvimento de transtornos afetivos nas mulheres está aumentado. Em um clássico estudo, Kendell e colaboradores (1987) demonstraram um aumento significativo no número de internações psiquiátricas nos três meses subsequentes ao parto.

Talvez por essa divergência entre realidade e expectativa, a depressão pós-parto (DPP) é habitualmente negligenciada tanto por pacientes quanto por profissionais da área de saúde. Em alguns estudos, a taxa de não detecção destes quadros pode chegar a 50% (PEINDL et al., 2004; YONKERS; CHANTILIS, 1995). Entre os pediatras, essa taxa é ainda mais preocupante, com apenas 29% de reconhecimento. (CHAUDRON et al., 2004).

Oates (2003), ao analisar os dados do *The Confidential Enquiry into Maternal Deaths* (CEMD), mostra que, no período compreendido entre 1997 a 1999, os transtornos psiquiátricos, e o suicídio, em particular, foram a principal causa de morte materna no Reino Unido. De fato, 28% das mortes maternas no período perinatal ocorreram em decorrência de suicídio.

Coaduna-se com esses dados, o estudo de Appleby e colaboradores (1998), ao demonstrarem um aumento de setenta vezes no risco de suicídio no primeiro ano subsequente ao parto. Indubitavelmente, esses dados realçam a necessidade de um acompanhamento mais próximo das mulheres no período perinatal.

Felizmente, os prejuízos na saúde materna e as consequências negativas para os recém-nascidos podem ser amenizados pelo diagnóstico precoce da DPP e a instituição de métodos terapêuticos adequados. (WEINBERG; TRONICK, 1998).

1.1 Das definições

Costumam-se dividir os episódios afetivos no pós-parto em *blues* puerperal, depressão pós-parto e psicose puerperal. O chamado *blues* puerperal acomete as mulheres nos primeiros dias subsequentes ao parto, remetindo, na maioria das vezes, de forma espontânea, em cerca de duas semanas, com pico dos sintomas por volta do quinto dia. Trata-se de um quadro bastante prevalente, podendo ocorrer em até cerca de 30-50% das mães. Destas, até 58% poderão evoluir para um quadro de DPP. (HANNAH et al., 1992).

Menos prevalente é o quadro de psicose puerperal, que acomete cerca de 1-2 mulheres em cada mil partos, sendo essa taxa cerca de cem vezes maior em pacientes com transtorno do humor bipolar. (STEWART et al., 1991). Trata-se de uma emergência psiquiátrica, já que cerca de 4% das pacientes com psicose puerperal cometem infanticídio. (SPINELLI, 2009). O início dos sintomas é, em geral súbito, e ocorre nas primeiras duas semanas após o parto. Boa parte das mulheres com diagnóstico de psicose puerperal convertem posteriormente para um quadro de Transtorno do Humor Bipolar. (MUNK-OLSEN et al., 2011).

De acordo com o DSM-IV-TR (APA, 2000), a DPP é um quadro que ocorre por um período mínimo de duas semanas durante as quais uma mulher apresenta-se com humor deprimido ou perda de interesse ou prazer em atividades outrora prazerosas. Outros sintomas devem estar presentes, tais como alteração no apetite ou peso, sono e atividade psicomotora, fadiga ou perda de energia, sentimento de culpa e diminuição na capacidade de pensar ou concentrar-se, pensamentos de morte, com ou sem planejamento suicida. O especificador “*Com Início no Pós-Parto*” é aplicado quando o início dos sintomas se dá no período de quatro semanas subsequentes ao parto.

Por sua vez, a Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10 (OMS, 1993) considera a DPP uma síndrome comportamental associada a um transtorno fisiológico ou fator físico, codificando-a como F53.0, sob a denominação “*Transtornos mentais e de comportamento, leves, associados ao puerpério, não classificados em outros locais*”, devendo ser empregada quando os sintomas tiveram início nas seis primeiras semanas após o parto.

Tradicionalmente, a DPP é conceituada como um subtipo do Transtorno Depressivo Maior (TDM), a despeito de os estudos mostrarem que a DPP dele difere do por estar

associada a idade de início dos sintomas mais precoce e maior prejuízo social (O'HARA et al., 1990). Mulheres com DPP, quando comparadas a mulheres deprimidas fora do período puerperal, tendem a apresentar-se com maiores queixas ansiosas e medo de ferir o bebê, além de demorarem mais para responder às intervenções farmacológicas, necessitando, por vezes, de doses mais altas das medicações (HENDRICK et al., 2000). Em um estudo envolvendo 95 mães deprimidas que receberam oito semanas de tratamento farmacológico com nortriptilina ou sertralina, apenas 30%-50% delas alcançaram a completa remissão dos sintomas (WISNER et al., 2006).

Os dados concernentes à prevalência da DPP são discrepantes, provavelmente por empregarem instrumentos e critérios diagnósticos distintos e diferentes metodologias. Na cidade do Rio de Janeiro-RJ, Lobato et al. (2011), ao avaliarem 811 mulheres com até cinco meses de pós-parto, encontraram uma prevalência de 24,5% de mulheres com escore na Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (EPDS) acima de onze pontos. Em outro estudo, desta vez na cidade de Pelotas-RS, Moraes et al. (2006) avaliaram 410 mães entre 30 a 45 dias após o parto. A prevalência de DPP, avaliada pela Escala de Hamilton, foi de 19,1%.

Estudos longitudinais de mulheres no período neonatal realizados nos Estados Unidos, Canadá e Inglaterra, encontraram uma prevalência de DPP de cerca de 14% (CHAUDRON et al., 2007). É digno de nota o fato de que cerca de 25% destas mulheres, apresentarão, ao longo de suas vidas, a recorrência de um episódio depressivo (OKUN et al., 2011).

Ao levarmos em consideração a saúde materna, a DPP tem sido associada a um *status* funcional comprometido e a um maior número de queixas somáticas. Alguns autores associam os sintomas depressivos a uma gama de sintomas físicos, tais como fadiga, cefaleia, dor lombar, dispareunia, afora queixas urinárias e gastrointestinais. (DARCY et al., 2011). Não bastasse, mulheres com DPP apresentam sono de qualidade inferior, o que pode levar à piora nos sintomas depressivos (POSMONTIER, 2008).

O relacionamento conjugal também pode ser afetado pela DPP. Com efeito, no estudo de Zelkowitz e Milet (1996), homens foram entrevistados entre a 6ª e 9ª semanas após o nascimento do bebê. Aqueles cujas companheiras evoluíram com sintomas depressivos no pós-parto relataram maior descontentamento com o casamento e vida sexual, além de maiores mudanças na rotina familiar.

Mulheres deprimidas tendem a não reconhecer seus sintomas como depressão. De fato, é difícil distinguir os sintomas depressivos, como fadiga, insônia e perda de peso, da adaptação normal à vida com o novo bebê. (CHAUDRON et al., 2004; RIGHETTI-VELTEMA et al., 1998; UGARRIZA, 2002). Não obstante, muitas mulheres não buscam

ajuda, com medo de julgamentos e do estigma associado ao diagnóstico. (DENNIS; CHUNG-LEE, 2006).

1.2 Dos efeitos sobre a criança

A infância é usualmente identificada como um período crucial em que estímulos ambientais podem influenciar substancialmente o desenvolvimento físico e cognitivo das crianças. Isso as torna particularmente vulneráveis à DPP materna.

Mães deprimidas mostram-se frequentemente irritadas e hostis, além de exibirem menor empatia às necessidades de seus filhos, podendo apresentar dificuldades em interpretar e responder de forma adequada aos seus anseios. (LOVEJOY et al., 2000). Do mesmo modo, envolvem-se menos em brincadeiras, cantos e histórias dirigidas a seus filhos. (PAULSON; DAUBER; LEIFERMAN, 2006). Ao aplicarem punições, fazem-no de maneira mais severa. (MCLEARN et al., 2006a; TURNEY, 2011).

O toque materno estimula o desenvolvimento cognitivo do recém-nascido possivelmente por incitar o crescimento e proliferação de sinapses corticais. (SOHR-PRESTON; SCARAMELLA, 2006). Mães deprimidas não apenas tocam menos seus bebês mas também, quando o fazem, realizam-no de maneira menos afetuosa, por vezes até de forma negativa, com cutucões ou cócegas. (MALPHURS et al., 1996).

Muitos teóricos do desenvolvimento costumam chamar o primeiro ano de vida de uma criança de “o período crítico”, já que, nesta etapa da vida, o infante é totalmente dependente de seu cuidador para estímulo de suas habilidades cognitivas. É também nesta etapa que as bases da relação de apego são estabelecidas. Como era de se esperar, a DPP está relacionada a um maior risco de desenvolvimento de apego inseguro. (ATKINSON et al., 2000; CICCETTI; ROGOSCH & TOTH, 1998; RIGHETTI-VELTEMA et al., 2003).

A presença de sintomas depressivos nas mães está relacionada a uma série de comportamentos negligentes no cuidado dos filhos. Mães com sintomas depressivos no período pós-parto tendem a ir a um menor número de consultas médicas de puericultura e a atrasarem as doses de vacinas, além de empregarem, em menor número, medidas de segurança no cuidado de seus filhos, como uso de assentos especiais e cinto de segurança. (FIELD, 2010; HENDERSON et al., 2003; RAHMAN et al., 2004). Essa negligência talvez

explique o maior número de consultas em unidades de emergência e internações hospitalares em crianças cujas mães padecem de DPP. (DARCY et al., 2011).

Outrossim, diversos estudos evidenciam um maior risco de interrupção do aleitamento materno em mulheres com DPP. No estudo de Dennis e McQueen (2007), uma pontuação superior a doze na EPDS correlacionava-se a elevadas taxas de suspensão da amamentação na 4ª ou 8ª semanas de pós-parto. Um maior risco de interrupção da amamentação ao 5º mês foi igualmente encontrado em mulheres japonesas com escore superior a nove na EPDS. (NISHIOKA et al., 2011). Tais mulheres relatavam ainda maiores níveis de insatisfação e dificuldades com a amamentação, resultando em uma menor confiança em sua capacidade de aleitamento (DENNIS; MCQUEEN, 2009).

Segundo Gress-Smith et al. (2009), crianças de mães com elevada sintomatologia depressiva aos cinco meses, apresentaram ganho de peso significativamente menor se comparadas aos filhos de mães eutímicas. Entre o 5º e o 9º mês, o ganho de peso naquelas crianças foi, em média, um quilograma (2,24lb) menor.

Sabe-se que o desenvolvimento da linguagem na criança depende, dentre outros fatores, da interação com seus pais. Com efeito, desde o nascimento, o recém-nascido reconhece a voz de seus pais e reage à fala humana. (SHARP; HILLENBRAND, 2008). A fala das mulheres com DPP, em geral, é composta de frases mais longas, com menor número de repetições e alto conteúdo negativo. (HERRERA et al., 2004). Como consequência, são encontradas maiores dificuldades na linguagem expressiva e pior desempenho em testes de QI-verbal em crianças de mães deprimidas. (NICHD, 1999). No estudo de Pan et al. (2005), envolvendo 108 famílias de baixa-renda, com crianças com idade entre 1 e 3 anos, aquelas cujas mães apresentavam elevada sintomatologia depressiva produziam cerca de 4 tipos de palavras a menos, aos 24 meses, comparadas às filhas de mães eutímicas. Aos 36 meses, a diferença foi ainda maior, de cerca de 20 tipos de palavras.

Alterações no sono de infantes de mães com DPP também foram descritas, evidenciando maior dificuldade para iniciar o sono, aliada a despertares noturnos mais frequentes e prolongados. (GRESS-SMITH et al., 2011). Do mesmo modo, hábitos pouco saudáveis são encontrados de forma mais usual em mães com DPP, tal como colocar o bebê para dormir na cama dos pais. (MCLEARN, et al., 2006b).

Do ponto de vista comportamental, filhos de mães com DPP, aos cinco anos de idade, foram consideradas por seus professores como “problemáticos”. (SINCLAIR et al., 1998). Segundo Grace et al. (2003), a DPP está associada a um aumento na desatenção, e também de comportamentos antissociais. Do mesmo modo, a depressão materna no primeiro ano de vida

está associada a relatos tanto de problemas internalizantes quanto externalizantes no início da vida escolar. (FIHRER et al., 2009).

Em um estudo prospectivo longitudinal, Halligan et al. (2007) avaliaram adolescentes de 13 anos de idade que haviam ($n=53$) ou não ($n=41$) sido expostos à DPP. Jovens do grupo DPP apresentaram maior incidência de transtornos ansiosos (OR = 3.56). Quando avaliados quanto à presença de TDM, aqueles do grupo DPP apresentaram maior incidência de tal transtorno apenas se expostos a DPP seguida por episódios recorrentes de depressão materna ($p = 0.027$).

Crianças cujas mães evoluem com DPP apresentam algumas alterações em sua fisiologia, tais como descrito em alguns estudos que mostraram menor tônus vagal e menor atividade elétrica do lobo frontal esquerdo ao EEG destas crianças. (SOHR-PRESTON; SCARAMELLA, 2006). Murray et al. (2010) sugerem que o cuidado materno no primeiro ano de vida pode influenciar o padrão de secreção matinal de cortisol da prole na adolescência, que estaria elevado.

Também o desenvolvimento cognitivo das crianças é influenciado pela depressão materna. No estudo de Whiffen e Gotlib (1989), comparadas às crianças de mães eutímicas, descendentes de mães com DPP apresentaram pior performance cognitiva nas Escalas Bayley. Digno de nota é o fato que tal diferença já se torna evidente no segundo mês de vida. Cogill et al. (1986) acompanharam 94 primíparas de baixo risco. Aos quatro anos, as crianças foram avaliadas pelas Escalas McCarthy de Habilidades das Crianças (*McCarthy Scales of Children's Abilities*). Aquelas cujas mães apresentaram DPP no primeiro ano de vida apresentaram menor índice cognitivo geral (*GCI, general cognitive index*).

Em outro estudo, Hay e Kumar (1995) acompanharam 204 famílias por cerca de quatro anos. Observou-se que as crianças do sexo masculino cujas mães apresentaram DPP tiveram desempenho pior nos domínios motores e verbais das Escalas McCarthy, quando comparadas àquelas do sexo feminino, ou a crianças de mães eutímicas. Infantes do sexo masculino foram mais vulneráveis também no estudo de Sharp et al. (1995, apud MURRAY; COOPER, 1997). De fato, diversos estudos sugerem que, expostos à DPP, crianças do sexo masculino parecem ser mais susceptíveis. (GRACE et al., 2003).

Contudo, cabe recordar que os quadros depressivos costumam ser heterogêneos em sua apresentação, curso e severidade. Além disso, em muitos casos, outros fatores de risco, como baixo suporte social, exposição à violência e miséria, também podem estar presentes, influenciando os resultados.

1.3 Dos fatores de risco

Em uma meta-análise de 84 estudos publicados ao longo da década de 1990, Beck (2001) encontrou como preditores de DPP: depressão pré-natal, auto-estima, estresse no cuidado da criança, ansiedade pré-natal, suporte social, estado civil, história de episódios depressivos prévios, temperamento do infante, *blues* puerperal, a relação conjugal, *status* socioeconômico e gravidez não planejada ou desejada.

Em outra meta-análise, Robertson et al. (2004) sugerem como forte preditores de DPP a presença de sintomas depressivos e ansiosos durante a gravidez, ou história pregressa de episódio depressivo. Baixos níveis de suporte social e a vivência de estressores durante a gestação também se associam a um risco aumentado de DPP.

Fatores situacionais, tais como pobreza, baixo nível de escolaridade, suporte social inadequado, ser mãe solteira, gravidez indesejada e estresse no cuidado do filho, são consensuais quanto ao maior risco de DPP. (CORWIN, 2010; LANCASTER et al., 2010).

Em diversas publicações, a ansiedade no período pré-natal é tida como um preditor de DPP (O'HARA; SWAIN, 1996; ROBERTSON et al., 2004). Segundo Sutter-Dallay et al. (2004), o diagnóstico de algum transtorno ansioso durante a gravidez foi associado a um aumento de três vezes na incidência de DPP. Resultado semelhante foi encontrado por Austin et al. (2007), ao demonstrarem que mulheres com escores mais elevados na escala *Brief Measure of Worry Severity* (BMWS) durante a gravidez, apresentaram risco 2.6 vezes maior de desenvolverem um quadro depressivo no pós parto. Dentro dos transtornos ansiosos, história pregressa, ou mesmo familiar, de transtorno de pânico representa um importante fator de risco para DPP. (RAMBELLI et al., 2010).

No tocante à paridade, Righetti-Veltelma (1998) demonstraram que múltíparas estariam mais susceptíveis à DPP. Mais controverso, contudo, é o efeito das complicações obstétricas no desenvolvimento da DPP. Segundo Campbell et al. (1992), mulheres com complicações durante o trabalho de parto apresentavam maiores sintomas depressivos. Todavia, tal associação não foi encontrada em outros estudos. (RIGHETTI-VELTEMA et al., 1998). Paykel et al. (1980) chegam a sugerir que, por receberem maior atenção pela equipe médica, mulheres com complicações obstétricas apresentaram menor incidência de DPP.

Em relação à idade, um estudo envolvendo 108 puérperas portuguesas, com idades entre 14 e 40 anos, evidenciou que as adolescentes apresentaram uma incidência de DPP maior, 25.9% *versus* 9.3%. (FIGUEIREDO; PACHECO, COSTA, 2007).

Diferentes autores procuraram relacionar o Índice de Massa Corporal (IMC) à presença de sintomas depressivos no pós-parto. Carter et al. (2000), após avaliarem 64 puérperas, sugerem que estar acima do peso associa-se a uma maior presença de sintomas depressivos no 4º e 14º meses após o parto. Em outro estudo, LaCoursiere et al. (2006), analisaram o IMC de 3439 puérperas. Dentre aquelas com sobrepeso ou obesidade, encontrou-se um risco cerca de duas vezes maior de sintomas depressivos.

Além desses, fatores biológicos, como hipotireoidismo e anemia, têm sido aludidos como fatores de risco para o desenvolvimento de DPP. (BEARD et al., 2005; LUCAS et al., 2000).

1.3.1 Dos fatores genéticos

O estresse é um fator precipitante comum para diversos transtornos mentais e pode, ao interagir com a carga genética do indivíduo, aumentar a vulnerabilidade para tais distúrbios. Já há algum tempo se reconhece a influência de fatores genéticos na gênese dos transtornos do humor. Todavia, o papel da genética na DPP tem sido pouco estudado.

Murphy-Eberenz et al. (2006) selecionaram 691 mulheres em idade fértil oriundas de famílias com quadros de TDM recorrentes. Os autores evidenciaram uma *odds ratio* de 3,96 para o surgimento de DPP em familiares de mulheres que também apresentaram esse transtorno.

Por sua vez, no estudo de Forty et al. (2006) foram incluídos 45 pares de irmãs com quadro de TDM recorrente. Entre aquelas com história familiar de DPP, 42% também apresentaram DPP após seu primeiro parto, contrastando com os 15% encontrados naquelas sem história familiar positiva ($p=0.01$).

Treloar et al. (1999), em uma pesquisa envolvendo 838 pares (539 MZ e 299 DZ) de gêmeas do *Australian National Health and Medical Research Council*, estimaram uma herdabilidade de 38% para a presença de sintomas depressivos no pós-parto e de 25% para a DPP.

1.3.1.1 Dos estudos de genética molecular

Estudos de genética molecular têm possibilitado a identificação de possíveis genes associados à DPP.

O gene do transportador de serotonina (5-HTT) apresenta dois polimorfismos funcionais não codificantes: o polimorfismo de repetição em tandem em número variável (VNTR) localizado no *intron 2* e; uma deleção-inserção de extensão variável na região 5', chamada região de polimorfismo ligada ao gene 5-HTT (5-HTTLPR), na região de controle transcricional. O 5-HTTLPR é normalmente subdividido em alelo curto ('S'), que apresenta redução da expressão proteica quando comparada ao alelo longo ('L').

No estudo de Binder et al. (2010), 274 mulheres com história prévia de TDM foram avaliadas no período perinatal. Segundo os autores, o alelo 'S' é um forte preditor (OR=5,13) para o desenvolvimento de um episódio depressivo até a 8ª semana de pós-parto. Entretanto, no estudo de Sanjuan et al. (2008), envolvendo 1804 puérperas, a presença do alelo 'L' tornou as mulheres mais vulneráveis ao surgimento de sintomas depressivos na 8ª semana de pós-parto.

Buscando avaliar possíveis associações entre DPP e os polimorfismos nos genes 5-HTTLPR, COMT e MAOA, Doornbos et al. (2009) acompanharam 89 gestantes até a 12ª semana de pós-parto. Segundo os autores, as portadoras do alelo 'L' no 5-HTTLPR, COMT *Met/Met* e dos polimorfismos 2R, 3R e 5R na região promotora do gene da MAOA apresentam maior risco de desenvolverem DPP.

Em pesquisa com 1804 puérperas, Costas et al. (2010) encontraram uma relação entre o SNP *rs140700*, localizado no *intron VI* do transportador de serotonina (SLC6A4), e escores mais altos na escala *Spielberger State-Trait Anxiety Inventory* (STAI). Também parecem estar associados os *rs17733244*, localizado no *intron VII* do gene dopa descarboxilase (DDC), e a combinação dos *rs381901*, *rs2051684* e *rs198183* para o gene da proteína quinase C, beta (PRKCB), envolvida na regulação do eixo HPA.

Polimorfismos no gene da enzima triptofano hidroxilase (TPH), envolvida na biossíntese de serotonina, podem levar a alterações na síntese desta substância, tornando-o de grande valia em estudos genéticos em psiquiatria. (PEREIRA et al., 2011). Sun et al. (2004) conduziram um estudo com 206 puérperas, sendo 28 com DPP e 30 com sintomas mistos depressivo-ansiosos. Encontrou-se um forte efeito protetor do alelo C para o polimorfismo

T27224C do gene da TPH1. Já para o gene da TPH2, expressa no cérebro, o polimorfismo C2755A está associado a um maior risco de DPP. (LIN et al., 2009).

O citocromo CYP2D6 é tradicionalmente relacionado ao metabolismo de fármacos no fígado. Contudo, CYP2D6 é também expresso no cérebro, onde está envolvido na transmissão dopaminérgica. A frequência de metabolizadoras ultrarrápidas entre as mulheres com DPP foi cerca de seis vezes maior do que a encontrada na população geral. No entanto, esse achado não atingiu significância estatística. (JOSEFSSON et al., 2004).

O gene *Period 3* (Per3) participa da regulação dos ritmos biológicos. A região codificadora contém um polimorfismo em VNTR em que uma sequência de 18 aminoácidos é repetida por quatro (Per3⁴) ou cinco (Per3⁵) vezes. Mulheres homozigotas Per3^{4/4} apresentaram um maior risco de apresentarem um episódio depressivo no pós-parto como manifestação inicial de um quadro de transtorno do humor bipolar. (DALLASPEZIA et al., 2011).

O BDNF é uma proteína da família das chamadas neurotrofinas e está envolvido nos processos de sobrevivência neuronal, bem como no crescimento e diferenciação de novos neurônios e sinapses. O polimorfismo *val66met* acarreta uma alteração funcional, possivelmente por interferir no tráfego intracelular e secreção do BDNF. No estudo de Figueira et al. (2010), envolvendo 227 puérperas, sendo 43 com DPP, não foi encontrada nenhuma associação entre este polimorfismo e o diagnóstico de DPP. Todavia, no trabalho de Comasco et al. (2011), quando levado em conta a estação do ano em que ocorreu o parto, portadoras do alelo *Met66* apresentaram maior risco de desenvolverem DPP, desde que tivessem dado à luz no outono e inverno.

Em 2009, em um estudo de *Genome-wide linkage analysis* (GWLA) envolvendo 1100 mulheres que haviam dado à luz e apresentado algum sintoma de humor, encontrou-se uma possível relação, confirmada posteriormente em um estudo de associação, entre a presença de sintomas depressivos e o gene da Hemicentina-1, localizado no cromossomo 1. (MAHON et al., 2009).

1.4 Da Etiopatogenia da DPP

Uma série de evidências sugere que o parto age como gatilho de episódios depressivos em mulheres vulneráveis. Apesar de sua elevada prevalência e impactos negativos sobre o recém-nascido, as bases biológicas da DPP não se encontram bem definidas.

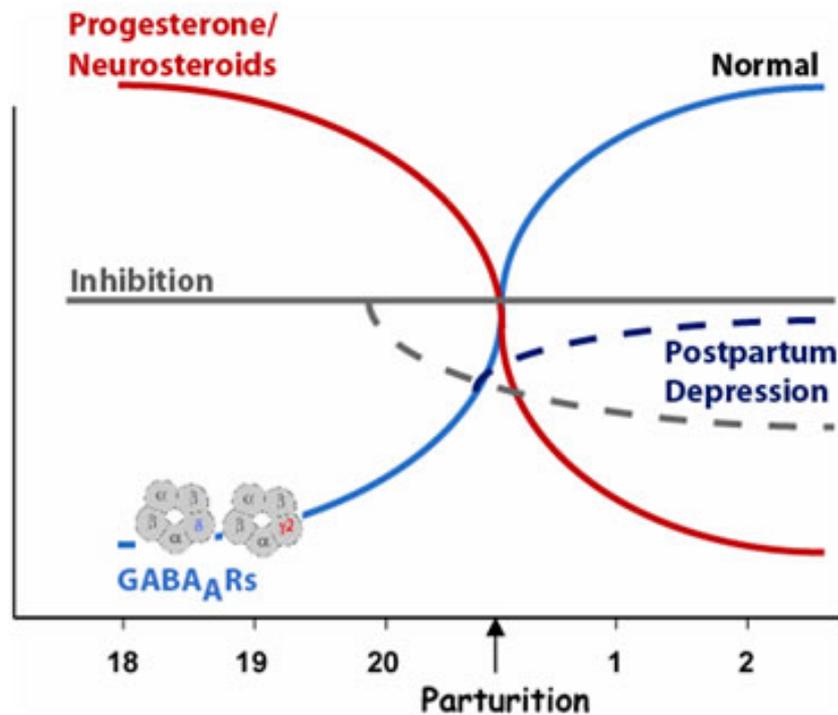
Nesse contexto, os estudos de neuroimagem vêm ganhando grande importância, por oferecerem a possibilidade de elucidar os processos fisiopatológicos subjacentes a vários transtornos psiquiátricos. (MOSES-KOLKO et al., 2010; SILVERMAN, 2007).

Os chamados neuroesteroides são metabólitos dos hormônios esteroides com ação no sistema nervoso central. Alterações em seus níveis já foram implicadas em uma série de transtornos psiquiátricos, incluindo transtorno disfórico pré-menstrual e doença de Alzheimer. (BÄCKSTÖRM et al., 2003; 2011; LUCHETTI; HUITINGA & SWAAB, 2011).

Um dos principais alvos moleculares dos neuroesteroides são os receptores GABA_A (GABA_ARs), cujo papel na fisiopatologia de diversos transtornos mentais foi postulada já há algum tempo. Alterações nas subunidades que compõem os GABA_ARs estão relacionadas ao estresse e às flutuações nos níveis de hormônios esteroides, podendo levar a aumento dos níveis de ansiedade. (MAGUIRE et al., 2005; MAGUIRE & MODY 2007). Em animais, durante a gravidez, os níveis de expressão da subunidade δ dos receptores (δ GABA_ARs) são drasticamente reduzidos, com normalização no pós parto, Camundongos *knock-out* para a subunidade δ dos GABA_ARs (Gabrd^{+/-} e Gabrd^{-/-}) apresentam, no puerpério, comportamento semelhante à depressão e alterações na maternação, com menor sobrevivência da prole. (MAGUIRE & MODY, 2008). Tais resultados fornecem alguma evidência na participação dos GABA_AR na etiologia da DPP, conforme representado na figura 2.

Apesar desses achados, boa parte dos estudos se concentra nos fatores hormonais e na desregulação do eixo-HPA como principais agentes etiológicos da DPP.

Figura 1:



GABA_ARs e DPP. Disponível em: <<http://www.maguirelab.com/>>. Acesso em: 01/02/2012.

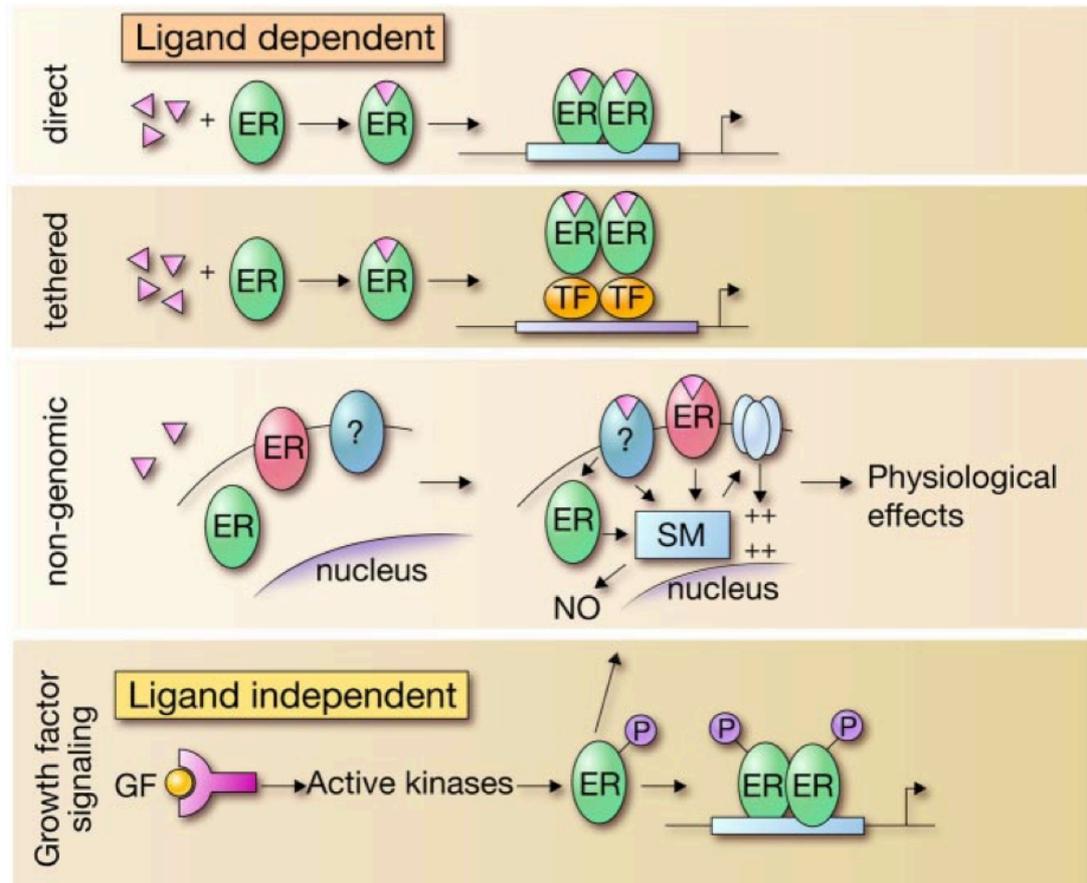
1.4.1 Dos fatores hormonais

Classicamente, o hormônio esteroide 17β -estradiol (E2) se liga aos receptores de estrógeno (ER α e ER β) que atuam, após ativados, como fatores de transcrição. Em seu estado inativo, os ER se ligam a complexos proteicos inibitórios, que contém diversas proteínas chaperonas, bloqueando, desta forma, sua ação. Após a ligação com E2, os receptores se dissociam do complexo inibitório, alteram sua conformação e desencadeiam a formação de dímeros funcionais e, eventualmente, o recrutamento de proteínas co-reguladoras. Por fim, o complexo receptor se liga a regiões promotores de genes alvo. (HALL et al., 2001; HELDERING et al., 2007).

Ambos os ER já foram identificados fora do núcleo celular, seja no citosol, mitocôndria ou mesmo associados ou próximos à membrana celular. A partir dessas localizações, os ER podem rapidamente ativar outras cascatas de sinalização, envolvendo

PI3Kinase, cAMP, cGMP, cálcio intracelular, fatores de crescimento, dentre outros, os quais também podem regular a expressão gênica. (ALONSO-MAGDALENA et al., 2012; PROSSNITZ et al., 2008). (FIGURA 3).

Figura 2:



Representação das vias moleculares distintas envolvidas nas ações regulatórias do ER. ER: Receptor de Estrógeno; GF: Fator de crescimento; SM: Segundo Mensageiro; TF: fator de transcrição. In: Heldriing et al., 2007.

O ER β é um regulador em potencial de diversos genes envolvidos na síntese, secreção e degradação de serotonina nos neurônios pré-sinápticos. Estudos realizados em modelos animais indicam que o E2 aumenta a expressão das enzimas THP1 e 2, nos núcleos da rafe, além de diminuir a síntese de mRNA da COMT, no hipotálamo e núcleo dorsal da rafe. Estrógenos são capazes também de modular a expressão de receptores serotoninérgicos 5-HT $_{1A}$, 5-HT $_{1B}$ e 5-HT $_{2A}$, pré e pós-sinápticos. (LOKUGE et al., 2011; ÖSTERLUND, 2010).

Os sistemas noradrenérgico e dopaminérgico são, de maneira semelhante, influenciados pelos estrógenos. Já foi relatado um aumento no *turnover* e liberação de

noradrenalina no hipotálamo sob ação do E2. (ETGEN; KARKANIAS, 1994). Em ratas ooforectomizadas, a administração de benzoato de estradiol aumentou significativamente a liberação de dopamina no núcleo amigdalóide. (LIU; XIE, 2004).

Os efeitos da progesterona sobre o SNC são mediados por seus metabólitos neuroativos pregnanolona e alopregnanolona, com ações diretas no sistema GABAérgico. Como já explicitado, os neuroesteróides aumentam a expressão da subunidade δ dos GABA_AR, potencializando, desta forma, os efeitos inibitórios do GABA. Desta forma, a progesterona pode reduzir os níveis de ansiedade. Todavia, após um período de relativa supressão dos níveis de alopregnanolona (como na fase folicular do ciclo ovariano), a progesterona parece ser ansiogênica. Uma única dose de progesterona administrada a mulheres na fase folicular do ciclo circadiano, elevou a resposta da amígdala face a estímulos apropriados. (ANDRÉEN et al., 2009; WINGEN et al., 2008).

Tanto a gravidez quanto o período pós-parto são marcados por grandes mudanças nos níveis hormonais. Durante a gestação, estrógenos e progesterona circulam em concentrações supra-fisiológicas, caindo abruptamente no pós-parto. Postula-se que essa queda súbita seja responsável pelo *blues* puerperal, e predisponha mulheres vulneráveis à DPP. (BLOCH; DALY; RUBINOW, 2003)

Baseados nesta premissa, Bloch et al. (2000) administraram, durante oito semanas, estrógeno e progesterona em doses supra-fisiológicas. Após tal período, a administração foi suspensa, mimetizando, desta forma, o período perinatal. Foram selecionadas dezesseis mulheres eutímicas, sendo oito com história prévia de DPP. Destas, cinco (62,5%) apresentaram sintomas depressivos, ao passo que no grupo sem história de DPP nenhuma queixou-se de alterações no humor.

1.4.2 Do Eixo HPA

Os vertebrados respondem ao estresse com a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), bem como do sistema nervoso autônomo. Os principais reguladores do eixo HPA são o hormônio liberador de corticotropina (CRH) e arginina-vasopressina (AVP). Produzido sobretudo no hipotálamo, CRH atua sobre a hipófise incitando a secreção de

ACTH, que, por sua vez, estimula a liberação de glicocorticoides pela adrenal. (PARIANTE & LIGHTMAN, 2008).

É sabido que os glicocorticoides regulam a sobrevivência neuronal, a neurogênese, e a aquisição de novas memórias. Desta forma, diversos transtornos psiquiátricos já foram associados à ativação crônica do eixo HPA, dentre eles o TDM. (TSIGOS & CHROUSOS, 2002)

Além de sua produção no SNC, CRH é também produzido na placenta, ovário e medula da adrenal. (MASTORAKOS & ILIAS, 2003).

Durante a gravidez, entre a 7^a e 9^a semanas de gestação, a unidade feto-placenta-decídua inicia a produção de grandes quantidades de hormônios esteroides, neuropeptídeos, fatores de crescimento e citocinas. Embora os glicocorticoides inibam a expressão de CRH no hipotálamo, na placenta o efeito é justamente o inverso, levando a um aumento nos níveis circulantes de CRH placentário, bem como de outros produtos da POMC, incluindo ACTH e β -endorfina. À medida em que a gestação avança, há um progressivo aumento nos níveis plasmáticos dos chamados hormônios do estresse, incluindo ACTH, CRH, cortisol e β -endorfina. (WADHWA et al 1996). Após o parto, a cortisolemia materna mostra um declínio gradual a níveis normais, à medida em que o eixo HPA retorna ao seu estado pré-gravidez. (O'KEANE et al., 2011).

Mulheres com quadro de *blues* puerperal ou DPP apresentam menor liberação de ACTH em resposta ao teste de estimulação com CRH ovino se comparadas a puérperas eufímicas. (MAGIAKOU et al., 1996). Em outro estudo, as mulheres com DPP apresentaram níveis circulantes de cortisol mais baixos apesar de níveis de ACTH mais altos, quando comparadas ao grupo controle. (JOLLEY et al., 2007).

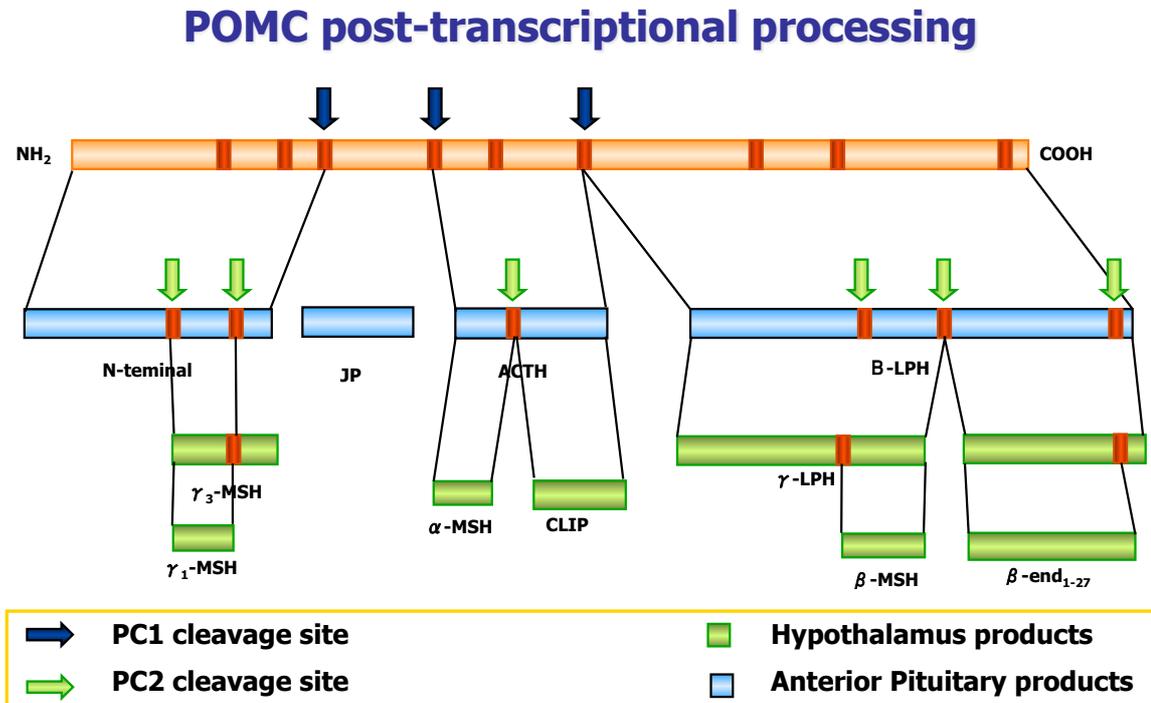
1.5 Dos genes candidatos

1.5.1 Do gene da POMC

A proopiomelanocortina (POMC) é um polipeptídeo composto por 241 resíduos de aminoácidos. Biologicamente inerte, durante seu transporte ao retículo endoplasmático e complexo de Golgi, a POMC sofre extenso processamento, de maneira tecido-específica, por

uma família de endoproteases, as chamadas PCs (pró-hormônio convertases), em que uma série de clivagens dá origem a uma série de peptídeos menores, com intensa atividade biológica.

Figura 1:



O polipeptídeo POMC e seu processamento. In: Coll et al., 2004.

O gene da POMC localiza-se no locus 2p23.3 e apresenta três *exons*, sendo que o *exon* 3 codifica a maior parte do mRNA. É expresso sobretudo nos neurônios do núcleo arqueado do hipotálamo, núcleo do trato solitário do tronco cerebral, e nos lobos anterior e intermediário da hipófise. (MOUNTJOY, 2010). É também expresso na glândula pineal, nas gônadas, tireoide, pâncreas, trato gastrointestinal e na placenta. (BERTOLINI; TACCHI & VERGONI, 2009).

A expressão do gene da POMC é estimulada pelo hormônio liberador de corticotropina (CRH) e vasopressina, sendo suprimido por glicocorticoides. À exceção do período gestacional, todos os peptídeos derivados da POMC circulantes na corrente sanguínea se originam da hipófise anterior. (RAFFIN-SANSON, 2003). A clivagem da POMC dá origem ACTH, α -MSH, β -MSH, γ -MSH e β -lipotrofina, que por sua vez, dá origem à β -endorfina.

As melanocortinas (ACTH, α -MSH, β -MSH, γ -MSH) recebem seu nome pelo fato de seus peptídeos estimularem a melanogênese, nos melanócitos e a síntese de esteroides, no córtex da adrenal.

α -MSH é um polipeptídeo formado por 13 resíduos de aminoácidos, resultando da clivagem da POMC pela PC2. Seu papel mais bem definido se dá na pele onde, atuando via MC1R, estimula a pigmentação. (SLOMINSKI et al., 2004). Evidências recentes, sugerem que o α -MSH também atue sobre a regulação da homeostase energética, atuando sobre os receptores MC4. (CONE, 2006).

β -MSH é um peptídeo de 22 aminoácidos, com alta afinidade pelo *MC4R* *in vitro* e desempenha, *in vivo*, um papel crítico no controle hipotalâmico do peso corporal, atuando sobre MC3R e MC4R. (WANG & TAO, 2011).

Três subtipos de γ -MSH são produzidos após a clivagem do pro- γ -MSH: γ_1 -MSH, contendo 11 aminoácidos, γ_2 -MSH e γ_3 -MSH, com 25 resíduos de aminoácidos. γ -MSH parece ser de fundamental importância na regulação do sistema cardiovascular. (HUMPHREYS, 2003).

ACTH é um peptídeo com 39 aminoácidos, capaz de ativar todos os subtipos de receptores de melanocortina. Todavia, o ACTH é a única melanocortina capaz de atuar em MC2R, sendo responsável pela secreção de glicocorticoides, e, em menor proporção, mineralocorticoides e esteroides androgênicos.

A β -endorfina (β -END) é um opioide endógeno formado por 31 aminoácidos. Já foi relatado seu envolvimento na resposta ao estresse, bem como obesidade, diabetes e resposta imune. (MERENLENDER-WAGNER; DIKSHEIN & YADID, 2009).

A relação entre os produtos da POMC e o TDM tem sido objeto de pesquisas já há alguns anos. Como explicitado, o eixo HPA desempenha um importante papel nas respostas fisiológicas a eventos estressores. Aumentos nos níveis de CRH, ACTH e cortisol têm sido observados na maioria dos pacientes com TDM. (PARIANTE & LIGHTMAN, 2008).

Uma das primeiras hipóteses sobre o papel das β -END na fisiopatologia do TDM sugeria que indivíduos deprimidos apresentavam uma deficiência central de β -END, baseando-se em estudos duplo-cego, controlados por placebo, em que a administração endovenosa de β -END a indivíduos deprimidos levou a uma melhora temporária nos sintomas depressivos. Soma-se a esses achados o fato de a administração de amitriptilina, ISRS e eletroconvulsoterapia alterarem os níveis plasmáticos de β -END em indivíduos deprimidos. (HEGADOREN et al., 2009).

De fato, o tratamento prolongado com antidepressivos reduz a expressão da POMC na hipófise anterior, sugerindo uma possível relação entre a POMC na ação terapêutica de antidepressivos. Além disso, a ativação do receptor 5-HT_{1A}, possivelmente envolvido no mecanismo de ação de antidepressivos, ativa o eixo HPA, levando à secreção de ACTH e corticosterona. (JENSEN; MØRK & MIKKELSEN, 2001).

Digno de nota é o estudo de Yim et al. (2010), que procurou avaliar uma possível relação entre os níveis de β -END no período gestacional e na 9ª semana após o parto e a presença de DPP. Segundo os autores, as puérperas com DPP apresentaram níveis mais elevados de β -END ao longo da gestação, se comparadas às mulheres que não apresentaram tais sintomas. Segundo os autores, a elevação dos níveis séricos de β -END poderia ser devida a um comprometimento do *feedback* negativo no eixo HPA.

Estudos vem confirmando o papel de β -END na resposta ao estresse. De fato, eventos traumáticos podem alterar seus níveis circulantes. No estudo de Chen, Tang e Yang (2008), após o teste de imobilização crônica em ratos, os níveis de *mRNA* da POMC em diversas regiões cerebrais mostraram-se diminuídos. Na imobilização aguda, contudo, em resposta ao estresse agudo, houve um aumento na expressão da POMC na hipófise anterior e no hipotálamo (BAUBET et al., 1994; LARSEN & MAU, 1994).

Níveis elevados de β -END também foram correlacionados ao comportamento auto-agressivo em indivíduos com retardo mental. (SANDMAN et al; 2002; SANDMAN et al., 2008).

A POMC também tem sido relacionada à adição a substâncias psicoativas (WURST et al., 2007). No estudo de Zhang et al. (2009), diversos SNPs do gene da POMC conferiram risco aumentado para a adição em cocaína, opioides e álcool.

Um estudo de análise de fragmento de restrição usando *probes* para o gene da POMC, em pacientes com quadro de esquizofrenia e transtorno do humor bipolar, nenhuma associação foi encontrada entre possíveis variações no gene da POMC e tais transtornos. (FEDER et al., 1985).

1.5.2 Do gene do MC4R

O sistema melanocortinérgico é composto pelos peptídeos bio-ativos ACTH, α -MSH, β -MSH e γ -MSH, resultantes da clivagem da POMC. O MC4R é um membro da chamada

família dos receptores de melanocortina, composta por cinco receptores com diferentes funcionalidades (MC1R a MC5R). Enquanto MC1R, MC2R e MC5R são expressos predominantemente em tecidos periféricos, MC3R e MC4R são expressos sobretudo no sistema nervoso central.

MC1R é expresso em diferentes tecidos, como pulmões, músculo esquelético e cérebro. Todavia, seu papel mais relevante se dá na pele, onde é responsável pela melanogênese. (BREIT et al., 2011). Por sua vez, MC2R funciona como um receptor de ACTH, sendo necessário para o desenvolvimento pós-natal da glândula adrenal, bem como pela síntese de glicocorticoides. (CHIDA et al., 2007). De ampla distribuição, MC5R é particularmente expresso nas glândulas exócrinas, modulando a secreção dessas glândulas. (THIBOUTOT et al., 2000).

Já a expressão do MC3R foi verificada no coração, pâncreas, placenta e cérebro, particularmente na córtex, tálamo, hipocampo e hipotálamo (núcleos arqueado e ventromedial), estando envolvido na regulação da homeostase energética (BECKERS et al. 2009). (Tabela 1).

Tabela 1:

Receptor	Afinidade	Antagonistas	Efeitos centrais	Efeitos Periféricos
MC1R	α -MSH = β -MSH = ACTH > γ -MSH	<i>Agouti</i>	-	Pigmentação
MC2R	ACTH	<i>Agouti</i>	-	Produção de Glicocorticoides
MC3R	α -MSH = β -MSH = ACTH = γ -MSH	<i>Agouti</i> e AGRP	Controle do peso corporal	Liberação de citocinas
MC4R	α -MSH = β -MSH > ACTH > γ -MSH	<i>Agouti</i> e AGRP	<i>Vide texto.</i>	<i>Vide texto.</i>
MC5R	α -MSH = β -MSH > ACTH > γ -MSH	<i>Agouti</i>	-	Produção de sebo

As melanocortinas e seus receptores. Modificado de BREIT *et al.*, 2011. AGRP, proteína relacionada ao *Agouti*.

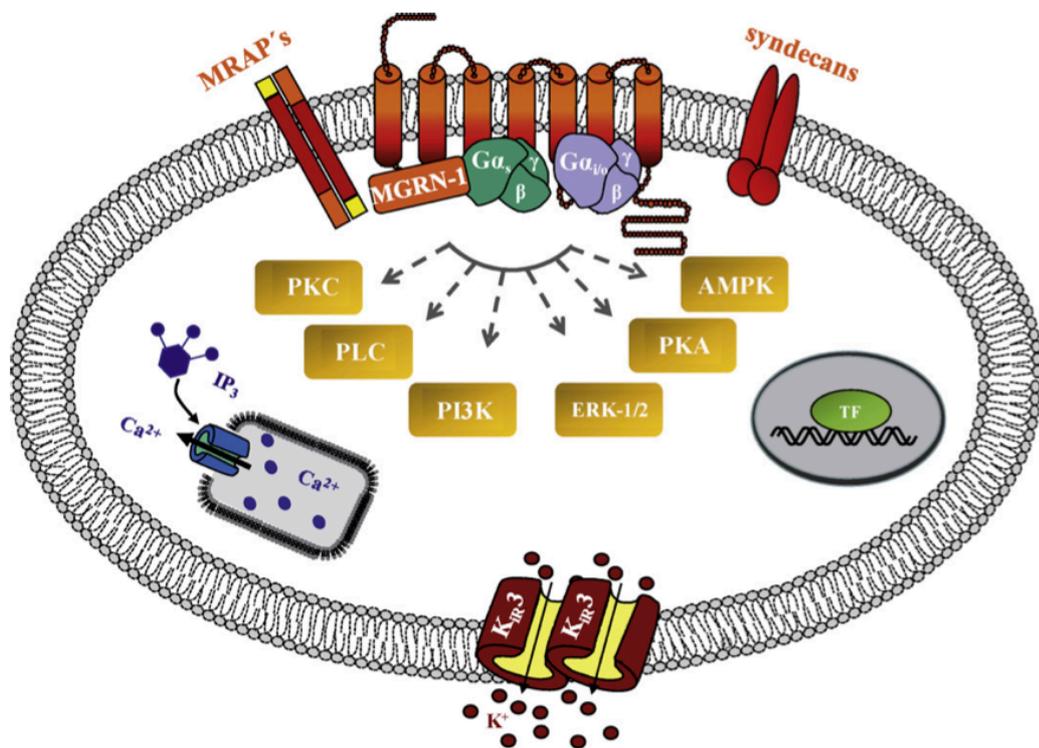
O MC4R é codificado por um único *exon*, localizado no cromossomo 18q22. É constituído por 1438 pb, dos quais 999 pb são traduzidos em 333 aminoácidos. Foi clonado em 1993, por Gantz e colaboradores (1993). Como os demais, trata-se de um receptor acoplado à proteína G, capaz de regular as concentrações intracelulares de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP), por aumentar a atividade da adenilato ciclase (AC). Por sua vez, isso leva a um aumento da atividade da proteína quinase A (PKA). (BECKERS et al. 2009).

Tem sido relatado também que a ativação induzida por ligante de MC4R modifica a atividade da proteína quinase regulada por sinais extracelulares (ERK-1/2), da proteína

quinase C (PKC) (CHAI et al, 2006) e da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) (VONGS et al., 2004).

Além disso, já foi demonstrado que a sinalização pelo MC4R pode aumentar a fosforilação de DARPP-32 no resíduo de treonina na posição 34 (Thr34). Tal achado sugere um potencial mecanismo molecular ligando a sinalização pelo MC4R à memória de trabalho. (CUI et al., 2012)

Figura 2:



Regulação da sinalização do MC4R por proteínas acessórias e acoplamento alternativo à proteína G. Isto leva à ativação de numerosas quinases, lipases e, por sua vez, à alteração das vias efetoras descendentes, incluindo fatores de transcrição (TF) e canais iônicos. In: BREIT *et al.*, 2011.

Tradicionalmente relacionado à homeostase energética, sabe-se hoje que o sistema melanocortinérgico, em especial pelo MC4R, é capaz de modular uma série de fenômenos neurofisiológicos e comportamentais, como modulação da dor (BELLASIO et al., 2003), comportamento sexual (HADLEY, 2005), ereção peniana (KING et al. 2007), ingestão de álcool (NAVARRO et al., 2005; YORK et al., 2011) e, em animais, o comportamento de lambadura (ADAN et al. 1999).

Já é sabido que parto pré-termo pode ser induzido pela administração de ACTH, cortisol ou dexametasona. A presença de MC4R no núcleo paraventricular do hipotálamo sugere um possível papel deste receptor na parturição. (MOUNTJOY, 1997).

Por ser expresso no núcleo dorsal da rafe e *locus coeruleus*, acredita-se que MC4R seja capaz de modular neurotransmissão serotoninérgica e noradrenérgica. Tal hipótese é corroborada pelo fato de a administração de MT II, um agonista de MC4R, alterar a atividade de neurônios serotoninérgicos e noradrenérgicos. Além disso, MC4R é expresso em diversas vias dopaminérgicas, como caudado, *putamen*, área tegmentar ventral e substância negra. (CHAKI & OKUBO, 2007).

Cumprido recordar que, tanto a transmissão serotoninérgica quanto a noradrenérgica, estão envolvidas na resposta ao estresse, bem como em diversos transtornos psiquiátricos, como ansiedade e depressão.

Digna de nota é a possível relação entre o sistema melanocortinérgico e alterações neuroquímicas e comportamentais em resposta ao estresse. A administração do antagonista seletivo de MC4R HS014 é capaz de reduzir a anorexia induzida pela imobilização em animais. (CHAKI, 2003). Também a administração intracerebroventricular de MT II reduz significativamente a interação social entre ratos, sugerindo que a estimulação dos MC4R produz um comportamento ansioso nesses animais. (CHAKI & OKUBO, 2007). Não obstante, MC4R foi também encontrado em diversas estruturas do sistema límbico, incluindo diversos núcleos da amígdala, incluindo os núcleos central, basolateral e lateral septal; bem como do hipocampo e córtex entorrinal. (MOUNTJOY et al., 1997).

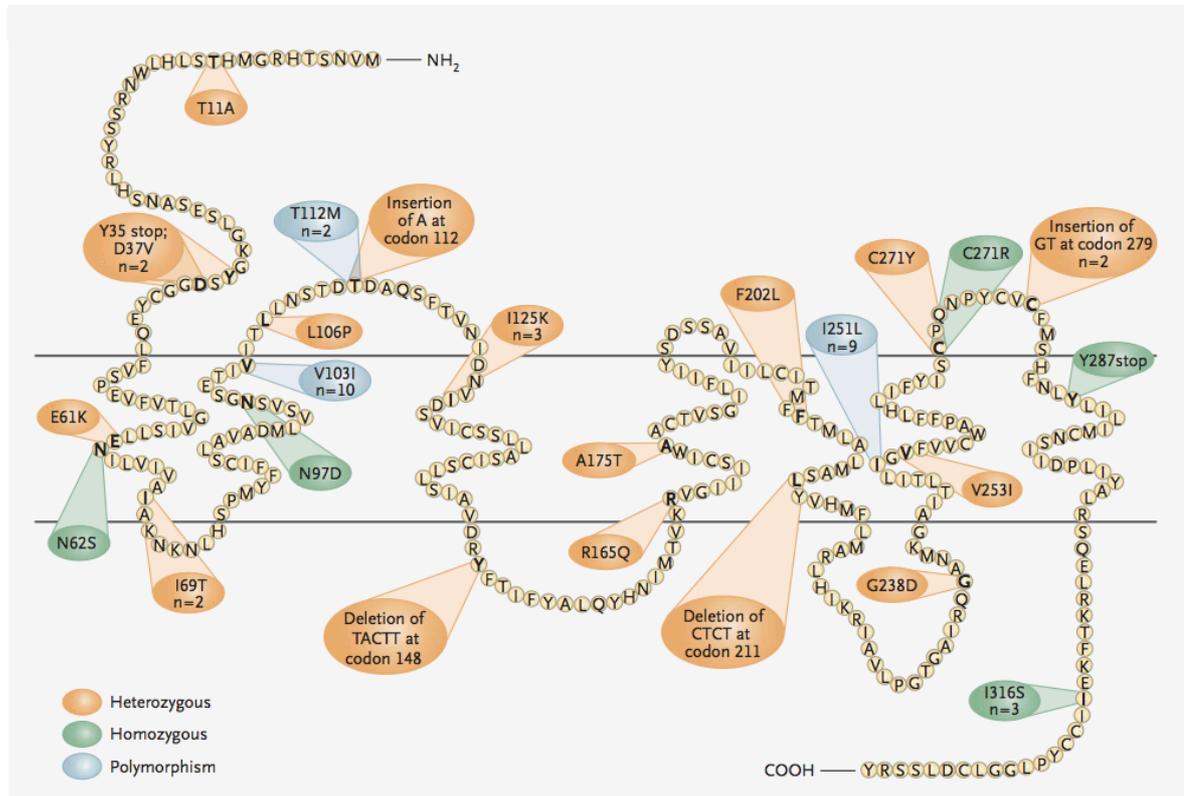
Por fim, MC4R parece regular a atividade do eixo HPA via neurônios corticotrópicos e vasopressinérgicos do núcleo paraventricular. (CHAKI & OKUYAMA, 2005).

Animais *knock-out* para o MC4R^{-/-} apresentam um fenótipo característico: obesidade associada a hiperfagia, hiperinsulinemia, hiperglicemia e aumento do crescimento linear, com preservação das funções adrenal e reprodutiva. Por sua vez, aqueles MC4R^{+/-} apresentam fenótipo intermediário. (HUSZAR et al., 1997).

Boa parte dos estudos de genética molecular envolvendo MC4R se relaciona ao peso corporal ou preferência alimentar. Os primeiros relatos de mutações no gene do receptor de MC4 datam de 1998, quando foram avaliados indivíduos obesos e seus familiares. (YEO et al., 1998; VAISSE et al., 1998). Atualmente, mais de 100 mutações já foram descritas em indivíduos obesos, das mais diversas etnias. (FAROOQI et al., 2003; STUTZMANN et al., 2008). Até 6% dos indivíduos com obesidade de início precoce carregam mutações em

MC4R, tornando-o a forma mais comum de obesidade monogênica. (VAISSE et al., 2000). (Figura 2).

Figura 3:

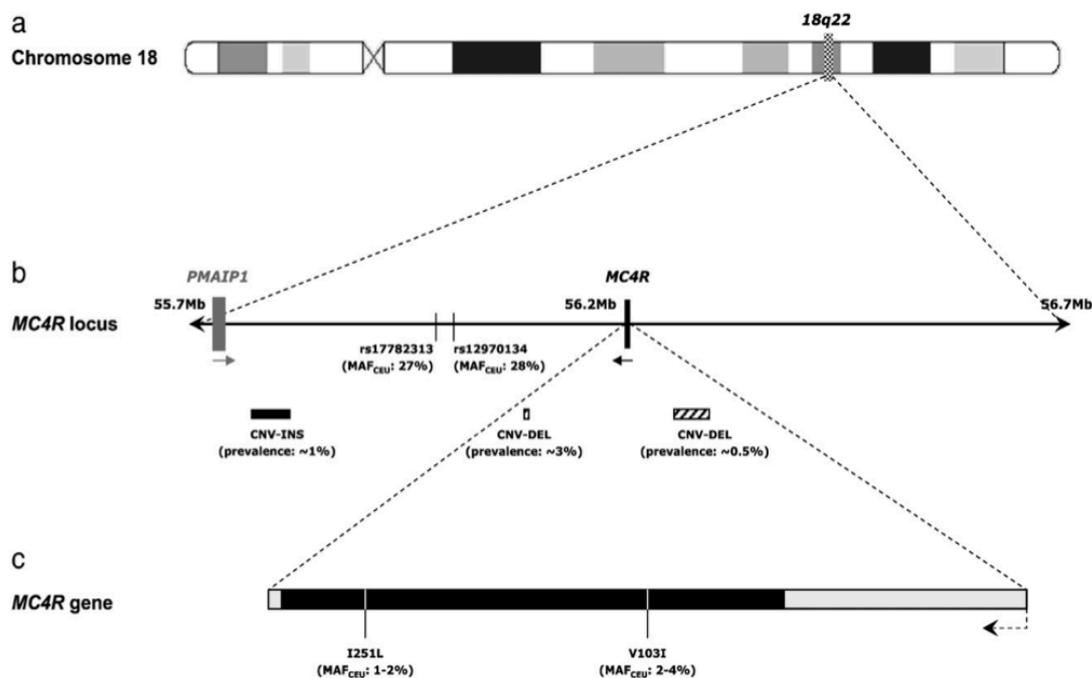


Mutações no gene do MC4R. In: FAROOQI et al., 2003.

Em 2008, um estudo de GWAS envolvendo mais de 60.000 indivíduos identificou um *locus*, *rs17782313*, que confere maior susceptibilidade à obesidade, localizado cerca de 188kb do gene do MC4R. (LOOS et al., 2008). Paralelamente, em outro estudo, envolvendo cerca de 14.000 participantes, outro *locus*, *rs129070134*-SNP, localizado a cerca de 150 kb de MC4R, também foi associado a um maior risco de obesidade. Acredita-se que tais *locus* podem ser marcadores de variantes genéticas em uma região reguladora de MC4R. (CHAMBERS et al., 2008). (Figura 3).

Posteriormente, outros estudos encontraram associações entre SNPs localizados próximos ao *locus* do MC4R e o IMC, circunferência abdominal e risco de obesidade. (ZOBEL et al., 2009; HASSELBALCH et al., 2010; HARDY et al., 2010; LIU et al., 2011; PETRY et al., 2010).

Figura 4:



O Locus de MC4R. (LOOS, 2011).

1.5.3 Do gene da hemicentina 1

As fibulinas são uma família composta por cinco glicoproteínas extracelulares que funcionam como pontes intramoleculares que estabilizam a organização das estruturas da matriz extracelular (ARGRAVES et al., 2003). Evidências recentes sugerem que elas participam de diversos processos biológicos, incluindo o desenvolvimento embrionário, cicatrização de feridas, e até no aparecimento de alguns tipos de câncer. De fato, as fibulinas influenciam a proliferação, migração e diferenciação celulares por ligarem-se a diversos receptores e fatores de crescimento (CHU & TSUDA, 2004; SISTO et al., 2009).

Devido às analogias em sua estrutura, a hemicentina-1 foi, inicialmente, considerada como um membro atípico da família das fibulinas, recebendo o nome de fibulina-6 (FBLN-6). Todavia, por ser maior que as demais fibulinas e conter outros módulos proteicos, atualmente é classificada à parte de tal grupo.

A hemicentina-1 foi identificada pela primeira vez no nematódeo *Caenorhabditis elegans*. Secretada pelo músculo esquelético e gônadas, está envolvida, sobretudo, nos fenômenos de migração celular, ancoragem de proteínas e formação de hemidesmossomos na

1.5.3.1 Dos estudos de genética molecular

Tradicionalmente, o gene da HMCN-1 tem sido relacionado ao diagnóstico da degeneração macular relacionada à idade (ARMD), considerada a maior causa de cegueira na população idosa nos países desenvolvidos, com uma prevalência de 12% após os 80 anos de idade. (KOKOTAS, GRIGORIADOU & PETERSEN, 2011).

Ao avaliarem três gerações de uma família cujos membros apresentavam ARMD, Schultz e colaboradores (2003) identificaram uma transição A-G no *exon* 104 do gene codificador da hemicentina, levando à substituição de uma arginina por glutamina no aminoácido de posição 5345 (Gln5345Arg). Todavia, o efeito patológico de tal variação ainda carece de prova, e outras possíveis variantes relacionadas à doença podem estar presentes no haplótipo segregado. (SCHULTZ et al., 2005).

Em um estudo envolvendo 1662 pacientes e 1160 controles, Fisher e colaboradores (2007) não identificaram associações significativas entre ARMD e diversos polimorfismos no gene da HMCN-1, resultado semelhante ao encontrado no trabalho de Bojanowsky e colaboradores (2005).

Curiosamente, ao avaliarem a função renal de pacientes com ARMD, Thompson e colaboradores (2007) encontraram associação entre os SNPS *rs743137* e *rs680638* do gene HMCN-1 e a progressão na piora do *clearance* de creatinina. Baseados nesses achados, Kim e colaboradores (2010), avaliaram uma coorte de 455 pacientes mexicanos com nefropatia diabética e 437 controles diabéticos sem nefropatia. Os SNPs *rs2146093* e *rs6659783* no gene da HMCN-1 foram associados ao diagnóstico de nefropatia diabética.

Como dito anteriormente, o primeiro estudo de GWLA em mulheres com DPP, encontrou forte associação entre SNPs no gene HMCN-1 e o desenvolvimento de sintomas depressivos no período pós-parto (MAHON et al., 2009). Até a presente data, nenhum estudo de gene candidato avaliou polimorfismos do gene da HMCN-1 e a susceptibilidade a transtornos psiquiátricos.

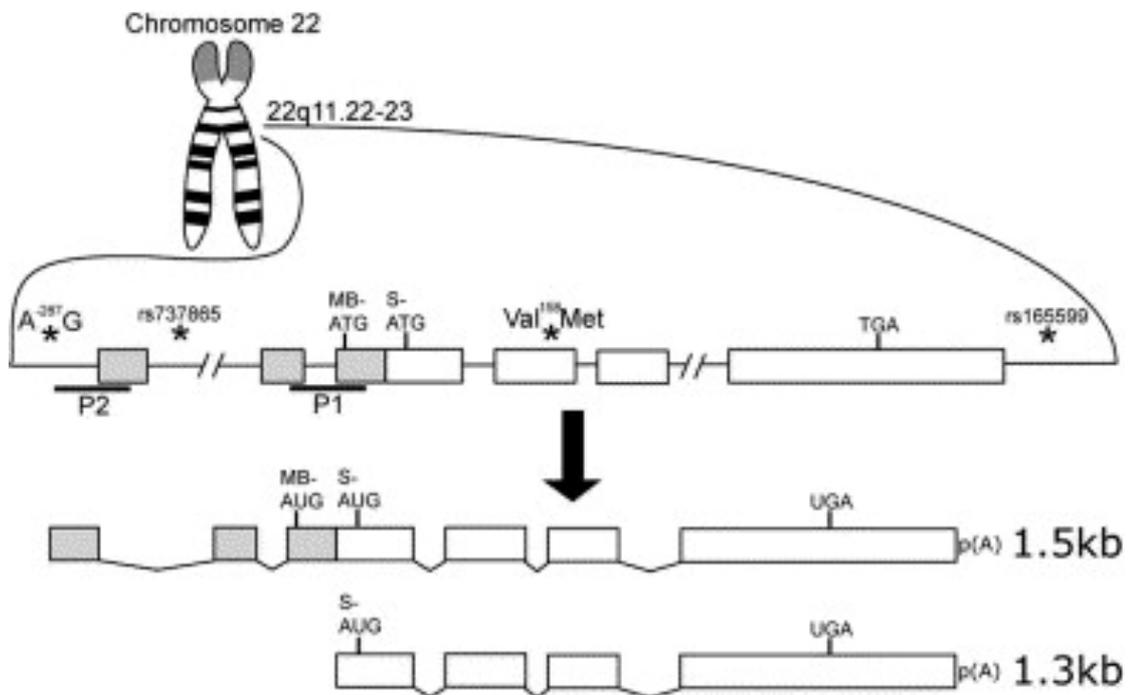
1.5.4 Do gene da COMT

A Catecol-O-Metiltransferase (COMT) desempenha um importante papel fisiológico ao degradar as catecolaminas dopamina, norepinefrina e epinefrina a éteres inativos,

catalizando a transferência de um grupamento *O*-metil da *S*-adenosil-*L*-metionina (SAM) ao grupo hidroxifenol das catecolaminas, na presença de íons magnésio (Mg^{2+}). É encontrada em sua forma solúvel (*S*-COMT) e ligada à membrana (*MB*-COMT), cuja afinidade pela norepinefrina e dopamina é cerca de 100 vezes maior. (GROSSMAN; EMANUEL & BUDARF, 1992; LUNDSTRÖM et al., 1995).

O gene da COMT localiza-se no *locus* 22q11.21 e, com 27kb, apresenta 6 *exons*. O mesmo gene codifica ambas as formas, que se utilizam de dois promotores diferentes, P2 e P1. A enzima é ubiquamente expressa, sendo que *S*-COMT é expressa, na maior parte dos tecidos, em níveis mais altos que *MB*-COMT. (TENHUNEN et al., 1994), à exceção do cérebro (CHEN et al., 2004). *S*-COMT é formada por 271 aminoácidos (1,3kb), ao passo que *MB*-COMT, considerada a forma canônica da enzima, contém 321 aminoácidos (1,5kb), com um resíduo longo de 50 aminoácidos em sua extensão amino-terminal, responsável pela ancoragem na membrana. (LOTTA et al., 1995). (Figura 1). Cerca de 345 polimorfismos já foram identificados. (CALATI et al., 2011).

Figura 6:



O gene da COMT. (Tunbridge; Harrison & Weinberger, 2006)

O gene da COMT contém numerosos elementos de resposta ao estrogênio (XIE et al., 1999) e já foi demonstrado, em cultura celular, que a administração de estradiol diminui a expressão de COMT (JIANG et al., 2003).

Entre os mecanismos que controlam os níveis de dopamina nas sinapses, a sua degradação pela COMT é de importância crítica, especialmente no lobo frontal. Além disso, como dito, a COMT é uma das principais vias catabólicas das catecolaminas e, desta forma, seu gene é um candidato interessante para estudos genéticos em psiquiatria. Uma variação amplamente estudada do gene da COMT é o SNP *rs4680*, localizado no *exon* quatro, em que a troca de uma base G por A leva à substituição do aminoácido valina (Val) por metionina (Met) no códon 158¹ da proteína expressa (Val¹⁵⁸Met). Tal mudança de aminoácido leva a um importante efeito funcional, posto que a degradação das catecolaminas é cerca de 3 a 4 maior pela variante *Val/Val* em comparação à variante *Met/Met*. Indivíduos heterozigotos, apresentam fenótipo intermediário. (MÄNNISTÖ & KAAKKOLA, 1999; LOTTA et al., 1995).

O papel do polimorfismo Val¹⁵⁸Met da COMT em transtornos psiquiátricos apresenta resultados contraditórios. (HOSAK, 2007). Segundo o estudo de Egan e colaboradores (2001), o alelo *Val*, ao aumentar o catabolismo de dopamina na córtex pré-frontal, leva a alterações na fisiologia cerebral, prejudicando a cognição e, desta forma, aumenta ligeiramente o risco de esquizofrenia. De acordo com a meta-análise de Fan e colaboradores (2005), portadores do alelo *Val* estariam mais sujeitos ao desenvolvimento de esquizofrenia.

Este menor nível sináptico de dopamina nos portadores do alelo *Val* também foi a explicação encontrada por Demetrovics e colaboradores (2010) para justificar a maior proporção de portadores daquele alelo em usuários de drogas.

Estudos de pacientes esquizofrênicos demonstraram uma associação entre a presença do alelo *Met* e comportamento agressivo (LACHMAN et al., 1998; STROUS et al., 2003). Tal achado foi encontrado também em pacientes não-esquizofrênicos, quando se demonstrou que, entre indivíduos homozigotos *Met/Met*, havia um maior número de tentativas de suicídio violentas. (RUJESCU et al., 2003).

Por sua vez, os trabalhos envolvendo o polimorfismo Val¹⁵⁸Met e o desenvolvimento de transtorno depressivo maior são mais controversos. De fato, ainda que alguns autores tenham encontrado correlação entre o alelo *Val* e sintomas depressivos (MASSAT et al., 2005; BAEKKEN et al., 2008), na maior parte dos estudos, essa associação não se mostrou verdadeira. (SERRETTI et al., 2006; ILLI et al., 2010).

Dois trabalhos avaliaram o desenvolvimento de sintomas depressivos no período pós-parto e o polimorfismo Val¹⁵⁸Met. Doornbos e colaboradores (2009), ao genotiparem 89

¹ Na S-COMT, a troca de aminoácidos se dá na posição 108 (Val108-Met).

puérperas, encontraram maior presença de sintomas depressivos naquelas com genótipo *Met/Met*. Resultado semelhante foi obtido por Comasco e colaboradores (2011), que, após avaliarem 272 mulheres, encontraram um risco aumentado de DPP nas portadoras do alelo *Met*.

2 DOS OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral:

Avaliar a associação entre os polimorfismos dos genes da POMC, MC4R, HMCN-1 e COMT e a depressão pós-parto, em uma amostra de gestantes da população do município de Belo Horizonte.

2.2 Objetivos Específicos:

- Avaliar a distribuição de polimorfismos dos genes POMC, MC4R, HMCN-1 e COMT em uma amostra de gestantes.
- Analisar a correlação entre alelos e genótipos dos genes POMC, MC4R, HMCN-1 e COMT em uma amostra de gestantes.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Da Seleção da amostra

Foram incluídas neste estudo duzentas e quarenta e cinco puérperas. Todas haviam dado à luz em uma maternidade privada (Maternidade Santa Fé), em Belo Horizonte, no período compreendido entre os meses de agosto de 2005 a dezembro de 2006.

Tendo sido devidamente orientadas a respeito do protocolo de pesquisa, assinaram termo de consentimento livre e esclarecido para participação do trabalho. O projeto foi aprovado pelo COEP-UFMG, sob o protocolo n.º 227/05.

Cerca de sessenta dias após o parto, cada parturiente recebeu uma visita domiciliar em que, além de uma entrevista semiestruturada (Anexo A), foram aplicados o MINI-PLUS e a Escala de Depressão Pós-Parto de Edinburg, visando a identificar as pacientes com o diagnóstico de transtorno depressivo maior.

O MINI-PLUS é uma entrevista diagnóstica padronizada, compatível com os critérios do DSM-III-R/ IV e da CID-10, permitindo a identificação e diagnóstico dos principais transtornos mentais (AMORIM, 2000).

Por sua vez, a Escala de Depressão Pós-parto de Edinburg (EPDS) é instrumento autoaplicável, contendo dez itens, divididos em quatro graduações (0 a 3), possibilitando avaliar a presença e intensidade de sintomas depressivos na última semana (COX, HOLDEN & SAGOVSKY, 1987; MALLOY-DINIZ et al., 2010).

3.2 Da Genotipagem

3.2.1 Da Extração do DNA

Todas as participantes foram submetidas à coleta de aproximadamente 5ml de sangue venoso periférico, em tudo contendo anticoagulante EDTA.

A extração do DNA foi feita através do kit *Promega Wizard® DNA Extraction*, por meio de protocolo padrão do kit, com rendimento de 300 microlitros de DNA com concentração entre 25-200ng/microlitros.

3.2.2 PCR em tempo real

A chamada *Real Time* PCR, ou PCR em tempo real, baseia-se na técnica de PCR convencional, associando-a a um sistema de quantificação e detecção da fluorescência gerada ao longo dos ciclos. Para isso, são utilizados oligonucleotídeos ligados a um fluóforo (*probe*). Após a hibridização da *probe* com a fita de DNA, há um aumento da fluorescência, permitindo a quantificação do DNA.

A reação de PCR foi preparada em placa de reações para 96 amostras. Cada amostra contava com 1 μ L de DNA (50ng/ μ L); 3,5 μ L de *TaqMan® Universal PCR Master Mix* (APPLIED BIOSYSTEMS INC, FOSTER, CA), 0,1 μ L de *probe* (APPLIED BIOSYSTEMS INC, FOSTER, CA) e 3,4 μ L de água deionizada, perfazendo um total de 8 μ L por amostra. Em cada placa com 96 amostras havia três controles negativos para cada marcador utilizado.

Para a reação de PCR, utilizou-se o aparelho *7500 Real-Time PCR System* (APPLIED BIOSYSTEMS INC, FOSTER, CA). Foi realizado um ciclo de desnaturação, com duração de dez minutos, a 95°C, seguido por cinquenta ciclos de anelamento (15'' a 60°C) e extensão (1' a 60°C).

Os polimorfismos foram escolhidos através do Projeto Internacional HapMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>) e as sondas de genotipagem obtidas junto à Applied Biosystems. (Tabela 1).

As sondas utilizadas correspondem aos seguintes SNPs: para o gene POMC *rs6545975* (*intron*); para o gene MC4R *rs17782313*, *rs17700633* e *rs12970134*; para o gene HMCN1, *rs2891230* (*intron*); por fim, para o gene da COMT, *rs4680*.

Para a análise dos produtos da reação, foi utilizado o modo de Discriminação Alélica do *software* 7500, que acompanha o aparelho (APPLIED BIOSYSTEMS INC, FOSTER, CA). (Figura 1).

Tabela 2:

Gene	ID Applied	Rs	Local no Cromossomo	Frequência	Sequência	Alelo Ancestral
POMC	C__32192453_10	rs6545975	2: 25238989 Intron	CEPH (CEU) .41 (C) Yoruba (YRI) .35 (C) Han Chinese (CHB) .37 (C) Japanese (JPT) .37 (C)	TTTTTAAACATATTTTAAATAATGC [C/ T] TCAACCTGTGTGAACCTGGGAGGTG	T
MC4R	C__32667060_10	rs17782313	18: 56002077 Transition Substitution	CEPH (CEU) .28 (C) Yoruba (YRI) .34 (C) Han Chinese (CHB) .14 (C) Japanese (JPT) .22 (C)	GTTTAAAGCAGGAGAGATTGTATCC [C/T] GATGGAAATGACAAGAAAAGCTTCA	T
MC4R	C__32666984_10	rs17700633	18: 56080412 Transition Substitution	CEPH (CEU) .34 (A) Yoruba (YRI) .32 (A) Han Chinese (CHB) .01 (A) Japanese (JPT) .07 (A)	GTTTCACTGTGTGGCAAGACAGAAT [A/G] TTGTGGTACCCGGTCTGCTAAGG	A
MC4R	C__3058722_10	rs12970134	18: 56035730 Transition Substitution	CEPH (CEU) .31 (A) Yoruba (YRI) .18 (A) Han Chinese (CHB) .14 (A) Japanese (JPT) .18 (A)	CTGACTCTTACCAAACAAGCATGA [A/G] CAAACAAAGATTTATCAGAAGGGTG	G
HMCN-1	C__16087207_10	rs2891230	1: 184355695 Intron	CEPH (CEU) .31 (A) Yoruba (YRI) .25 (A) Han Chinese (CHB) .46 (G) Japanese (JPT) .45 (A)	ATAGCACATCAGTGTTTTATAATTC [A/ G] AATCAGCATGATTGTTTTTAATGAA	G
COMT	C__25746809_50	rs4680	22: 18331271 Mis-sense Mutation	CEPH (CEU) .48 (G) Yoruba (YRI) .29 (A) Han Chinese (CHB) .25 (A) Japanese (JPT) .24 (A)	CCAGCGGATGGTGGATTTTCGCTGGC [A/G] TGAAGGACAAGGTGTGCATGCCTGA	G

Informações sobre as sondas utilizadas.

Como forma de controle da qualidade dos resultados obtidos, o procedimento foi repetido em ao menos 10% da amostra, selecionado aleatoriamente. Não foi encontrado nenhum erro de genotipagem.

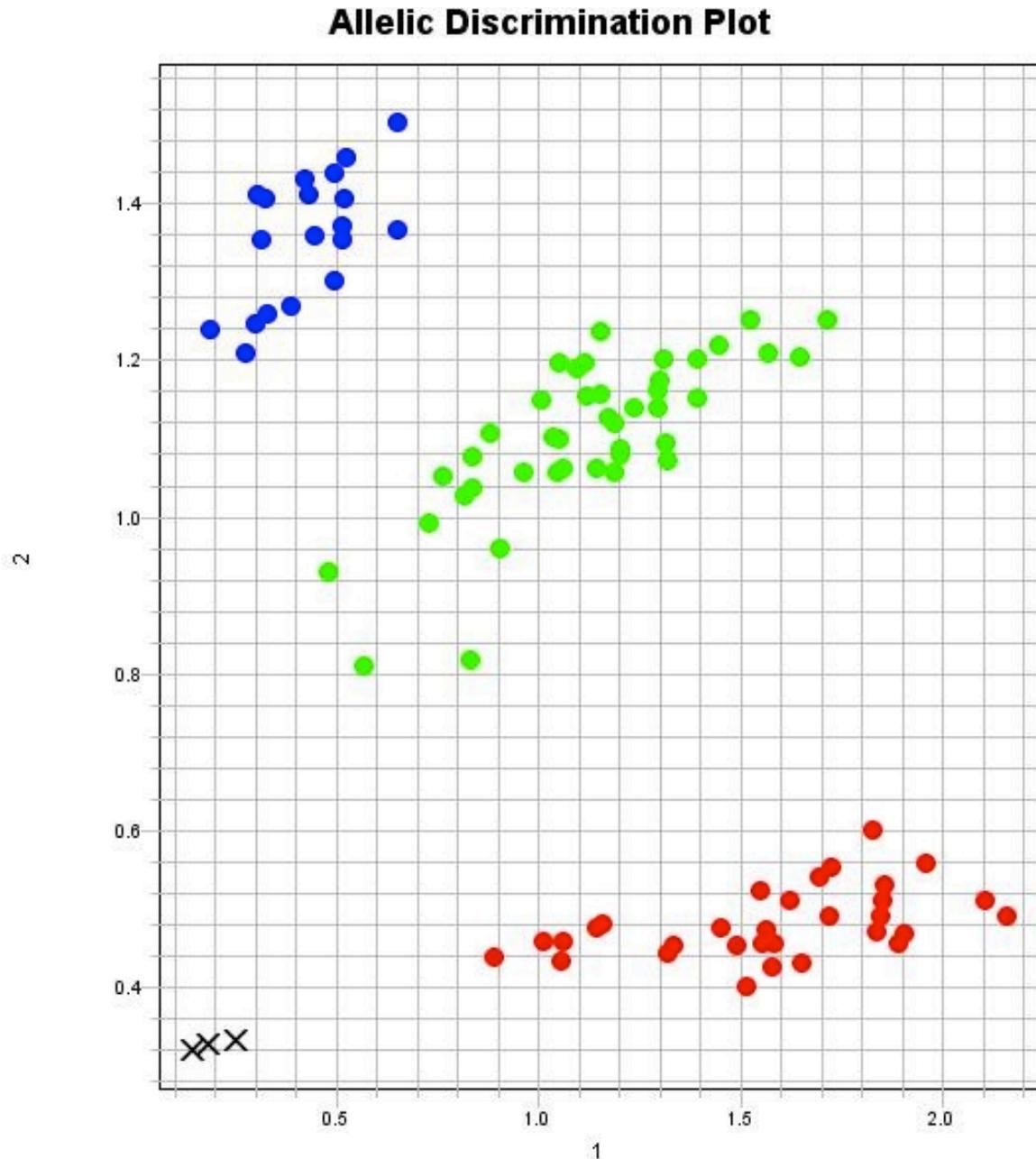
3.3 Da Análise Estatística

Os resultados das genotipagens foram analisados utilizando-se o teste de *chi-quadrado* (X^2). Empregaram-se os *softwares Unphased*, (www.mrc-bsu.cam.ac.uk/personal/frank/software/unphased/) em sua versão 3.0.14 e *Haploview* 4.2 (<http://www.broadinstitute.org/>), para análise do desequilíbrio de ligação e o equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Os resultados foram considerados significativos quando o valor de p foi igual ou inferior a 0.05.

O teste *t* de *Student* foi utilizado para se avaliar as diferenças entre os grupos Caso e Controle, na análise de variáveis contínuas. Por sua vez, o teste de *chi-quadrado* (X^2) foi empregado nas variáveis categoriais.

Figura 7:



Resultados da PCR em Tempo Real, modo de Discriminação Alélica do *software 7500* (APPLIED BIOSYSTEMS INC, FOSTER, CA). Na figura, o resultado da genotipagem da sonda *rs6545975* do gene da *POMC*. Fluorescências: FAM em vermelho; VIC em azul e em verde o heterozigoto. Os controles negativos correspondem aos X.

4.0 DOS RESULTADOS

Das 245 puérperas da amostra original, apenas 117 puderam ser avaliadas neste estudo, em virtude, sobretudo, da reclassificação e conservação das amostras no laboratório.

Baseando-se no MINI, 34 mulheres (29,06%) receberam o diagnóstico de DPP, sendo, pois, incluídas no grupo caso (DPP+), ao passo que as 83 (70,94%) restantes, por não preencherem os critérios para tal diagnóstico, foram arroladas no grupo controle (DPP-).

Na tabela 1, foram comparados os dados sócio-demográficos de ambos os grupos, podendo-se observar uma diferença estatisticamente significativa apenas nos escores da EPDS ($p < 0,01$) e no nível de escolaridade ($p = 0,01$).

Tabela 3:

Dados Sócio Demográficos		DPP+ (n=34)	DPP - (n=83)	<i>p</i>
Avaliação (<i>dias após o parto</i>)		58,26 ± 10,51	58,41 ± 11,12	0,58 ^a
Idade (<i>anos</i>)		30,06 ± 5,64	30,37 ± 5,92	0,79 ^b
Número de gestações		1,85 ± 1,03	1,51 ± 0,7	0,08 ^c
Escolaridade	Ensino Médio	24 (70,59%)	38 (45,78%)	0,01 ^d
	Ensino Superior	10 (29,41%)	45 (54,22%)	
Estado Civil	Casada	26 (76,47%)	68 (81,93%)	0,50 ^e
	Não Casada	08 (23,53%)	15 (18,07%)	
Situação laboral	Empregada	22 (64,71%)	57 (68,67%)	0,68 ^f
	Desempregada	12 (35,29%)	26 (31,33%)	
EPDS		15 ± 6,31	06 ± 3,54	<0,01 ^g

Dados sócio-demográficos das puérperas com ou sem DPP. ^a $t=0,56$; ^b $t=0,26$; ^c $t=1,77$; ^d $\chi^2=5,96$; ^e $\chi^2=0,45$; ^f $\chi^2=0,17$; ^g $t=7,38$

Ao levarmos em consideração a EPDS para o diagnóstico da DPP, 23 (19,66%) puérperas com escore igual ou maior que 13 foram incluídas no grupo DPP+. As 94 (80,34%) restantes, com pontuação inferior a 13, formaram o grupo DPP-.

Tendo como padrão o MINI, a EPDS mostrou-se com sensibilidade de 0,68 e especificidade de 0,96. O valor preditivo positivo foi de 0,88, enquanto o valor preditivo negativo foi 0,87. Foram encontrados três resultados falso-positivos e onze falso-negativos, conforme a tabela 2.

Tabela 4:

		MINI-PLUS	
		DPP +	DPP -
EPDS	DPP +	23	03
	DPP -	11	73

MINI-PLUS x EPDS.

Ao considerarmos as diferenças encontradas entre as duas escalas, as análises serão feitas, a partir deste momento, separadamente, ora levando em consideração a EPDS, ora o MINI.

4.1 Das análises pela EPDS

Na análise alélica, nenhuma associação com o diagnóstico de DPP foi encontrada, conforme a tabela 5.

Tabela 5:

<i>tagSNP</i> (Genótipo)	<i>n</i> DPP + (freq.)	<i>n</i> DPP - (freq.)	OR (95% IC)	X^2 (<i>df</i> =1)	<i>p</i> (valor ajustado)
POMC					
<i>rs6545975</i>					
C	22 (0,48)	94 (0,53)	0,81 (0,43-1,57)	0,36	0,54
T	24 (0,52)	84 (0,47)	1 (ref.)	0,36	0,54
MC4R					
<i>rs17782313</i>					
C	07 (0,14)	27 (0,16)	0,84 (0,34-2,06)	0,15	0,69
T	43 (0,86)	139 (0,84)	1 (ref.)	0,15	0,69
<i>rs17700633</i>					
A	09 (0,19)	25 (0,14)	2,54 (0,34-19,09)	0,76	0,38
G	39 (0,81)	157 (0,86)	1 (ref.)	0,76	0,38
<i>rs12970134</i>					
A	04 (0,08)	24 (0,14)	0,53 (0,17-1,60)	1,30	0,25
G	46 (0,92)	146 (0,86)	1 (ref.)	1,30	0,25
HMCN-1					
<i>rs2891230</i>					
A	20 (0,40)	64 (0,38)	1,10 (0,58-2,10)	0,09	0,76
G	30 (0,60)	106 (0,62)	1 (ref.)	0,09	0,76
COMT					
<i>rs4680</i>					
A	27 (0,44)	76 (0,41)	1,83 (0,96 – 3,47)	3,45	0,06
G	21 (0,56)	108 (0,59)	1 (ref.)	3,45	0,06

Distribuição alélica dos SNPs dos genes estudados. A divisão entre casos (DPP+) e controles (DPP-) foi feita baseada no escore da EPDS.

Foi identificada uma associação entre os genes da HMCN-1 (*rs2891230*) e COMT (*rs4680*) e a DPP. Para o polimorfismo *rs2891230*, houve um valor estatístico significativo para os indivíduos heterozigotos (A/G) como fator de risco ao diagnóstico de DPP ($p=0,03$; $OR=2,42$). Também para o polimorfismo *rs4680*, houve o risco aumentado para o desenvolvimento de DPP no indivíduo homozigoto (A/A; $p=0,01$; $OR=2,86$), como mostrado na tabela 4. Após o teste de mil permutações, obteve-se um valor ajustado de $p=0,08$ para o *rs2891230* e de $p=0,05$ para o *rs4680* (tabela 6).

Tabela 6:

<i>tagSNP</i> (Genótipo)	<i>n</i> DPP + (freq.)	<i>n</i> DPP – (freq.)	OR (95% IC)	X^2 (<i>df</i> =2)	<i>p</i> (valor ajustado)
POMC					
<i>rs6545975</i>					
C/C	07 (0,30)	28 (0,31)	0,7 (0,2-2,3)	0,01	0,92
C/T	08 (0,34)	38 (0,42)	0,6 (0,2-1,8)	0,47	0,49
T/T	08 (0,34)	23 (0,25)	1 (ref.)	0,73	0,39
MC4R					
<i>rs17782313</i>					
C/C	01 (0,04)	02 (0,02)	0,93 (0,13-17,79)	0,18	0,67
C/T	05 (0,2)	23 (0,27)	0,66 (0,22-1,98)	0,59	0,44
T/T	19 (0,76)	58 (0,69)	1 (ref.)	0,35	0,55
<i>rs17700633</i>					
A/A	02 (0,08)	02 (0,21)	4,0 (0,52-30,48)	2,13	0,14
A/G	05 (0,2)	21 (0,46)	0,95 (0,31-2,89)	0,05	0,81
G/G	17 (0,70)	68 (0,16)	1 (ref.)	0,15	0,69
<i>rs12970134</i>					
A/A	0 (0)	03 (0,03)	0 (0-0)	0,91	0,34
A/G	04 (0,16)	18 (0,21)	0,67 (0,2-2,22)	0,32	0,56
G/G	21 (0,84)	64 (0,75)	1 (ref.)	0,83	0,36
HMCN-1					
<i>rs2891230</i>					
A/A	02 (0,08)	15 (0,17)	0,68 (0,13-3,69)	1,38	0,24
A/G	16 (0,64)	34 (0,4)	2,42 (0,89-6,61)	4,49	0,03*
G/G	07 (0,28)	36 (0,42)	1(ref.)	1,67	0,19
COMT					
<i>rs4680</i>					
A/A	10 (0,41)	16 (0,17)	2,86 (0,91 – 8,90)	6,45	0,01**
A/G	07 (0,29)	44 (0,48)	0,73 (0,23-2,28)	2,69	0,1
G/G	07 (0,29)	32 (0,35)	1(ref.)	0,27	0,6

Distribuição genotípica dos SNPs dos genes estudados. A divisão entre casos (DPP+) e controles (DPP-) foi feita baseada no escore da EPDS. * Após o teste de 1000 permutações $p=0,08$. ** Após o teste de mil permutações $p=0,05$.

Foi realizado teste para o equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) em toda a amostra para os seis SNPs. Insta ressaltar que, à exceção do marcador *rs4680* no grupo DPP+, todos os demais estão em proporções adequadas, mantendo o HWE. (Tabela 7).

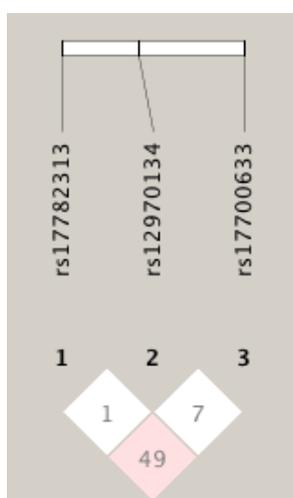
Tabela 7:

Grupo			<i>p</i>	Grupo			<i>p</i>
HMCN-1				MC4R			
<i>rs2891230</i>	AMOSTRA		0.84	<i>rs17782313</i>	AMOSTRA		0.72
	DPP +		0.21		DPP +		0.38
	DPP -		0.17		DPP -		0,87
POMC				MC4R			
<i>rs6545975</i>	AMOSTRA		0.09	<i>rs17700633</i>	AMOSTRA		0.26
	DPP +		0.21		DPP +		0.15
	DPP -		0.20		DPP -		0.66
COMT				MC4R			
<i>rs4680</i>	AMOSTRA		0.27	<i>rs12970134</i>	AMOSTRA		0.37
	DPP +		0.05		DPP +		0,66
	DPP -		0,89		DPP -		0.36

Equilíbrio de Hardy-Weinberg da amostra e grupos para todos os marcadores (valores de *p*). A divisão entre casos (DPP+) e controles (DPP-) foi feita baseada no escore da EPDS.

A análise haplotípica, feita utilizando-se o programa *Haploview* 4.2, não mostrou bloco haplotípico entre as amostras (Fig.1). Os cofatores estatísticos o D' e o r^2 , que representam a recombinação em função do número amostral e da distância entre os marcadores, estão mostrados na tabela 8.

Figura 8:



Representação gráfica do Desequilíbrio de Ligação do gene MC4R. A imagem foi construída a partir dos dados obtidos com e gerada com a utilização do *Haploview*.

Tabela 8:

	rs17782313	rs12970134	rs17700633
<i>rs17782313</i>		0,019	0,497
<i>rs12970134</i>	0,0		0,079
<i>rs17700633</i>	0,005	0,197	

Desequilíbrio de ligação entre os marcadores usados no estudo do gene *MC4R*. Valores de D' são mostrados na metade superior da tabela e r^2 na metade inferior da tabela

A análise de haplótipos foi realizada empregando-se o programa *Unphased* (DUDBRIDGE, 2008) entre os *rs17782313*, *rs12970134* e *rs17700633* do gene do *MC4R*. Nenhuma associação foi encontrada.

4.2 Das análises pelo MINI

Na análise alélica, nenhuma associação com o diagnóstico de DPP foi encontrada. (Tabela 9).

Tabela 9:

<i>tagSNP</i> (Genótipo)	<i>n</i> DPP + (freq.)	<i>n</i> DPP - (freq.)	OR (95% IC)	X^2 (<i>df</i> =1)	<i>p</i> (valor ajustado)
POMC					
<i>rs6545975</i>					
C	35 (0,55)	81 (0,51)	1,18 (0,66-2,11)	0,30	0,58
T	29 (0,45)	79 (0,49)	1 (ref.)	0,30	0,58
MC4R					
<i>rs17782313</i>					
C	10 (0,15)	24 (0,16)	0,94 (0,42-2,1)	0,02	0,87
T	56 (0,85)	126 (0,84)	1 (ref.)	0,02	0,87
<i>rs17700633</i>					
A	11 (0,17)	23 (0,14)	1,22 (0,56-2,69)	0,26	0,61
G	55 (0,83)	141 (0,86)	1 (ref.)	0,26	0,61
<i>rs12970134</i>					
A	07 (0,11)	21 (0,14)	0,75 (0,3-1,86)	0,38	0,54
G	59 (0,89)	133 (0,86)	1 (ref.)	0,38	0,54
HMCN-1					
<i>rs2891230</i>					
A	27 (0,40)	57 (0,37)	1,10 (0,61-1,97)	0,09	0,76
G	41 (0,60)	95 (0,63)	1 (ref.)	0,09	0,76

Tabela 9 (cont.)

COMT					
<i>rs4680</i>					
A	33 (0,5)	70 (0,42)	1,37 (0,77 – 2,43)	1,17	0,27
G	33 (0,5)	96 (0,58)	1 (ref.)	1,17	0,27

Distribuição alélica dos SNPs dos genes estudados. A divisão entre casos (DPP+) e controles (DPP-) foi feita baseada nos critérios do MINI.

Novamente, identificou-se uma associação entre o SNP *rs2891230* do gene da HMCN-1 e a DPP. Encontrou-se um valor estatístico significativo para os indivíduos heterozigotos (A/G) como fator de risco ao diagnóstico de DPP ($p=7.644e-005$; $OR=4,38$), resultado que se manteve mesmo após o teste de mil permutações ($p=0.000999$). Todavia, para os demais genes, nenhuma associação foi encontrada. (Tabela 10).

Tabela 10:

<i>tagSNP</i> (Genótipo)	<i>n</i> DPP + (freq.)	<i>n</i> DPP- (freq.)	OR (95% IC)	χ^2 (<i>df</i> =2)	<i>p</i> (valor ajustado)
POMC					
<i>rs6545975</i>					
C/C	12 (0,38)	23 (0,27)	1,28 (0,45-3,62)	0,81	0,37
C/T	11 (0,34)	35 (0,44)	0,7 (0,27-2,15)	0,83	0,36
T/T	09 (0,38)	22 (0,29)	1 (ref.)	0,01	0,95
MC4R					
<i>rs17782313</i>					
C/C	02 (0,06)	01 (0,01)	4,16 (0,36-48,08)	1,89	0,17
C/T	06 (0,18)	22 (0,29)	0,57 (0,20-1,58)	1,48	0,22
T/T	25 (0,76)	52 (0,69)	1 (ref.)	0,46	0,49
<i>rs17700633</i>					
A/A	02 (0,06)	02 (0,02)	2,54 (0,34-19,09)	0,92	0,34
A/G	07 (0,21)	19 (0,23)	0,94 (0,35-2,51)	0,05	0,82
G/G	24 (0,73)	61 (0,74)	1 (ref.)	0,03	0,85
<i>rs12970134</i>					
A/A	0 (0)	03 (0,04)	0 (0-0)	1,32	0,25
A/G	07 (0,21)	15 (0,19)	1,06 (0,39-2,90)	0,04	0,84
G/G	26 (0,79)	59 (0,77)	1(ref.)	0,06	0,80
HMCN-1					
<i>rs2891230</i>					
A/A	01 (0,03)	16 (0,21)	0,27 (0,03-2,38)	5,89	0,01
A/G	25 (0,74)	25 (0,33)	4,38 (1,69-11,28)	15,64	<0,01
G/G	08 (0,23)	35 (0,46)	1(ref.)	5,01	0,03

Tabela 10 (cont.)

COMT						
<i>rs4680</i>						
A/A	11 (0,33)	15 (0,18)	1,87 (0,66 – 5,31)	3,16	0,07	
A/G	11 (0,33)	40 (0,48)	0,70 (0,27-1.84)	2,11	0,15	
G/G	11 (0,33)	28 (0,34)	1(ref.)	0,01	0,96	

Distribuição genotípica dos SNPs dos genes estudados. A divisão entre casos (DPP+) e controles (DPP-) foi feita baseada nos critérios do MINI.

No teste para o equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE), o marcador *rs2891230* apresenta um desvio do HWE, apenas com a divisão da amostra em grupos DPP+ e DPP-. Todos os demais estão em proporções adequadas, mantendo o HWE. (Tabela 11).

Tabela 11:

Grupo			<i>p</i>	Grupo			<i>p</i>
HMCN-1				MC4R			
<i>rs2891230</i>	AMOSTRA		0.08	<i>rs17782313</i>	AMOSTRA		0.72
	DPP +		0.003		DPP +		0.13
	DPP -		0.01		DPP -		0,68
POMC				MC4R			
<i>rs6545975</i>	AMOSTRA		0.09	<i>rs17700633</i>	AMOSTRA		0.26
	DPP +		0.09		DPP +		0.19
	DPP -		0.27		DPP -		0.65
COMT				MC4R			
<i>rs4680</i>	AMOSTRA		0.26	<i>rs12970134</i>	AMOSTRA		0.37
	DPP +		0.08		DPP +		0,49
	DPP -		0,91		DPP -		0.13

Equilíbrio de Hardy-Weinberg da amostra e grupos para todos os marcadores (valores de *p*). A divisão entre casos (DPP+) e controles (DPP-) foi feita baseada nos critérios do MINI.

A análise haplotípica também não mostrou bloco haplotípico entre as amostras. Os mesmos valores de D' e o r^2 foram encontrados. (Tabela 8).

5 DISCUSSÃO

A vulnerabilidade à depressão pós-parto parece ser multifatorial, estando envolvidos fatores sociais e biológicos. Na amostra estudada, a prevalência de DPP aferida pelo MINI foi de 29,06%. Na literatura, os dados concernentes à prevalência da DPP são discrepantes. A maior parte dos estudos estima uma prevalência de 10 a 15% (HALBREICH, 2005). Contudo, como tratava-se de uma pequena coorte e não de uma amostra populacional, isso poderia justificar a prevalência discretamente elevada de DPP.

Em uma revisão da literatura mais detalhada, Halbreich e Karkun (2006) afirmam que a prevalência de DPP em diversos países variou entre 0,5 a 60%, o que talvez seja explicado por diferenças culturais, socioeconômicas, genéticas e também de padrões de comunicação. (AFFONSO et al., 2000).

As variáveis socioeconômicas idade, estado civil, paridade, e situação laboral não foram associadas ao diagnóstico de DPP. O achado de uma menor escolaridade no grupo DPP+ é condizente com outros trabalhos (LANCASTER et al., 2010). Além disso, sabe-se que uma menor escolaridade associa-se, na maior parte das vezes, a menores rendimentos financeiros e a maiores estressores psicossociais.

Apesar de a EPDS ser um instrumento de rastreio para a DPP, ela é utilizada na maior parte dos estudos, justificando sua utilização neste trabalho (GIBSON et al. 2009). Com sensibilidade de 0,68 e especificidade de 0,96, seu uso mostra-se adequado como instrumento de triagem da depressão pós-parto. (FIGUEIRA et al., 2009b).

Apesar de considerável esforço pela comunidade científica, a identificação e caracterização de genes de susceptibilidade aos transtornos psiquiátricos continua a ser um grande desafio. Este trabalho, além buscar replicar os resultados encontrados em outros estudos com os genes da COMT e HMCN-1, é o primeiro, que se tenha conhecimento, que buscou avaliar uma possível associação entre polimorfismos do gene da POMC e MC4-R e transtornos do humor.

A amostra apresentou desvio no Equilíbrio de Hardy-Weinberg em relação ao *rs4680* no grupo DPP+ (EPDS) e ao *rs2891230* (MINI), em casos e controles.

O HWE postula que, em uma dada população, com casamentos aleatórios, a frequência alélica manter-se-á estável ao longo das gerações, desde que não haja novas mutações, migrações ou efeito da seleção natural. (HARDY, 2003; SAADAT, 2010). Desvios

do HWE podem ser atribuídos a erros laboratoriais ou de genotipagem, estratificação da população, viés de seleção da amostra ou a outros fatores de confusão. (RODRIGUEZ; GAUNT & DAY, 2008; ZINTZARAS & LAU, 2008).

Normalmente, a estratificação da população inclui diferenças entre grupos de origem étnica diferente ou diferenças entre grupos de origem étnica similar, mas com limitada mistura racial. (ZINTZARAS, 2010). Não foi avaliada neste estudo a origem étnica das pacientes.

Alguns autores postulam que, valer-se do HWE como ferramenta para detecção de erros de genotipagem, pode ser questionável, uma vez que os critérios para se considerar uma população em HWE raramente são preenchidos em uma população humana. (SHOEMAKER; PAINTER & WEIR, 1998; SOUREN & ZEEGERS, 2011).

Faz-se mister ressaltar que as genotipagens foram repetidas em 10% da amostra e os resultados analisados por mais de um observador com prática no método de PCR em tempo real, buscando reduzir, desta forma, o risco de tais desvios terem ocorrido devido a erros de genotipagem.

Além disso, Wittke-Thompson et al. (2005) sugerem que, se o desvio no HWE for encontrado nos casos ou em ambos casos e controles, tal achado não implica, necessariamente, em erros de genotipagem, e a associação entre doença-genótipo deve ser investigada, podendo explicar o achado. Tal opinião é também compartilhada por Yu et al. (2009).

Desta forma, o fato de o marcador *rs4680* no grupo DPP+ (na análise pela EPDS) encontrar-se fora do HWE pode ser explicado por uma possível associação entre o alelo A e a predisposição à DPP. O mesmo pode-se dizer acerca do marcador *rs2891230* (na análise pelo MINI), em que ambos os subgrupos apresentaram desvio, sugerindo associação entre o alelo G e a DPP.

Em relação aos SNPs *rs6545975*, da POMC e *rs17782313*, *rs17700633* e *rs12970134*, para o gene MC4R, não foi encontrado nenhum tipo de associação com a DPP. Cabe ressaltar, contudo, que a ausência de relação entre os SNPs estudados e a DPP não invalida a participação do sistema melanocortinérgico na predisposição à DPP, uma vez que outros genes e polimorfismos podem estar envolvidos e não foram estudados. No caso da POMC, não se avaliou, por exemplo, as pró-hormônio convertases PC1/3 e PC2, que, sabidamente, podem alterar o processamento do peptídeo (JACKSON et al., 1997; LLOYD; BOHAN & GEKAKIS, 2006).

Além disso, os marcadores estudados encontram-se na região intrônica (*rs6545975*) ou em região próxima ao gene (*rs17782313*, *rs17700633* e *rs12970134*), e os mecanismos moleculares pelos quais parecem influenciar a transcrição dos genes ainda não são claros (STUTZMANN et al., 2009; LOOS, 2011).

Na avaliação pela EPDS, os indivíduos homocigotos (A/A e G/G) para o marcador *rs2891230* (HMCN-1) não foram associados ao diagnóstico de DPP. Contudo, aqueles indivíduos heterocigotos (A/G) apresentaram maior risco (OR: 2,42; $p=0,03$). Todavia, esse resultado não se manteve após o teste de mil permutações, quando foi obtido um valor de p ajustado de 0,08.

Ao repetirmos a análise pelo MINI (consequentemente com um aumento no número de casos), mantém-se o resultado de um maior risco apresentado pelos indivíduos heterocigotos (OR: 4,38; $p<0,01$). Além disso, os indivíduos homocigotos para o alelo A/A apresentaram menor risco de desenvolverem DPP (OR:0,27; $p=0,01$). Resultados que se mantiveram mesmo após o teste de mil permutações. Tais achados confirmam o estudo de Mahon et al. (2009), em que o alelo A apresentou OR: 0.66.

Algumas diferenças, contudo, devem ser enfatizadas. Enquanto no presente estudo o diagnóstico de DPP baseou-se em entrevista semiestruturada (MINI) ou por escala de rastreio (EPDS), aquele estudo valeu-se de critérios mais amplos e menos específicos. Desta forma, mulheres com quadro de *blues* puerperal, ou com possíveis vieses de memória, podem ter sido incluídas no grupo caso. Outro ponto que merece destaque é o fato de, naquele estudo, mulheres com outros transtornos de humor não terem sido excluídas da amostra. Nunca é demais lembrar a importância de uma definição cuidadosa do fenótipo a ser estudado em estudos de genética.

O fenômeno conhecido como heterocigose ocorre quando os indivíduos heterocigotos para determinado polimorfismo genético apresentam um fenótipo significativamente maior (heterocigose positiva) ou menor (heterocigose negativa) do que aqueles indivíduos homocigotos para qualquer um dos alelos. (COMINGS & MACMURRAY, 2000; LIPPMAN & ZAMIR, 2006). Relativamente comum, já foi relatada em estudos envolvendo os genes do BDNF e resposta a antidepressivos (TSAI; HONG & LIOU, 2010), DRD2 e tabagismo (LEE, 2003), COMT e comportamento agressivo em esquizofrênicos (JONES et al., 2001), dentre outros. Como se trata de um fenômeno demonstrado sobretudo em polimorfismos funcionais, não se pode excluir a possibilidade de que a associação encontrada reflita um polimorfismo funcional representado pelo SNP em questão.

Faz-se mister recordar que o gene HMCN1 é bastante extenso e diversas regiões não foram cobertas pelo SNP estudado. Desta forma, mutações em outras partes do gene podem ter impacto sobre a função da proteína e, assim, relacionarem-se ao diagnóstico de DPP.

Por fim, no tocante ao *rs4680* da COMT, a análise pela EPDS evidenciou uma associação positiva entre o genótipo A/A e o diagnóstico de DPP (OR: 2,86; $p=0,01$), a qual se manteve mesmo após o teste de mil permutações ($p=0,05$). Todavia, quando os dados foram analisados baseando-se nos critérios do MINI, nenhuma associação foi encontrada, ainda que os resultados evidenciem discreta tendência à associação (OR:1,87; $p=0,07$).

Desta forma, os resultados evidenciam um possível associação entre o fenótipo *Met/Met* e a DPP na amostra estudada, vindo a somar-se aos resultados encontrados nos estudos de Doornbos et al.(2009) e Comasco e al. (2011).

Sabe-se que a atividade COMT é a principal responsável pelos níveis de dopamina na córtex pré-frontal. A enzima contendo o aminoácido *Met* é instável a 37°C e apresenta apenas um quarto da atividade daquela que contem o aminoácido *Val*. (LOTTA et al., 1995). Diversos trabalhos na literatura descrevem uma associação entre o genótipo *Met/Met* e traços ansiosos, maior evitação de danos, neuroticismo e disforia (DRABANT et al. 2006; ENOCH et al., 2008). Ademais, estudos têm demonstrado que o alelo *Met* influencia a atividade no córtex pré-frontal e sistema límbico, em resposta a estímulos aversivos ou de conteúdo emocional negativo (SMOLKA et al., 2004). No estudo de Jabbi et al. (2007), portadores do alelo *Met* apresentaram maior resposta endocrinológica ao estresse.

Não se pode esquecer da proposta de “*U invertido*”, da relação entre os níveis de dopamina e a função pré-frontal. De acordo com este modelo, um excesso de dopamina por ter efeitos deletérios sobre a função pré-frontal, aumentando o risco de depressão. (ÅBERG et al., 2011).

Apesar desses achados, este estudo apresenta algumas limitações. A principal delas é o pequeno tamanho da amostragem, bem como o fato de ela ser bastante heterogênea. Além do mais, outros marcadores para os genes em questão poderiam ter sido utilizados, assim como a obtenção dos níveis séricos dos produtos da POMC e a análise da expressão dos genes em questão na placenta, o que poderia conferir alguma funcionalidade a alguns dos marcadores estudados. Por ausência de dados, não foi feita nenhuma correlação entre o aparecimento de sintomas depressivos e a época do ano em que ocorreram os partos.

Dada a elevada prevalência da DPP, seria interessante dar continuidade ao estudo de possíveis genes associados ao transtorno, visando a uma melhor compreensão da fisiopatologia da doença e suas implicações diagnósticas e terapêuticas.

6 CONCLUSÃO

Comparadas aos homens, as mulheres são quase duas vezes mais propensas a sofrerem de depressão ao longo da vida, sobretudo nos anos de sua vida reprodutiva (SWORD et al, 2012). O nascimento de uma criança é um evento complexo, associado a inúmeras alterações biológicas, familiares e sociais. A DPP é um problema de saúde pública, acarretando impactos significativos na vida da mulher, seu filho e família.

Os trabalhos na literatura acerca da relação DPP e genética ainda são escassos e, por vezes, com o emprego de diferentes metodologias. Além disso, em boa parte deles, os tamanhos amostrais são reduzidos, implicando em baixo poder de detecção de associações de pequeno efeito.

Este trabalho procurou avaliar os polimorfismos dos genes da POMC, MC4R, HMCN-1 e COMT e o risco para o DPP. Até o onde se sabe, foi o primeiro a investigar as possíveis relações entre os genes da POMC e MC4R e a DPP e a primeira replicação independente do estudo de Mahon et al. (2009), em que se evidenciou possível associação com o gene da HMCN-1.

Como principais achados deste trabalho, pode-se afirmar que, na amostra estudada:

- Não foi encontrada associação alélica ou genotípica entre os SNPs estudados para os genes da POMC e MC4R com a DPP.
- Foi encontrada uma possível associação de risco para a DPP e o genótipo A/G do *rs2891230* (OR: 4,38; $p < 0,01$) do gene da HMCN-1, na análise pelo MINI.
- Puérperas portadoras dos alelos *met/met* para o *rs4680* da COMT, na análise pela EPDS, as apresentaram risco aumentado para DPP (OR: 2,86; $p = 0,01$).

Tais resultados reforçam a existência de uma associação entre os genes da COMT e HMCN-1 e a susceptibilidade à DPP, corroborando com dados presentes na literatura. Cabe ressaltar, contudo, que tal relação deve ser analisada com cautela, em conjunto com outras variáveis clínicas e sociais, bem como com a complexa interação com outros genes, e entre estes e o ambiente.

7. BIBLIOGRAFIA

ÅBERG, E.; FANDIÑO-LOSADA, A.; SJÖHOLM, L. K.; FORSELL, Y.; LAVEBRATT, C. The functional Val158Met polymorphism in catechol-O-methyltransferase (COMT) is associated with depression and motivation in men from a Swedish population-based study. **Journal of affective disorders**, v. 129, n. 1-3, p. 158-66, mar 2011.

ADAN, R. A.; SZKLARCZYK, A. W.; OOSTEROM, J. *et al.* Characterization of melanocortin receptor ligands on cloned brain melanocortin receptors and on grooming behavior in the rat. **European journal of pharmacology**, v. 378, n. 3, p. 249-58, 13 ago 1999.

AFFONSO, D. D.; DE, A. K.; HOROWITZ, J. A.; MAYBERRY, L. J. An international study exploring levels of postpartum depressive symptomatology. **Journal of psychosomatic research**, v. 49, n. 3, p. 207-16, set 2000.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4.ed. (DSM-IV-TR), Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.

ALONSO-MAGDALENA, P.; ROPERO, A. B.; SORIANO, S. *et al.* Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 965222033, n. January, 31 dez 2011.

AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. 3, p. 106–115, 2000.

ANDRÉEN, LOTTA; NYBERG, SIGRID; TURKMEN, SHARUH; *et al.* Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 8, p. 1121-32, set 2009.

APPLEBY, L.; MORTENSEN, P. B.; FARAGHER, E. B. Suicide and other causes of mortality after post-partum psychiatric admission. **The British Journal of Psychiatry**, v. 173, n. 3, p. 209-211, 1 set 1998.

ARGRAVES, W. S.; GREENE, L. M.; COOLEY, M. A.; GALLAGHER, W. M. Fibulins: physiological and disease perspectives. **EMBO reports**, v. 4, n. 12, p. 1127-31, dez 2003.

ATKINSON, L.; PAGLIA, A.; COOLBEAR, J. *et al.* ATTACHMENT SECURITY : A META-ANALYSIS OF MATERNAL MENTAL HEALTH CORRELATES HEALTH CORRELATES. **Clinical Psychology**, v. 20, n. 8, p. 1019-1040, 2000.

AUSTIN, M.-P.; TULLY, L.; PARKER, G. Examining the relationship between antenatal anxiety and postnatal depression. **Journal of affective disorders**, v. 101, n. 1-3, p. 169-74, ago 2007.

BAEKKEN, P. M.; SKORPEN, F.; STORDAL, E.; ZWART, J.-A.; HAGEN, K. Depression and anxiety in relation to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype in the general population: the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). **BMC psychiatry**, v. 8, p. 48, jan 2008.

BAUBET, V.; FÈVRE-MONTANGE, M.; GAY, N. *et al.* Effects of an acute immobilization stress upon proopiomelanocortin (POMC) mRNA levels in the mediobasal hypothalamus: a quantitative in situ hybridization study. **Brain research. Molecular brain research**, v. 26, n. 1-2, p. 163-8, out 1994.

BEARD, J. L.; HENDRICKS, M. K.; PEREZ, E. M. *et al.* Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. **The Journal of nutrition**, v. 135, n. 2, p. 267-72, fev 2005.

BECK, C. T. Predictors of postpartum depression: an update. **Nursing research**, v. 50, n. 5, p. 275-85, 2001.

BECKERS, S.; ZEGERS, D.; GAAL, L. F. VAN; HUL, W. VAN. The role of the leptin-melanocortin signalling pathway in the control of food intake. **Critical reviews in eukaryotic gene expression**, v. 19, n. 4, p. 267-87, jan 2009.

BELLASIO, S.; NICOLUSSI, E.; BERTORELLI, R.; REGGIANI, A. Melanocortin receptor agonists and antagonists modulate nociceptive sensitivity in the mouse formalin test. **European Journal of Pharmacology**, v. 482, n. 1-3, p. 127-132, dez 2003.

BERTOLINI, A.; TACCHI, R.; VERGONI, A. V. Brain effects of melanocortins. **Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society**, v. 59, n. 1, p. 13-47, jan 2009.

BINDER, E. B.; JEFFREY NEWPORT, D.; ZACH, E. B. *et al.* A serotonin transporter gene polymorphism predicts peripartum depressive symptoms in an at-risk psychiatric cohort. **Journal of psychiatric research**, v. 44, n. 10, p. 640-6, jul 2010.

BLOCH, M.; SCHMIDT, P. J.; DANACEAU, M. *et al.* Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. **The American journal of psychiatry**, v. 157, n. 6, p. 924-30, jun 2000.

BLOCH, MIKI; DALY, R. C.; RUBINOW, DAVID R. Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. **Comprehensive psychiatry**, v. 44, n. 3, p. 234-46, 2003.

BOJANOWSKI, C. M.; TUO, J.; CHEW, E. Y.; CSAKY, K. G.; CHAN, C.-C. Analysis of Hemicentin-1, hOgg1, and E-selectin single nucleotide polymorphisms in age-related macular degeneration. **Transactions of the American Ophthalmological Society**, v. 103, p. 37-44; discussion 44-5, jan 2005.

BREIT, A.; BÜCH, T. R. H.; BOEKHOFF, I. *et al.* Alternative G protein coupling and biased agonism: new insights into melanocortin-4 receptor signalling. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 331, n. 2, p. 232-40, 15 jan 2011.

BÄCKSTRÖM, T.; ANDERSSON, A.; ANDREÉ, L. *et al.* Pathogenesis in Menstrual Cycle-Linked CNS Disorders. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1007, n. 1, p. 42-53, dez 2003.

BÄCKSTRÖM, T; HAAGE, D.; LÖFGREN, M. *et al.* Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons. **Neuroscience**, v. 191, p. 46-54, 15 set 2011.

CALATI, R.; PORCELLI, S.; GIEGLING, I. *et al.* Catechol-o-methyltransferase gene modulation on suicidal behavior and personality traits: review, meta-analysis and association study. **Journal of psychiatric research**, v. 45, n. 3, p. 309-21, mar 2011.

CAMPBELL, S. B.; COHN, J. F.; FLANAGAN, C.; POPPER, S.; MEYERS, T. Course and correlates of postpartum depression during the transition to parenthood. **Development and Psychopathology**, v. 4, n. 01, p. 29-47, 31 out 1992.

CARROLL, J. S.; MEYER, C. A; SONG, J. *et al.* Genome-wide analysis of estrogen receptor binding sites. **Nature genetics**, v. 38, n. 11, p. 1289-97, nov 2006.

CARTER, A. S.; BAKER, C. W.; BROWNELL, K. D. Body mass index, eating attitudes, and symptoms of depression and anxiety in pregnancy and the postpartum period. **Psychosomatic medicine**, v. 62, n. 2, p. 264-70, 2000.

CHAI, B.; LI, J.-Y.; ZHANG, WEIZHEN; *et al.* Melanocortin-4 receptor-mediated inhibition of apoptosis in immortalized hypothalamic neurons via mitogen-activated protein kinase. **Peptides**, v. 27, n. 11, p. 2846-57, nov 2006.

CHAKI, S.; OGAWA, S.-ICHI; TODA, Y.; FUNAKOSHI, T.; OKUYAMA, S. Involvement of the melanocortin MC4 receptor in stress-related behavior in rodents. **European Journal of Pharmacology**, v. 474, n. 1, p. 95-101, ago 2003.

CHAKI, S.; OKUBO, T. Melanocortin-4 receptor antagonists for the treatment of depression and anxiety disorders. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 7, n. 11, p. 1145-51, jan 2007.

CHAKI, S.; OKUYAMA, S. Involvement of melanocortin-4 receptor in anxiety and depression. **Peptides**, v. 26, n. 10, p. 1952-64, out 2005.

CHAMBERS, J. C.; ELLIOTT, PAUL; ZABANEH, D. *et al.* Common genetic variation near MC4R is associated with waist circumference and insulin resistance. **Nature genetics**, v. 40, n. 6, p. 716-8, jun 2008.

CHAUDRON, L. H.; SZILAGYI, P. G.; KITZMAN, H. J.; WADKINS, H. I. M.; CONWELL, Y. Detection of Postpartum Depressive Symptoms by Screening at Well-Child Visits. **PEDIATRICS**, v. 113, n. 3, p. 551-558, 1 mar 2004.

CHAUDRON, LINDA H; SZILAGYI, PETER G; CAMPBELL, A. T.; MOUNTS, K. O.; MCINERNEY, T. K. Legal and ethical considerations: risks and benefits of postpartum depression screening at well-child visits. **Pediatrics**, v. 119, n. 1, p. 123-8, jan 2007.

CHEN, J.-X.; TANG, Y.-T.; YANG, J.-X. Changes of glucocorticoid receptor and levels of CRF mRNA, POMC mRNA in brain of chronic immobilization stress rats. **Cellular and molecular neurobiology**, v. 28, n. 2, p. 237-44, fev 2008.

CHEN, J.; LIPSKA, B. K.; HALIM, N. *et al.* Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. **American journal of human genetics**, v. 75, n. 5, p. 807-21, nov 2004.

CHIDA, D.; NAKAGAWA, S.; NAGAI, S. *et al.* Melanocortin 2 receptor is required for adrenal gland development, steroidogenesis, and neonatal gluconeogenesis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, n. 46, p. 18205-10, 13 nov 2007.

CHU, M.-L.; TSUDA, T. Fibulins in development and heritable disease. **Birth defects research. Part C, Embryo today : reviews**, v. 72, n. 1, p. 25-36, mar 2004.

CICCHETTI, D.; ROGOSCH, F. A.; TOTH, S. L. Maternal depressive disorder and contextual risk: contributions to the development of attachment insecurity and behavior problems in toddlerhood. **Development and psychopathology**, v. 10, n. 2, p. 283-300, jan 1998.

COGILL, S. R.; CAPLAN, H. L.; ALEXANDRA, H.; ROBSON, K. M.; KUMAR, R. Impact of maternal postnatal depression on cognitive development of young children. **British medical journal (Clinical research ed.)**, v. 292, n. 6529, p. 1165-7, 3 maio 1986.

COLL, A. P.; FAROOQI, I SADAF; CHALLIS, B. G.; YEO, G. S. H.; O'RAHILLY, STEPHEN. Proopiomelanocortin and energy balance: insights from human and murine genetics. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2557-62, jun 2004.

COMASCO, E.; SYLVÉN, S. M.; PAPADOPOULOS, F. C. *et al.* Postpartum depressive symptoms and the BDNF Val66Met functional polymorphism: effect of season of delivery. **Archives of women's mental health**, 14 out 2011.

COMINGS, D. E.; MACMURRAY, J. P. Molecular heterosis: a review. **Molecular genetics and metabolism**, v. 71, n. 1-2, p. 19-31, 2000.

CONE, ROGER D. Studies on the physiological functions of the melanocortin system. **Endocrine reviews**, v. 27, n. 7, p. 736-49, dez 2006.

CORWIN, E. J.; KOHEN, R.; JARRETT, M.; STAFFORD, B. The heritability of postpartum depression. **Biological research for nursing**, v. 12, n. 1, p. 73-83, jul 2010.

COSTAS, JAVIER; GRATACÒS, M.; ESCARAMÍS, G. *et al.* Association study of 44 candidate genes with depressive and anxiety symptoms in post-partum women. **Journal of psychiatric research**, v. 44, n. 11, p. 717-24, ago 2010.

COX, J. L.; HOLDEN, J. M.; SAGOVSKY, R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. **The British Journal of Psychiatry**, v. 150, n. 6, p. 782-786, 1 jun 1987.

DALLASPEZIA, S.; LORENZI, C.; PIROVANO, A. *et al.* Circadian clock gene Per3 variants influence the postpartum onset of bipolar disorder. **European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists**, v. 26, n. 3, p. 138-40, abr 2011.

DARCY, J. M.; GRZYWACZ, J. G.; STEPHENS, R. L. *et al.* Maternal depressive symptomatology: 16-month follow-up of infant and maternal health-related quality of life. **Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM**, v. 24, n. 3, p. 249-57, 2011.

DEMETROVICS, Z.; VARGA, G.; SZEKELY, A. *et al.* Association between Novelty Seeking of opiate-dependent patients and the catechol-O-methyltransferase Val(158)Met polymorphism. **Comprehensive psychiatry**, v. 51, n. 5, p. 510-5, 2010.

DENNIS, C.-L.; MCQUEEN, K. Does maternal postpartum depressive symptomatology influence infant feeding outcomes? **Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)**, v. 96, n. 4, p. 590-4, abr 2007.

DENNIS, C.-L.; MCQUEEN, K. The relationship between infant-feeding outcomes and postpartum depression: a qualitative systematic review. **Pediatrics**, v. 123, n. 4, p. e736-51, abr 2009.

DONG, C.; MURIEL, J. M.; RAMIREZ, S. *et al.* Hemicentin assembly in the extracellular matrix is mediated by distinct structural modules. **The Journal of biological chemistry**, v. 281, n. 33, p. 23606-10, 18 ago 2006.

DOORNBOS, B.; DIJCK-BROUWER, D. A. J.; KEMA, I. P. *et al.* The development of peripartum depressive symptoms is associated with gene polymorphisms of MAOA, 5-HTT and COMT. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 33, n. 7, p. 1250-4, 1 out 2009.

DRABANT, E. M.; HARIRI, A. R.; MEYER-LINDENBERG, A. *et al.* Catechol O-methyltransferase val158met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. **Archives of general psychiatry**, v. 63, n. 12, p. 1396-406, dez 2006.

DUDBRIDGE, F. Likelihood-based association analysis for nuclear families and unrelated subjects with missing genotype data. **Human heredity**, v. 66, n. 2, p. 87-98, jan 2008.

EARLY, N.; CARE, C. Chronicity of maternal depressive symptoms, maternal sensitivity, and child functioning at 36 months. **Developmental Psychology**, v. 35, n. 5, p. 1297-1310, 1999.

EGAN, M F; GOLDBERG, T. E.; KOLACHANA, B S; *et al.* Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 98, n. 12, p. 6917-22, 5 jun 2001.

ENOCH, M.-A.; WHITE, K. V.; WAHEED, J.; GOLDMAN, DAVID. Neurophysiological and genetic distinctions between pure and comorbid anxiety disorders. **Depression and anxiety**, v. 25, n. 5, p. 383-92, jan 2008.

ETGEN, A M.; KARKANIAS, G. B. Estrogen regulation of noradrenergic signaling in the hypothalamus. **Psychoneuroendocrinology**, v. 19, n. 5-7, p. 603-10, jan 1994.

EVANS, J.; XU, K.; HERON, J. *et al.* Emotional symptoms in children: The effect of maternal depression, life events, and COMT genotype. **American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics**, v. 150B, n. 2, p. 209-18, 5 mar 2009.

FAN, J.-B.; ZHANG, C.-S.; GU, N.-F. *et al.* Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: a large-scale association study plus meta-analysis. **Biological psychiatry**, v. 57, n. 2, p. 139-44, 15 jan 2005.

FAROOQI, I SADAF; KEOGH, J. M.; YEO, G. S. H. *et al.* Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. **The New England journal of medicine**, v. 348, n. 12, p. 1085-95, 20 mar 2003.

FEDER, J.; GURLING, H. M.; DARBY, J.; CAVALLI-SFORZA, L. L. DNA restriction fragment analysis of the proopiomelanocortin gene in schizophrenia and bipolar disorders. **American journal of human genetics**, v. 37, n. 2, p. 286-94, mar 1985.

FIELD, TIFFANY. Postpartum depression effects on early interactions, parenting, and safety practices: a review. **Infant behavior & development**, v. 33, n. 1, p. 1-6, fev 2010.

FIGUEIRA, P.; CORRÊA, H.; MALLOY-DINIZ, L.; ROMANO-SILVA, M.A. Escala de Depressão pós-natal de Edimburgo para triagem no sistema público de saúde. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, p. 79-84, 2009.

FIGUEIRA, PATRÍCIA; MALLOY-DINIZ, LEANDRO; CAMPOS, SIMONE B; *et al.* An association study between the Val66Met polymorphism of the BDNF gene and postpartum depression. **Archives of women's mental health**, v. 13, n. 3, p. 285-9, jun 2010.

FIGUEIREDO, B.; PACHECO, A; COSTA, R. Depression during pregnancy and the postpartum period in adolescent and adult Portuguese mothers. **Archives of women's mental health**, v. 10, n. 3, p. 103-9, jan 2007.

FIHRER, I.; MCMAHON, C. A; TAYLOR, A. J. The impact of postnatal and concurrent maternal depression on child behaviour during the early school years. **Journal of affective disorders**, v. 119, n. 1-3, p. 116-23, dez 2009.

FISHER, S. A.; RIVERA, A.; FRITSCHÉ, L. G. *et al.* Case-control genetic association study of fibulin-6 (FBLN6 or HMCN1) variants in age-related macular degeneration (AMD). **Human mutation**, v. 28, n. 4, p. 406-13, abr 2007.

FORTY, L.; JONES, L.; MACGREGOR, S. *et al.* Familiality of postpartum depression in unipolar disorder: results of a family study. **The American journal of psychiatry**, v. 163, n. 9, p. 1549-53, set 2006.

GANTZ, I.; MIWA, H.; KONDA, Y. *et al.* Molecular cloning, expression, and gene localization of a fourth melanocortin receptor. **The Journal of biological chemistry**, v. 268, n. 20, p. 15174-9, 15 jul 1993.

GIBSON, J.; MCKENZIE-MCHARG, K.; SHAKESPEARE, J.; PRICE, J.; GRAY, R. A systematic review of studies validating the Edinburgh Postnatal Depression Scale in antepartum and postpartum women. **Acta psychiatrica Scandinavica**, v. 119, n. 5, p. 350-64, maio 2009.

GRACE, S. L.; EVINDAR, A.; STEWART, D E. The effect of postpartum depression on child cognitive development and behavior: a review and critical analysis of the literature. **Archives of women's mental health**, v. 6, n. 4, p. 263-74, nov 2003.

GRESS-SMITH, J. L.; LUECKEN, L. J.; LEMERY-CHALFANT, K.; HOWE, R. Postpartum Depression Prevalence and Impact on Infant Health, Weight, and Sleep in Low-Income and Ethnic Minority Women and Infants. **Maternal and child health journal**, 11 maio 2011.

GROSSMAN, M. H.; EMANUEL, B. S.; BUDARF, M. L. Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1→q11.2. **Genomics**, v. 12, n. 4, p. 822-825, abr 1992.

HADLEY, M. E. Discovery that a melanocortin regulates sexual functions in male and female humans. **Peptides**, v. 26, n. 10, p. 1687-9, out 2005.

HALBREICH, U. Postpartum disorders: multiple interacting underlying mechanisms and risk factors. **Journal of affective disorders**, v. 88, n. 1, p. 1-7, set 2005.

HALBREICH, U.; KARKUN, S. Cross-cultural and social diversity of prevalence of postpartum depression and depressive symptoms. **Journal of affective disorders**, v. 91, n. 2-3, p. 97-111, abr 2006.

HALL, J. M.; COUSE, J. F.; KORACH, K. S. The multifaceted mechanisms of estradiol and estrogen receptor signaling. **The Journal of biological chemistry**, v. 276, n. 40, p. 36869-72, 5 out 2001.

HALLIGAN, S. L.; MURRAY, LYNNE; MARTINS, C.; COOPER, PETER J. Maternal depression and psychiatric outcomes in adolescent offspring: a 13-year longitudinal study. **Journal of affective disorders**, v. 97, n. 1-3, p. 145-54, jan 2007.

HANNAH, P.; ADAMS, D.; LEE, A.; GLOVER, V.; SANDLER, M. Links between early post-partum mood and post-natal depression. **The British Journal of Psychiatry**, v. 160, n. 6, p. 777-780, 1 jun 1992.

HARDY, G. H. Mendelian proportions in a mixed population. 1908. **The Yale journal of biology and medicine**, v. 76, n. 2, p. 79-80, jan 2003.

HARDY, R.; WILLS, A. K.; WONG, A. *et al.* Life course variations in the associations between FTO and MC4R gene variants and body size. **Human molecular genetics**, v. 19, n. 3, p. 545-52, 1 fev 2010.

HASSELBALCH, A. L.; ANGQUIST, L.; CHRISTIANSEN, L. *et al.* A variant in the fat mass and obesity-associated gene (FTO) and variants near the melanocortin-4 receptor gene (MC4R) do not influence dietary intake. **The Journal of nutrition**, v. 140, n. 4, p. 831-4, maio 2010.

HAY, D. F.; KUMAR, R. Interpreting the effects of mothers' postnatal depression on children's intelligence: a critique and re-analysis. **Child psychiatry and human development**, v. 25, n. 3, p. 165-81, jan 1995.

HEGADOREN, K. M.; O'DONNELL, T.; LANIUS, R.; COUPLAND, N. J.; LACAZE-MASMONTEIL, N. The role of beta-endorphin in the pathophysiology of major depression. **Neuropeptides**, v. 43, n. 5, p. 341-53, out 2009.

HELDRING, N.; PIKE, A.; ANDERSSON, S. *et al.* Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. **Physiological reviews**, v. 87, n. 3, p. 905-31, jul 2007.

HENDERSON, J. J.; EVANS, S. F.; STRATON, J. A Y.; PRIEST, S. R.; HAGAN, R. Impact of postnatal depression on breastfeeding duration. **Birth (Berkeley, Calif.)**, v. 30, n. 3, p. 175-80, set 2003.

HENDRICK, V.; ALTSHULER, L.; STROUSE, T.; GROSSER, S. Postpartum and nonpostpartum depression: differences in presentation and response to pharmacologic treatment. **Depression and anxiety**, v. 11, n. 2, p. 66-72, jan 2000.

HERRERA, E.; REISSLAND, N.; SHEPHERD, J. Maternal touch and maternal child-directed speech: effects of depressed mood in the postnatal period. **Journal of affective disorders**, v. 81, n. 1, p. 29-39, jul 2004.

HOSÁK, L. Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders: a review. **European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists**, v. 22, n. 5, p. 276-81, jul 2007.

HUMPHREYS, M. H. Gamma-MSH, sodium metabolism, and salt-sensitive hypertension. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 286, n. 3, p. R417-30, mar 2004.

HUSZAR, D.; LYNCH, C. A; FAIRCHILD-HUNTRESS, V. *et al.* Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. **Cell**, v. 88, n. 1, p. 131-41, 10 jan 1997.

ILLI, A.; SETÄLÄ-SOIKKELI, E.; KAMPMAN, O. *et al.* Catechol-O-methyltransferase val108/158met genotype, major depressive disorder and response to selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder. **Psychiatry research**, v. 176, n. 1, p. 85-7, 30 mar 2010.

JABBI, M.; KEMA, I. P.; POMPE, G. VAN DER; *et al.* Catechol-o-methyltransferase polymorphism and susceptibility to major depressive disorder modulates psychological stress response. **Psychiatric genetics**, v. 17, n. 3, p. 183-93, jun 2007.

JACKSON, R. S.; CREEMERS, J. W.; OHAGI, S. *et al.* Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. **Nature genetics**, v. 16, n. 3, p. 303-6, jul 1997.

JENSEN, J. B.; MØRK, A; MIKKELSEN, J. D. Chronic antidepressant treatments decrease pro-opiomelanocortin mRNA expression in the pituitary gland: effects of acute stress and 5-HT(1A) receptor activation. **Journal of neuroendocrinology**, v. 13, n. 10, p. 887-93, out 2001.

JIANG, H. Human catechol-O-methyltransferase down-regulation by estradiol. **Neuropharmacology**, v. 45, n. 7, p. 1011-1018, dez 2003.

JOLLEY, S. N.; ELMORE, S.; BARNARD, K. E.; CARR, D. B. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in postpartum depression. **Biological research for nursing**, v. 8, n. 3, p. 210-22, jan 2007.

JONES, G. Aggressive behaviour in patients with schizophrenia is associated with catechol-O-methyltransferase genotype. **The British Journal of Psychiatry**, v. 179, n. 4, p. 351-355, 1 out 2001.

JOSEFSSON, A.; SYDSJÖ, G.; BERG, G. *et al.* CYP2D6 genotypes and depressive symptoms during late pregnancy and postpartum. **Nordic journal of psychiatry**, v. 58, n. 1, p. 61-4, jan 2004.

KENDELL, R. E.; CHALMERS, J. C.; PLATZ, C. Epidemiology of puerperal psychoses [published erratum appears in Br J Psychiatry 1987 Jul;151:135]. **The British Journal of Psychiatry**, v. 150, n. 5, p. 662-673, 1 maio 1987.

KIM, S.; ABOUD, H. E.; PAHL, M. V. *et al.* Examination of association with candidate genes for diabetic nephropathy in a Mexican American population. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 5, n. 6, p. 1072-8, jun 2010.

KING, S. H.; MAYOROV, A. V.; BALSE-SRINIVASAN, P. *et al.* Melanocortin receptors, melanotropic peptides and penile erection. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 7, n. 11, p. 1098-1106, jan 2007.

KOKOTAS, H.; GRIGORIADOU, M.; PETERSEN, M. B. Age-related macular degeneration: genetic and clinical findings. **Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC**, v. 49, n. 4, p. 601-16, abr 2011.

LACHMAN, H M; NOLAN, K A; MOHR, P.; SAITO, T; VOLAVKA, J. Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. **The American journal of psychiatry**, v. 155, n. 6, p. 835-7, jun 1998.

LACOURSIERE, D. Y.; BAKSH, L.; BLOEBAUM, L.; VARNER, M. W. Maternal body mass index and self-reported postpartum depressive symptoms. **Maternal and child health journal**, v. 10, n. 4, p. 385-90, jul 2006.

LANCASTER, C. A.; GOLD, K. J.; FLYNN, H. A.; *et al.* Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 202, n. 1, p. 5-14, jan 2010.

LARSEN, P. J.; MAU, S. E. Effect of acute stress on the expression of hypothalamic messenger ribonucleic acids encoding the endogenous opioid precursors preproenkephalin A and proopiomelanocortin. **Peptides**, v. 15, n. 5, p. 783-90, jan 1994.

LEE, H.-S. Gender-specific molecular heterosis and association studies: dopamine D2 receptor gene and smoking. **American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics**, v. 118B, n. 1, p. 55-9, 1 abr 2003.

LIN, Y.-M. J.; KO, HUEI-CHEN; CHANG, FONG-MING; YEH, TZUNG-LIEH; SUN, H SUNNY. Population-specific functional variant of the TPH2 gene 2755C>A polymorphism contributes risk association to major depression and anxiety in Chinese peripartum women. **Archives of women's mental health**, v. 12, n. 6, p. 401-8, dez 2009.

LIPPMAN, Z. B.; ZAMIR, D. Heterosis: revisiting the magic. **Trends in genetics : TIG**, v. 23, n. 2, p. 60-6, fev 2007.

LIU, B.; XIE, J. Increased dopamine release in vivo by estradiol benzoate from the central amygdaloid nucleus of Parkinson's disease model rats. **Journal of neurochemistry**, v. 90, n. 3, p. 654-8, ago 2004.

LIU, G.; ZHU, H.; DONG, Y. *et al.* Influence of common variants in FTO and near INSIG2 and MC4R on growth curves for adiposity in African- and European-American youth. **European journal of epidemiology**, v. 26, n. 6, p. 463-73, jun 2011.

LLOYD, D. J.; BOHAN, S.; GEKAKIS, N. Obesity, hyperphagia and increased metabolic efficiency in Pc1 mutant mice. **Human molecular genetics**, v. 15, n. 11, p. 1884-93, 1 jun 2006.

LOBATO, G.; MORAES, C. L.; DIAS, A. S.; REICHENHEIM, M. E. Postpartum depression according to time frames and sub-groups: a survey in primary health care settings in Rio de Janeiro, Brazil. **Archives of women's mental health**, v. 14, n. 3, p. 187-93, jun 2011.

LOKUGE, S.; FREY, B. N.; FOSTER, J. A.; SOARES, C. N.; STEINER, M. Depression in women: windows of vulnerability and new insights into the link between estrogen and serotonin. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 72, n. 11, p. e1563-9, nov 2011.

LOOS, R. J. F. The genetic epidemiology of melanocortin 4 receptor variants. **European journal of pharmacology**, v. 660, n. 1, p. 156-64, 11 jun 2011.

LOOS, R. J. F.; LINDGREN, C. M.; LI, S. *et al.* Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. **Nature genetics**, v. 40, n. 6, p. 768-75, jun 2008.

LOTTA, T.; VIDGREN, J.; TILGMANN, C. *et al.* Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. **Biochemistry**, v. 34, n. 13, p. 4202-10, 4 abr 1995.

LUCAS, A; PIZARRO, E.; GRANADA, M. L. *et al.* Postpartum thyroiditis: epidemiology and clinical evolution in a nonselected population. **Thyroid: official journal of the American Thyroid Association**, v. 10, n. 1, p. 71-7, jan 2000.

LUCHETTI, S.; HUITINGA, I.; SWAAB, D. F. Neurosteroid and GABA-A receptor alterations in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and multiple sclerosis. **Neuroscience**, v. 191, p. 6-21, 15 set 2011.

LUNDSTRÖM, K.; TENHUNEN, JUKKA; TILGMANN, C. *et al.* Cloning, expression and structure of catechol-O-methyltransferase. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1251, n. 1, p. 1-10, 16 ago 1995.

MAGIAKOU, M. A; MASTORAKOS, G; RABIN, D. *et al.* Hypothalamic corticotropin-releasing hormone suppression during the postpartum period: implications for the increase in psychiatric manifestations at this time. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 81, n. 5, p. 1912-7, maio 1996.

MAGUIRE, J. L.; STELL, B. M.; RAFIZADEH, M.; MODY, I. Ovarian cycle-linked changes in GABA(A) receptors mediating tonic inhibition alter seizure susceptibility and anxiety. **Nature neuroscience**, v. 8, n. 6, p. 797-804, jun 2005.

MAGUIRE, J.; MODY, I. Neurosteroid synthesis-mediated regulation of GABA(A) receptors: relevance to the ovarian cycle and stress. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 27, n. 9, p. 2155-62, 28 fev 2007.

MAGUIRE, J.; MODY, I. GABA(A)R plasticity during pregnancy: relevance to postpartum depression. **Neuron**, v. 59, n. 2, p. 207-13, 31 jul 2008.

MALLOY-DINIZ, L. F.; SCHLOTTFELDT, C. G. M. F.; FIGUEIRA, PATRÍCIA; NEVES, FERNANDO SILVA; CORRÊA, HUMBERTO. [Edimburg Postpartum Depression Scale: factorial analyses and development of six items version]. **Revista brasileira de psiquiatria (São Paulo, Brazil : 1999)**, v. 32, n. 3, p. 316-8, set 2010.

MALPHURS, J.; RAAG, T.; FIELD, T; PICKENS, J. Touch by intrusive and withdrawn mothers with depressive symptoms. **Early Development and**, v. 5, n. 2, p. 111-115, 1996.

MASSAT, I.; SOUERY, D.; DEL-FAVERO, J. *et al.* Association between COMT (Val158Met) functional polymorphism and early onset in patients with major depressive disorder in a European multicenter genetic association study. **Molecular psychiatry**, v. 10, n. 6, p. 598-605, jun 2005.

MASTORAKOS, GEORGE; ILIAS, I. Maternal and Fetal Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axes During Pregnancy and Postpartum. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 997, n. 1, p. 136-149, nov 2003.

MCLEARN, K. T.; MINKOVITZ, C. S.; STROBINO, D. M.; MARKS, E.; HOU, W. Maternal depressive symptoms at 2 to 4 months post partum and early parenting practices. **Archives of pediatrics & adolescent medicine**, v. 160, n. 3, p. 279-84, mar 2006a.

MCLEARN, K. T.; MINKOVITZ, C. S.; STROBINO, D. M.; MARKS, E.; HOU, W. The timing of maternal depressive symptoms and mothers' parenting practices with young children: implications for pediatric practice. **Pediatrics**, v. 118, n. 1, p. e174-82, jul 2006b.

MERENLENDER-WAGNER, A.; DIKSHEIN, Y.; YADID, G. The beta-endorphin role in stress-related psychiatric disorders. **Current drug targets**, v. 10, n. 11, p. 1096-108, nov 2009.

MORAES, I. G. S.; PINHEIRO, R. T.; SILVA, R. A. *et al.* Prevalência da depressão pós-parto e fatores associados. **Revista de saúde pública**, v. 40, n. 1, p. 65-70, 2006.

MOSES-KOLKO, E.L.; PERLMAN, S. B.; WISNER, K.L. *et al.* Abnormally reduced dorsomedial prefrontal cortical activity and effective connectivity with amygdala in response to negative emotional faces in postpartum depression. **American Journal of Psychiatry**, v. 167, n. 11, p. 1373-1380, 2010.

MOUNTJOY, K. G. Melanocortin Receptors. **Stress: The International Journal on the Biology of Stress**. [S.l: s.n.], 1997. v. 8p. 213-231.

MOUNTJOY, K. G. Functions for pro-opiomelanocortin-derived peptides in obesity and diabetes. **The Biochemical journal**, v. 428, n. 3, p. 305-24, 15 jun 2010.

MUNK-OLSEN, T.; LAURSEN, T. M.; MELTZER-BRODY, S.; MORTENSEN, PREBEN BO; JONES, I. Psychiatric Disorders With Postpartum Onset: Possible Early Manifestations of Bipolar Affective Disorders. **Archives of general psychiatry**, p. 1-7, 5 dez 2011.

MURPHY-EBERENZ, K.; ZANDI, P. P.; MARCH, D. *et al.* Is perinatal depression familial? **Journal of affective disorders**, v. 90, n. 1, p. 49-55, jan 2006.

MURRAY, L; COOPER, P J. Postpartum depression and child development. **Psychological medicine**, v. 27, n. 2, p. 253-60, mar 1997.

MURRAY, LYNNE; HALLIGAN, S. L.; GOODYER, I.; HERBERT, J. Disturbances in early parenting of depressed mothers and cortisol secretion in offspring: a preliminary study. **Journal of affective disorders**, v. 122, n. 3, p. 218-23, maio 2010.

MÄNNISTÖ, P. T.; KAAKKOLA, S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. **Pharmacological reviews**, v. 51, n. 4, p. 593-628, dez 1999.

NAVARRO, M.; CUBERO, I.; CHEN, A. S. *et al.* Effects of Melanocortin Receptor Activation and Blockade on Ethanol Intake: A Possible Role for the Melanocortin-4 Receptor. **Alcoholism: Clinical & Experimental Research**, v. 29, n. 6, p. 949-957, jun 2005.

OATES, M. Perinatal psychiatric disorders: a leading cause of maternal morbidity and mortality. **British Medical Bulletin**, v. 67, n. 1, p. 219-229, 1 dez 2003.

OKUN, M. L.; LUTHER, J.; PRATHER, A. A; *et al.* Changes in sleep quality, but not hormones predict time to postpartum depression recurrence. **Journal of affective disorders**, v. 130, n. 3, p. 378-84, maio 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Classificação de transtornos mentais e de comportamento: CID-10. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.

OSTERLUND, M. K. Underlying mechanisms mediating the antidepressant effects of estrogens. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1800, n. 10, p. 1136-44, out 2010.

O'HARA, M. W.; SWAIN, A. M. Rates and risk of postpartum depression-a meta-analysis. **International review of psychiatry**, v. 8, n. 1, p. 37-54, 1996.

O'HARA, M. W.; ZEKOSKI, E. M.; PHILIPPS, L. H.; WRIGHT, E. J. Controlled prospective study of postpartum mood disorders: comparison of childbearing and nonchildbearing women. **Journal of abnormal psychology**, v. 99, n. 1, p. 3-15, fev 1990.

O'KEANE, V.; LIGHTMAN, S.; PATRICK, K. *et al.* Changes in the Maternal Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis During the Early Puerperium may be Related to the Postpartum "Blues." **Journal of neuroendocrinology**, v. 23, n. 11, p. 1149-1155, nov 2011.

PAN, B. A.; ROWE, M. L.; SINGER, J. D.; SNOW, C. E. Maternal correlates of growth in toddler vocabulary production in low-income families. **Child development**, v. 76, n. 4, p. 763-82, 2005.

PARIANTE, C. M.; LIGHTMAN, S. L. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. **Trends in neurosciences**, v. 31, n. 9, p. 464-8, set 2008.

PAULSON, J. F.; DAUBER, S.; LEIFERMAN, J. A. Individual and combined effects of postpartum depression in mothers and fathers on parenting behavior. **Pediatrics**, v. 118, n. 2, p. 659-68, ago 2006.

PAYKEL, E. S.; EMMS, E. M.; FLETCHER, J.; RASSABY, E. S. Life events and social support in puerperal depression. **The British Journal of Psychiatry**, v. 136, n. 4, p. 339-346, 1 abr 1980.

PEINDL, K. S.; WISNER, KATHERINE L; HANUSA, B. H. Identifying depression in the first postpartum year: guidelines for office-based screening and referral. **Journal of affective disorders**, v. 80, n. 1, p. 37-44, maio 2004.

PEREIRA, P. D. A.; ROMANO-SILVA, MARCO AURÉLIO; BICALHO, M. A. C. *et al.* Association between tryptophan hydroxylase-2 gene and late-onset depression. **The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry**, v. 19, n. 9, p. 825-9, set 2011.

PETRY, C. J.; LÓPEZ-BERMEJO, A.; DÍAZ, M. *et al.* Association between a common variant near MC4R and change in body mass index develops by two weeks of age. **Hormone research in paediatrics**, v. 73, n. 4, p. 275-80, jan 2010.

POSMONTIER, B. Sleep quality in women with and without postpartum depression. **Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN / NAACOG**, v. 37, n. 6, p. 722-35; quiz 735-7, 2008.

PROSSNITZ, E. R.; ARTERBURN, J. B.; SMITH, H. O. *et al.* Estrogen signaling through the transmembrane G protein-coupled receptor GPR30. **Annual review of physiology**, v. 70, p. 165-90, jan 2008.

RAFFIN-SANSON, M. L.; KEYZER, Y. DE; BERTAGNA, X. Proopiomelanocortin, a polypeptide precursor with multiple functions: from physiology to pathological conditions. **European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies**, v. 149, n. 2, p. 79-90, ago 2003.

RAHMAN, A.; IQBAL, Z.; BUNN, J.; LOVEL, H.; HARRINGTON, R. Impact of maternal depression on infant nutritional status and illness: a cohort study. **Archives of general psychiatry**, v. 61, n. 9, p. 946-52, set 2004.

RAMBELLI, C.; MONTAGNANI, M. S.; OPPO, A; *et al.* Panic disorder as a risk factor for post-partum depression: Results from the Perinatal Depression-Research & Screening Unit (PND-ReScU) study. **Journal of affective disorders**, v. 122, n. 1-2, p. 139-43, abr 2010.

RIGHETTI-VELTEMA, M; CONNE-PERRÉARD, E.; BOUSQUET, A; MANZANO, J. Risk factors and predictive signs of postpartum depression. **Journal of affective disorders**, v. 49, n. 3, p. 167-80, jun 1998.

RIGHETTI-VELTEMA, MARION; BOUSQUET, A.; MANZANO, JUAN. Impact of postpartum depressive symptoms on mother and her 18-month-old infant. **European child & adolescent psychiatry**, v. 12, n. 2, p. 75-83, abr 2003.

ROBERTSON, E.; GRACE, S.; WALLINGTON, T.; STEWART, DONNA E. Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. **General hospital psychiatry**, v. 26, n. 4, p. 289-95, 2004.

RODRIGUEZ, S.; GAUNT, T. R.; DAY, I. N. M. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. **American journal of epidemiology**, v. 169, n. 4, p. 505-14, 15 fev 2009.

RUJESCU, D.; GIEGLING, I.; GIETL, A.; HARTMANN, A. M.; MÖLLER, H.-J. A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits. **Biological psychiatry**, v. 54, n. 1, p. 34-9, 1 jul 2003.

SAADAT, M. Significance of the Hardy-Weinberg equilibrium in genetic association studies. **Psychiatry research**, v. 190, n. 1, p. 165, 30 nov 2011.

SANDMAN, C. A.; TOUCHETTE, P. E.; MARION, S. D.; CHICZ-DEMET, ALEKSANDRA. The role of proopiomelanocortin (POMC) in sequentially dependent self-injurious behavior. **Developmental psychobiology**, v. 50, n. 7, p. 680-9, nov 2008.

SANDMAN, CURT A; TOUCHETTE, P.; MARION, S.; LENJAVI, M.; CHICZ-DEMET, A. Disregulation of proopiomelanocortin and contagious maladaptive behavior. **Regulatory peptides**, v. 108, n. 2-3, p. 179-85, 15 out 2002.

SANJUAN, J.; MARTIN-SANTOS, R.; GARCIA-ESTEVE, L. *et al.* Mood changes after delivery: role of the serotonin transporter gene. **The British journal of psychiatry : the journal of mental science**, v. 193, n. 5, p. 383-8, nov 2008.

SCHULTZ, D. W.; KLEIN, M. L.; HUMPERT, A. J. *et al.* Analysis of the ARMD1 locus: evidence that a mutation in HEMICENTIN-1 is associated with age-related macular degeneration in a large family. **Human molecular genetics**, v. 12, n. 24, p. 3315-23, 15 dez 2003.

SCHULTZ, D. W.; WELEBER, R. G.; LAWRENCE, G. *et al.* HEMICENTIN-1 (FIBULIN-6) and the 1q31 AMD locus in the context of complex disease: review and perspective. **Ophthalmic genetics**, v. 26, n. 2, p. 101-5, jun 2005.

SEGADE, F. Molecular evolution of the fibulins: implications on the functionality of the elastic fibulins. **Gene**, v. 464, n. 1-2, p. 17-31, 15 set 2010.

SERRETTI, A.; ROTONDO, A.; LORENZI, CRISTINA; SMERALDI, ENRICO; CASSANO, GIAN BATTISTA. Catechol-O-methyltransferase gene variants in mood disorders in the Italian population. **Psychiatric genetics**, v. 16, n. 5, p. 181-2, out 2006.

SHARP, H. M.; HILLENBRAND, K. Speech and language development and disorders in children. **Pediatric clinics of North America**, v. 55, n. 5, p. 1159-73, viii, out 2008.

SHOEMAKER, J.; PAINTER, I.; WEIR, B. S. A Bayesian characterization of Hardy-Weinberg disequilibrium. **Genetics**, v. 149, n. 4, p. 2079-88, ago 1998.

SILVERMAN, M. E.; LOUDON, H.; SAFIER, M. *et al.* Neural dysfunction in postpartum depression: an fMRI pilot study. **CNS spectrums**, v. 12, n. 11, p. 853-62, nov 2007.

SINCLAIR, D.; MURRAY, L. Effects of postnatal depression on children's adjustment to school. Teacher's reports. **The British Journal of Psychiatry**, v. 172, n. 1, p. 58-63, 1 jan 1998.

SISTO, M.; D'AMORE, M.; LOFRUMENTO, D. D. *et al.* Fibulin-6 expression and anoikis in human salivary gland epithelial cells: implications in Sjogren's syndrome. **International immunology**, v. 21, n. 3, p. 303-11, mar 2009.

SLOMINSKI, A.; TOBIN, D. J.; SHIBAHARA, S.; WORTSMAN, J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. **Physiological reviews**, v. 84, n. 4, p. 1155-228, out 2004.

SMOLKA, M. N.; SCHUMANN, G.; WRASE, J. *et al.* Catechol-O-methyltransferase val158met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 25, n. 4, p. 836-42, 26 jan 2005.

SOHR-PRESTON, S. L.; SCARAMELLA, L. V. Implications of timing of maternal depressive symptoms for early cognitive and language development. **Clinical child and family psychology review**, v. 9, n. 1, p. 65-83, mar 2006.

SOUREN, N. Y. P.; ZEEGERS, M. P. Is Hardy-Weinberg on its retreat? **Journal of clinical epidemiology**, v. 64, n. 8, p. 819-20, ago 2011.

SPINELLI, M. G. Postpartum psychosis: detection of risk and management. **The American journal of psychiatry**, v. 166, n. 4, p. 405-8, abr 2009.

STEWART, D. E.; KLOMPENHOUWER, J. L.; KENDELL, R. E.; HULST, A. M. VAN. Prophylactic lithium in puerperal psychosis. The experience of three centres. **The British Journal of Psychiatry**, v. 158, n. 3, p. 393-397, 1 mar 1991.

STROUS, R. D.; NOLAN, KAREN A; LAPIDUS, R. *et al.* Aggressive behavior in schizophrenia is associated with the low enzyme activity COMT polymorphism: a replication study. **American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics**, v. 120B, n. 1, p. 29-34, 1 jul 2003.

STUTZMANN, FANNY; TAN, K.; VATIN, V. *et al.* Prevalence of melanocortin-4 receptor deficiency in Europeans and their age-dependent penetrance in multigenerational pedigrees. **Diabetes**, v. 57, n. 9, p. 2511-8, set 2008.

STUTZMANN, F; CAUCHI, S.; DURAND, E. *et al.* Common genetic variation near MC4R is associated with eating behaviour patterns in European populations. **International journal of obesity (2005)**, v. 33, n. 3, p. 373-8, mar 2009.

SUN, H S; TSAI, H.-W.; KO, H-C; CHANG, F-M; YEH, T-L. Association of tryptophan hydroxylase gene polymorphism with depression, anxiety and comorbid depression and anxiety in a population-based sample of postpartum Taiwanese women. **Genes, brain, and behavior**, v. 3, n. 6, p. 328-36, dez 2004.

SUTTER-DALLAY, A L.; GIACONNE-MARCESCHE, V.; GLATIGNY-DALLAY, E.; VERDOUX, H. Women with anxiety disorders during pregnancy are at increased risk of intense postnatal depressive symptoms: a prospective survey of the MATQUID cohort. **European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists**, v. 19, n. 8, p. 459-63, dez 2004.

SWAIN, A M.; O'HARA, M. W.; STARR, K. R.; GORMAN, L. L. A prospective study of sleep, mood, and cognitive function in postpartum and nonpostpartum women. **Obstetrics and gynecology**, v. 90, n. 3, p. 381-6, set 1997.

SWORD, W.; CLARK, A. M.; HEGADOREN, K.; BROOKS, S.; KINGSTON, D. The complexity of postpartum mental health and illness: a critical realist study. **Nursing inquiry**, v. 19, n. 1, p. 51-62, mar 2012.

TENHUNEN, J; SALMINEN, M.; LUNDSTRÖM, K. *et al.* Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. **European journal of biochemistry / FEBS**, v. 223, n. 3, p. 1049-59, 1 ago 1994.

THIBOUTOT, D.; SIVARAJAH, A; GILLILAND, K.; CONG, Z.; CLAWSON, G. The melanocortin 5 receptor is expressed in human sebaceous glands and rat preputial cells. **The Journal of investigative dermatology**, v. 115, n. 4, p. 614-9, out 2000.

THOMPSON, C. L.; KLEIN, B. E. K.; KLEIN, R. *et al.* Complement factor H and hemicentin-1 in age-related macular degeneration and renal phenotypes. **Human molecular genetics**, v. 16, n. 17, p. 2135-48, 1 set 2007.

TRELOAR, S. A.; MARTIN, N. G.; BUCHOLZ, K. K.; MADDEN, P. A.; HEATH, A. C. Genetic influences on post-natal depressive symptoms: findings from an Australian twin sample. **Psychological medicine**, v. 29, n. 3, p. 645-54, maio 1999.

TSAI, S.-J.; HONG, C.-J.; LIOU, Y.-J. Effects of BDNF polymorphisms on antidepressant action. **Psychiatry investigation**, v. 7, n. 4, p. 236-42, dez 2010.

TSIGOS, C.; CHROUSOS, GEORGE P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. **Journal of psychosomatic research**, v. 53, n. 4, p. 865-71, out 2002.

TUNBRIDGE, E. M.; HARRISON, P. J.; WEINBERGER, DANIEL R. Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. **Biological psychiatry**, v. 60, n. 2, p. 141-51, 15 jul 2006.

TURNEY, K. Labored love: Examining the link between maternal depression and parenting behaviors. **Social Science Research**, v. 40, n. 1, p. 399-415, jan 2011.

UGARRIZA, D. N. Postpartum depressed women's explanation of depression. **Journal of nursing scholarship: an official publication of Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing / Sigma Theta Tau**, v. 34, n. 3, p. 227-33, jan 2002.

VAISSE, CHRISTIAN; CLEMENT, KARINE; GUY-GRAND, B.; FROGUEL, PHILIPPE. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. **Nature genetics**, v. 20, n. 2, p. 113-4, out 1998.

VAISSE, C; CLEMENT, K; DURAND, E. *et al.* Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. **The Journal of clinical investigation**, v. 106, n. 2, p. 253-62, jul 2000.

VOGEL, B E; HEDGECOCK, E M. Hemicentin, a conserved extracellular member of the immunoglobulin superfamily, organizes epithelial and other cell attachments into oriented line-shaped junctions. **Development (Cambridge, England)**, v. 128, n. 6, p. 883-94, mar 2001.

VOGEL, BRUCE E; MURIEL, J. M.; DONG, C.; XU, X. Hemicentins: what have we learned from worms? **Cell research**, v. 16, n. 11, p. 872-8, nov 2006.

VONGS, A.; LYNN, N. M.; ROSENBLUM, C. I. Activation of MAP kinase by MC4-R through PI3 kinase. **Regulatory peptides**, v. 120, n. 1-3, p. 113-8, 15 ago 2004.

WADHWA, P. D.; DUNKEL-SCHETTER, C.; CHICZ-DEMET, A; PORTO, M.; SANDMAN, C A. Prenatal psychosocial factors and the neuroendocrine axis in human pregnancy. **Psychosomatic medicine**, v. 58, n. 5, p. 432-46, 1996.

WANG, Z.-Q.; TAO, Y.-X. Functional studies on twenty novel naturally occurring melanocortin-4 receptor mutations. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1812, n. 9, p. 1190-9, set 2011.

WEINBERG, M. K.; TRONICK, E. Z. Emotional characteristics of infants associated with maternal depression and anxiety. **Pediatrics**, v. 102, n. 5 Suppl E, p. 1298-304, nov 1998.

WHIFFEN, V. E.; GOTLIB, I. H. Infants of postpartum depressed mothers: temperament and cognitive status. **Journal of abnormal psychology**, v. 98, n. 3, p. 274-9, ago 1989.

WHITTAKER, C. A.; HYNES, R. O. Distribution and evolution of von Willebrand/integrin A domains: widely dispersed domains with roles in cell adhesion and elsewhere. **Molecular biology of the cell**, v. 13, n. 10, p. 3369-87, out 2002.

WINGEN, G A VAN; BROEKHOVEN, F. VAN; VERKES, R. J. *et al.* Progesterone selectively increases amygdala reactivity in women. **Molecular psychiatry**, v. 13, n. 3, p. 325-33, mar 2008.

WISNER, KATHERINE L; HANUSA, B. H.; PEREL, J. M. *et al.* Postpartum depression: a randomized trial of sertraline versus nortriptyline. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 26, n. 4, p. 353-60, ago 2006.

WITTKÉ-THOMPSON, J. K.; PLUZHNIKOV, A.; COX, N. J. Rational inferences about departures from Hardy-Weinberg equilibrium. **American journal of human genetics**, v. 76, n. 6, p. 967-86, jun 2005.

WURST, F. M.; RASMUSSEN, D. D.; HILLEMACHER, T. *et al.* Alcoholism, craving, and hormones: the role of leptin, ghrelin, prolactin, and the pro-opiomelanocortin system in modulating ethanol intake. **Alcoholism, clinical and experimental research**, v. 31, n. 12, p. 1963-7, dez 2007.

XIE, T.; HO, S. L.; RAMSDEN, D. Characterization and implications of estrogenic down-regulation of human catechol-O-methyltransferase gene transcription. **Molecular pharmacology**, v. 56, n. 1, p. 31-8, jul 1999.

YEO, G. S.; FAROOQI, I S; AMINIAN, S. *et al.* A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. **Nature genetics**, v. 20, n. 2, p. 111-2, out 1998.

YIM, I. S.; GLYNN, L. M.; SCHETTER, C. D. *et al.* Prenatal beta-endorphin as an early predictor of postpartum depressive symptoms in euthymic women. **Journal of affective disorders**, v. 125, n. 1-3, p. 128-33, set 2010.

YONKERS, K. A; CHANTILIS, S. J. Recognition of depression in obstetric/gynecology practices. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 173, n. 2, p. 632-8, ago 1995.

YORK, D. A.; BOGHOSSIAN, S.; PARK-YORK, M. Melanocortin activity in the amygdala influences alcohol intake. **Pharmacology, biochemistry, and behavior**, v. 98, n. 1, p. 112-9, mar 2011.

YU, C.; ZHANG, S.; ZHOU, C.; SILE, S. A likelihood ratio test of population Hardy-Weinberg equilibrium for case-control studies. **Genetic epidemiology**, v. 33, n. 3, p. 275-80, abr 2009.

ZELKOWITZ, P.; MILET, T. H. Postpartum psychiatric disorders: their relationship to psychological adjustment and marital satisfaction in the spouses. **Journal of abnormal psychology**, v. 105, n. 2, p. 281-5, maio 1996.

ZHANG, H.; KRANZLER, H. R.; WEISS, R. D. *et al.* Pro-opiomelanocortin gene variation related to alcohol or drug dependence: evidence and replications across family- and population-based studies. **Biological psychiatry**, v. 66, n. 2, p. 128-36, 15 jul 2009.

ZINTZARAS, E. Impact of Hardy-Weinberg equilibrium deviation on allele-based risk effect of genetic association studies and meta-analysis. **European journal of epidemiology**, v. 25, n. 8, p. 553-60, ago 2010.

ZINTZARAS, E.; LAU, J. Synthesis of genetic association studies for pertinent gene-disease associations requires appropriate methodological and statistical approaches. **Journal of clinical epidemiology**, v. 61, n. 7, p. 634-45, jul 2008.

ZOBEL, D. P.; ANDREASEN, C. H.; GRARUP, N. *et al.* Variants near MC4R are associated with obesity and influence obesity-related quantitative traits in a population of middle-aged people: studies of 14,940 Danes. **Diabetes**, v. 58, n. 3, p. 757-64, mar 2009.

ANEXO A – Entrevista semi-estruturada

I- Nome: _____ Idade: _____ Data: _____

Endereço e telefone: _____

II- Data de nasc. da criança: _____ Peso da criança ao nasc.: _____ / com um mês:

Altura da criança ao nasc.: _____ / com um mês:

III- Nível educacional:

a) 1º grau _____ c) Curso superior _____

b) 2º grau _____ d) Pós graduação _____

IV- Estado civil:

a) Solteira _____ b) Casada _____ c) “Amigada” _____

d) Separada _____ e) Viúva _____

V- Nº de gestações: _____ Nº de partos: _____ Nº de abortos : _____

VI- Trabalho fora de casa:

- a) Não trabalha fora de casa
- b) Trabalha um turno fora de casa
- c) Trabalha dois turnos fora de casa
- d) Trabalha mais de dois turnos fora de casa

VII- Apresentou algum quadro depressivo prévio:

a) Sim. Fez uso de medicação ou outro tratamento, qual? _____ b) Não _____

VIII- Apresentou previamente algum quadro depressivo no pós parto:

a) Sim. Fez uso de medicação ou outro tratamento, qual? _____ b) Não _____

IX- Apresentou outro quadro psiquiátrico prévio:

a) Sim. Qual doença? _____ Fez uso de medicação ou outro tratamento, qual? _____

b) Não _____

XVIII- Houve complicações no pós parto?

a) Sim b) Não

a.1) Na mãe. Qual? Está ou fez algum tratamento, qual?

a .2) Na criança. Qual? Está ou fez algum tratamento, qual?

XIX- Há suporte social no pós parto:

a) Há apoio emocional	a.1) Sim	a) Não
b) Há ajuda nos cuidados da criança	b.1) Sim	b.1) Não
c) Há dificuldades financeiras	c.1) Sim	c.2) Não

XX- Há presença de estresse no cuidado da criança no pós parto:

a) Dificuldade na alimentação
b) Dificuldade no sono
c) Problemas de saúde na criança
d) Temperamento irritadiço da criança ("chorona")

XXI- Há presença de distúrbio na tireoide:

a) Sim. Qual? Faz uso de medicação, qual? Fez uso durante a gravidez? b) Não

XXII- Presença de sintomas de TPM no passado:

a) Sim. Fez algum tratamento, qual? b) Não

XXIII- Presença de “blues” (sintomas depressivos ansiosos que aparecem na 1ª semana de pós parto e desaparecem no 1º mês)

a) Sim b) Não

XXIV- Está em uso atualmente de alguma medicação:

a) Sim. Qual? b) Não

ANEXO B – Termo de Consentimento

Termo de Consentimento

1 Objetivo das Informações:

Estas informações estão sendo fornecidas para esclarecer quaisquer dúvidas sobre o estudo e obter o seu consentimento. Este projeto está sendo proposto para identificar possíveis fatores de risco para a Depressão Pós Parto, e porque algumas evidências científicas mostram que pode haver determinantes genéticos que ajudariam a explicar o aparecimento da Depressão Pós Parto.

Existem também muitas evidências de que uma disfunção da serotonina, que é um neurotransmissor (substância que permite a comunicação entre os neurônios), estaria presente na Depressão Pós Parto. Esse estudo objetiva avaliar se alterações de alguns genes ligados à função da serotonina podem estar relacionados a esta doença.

2 Procedimentos:

Iremos, inicialmente, solicitar que você responda a alguns dados sobre você, sobre a evolução da sua gravidez e do pós parto. Depois pediremos que você preencha um questionário autoaplicável, que identificará a presença ou não de depressão pós parto. Por fim, faremos a coleta de 5mL de seu sangue e estudaremos alguns genes relacionados com a função da serotonina.

3 Benefícios:

Esse estudo é primariamente dirigido para que possa haver melhor compreensão de parâmetros clínicos e biológicos que possam estar associados à Depressão Pós Parto. Não há, para a sua pessoa, nenhum benefício direto na participação deste estudo, e não é prevista qualquer compensação financeira, porém esses dados podem nos auxiliar a, no futuro, termos métodos mais eficientes na identificação de mulheres com maior risco de apresentarem Depressão Pós Parto. Você não está abrindo mão de seus direitos legais ao assinar este termo.

4 Garantia de Acesso:

Em qualquer etapa do tratamento você terá acesso aos profissionais responsáveis, para o esclarecimento de eventuais dúvidas. O pesquisador é o Dr. Marco Aurélio Romano-Silva, e o coordenador é o Dr. Humberto Côrrea, que podem ser contatados nos telefones 3499-2719 e 3248-9785, respectivamente.

5 Confidencialidade:

As informações obtidas serão analisadas pela equipe, em conjunto com as de outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Você tem o direito à privacidade e os profissionais irão tomar as devidas precauções para proteger a confidencialidade de seus registros. Seu nome e quaisquer outras informações que possam lhe identificar não aparecerão em nenhuma apresentação ou publicação resultantes deste estudo.

Cabe a você decidir sobre a opção de participar ou não deste estudo. Você deve ter a ciência de que, a qualquer momento, você pode retirar o seu consentimento de participação.

Confirmo que fui devidamente esclarecido sobre os propósitos e os procedimentos deste estudo e, livremente, aceito participar do estudo.

Nome por extenso:

Assinatura:

Local e data:

Declaro que pessoalmente expliquei aos participantes os propósitos e procedimentos do estudo:

Nome por extenso:

Assinatura:

Local e data:

ANEXO C – Aprovação no COEP

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 227/05

**Interesse: Prof. Marco Aurélio Romano Silva
ICB - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP, aprovou no dia 23 de novembro de 2005, o projeto de pesquisa intitulado « **Investigação clínica e molecular da depressão pós-parto** » bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

