

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
GUSTAVO COUTINHO DE FARIA**

**DEPRESSÃO PERIPARTO E AUTOIMUNIDADE: O PAPEL DOS
AUTOANTICORPOS ANTIOCITOCINA**

**BELO HORIZONTE
FEVEREIRO 2016**

GUSTAVO COUTINHO DE FARIA

**DEPRESSÃO PERIPARTO E AUTOIMUNIDADE: O PAPEL DOS
AUTOANTICORPOS ANTIOCITOCINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina Molecular

**Orientador: Prof. Dr. Frederico Duarte Garcia
Co-orientador: Prof. Dr. Humberto Corrêa
Coordenador: Prof. Dr. Luiz Armando de Marco**

**BELO HORIZONTE
FEVEREIRO 2016**

F224d Faria, Gustavo Coutinho de.
Depressão periparto e autoimunidade [manuscrito]: o papel dos autoanticorpos antiocitocina. / Gustavo Coutinho de Faria. - - Belo Horizonte: 2016.
79f.: il.
Orientador: Frederico Duarte Garcia.
Coorientador: Humberto Corrêa.
Área de concentração: Medicina Molecular.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

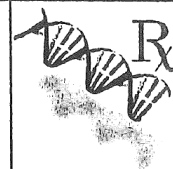
1. Depressão. 2. Período Periparto. 3. Gravidez. 4. Transtornos do Humor. 5. Imunidade Inata. 6. Neuropeptídeos. 7. Ocitocina. 8. Dissertações Acadêmicas. I. Garcia, Frederico Duarte. II. Corrêa, Humberto. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WM 207



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA MOLECULAR



FOLHA DE APROVAÇÃO

Depressão periparto e autoimunidade: o papel dos autoanticorpos antiocitocina

GUSTAVO COUTINHO DE FARIA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA MOLECULAR, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICINA MOLECULAR, área de concentração MEDICINA MOLECULAR.

Aprovada em 02 de fevereiro de 2016, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Frederico Duarte Garcia - Orientador
UFMG

Prof. Humberto Correa da Silva Filho
UFMG

Prof(a). Maila de Castro Lourenço das Neves
UFMG

Prof. Rodrigo Nicolato
UFMG

Belo Horizonte, 2 de fevereiro de 2016.

*Aos meus pais, José Eurico e Marlene, meus primeiros mestres e inspiradores para
que eu buscasse chegar até aqui...*

*A minha esposa Vanessa, que esteve ao meu lado trazendo suavidade quando tudo
parecia difícil...*

*Às minhas irmãs, Andréia e Alessandra, que me apoiaram e incentivaram nessa
caminhada e souberam entender a ausência em alguns momentos...*

Dedico

AGRADECIMENTOS

A cada um do projeto, que à sua maneira contribuiu com a conclusão deste trabalho: a organização da Mayra, o otimismo do Tiago, a solicitude do Luiz Eduardo, a amizade do Sandro e a ajuda inestimável dos acadêmicos, que em curtas trajetórias me acompanhando nas manhãs de coleta de dados, cada um soube deixar sua marca.

Ao Professor Humberto Corrêa, quem idealizou o projeto e não mediu esforços para que nada faltasse aos pesquisadores.

À equipe do ambulatório de pré-natal de alto risco do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, por terem aberto as portas para nosso grupo.

À equipe do Laboratório INCT, que muitas vezes precisei para me localizar nos processos de bancada.

À Sordaini e Raíssa, as quais ajudaram imensamente nas técnicas de laboratório.

À equipe do CEFET-MG, que na difícil situação de conciliar o mestrado com o trabalho, me forneceram todo apoio que precisei.

Em especial, ao Professor Frederico Garcia, que foi bem mais que um orientador, mas um amigo que estava sempre disponível para ajudar, para motivar e criar oportunidades para meu crescimento acadêmico e profissional.

Toda mulher leva um sorriso no rosto e mil segredos no coração.
Clarisse Lispector

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	VII
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	VIII
RESUMO.....	IX
ABSTRACT.....	X
1 INTRODUÇÃO	12
1.1 DEFINIÇÃO, PREVALÊNCIA, CONSEQUÊNCIAS E FATORES DE RISCO..	12
1.2 ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS.....	13
1.3 OCITOCINA	16
1.4 INTERAÇÃO E CUIDADOS MATERNS	17
1.5 DEPRESSÃO PERIPARTO E SISTEMA IMUNE	18
1.6 DEPRESSÃO PERIPARTO E AUTOIMUNIDADE	19
1.7 JUSTIFICATIVA	21
1.8 OBJETIVOS	21
1.8.1 Objetivo geral	21
1.8.2 Objetivos específicos	21
2 MATERIAIS E MÉTODOS	23
2.1 AMOSTRA.....	23
2.3 DOSAGEM DE AUTOANTICORPOS ANTI OCITOCINA.....	24
2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	24
3 RESULTADOS.....	26
3.1 ARTIGO 1: AUTOANTIBODIES REACTING WITH OXYTOCIN IN PERIPARTUM DEPRESSION	26
3.2 OUTROS RESULTADOS.....	43
4 DISCUSSÃO	48
5 CONCLUSÕES	53
REFERÊNCIAS.....	54
ANEXO 1 -LIBERAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	68
ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	69
ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO PADRONIZADO DA PESQUISA.....	70
ANEXO 4 – ESCALA DE EDINBURGO (EPDS).....	73
ANEXO 5 – INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI).....	75
ANEXO 7 – ESCALA DE DEPRESSÃO DE HAMILTON.....	77

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURE 1*: Immunoglobulins (ig) levels in the second trimester and post-partum period.....	34
FIGURE 2*: OT free immunoglobulins (Ig) levels in control and peripartum depression group.	35
FIGURE 3*: Immunoglobulins (Ig) levels in control accordingly to the type of labor..	35
FIGURA 1: Diferença entre os níveis de IgG antiOT livre de controles e pacientes com depressão periparto em gestantes de risco habitual	44
FIGURA 2: Diferença entre os níveis de IgG antiOT livre de controles e pacientes com depressão periparto em gestantes de risco habitual	44
FIGURA 3: Disperção de pontos correlacionando IgG antiOT livre com EPDS em gestantes de risco habitual	45
FIGURA 4: Disperção de pontos correlacionando IgG antiOT livre com BDI em gestantes de risco habitual	45
FIGURA 5: Disperção de pontos correlacionando IgG antiOT livre com HAM-D em gestantes de risco habitual	46
TABLE 1*- Sample description	33
TABELA 1: Comparação da média de anticorpos antiot entre depressão periparto, DAN e controles (teste t de student) em gestantes de risco habitual....	43

* Figuras e tabelas apresentadas dentro do artigo 1, em inglês

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
5-HT1A	Receptor de serotonina 1A
5-HTT e 5-HTTLPR	Genes do transportador de serotonina
AAF	Antifosfolípides
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico; <i>Adrenocorticotropic hormone</i>
AND	Antenatal depression
Anti-OT	Autoanticorpos antiocitocina
Anti-TG	Anticorpo antitireoglobulina
Anti-TPO	Anticorpo antitireoperoxidase
AutoAbs	<i>Autoantibodies</i>
BDI	Inventário de depressão de Beck
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
COMT	Catecol-O-Metiltransferase
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina; <i>Corticotropin releasing hormone</i>
DAN	Depressão Antenatal
DM	Diabetes mellitus
DPP	Depressão Pós-parto
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EPDS	Escala de Edinburg de depressão pós-parto
FAN	Autoanticorpos antinucleares
HAM-D	Escala de depressão de Hamilton
HPA	Hipotálamo-hipófise-adrenal; <i>hypothalamic-pituitary-adrenal</i>
Ig	<i>Immunoglobulins</i>
IL-1RA	<i>Interleukin 1 receptor antagonist</i>
IL-6	Interleucina 6
MADRS	Escala de depressão de Montgomery e Asberg
MAO-A	Monoaminoxidase-A
MINI-Plus	<i>Mini-international Neuropsychiatric Interview 5.0 version</i>
NMDA	N-metil-D-Aspartato
OT	Ocitocina; oxytocin
PPD	<i>Postpartum depression</i>
QUESI	Questionário de traumas na infância
TNF	Fator de necrose tumoral
TPH1 e TPH2	Triptofano hidroxilase
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VP1	Receptor de Vasopressina; <i>Vasopressin receptor 1</i>
α -MSH	Hormônio estimulador do α -melanócito; <i>α-melanocyte-stimulating hormone</i>

RESUMO

DEPRESSÃO PERIPARTO E AUTOIMUNIDADE: O PAPEL DOS AUTOANTICORPOS ANTI OCITOCINA

A depressão periparto acomete aproximadamente 10% das mulheres na gestação e puerpério e está associada a morbidade para a mãe e a prole, incluindo prejuízo nos cuidados maternos e consequências emocionais e cognitivas nos filhos. Diversas alterações neurobiológicas estão relacionadas à depressão periparto, incluindo desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e baixos níveis de ocitocina. Os anticorpos antiocitocina (antiOT) possuem ocorrência natural e já foram relacionados à depressão maior. **Objetivo:** Este estudo avaliou os anticorpos antiOT na gestação e pós-parto em relação à depressão perinatal. **Material e Método:** A amostra foi composta por um recorte de 73 mulheres que apresentaram depressão periparto e 59 mulheres sem depressão selecionadas aleatoriamente como grupo controle em coorte de gestantes do ambulatório de obstetrícia da Universidade Federal de Minas Gerais. A depressão foi definida pelo MINI-Plus no segundo e terceiro trimestres de gestação e pós-parto. Os sintomas depressivos foram avaliados pela Escala de Edinburgo, Inventário de Depressão de Beck e Escala de Hamilton. Os títulos de anticorpos antiOT IgM e IgG livres foram dosados utilizando a técnica de ELISA no segundo trimestre e no pós-parto. **Resultados:** Títulos de anticorpos IgG e IgM antiOT são mais baixos no pós-parto em relação à gestação, mas diferenças entre mulheres com depressão periparto e controles não são significativas. Títulos elevados de IgG livre antiOT estão associados a parto cesárea. A IgG também está relacionada a depressão periparto e antenatal nas gestações de risco habitual e correlaciona positivamente com escores de depressão. **Conclusão:** A associação entre anticorpos antiOT e depressão perinatal permanece inconclusiva, mas a hipótese de que os anticorpos antiOT possam modular as ações da ocitocina no cérebro, influenciando na ocorrência de depressão perinatal, e periféricamente, influenciando nas contrações uterinas e se relacionando à ocorrência de parto cesárea, deve ser futuramente explorada.

Descritores: Depressão periparto, gravidez, transtornos de humor, neuropeptídeos, imunidade natural, ocitocina

ABSTRACT

PERIPARTUM DEPRESSION AND AUTOIMMUNITY: THE ROLE OF AUTOANTIBODIES ANTI-OXYTOCIN

Peripartum depression affects 10% of women during pregnancy and postpartum and is associated with morbidity for the mother and offspring, including impairment in maternal care and emotional and cognitive consequences in children. Several neurobiological changes have been associated to peripartum depression, including dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and low oxytocin levels. The anti-oxytocin antibodies have natural occurrence and have been linked to major depression. **Objective:** This study evaluated oxytocin antibodies in pregnancy and *postpartum* in relation to *peripartum* depression. **Methods:** The sample was composed by a cut of 73 women who presented *peripartum* depression and 59 women without depression randomly selected as controls from a cohort of pregnant women from obstetrics clinic of Federal University of Minas Gerais. Depression was defined by the MINI-Plus in the second and third trimester of pregnancy and postpartum. Depressive symptoms were assessed by the Edinburgh Postpartum Depression Scale, Beck Depression Inventory and Hamilton Depression Scale. The titles of free IgM and IgG anti-oxytocin antibodies were measured in plasma by ELISA technique in the second trimester and postpartum. **Results:** Free IgM and IgG oxytocin antibodies are lower in *postpartum* in relation to pregnancy levels, but differences between *peripartum* depression and controls are not significant. Higher levels of free IgG oxytocin antibodies are associated with cesarean delivery. Free IgG oxytocin antibodies are also associated with *peripartum* and antenatal depression in regular risk pregnancies and correlate positively with depression scores. **Conclusion:** The association between anti-oxytocin antibodies and perinatal depression remains inconclusive, but the hypothesis that oxytocin antibodies may modulate the oxytocin functions in the brain, influencing *peripartum* depression occurrence, and peripherally, influencing uterine contractions and relating to cesarean delivery, should be further explored.

Key words: *peripartum* depression, pregnancy, mood disorders, neuropeptides, natural immunity, oxytocin

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO, PREVALÊNCIA, CONSEQUÊNCIAS E FATORES DE RISCO

Depressão periparto é definida como o transtorno depressivo que ocorre durante a gestação ou no primeiro ano de pós-parto (Stuart-Parrigon e Stuart, 2014), embora a quinta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5), de forma mais restrita, incluiu o especificador *periparto* quando os sintomas se iniciam durante a gravidez ou nas primeiras quatro semanas do pós-parto (American Psychiatric Association, 2013).

A depressão no periparto tem recebido destaque nos últimos anos, tanto por sua frequência quanto pelo mal prognóstico para mãe e o bebê, sendo, por isso, considerada um problema de saúde pública (Glavin e Leahy-Warren, 2013). A revisão sistemática realizada por Gaynes et al. mostrou que a prevalência de depressão perinatal varia de 8,5% a 11% durante a gestação e 6,5% a 12,9% durante o primeiro ano de pós-parto (Gaynes et al., 2005). Avaliando separadamente cada trimestre da gestação, Bennett e colaboradores encontraram as prevalências de 7,4% no primeiro, 12,8% no segundo e 12,0% no terceiro trimestre (Bennett et al., 2004). Nos países em desenvolvimento, a prevalência parece ser ainda mais alta. Lobato et al., através de uma revisão sistemática sobre depressão pós-parto no Brasil, descreve que a prevalência oscila de 15% a 28% (Lobato et al., 2011). Traçando um paralelo com a literatura, nosso grupo encontrou a prevalência de depressão baseando-se no Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI-Plus 5.0) (Amorim, 2000) de 13,5% no segundo trimestre e 10,1% no terceiro trimestre (Castro E Couto, Cardoso, et al., 2015) e outros autores encontraram uma prevalência de 26,9% no pós-parto (Figueira et al., 2009).

A depressão no periparto tem sido associada a diversas condições de morbidade para a mãe, a criança e a família. Grigoriadis et al., em um estudo metanalítico, descreve o prognóstico da depressão antenatal (DAN) no período perinatal. Segundo o autor, há uma maior incidência de partos prematuros e redução do aleitamento materno (Grigoriadis et al., 2013). Outro estudo aponta para um aumento da frequência de cesarianas e uma maior frequência de crianças com baixo peso ao nascer (Yedid Sion et al., 2015). Dentre os sintomas apresentados pelas

crianças filhas de mães que tiveram DAN, incluem-se a síndrome de desconforto respiratório pós-parto, alterações do sono e da atividade motora. No longo prazo, são observadas alterações do comportamento social e da linguagem e uma maior prevalência de depressão (Suri *et al.*, 2014). Um estudo metanalítico encontrou associação entre a depressão pós-parto (DPP) e prejuízo no desenvolvimento cognitivo e emocional de crianças acima de um ano (Beck, 1998). Os efeitos da DPP na prole parecem ser sentidos inclusive durante a adolescência, sendo observado uma maior prevalência de problemas internalizantes, mesmo quando se controla pela prevalência de transtornos psiquiátricos paternos (Verbeek *et al.*, 2012). Numa revisão sistemática que avaliou adolescentes filhos de mães que apresentaram DPP, encontrou-se como resultados mais consistentes a presença de prejuízos cognitivos (Sanger *et al.*, 2015).

Outra dramática consequência da depressão periparto é o aumento do risco de suicídio. Castro e Couto *et al.* mostraram que gestantes deprimidas apresentam chances 5,6 vezes maiores de apresentar suicidabilidade, definida como pontuação maior ou igual a um no módulo C do MINI-Plus 5.0, em relação às gestantes não deprimidas (Castro E Couto, Brancaglioni, *et al.*, 2015).

Os fatores de risco para a DPP mais significativos, conforme a meta-análise de O'hara e Swain, são: 1. história prévia de transtornos mentais e psicológicos durante a gravidez; 2. problemas na relação conjugal; 3. baixo suporte social e eventos estressores prévios (O'hara e Swain, 1996). Um estudo de base populacional na Finlândia procurou identificar os fatores de risco para DAN, sendo significativos: 1. história prévia de depressão; 2. medo da maternidade; 3. gestação na adolescência ou em idade materna mais avançada; 4. baixo nível sócio-econômico; 5. ser solteira; 6. tabagista; 7. ter história de abortamentos prévios; 8. desenvolver anemia ou diabetes gestacional (Räisänen *et al.*, 2014). Nosso grupo encontrou a depressão maior ao longo da vida e história de abuso pelo parceiro como fatores de risco independentes para a DAN (Castro E Couto, Cardoso, *et al.*, 2015).

1.2 ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS

Apesar da importância de fatores psicossociais no risco de depressão periparto, eles explicam apenas parcialmente o desenvolvimento dos episódios

depressivos perinatais, enquanto vários fatores biológicos têm sido apontados na etiogênese deste quadro, incluindo alterações no metabolismo de catecolaminas, a flutuação dos hormônios sexuais no período perinatal, a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (eixo HPA), além do papel da predisposição genética, de modificações epigenéticas, da influência de neuropeptídios, dos sistemas neurotransmissores e do sistema imune.

Entre estes fatores, observa-se que as mulheres com depressão pós-parto tendem a ser mais sensíveis às grandes flutuações do nível de hormônios sexuais, estrógeno e progesterona, que ocorrem no período pós-parto. No estudo de Bloch et al., mulheres eutímicas com história de DPP apresentaram significativamente mais sintomas de humor do que aquelas sem história de DPP após oito semanas de estímulo com doses suprafisiológicas de estradiol e progesterona, seguido de suspensão abrupta dos mesmos (Bloch *et al.*, 2000).

Também existem evidências para uma desregulação do eixo HPA na DPP. Durante a gestação, a placenta libera grandes quantidades do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) em resposta aos hormônios sexuais e ao cortisol, em uma alça de retroalimentação positiva (Robinson *et al.*, 1988; Jones *et al.*, 1989). Isto resulta no aumento dos níveis de ACTH e cortisol na gravidez e um estado de baixa reatividade fisiológica ao stress (De Weerth e Buitelaar, 2005). Com a saída da placenta após o parto, ocorre uma redução abrupta do CRH, enquanto o eixo HPA permanece por alguns meses hiporresponsivo, um efeito que parece ser mais proeminente nas mulheres com sintomas de humor puerperais (Magiakou *et al.*, 1996). Outros estudos mostraram que pacientes com DPP apresentam níveis menores de cortisol salivar (Groer e Morgan, 2007), uma menor resposta de cortisol ao estímulo de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (Jolley et al., 2007) e um padrão alterado de secreção diurna de cortisol, com nível mais alto ao acordar, mas sem a resposta fisiológica de aumento registrada após 30 minutos (Taylor *et al.*, 2009). Bloch et al. demonstraram que mulheres com história de DPP apresentaram maior resposta do cortisol ao estímulo com hormônio liberador de corticotrofina (CRH) em uma simulação de gestação com doses suprafisiológicas de hormônios sexuais, sugerindo uma hiperatividade do eixo HPA, em resposta aos níveis gestacionais dos hormônios sexuais nas mulheres com DPP (Bloch *et al.*, 2005).

Estudo que realizaram revisões sistemáticas sobre a genética da depressão periparto evidenciou um período de maior vulnerabilidade à influência genética e epigenética à depressão entre o fim da gestação e as primeiras oito semanas de pós-parto. Dentre as observações mais relevantes, destacam-se a relação da depressão periparto com polimorfismos do gene transportador de serotonina (5-HTT e 5-HTTLPR), genes relacionados às enzimas Monoaminoxidase (MAO-A), Catecol-O-Metiltransferase (COMT) e Triptofano hidroxilase (TPH1 e TPH2), além do gene da ocitocina, do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), de esteroides e estrógeno. Fatores epigenéticos são importantes na relação entre poliformismos e risco de DPP. Mecanismos propostos incluem reprogramação epigenética mediada pelo estrógeno através de metilação do DNA (Figueiredo *et al.*, 2014; Couto *et al.*, 2015).

Sistemas neurotransmissores também já foram associados à depressão periparto, principalmente relacionados à serotonina e o glutamato. Mulheres com DPP mostraram maior volume de distribuição da MAO-A, enzima que metaboliza as catecolaminas, com 18 meses de pós-parto no córtex pré-frontal e córtex cingulado anterior (Sacher *et al.*, 2015). Outro trabalho demonstrou redução no potencial de ligação do receptor de serotonina 5HT1A em pacientes com DPP utilizando tomografia por emissão de pósitrons, particularmente no córtex cingulado anterior e córtex mesial temporal (Moses-Kolko *et al.*, 2008). Maiores níveis de glutamato foram observados no córtex pré-frontal medial de mulheres com DPP com três meses de pós-parto (Mcewen *et al.*, 2012).

Os neuropeptídios também têm sido constantemente associados ao risco de depressão perinatal. Os níveis de BDNF estão mais baixos nas mulheres com DAN (Fung *et al.*, 2015). Na DPP também foi encontrado associação de níveis baixos de BDNF com depressão, além de relação negativa com sintomas depressivos (Gazal *et al.*, 2012). Um estudo também mostrou que o nível de leptina durante parto está inversamente relacionado a sintomas depressivos com seis meses de puerpério (Skalkidou *et al.*, 2009). A ocitocina parece apresentar um papel relevante na patogênese da depressão perinatal e esta relação será detalhada a seguir.

1.3 OCITOCINA

A ocitocina é um neuropeptídeo sintetizado nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo e secretada na corrente sanguínea pela hipófise anterior e em diferentes regiões cerebrais (Gimpl e Fahrenholz, 2001). Trata-se de um hormônio versátil que exerce influência no sistema reprodutivo, controla a ejeção do leite e atua no sistema nervoso central, modificando o eixo HPA, a resposta ao estresse e certos tipos de comportamentos.

Ela desempenha um papel crítico nas contrações uterinas e na ejeção do leite (Pang e Hartmann, 2007), sendo essencial para o parto e para o aleitamento (Young *et al.*, 1996). Além dos efeitos reprodutores, a ocitocina parece ter efeitos neuromoduladores, exercendo influência sobre os comportamentos de socialização, maternagem, ansiedade, resposta ao stress e monogamia (Donaldson, Z. R. e Young, L. J., 2008; Veenema e Neumann, 2008; Meyer-Lindenberg *et al.*, 2011).

Outra ação da ocitocina é na modulação do eixo HPA em oposição à vasopressina. A ocitocina pode potencializar a liberação de ACTH mediada pelo CRH através de ação agonista no receptor V1b de vasopressina (Antoni *et al.*, 1983; Schlosser *et al.*, 1994a). No entanto, a ocitocina tem sido associada a efeitos inibitórios sobre o eixo HPA em condições fisiológicas, possivelmente por ação agonista parcial ou antagonista sobre o receptor V1b ou por outros mecanismos (Legros, 2001). Este efeito variável da ocitocina sobre o eixo HPA também foi evidenciado no trabalho de Cox *et al.*, no qual mulheres com sintomas de humor no puerpério apresentavam níveis mais baixos de ocitocina e mais elevados de cortisol, embora no grupo de mulheres com sintomas, a área sobre a curva de concentração de ocitocina se correlacionou positivamente com os níveis de cortisol (Cox *et al.*, 2015). Tais estudos corroboram a hipótese de uma relação entre ocitocina, desregulação do eixo HPA e DPP.

Os níveis antenatais mais baixos de ocitocina na gestação foram capazes de prever sintomas depressivos nas primeiras semanas do puerpério (Skrundz *et al.*, 2011). Os níveis de ocitocina dosados em resposta à amamentação com oito semanas de pós-parto também se relacionaram a uma maior prevalência de sintomas depressivos e ansiosos (Stuebe *et al.*, 2013). A disfunção da ocitocina é observada tanto nas mães deprimidas quanto na criança, o que pode contribuir para as alterações

observadas no desenvolvimento das crianças filhas de mães com depressão periparto (Apter-Levy *et al.*, 2013).

A ocitocina parece atenuar a resposta neuroendócrina ao stress e reduzir a ansiedade. Windle *et al.* demonstraram que a administração intracerebroventricular de ocitocina em ratos reduziu a ansiedade e a liberação de corticosterona induzida pelo stress (Windle *et al.*, 1997). A ocitocina também foi capaz de reduzir o ACTH, a expressão do mRNA do CRH no núcleo paraventricular do hipotálamo e prevenir a expressão do c-fos mRNA, um proto-oncogene usado para mapear a ativação cerebral, em regiões específicas, como no núcleo paraventricular, septo ventrolateral e hipocampo dorsal, induzidas pelo stress (Windle *et al.*, 2004). Por outro lado, o stress crônico na gravidez é capaz de inibir algumas adaptações maternas do puerpério, incluindo a expressão da ocitocina e a redução fisiológica da ansiedade (Hillner *et al.*, 2011). Estes estudos sugerem que a ocitocina pode ser importante na adaptação ao stress e redução da ansiedade também no período puerperal.

A ocitocina também parece exercer um importante papel no comportamento de maternagem. Bosch e Neumann realizaram uma revisão sobre o assunto em roedores e concluíram que a ocitocina, assim como a vasopressina, atuando na área medial pré-óptica, medeia os cuidados maternos, enquanto na amígdala e no núcleo leito da estria terminal, medeiam a agressividade materna (Bosch e Neumann, 2012). Enquanto alguns estudos em animais sugerem que a ocitocina não é essencial ao desenvolvimento do comportamento de maternagem, uma vez que camundongos deficientes da mesma conseguem manifestar tais comportamentos, com excessão da amamentação (Nishimori *et al.*, 1996; Young *et al.*, 1996), um déficit no comportamento de maternagem se torna evidente quando animais deficientes em ocitocina são submetidos a um novo ambiente (Pedersen *et al.*, 2006), reforçando o papel deste neuropeptídeo na adaptação ao stress e controle da ansiedade no período puerperal.

1.4 INTERAÇÃO E CUIDADOS MATERNOS

Os sintomas depressivos perinatais, sobretudo no puerpério, estão associados a um prejuízo na ligação afetiva da mãe com o feto e com a criança (Dubber *et al.*, 2015) e da interação materno infantil no primeiro ano pós-parto (Beck,

1995), além de comportamento materno negativo e de desengajamento com a criança (Lovejoy *et al.*, 2000). A interação materno-infantil inclui comportamentos como toques, carícias, olhares, comunicação visual e vocal, sendo importantes para o desenvolvimento da comunicação da criança. No entanto, mães deprimidas exibem tais comportamentos com menor frequência do que não deprimidas (Field, 2010). A DPP está associada a engajamento a práticas de nutrir e colocar a criança para dormir menos saudáveis, além de um menor enriquecimento do ambiente infantil, como ler, contar histórias e cantar para a criança (Paulson *et al.*, 2006). Foi observado uma maior probabilidade de descontinuação do aleitamento materno e dificuldades como insatisfação e baixa autoeficácia com relação ao comportamento (Mclearn *et al.*, 2006; Dennis e Mcqueen, 2007).

A compreensão do comportamento de maternagem em mães deprimidas possui grande relevância, uma vez que ele pode estar diretamente relacionado às consequências cognitivas e emocionais observadas nos filhos de mulheres com DPP (Field, 2010; Murray *et al.*, 2014). Os principais mecanismos neurobiológicos propostos na mediação entre depressão perinatal e os cuidados de maternagem são a ocitocina, já discutida anteriormente, os esteróides sexuais e a desregulação do eixo HPA (Brummelte e Galea, 2015).

1.5 DEPRESSÃO PERIPARTO E SISTEMA IMUNE

A depressão maior é um transtorno de etiopatogenia complexa na qual, além de fatores ambientais e genéticos, o sistema imune tem sido estudado com possível contribuidor (Irwin e Miller, 2007).

Diversas alterações imunológicas já foram relacionadas à depressão. A ativação da imunidade celular e pró-inflamatória pode contribuir para o aparecimento de sintomas depressivos e ansiosos, anedonia, fadiga, sintomas somáticos, comportamento de doente (*sickness behavior*) e alterações cognitivas leves (Leonard e Maes, 2012). Entre os correlatos imunes da depressão, encontram-se o aumento dos leucócitos, com aumento do percentual de neutrófilos em relação aos linfócitos, o aumento da razão de células com receptores CD4/CD8, a redução da citotoxicidade das células *Natural killer*, o aumento da interleucina 6 (IL-6), da Prostaglandina E2 e

da haptoglobina circulante e a redução da proliferação linfocítica em resposta a mitógeno (Zorrilla *et al.*, 2001). A ativação das citocinas pró-inflamatórias leva à indução da enzima indoleamina 2,3-dioxigenase e depleção do triptofano sérico, o que pode comprometer a síntese de serotonina (5-HT) no sistema nervoso central (Leonard e Maes, 2012). Os aspectos imunológicos da depressão permitem especular que terapias imunológicas, como vacinas, possam ser efetivas no transtorno e mereçam melhor exploração de pesquisas futuras (Rook *et al.*, 2012).

Especificamente sobre a DPP, uma ativação imune no puerpério precoce com elevação de IL-6, IL-1RA (*Interleukin-1 receptor antagonist*) e redução do LIFR (*Leukemia inhibitory factor receptor*) foi associada a sintomas depressivos e ansiosos (Maes *et al.*, 2000). A IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF) no líquido céfalo-raquidiano e o TNF sérico se relacionaram com sintomas depressivos no pós parto precoce e após 6 semanas (Boufidou *et al.*, 2009). A gestação é marcada por aumento de citocinas e hormônios anti-inflamatórios e redução daqueles pró-inflamatórios, fenômeno que se inverte abruptamente no período pós-parto imediato. A DPP corresponderia a uma exacerbação deste fenômeno (Corwin e Pajer, 2008).

1.6 DEPRESSÃO PERIPARTO E AUTOIMUNIDADE

A história natural da depressão em relação à gestação é marcada por uma exacerbação dos sintomas no período puerperal, o que se assemelha a outras doenças reconhecidamente autoimunes, já tendo sido proposta uma hipótese autoimune da depressão, incluindo a DPP (Gleicher, 2007; Chen *et al.*, 2009).

Existem algumas evidências apontando para aspectos autoimunes da depressão maior. Foi demonstrado que sujeitos deprimidos apresentam um desequilíbrio entre os linfócitos Th-17 e T-reg, o que está associado a ativação da autoimunidade (Chen *et al.*, 2011). Os autoanticorpos anti-serotonina (5-HT) já foram implicados na patofisiologia e gravidade da depressão maior, com títulos aumentados em episódios depressivos subsequentes, evidenciando uma resposta autoimune progressiva e associada à ativação da imunidade celular e inflamação (Maes *et al.*, 2012). Autoanticorpos antinucleares (FAN), antifosfolípides (AAF), antitireoidianos, anticélulas parietais e o fator reumatoide também foram relatados em indivíduos

deprimidos sem doenças autoimunes (Oreskes *et al.*, 1968; Legros *et al.*, 1985; Maes *et al.*, 1993; Laske *et al.*, 2008). Além disso, autoanticorpos foram associados a sintomas depressivos entre indivíduos com doença autoimune. Como exemplo, entre pacientes com Lupus eritematoso sistêmico, os autoanticorpos FAN, anti-célula endotelial, anti-P ribossomal, antigangliosídeo e anti-receptor N-metil-D-aspartato (anti-NMDA) foram associados à depressão (Costallat *et al.*, 1990; Arnett *et al.*, 1996; Conti *et al.*, 2004; Lapteva *et al.*, 2006; Arinuma *et al.*, 2008). Nos pacientes com ou sem doença celíaca, autoanticorpos anti-Gliadina também foram associados à depressão (Ruuskanen *et al.*, 2010). Estes trabalhos sugerem que uma resposta autoimune mediada por autoanticorpos pode estar relacionada ao desenvolvimento de sintomas depressivos (Iseme *et al.*, 2014).

No entanto estudos sobre aspectos autoimunes da depressão periparto são limitados. Lobato *et al.* avaliou a relação entre condições de hiperplacentose, nas quais ocorre aumento do trânsito celular fetal-materno e que, segundo Gleicher *et al.*, exacerbariam doenças autoimunes (Gleicher, 2007), e a DPP, porém não encontrou associação significativa (Lobato *et al.*, 2013).

Até o momento, a DPP foi associada apenas à autoimunidade tireoidiana. Títulos elevados dos autoanticorpos tireoidianos anti-tireoperoxidase (Anti-TPO) e anti-tireoglobulina (Anti-TG) foram associados ao risco de depressão no puerpério precoce (Le Donne *et al.*, 2012), embora outros trabalhos não tenham demonstrado esta associação (Seeler *et al.*, 1996; Albacar *et al.*, 2010). O Anti-TPO durante a gestação também se relacionou a sintomas depressivos nos primeiros seis meses de puerpério (Harris *et al.*, 1992; Kuijpers *et al.*, 2001; Groer e Vaughan, 2013).

Já foi demonstrado que o efeito biológico de alguns neuropeptídeos pode ser modulado por autoanticorpos dirigidos a eles, dependendo de seus títulos e de sua afinidade pelos peptídeos, influenciando a expressão de transtornos mentais incluindo alterações de humor (Garcia *et al.*, 2011; Garcia *et al.*, 2012). Anticorpos de alta afinidade apresentam um efeito neutralizante por redução da fração livre do peptídeo, enquanto os de baixa afinidade funcionam como carreadores e aumentam a sinalização, como já foi demonstrado para anticorpos dirigidos ao hormônio estimulador do α -melanócito (α -MSH) (Sinno *et al.*, 2009). Anticorpos que reagem com a ocitocina e a vasopressina já foram observados em indivíduos saudáveis (Fetissov,

S. O. *et al.*, 2008) e estudados em homens deprimidos, sendo demonstrado uma relação entre estes, a desregulação do eixo HPA e depressão (Garcia *et al.*, 2011).

1.7 JUSTIFICATIVA

Os mecanismos neurobiológicos relacionados à depressão perinatal ainda não são completamente compreendidos e vários trabalhos mostram resultados conflitantes. Apesar das evidências na literatura permitirem a formulação de uma hipótese autoimune para a depressão perinatal, este assunto foi explorado de forma incipiente até o momento. Os estudos citados permitem a formulação da hipótese de que autoanticorpos antiocitocina (antiOT) possam modular o efeito da ocitocina e conseqüentemente do eixo HPA, influenciando no risco de quadros depressivos perinatais. O aprofundamento da compreensão da autoimunidade na depressão perinatal pode resultar em novos biomarcadores, abordagens diagnósticas e terapêuticas para a depressão perinatal.

1.8 OBJETIVOS

1.8.1 Objetivo geral

Avaliar os níveis de autoanticorpos que reagem com a ocitocina em uma coorte de gestantes e puérperas atendidas no ambulatório de obstetrícia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e correlacionar estes dados com o risco de depressão perinatal.

1.8.2 Objetivos específicos

1. Analisar diferenças entre a depressão antenatal e a depressão pós-natal;
2. Avaliar os anticorpos antiOT como um preditor imunológico para a depressão perinatal;
3. Esclarecer se os anticorpos antiOT estão relacionados à patofisiologia da depressão perinatal através da modulação do efeito da ocitocina sobre o eixo HPA.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 AMOSTRA

A amostra foi obtida de uma coorte de gestantes e puérperas com ou sem depressão periparto acompanhadas no ambulatório de obstetrícia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), previamente estudada (Castro E Couto, Cardoso, *et al.*, 2015), de janeiro de 2013 a agosto de 2015. As gestantes que estavam no segundo trimestre de gravidez eram convidadas a participar do estudo. Todas as participantes assinaram um termo de consentimento informado.

Duzentas e catorze pacientes foram avaliadas no segundo trimestre da gravidez utilizando um questionário que consistia de perguntas padronizadas sobre idade materna, estado civil, nível socioeconômico, planejamento da gravidez, gestações prévias e experiências traumáticas, entre outros fatores. Ao mesmo tempo, elas também eram avaliadas com as versões brasileiras validadas das seguintes escalas: escala de Edinburg de depressão pós-parto (EPDS) (Santos *et al.*, 2007), inventário de depressão de Beck (BDI) (Gorenstein e Andrade, 1996) e questionário de traumas na infância (QUESI) (Grassi-Oliveira *et al.*, 2006). Um psiquiatra experiente, cego dos resultados da EPDS e BDI, reavaliou as pacientes utilizando o Mini-international Neuropsychiatric Interview (MINI-Plus 5.0 version) (Amorim, 2000) e a escala de depressão de Hamilton (HAM-D) (Freire *et al.*, 2014). As pacientes foram reavaliadas no terceiro trimestre e pós-parto com a MINI-Plus por outro psiquiatra, cego pelo resultado do MINI-Plus na gestação. As escalas EPDS, BDI e HAM-D eram, então, repetidas. Os critérios de exclusão foram:

1. comorbidade psiquiátrica grave;
2. transtornos mentais orgânicos;
3. retardo mental;
4. abuso ou dependência de álcool nos últimos 12 meses;
5. doenças autoimunes;
6. uso de anti-inflamatórios e corticoides atual.

Duas amostras de sangue foram obtidas, uma no segundo trimestre, a outra no pós-parto. O plasma foi separado por centrifugação e congelado a -80°C até a

análise. Todas as 74 mulheres que apresentaram depressão periparto pelos critérios do MINI-Plus e 58 controles sorteados aleatoriamente foram incluídas na análise. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFMG de pesquisa em humanos (anexo).

2.3 DOSAGEM DE AUTOANTICORPOS ANTIOCITOCINA

Os níveis plasmáticos de anticorpos antiOT IgG e IgM livres foram obtidos pelo método *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) (Fetissof, 2011), conforme detalhado no artigo em anexo.

2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados com o software IBM SSPS Statistics versão 22 (IBM, Armonk, NY) e gráficos foram desenhados utilizando o GraphPad Prism 5.01 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA). A normalidade da amostra foi avaliada pelos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Diferenças de grupos foram analisadas utilizando o teste t de Student para amostras paramétricas, teste U de Mann-Whitney para amostras não paramétricas e teste do qui-quadrado para proporções. As diferenças médias foram expressas nos gráficos com desvio padrão (média \pm D.P.). Um intervalo de confiança de 95% foi utilizado e para todos os testes, o nível de significância $p < 0.05$ foi considerado.

3 RESULTADOS

3 RESULTADOS

3.1 ARTIGO 1: AUTOANTIBODIES REACTING WITH OXYTOCIN IN PERIPARTUM DEPRESSION

Artigo em preparação para submissão na revista Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry

Autoantibodies reacting with oxytocin in peripartum depression

Gustavo Coutinho de Faria, M.D.¹

Mayra Yara Martins Brancaglioni, Ms.C.¹

Tiago Castro e Couto, M.D., Ms.C.¹

Rodrigo Nicolato, M.D., Ph.D.^{1,2,4}

Regina Amélia Lopes P. Aguiar, M.D., Ph.D.³

Henrique Vitor Leite, M.D., Ph.D.³

Humberto Corrêa, M.D., Ph.D.^{1,2,4}

Frederico Duarte Garcia, M.D.^{1,2,4}

¹ Postgraduation Program in Molecular Medicine, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil;

² Department of Mental Health, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil;

³ Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil;

⁴ National Institute of Science and Technology Molecular Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil;

Correspondence to:

Prof. Frederico Garcia. Departamento de Saúde Mental, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Avenida Alfredo Balena, 190 – Sala 235 – Belo Horizonte – MG – CEP 30130-100 – fredgarcia@ufmg.br

Abstract

Background: Peripartum depression affects about 10% of women during pregnancy and postpartum and is associated with morbidity for the mother and offspring, including impairment in maternal care and emotional and cognitive consequences in children. Several neurobiological changes relates to peripartum depression, including dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and low oxytocin levels. The anti-oxytocin antibodies have natural occurrence and have been linked to major depression in men. This study evaluated oxytocin antibodies in pregnancy and *postpartum* in relation to *peripartum* depression.

Methods: The sample consisted of a 73 women who had peripartum depression and 59 random controls from a cohort of pregnant women from outpatient services of the Clinic of Obstetrics of the University Hospital of Universidade Federal de Minas Gerais. Depression was defined by the MINI-Plus in the second and third trimester of pregnancy and postpartum. Depressive symptoms were also assessed by the Edinburgh Postpartum Depression Scale, Beck Depression Inventory and Hamilton Depression Scale. The titles of IgM and IgG free anti-oxytocin antibodies were assessed by ELISA in the second trimester and postpartum.

Results: Free IgM and IgG oxytocin antibodies are lower in *postpartum* in relation to pregnancy levels, but differences between *peripartum* depression and controls are not significant. Higher levels of free IgG oxytocin antibodies are related to cesarean delivery. **Conclusion:** The association between anti-oxytocin autoantibodies and perinatal depression remains inconclusive, but this study suggests a role for anti-oxytocin antibodies in modulatin oxytocin peripheral actions like uterine contractions, favoring cesarian delivery.

Key words: *peripartum* depression, pregnancy, mood disorders, neuropeptides, natural immunity, oxytocin

Introduction

Peripartum depression is generally defined as the depressive disorder occurring during pregnancy or in the first year post-partum (Stuart-Parrigon e Stuart, 2014), although the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), more restrictively, included the *peripartum* specifier when symptoms begin during pregnancy or in the first four weeks postpartum (American Psychiatric Association, 2013).

Peripartum depression is a prevalent disorder, affecting pregnant (8,5%-11%) and newly delivered women (6,5%-12,9%) (Gaynes et al., 2005). This prevalence is even higher in developing countries, reaching up to 13,5% of pregnant women (Castro E Couto, Cardoso, et al., 2015) and 26,9% in *postpartum* (Figueira et al., 2009). It often goes undiagnosed and can lead to major negative consequences in women's capacity to perform daily activities, develop a favorable bond with her infant and to relate to the infant's father (Beck, 1995). Moreover, *peripartum* depression dramatically increases the risk of suicide and serious suicide attempts in pregnant women (Castro E Couto, Brancaglion, et al., 2015) and affects child emotional and cognitive development (Beck, 1998; Verbeek et al., 2012; Sanger et al., 2015).

The neurobiology of *peripartum* depression is not completely understood, although, endocrine factors are potential determinants in the etiology of this disorder. The regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis seems to be disturbed in women with peripartum depression, with studies showing an overactive axis during pregnancy and hyporesponsive during the postpartum period (Magiakou et al., 1996; Bloch et al., 2005; Groer e Morgan, 2007; Jolley et al., 2007; Taylor et al., 2009).

Oxytocin (OT) is a nine amino acid peptide hormone that plays critical in uterine contraction and milk ejection (Young et al., 1996; Pang e Hartmann, 2007). OT is also a neuromodulator and neurotransmitter acting in the limbic system to regulate memory formation, social behavior, stress response and anxiety (Donaldson, Zoe R. e Young, Larry J., 2008; Veenema et al., 2008; Meyer-Lindenberg et al., 2011). With relation to the HPA axis activity, OT is known to have either stimulatory or inhibitory effects on adrenocorticotrophic hormone (ACTH) release by the anterior pituitary by agonist or antagonist action in the vasopressin receptor VP1 (Antoni et al., 1983; Schlosser et al., 1994b; Legros, 2001). These OT functions suggest their putative involvement in the

dysregulation of HPA axis activity and in depression. However, data on OT plasma and/or CSF levels in depression showed either an increase, a decrease or no differences vs. healthy controls, while postmortem studies in depressed patients revealed increased hypothalamic expression OT in some studies (Gold *et al.*, 1978; Gjerris *et al.*, 1985; Van Londen *et al.*, 1997; Scott e Dinan, 2002; Bao *et al.*, 2008). These data suggest that not only increased but also decreased activity of OT systems may result in altered activity of the HPA axis, and among other effects, may predispose to depression development. In relation to the *postpartum* period, OT has been associated with HPA axis modulation and mood symptoms in the *puerperium* (Cox *et al.*, 2015) and low levels of OT during pregnancy and *postpartum* predispose women to greater risk for PPD (Skrundz *et al.*, 2011; Stuebe *et al.*, 2013). However, the underlying causes of pathological changes in brain OT signaling remain unknown.

One possible explanation could be related to the altered stability of OT in the circulation as modified by their carrier proteins, i.e., molecules which can reversibly bind these peptides. Immunoglobulins, i.e., naturally occurring autoantibodies (autoAbs), may play such a carrier role for peptide hormones. Natural autoAbs are present in the serum of healthy individuals in the absence of deliberate immunization with target antigens (Avrameas, 1991). Detectable levels of autoAbs reactive with OT in healthy subjects have also been demonstrated (Fetissov, S.O. *et al.*, 2008). Functional relevance of OT Abs to the regulation of mood and behavior in healthy subjects was suggested by significant correlations of their plasma levels with the somatization score (Karaiskos *et al.*, 2010) and with some other personality traits as revealed by the Eating Disorders Inventory (EDI-2) test (Fetissov *et al.*, 2005). Moreover, plasma levels of OT autoAbs were altered in subjects with eating disorders (Fetissov *et al.*, 2005) and conduct disorder (Fetissov *et al.*, 2006), both conditions known for abnormal HPA axis activities. The potential role of OT autoAbs influencing the HPA axis activity and depression risk was further demonstrated by Garcia *et al.* that found lower levels of IgG OT autoAbs in depressed males (Garcia *et al.*, 2011).

OT reactive autoAbs have not been studied in the *peripartum* context, although the sum of evidence presented and considering the well established importance of OT in PPD point towards a role for OT autoAbs in influencing the risk for *peripartum* mood disorders by modulating the HPA axis activity. To address this hypothesis, in the

present work, we studied plasma levels and affinities of OT-reactive autoAbs in subjects with *peripartum* depression and healthy *peripartum* controls.

Subjects and methods

Study subjects

Plasma samples were obtained from both patients with depression and healthy controls previously studied for peripartum depression (Castro E Couto, Brancaglioni, *et al.*, 2015), recruited at the outpatient services of the Clinic of Obstetrics of the University Hospital of Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), from January 2013 to August 2015. The study was approved by the UFMG Ethic Committee for Studies on Humans. All subjects gave written informed consent for study participation.

Two hundred and fourteen patients were assessed in the second trimester of pregnancy using a questionnaire that consisted in standardized questions about maternal age, marital status, sociodemographic status, pregnancy planning, previous gestations, pregnancy risk status and traumatic experiences, among other factors. At the same time, they were also evaluated by the Brazilian validated version of the EPDS (Santos *et al.*, 2007), Beck Depression Inventory (BDI) (Gorenstein e Andrade, 1996) and Childhood Trauma Questionnaire (QUESI) (Grassi-Oliveira *et al.*, 2006). Then, a trained psychiatrist, blinded to EPDS and BDI scores, re-evaluated the patient using the Mini-international Neuropsychiatric Interview (MINI-Plus 5.0 version) (Amorim, 2000) and Hamilton Depression Scale (HAM-D) (Freire *et al.*, 2014). Patients were reevaluated in the third trimester and *postpartum* period with MINI-Plus by other trained psychiatrist, blinded for pregnancy depression status. EPDS, BDI and HAM-D were repeated. Subjects were grouped accordingly to the depression severity accordingly to BDI-score accordingly to 0-13 minimal depression; 14-19 mild depression, 20-28 moderate depression; ≥ 28 severe depression. Exclusion criteria were significant psychiatric comorbidity, organic mental disorder, mental retardation, alcohol abuse or dependence during the last 12 months, auto-immune disorders and current use of anti-inflammatory or corticoids. Two consecutive venous blood samples were obtained, one in the second trimester and the second in the *postpartum* period. Plasma was separated by centrifugation and frozen at -80°C until analyzed. All 74 women that presented *peripartum* depression by MINI-Plus criterions and 58 randomly sorted healthy controls were included in analysis.

Serum Levels of OT Reactive Autoantibodies

Plasma levels of autoAbs (IgG, IgM) reacting with OT were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technique (Fetissov, 2011). The OT peptides (Bachem AG, Bubendorf, Switzerland) were coated on Maxisorp plates (Nunc, Rochester, NY, USA) using 100 µl and a concentration of 2 µg/ml in 100 mM NaHCO₃ buffer, pH 9.6 for 24 h at 4°C. Plates were washed (5 min 3x) in phosphate-buffered saline (PBS) with 0.05% Tween 20 (Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, USA), pH 7.4, and then incubated overnight at 4°C with 100 µl of human plasma diluted 1:200 in PBS to determine free autoAbs levels. The optimal dilutions of plasma (1:200) were determined by dilution curves (1:50, 1:100, 1:200, 1:400 and 1:800). The plates were washed (3X) and incubated with 100 µl of alkaline phosphatase-conjugated goat anti-human IgG or IgM (1:2000) (Sigma, St. Louis, MO, USA) for 3 h at room temperature (RT). Following washing (3x), 100 µl of p-nitrophenyl phosphate solution (Sigma, St. Louis, MO, USA) was added as alkaline phosphatase substrate. After 40 min of incubation at RT, the reaction was stopped by adding 3N NaOH. The optical density (OD) was determined at 405 nm using a microplate reader. Blank OD values resulting from the reading of plates without addition of human plasma were subtracted from the sample OD values. Each determination was done in duplicate. The variation between duplicate values was less than 5%.

Statistical analysis

Data were analyzed in SPSS version 22 (IBM, Armonk, NY) and graphs were plotted using the GraphPad Prism 5.01 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA). Normality was evaluated by the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk test. Group differences were analyzed using Student's t-test for parametric samples, Mann-Whitney U-test for non parametric samples and chi-square test for proportions. Means are graphed with standard deviation (Means±S.D.), a 95% confidence interval was used and for all tests, $p < 0.05$ was considered significant.

Results

Sample description

At endpoint, 214 women were included in the study. For our analysis we selected 132 subjects, 74(56%) with *peripartum* depression and 58(44%) control subjects. When compared, there is a higher proportion of subjects with previous, unplanned and risky pregnancies and with previous history of *peripartum* depression in the *peripartum* depression group, as it may seem in Table 1.

TABLE 1- Sample description

Characteristic	Control n=58(44%)	Perinatal depression n=74(56%)	Total n=132	p
Mean age	29.2±6	28.2±6.7	28.6±6.5	0.4
Stable marital relationship	45(70%)	50(78%)	95(72%)	0.4
Low family income *	31(54%)	47(66%)	78(59%)	0.2
Unplanned pregnancy	32(55%)	53(73%)	85(64.4%)	0.04
Risky pregnancy	32(56%)	58(79%)	90(68%)	0.007
Previous pregnancy	34(38%)	55(62%)	89(67.4%)	0.06
Perinatal depression previous history	1(2%)	12(16.7%)	13((10%)	0.006

*≤\$600 U.S. Dollars

OT autoantibody levels

In this sample, the mean levels of both IgG and IgM OT free autoAbs are lower in *postpartum* period when compared to the second semester and this difference is significant. Moreover, OT free autoAbs IgM levels are 22,5% and 37,5% higher than IgG levels in the second semester and *postpartum* period respectively (Figure 1).

Peripartum depression and OT autoantibody levels

The mean levels of OT free IgG autoAbs in the *peripartum* group in the second trimester of gestation was 6.25% lower (68.9±34.87 control group versus 64.26±26.33 *peripartum* group; p=0.55) and OT free IgM autoAbs 5.4% higher than control group (122.25±63.14 control group versus 109.7±51,79 DPP group; p=0.4), but these differences were not statically significant (Figure 1A). Similar results were also

obtained for the post-partum period, 52.49 ± 29.1 control versus 60.74 ± 21.26 *peripartum* for OT free IgG autoAbs and 111.2 ± 70.66 control versus 109.0 ± 46.8 *peripartum*, $p=0.165$ for OT free IgM autoAbs (Figure 2).

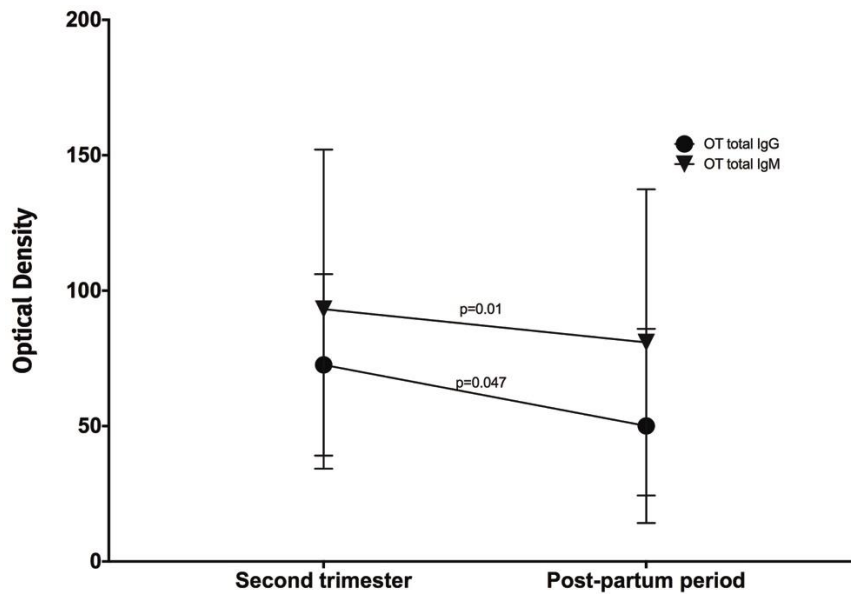


FIGURE 1: Immunoglobulins (ig) levels in the second trimester and post-partum period.

Type of labor and OT autoantibodies

Plasma concentration of OT free IgG autoAbs on the second trimester is 29.8% higher in women requiring cesarean section when compared to women having normal labor (87.43 ± 31.29 versus 61.35 ± 33.4 , C.I 41.95 to 10.20, $p=0.002$). No differences were found for OT free IgM in the second semester or OT free IgG or IgM in the post-partum period (Figure 3).

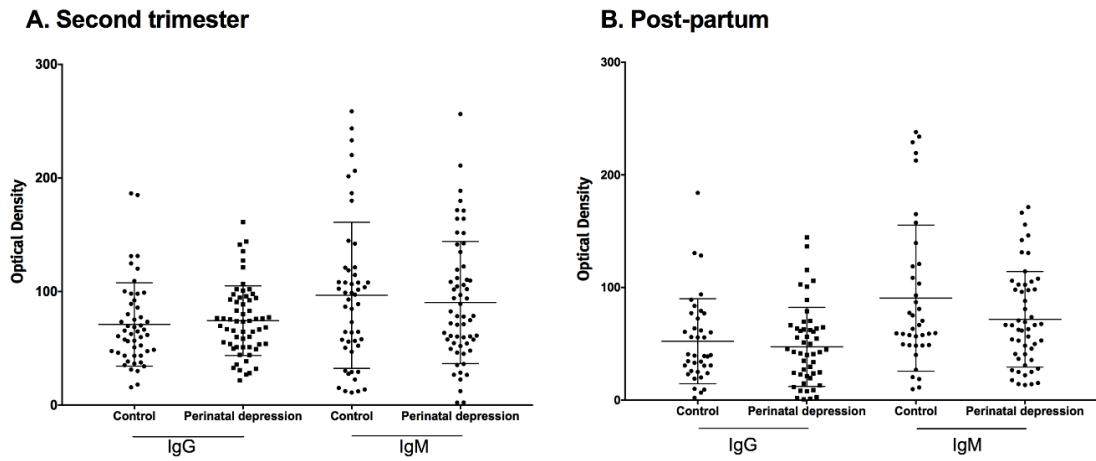


FIGURE 2: OT free immunoglobulins (Ig) levels in control and peripartum depression group.

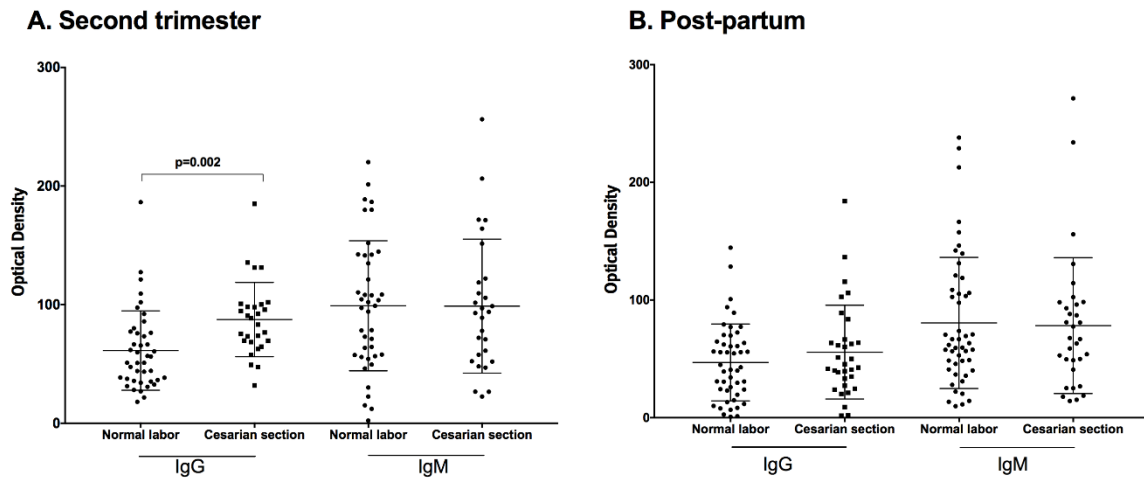


FIGURE 3: Immunoglobulins (Ig) levels in control accordingly to the type of labor.

Discussion

To our knowledge, this is the first study of OT autoAbs in pregnant patients. Our results show the existence of OT autoAbs IgM and IgG in pregnant women. Moreover, the levels of both IgM and IgG seem to decrease from the second semester to the post-partum period following the levels of oxytocin during pregnancy, as reported in previous studies (Prevost *et al.*, 2014). This finding may suggest a role in of OT autoAbs in the stabilization or buffering of oxytocin levels in pregnant women as previously suggested in major depression. It has been shown that peptide autoAbs may play either agonistic or antagonistic roles depending on their relative affinity, i.e. free-fraction of autoAbs represent mainly low affinity autoAbs which may potentiate peptide signaling by serving as peptide carriers while total autoAbs which are measured after dissociation of immune complexes may have increased affinity and peptide blocking properties. Such a phenomenon was shown, for instance, for α -melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) autoAbs (Hamze Sinno *et al.*, 2009) and can be relevant to vasopressin, oxytocin and Neuropeptide Y in major depression (Garcia *et al.*, 2011; Garcia *et al.*, 2012).

Contradicting our hypothesis, we could not show that OT free autoAbs is increased in women with perinatal depression neither in the second trimester nor in the postpartum period. Although, these results should be viewed in light of some limitations. The sample assessed was relatively small, it represented pregnant women attending a high risk pregnancy outpatient and the groups differed in terms of have a planned pregnancy, previous history of pregnancy and perinatal depression previous history. Interestingly, OT free IgG autoAbs levels in the second semester were 30% higher in women needing an assisted labor when compared to normal labor. This finding may suggest a possible role of OT free IgG in the blockage of oxytocin action during uterine contraction.

In conclusion, our study do not showed significant associations between levels of OT reactive autoAbs and peripartum depression. It is still necessary to study OT reactive autoAbs affinity and in a sample without other clinical disorders.

Acknowledgments

F.D.G was supported by FAPEMIG and CNPq 2013 Universal grant, Brasil.

References

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)**. Washington, DC: Autor, 2013.

AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, p. 106-115, 2000. ISSN 1516-4446. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462000000300003&nrm=iso >.

ANTONI, F. A.; HOLMES, M. C.; JONES, M. T. Oxytocin as well as vasopressin potentiate ovine CRF in vitro. **Peptides**, v. 4, n. 4, p. 411-5, Jul-Aug 1983. ISSN 0196-9781 (Print) 0196-9781 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6316291 >.

AVRAMEAS, S. Natural autoantibodies: from 'horror autotoxicus' to 'gnothi seauton'. **Immunol Today**, v. 12, n. 5, p. 154-9, May 1991. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1715166 >.

BAO, A. M.; MEYNEN, G.; SWAAB, D. F. The stress system in depression and neurodegeneration: Focus on the human hypothalamus. **Brain Research Reviews**, v. 57, n. 2, p. 531-553, 2008. ISSN 0165-0173. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6SYS-4NKJ08Y-3/2/5eb74280ad8b5467ff687b43a637456d> >.

BECK, C. T. The effects of postpartum depression on maternal-infant interaction: a meta-analysis. **Nurs Res**, v. 44, n. 5, p. 298-304, 1995 Sep-Oct 1995. ISSN 0029-6562. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7567486> >.

_____. The effects of postpartum depression on child development: a meta-analysis. **Arch Psychiatr Nurs**, v. 12, n. 1, p. 12-20, Feb 1998. ISSN 0883-9417. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9489170> >.

BLOCH, M. et al. Cortisol response to ovine corticotropin-releasing hormone in a model of pregnancy and parturition in euthymic women with and without a history of postpartum depression. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, n. 2, p. 695-9, Feb 2005. ISSN 0021-972X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15546899> >.

CASTRO E COUTO, T. et al. Suicidality among pregnant women in Brazil: prevalence and risk factors. **Arch Womens Ment Health**, Jul 2015. ISSN 1435-1102. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26189445> >.

_____. Antenatal depression: Prevalence and risk factor patterns across the gestational period. **J Affect Disord**, v. 192, p. 70-75, Dec 2015. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707350> >.

COX, E. Q. et al. Oxytocin and HPA stress axis reactivity in postpartum women. **Psychoneuroendocrinology**, v. 55, p. 164-72, May 2015. ISSN 1873-3360. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25768266> >.

DONALDSON, Z. R.; YOUNG, L. J. Oxytocin, Vasopressin, and the Neurogenetics of Sociality. **Science**, v. 322, n. 5903, p. 900-904, November 7, 2008. Disponível em: < <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/322/5903/900> >.

FETISSOV, S. O. Neuropeptide autoantibodies assay. **Methods Mol Biol**, v. 789, p. 295-302, 2011. ISSN 1940-6029. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21922416> >.

FETISSOV, S. O. et al. Aggressive behavior linked to corticotropin-reactive autoantibodies. **Biol Psychiatry**, v. 60, n. 8, p. 799-802, Oct 15 2006. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16876133 >.

_____. Autoantibodies against appetite-regulating peptide hormones and neuropeptides: putative modulation by gut microflora. **Nutrition**, v. 24, n. 4, p. 348-359, 2008. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TB0-4RSRR1P-1/2/e54c334156f121b0ec526a69b603506f> >.

_____. Autoantibodies against neuropeptides are associated with psychological traits in eating disorders. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 102, n. 41, p. 14865-14870, 2005.

FIGUEIRA, P. et al. Edinburgh Postnatal Depression Scale for screening in the public health system. **Rev Saude Publica**, v. 43 Suppl 1, p. 79-84, Aug 2009. ISSN 1518-8787. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19669068> >.

FREIRE, M. ã. V. et al. Escala Hamilton: estudo das características 					psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 63, p. 281-289, 2014. ISSN 0047-2085. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852014000400281&nrm=iso >.

GARCIA, F. D. et al. Anti-neuropeptide Y plasma immunoglobulins in relation to mood and appetite in depressive disorder. **Psychoneuroendocrinology**, v. 37, n. 9, p. 1457-67, Sep 2012. ISSN 1873-3360. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22365482> >.

_____. Autoantibodies reacting with vasopressin and oxytocin in relation to cortisol secretion in mild and moderate depression. **Prog Neuropsychopharmacol Biol**

Psychiatry, v. 35, n. 1, p. 118-25, Jan 2011. ISSN 1878-4216. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20932870> >.

GAYNES, B. N. et al. Perinatal depression: prevalence, screening accuracy, and screening outcomes. **Evid Rep Technol Assess (Summ)**, n. 119, p. 1-8, Feb 2005. ISSN 1530-440X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15760246> >.

GJERRIS, A. et al. Cerebrospinal fluid vasopressin--changes in depression. **Br J Psychiatry**, v. 147, p. 696-701, Dec 1985. ISSN 0007-1250 (Print) 0007-1250 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3938307 >.

GOLD, P.; GOODWIN, F.; REUS, V. Vasopressin in affective illness. **The Lancet**, v. 311, n. 8076, p. 1233-1236, 1978. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T1B-49C017X-1XJ/2/b584caf8081f97f74848a9e49c5c698f> >.

GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. **Braz J Med Biol Res**, v. 29, n. 4, p. 453-7, Apr 1996. ISSN 0100-879X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8736107> >.

GRASSI-OLIVEIRA, R.; STEIN, L. M.; PEZZI, J. C. [Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language]. **Rev Saude Publica**, v. 40, n. 2, p. 249-55, Apr 2006. ISSN 0034-8910. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16583035> >.

GROER, M. W.; MORGAN, K. Immune, health and endocrine characteristics of depressed postpartum mothers. **Psychoneuroendocrinology**, v. 32, n. 2, p. 133-9, Feb 2007. ISSN 0306-4530. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17207585> >.

HAMZE SINNO, M. et al. Regulation of feeding and anxiety by α -MSH reactive autoantibodies. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34(1) p. 140-149, 2009.

JOLLEY, S. N. et al. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in postpartum depression. **Biol Res Nurs**, v. 8, n. 3, p. 210-22, Jan 2007. ISSN 1099-8004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17172320> >.

KARAIKOS, D. et al. Psychopathological and personality features in primary Sjogren's syndrome--associations with autoantibodies to neuropeptides. **Rheumatology**, p. doi:10.1093/rheumatology/keq158., June 4, 2010 2010. Disponível em: < <http://rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/keq158v1> >.

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

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11500247 >.

MAGIAKOU, M. A. et al. Hypothalamic corticotropin-releasing hormone suppression during the postpartum period: implications for the increase in psychiatric manifestations at this time. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 81, n. 5, p. 1912-7, May 1996. ISSN 0021-972X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8626857> >.

MEYER-LINDENBERG, A. et al. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. **Nat Rev Neurosci**, v. 12, n. 9, p. 524-38, Sep 2011. ISSN 1471-0048. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21852800> >.

PANG, W. W.; HARTMANN, P. E. Initiation of human lactation: secretory differentiation and secretory activation. **J Mammary Gland Biol Neoplasia**, v. 12, n. 4, p. 211-21, Dec 2007. ISSN 1083-3021. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18027076> >.

PREVOST, M. et al. Oxytocin in pregnancy and the postpartum: relations to labor and its management. **Front Public Health**, v. 2, p. 1, 2014. ISSN 2296-2565. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24479112> >.

SANGER, C. et al. Associations between postnatal maternal depression and psychological outcomes in adolescent offspring: a systematic review. **Arch Womens Ment Health**, v. 18, n. 2, p. 147-62, Apr 2015. ISSN 1435-1102. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25269760> >.

SANTOS, I. S. et al. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in a sample of mothers from the 2004 Pelotas Birth Cohort Study. **Cad Saude Publica**, v. 23, n. 11, p. 2577-88, Nov 2007. ISSN 0102-311X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17952250> >.

SCHLOSSER, S. F. et al. Oxytocin-stimulated release of adrenocorticotropin from the rat pituitary is mediated by arginine vasopressin receptors of the V1b type. **Endocrinology**, v. 135, n. 5, p. 2058-2063, November 1, 1994 1994. Disponível em: < <http://endo.endojournals.org/cgi/content/abstract/135/5/2058> >.

SCOTT, L. V.; DINAN, T. G. Vasopressin as a target for antidepressant development: an assessment of the available evidence. **Journal of Affective Disorders**, v. 72, n. 2, p. 113-124, 2002. ISSN 0165-0327. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T2X-452FDXJ-1/2/c00c17102a7c3a934243782dadb20923> >.

SKRUNDZ, M. et al. Plasma oxytocin concentration during pregnancy is associated with development of postpartum depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 36, n. 9, p. 1886-93, Aug 2011. ISSN 1740-634X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21562482> >.

STUART-PARRIGON, K.; STUART, S. Perinatal depression: an update and overview. **Curr Psychiatry Rep**, v. 16, n. 9, p. 468, Sep 2014. ISSN 1535-1645. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25034859> >.

STUEBE, A. M.; GREWEN, K.; MELTZER-BRODY, S. Association between maternal mood and oxytocin response to breastfeeding. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 22, n. 4, p. 352-61, Apr 2013. ISSN 1931-843X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23586800> >.

TAYLOR, A. et al. Diurnal pattern of cortisol output in postnatal depression. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 8, p. 1184-8, Sep 2009. ISSN 1873-3360. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406580> >.

VAN LONDEN, L. et al. Plasma levels of arginine vasopressin elevated in patients with major depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 17, n. 4, p. 284-92, Oct 1997. ISSN 0893-133X (Print) 0006-3223 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9326754 >.

VEENEMA, A. H. et al. Central vasopressin and oxytocin release: regulation of complex social behaviours. In: (Ed.). **Progress in Brain Research**. Elsevier, v. Volume 170, 2008. p.261-276. ISBN 0079-6123.

VERBEEK, T. et al. Postpartum depression predicts offspring mental health problems in adolescence independently of parental lifetime psychopathology. **J Affect Disord**, v. 136, n. 3, p. 948-54, Feb 2012. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21930302> >.

YOUNG, W. S. et al. Deficiency in mouse oxytocin prevents milk ejection, but not fertility or parturition. **J Neuroendocrinol**, v. 8, n. 11, p. 847-53, Nov 1996. ISSN 0953-8194. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8933362> >.

3.2 OUTROS RESULTADOS

A análise de correlação de Spearman mostrou que a IgM antiOT livre na gestação apresenta correlação inversa significativa com a idade (-0.213, $p=0.027$), enquanto a IgG pós-parto apresenta correlação significativa com o tempo de pós-parto (0.234, $p=0.035$).

Nós encontramos uma associação significativa entre a covariável gestação de risco e depressão periparto ($p=0.007$) e observamos uma tendência para a associação entre gestação de risco e os níveis de IgG livre ($p=0,057$). Para eliminar a influência do risco gestacional na análise de associação entre os anticorpos e a depressão periparto, nós realizamos uma análise secundária na amostra com risco gestacional habitual. Nesta sub-amostra, com $N=20$ controles e 13 pacientes com depressão periparto, sendo 11 com DAN, nós encontramos níveis significativamente mais elevados de IgG livre gestacional em pacientes com depressão periparto e DAN ($p=0.16$ e 0.007 , respectivamente; tabela 2; figuras 4 e 5).

TABELA 1: Comparação da média de anticorpos antiOT entre depressão periparto, DAN e controles (teste t de Student) em gestantes de risco habitual

	Controles	Depressão periparto		Depressão Antenatal	
	media±DP	media±DP	p	media±DP	P
IgG livre na gravidez	70,49±31,98	100,9±36	0,016	105,43±31,6	0,007

Também encontramos correlações positivas significativas entre os escores de EPDS, BDI e HAD-D na gestação com a IgG antiOT livre neste subgrupo ($p=0.004$, $p<0.001$ e $p<0.001$, respectivamente; figuras 6 a 8). A análise no subgrupo de gestações de risco não evidenciou associações significativas. As causas de gestação de risco foram heterogêneas, sendo diabetes e hipertensão as mais comuns.

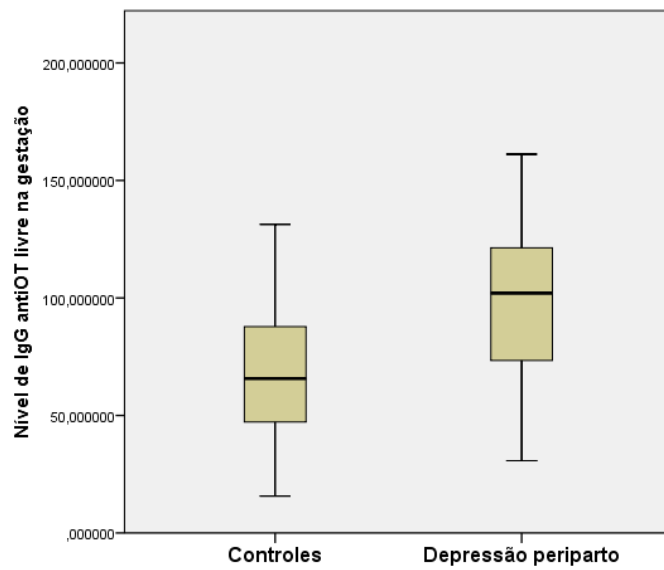


FIGURA 1: Diferença entre os níveis de IgG antiOT livre de controles e pacientes com depressão periparto em gestantes de risco habitual

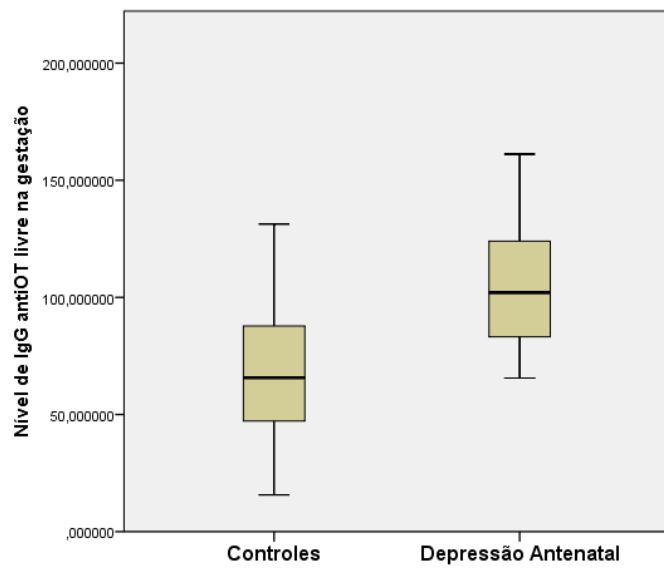


FIGURA 2: Diferença entre os níveis de IgG antiOT livre de controles e pacientes com depressão periparto em gestantes de risco habitual

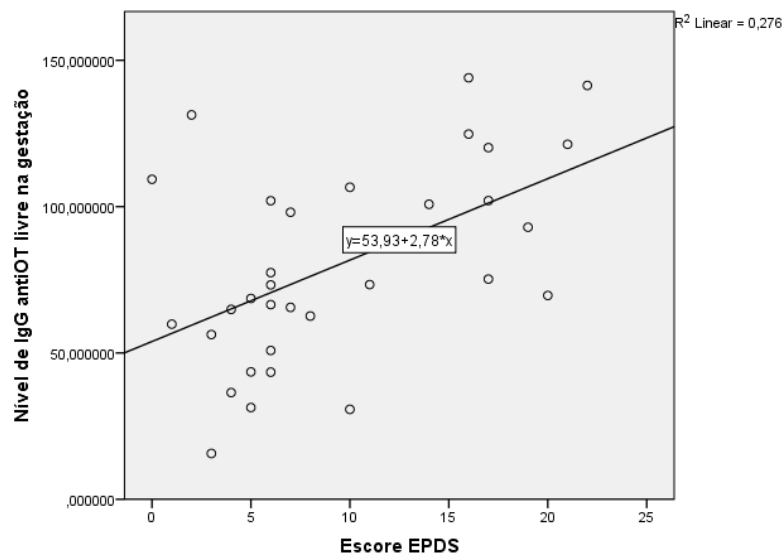


FIGURA 3: Dispersão de pontos correlacionando IgG antiOT livre com EPDS em gestantes de risco habitual

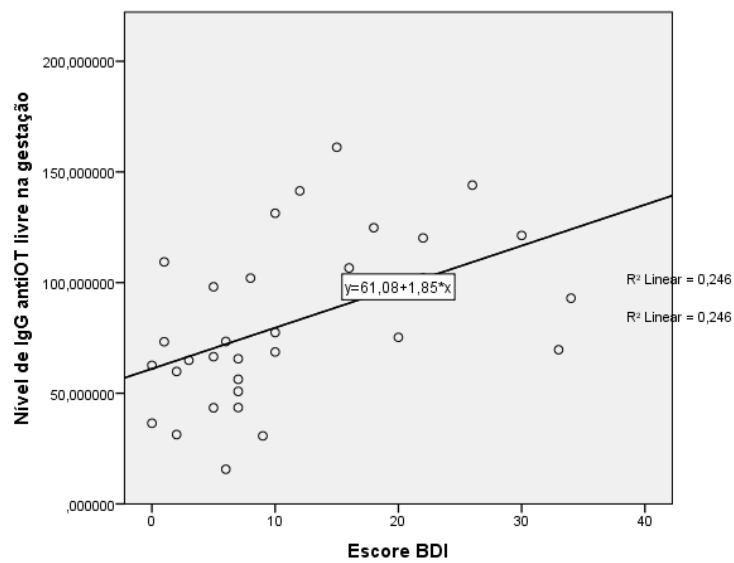


FIGURA 4: Dispersão de pontos correlacionando IgG antiOT livre com BDI em gestantes de risco habitual

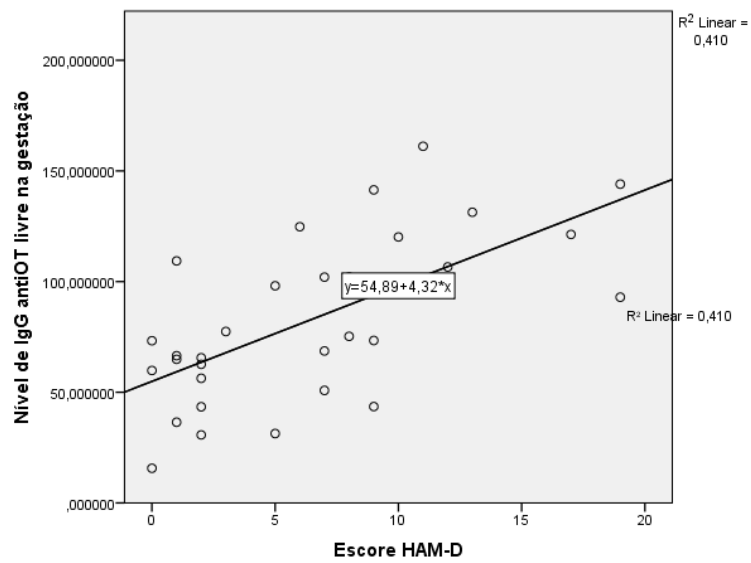


FIGURA 5: Dispersão de pontos correlacionando IgG antiOT livre com HAM-D em gestantes de risco habitual

5 DISCUSSÃO

4 DISCUSSÃO

Neste estudo, nós avaliamos os níveis plasmáticos de anticorpos antiocitocina (antiOT) em mulheres com depressão periparto e controles. Este é um trabalho original, pois embora os anticorpos antiOT já tenham sido estudados previamente em pacientes deprimidos, nenhum trabalho avaliou especificamente a gestação e o pós-parto, períodos de significativa importância da ocitocina na fisiologia e psicopatologia materna. Nossos resultados mostram a presença de anticorpos naturais IgM e IgG antiOT em mulheres na gestação e pós-parto. Além disso, os níveis tanto de IgM quanto de IgG diminuem da gravidez para o período pós-parto, acompanhando os níveis de ocitocina (OT) periparto, como previamente demonstrado (Prevost et al., 2014). Este achado pode sugerir um papel dos anticorpos antiOT na estabilização ou tamponamento dos níveis de OT na gravidez.

Já foi demonstrado que autoanticorpos relacionados a neuropeptídeos podem apresentar ação agonista ou antagonista, dependendo de sua afinidade relativa. Anticorpos de baixa afinidade podem potencializar a sinalização dos peptídeos servindo como carreadores dos mesmos, enquanto os de alta afinidade formariam imunocomplexos com os peptídeos e bloqueariam sua ação. Esse fenômeno foi demonstrado para anticorpos que reagem com o hormônio estimulador de melanócito (α -MSH) e podem ser relevantes para a vasopressina, ocitocina e neuropeptídeo Y na depressão maior (Sinno et al., 2009; Garcia et al., 2011; Garcia et al., 2012).

Contrariando nossa hipótese inicial, não encontramos diferença significativa dos níveis de IgM e IgG antiOT entre os grupos de depressão periparto, antenatal ou pós-parto e controles. A gravidade da depressão, avaliada através das escalas de EPDS, BDI e HAM-D, também não apresentou correlação significativa com as imunoglobulinas.

No entanto, esses resultados possuem algumas limitações. Utilizamos uma amostra relativamente pequena para a grande variância que encontramos nos níveis de anticorpos antiOT. Além disso, nossa amostra provém de um hospital de elevada complexidade, onde 69% das mulheres foram consideradas como possuindo gestação de risco. As causas para esta classificação incluíram comorbidades clínicas como diabetes mellitus (DM), hipertensão e obesidade, além de extremos de idade, gemelaridade e outros fatores. A análise dos dados sugere que o risco da gravidez pode influenciar tanto o risco de depressão quanto os níveis de antiOT, e este fator foi

significativamente diferente entre os grupos depressão periparto e controles ($p=0,007$).

Não temos conhecimento de estudos prévios sobre associação entre antiOT e comorbidades clínicas. Um estudo avaliou pacientes com síndrome de Sjögren, mas não encontrou diferenças entre os níveis de antiOT com controles (Karaiskos et al., 2010). No entanto, a ocitocina (OT) já foi estudada em diferentes afecções clínicas. Os níveis de OT são mais baixos em pacientes com DM ou com obesidade, além de apresentarem correlação negativa com glicose pós-prandial, índice de massa corpórea e colesterol total (Qian et al., 2014). Um estudo em animais mostrou que a hipertensão reduz a expressão de mRNA de OT e do receptor de OT, enquanto o exercício físico aumenta a expressão de OT, sugerindo influência tanto da hipertensão quanto do sedentarismo nos níveis de OT (Martins et al., 2005). No entanto, um estudo da ocitocina em hipertensão gestacional mostrou níveis aumentados em relação a gestantes normotensas (Risberg et al., 2009). Os níveis de OT também reduzem com a idade e se relacionam com o risco de sarcopenia precoce (Elabd et al., 2014).

A literatura corrobora a associação entre morbidades clínicas e depressão periparto. Mulheres com diabetes apresentam chances 54% maiores de apresentar DAN (Katon et al., 2011) e 2,67 vezes maiores de apresentar DPP (Miller et al., 2016). A hipertensão também aumentou as chances de DPP em 94%. No mesmo estudo, outras morbidades antenatais se relacionaram à DPP, como sangramento vaginal (odds ratio [OR] 1,76), infecção do trato urinário (OR 1,63) e transfusão de sangue (OR 2,98). Doenças clínicas crônicas aumentaram as chances de DAN em 3,05 vezes (OR) (Melville et al., 2010).

Desta forma, o risco gestacional é uma variável importante a ser controlada no estudo dos anticorpos antiOT na depressão periparto. A análise do subgrupo sem risco gestacional mostrou diferença significativa dos níveis de IgG antiOT entre mulheres com depressão periparto ou DAN e controles, mesmo com amostra bastante reduzida (N=20 controles, 13 com depressão periparto e 11 com DAN), além de correlação com a gravidade da depressão avaliada pelas escalas de EPDS, BDI e HAM-D. A amostra de DPP era menor e não mostrou associações significativas. Portanto, nosso estudo sugere que títulos aumentados de IgG antiOT livre na gestação aumentam as chances de depressão perinatal.

A relação que encontramos foi inversa àquela encontrada previamente no estudo da depressão maior em homens, que evidenciou níveis mais baixos de IgG

antiOT livre e total em pacientes deprimidos e correlação inversa dos níveis de IgG antiOT livre e total com a gravidade dos sintomas avaliada pela escala de depressão de Montgomery e Asberg (MADRS; (Montgomery e Asberg, 1979), que também mostrou associação positiva da MADRS com a afinidade da IgM antiOT (Garcia et al., 2011). Nosso estudo não avaliou a afinidade dos anticorpos nem os níveis totais dos mesmos, mas apenas a fração livre. Esta é composta predominantemente por anticorpos de baixa afinidade e que por isso circulam no plasma na forma não conjugada. No entanto, como previamente mencionado para o α -MSH, o aumento da afinidade dos anticorpos se associou a uma mudança de seu papel funcional, de estimulação para bloqueio das respostas comportamentais associadas ao α -MSH (Hamze Sinno et al., 2009). Desta forma, nosso resultado seria coerente com um efeito de bloqueio dos antiOT sobre a ocitocina, o que pode ser uma especificidade do período gestacional. Estudos futuros deveriam investigar melhor esta hipótese, através da avaliação da afinidade dos anticorpos antiOT e sua relação com a depressão periparto.

Não encontramos evidências para a associação dos anticorpos antiOT com a DPP. Acreditamos que um dos motivos foi pela amostra de DPP ser significativamente menor, com 38 pacientes com DPP e 39 controles com dosagem de antiOT no pós-parto, enquanto tivemos 51 pacientes com DAN e 50 controles com dosagem antenatal. A causa desta redução se dá em parte pela intervenção do estudo, na qual as mulheres com DAN foram encaminhadas para tratamento psiquiátrico, por algumas mulheres ainda estarem grávidas na época da conclusão da coleta de dados, mas também pela baixa adesão das pacientes ao comparecimento à avaliação de pós-parto da pesquisa. A DPP pode ter influenciado a motivação dessas mulheres de comparecerem ao estudo. Outro fator que pode ter contribuído para nossos resultados foi o tempo de coleta de amostras no pós-parto. Nós encontramos uma fraca correlação positiva entre tempo de pós-parto e níveis de IgM no pós-parto. Em nossa amostra, o tempo médio de coleta foi de 141 dias nas pacientes deprimidas e 113 dias na gestação. Embora esta diferença não seja significativa, o tempo de pós-parto foi consideravelmente longo, o que pode ter amenizado eventuais diferenças do puerpério precoce. Os estudos anteriores que avaliaram fatores de risco para a DPP encontram associações mais fortes quando a janela de avaliação é curta, entre uma e duas semanas, enquanto os estudos com janelas mais longas, como o nosso, tenderam a encontrar associações mais fracas (O'hara e Swain, 1996).

Um resultado interessante deste estudo foi a observação de que os níveis de IgG antiOT livre no segundo semestre da gravidez foram 30% maiores nas mulheres que necessitaram de realização de parto cesárea, quando comparadas às mulheres que tiveram parto normal. Este achado pode sugerir um possível papel da IgG antiOT em bloquear a ação da ocitocina na contratilidade uterina. Portanto, os anticorpos antiOT parecem ter uma ação não apenas central, influenciando a ação da ocitocina no comportamento, mas também periférica, na musculatura miometrial.

A compreensão do efeito dos anticorpos antiOT sobre as ações da OT permanece com algumas lacunas. No estudo de Garcia et al, foram observados níveis mais baixos tanto de antiOT quanto de IgG plasmática total em pacientes com depressão moderada, sugerindo que os níveis baixos de antiOT poderiam ser consequência de uma redução global das imunoglobulinas circulantes e não um fenômeno específico dos neuropeptídeos. Níveis plasmáticos de imunoglobulinas IgG já foram estudadas previamente na depressão, levando a resultados heterogêneos (Joyce *et al.*, 1992; Bauer *et al.*, 1995; Van Hunsel *et al.*, 1996). No entanto, alterações das imunoglobulinas podem ser uma consequência da desregulação do eixo HPA, como a que ocorre em pacientes deprimidos (Herbert e Cohen, 1993). Este estudo não avaliou os níveis de imunoglobulinas plasmáticas totais, que podem ser um fator de confusão adicional para a interpretação dos resultados.

Finalmente, encontramos que os níveis de antiOT parecem acompanhar os níveis de OT. Portanto, é necessário avaliar se níveis alterados de antiOT são um fator independente dos níveis de OT em sua relação com alterações de comportamento e ações periféricas atribuídas à ocitocina. Em nosso estudo, os níveis de OT não foram avaliados, não sendo possível esclarecer esta hipótese.

6 CONCLUSÕES

5 CONCLUSÕES

Nosso estudo não mostrou uma associação significativa entre os níveis de anticorpos antiOT e depressão periparto. No entanto, nossos resultados sugerem que níveis elevados de IgG antiOT na gravidez tenham relação com o risco de depressão periparto e DAN nas mulheres com gravidez de risco habitual, além de relação com o risco de ocorrência de parto cesárea. A hipótese de que os níveis de IgG antiOT na gravidez possuam ação bloqueadora sobre a ocitocina, tanto central, quanto periféricamente, deve ser melhor avaliada em trabalhos futuros. Para o esclarecimento das lacunas que esta pesquisa deixou, são necessárias amostras maiores e controladas por comorbidades clínicas. Um tempo de pós-parto de análise curto, em torno de duas semanas, também poderia ajudar a esclarecer uma possível relação entre os anticorpos antiOT e a DPP. Além disso, a avaliação da afinidade dos anticorpos antiOT, a dosagem dos níveis totais de imunoglobulinas séricas e da ocitocina em pacientes no periparto poderiam elucidar melhor a relação entre anticorpos antiOT e a depressão no periparto e estabelecer se estes anticorpos são um fator de risco independente.

REFERÊNCIAS

ALBACAR, G. et al. Thyroid function 48h after delivery as a marker for subsequent postpartum depression. **Psychoneuroendocrinology**, v. 35, n. 5, p. 738-42, Jun 2010. ISSN 1873-3360. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19939574> >.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)**. Washington, DC: Autor, 2013.

AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, p. 106-115, 2000. ISSN 1516-4446. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462000000300003&nrm=iso >.

ANTONI, F. A.; HOLMES, M. C.; JONES, M. T. Oxytocin as well as vasopressin potentiate ovine CRF in vitro. **Peptides**, v. 4, n. 4, p. 411-5, 1983 Jul-Aug 1983. ISSN 0196-9781. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6316291> >.

APTER-LEVY, Y. et al. Impact of maternal depression across the first 6 years of life on the child's mental health, social engagement, and empathy: The moderating role of oxytocin. **Am J Psychiatry**, v. 170, n. 10, p. 1161-8, Oct 2013. ISSN 1535-7228. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23846912> >.

ARINUMA, Y.; YANAGIDA, T.; HIROHATA, S. Association of cerebrospinal fluid anti-NR2 glutamate receptor antibodies with diffuse neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 58, n. 4, p. 1130-5, Apr 2008. ISSN 0004-3591. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18383393> >.

ARNETT, F. C. et al. Ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Frequencies in different ethnic groups and clinical and immunogenetic associations. **Arthritis Rheum**, v. 39, n. 11, p. 1833-9, Nov 1996. ISSN 0004-3591. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8912505> >.

AVRAMEAS, S. Natural autoantibodies: from 'horror autotoxicus' to 'gnothi seauton'. **Immunol Today**, v. 12, n. 5, p. 154-9, May 1991. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1715166 >.

BAO, A. M.; MEYNEN, G.; SWAAB, D. F. The stress system in depression and neurodegeneration: Focus on the human hypothalamus. **Brain Research Reviews**, v. 57, n. 2, p. 531-553, 2008. ISSN 0165-0173. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6SYS-4NKJ08Y-3/2/5eb74280ad8b5467ff687b43a637456d> >.

BAUER, M. E. et al. Evaluation of immune parameters in depressed patients. **Life Sci**, v. 57, n. 7, p. 665-74, 1995. ISSN 0024-3205. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7637538> >.

BECK, C. T. The effects of postpartum depression on maternal-infant interaction: a meta-analysis. **Nurs Res**, v. 44, n. 5, p. 298-304, 1995 Sep-Oct 1995. ISSN 0029-6562. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7567486> >.

_____. The effects of postpartum depression on child development: a meta-analysis. **Arch Psychiatr Nurs**, v. 12, n. 1, p. 12-20, Feb 1998. ISSN 0883-9417. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9489170> >.

BENNETT, H. A. et al. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. **Obstet Gynecol**, v. 103, n. 4, p. 698-709, Apr 2004. ISSN 0029-7844. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051562> >.

BLOCH, M. et al. Cortisol response to ovine corticotropin-releasing hormone in a model of pregnancy and parturition in euthymic women with and without a history of postpartum depression. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, n. 2, p. 695-9, Feb 2005. ISSN 0021-972X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15546899> >.

_____. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. **Am J Psychiatry**, v. 157, n. 6, p. 924-30, Jun 2000. ISSN 0002-953X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10831472> >.

BOSCH, O. J.; NEUMANN, I. D. Both oxytocin and vasopressin are mediators of maternal care and aggression in rodents: from central release to sites of action. **Horm Behav**, v. 61, n. 3, p. 293-303, Mar 2012. ISSN 1095-6867. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22100184> >.

BOUFIDOU, F. et al. CSF and plasma cytokines at delivery and postpartum mood disturbances. **J Affect Disord**, v. 115, n. 1-2, p. 287-92, May 2009. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18708264> >.

BRUMMELTE, S.; GALEA, L. A. Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care. **Horm Behav**, Aug 2015. ISSN 1095-6867. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26319224> >.

CASTRO E COUTO, T. et al. Suicidality among pregnant women in Brazil: prevalence and risk factors. **Arch Womens Ment Health**, Jul 2015. ISSN 1435-1102. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26189445> >.

_____. Antenatal depression: Prevalence and risk factor patterns across the gestational period. **J Affect Disord**, v. 192, p. 70-75, Dec 2015. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707350> >.

CHEN, P. et al. Depression, another autoimmune disease from the view of autoantibodies. **Med Hypotheses**, v. 73, n. 4, p. 508-9, Oct 2009. ISSN 1532-2777. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19596524> >.

CHEN, Y. et al. Emerging tendency towards autoimmune process in major depressive patients: a novel insight from Th17 cells. **Psychiatry Res**, v. 188, n. 2, p. 224-30, Jul 2011. ISSN 0165-1781. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21129782> >.

CONTI, F. et al. Autoantibody profile in systemic lupus erythematosus with psychiatric manifestations: a role for anti-endothelial-cell antibodies. **Arthritis Res Ther**, v. 6, n. 4, p. R366-72, 2004. ISSN 1478-6362. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15225372> >.

CORWIN, E. J.; PAJER, K. The psychoneuroimmunology of postpartum depression. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 17, n. 9, p. 1529-34, Nov 2008. ISSN 1931-843X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18710365> >.

COSTALLAT, L. T. et al. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: the value of anticardiolipin, antigangliosides and antigalactocerebrosides antibodies. **Clin Rheumatol**, v. 9, n. 4, p. 489-97, Dec 1990. ISSN 0770-3198. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2088646> >.

COUTO, T. C. et al. Postpartum depression: A systematic review of the genetics involved. **World J Psychiatry**, v. 5, n. 1, p. 103-11, Mar 2015. ISSN 2220-3206. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25815259> >.

COX, E. Q. et al. Oxytocin and HPA stress axis reactivity in postpartum women. **Psychoneuroendocrinology**, v. 55, p. 164-72, May 2015. ISSN 1873-3360. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25768266> >.

DE WEERTH, C.; BUITELAAR, J. K. Physiological stress reactivity in human pregnancy--a review. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 29, n. 2, p. 295-312, Apr 2005. ISSN 0149-7634. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15811500> >.

DENNIS, C. L.; MCQUEEN, K. Does maternal postpartum depressive symptomatology influence infant feeding outcomes? **Acta Paediatr**, v. 96, n. 4, p. 590-4, Apr 2007. ISSN 0803-5253. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17391475> >.

DONALDSON, Z. R.; YOUNG, L. J. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. **Science**, v. 322, n. 5903, p. 900-4, Nov 2008. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18988842> >.

_____. Oxytocin, Vasopressin, and the Neurogenetics of Sociality. **Science**, v. 322, n. 5903, p. 900-904, November 7, 2008 2008. Disponível em: < <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/322/5903/900> >.

DUBBER, S. et al. Postpartum bonding: the role of perinatal depression, anxiety and maternal-fetal bonding during pregnancy. **Arch Womens Ment Health**, v. 18, n. 2, p. 187-95, Apr 2015. ISSN 1435-1102. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088531> >.

ELABD, C. et al. Oxytocin is an age-specific circulating hormone that is necessary for muscle maintenance and regeneration. **Nat Commun**, v. 5, p. 4082, 2014. ISSN 2041-1723. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24915299> >.

FETISSOV, S. O. Neuropeptide autoantibodies assay. **Methods Mol Biol**, v. 789, p. 295-302, 2011. ISSN 1940-6029. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21922416> >.

FETISSOV, S. O. et al. Aggressive behavior linked to corticotropin-reactive autoantibodies. **Biol Psychiatry**, v. 60, n. 8, p. 799-802, Oct 15 2006. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16876133 >.

_____. Autoantibodies against appetite-regulating peptide hormones and neuropeptides: putative modulation by gut microflora. **Nutrition**, v. 24, n. 4, p. 348-359, 2008. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TB0-4RSRR1P-1/2/e54c334156f121b0ec526a69b603506f> >.

_____. Autoantibodies against appetite-regulating peptide hormones and neuropeptides: putative modulation by gut microflora. **Nutrition**, v. 24, n. 4, p. 348-59, Apr 2008. ISSN 0899-9007. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18262391> >.

_____. Autoantibodies against neuropeptides are associated with psychological traits in eating disorders. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 102, n. 41, p. 14865-14870, 2005.

FIELD, T. Postpartum depression effects on early interactions, parenting, and safety practices: a review. **Infant Behav Dev**, v. 33, n. 1, p. 1-6, Feb 2010. ISSN 1934-8800. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962196> >.

FIGUEIRA, P. et al. Edinburgh Postnatal Depression Scale for screening in the public health system. **Rev Saude Publica**, v. 43 Suppl 1, p. 79-84, Aug 2009. ISSN 1518-8787. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19669068> >.

FIGUEIREDO, F. P. et al. The Influence of genetic factors on peripartum depression: A systematic review. **J Affect Disord**, v. 172C, p. 265-273, Oct 2014. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25451426> >.

FREIRE, M. Ã. V. et al. Escala Hamilton: estudo das características 					psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 63, p. 281-289, 2014. ISSN 0047-2085. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852014000400281&nrm=iso >.

FUNG, J. et al. Association of decreased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentrations in early pregnancy with antepartum depression. **BMC Psychiatry**, v. 15, p. 43, 2015. ISSN 1471-244X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25886523> >.

GARCIA, F. D. et al. Anti-neuropeptide Y plasma immunoglobulins in relation to mood and appetite in depressive disorder. **Psychoneuroendocrinology**, v. 37, n. 9, p. 1457-67, Sep 2012. ISSN 1873-3360. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22365482> >.

_____. Autoantibodies reacting with vasopressin and oxytocin in relation to cortisol secretion in mild and moderate depression. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 35, n. 1, p. 118-25, Jan 2011. ISSN 1878-4216. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20932870> >.

GAYNES, B. N. et al. Perinatal depression: prevalence, screening accuracy, and screening outcomes. **Evid Rep Technol Assess (Summ)**, n. 119, p. 1-8, Feb 2005. ISSN 1530-440X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15760246> >.

GAZAL, M. et al. Brain-derived neurotrophic factor in post-partum depressive mothers. **Neurochem Res**, v. 37, n. 3, p. 583-7, Mar 2012. ISSN 1573-6903. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22102172> >.

GIMPL, G.; FAHRENHOLZ, F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. **Physiol Rev**, v. 81, n. 2, p. 629-83, Apr 2001. ISSN 0031-9333. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11274341> >.

GJERRIS, A. et al. Cerebrospinal fluid vasopressin--changes in depression. **Br J Psychiatry**, v. 147, p. 696-701, Dec 1985. ISSN 0007-1250 (Print) 0007-1250 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3938307 >.

GLAVIN, K.; LEAHY-WARREN, P. Postnatal depression is a public health nursing issue: perspectives from norway and ireland. **Nurs Res Pract**, v. 2013, p. 813409, 2013. ISSN 2090-1429. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24089636> >.

GLEICHER, N. Postpartum depression, an autoimmune disease? **Autoimmun Rev**, v. 6, n. 8, p. 572-6, Sep 2007. ISSN 1568-9972. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17854751> >.

GOLD, P.; GOODWIN, F.; REUS, V. Vasopressin in affective illness. **The Lancet**, v. 311, n. 8076, p. 1233-1236, 1978. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T1B-49C017X-1XJ/2/b584caf8081f97f74848a9e49c5c698f> >.

GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. **Braz J Med Biol Res**, v. 29, n. 4, p. 453-7, Apr 1996. ISSN 0100-879X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8736107> >.

- GRASSI-OLIVEIRA, R.; STEIN, L. M.; PEZZI, J. C. [Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language]. **Rev Saude Publica**, v. 40, n. 2, p. 249-55, Apr 2006. ISSN 0034-8910. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16583035> >.
- GRIGORIADIS, S. et al. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. **J Clin Psychiatry**, v. 74, n. 4, p. e321-41, Apr 2013. ISSN 1555-2101. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23656857> >.
- GROER, M. W.; MORGAN, K. Immune, health and endocrine characteristics of depressed postpartum mothers. **Psychoneuroendocrinology**, v. 32, n. 2, p. 133-9, Feb 2007. ISSN 0306-4530. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17207585> >.
- GROER, M. W.; VAUGHAN, J. H. Positive thyroid peroxidase antibody titer is associated with dysphoric moods during pregnancy and postpartum. **J Obstet Gynecol Neonatal Nurs**, v. 42, n. 1, p. E26-32, 2013 Jan-Feb 2013. ISSN 1552-6909. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167615> >.
- HAMZE SINNO, M. et al. Regulation of feeding and anxiety by α -MSH reactive autoantibodies. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34(1) p. 140-149, 2009.
- HARRIS, B. et al. Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. **BMJ**, v. 305, n. 6846, p. 152-6, Jul 1992. ISSN 0959-8138. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1515829> >.
- HERBERT, T. B.; COHEN, S. Stress and immunity in humans: a meta-analytic review. **Psychosom Med**, v. 55, n. 4, p. 364-79, 1993 Jul-Aug 1993. ISSN 0033-3174. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8416086> >.
- HILLERER, K. M. et al. Exposure to chronic pregnancy stress reverses peripartum-associated adaptations: implications for postpartum anxiety and mood disorders. **Endocrinology**, v. 152, n. 10, p. 3930-40, Oct 2011. ISSN 1945-7170. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21846798> >.
- IRWIN, M. R.; MILLER, A. H. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. **Brain Behav Immun**, v. 21, n. 4, p. 374-83, May 2007. ISSN 0889-1591. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17360153> >.
- ISEME, R. A. et al. Autoantibodies and depression: evidence for a causal link? **Neurosci Biobehav Rev**, v. 40, p. 62-79, Mar 2014. ISSN 1873-7528. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24480318> >.
- JOLLEY, S. N. et al. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in postpartum depression. **Biol Res Nurs**, v. 8, n. 3, p. 210-22, Jan 2007. ISSN 1099-8004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17172320> >.

JONES, S. A.; BROOKS, A. N.; CHALLIS, J. R. Steroids modulate corticotropin-releasing hormone production in human fetal membranes and placenta. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 68, n. 4, p. 825-30, Apr 1989. ISSN 0021-972X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2537843> >.

JOYCE, P. R. et al. Elevated levels of acute phase plasma proteins in major depression. **Biol Psychiatry**, v. 32, n. 11, p. 1035-41, Dec 1992. ISSN 0006-3223. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1281677> >.

KARAIKOS, D. et al. Psychopathological and personality features in primary Sjogren's syndrome--associations with autoantibodies to neuropeptides. **Rheumatology**, p. doi:10.1093/rheumatology/keq158., June 4, 2010 2010. Disponível em: < <http://rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/keq158v1> >.

KATON, J. G. et al. Diabetes and depression in pregnancy: is there an association? **J Womens Health (Larchmt)**, v. 20, n. 7, p. 983-9, Jul 2011. ISSN 1931-843X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21668382> >.

KUIJPENS, J. L. et al. Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. **Eur J Endocrinol**, v. 145, n. 5, p. 579-84, Nov 2001. ISSN 0804-4643. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11720875> >.

LAPTEVA, L. et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies, cognitive dysfunction, and depression in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 54, n. 8, p. 2505-14, Aug 2006. ISSN 0004-3591. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16868971> >.

LASKE, C. et al. Autoantibody reactivity in serum of patients with major depression, schizophrenia and healthy controls. **Psychiatry Res**, v. 158, n. 1, p. 83-6, Feb 2008. ISSN 0165-1781. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18096244> >.

LE DONNE, M.; SETTINERI, S.; BENVENGA, S. Early postpartum alexithymia and risk for depression: relationship with serum thyrotropin, free thyroid hormones and thyroid autoantibodies. **Psychoneuroendocrinology**, v. 37, n. 4, p. 519-33, Apr 2012. ISSN 1873-3360. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22047958> >.

LEGROS, J. J. Inhibitory effect of oxytocin on corticotrope function in humans: are vasopressin and oxytocin ying-yang neurohormones? **Psychoneuroendocrinology**, v. 26, n. 7, p. 649-55, Oct 2001. ISSN 0306-4530. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11500247> >.

LEGROS, S.; MENDLEWICZ, J.; WYBRAN, J. Immunoglobulins, autoantibodies and other serum protein fractions in psychiatric disorders. **Eur Arch Psychiatry Neurol Sci**, v. 235, n. 1, p. 9-11, 1985. ISSN 0175-758X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3876216> >.

LEONARD, B.; MAES, M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 36, n. 2, p. 764-85, Feb 2012. ISSN 1873-7528. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22197082> >.

LOBATO, G. et al. Hyperplacentosis, autoimmunity and postpartum depression: is there a link? **Autoimmun Rev**, v. 12, n. 3, p. 455-6, Jan 2013. ISSN 1873-0183. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22743049> >.

LOBATO, G.; MORAES, C. L.; REICHENHEIM, M. E. Magnitude da depressão pós-parto no Brasil: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 11, p. 369-379, 2011. ISSN 1519-3829. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292011000400003&nrm=iso >.

LOVEJOY, M. C. et al. Maternal depression and parenting behavior: a meta-analytic review. **Clin Psychol Rev**, v. 20, n. 5, p. 561-92, Aug 2000. ISSN 0272-7358. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10860167> >.

MAES, M. et al. Immune activation in the early puerperium is related to postpartum anxiety and depressive symptoms. **Psychoneuroendocrinology**, v. 25, n. 2, p. 121-37, Feb 2000. ISSN 0306-4530. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10674277> >.

_____. Autoimmunity in depression: increased antiphospholipid autoantibodies. **Acta Psychiatr Scand**, v. 87, n. 3, p. 160-6, Mar 1993. ISSN 0001-690X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8465663> >.

_____. Increased autoimmune activity against 5-HT: a key component of depression that is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity, and with severity and staging of depression. **J Affect Disord**, v. 136, n. 3, p. 386-92, Feb 2012. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22166399> >.

MAGIAKOU, M. A. et al. Hypothalamic corticotropin-releasing hormone suppression during the postpartum period: implications for the increase in psychiatric manifestations at this time. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 81, n. 5, p. 1912-7, May 1996. ISSN 0021-972X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8626857> >.

MARTINS, A. S. et al. Hypertension and exercise training differentially affect oxytocin and oxytocin receptor expression in the brain. **Hypertension**, v. 46, n. 4, p. 1004-9, Oct 2005. ISSN 1524-4563. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157794> >.

MCEWEN, A. M. et al. Increased glutamate levels in the medial prefrontal cortex in patients with postpartum depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 37, n. 11, p. 2428-35, Oct 2012. ISSN 1740-634X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22805604> >.

MCLEARN, K. T. et al. Maternal depressive symptoms at 2 to 4 months post partum and early parenting practices. **Arch Pediatr Adolesc Med**, v. 160, n. 3, p. 279-84, Mar 2006. ISSN 1072-4710. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16520447> >.

MELVILLE, J. L. et al. Depressive disorders during pregnancy: prevalence and risk factors in a large urban sample. **Obstet Gynecol**, v. 116, n. 5, p. 1064-70, Nov 2010. ISSN 1873-233X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20966690> >.

MEYER-LINDENBERG, A. et al. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. **Nat Rev Neurosci**, v. 12, n. 9, p. 524-38, Sep 2011. ISSN 1471-0048. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21852800> >.

MILLER, E. S.; PERI, M. R.; GOSSETT, D. R. The association between diabetes and postpartum depression. **Arch Womens Ment Health**, v. 19, n. 1, p. 183-6, Feb 2016. ISSN 1435-1102. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26184833> >.

MONTGOMERY, S. A.; ASBERG, M. A new depression scale designed to be sensitive to change. **Br J Psychiatry**, v. 134, p. 382-9, Apr 1979. ISSN 0007-1250. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/444788> >.

MOSES-KOLKO, E. L. et al. Serotonin 1A receptor reductions in postpartum depression: a positron emission tomography study. **Fertil Steril**, v. 89, n. 3, p. 685-92, Mar 2008. ISSN 1556-5653. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17543959> >.

MURRAY, L.; COOPER, P.; FEARON, P. Parenting difficulties and postnatal depression: implications for primary healthcare assessment and intervention. **Community Pract**, v. 87, n. 11, p. 34-8, Nov 2014. ISSN 1462-2815. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25612413> >.

NISHIMORI, K. et al. Oxytocin is required for nursing but is not essential for parturition or reproductive behavior. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 93, n. 21, p. 11699-704, Oct 1996. ISSN 0027-8424. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8876199> >.

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, 1996/01/01 1996. ISSN 0954-0261. Disponível em: < <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09540269609037816> >.

ORESQUES, I. et al. Rheumatoid factors in an acute psychiatric population. **Ann Rheum Dis**, v. 27, n. 1, p. 60-3, Jan 1968. ISSN 0003-4967. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5640844> >.

PANG, W. W.; HARTMANN, P. E. Initiation of human lactation: secretory differentiation and secretory activation. **J Mammary Gland Biol Neoplasia**, v. 12, n. 4, p. 211-21,

Dec 2007. ISSN 1083-3021. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18027076> >.

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, Aug 2006. ISSN 1098-4275. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882821> >.

PEDERSEN, C. A. et al. Maternal behavior deficits in nulliparous oxytocin knockout mice. **Genes Brain Behav**, v. 5, n. 3, p. 274-81, Apr 2006. ISSN 1601-1848. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16594980> >.

PREVOST, M. et al. Oxytocin in pregnancy and the postpartum: relations to labor and its management. **Front Public Health**, v. 2, p. 1, 2014. ISSN 2296-2565. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24479112> >.

QIAN, W. et al. Decreased circulating levels of oxytocin in obesity and newly diagnosed type 2 diabetic patients. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 99, n. 12, p. 4683-9, Dec 2014. ISSN 1945-7197. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25233153> >.

RISBERG, A. et al. Plasma vasopressin, oxytocin, estradiol, and progesterone related to water and sodium excretion in normal pregnancy and gestational hypertension. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 88, n. 6, p. 639-46, 2009. ISSN 1600-0412. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19412798> >.

ROBINSON, B. G. et al. Glucocorticoid stimulates expression of corticotropin-releasing hormone gene in human placenta. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 85, n. 14, p. 5244-8, Jul 1988. ISSN 0027-8424. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2839838> >.

ROOK, G. A.; RAISON, C. L.; LOWRY, C. A. Can we vaccinate against depression? **Drug Discov Today**, v. 17, n. 9-10, p. 451-8, May 2012. ISSN 1878-5832. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22507593> >.

RUUSKANEN, A. et al. Positive serum antigliadin antibodies without celiac disease in the elderly population: does it matter? **Scand J Gastroenterol**, v. 45, n. 10, p. 1197-202, Oct 2010. ISSN 1502-7708. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20545470> >.

RÄISÄNEN, S. et al. Risk factors for and perinatal outcomes of major depression during pregnancy: a population-based analysis during 2002-2010 in Finland. **BMJ Open**, v. 4, n. 11, p. e004883, 2014. ISSN 2044-6055. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25398675> >.

SACHER, J. et al. Relationship of monoamine oxidase-A distribution volume to postpartum depression and postpartum crying. **Neuropsychopharmacology**, v. 40, n. 2, p. 429-35, Jan 2015. ISSN 1740-634X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25074638> >.

SANGER, C. et al. Associations between postnatal maternal depression and psychological outcomes in adolescent offspring: a systematic review. **Arch Womens Ment Health**, v. 18, n. 2, p. 147-62, Apr 2015. ISSN 1435-1102. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25269760> >.

SANTOS, I. S. et al. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in a sample of mothers from the 2004 Pelotas Birth Cohort Study. **Cad Saude Publica**, v. 23, n. 11, p. 2577-88, Nov 2007. ISSN 0102-311X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17952250> >.

SCHLOSSER, S. F. et al. Oxytocin-stimulated release of adrenocorticotropin from the rat pituitary is mediated by arginine vasopressin receptors of the V1b type. **Endocrinology**, v. 135, n. 5, p. 2058-63, Nov 1994a. ISSN 0013-7227. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7956927> >.

_____. Oxytocin-stimulated release of adrenocorticotropin from the rat pituitary is mediated by arginine vasopressin receptors of the V1b type. **Endocrinology**, v. 135, n. 5, p. 2058-2063, November 1, 1994 1994b. Disponível em: < <http://endo.endojournals.org/cgi/content/abstract/135/5/2058> >.

SCOTT, L. V.; DINAN, T. G. Vasopressin as a target for antidepressant development: an assessment of the available evidence. **Journal of Affective Disorders**, v. 72, n. 2, p. 113-124, 2002. ISSN 0165-0327. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T2X-452FDXJ-1/2/c00c171102a7c3a934243782dadb20923> >.

SEELER, M. J. et al. [Personality markers, physical complaints and microsomal thyroid antibody titer in postpartum women]. **Z Geburtshilfe Neonatol**, v. 200, n. 4, p. 138-43, 1996 Jul-Aug 1996. ISSN 0948-2393. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8991649> >.

SINNO, M. H. et al. Regulation of feeding and anxiety by alpha-MSH reactive autoantibodies. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 1, p. 140-9, Jan 2009. ISSN 0306-4530. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18842346> >.

SKALKIDOU, A. et al. Risk of postpartum depression in association with serum leptin and interleukin-6 levels at delivery: a nested case-control study within the UPPSAT cohort. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 9, p. 1329-37, Oct 2009. ISSN 1873-3360. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19427131> >.

SKRUNDZ, M. et al. Plasma oxytocin concentration during pregnancy is associated with development of postpartum depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 36, n. 9, p. 1886-93, Aug 2011. ISSN 1740-634X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21562482> >.

STUART-PARRIGON, K.; STUART, S. Perinatal depression: an update and overview. **Curr Psychiatry Rep**, v. 16, n. 9, p. 468, Sep 2014. ISSN 1535-1645. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25034859> >.

STUEBE, A. M.; GREWEN, K.; MELTZER-BRODY, S. Association between maternal mood and oxytocin response to breastfeeding. **J Womens Health (Larchmt)**, v. 22, n. 4, p. 352-61, Apr 2013. ISSN 1931-843X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23586800> >.

SURI, R. et al. Acute and long-term behavioral outcome of infants and children exposed in utero to either maternal depression or antidepressants: a review of the literature. **J Clin Psychiatry**, v. 75, n. 10, p. e1142-52, Oct 2014. ISSN 1555-2101. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25373125> >.

TAYLOR, A. et al. Diurnal pattern of cortisol output in postnatal depression. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 8, p. 1184-8, Sep 2009. ISSN 1873-3360. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406580> >.

VAN HUNSEL, F. et al. Lower total serum protein, albumin, and beta- and gammaglobulin in major and treatment-resistant depression: effects of antidepressant treatments. **Psychiatry Res**, v. 65, n. 3, p. 159-69, Dec 1996. ISSN 0165-1781. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9029664> >.

VAN LONDEN, L. et al. Plasma levels of arginine vasopressin elevated in patients with major depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 17, n. 4, p. 284-92, Oct 1997. ISSN 0893-133X (Print) 0006-3223 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9326754 >.

VEENEMA, A. H.; NEUMANN, I. D. Central vasopressin and oxytocin release: regulation of complex social behaviours. **Prog Brain Res**, v. 170, p. 261-76, 2008. ISSN 1875-7855. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18655888> >.

VEENEMA, A. H. et al. Central vasopressin and oxytocin release: regulation of complex social behaviours. In: (Ed.). **Progress in Brain Research**: Elsevier, v. Volume 170, 2008. p.261-276. ISBN 0079-6123.

VERBEEK, T. et al. Postpartum depression predicts offspring mental health problems in adolescence independently of parental lifetime psychopathology. **J Affect Disord**, v. 136, n. 3, p. 948-54, Feb 2012. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21930302> >.

WINDLE, R. J. et al. Oxytocin attenuates stress-induced c-fos mRNA expression in specific forebrain regions associated with modulation of hypothalamo-pituitary-adrenal activity. **J Neurosci**, v. 24, n. 12, p. 2974-82, Mar 2004. ISSN 1529-2401. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15044536> >.

_____. Central oxytocin administration reduces stress-induced corticosterone release and anxiety behavior in rats. **Endocrinology**, v. 138, n. 7, p. 2829-34, Jul 1997. ISSN 0013-7227. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9202224> >.

YEDID SION, M. et al. Is antenatal depression associated with adverse obstetric and perinatal outcomes? **J Matern Fetal Neonatal Med**, p. 1-5, May 2015. ISSN 1476-4954. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25777791> >.

YOUNG, W. S. et al. Deficiency in mouse oxytocin prevents milk ejection, but not fertility or parturition. **J Neuroendocrinol**, v. 8, n. 11, p. 847-53, Nov 1996. ISSN 0953-8194. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8933362> >.

ZORRILLA, E. P. et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. **Brain Behav Immun**, v. 15, n. 3, p. 199-226, Sep 2001. ISSN 0889-1591. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11566046> >.

ANEXOS

ANEXO 1 -LIBERAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

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

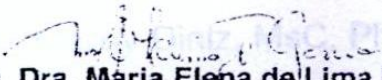
Parecer nº. ETIC 227/05

**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.


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

ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo: DEPRESSÃO NA GRAVIDEZ E/OU NO PÓS-PARTO E SEUS IMPACTOS SOBRE O DESENVOLVIMENTO INFANTIL (gestantes)

A Sra. está sendo convidada a participar de uma pesquisa longitudinal para avaliar a incidência da depressão pós-parto em gestantes de alto-risco, durante a gestação e no pós-parto, e possíveis impactos desse transtorno psiquiátrico no desenvolvimento infantil. O grupo no qual está inserida será comparado à gestantes de risco habitual, assistidas no ambulatório de ginecologia e obstetria do Hospital das Clínicas de Belo Horizonte. A depressão maior é altamente comum na gestação e é a doença mais comum após o parto, com taxa média de prevalência entre 10-15. Dentre gestantes de alto risco a prevalência de depressão na gestação e no pós-parto é, possivelmente, ainda mais elevada. Os impactos da depressão no pós-parto são mais bem estudados e sabemos que leva a prejuízos significativos tanto para a saúde da mãe quanto para o desenvolvimento da criança, menos é conhecido sobre o impacto da depressão na gestação. As informações abaixo servirão para lhe informar sobre o estudo e esclarecer suas dúvidas. Você poderá participar ou não desta pesquisa como voluntária, sendo que não é prevista remuneração para os participantes. Se a Sra. optar por participar desta pesquisa, deverá, inicialmente assinar este termo, no qual não estará abrindo mão dos seus direitos legais. Em seguida, participará de uma entrevista com objetivo coletar informações sobre o seu histórico médico e psicológico, após a qual será coletado 5 ml de sangue, para análise genética. Responderá alguns questionários e testes durante o último semestre de sua gestação e será novamente contactada após o parto. O tempo despendido para as entrevistas será em média de uma hora. Os atendimentos pós-natais realizados pelo pediatra seguirão a rotina do mesmo e além da livre demanda dos pais-crianças, sem nenhuma interferência no mesmo. Durante esses atendimentos serão realizados mensuração de peso, comprimento e diâmetro cefálico e atendimento rotineiro por pediatra com orientações específicas quanto às demandas das mães e as necessidades alimentares, vacinais e de estimulação e controle ambiental para evitar acidentes para cada idade específica, além da identificação de intercorrências e hospitalizações que as crianças passaram no período de intervalo entre os atendimentos. Durante esses atendimentos, seu filho pode ser selecionado para ser avaliado. O desenvolvimento da criança será avaliado por meio da Escala de Bayley aos seis meses de vida, 12 meses, 18 meses, 24 meses, 36 meses e 48 meses. Sendo que os pesquisadores responsáveis (Dr. Humberto, Dr. Rodrigo e Dr. Leandro) assumem o compromisso de guardar sigilo sobre os dados coletados. Os procedimentos previstos no estudo são considerados de baixo risco, entretanto é possível que alguns pacientes se sintam desconfortáveis ao tomar conhecimento acerca de determinadas informações a respeito da depressão pós-parto. Caso ocorra algum incômodo decorrente das entrevistas, os pesquisadores envolvidos no estudo, todos pesquisadores, estarão disponíveis para prestar esclarecimentos. A recusa em participar desse estudo não implicará em prejuízo de relacionamento profissional ou pessoal. Em qualquer etapa da pesquisa a Sra. terá acesso aos profissionais responsáveis pelo mesmo para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os profissionais responsáveis, Dr. Humberto Corrêa da Silva Filho, Dr. Rodrigo Nicolato, Dr. Leandro Fernandes Malloy-Diniz e Mayra Yara Martins Brancaglioni, podem ser contactados por telefone a qualquer momento no Departamento de Saúde Mental de UFMG (31 3409-9785).

Comitê de Ética em pesquisa de UFMG (COEP): Av. Pres. Antônio Carlos, 6627- Unidade administrativa II – 2º andar – sala 2005. CEP: 31270-901 – BH-MG telefax (031) 3409-4592. O nome da Sra. e quaisquer outras informações que possam lhe identificar não aparecerão em nenhuma apresentação ou publicação resultantes desse estudo. O participante deve ter ciência que a qualquer momento ele pode retirar o seu consentimento de participação, sem que isso implique em perda de direitos pré-existentes ou prejuízo no relacionamento profissional, pessoal e no tratamento de sua patologia.

Confirmo que fui devidamente esclarecida sobre os propósitos e os procedimentos desse estudo e livremente aceito participar desta pesquisa.

Nome por extenso:

Assinatura:

Local e data:

Declaro que pessoalmente expliquei ao participante os propósitos e procedimentos do estudo:

Rodrigo Nicolato: _____

Mayra Brancaglioni: _____

ANEXO 3 – QUESTIONÁRIO PADRONIZADO DA PESQUISA

PROJETO DE DEPRESSÃO PÓS-PARTO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DA PACIENTE – Número do Prontuário:	
Nome:	Data de nascimento:
Anos de estudo:	Escolaridade: -1 - fund. Incompl. 0 – fund. compl. 1 – médio incompl. 2 – médio compl. 3 – superior incompl. 4 – superior 5 – pós-graduada
Ocupação atual: 0 – trabalhando 1 – desempregada 2 – aposentada 3 – afastada 4 – do lar 5 – estudante	Profissão:
Estado civil: 0 – solteira 1 – casada 2 – viúva 3 – separada 4 – divorciada 5 – amasiada	
Religião:	
Número de filhos:	Etnia: 0 – branca 1 – negra 2 – amarela 3 – parda/mulata 999 – outra
Anos de estudo do parceiro:	Escolaridade do parceiro: -1 – fund. Incompl. 0 – fund. Comple. 1 – médio incompl. 2 – médio completo 3 – superior incompl. 4 – superior 5 – pós-graduado 6 – curso técnico
Classificação sócio-econômica: 0 – A1 1 – A2 2 – B1 3 – B2 4 – C1 5 – C2 6 – D 7 – E	
Informações de contato:	
Rua:	
Bairro:	Cidade: N°: Compt:
Telefone residencial:	Celular: Estado: Trabalho:
DADOS DO PRIMEIRO ATENDIMENTO PRÉ-NATAL	
Período da gestação (semanas):	
Data de hoje:	

1 - Você trabalha fora de casa?
 Sim Quantas horas? _____
 Não

2 - Você gosta do seu trabalho?
 Sim
 Não

3 - Você considera o seu trabalho estressante?
 Sim Pouco estressante
 Estressante
 Não Muito estressante

4 - A sua gestação foi planejada?
 Sim Você conhece métodos contraceptivos? _____
 Não Quais? _____

5 - Nesse momento, como você se sente com a ideia de ser mãe?
 Completamente satisfeita
 Satisfeita
 Nem satisfeita, nem insatisfeita
 Insatisfeita
 Completamente insatisfeita

6 - Você tem recebido apoio de alguém durante o pré-natal?
 Sim De quem? _____
 Não

7 - Em algum momento você pensou em não prosseguir com a gestação?
 Sim
 Não

8 - Você já passou por um aborto anteriormente?
 Sim Foi espontâneo? _____
 Não Quantos abortos? _____

9 - Você e o parceiro/criança estão juntos?
 Sim
 Não

10 - Quanto tempo tem o relacionamento de vocês? _____ anos _____ meses

11 - No relacionamento de vocês existem desentendimentos e brigas frequentes?
 Sim Com qual a frequência elas ocorrem? _____

- Não
- 12 – Você alguma vez foi verbalmente ofendida por seu companheiro?
 Sim Com qual frequência esses episódios acontecem? _____
 Não
- 13 – Alguma vez você foi agredida fisicamente pelo seu companheiro?
 Sim Com qual frequência esses episódios acontecem? _____
 Não
- 14 – Como você está com relação ao seu relacionamento?
 Completamente satisfeita
 Satisfeita
 Nem satisfeita, nem insatisfeita
 Insatisfeita
 Completamente insatisfeita
- 15 – Em algum momento da sua vida você passou por uma situação que considera traumática?
 Sim Qual? _____
 Não Quantos anos possuía na época? _____
- 16 – Em algum momento da sua vida você apresentou quadro de depressão?
 Sim Quando? _____
 Não Foi diagnosticada por médico? _____
- 17 – Em algum momento de sua vida você desenvolveu algum outro quadro psiquiátrico?
 Sim Qual? _____
 Não
- 18 – Você já apresentou depressão pós-parto em gestações anteriores?
 Sim Quando / Quantas vezes? _____
 Não
- 19 – Alguém da sua família possui algum quadro psiquiátrico?
 Sim Quem? Qual quadro? _____
 Não
- 20 – A sua gestação é considerada de risco?
 Sim Qual é o risco? _____
 Não
- 21 – Você fez ou fez uso de alguma medicação durante o pré-natal?
 Sim Quais medicamentos utilizou? _____
 Não
- 22 – Precisou de Sulfato Ferroso ou Ácido Fólico? Qual? _____
- 23 – Você gostaria que seu parto fosse:
 Parto normal
 Cesariana
- 24 – Alguém vai te acompanhar durante o parto?
 Sim Quem? _____
 Não

DADOS DO ATENDIMENTO PÓS-NATAL		
Data de hoje:	Nome da criança:	
Data do Parto:	Idade da criança:	Tipo de parto:
Peso/altura ao nascer:		
Local do parto:	Tempo de gestação:	
Apgar 1º minuto:	Apgar 5º minuto:	

- 1 - Foi hospitalizada durante a gravidez?
 Sim O que houve? _____
 Não
- 2 - Você utilizou alguma medicação durante a gestação?
 Sim Qual? _____
 Não
- 3 - Houve alguma complicação durante o parto?
 Sim O que houve? _____
 Não
- 4 - Você e o bebê saíram juntos da maternidade?
 Sim
 Não Por que não? _____
- 5 - Foi necessário algum tratamento para você ou para o bebê após o parto?
 Sim Qual tratamento? _____
 Não
- 6 - Você está tendo alguma dificuldade no cuidado com o seu(sua) filho(a)?
 Sim Qual dificuldade? _____
 Não *Está amamentando?* _____
- 7 - Você está tendo alguma dificuldade em amamentar seu filho?
 Sim Qual dificuldade? _____
 Não
- 8 - Você tem recebido ajuda de alguém no cuidado da criança?
 Sim Quem a ajuda? _____
 Não
- 9 - Você tem notado alguma mudança em seu humor após o parto?
 Sim Descreva a mudança _____
 Não
- 10 - Você considera que seu parto foi traumático?
 Sim
 Não
- 11 - Nesse momento, como você se sente com o fato de ser mãe?
 Completamente satisfeita
 Satisfeita
 Nem satisfeita, nem insatisfeita
 Insatisfeita
 Completamente insatisfeita

12 - Você está usando alguma medicação?
 Sim Qual? _____
 Não _____

ANEXO 4 – ESCALA DE EDINBURGO (EPDS)

1

Escala de Edimburgo

Você teve há pouco tempo um bebê e nós gostaríamos de saber como você está se sentindo. Por favor, marque a resposta que mais se aproxima do que você tem sentido NOS ÚLTIMOS SETE DIAS, não apenas como você está se sentindo hoje.

Aqui está um exemplo já preenchido:

Eu tenho me sentido feliz:

- () Sim, todo o tempo.
 () Sim, na maior parte do tempo.
 () Não, nem sempre.
 () Não, em nenhum momento.

Esta resposta quer dizer: "Eu me senti feliz na maior parte do tempo", na última semana.

Por favor, assinale as questões seguintes do mesmo modo.

Nos últimos sete dias

1. Eu tenho sido capaz de rir e achar graça das coisas:

- () Como eu sempre fiz.
 () Não tanto quanto antes.
 () Sem dúvida menos que antes.
 () De jeito nenhum.

2. Eu sinto prazer quando penso no que está por acontecer em meu dia-a-dia:

- () Como sempre senti.
 () Talvez menos do que antes.
 () Com certeza menos.
 () De jeito nenhum.

3. Eu tenho me culpado sem necessidade quando as coisas saem erradas:

- () Sim, na maioria das vezes.
 () Sim, algumas vezes.
 () Não muitas vezes.
 () Não, nenhuma vez.

4. Eu tenho me sentido ansiosa ou preocupada sem uma boa razão:

- () Não, de maneira alguma.
 () Pouquíssimas vezes.
 () Sim, algumas vezes.
 () Sim, muitas vezes.

5. Eu tenho me sentido assustada ou em pânico sem um bom motivo:

- () Sim, muitas vezes.
- () Sim, algumas vezes.
- () Não muitas vezes.
- () Não, nenhuma vez.

6. Eu tenho me sentido esmagada pelas tarefas e acontecimentos do meu dia-a-dia:

- () Sim. Na maioria das vezes eu não consigo lidar bem com eles.
- () Sim. Algumas vezes não consigo lidar bem como antes.
- () Não. Na maioria das vezes consigo lidar bem com eles.
- () Não. Eu consigo lidar com eles tão bem quanto antes.

7. Eu tenho me sentido tão infeliz que tenho tido dificuldade de dormir:

- () Sim, na maioria das vezes.
- () Sim, algumas vezes.
- () Não muitas vezes.
- () Não, nenhuma vez.

8. Eu tenho me sentido triste ou arrasada:

- () Sim, na maioria das vezes.
- () Sim, muitas vezes.
- () Não muitas vezes.
- () Não, de jeito nenhum.

9. Eu tenho me sentido tão infeliz que tenho chorado:

- () Sim, quase todo o tempo.
- () Sim, muitas vezes.
- () De vez em quando.
- () Não, nenhuma vez.

10. A ideia de fazer mal a mim mesma passou por minha cabeça:

- () Sim, muitas vezes, ultimamente.
- () Algumas vezes nos últimos dias.
- () Pouquíssimas vezes, ultimamente.
- () Nenhuma vez.

ANEXO 5 – INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI)

1

ESCALA DE DEPRESSÃO DE BECK - BDI

Nome: _____ Data: ____/____/____

Neste questionário existem grupos de afirmativas. Por favor, leia com atenção cada uma delas e selecione a afirmativa que melhor descreve como você se sentiu NA SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE. Marque um **X** no quadrado ao lado da afirmativa que você selecionou. Certifique-se de ter lido todas as afirmativas antes de fazer sua escolha.

1. 0 = não me sinto triste
 1 = sinto-me triste
 2 = sinto-me triste o tempo todo e não consigo sair disto
 3 = estou tão triste e infeliz que não posso agüentar
2. 0 = não estou particularmente desencorajado(a) frente ao futuro
 1 = sinto-me desencorajado(a) frente ao futuro
 2 = sinto que não tenho nada por que esperar
 3 = sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não vão melhorar
3. 0 = não me sinto fracassado(a)
 1 = sinto que falhei mais do que um indivíduo médio
 2 = quando olho para trás em minha vida, só vejo uma porção de fracassos
 3 = sinto que sou um fracasso completo como pessoa
4. 0 = obtenho tanta satisfação com as coisas como costumava fazer
 1 = não gosto das coisas da maneira como costumava gostar
 2 = não consigo mais sentir satisfação real com coisa alguma
 3 = estou insatisfeito(a) ou entediado(a) com tudo
5. 0 = não me sinto particularmente culpado(a)
 1 = sinto-me culpado(a) boa parte do tempo
 2 = sinto-me muito culpado(a) a maior parte do tempo
 3 = sinto-me culpado(a) o tempo todo
6. 0 = não sinto que esteja sendo punido(a)
 1 = sinto que posso ser punido(a)
 2 = espero ser punido(a)
 3 = sinto que estou sendo punido(a)
7. 0 = não me sinto desapontado(a) comigo mesmo(a)
 1 = sinto-me desapontado(a) comigo mesmo(a)
 2 = sinto-me aborrecido(a) comigo mesmo(a)
 3 = eu me odeio
8. 0 = não sinto que seja pior que qualquer pessoa
 1 = crítico minhas fraquezas ou erros
 2 = responsabilizo-me o tempo todo por minhas falhas
 3 = culpo-me por todas as coisas ruins que acontecem
9. 0 = não tenho nenhum pensamento a respeito de me matar
 1 = tenho pensamentos a respeito de me matar mas não os levaria adiante
 2 = gostaria de me matar
 3 = eu me mataria se tivesse uma oportunidade
10. 0 = não costumo chorar mais do que o habitual
 1 = choro mais agora do que costumava chorar antes
 2 = atualmente choro o tempo todo
 3 = eu costumava chorar, mas agora não consigo, mesmo que queira

11. 0 = não me irrita mais agora do que em qualquer outra época
 1 = fico incomodado(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava
 2 = atualmente sinto-me irritado(a) o tempo todo
 3 = absolutamente não me irrita com as coisas que costumam irritar-me
12. 0 = não perdi o interesse nas outras pessoas
 1 = interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas
 2 = perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas
 3 = perdi todo o meu interesse nas outras pessoas
13. 0 = tomo as decisões quase tão bem como em qualquer outra época
 1 = adio minhas decisões mais do que costumava
 2 = tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes
 3 = não consigo mais tomar decisões
14. 0 = não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser
 1 = preocupo-me por estar parecendo velho(a) ou sem atrativos
 2 = sinto que há mudanças em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos
 3 = considero-me feio(a)
15. 0 = posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes
 1 = preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa
 2 = tenho que me esforçar muito até fazer qualquer coisa
 3 = não consigo fazer trabalho nenhum
16. 0 = durmo tão bem quanto de hábito
 1 = não durmo tão bem quanto costumava
 2 = acordo 1 ou 2 horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade de voltar a dormir
 3 = acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade de voltar a dormir
17. 0 = não fico mais cansado(a) do que de hábito
 1 = fico cansado(a) com mais facilidade do que costumava
 2 = sinto-me cansado(a) ao fazer qualquer coisa
 3 = estou cansado(a) demais para fazer qualquer coisa
18. 0 = o meu apetite não está pior do que de hábito
 1 = meu apetite não é tão bom como costumava ser
 2 = meu apetite está muito pior agora
 3 = não tenho mais nenhum apetite
19. 0 = não perdi muito peso se é que perdi algum ultimamente
 1 = perdi mais de 2,5 kg *#estou deliberadamente*
 2 = perdi mais de 5,0 kg *tentando perder peso,*
 3 = perdi mais de 7,0 kg *comendo menos: sim não*
20. 0 = não me preocupo mais do que de hábito com minha saúde.
 1 = preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições, ou perturbações no estômago, ou
prósios de ventre
 2 = estou preocupado(a) com problemas físicos e é difícil pensar em muito mais do que isso
 3 = estou tão preocupado(a) em ter problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa
21. 0 = não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual
 1 = estou menos interessado(a) por sexo do que acostumava
 2 = estou bem menos interessado(a) por sexo atualmente
 3 = perdi completamente o interesse por sexo

TOTAL: _____

ANEXO 7 – ESCALA DE DEPRESSÃO DE HAMILTON

Escala de Hamilton para Avaliação de Depressão (HAM-D)

Todos os itens devem ser preenchidos. Assinalar o número que melhor caracteriza o paciente na última semana.

1. HUMOR DEPRIMIDO (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

- 0 () Ausente.
- 1 () Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.
- 2 () Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.
- 3 () Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.
- 4 () Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.

2. SENTIMENTOS DE CULPA

- 0 () Ausente
- 1 () Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros.
- 2 () Idéias de culpa ou ruminção sobre erros passados ou más ações.
- 3 () A doença atual é um castigo.
- 4 () Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

3. SUICÍDIO

- 0 () Ausente.
- 1 () Sente que a vida não vale a pena.
- 2 () Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte.
- 3 () Idéias ou gestos suicidas.
- 4 () Tentativa de suicídio (qualquer tentativa seria, marcar 4).

4. INSÔNIA INICIAL

- 0 () Sem dificuldades para conciliar o sono.
- 1 () Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora.
- 2 () Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

- 0 () Sem dificuldades.
- 1 () O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.
- 2 () Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2(exceto p/ urinar).

6. INSÔNIA TARDIA

- 0 () Sem dificuldades.
- 1 () Acorda de madrugada, mas volta a dormir
- 2 () Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.

7. TRABALHO E ATIVIDADES

- 0 () Sem dificuldades.
- 1 () Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.

2 () Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).

3 () Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).

4 () Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

8. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)

0 () Pensamento e fala normais.

1 () Leve retardo à entrevista.

2 () Retardo óbvio à entrevista.

3 () Entrevista difícil.

4 () Estupor completo.

9. AGITAÇÃO

0 () Nenhuma.

1 () Inquietude.

2 () Brinca com as mãos, com os cabelos, etc.

3 () Mexe-se, não consegue sentar quieto.

4 () Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

10. ANSIEDADE PSÍQUICA

0 () Sem dificuldade.

1 () Tensão e irritabilidade subjetivas.

2 () Preocupação com trivialidades.

3 () Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.

4 () Medos expressos sem serem inquiridos.

11. ANSIEDADE SOMÁTICA (Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como: Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação; Cardiovasculares: palpitações, cefaléia; Respiratórios: hiperventilação, suspiros; sudorese; ter que urinar frequentemente):

0 () Ausente :

1 () Leve

2 () Moderada

3 () Grave

4 () Incapacitante

12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINAIS

0 () Nenhum

1 () Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdomen

2 () Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.

13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL

0 () Nenhum

1 () Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço.

2 () Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2.

14. SINTOMAS GENITAIS

Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais

0 () Ausentes

1 () Leves

2 () Intensos

15. HIPOCONDRIA

0 () Ausente

1 () Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)

2 () Preocupação com a saúde

3 () Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc.

4 () Idéias delirantes hipócondríacas.

16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)

A - Quando avaliada pela história clínica

0 () Sem perda de peso.

1 () Provável perda de peso associada à moléstia atual.

2 () Perda de peso definida (de acordo com o paciente)

3 () Não avaliada.

B - Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso

0 () Menos de 0,5 Kg de perda por semana.

1 () Mais de 0,5 Kg de perda por semana.

2 () Mais de 1 Kg de perda por semana.

3 () Não avaliada.

17. CRÍTICA

0 () Reconhece que está deprimido e doente.

1 () Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc.

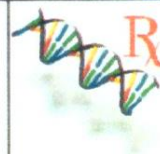
2 () Nega estar doente.

ESCORE TOTAL DA HAM-D DE 17 ITENS: _____ (Faixa de variação: 0-50)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA MOLECULAR



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO ALUNO GUSTAVO COUTINHO DE FARIA- 2014651021

Realizou-se, no dia 02 de fevereiro de 2016, às 09:00 horas, Faculdade de Medicina da UFMG, sala a 062, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada *Depressão periparto e autoimunidade: o papel dos autoanticorpos antiocitocina*, apresentada por GUSTAVO COUTINHO DE FARIA, número de registro 2014651021, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em MEDICINA MOLECULAR, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Frederico Duarte Garcia - Orientador (UFMG), Prof. Humberto Correa da Silva Filho (UFMG), Prof(a). Maila de Castro Lourenço das Neves (UFMG), Prof. Rodrigo Nicolato (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 02 de fevereiro de 2016.


Prof. Frederico Duarte Garcia


Prof. Humberto Correa da Silva Filho


Prof(a). Maila de Castro Lourenço das Neves


Prof. Rodrigo Nicolato

Edm - 05.12.2016
CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

Edm - 05.12.2016
Centro de Pós Graduação
Faculdade de Medicina-UFMG
Av. Prof. Alfredo Balena, 190- 5º Andar
CEP 30130-100-Funcionários -BHMG