

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA**

**ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO GENÉTICO DO RECEPTOR 2A DA
SEROTONINA (5-HT_{2A}) COM INDICADORES DE SAÚDE GERIÁTRICA**

CARLA HELENA AUGUSTIN SCHWANKE

Porto Alegre

2003

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA**

**ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO GENÉTICO DO RECEPTOR 2A DA
SEROTONINA (5-HT_{2A}) COM INDICADORES DE SAÚDE GERIÁTRICA**

Tese submetida ao corpo docente do Programa de Pós-graduação em Gerontologia Biomédica da PUCRS, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de doutora em Gerontologia Biomédica.

CARLA HELENA AUGUSTIN SCHWANKE

Orientadora: Profa. Dra. Ivana Beatrice Mânica Da Cruz

Porto Alegre

2003

**À Oma (*in memorian*),
com muito amor
e saudade.**

AGRADECIMENTOS

Quando chegamos ao fim de uma longa jornada, quando alcançamos um objetivo há tanto tempo traçado, ficamos repletos de felicidade. Contudo, temos uma certeza: a de que não andamos sozinhos. Assim, não poderia deixar de agradecer a todos que me auxiliaram a receber meu título de doutora (espero que não tenha esquecido ninguém).

A Deus, por TUDO.

Ao Beto, meu grande amor, por todo incentivo, compreensão e, principalmente, companheirismo nos bons e maus momentos da minha vida. Tu és a minha fonte de inspiração, meu porto seguro, um guerreiro.

À Priscila, filha querida e amiga, sempre pronta para ajudar, escutar e fazer massagem nas costas doloridas de tanta digitação.

Aos meus pais, pelas lições de amor incondicional.

À orientadora Ivana Da Cruz, por saber, como ninguém, o verdadeiro sentido e valor da palavra mestre: aquele que ensina com amor. Estes cinco anos de trabalho, convívio e, principalmente, amizade têm sido maravilhosos!

À professora Rosane Scheibe, por depositar tanta confiança em mim e por todo incentivo para realizar o doutorado.

Ao professor Moriguchi, meu padrinho da residência médica, orientador do mestrado e motivador para eu ter cursado Gerontologia Biomédica (curso tão sonhado por ele), 2003 é um ano especial, porque o Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS completa 30 anos de atividades.

A todos professores do programa de Pós-graduação em Gerontologia Biomédica, pelos ensinamentos.

Aos colegas, por compartilharem tantas angústias e alegrias (nas aulas e fora delas).

Aos colegas e amigos do Programa GENESIS de Pesquisa do Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS, coordenado pela Dra. Ivana Da Cruz, pela dedicação ao mesmo. Tantos auxiliaram nesta pesquisa, mas não poderia deixar de agradecer à Maristela Taufer, à Josiane Siviero, à Gislaine Flores, ao Alexandre Da Cruz, à Graziela de Oliveira, à Margô Canto e à Maria Gabriela Gottlieb, à Adriana R. dos Santos, à Carin Gewehr, ao Ricardo Ehlers, ao Leni Leite e a todos os bolsistas.

Um agradecimento especial ao bolsista de iniciação científica (e quase biólogo) Leonardo Bittencourt, que realizou a genotipagem da 5-HT2A.

Às agências de fomento CAPES, CNPq e FAPERGS, pela bolsa de doutorado e financiamento do Projeto Gravataí.

À Prefeitura Municipal de Gravataí, na pessoa do querido prefeito e amigo, Daniel Bordignon, por todo apoio. Aos secretários municipais da Saúde, Educação e

Cidadania e Assistência Social.

À Ingrid, pessoa chave e incansável na execução do Projeto Gravataí.

Às colegas e amigas do Núcleo de Pesquisas em Alimentos Funcionais (NAF) da Faculdade de Biociências e Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS, Jurema Nascimento, Denise Carvalho e Neide Bruscato.

Ao amigo Ney Leal, futuro anestesista, que foi o primeiro bolsista de iniciação científica a me acompanhar nas incursões pela biologia molecular, por muito ter me ensinado e por, mesmo de longe, sempre me incentivar.

À querida secretária Vera Lúcia Nascimento, sempre brincalhona e disposta a atender os alunos. Não posso deixar de também agradecer à Nair Mônica, Samanta e Ângela demais secretárias do Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS, pelos auxílios, pelas conversas no balcão e pelas cuias de chimarrão compartilhadas ao longo dos três anos do curso.

Finalmente, aos idosos voluntários do Projeto Gravataí que, além de sujeitos da pesquisa, são uma lição de envelhecimento socialmente ativo.

Que a vida seja longa e feliz!

“Felizes os jovens que compreendem as minhas dores e desalentos. Eles envelhecerão com dignidade e sem surpresas.

Felizes os jovens que ouvem pacientemente as minhas queixas. Eles também serão ouvidos um dia.

Felizes os que me amparam, os que cuidam de meus passos vacilantes, os que me amam sem pedir nada em troca. Eles também serão amados.

Felizes os que respeitam as minhas mãos enrugadas e os meus pés deformados.

Felizes os que falam comigo apesar dos meus ouvidos já não entenderem bem suas palavras.

Felizes os que compreendem que meus olhos cansados já não enxergam o caminho e me conduzem para que eu possa trilhá-lo até o fim.

Felizes os que fingem entender minhas idéias embaralhadas, minhas fugas de memória, minhas atitudes incoerentes. Seus cérebros serão sempre iluminados, pois eles me compreendem com a luz do coração.

Felizes os que, pacientemente, me ajudam a lembrar coisas de antigamente, os que sopram a névoa do meu cérebro e me trazem de volta os bons momentos que eu vivi.

Felizes os que dizem que admiram e respeitam o meu passado, os que sentem orgulho das coisas que fiz e que me transmitem a sensação de que, apesar de tão distantes, minhas realizações não foram esquecidas.

Felizes os que me fazem pensar que ainda sou útil, que ainda presto para alguma coisa.

Felizes os que me ajudam a viver os últimos dias de minha vida.

Porque o único compromisso do ser humano com a vida é a busca da felicidade.”

(do livro *Pílulas para prolongar a juventude*, de Fernando Lucchese, 2001)

RESUMO

Introdução: a literatura descreve vários polimorfismos genéticos associados a doenças e disfunções que freqüentemente acometem indivíduos idosos, podendo levar à morbi-mortalidade ou à diminuição da qualidade de vida. Este é o caso do polimorfismo T102C do gene do receptor 2A da serotonina (5-HT_{2A}). Assim, o objetivo deste estudo foi descrever as freqüências alélicas e genotípicas e analisar a associação deste polimorfismo com indicadores de saúde geriátrica.

Material e métodos: o estudo realizado foi do tipo transversal, observacional, descritivo, analítico e de base populacional. Foram avaliados, através de entrevista estruturada, exame físico, exames bioquímicos e moleculares, 248 indivíduos idosos que freqüentavam grupos de terceira idade cadastrados na Secretaria de Cidadania e Assistência Social do município de Gravataí-RS, em 1999. O genótipo da 5-HT_{2A} foi determinado através da técnica PCR-RFLP com a enzima de restrição *Hpa*II, pelo método modificado a partir da técnica descrita por Warren et al. (1993), a partir do qual pode-se identificar os alelos T e C e os genótipos TT, CT e CC.

Resultados: a idade média da amostra foi de 68,05±6,35 anos (mínima 60 e máxima 100 anos), sendo 16,9% do gênero masculino e 83,1% do feminino. As freqüências dos genótipos TT, CT e CC foram, respectivamente, 22,98%, 55,24% e 21,78%; a freqüência do alelo T foi 0,506 e do alelo C foi 0,494, estando em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Foi observada associação entre indicadores de saúde geriátrica e o polimorfismo 5-HT_{2A}. No caso, foi observada associação do genótipo CC com *diabetes mellitus* (CC= 31,5%/TC+TT= 17,5%, $p=0,04$) e entre o genótipo TT e incontinência urinária (TT= 29,4%/CT+CC= 16,5%, $p=0,05$). Adicionalmente, foi observado efeito protetor do genótipo TT em relação à obesidade (TT= 28,1%/TC+TT= 43,5%, $p=0,05$). Os demais indicadores investigados não mostraram diferenças significativas.

Conclusão: segundo revisão da literatura, este é o primeiro estudo brasileiro que descreve as freqüências alélicas e genotípicas do polimorfismo 5-HT_{2A}. Os resultados corroboram a idéia de que existam polimorfismos candidatos a “genes da fragilidade”, por apresentarem associação com diversas doenças e disfunções

geriátricas. Entretanto, parece que também existem genes que podem apresentar polimorfismos genéticos associados a mais de um tipo de doença, como é o caso do gene pleiotrópico do 5-HT2A, que apresenta um polimorfismo (T102C) com comportamento antagônico, ou seja, um dado genótipo associado a uma dada doença ou disfunção e outro genótipo associado a outras doenças e disfunções. Estudos complementares investigando o papel deste tipo de polimorfismo genético no envelhecimento são necessários.

ABSTRACT

Introduction: literature describes several genetic polymorphisms associated to diseases and dysfunctions that often affect the elderly and may lead to morbidity or decrease in life quality. This is the case of the T102C polymorphism of serotonin receptor 2A gene (5-HT2A). Thus, the objective of this study was to describe allelic and genotypical frequencies and analyze the association of this polymorphism with indicators of geriatric health.

Material and methods: the study carried out was of a cross-sectional, observational, analytical, population-based type. 248 elderly individuals that attended thjrd-age groups enrolled at the Citizenship and Welfare Secretariat in Gravatai-RS, in 1999, were evaluated by means of structured interview, physical examination, and biochemical and molecular tests The genotype of 5-HT2A was determined by the PCR-RFLP technique with restriction enzyme *Hpa*II, using the method modified from a technique described by Warren et al. (1993), by which T and C alleles and TT, CT and CC genotypes can be identified.

Results: the mean age of the sample was 68.05 ± 6.35 years (minimum 60 and maximum 100 years), 16.9% being males and 83.1% females. The frequencies of TT, CT and CC genotypes were 22.98%, 55.24% and 21.78%, respectively; the frequency of the T allele was 0.506 and of the C allele was 0.494, at Hardy-Weinberg equilibrium. An association between geriatric health indicators and 5-HT2A polymorphism was observed. In this case, an association was observed between the CC genotype and diabetes mellitus (CC= 31.5%/TC+TT= 17.5%, $p=0.04$) and between the TT genotype and urinary incontinence (TT= 29.4%/CT+CC= 16.5%, $p=0.05$). Additionally, a protective effect of the TT genotype was observed in relation to obesity (TT= 28.1%/TC+TT= 43.5%, $p=0.05$). The other indicators under investigation showed no significant differences.

Conclusion: according to a literature review, this is the first Brazilian study describing allelic and genotypical frequencies of 5-HT2A polymorphism. The results support the idea that there are polymorphisms candidate to "fragility genes" for presenting an association with a number of geriatric dysfunctions and diseases.

However, it would also seem there are genes that can present genetic polymorphisms associated to more than one type of disease, as is the case of the pleiotropic gene of 5-HT_{2A}, which has a polymorphism (T102C) with antagonistic behavior, that is, a specific genotype associated to a specific disease or dysfunction, and another genotype associated to other diseases and dysfunctions. Additional studies investigating the role of this type of genetic polymorphism in senescence are needed.

SUMÁRIO

RESUMO.....	7
ABSTRACT.....	9
LISTA DE ABREVIATURAS.....	14
LISTA DE FIGURAS.....	15
LISTA DE TABELAS.....	17
1 INTRODUÇÃO	19
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
2.1 O PROCESSO DE ENVELHECIMENTO.....	23
2.1.1 Conceitos e teorias	23
2.1.2 Fatores desencadeantes e moduladores do envelhecimento	26
2.2 O ESTUDO DO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO.....	28
2.3 O INDIVÍDUO IDOSO.....	29
2.4 INDICADORES DE SAÚDE DO IDOSO.....	31
2.4.1 Avaliação multidimensional da saúde do idoso	34
2.5 A INFLUÊNCIA DA INTERAÇÃO GENÉTICO-AMBIENTAL NAS DOENÇAS CRÔNICO-DEGENERATIVAS.....	36
2.6 POLIMORFISMO GENÉTICO DO RECEPTOR 2A DA SEROTONINA (5- HT2A).....	39
2.6.1 A serotonina	39

2.6.2	A fisiologia da serotonina	43
2.6.3	O polimorfismo T102C do gene 5-HT2A.....	44
3	TESE DO ESTUDO	53
4	OBJETIVOS.....	54
4.1	OBJETIVO GERAL	54
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	54
5	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	55
5.1	DELINEAMENTO	55
5.2	POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	55
5.3	VARIÁVEIS ANALISADAS.....	56
5.3.1	Instrumentos	56
5.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	66
5.5	ASPECTOS ÉTICOS	68
5.6	ESTRUTURA E REDAÇÃO DA TESE	68
6	RESULTADOS	69
6.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	69
6.2	FREQÜÊNCIAS DO POLIMORFISMO T102C DO GENE 5-HT2A NA POPULAÇÃO EM GERAL	72
6.3	POLIMORFISMO T102C DO GENE 5-HT2A E INDICADORES DE SAÚDE.....	73
7	DISCUSSÃO.....	77
7.1	FREQÜÊNCIAS GENÉTICAS DO POLIMORFISMO 5-HT2A NA AMOSTRA	79
7.2	ASSOCIAÇÕES DO POLIMORFISMO T102C DO GENE 5-HT2A COM DOENÇAS E DISFUNÇÕES.....	82
7.2.1	Associações entre o polimorfismo T102C do gene 5-HT2A e incontinência urinária	83

7.2.2	Associações entre o polimorfismo T102C do gene 5-HT2A obesidade e <i>diabetes mellitus</i>	87
8	CONSIDERAÇÕES GERAIS	97
9	CONCLUSÕES	99
	REFERÊNCIAS	101
	APÊNDICES	117
	ANEXOS	128

LISTA DE ABREVIATURAS

- 5-HT:** 5-hidroxitriptamina ou serotonina
- 5-HT2A:** receptor 2A da serotonina
- % gordura:** porcentagem de gordura
- AVE:** acidente vascular encefálico
- C/Q:** relação cintura/quadril
- CT:** colesterol total
- DAC:** doença arterial coronariana
- DCV:** doença cardiovascular
- DM:** *diabetes mellitus*
- DNA:** *desoxiribonucleic acid*
- HDL-colesterol:** *high density lipoprotein* (lipoproteína de alta densidade)
- IAM:** infarto agudo do miocárdio
- IDC:** indicativo de declínio cognitivo
- IGG-PUCRS:** Instituto de Geriatria e Gerontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
- IMC:** índice de massa corporal
- LDL-colesterol:** *low density lipoprotein* (lipoproteína de baixa densidade)
- MAO:** monoamino oxidase
- mRNA:** ácido ribonucléico mensageiro
- PB:** pares de base
- PCR:** *polimerase chain reaction*
- RFLP:** restriction fragment length polymorphism
- TG:** triglicerídios

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fatores determinantes do processo de envelhecimento e conseqüente diminuição da capacidade de manutenção do equilíbrio homeostático (adaptada a partir de Papaléo Netto, 2002).....	28
Figura 2 - Polimorfismos genéticos e as rotas metabólicas associadas que estão sendo estudados no Laboratório de Bioquímica e Genética Molecular do IGG-PUCRS. ¹¹	39
Figura 3 - Subtipos de receptores da serotonina, localização e função. ^{10,40}	44
Figura 4 - Polimorfismo T102C do gene do receptor 2A da serotonina.....	45
Figura 5 - Associação do polimorfismo T102C do receptor 2A da serotonina (5-HT2A) com doenças, disfunções ou padrões de comportamento.	46
Figura 6 - Complexidade das causas de infarto agudo do miocárdio (adaptado a partir de Marian, 1998).	49
Figura 7 - Fórmula de Friedewald et al. para a determinação do LDL-colesterol.	61
Figura 8 - Valores de referência de colesterol total (CT), LDL-c, HDL-c e Triglicérides (TG) para adultos (>20 anos). ⁹⁴ Fonte: III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia e Diretriz de Prevenção da aterosclerose.	61

Figura 9 - Visualização do produto de digestão para diagnóstico molecular do gene 5-HT2A em gel de agarose a 2% e brometo de etídio sob luz ultravioleta.	66
Figura 10 - Freqüências genotípicas observadas e esperadas do gene 5-HT2A em uma amostra de idosos gaúchos. F.obs.=freqüências observadas, F.esp.= freqüências esperadas.	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais da amostra de idosos que freqüentam grupos de terceira idade no município de Gravataí - RS.....	70
Tabela 2 - Localidade de nascimento (naturalidade) dos idosos participantes do Projeto Gravataí - RS.	71
Tabela 3 - Etnia auto-relatada pelos idosos participantes do Projeto Gravataí - RS.....	72
Tabela 4 - Associação entre variáveis fisiológicas, antropométricas e bioquímicas de idosos do Projeto Gravataí - RS e os diferentes genótipos da 5-HT2A.	74
Tabela 5 - Associação entre os indicadores de saúde de idosos do Projeto Gravataí - RS e os diferentes genótipos do gene 5-HT2A.....	75
Tabela 6 - Efeito de dose do alelo T com os indicadores de saúde previamente associados na análise genotípica de idosos do Projeto Gravataí - RS. ..	76
Tabela 7 - Efeito de dose do alelo C com os indicadores de saúde previamente associados na análise genotípica de idosos do Projeto Gravataí - RS. ..	76
Tabela 8 - Freqüências alélicas do polimorfismo T102C do gene 5-HT2A em controles saudáveis de diferentes origens étnicas (adaptada a partir de Bondy et al., 2000). ⁶⁵	81

Tabela 9 - Frequências genotípicas do polimorfismo T102C do gene 5-HT2A em controles saudáveis de diferentes origens étnicas.	82
--	----

1 INTRODUÇÃO

A demografia do século XX foi caracterizada por um franco processo de envelhecimento populacional, sendo o segmento dos idosos um dos que mais rapidamente cresceu e segue crescendo, em todo mundo, como resultado do aumento na expectativa de vida. No Brasil, o fenômeno do envelhecimento populacional está seguindo as mesmas tendências mundiais, observando-se que a população brasileira vem envelhecendo de forma rápida desde o início da década de 60.

Essa realidade é deveras preocupante, uma vez que, atrelado ao envelhecimento populacional, observa-se o aumento da prevalência de doenças crônico-degenerativas, como as doenças cardiovasculares (DCV), o câncer, a osteoporose e as doenças neurodegenerativas.¹ Porém, o aumento do número de idosos em uma população não é suficiente para ela ser considerada envelhecida, pois leva em consideração somente o número absoluto destes. Uma população envelhece quando ocorre aumento na proporção de idosos em relação aos jovens. A proporção de jovens diminui como consequência da queda nas taxas de

fecundidade e quando ocorre diminuição da mortalidade infantil. E esta realidade pôde ser constatada no Brasil a partir da década de 40.²

Projeções para o ano 2020 apontam um incremento na população de idosos na ordem de 255% e que a expectativa de vida ao nascer será de 75,5 anos.³ Deste modo, em 2025, o Brasil terá a sexta maior população de idosos do mundo em termos absolutos (cerca de 32 milhões de idosos) e 13,8% de sua população será composta por idosos.²

Entretanto, devido às diferenças étnicas, culturais e socioeconômicas, a evolução demográfica do Brasil é desigual e dependente da região, estado e município avaliados. No Rio Grande do Sul, em 1991, a expectativa de vida ao nascer era de 70,84 anos, a taxa de fecundidade era de 2,08 filhos/mulher e a proporção de idosos na população era de 6,5%. Dados mais divergentes em outras regiões em relação ao Rio Grande do Sul, no mesmo período, apontavam para uma expectativa de vida de 61,89 anos em Alagoas, uma taxa de fecundidade de 4,27 filhos/mulher no Acre e uma proporção de idosos na população de 2,4% em Rondônia.⁴

Não apenas as doenças crônico-degenerativas são comuns entre os indivíduos idosos, como, freqüentemente, elas sobrepõem-se, sendo a presença de multipatologias ou plurimorbidades uma característica importante nos idosos, comprometendo a sua qualidade de vida.⁵ Esta situação é agravada em países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil. Neste contexto, como a sociedade brasileira apresenta várias limitações no campo sociocultural-econômico, o impacto do aumento do número de indivíduos portadores destas doenças pode ser avassalador.

O controle epidemiológico da maioria das doenças crônico-degenerativas é somente possível através da prevenção de fatores de risco associados e do diagnóstico precoce, uma vez que tais fatores podem ser manejados, evitando, assim, a instalação e a progressão da doença. Esta prática vem sendo cada vez mais incorporada à rotina médica através da Medicina Preventiva.⁶ Contudo, à medida que o tempo de vida avança, o potencial benéfico de muitas intervenções preventivo-terapêuticas diminui.⁷ Neste sentido, quanto mais precocemente se incidir sobre os fatores de risco, menor é a probabilidade de uma doença se manifestar ou evoluir.

Adicionalmente, os esforços da prevenção devem ser voltados para o aumento do tempo de vida saudável, e não apenas ao prolongamento da vida com uma saúde precária (qualidade e não quantidade de vida). Esta concepção é ainda mais forte na geriatria, isso porque a prevenção das disfunções e declínios que também podem afetar a vida do idoso são tão ou mais importante que apenas a prevenção de doenças.⁷

Muitos fatores de risco genéticos e ambientais e as interações entre eles estão envolvidas na etiologia das doenças crônico-degenerativas. Isso porque existem diversos genes que possuem polimorfismos genéticos associados ao aumento da suscetibilidade a tais doenças que já foram identificados. Este é o caso do gene da Apolipoproteína E (APOE)⁸ e, mais recentemente, do gene do receptor 2A da serotonina (5-HT2A).^{9,10}

Pesquisas voltadas à identificação de associações entre polimorfismos genéticos e doenças têm como objetivo futuro a identificação precoce de subgrupos populacionais com maior predisposição, com a perspectiva de desenvolvimento de

ações preventivas, orientações e estratégias para minimizar os riscos da doença se manifestar (Medicina sob medida).¹¹

Entretanto, ainda, existem dificuldades metodológicas para a determinação do quanto uma dada associação genética está relacionada com a suscetibilidade a uma doença multifatorial. Isso porque, podem existir fatores intervenientes que alteram tal associação conforme a população e a etnia.

Neste sentido, estudos adicionais, teoricamente subsidiados pela gerontologia biomédica, que não busquem apenas investigar associações gene-doenças previamente descritas em outras populações, mas a possível associação destes genes candidatos com outras variáveis indicadoras da saúde, são de grande relevância para o entendimento do processo do envelhecimento humano e para sua aplicação na geriatria.

É dentro deste panorama teórico que o presente estudo insere-se.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 O PROCESSO DE ENVELHECIMENTO

2.1.1 Conceitos e teorias

Envelhecimento e senescência (senectude) são termos técnicos, cujas definições precisas variam de autor para autor, não existindo um consenso.¹² Contudo, a maioria aceita que o envelhecimento é um processo complexo, multifatorial e individual, envolvendo modificações do nível molecular em nível morfofisiológico, que ocorrem em cascata, principalmente após o período pós-reprodutivo.

Segundo uma revisão realizada por Troen sobre a biologia do envelhecimento, estas modificações são caracterizadas por:¹³

- mudança na composição bioquímica dos tecidos;
- diminuição progressiva na capacidade fisiológica (em geral, o declínio linear na capacidade de reserva dos órgãos inicia aos 30 anos).¹⁴
- redução na capacidade de adaptação aos estímulos;

- aumento na suscetibilidade e vulnerabilidade às doenças;
- aumento da mortalidade.

Segundo Kirkland,¹⁵ o envelhecimento é um processo progressivo, universal e intrínseco, e suas alterações ocorrem em diferentes taxas entre os vários órgãos de um indivíduo (envelhecimento segmentar). Finch considera o envelhecimento humano como sendo intermediário, pois as modificações ocorrem de modo lento e não uniforme nos sistemas corporais.¹⁶

Nos seres humanos, o envelhecimento está muito ligado ao aparecimento de disfunções e doenças. Entretanto, tal associação não é obrigatória. Por tal motivo, Troen¹³ classifica o envelhecimento como normal e usual. O envelhecimento normal seria aquele em que somente as próprias modificações associadas ao envelhecimento estariam presentes. Já no envelhecimento usual, além das modificações associadas ao envelhecimento, ocorreriam doenças e disfunções. Este autor, chama a primeira de normal, porque é a esperada, ainda que seja um tipo de envelhecimento pouco freqüente nas populações humanas. Pelo mesmo motivo, chama o envelhecimento associado a doenças, de usual, uma vez que esta é a situação mais freqüente nos dias de hoje.

Hayflick¹⁷ salienta que as alterações do envelhecimento podem ser distinguidas de doença, ou alteração patológica, por pelo menos quatro razões importantes: a) alterações relacionadas à idade ocorrem em todos os indivíduos, b) virtualmente ultrapassam a barreira de todas espécies, c) nenhuma doença afeta todos os membros de uma espécie somente depois da idade reprodutiva, d) o envelhecimento ocorre em todos animais protegidos pelo homem, mesmo naquelas espécies que provavelmente não o experimentariam. Contudo, esta diferenciação pode ser uma

tarefa difícil. Portanto, apesar do envelhecimento normal estar associado com um risco aumentado de desenvolvimento de doenças, ele, *per se*, não é considerado doença.¹⁸

Entretanto, independente do envelhecimento ser usual ou normal, é necessário saber como e por que o envelhecimento ocorre. Quais as possíveis causas associadas a este processo? Quais os mecanismos desencadeadores? Para tentar responder essas perguntas, várias teorias do envelhecimento têm sido formuladas. Troen¹³ agrupa as mesmas em: teorias estocásticas e teorias da genética do desenvolvimento.

O cerne das **teorias estocásticas** é a idéia que tal processo advém de modificações que ocorrem ao acaso. Ou seja, não existiria um mecanismo pré-determinado. Esta visão do envelhecimento baseia-se no fato de que a força seletiva diminui ou tende a zero após o período reprodutivo. Assim, genes que potencialmente aumentariam a vida de um indivíduo não poderiam ser passados para a próxima geração, visto que a sua expressão ocorreria após o período reprodutivo. Assim, um dado organismo apresentaria uma determinada capacidade fisiológica que o permitiria reproduzir e cuidar da prole, e, após este período, a ação de fatores estocásticos levaria ao desgaste orgânico e à perda da homeostasia. Tais perdas levariam ao aparecimento das modificações biológicas que caracterizam o envelhecimento e a morte. Entre as teorias estocásticas mais conhecidas, destacam-se: **a teoria da mutação somática e reparo de DNA, do erro catastrófico, da modificação protéica e do estresse oxidativo.**¹³

As **teorias da genética do desenvolvimento** postulam que o envelhecimento possuiria uma programação genética espécie-específica, podendo ser modulado

(acelerado/desacelerado) por fatores ambientais. O principal argumento para explicar como teria evoluído a programação genética do envelhecimento baseia-se na idéia de que o mesmo conjunto de genes que poderiam se expressar em fases precoces da vida (principalmente no desenvolvimento inicial, como a embriogênese) de modo benéfico, poderiam ter efeitos negativos no período pós-reprodutivo, determinando o envelhecimento. Portanto, estas teorias partem do pressuposto que o envelhecimento seria um subproduto de outro momento do desenvolvimento (como a reprodução?) e que seria um processo ecologicamente importante para a sobrevivência das espécies. Entre as teorias genéticas mais conhecidas, destacam-se: **o antagonismo pleiotrópico, genes da longevidade, síndromes do envelhecimento acelerado, teoria neuroendócrina, teoria imunológica, senescência celular e morte celular.**¹³

O presente estudo baseia-se no referencial que subsidia as teorias da genética do desenvolvimento, que considera o envelhecimento como um fenômeno intrinsecamente determinado e modulado por fatores extrínsecos.

2.1.2 Fatores desencadeantes e moduladores do envelhecimento

O envelhecimento é influenciado por causas multifatoriais, incluindo a ação gênica. Existem genes cuja ação aumenta a capacidade fisiológica ou reserva orgânica e, assim, indiretamente, podem aumentar o potencial de longevidade. Cabe ressaltar que mesmo havendo genes "que carreguem uma longevidade potencial", este fenótipo é altamente influenciado pelo ambiente.¹⁷

Nos seres humanos, esta condição parece ser muito verdadeira. Diversos estudos longitudinais mostraram a influência de fatores ambientais associados à morbi-mortalidade de indivíduos em faixas etárias entre 50 e 60 anos, destacando-

se: o tabagismo, consumo de álcool, hábito alimentar e atividade física. Entretanto, paradoxalmente, investigações em idosos centenários não encontraram associação entre estes fatores e longevidade extrema. Por outro lado, estudos sobre a influência de possíveis fatores que poderiam alongar o tempo de vida, como a ingestão de drogas farmacológicas, não encontraram resultados consistentes. Ou seja, nenhuma droga testada, até o presente momento, influenciou positivamente o tempo de vida (longevidade).¹⁹

Estes três contextos de evidências, associação entre fatores de risco e mortalidade precoce, não associação entre fatores de risco e longevidade extrema e não associação entre tratamentos farmacológicos e aumento da longevidade, expõem tanto o nível de complexidade do processo quanto a interação gene-ambiente.

A Figura 1 resume os fatores determinantes do processo de envelhecimento.

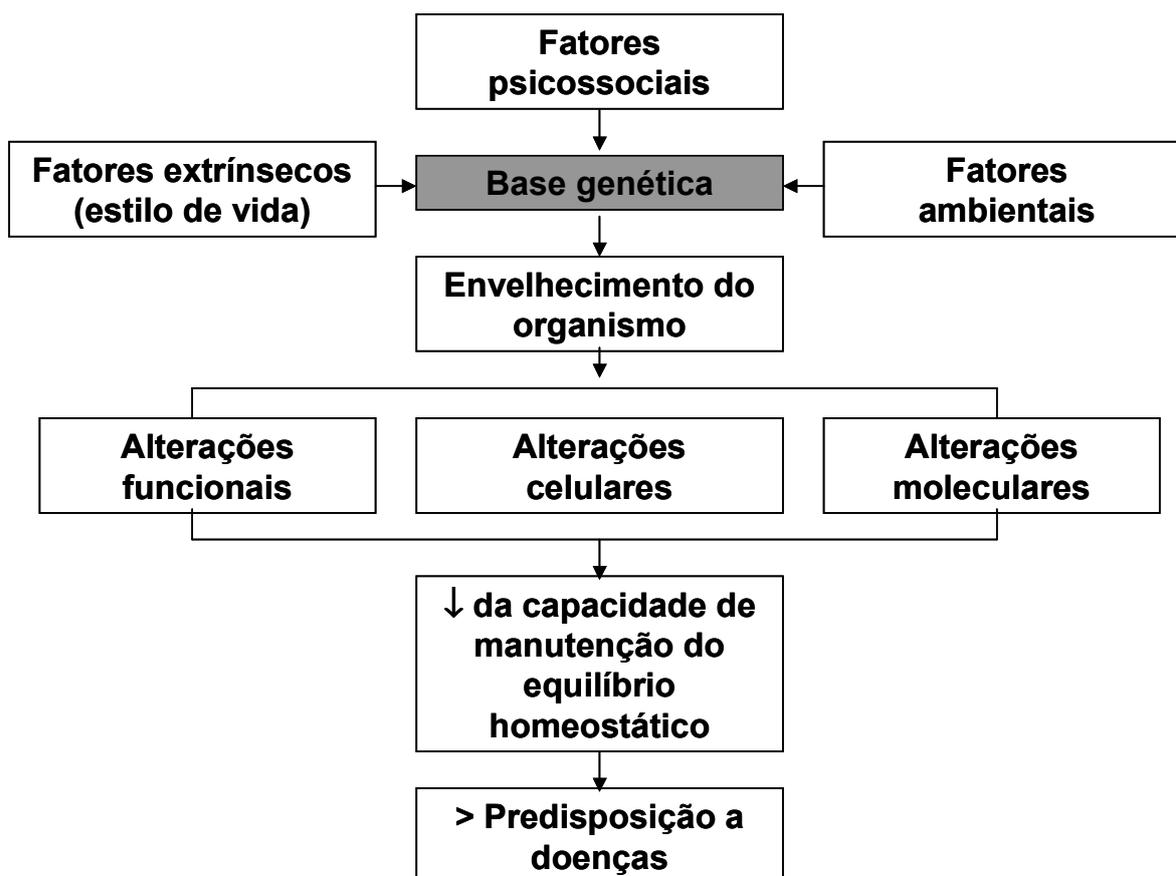


Figura 1 - Fatores determinantes do processo de envelhecimento e conseqüente diminuição da capacidade de manutenção do equilíbrio homeostático (adaptada a partir de Papaléo Netto, 2002).²⁰

2.2 O ESTUDO DO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO

Existem três ramificações da ciência do envelhecimento que, em conjunto, atuam sobre os múltiplos aspectos do fenômeno do envelhecimento e suas conseqüências. São elas: a **gerontologia social** (compreende o estudo dos aspectos antropológicos, psicológicos, legais, sociais, ambientais, econômicos, éticos e políticos), a **geriatria** (ramo da medicina que se ocupa das doenças dos idosos; aborda aspectos curativos e preventivos da atenção à saúde) e a **gerontologia**

biomédica (estudo do fenômeno do envelhecimento do ponto de vista molecular e celular – biogerontologia, estudos populacionais e prevenção de doenças associadas ao envelhecimento).²⁰ Os estudos realizados pela gerontologia social e biomédica subsidiam a própria prática da Geriatria.

2.3 O INDIVÍDUO IDOSO

Segundo o *Viena International Plan of Action on Ageing*, endossado pela I Assembléia Mundial da Organização das Nações Unidas sobre envelhecimento da população, resolução 39/125 (ONU, 1982), indivíduos com 60 anos ou mais são considerados idosos, principalmente em países em desenvolvimento como é o caso do Brasil, ainda que entre 60 a 65 anos de idade os indivíduos possam ser economicamente ativos (principalmente em países desenvolvidos).²¹

Mas quem é e como pode-se caracterizar o indivíduo idoso? Geralmente, o principal marcador utilizado para caracterizar a velhice é a idade. Entretanto, quando se fala em idade, é importante salientar que se fala em vários tipos de idade, ou seja, a idade cronológica, biológica, funcional, psicológica, social, entre outras.²⁰

Apesar da **idade cronológica** auxiliar nas questões relacionadas com a previdência social, aposentadoria e mesmo nas pesquisas científicas, ela necessariamente não reflete a **idade biológica** do indivíduo. Na realidade, existe uma grande dificuldade em definir a idade biológica. Esta dificuldade ocorre pela inexistência de marcadores biofisiológicos eficazes e confiáveis do processo de envelhecimento, bem como pela questão temporal relacionada com o início do processo de envelhecimento. Este ocorreria logo após a concepção? No final da

terceira década de vida? No período considerado pós-reprodutivo (após 45 anos de idade)? Próximo do final da existência dos indivíduos?²⁰

Já a **idade funcional** pode ser definida como o grau de conservação do nível da capacidade adaptativa em comparação com a idade cronológica, possuindo estreita relação com a idade biológica. Devido às precárias condições de vida nos países em desenvolvimento, o envelhecimento funcional pode preceder o cronológico.²⁰

A **idade psicológica** do indivíduo relaciona a idade cronológica com capacidades, como percepção, aprendizagem e memória. Estas capacidades prenunciam o potencial de funcionamento futuro do indivíduo. A idade psicológica também tem sido relacionada com o senso subjetivo de idade, ou seja, como cada pessoa avalia seu envelhecimento em relação aos indivíduos da mesma idade.²⁰

A **idade social** também é importante para a caracterização do envelhecimento humano. Isso porque ela inclui a capacidade de adequação de um indivíduo ao desempenho de papéis e comportamentos esperados para as pessoas de sua idade num dado momento da história de cada sociedade.²⁰

Baseado nestas considerações, o idoso pode ser caracterizado, como (1) uma entidade biológica que apresenta modificações orgânicas, funcionais e psicológicas que lhe são peculiares; (2) um indivíduo que estabelece relações características com o seu entorno social, dependentes das modificações associadas ao processo de envelhecimento *per se*.

Se esta concepção sobre o indivíduo idoso é aceita, questões envolvendo desde estudos científicos até o manejo clínico, psicológico e social devem ser consideradas de modo diferenciado nesta faixa etária da população.

2.4 INDICADORES DE SAÚDE DO IDOSO

Os indicadores de saúde referem-se ao estado de saúde global de um indivíduo ou de uma população. Para que se possa intervir em um indivíduo ou em uma comunidade, inicialmente, faz-se necessário o conhecimento dos indicadores de saúde que são usados tanto no intuito de mudar uma situação existente julgada insatisfatória quanto com o objetivo de guiar os próximos passos.²²

Segundo Engel,²² o nível de saúde de uma nação pode ser avaliado com a utilização de apenas três indicadores: mortalidade infantil, mortalidade materna e expectativa de vida. Entretanto, quando são considerados níveis estruturais menores, como estados, regiões, ou subgrupos populacionais, existe a necessidade de ampliar o espectro destes indicadores.

Assim, os principais indicadores de saúde utilizados, para a população em geral, são citados a seguir:²²

A) mortalidade, refere-se ao registro de óbitos que é obrigatório, expressando a relação entre o número de mortos e o de habitantes; o nível da mortalidade de uma população permite fazer inferências sobre as condições de saúde dos grupos que a constituem (é o indicador mais utilizado neste sentido); é avaliada pelo número e as causas de óbito, permite que se tenha uma visão geral das condições epidemiológicas e da saúde coletiva de um dado país;

B) morbidade, refere-se ao estado do que é doente; o termo é muito usado em epidemiologia e estatística para designar o conjunto de casos de uma dada afecção ou a soma de agravos à saúde que atingem um grupo de indivíduos; seu índice mostra a relação entre o número de casos de uma doença e o número total de

peças da comunidade; é avaliada através de escalas de risco para estimar a gravidade de doenças, hospitalização (duração), absenteísmo (número de dias perdidos no trabalho ou na escola) e o índice de desempenho das atividades diárias;

C) indicadores nutricionais, estimados através de avaliações dietéticas, clínicas e laboratoriais;

D) indicadores demográficos, estimados através da composição da população em termos de idade e sexo, das taxas de mortalidade, fecundidade, natalidade e estimativas da expectativa de vida;

E) indicadores sociais, estimados a partir de informações sobre renda *per capita*, distribuição da renda, taxa de analfabetismo e proporção de crianças em idade escolar fora da escola;

F) indicadores ambientais, avaliados pela cobertura e a qualidade dos serviços de saneamento básico (indicadores sanitários), como abastecimento de água, esgotos, coleta de lixo e de águas pluviais;

G) serviços de saúde, obtidos a partir de informações sobre indicadores de insumo (recursos humanos e materiais, recursos financeiros, distribuição dos recursos financeiros), indicadores de processo (para inferir a qualidade da assistência prestada à população), indicadores de resultado ou de impacto (satisfação do usuário);

H) indicadores positivos de saúde, obtidos a partir da aplicação de escalas de risco para classificar os doentes, mensuração da qualidade de vida (entre sadios e doentes).

Conhecer a situação e as circunstâncias de vida da população como um todo já é uma tarefa árdua, dadas heterogeneidades existentes, no grupo etário idoso, a estimativa da saúde, através do conhecimento destes indicadores, torna-se ainda mais complexa, pois os idosos constituem um grupo populacional especial, com estilo de vida, rendimentos, condições sociais e de saúde e necessidades bastante diversos do restante da população.²³

Por tal motivo, foram desenvolvidos diversos instrumentos abrangendo outros aspectos mais específicos da saúde da população idosa. Entre estes indicadores, podem ser destacados:^{2,23}

A) autonomia, que avalia o grau de independência do idoso para a realização das atividades de vida diária; este indicador é obtido a partir da aplicação de escalas como a de Katz²⁴ e Lawton;²⁵

B) cognitivo, que avalia capacidade de percepção e resposta consciente a estímulos ambientais e necessidades cotidianas, incluindo memória, julgamento, pensamento, planejamento, orientação no tempo e no espaço, atenção, capacidade de abstração, presença de distúrbios cognitivos como afasia (que é a perda do poder de expressão pela fala, pela escrita ou pela sinalização, ou da capacidade de compreensão da palavra escrita ou falada), apraxia (perda da compreensão do uso de objetos e coisas) e agnosia (perda da capacidade de reconhecer as características dos objetos por meio dos sentidos);²⁶ a avaliação da saúde cognitiva é importante uma vez que o desempenho físico e social depende da mesma; este indicador é obtido a partir de aplicações de questionários e escalas como o mini exame do estado mental (MMSE) de Folstein et al.;²⁷

C) psicossocial que abrange três grandes grupos: (1) emocional, que avalia a existência ou não de depressão seja esta de origem psicológica, metabólica ou social; este indicador é obtido através da aplicação de escalas, como a *Geriatric Depression Scale* (GDS) de Yesavage et al.,²⁸ (2) autopercepção de vida e da saúde, que informam como o idoso se posiciona quanto às suas condições de vida, à sua saúde, às suas relações familiares e emocionais; (3) suporte social e familiar, avalia com quem o idoso vive, se possui contato com familiares e o estresse do cuidador.

Sem o conhecimento dos indicadores gerais de saúde e os específicos do grupo idoso, pouco se pode avançar no entendimento e no manejo geriátrico individual e coletivo. Isso porque tal conhecimento é essencial para a prestação de serviços eficazes em termos de custos e para o planejamento de estratégias visando ao atendimento e à intervenção, uma vez que os problemas de saúde das pessoas idosas são freqüentemente de natureza crônica e podem requerer intervenções custosas e o uso de tecnologia complexa.⁵

2.4.1 Avaliação multidimensional da saúde do idoso

Por que a identificação dos indicadores de saúde da população idosa é importante? Apesar da grande maioria dos idosos ser acometida por pelo menos uma doença crônico-degenerativa, freqüentemente por várias doenças concomitantemente, alguns indivíduos permanecem com um bom estado geral de saúde na terceira idade.⁷ Estudos conduzidos no Brasil, por Ramos²⁹ e Veras,³⁰ revelaram que 80% dos idosos estudados apresentavam sua autonomia e independência preservadas.

Entre os idosos, muito mais do que apenas a ausência de doença, a qualidade de vida é um reflexo da manutenção da autonomia, ou seja, a capacidade de determinação e execução dos próprios desígnios. Uma vez que a ausência de doença é rara entre os idosos, mas a satisfação com a vida é muito freqüente, a capacidade funcional passa a ser um paradigma de saúde geriátrica.²

A saúde do idoso, sob este prisma, passa a ser resultante da interação multidimensional entre saúde física, saúde mental (aspectos cognitivos e emocionais), autonomia, integração social, suporte familiar e independência econômica. O comprometimento de qualquer uma destas dimensões pode afetar a capacidade funcional do idoso, como discutido anteriormente.²

No Brasil, estudos sobre avaliação multidimensional de idosos residentes na comunidade têm sido desenvolvidos.³¹ Este é o caso do Projeto EPIDOSO, realizado em São Paulo, do Estudo Bambuí, realizado em Bambuí-Minas Gerais, do Projeto Veranópolis, realizado com longevos (indivíduos com 80 anos ou mais) de Veranópolis - Rio Grande do Sul^{32,33} e do Projeto Gravataí,^{34,35,36} realizado em Gravataí - Rio Grande do Sul. Os dois últimos estudos são desenvolvidos pelo Programa GENESIS do Laboratório de Bioquímica e Genética Molecular do Instituto de Geriatria e Gerontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (IGG-PUCRS), que vem investigando aspectos genético-ambientais relacionados com o envelhecimento bem-sucedido e com as doenças crônico-degenerativas associadas ao envelhecimento desde 1998.³¹ Além destes estudos, investigações transversais têm sido realizadas. No Rio de Janeiro, um estudo populacional foi conduzido por Veras³⁰ através da utilização de um questionário multidimensional chamado *Brazil Old Age Schedule* (BOAS).

Apesar destas informações sobre o idoso serem de grande relevância, a busca por novos marcadores que diminuam a morbidade associada à idade é de grande relevância. A Recomendação 60 da Resolução 37/51 (03 de dezembro de 1982) da Assembléia Mundial do Envelhecimento (Anexo A)³⁷ sintetiza a importância destas pesquisas:

A pesquisa deve ser conduzida dentro dos aspectos humanitários e de desenvolvimento do envelhecimento no local (nível nacional, regional e global). A pesquisa deve ser particularmente encorajada nos campos biológico, mental e social. Os focos da pesquisa básica e aplicada de interesse universal para todas sociedades incluem:

- o papel dos fatores genéticos e ambientais;
- o impacto dos fatores biológicos, médicos, culturais, sociais e comportamentais no envelhecimento;
- a influência dos fatores econômicos e demográficos (incluindo migração) no planejamento social;
- o uso de práticas, experiências, conhecimento potencial cultural do envelhecimento;
- o retardo das conseqüências funcionais negativas do envelhecimento;
- serviços de saúde e assistência social para os idosos, bem como programas de estudo coordenados;
- treinamento em educação.

2.5 A INFLUÊNCIA DA INTERAÇÃO GENÉTICO-AMBIENTAL NAS DOENÇAS CRÔNICO-DEGENERATIVAS

As doenças crônico-degenerativas são a principal causa de morbidade e mortalidade entre os indivíduos idosos.¹

De um lado, encontram-se as doenças crônico-degenerativas relacionadas com mortalidade, como o câncer, as doenças cardiovasculares e o acidente vascular encefálico. Do outro lado, encontram-se as crônico-degenerativas relacionadas com morbidade, como a artrose e a doença de Alzheimer.¹⁴

Se, por um lado, os avanços científicos possibilitaram às pessoas viver mais por meio do aumento da expectativa de vida; por outro lado, fez com que elas ficassem mais predispostas às doenças crônico-degenerativas e suas complicações. Assim, emergiu uma nova situação demográfica com o aumento de indivíduos que tendem a apresentar um grande acúmulo de disfunções e morbidades. Estes indivíduos são genericamente considerados como idosos frágeis. E esta situação é denominada de “falência do sucesso”. A partir desta constatação, pesquisadores desenvolveram a **hipótese da compressão da morbidade**. Esta hipótese sugere que o padrão de doença de uma população possa ser substancialmente diminuído se o início da doença ou da fragilidade pudesse ser mobilizado para as idades mais avançadas, mais próximo da idade do óbito. Deste modo, o tempo entre o início da morbidade e a mortalidade seria encurtado.¹⁴

Dentre as doenças e disfunções mais prevalentes, destacam-se: as cardiovasculares (doenças isquêmicas do coração, acidente vascular encefálico e hipertensão), as doenças metabólicas (*Diabetes mellitus* tipo 2, dislipidemias, hipotireoidismo), as doenças ósteo-articulares (artrose, osteoporose), as neoplasias (mama, próstata), as doenças psico-afetivas (depressão, ansiedade), as demências (doença de Alzheimer).^{7,38}

Portanto, os focos principais de atenção da geriatria são a prevenção e o diagnóstico precoce das doenças crônico-degenerativas. Contudo, é importante

ressaltar que a identificação precoce das doenças crônico-degenerativas não indica necessariamente a cura das mesmas, mas leva a uma melhora do quadro, à estabilização ou à progressão mais lenta da doença, diminuindo o sofrimento do seu portador.⁵

Uma das dificuldades no campo da prevenção é o caráter multifatorial das doenças crônico-degenerativas, que são consideradas doenças complexas, fruto da interação gene-ambiente.¹¹

Através dos avanços da biologia molecular, está sendo possível o mapeamento do genoma humano. Estima-se que existam cerca de 26-31 mil genes, 3,3 milhões de pares de bases, 2,5 milhões de polimorfismos, sendo que 60 mil polimorfismos afetam proteínas de rotas específicas. Os polimorfismos que afetam proteínas de rotas específicas, interagindo com o ambiente e com outros genes/polimorfismos, podem levar à longevidade ou à suscetibilidade para o desenvolvimento de doenças crônico-degenerativas.³⁹

A figura 2 apresenta um resumo dos polimorfismos genéticos e as respectivas rotas metabólicas que estão sendo estudadas no Laboratório de Bioquímica e Genética Molecular do IGG-PUCRS.¹¹

Polimorfismo	Rota metabólica envolvida
APOE (apolipoproteína E)	Metabolismo do colesterol
ECA (enzima conversora da angiotensina)	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
CYP17 (citocromo P α -17)	Metabolismo de hormônios esteróides
SOD2 (superóxido-dismutase dependente de manganês)	Defesa antioxidante
IL- β 1 (interleucina β 1)	Imunológica
5-HT2A (receptor 2A da serotonina)	Relacionado com a modulação de funções fisiológicas via serotonina, destacando-se ação na: agregação plaquetária, contração da musculatura lisa e excitação neuronal

Figura 2 - Polimorfismos genéticos e as rotas metabólicas associadas que estão sendo estudados no Laboratório de Bioquímica e Genética Molecular do IGG-PUCRS.¹¹

2.6 POLIMORFISMO GENÉTICO DO RECEPTOR 2A DA SEROTONINA (5-HT2A)

2.6.1 A serotonina

A serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) pertence à família de moléculas químicas das monoaminas, que inclui também a epinefrina, a norepinefrina e a dopamina.⁴⁰ Esta molécula possui diversos papéis fisiológicos, destacando-se o de neurotransmissão, neuromodulação, modulação da liberação de outros neurotransmissores e hormônios (incluindo acetilcolina, adrenalina, dopamina, aminoácidos excitatórios e vasopressina), regulação da contração da musculatura lisa e regulação da função plaquetária.^{10,41}

A serotonina é sintetizada a partir do aminoácido essencial triptofano.⁴¹ A fonte do triptofano encefálico é o sangue e a fonte do triptofano circulante é a dieta, incluindo principalmente grãos, carne e laticínios.⁴²

Os principais sítios de ação da serotonina incluem:⁴¹

1) sistema nervoso central ⇒ a serotonina exerce múltiplas funções cerebrais, incluindo a regulação do sono, cognição, percepção sensorial, atividade motora, regulação da temperatura corporal, nocicepção (inibindo a dor), regulação do apetite, comportamento sexual e secreção hormonal. A serotonina é secretada pelos núcleos que se originam na rafe mediana do tronco cerebral e se projetam para muitas áreas cerebrais, especialmente as pontas dorsais da medula espinhal e para o hipotálamo.⁴³ Pode também ser liberada pela glândula pineal e pelas protuberâncias axônicas que não formam uma estrutura anatômica e nem possuem contatos sinápticos distintos, denominadas de varicosidades. A liberação através das varicosidades mostra que a serotonina atua também como uma molécula neuromoduladora e não somente como um neurotransmissor (via sinapse).

2) plaquetas ⇒ as plaquetas diferem de outros elementos figurados do sangue porque possuem mecanismos de recaptção, armazenamento e liberação de serotonina. A serotonina não é sintetizada nas plaquetas, sendo a recaptção a única maneira das plaquetas adquirirem esta molécula, uma vez que elas não têm as enzimas necessárias para a sua síntese. As plaquetas apresentam grande quantidade de serotonina armazenada em vesículas que podem liberá-la na corrente sangüínea. A principal função das plaquetas é vedar lesões nas células endoteliais. A integridade funcional do endotélio é fundamental para ativação das plaquetas. A superfície endotelial está constantemente exposta às plaquetas. Quando as plaquetas entram em contato com o endotélio lesado, elas liberam substâncias (difosfato de adenosina - ADP, trombina e tromboxane A₂) que promovem a adesão plaquetária e liberam a serotonina.

3) sistema cardiovascular ⇒ a resposta clássica dos vasos sanguíneos à serotonina é a contração. Particularmente nos vasos esplâncnicos, renais, pulmonares e cerebrais. A serotonina também induz uma variedade de respostas pelo coração, que é a feita pela estimulação ou inibição da atividade autonômica. Entretanto, a serotonina tem uma ação inotrópica e cronotrópica positiva no coração, que pode ser mediada por estimulação simultânea de nervos aferentes a partir de barorreceptores e quimiorreceptores. A resposta local dos vasos arteriais à serotonina também pode ser inibitória, como resultado da liberação do fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF), de prostaglandinas e do bloqueio da liberação de norepinefrina dos nervos simpáticos. Por outro lado, a serotonina amplifica a ação constritora local da norepinefrina, angiotensina II e histamina que reforçam a resposta homeostática da serotonina.

4) sistema gastrointestinal ⇒ as células enterocromafins da mucosa são o sítio de síntese e armazenamento da maior parte da serotonina produzida no corpo, sendo origem da serotonina que circula no organismo. Tais células são localizadas na mucosa gastrointestinal principalmente no duodeno. As células enterocromafins armazenam a serotonina e outras moléculas como o peptídeo vasodilatador, conhecido como substância P, e outras quininas. A liberação basal da serotonina entérica é aumentada pelo mecanismo de estiramento, como o causado pela alimentação e administração de salina hipertônica, e também devido à estimulação vagal eferente. Ela provavelmente também atua na estimulação da motilidade via uma rede de neurônios mioentéricos localizados entre as camadas da musculatura lisa. A serotonina liberada a partir destas células entra na corrente sanguínea através da veia porta e é metabolizada pela enzima monoamino oxidase A (MAO-A) no fígado. A serotonina que sobrevive à oxidação no fígado é rapidamente removida

pelo endotélio dos capilares pulmonares e inativada pela MAO. A serotonina é liberada pela estimulação mecânica e vagal também agindo localmente na regulação da função gastrointestinal. A motilidade da musculatura lisa gástrica e intestinal pode ser tanto aumentada quanto inibida. A resposta estimulatória ocorre na terminação nervosa da musculatura longitudinal e circular entérica, nas células pós-sinápticas dos gânglios entéricos e pelo efeito direto da serotonina nas células musculares. A liberação da serotonina entérica ocorre em resposta à acetilcolina, estimulação dos nervos noradrenérgicos, aumento da pressão intraluminal, queda do pH e indução da contração peristáltica.

5) sistema urinário ⇒ a função do trato urinário inferior é o armazenamento da urina e a eliminação periódica da mesma através da ativação da bexiga urinária, uretra e musculatura do esfíncter uretral externo. Os circuitos neuronais no cérebro e medula espinhal coordenam a atividade destes componentes.⁴⁴ O armazenamento e eliminação são dependentes de sinalizações aferentes e eferentes nos nervos parassimpáticos, simpáticos e somáticos. A micção ocorre quando o armazenamento da urina na bexiga chega a um limiar. Diversos neurotransmissores regulam o trato urinário inferior, como a acetilcolina, norepinefrina, dopamina, aminoácidos excitatórios e inibitórios, adenosina tri-fosfato (ATP), óxido nítrico, neuropeptídeos e a serotonina. A serotonina tem um grande efeito no trato urinário inferior. O controle serotoninérgico é complexo como mostram estudos experimentais realizados em gatos. Nos seres humanos, a serotonina possui múltiplos efeitos relacionados com a contração da bexiga via ação direta na musculatura lisa ou via modificação da liberação neuronal de acetilcolina.⁴⁵

2.6.2 A fisiologia da serotonina

Via de regra, a ação da serotonina é mediada por receptores desta molécula presentes nos tecidos e órgãos alvos, enquanto que a modulação da serotonina liberada é mediada por um transportador.

Após a serotonina ser liberada, o seu transportador, que se encontra localizado na membrana externa dos terminais dos axônios serotoninérgicos e na membrana externa das plaquetas, remove a serotonina de volta para os axônios e plaquetas. O transportador da serotonina é também um dos principais sítios de ação de uma variedade de drogas (como, por exemplo, a fluoxetina), as quais são utilizadas no tratamento de desordens psiquiátricas, como a depressão. Drogas ilícitas, como o *ecstasy*, também atuam no transportador da serotonina inibindo-o. Segundo estudos realizados, o efeito desta droga é similar aos sintomas da desordem bipolar, onde períodos de mania são seguidos por períodos de depressão.⁴²

Recentes avanços na bioquímica e biologia molecular revelaram que há quatro famílias estruturais e funcionais de receptores da serotonina, sendo elas: (1) 5-HT₁, (2) 5-HT₂, (3) 5-HT₄ a 7, (4) 5-HT₃. Nas primeiras três famílias, os receptores são ligados à proteína G e, na última, os receptores são ligantes dos canais dos íons Na⁺ e K⁺.⁴¹

Na figura 3, são apresentados os subtipos de receptores da serotonina, sua localização e função.⁴¹

Subtipo de receptor	Localização	Função
5-HT1A	Núcleo da rafe, hipocampo	Auto-receptor
5-HT1B	Subiculum, substância negra	Auto-receptor
5-HT1D	Vasos sanguíneos craniais	Vasoconstrição
5-HT1E	Córtex, estriado	-
5-HT1F	Cérebro e periferia	-
5-HT2A	Plaquetas Músculo liso (intestino e vasos sanguíneos) Córtex cerebral Hipocampo e núcleo caudado	Agregação plaquetária Contração Excitação neuronal -
5-HT2B	Fundo gástrico	Contração
5-HT2C	Plexo coróide	-
5-HT3	Nervos periféricos, área postrema	Excitação neuronal
5-HT4	Hipocampo, trato gastrointestinal	Excitação neuronal
5-HT5A	Hipocampo	Desconhecida
5-HT5B	-	Desconhecida
5-HT6	Estriado	Desconhecida
5-HT7	Hipotálamo, intestino	Desconhecida

Figura 3 - Subtipos de receptores da serotonina, localização e função.^{10,41}

No sistema nervoso central, a ativação do receptor 5-HT2A, que é pós-sináptico, produz a estimulação da fosfolipase C e a hidrólise dos fosfoinosítidos de membrana, com a formação dos segundos mensageiros inositol trifosfato e diacilglicerol.¹⁰ Assim, o seu efeito fisiológico é a diminuição da condução de K⁺ e a lentificação da despolarização. Quando o receptor 5-HT2A é bloqueado, a hiperpolarização é aumentada.⁴¹

Na periferia, a ativação deste receptor ocasiona a contração vascular do músculo liso, a agregação plaquetária e um aumento da permeabilidade capilar.¹⁰

2.6.3 O polimorfismo T102C do gene 5-HT2A

O gene do receptor 5-HT2A encontra-se localizado no cromossoma 13 (13q14-21), apresentando três exons com cerca de 20 kb. Este gene apresenta um

polimorfismo silencioso na posição 102 (polimorfismo T102C), cuja base molecular é uma mutação pontual, descrita por Warren et al.⁴⁶ em 1993, envolvendo duas bases nitrogenadas: timina e citosina.

O sítio da mutação pontual T102C do gene 5-HT2A encontra-se exibido na Figura 4.



Figura 4 - Polimorfismo T102C do gene do receptor 2A da serotonina.⁴⁷

Em vermelho está grifada a base nitrogenada que pode ser T (timina) ou C (citosina).

Recentemente, tem sido descrito na literatura a associação do polimorfismo genético T102C do receptor 5-HT2A e várias doenças, disfunções e comportamentos. A figura 5 sintetiza algumas associações descritas.

Doença/disfunção/comportamento/ resposta medicamentosa	Alelo/genótipo associado	Autor, ano
Esquizofrenia	C	Inayama et al., 1996 ⁴⁸ Tay et al., 1997 ⁴⁹ Williams et al., 1996 ⁵⁰ Erdmann et al., 1996 ⁵¹ Spurlock et al., 1998 ⁵²
Resposta efetiva à Clozapina (neuroléptico utilizado em pacientes esquizofrênicos)	TT	Arranz et al., 1995 ⁵³
Sintomas psicóticos na Doença de Alzheimer tardia (alucinações visuais e auditivas)	C	Holmes et al., 1998 ⁵⁴
Sintomas psicóticos na Doença de Alzheimer familiar e esporádica	C	Nacmias et al., 2001 ⁵⁵
Depressão maior	T	Zhang et al., 1997 ⁵⁶
Controle de comportamento diminuído e distúrbio de humor no passado	CC	Bjork et al., 2002 ⁵⁷
Disordem afetiva sazonal	C	Arias et al., 2001 ⁵⁸
Melhor resposta ao tratamento antidepressivo	C	Minov et al., 2001 ⁵⁹
Ideação suicida em pacientes com depressão maior	CC	Du et al., 2000 ⁶⁰
Suicídio	C	Geijer et al., 2000 ⁶¹
Alcoolismo associado com história de problemas comportamentais em homens	C	Hwu e Chen, 2000 ⁶²
Aura de enxaqueca	C	Erdal et al., 2001 ⁶³
Severidade da dor em pacientes com fibromialgia	T	Bondy et al., 1999 ⁶⁴
Infarto agudo do miocárdio não fatal em homens com 65 anos ou menos	TT	Yamada et al., 2000 ⁹
Hipertensão essencial em mulheres	C	Liolitsa et al., 2001 ⁶⁵

Figura 5 - Associação do polimorfismo T102C do receptor 2A da serotonina (5-HT_{2A}) com doenças, disfunções ou padrões de comportamento.

Contudo, outros estudos não encontraram associação entre o referido polimorfismo e doenças, disfunções e comportamentos.^{66,67,68,69,70,71,72}

Arranz et al.,⁵³ em um estudo sobre a associação entre resposta à clozapina e a variação alélica do gene 5-HT_{2A}, sugeriram que, apesar do polimorfismo T102C não envolver a variação na seqüência dos aminoácidos da proteína, uma hipótese para

explicar tal associação seria que o polimorfismo afetaria a estabilidade do mRNA (ácido ribonucléico mensageiro) ou que haveria um desequilíbrio de ligação com um outro polimorfismo localizado no mesmo gene (provavelmente na região promotora). Estas situações poderiam afetar a ligação do receptor 5-HT_{2A} com a clozapina.

Dois outros estudos foram desenvolvidos com o intuito de analisar a ligação da quetanserina (antagonista seletivo da 5-HT_{2A}) em cérebros (*post mortem*) de indivíduos com diferentes genótipos da 5-HT_{2A}. No caso, Turecki et al.⁷³ encontraram uma menor ligação associada ao alelo C. Já Kouzmenko et al.⁷⁴ não encontraram diferenças entre os genótipos.

Investigações posteriores, a partir de análises *post mortem* dos níveis de 5-HT_{2A} mRNA no córtex cerebral, mostraram que o polimorfismo T102C do gene 5-HT_{2A} está relacionado com a quantidade destes receptores na membrana celular em seres humanos. No caso, indivíduos CC apresentaram níveis de mRNA e da proteína menores que os indivíduos TT e, assim, uma menor expressão do receptor 2A. Observou-se uma diminuição de 20% na expressão do receptor 2A nos indivíduos CC em relação aos indivíduos TT. Esta diminuição foi encontrada tanto em indivíduos normais quanto em esquizofrênicos, e foi independente da idade e do gênero. Contudo, indivíduos do gênero masculino apresentaram níveis de mRNA do gene 5-HT_{2A} menores que os dos indivíduos do gênero feminino em todos genótipos.⁷⁵

2.6.3.1 Polimorfismo T102C do gene 5-HT2A e indicadores de saúde geriátrica

A) DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS

No campo da psiquiatria, a ampla distribuição serotoninérgica explica a variedade de funções nas quais participa a serotonina através de seus múltiplos receptores, incluindo sono-vigília, controle do estado de ânimo, da conduta sexual e alimentar. Também está relacionada com a etiopatogenia de múltiplos transtornos psiquiátricos, como os transtornos afetivos, esquizofrenia, transtorno do pânico, dependência do álcool, transtornos do controle de impulsos (transtorno obsessivo-compulsivo) e transtornos alimentares (anorexia nervosa).¹⁰

Estudos *post mortem* de neuroimagem revelaram que ocorre uma redução tanto nos receptores pós-sinápticos 5-HT1A e 5-HT2A⁷⁶ quanto no transportador da serotonina⁷⁷ no sistema nervoso de idosos com envelhecimento saudável. Outro estudo de neuroimagem, envolvendo a avaliação voluntários normais de 23 a 60 anos, através de tomografia de simples emissão de fótons (SPECT), mostrou que a ligação do ¹²³I-5-I-R91150 ao receptor 5-HT2A diminui com o envelhecimento (42±7% após os 40 anos), sem diferença entre os gêneros feminino e masculino.⁷⁸ Estas condições poderiam estar relacionadas com problemas geriátricos como a depressão, perda de memória e insônia, que são muito prevalentes nos idosos.⁷⁹ Entretanto, investigações adicionais avaliando se estes quadros seriam aguçados pela presença de polimorfismos genéticos, como o polimorfismo T102C do gene 5-HT2A, ainda, não foram feitas até o presente momento.

B) DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Diversas investigações têm sugerido que os fatores genéticos que aumentam o risco para doenças cardiovasculares, em especial de doença arterial coronariana (DAC), exercem sua influência na suscetibilidade para o aparecimento de aterosclerose e trombose através de componentes biologicamente ativos plasmáticos e teciduais, como lipídios, enzimas como a ECA e β -fibrinogênio. Contudo, as doenças cardiovasculares ateroscleróticas têm uma etiologia complexa, cujo fenótipo é modulado pelas interações gene-gene e gene-ambiente (Figura 6).

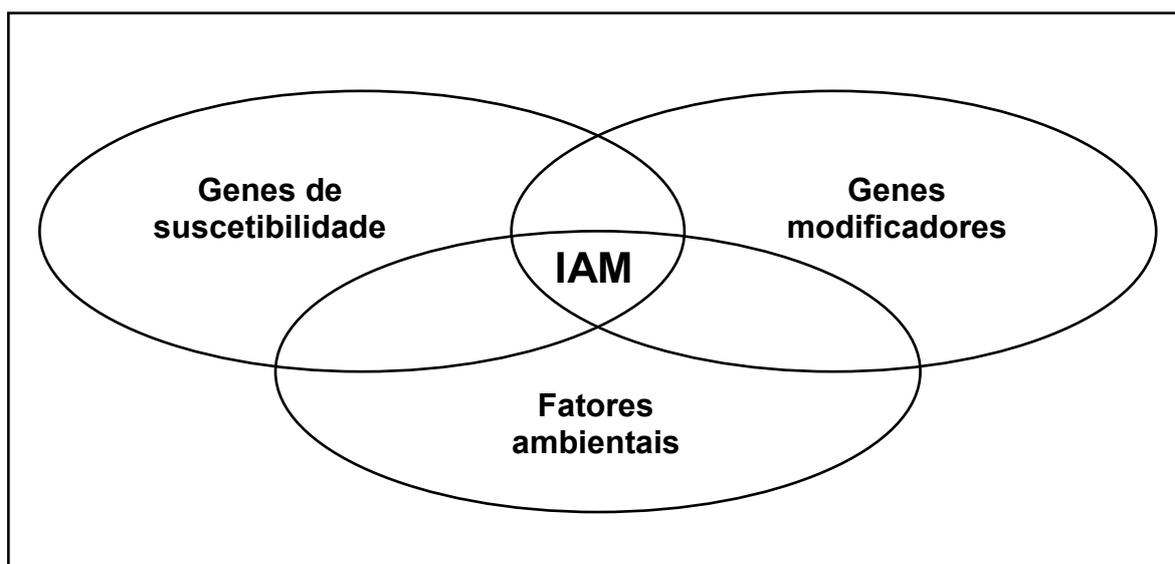


Figura 6 - Complexidade das causas de infarto agudo do miocárdio (adaptado a partir de Marian, 1998).⁸⁰

Estes estudos têm identificado um número significativo de genes relacionados à DAC, ainda que, muitas vezes, estudos populacionais mais amplos tornem os resultados obtidos inconsistentes. Portanto, o efeito destes fatores genéticos na predisposição à DAC não está ainda bem definido.⁸⁰

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é causado pela oclusão trombótica de uma artéria coronária epicárdica maior, que são: coronária direita, descendente anterior e circunflexa. A formação do trombo é iniciada pela adesão plaquetária e agregação nos sítios de ruptura da placa aterosclerótica. Durante o processo de agregação plaquetária, muitas substâncias como serotonina, tromboxane A₂ e adenina-nucleotídeos (ADP, ATP) são liberadas, desencadeando o recrutamento e ativação de plaquetas ao redor e a formação do trombo. Adicionalmente, serotonina e tromboxane A₂ podem aumentar o tônus do vaso coronariano. Deste modo, as plaquetas agregadas impedem o fluxo sanguíneo coronariano pela obstrução mecânica do lume residual e pela intensa vasoconstrição.⁹

As artérias são órgãos complexos cuja parede é formada por um conjunto ativo e integrado composto por células endoteliais, células musculares lisas e fibroblastos ligados uns aos outros por uma rede de interações autócrinas e parácrinas, sendo capazes de se adaptar a múltiplas variações hemodinâmicas e mecânicas (como tabagismo). Na parede dos vasos, o endotélio situa-se entre a corrente sanguínea e a musculatura vascular lisa. Suas células são estimuladas por sinais hemodinâmicos e humorais e, adicionalmente, o endotélio é um efetor de respostas biológicas que podem afetar a estrutura do vaso. As células endoteliais têm um papel chave na regulação local do tônus vascular pela produção e liberação de substâncias vasoativas. Por um lado, ele pode produzir e liberar substâncias vasodilatadoras (como o óxido nítrico e prostaciclina) e; por outro, substâncias vasoconstritoras (como serotonina, tromboxane A₂ e endotelina). Estas substâncias recebem são denominadas substâncias vasoativas derivadas do endotélio. Nos casos de disfunção endotelial, preponderam os fatores constritores.⁸¹

O provável papel do receptor 5-HT_{2A} nas doenças cardiovasculares pode ser inferido através de dois mecanismos metabólicos: a vasoconstrição da musculatura lisa vascular e a regulação da agregação plaquetária.⁹

Pesquisadores demonstraram, experimentalmente, em coelhos Watanabe, hereditariamente hiperlipêmicos, que a indução do aumento da vasoconstrição no sítio da lesão aterosclerótica é principalmente mediada pela serotonina. Em humanos portadores de aterosclerose coronariana, foi demonstrado que a infusão intracoronariana de serotonina causa uma vasoconstrição aumentada na artéria coronária, sendo que este efeito foi mediado principalmente pelos receptores 5-HT_{2A} das plaquetas e das células da musculatura vascular lisa e foi preservado pela administração de quetanserina (antagonista 5-HT_{2A}).⁹

Um estudo de caso-controle mostrou que a quetanserina reduz episódios vasculares trombóticos, incluindo IAM, em pacientes com aterosclerose extensa. Assim, a serotonina pode desempenhar um papel importante na patogênese do IAM através da ativação do receptor 5-HT_{2A}.⁹

Yamada et al.,⁹ em um estudo caso-controle investigando a associação entre o polimorfismo T102C e doenças coronarianas, mostraram que a homozigose para o alelo T (genótipo TT) foi mais freqüente em pacientes do gênero masculino com infarto agudo do miocárdio não fatal, com idade inferior a 65 anos. Esta associação foi independente de outros fatores de risco para doenças cardiovasculares, como o tabagismo, diabetes, hipercolesterolemia e hipertensão arterial sistêmica.

C) OUTRAS DISFUNÇÕES E DOENÇAS GERIÁTRICAS

Uma vez que a serotonina possui um papel sistêmico nos principais órgãos e sistemas corporais, polimorfismos genéticos que afetam a sua função fisiológica poderiam estar relacionados com morbidades crônico-degenerativas associadas ao envelhecimento. Este poderia ser o caso da incontinência urinária, constipação, distúrbios alimentares (destacando-se quadros de obesidade ou anorexia), etc. Entretanto, salvo investigações que encontraram associação entre distúrbios alimentares e o polimorfismo -1438G/A na região promotora do gene 5-HT2A,⁸² estudos relacionando a variação genética do polimorfismo T102C do gene 5-HT2A com doenças geriátricas ainda são incipientes ou mesmo inexistentes.

Atualmente, a gerontologia biomédica tenta investigar a associação de genes com a longevidade extrema (genes da longevidade) e com as doenças crônico-degenerativas ou disfunções associadas à idade (genes da fragilidade).^{11,83,84} Para tanto, faz-se necessária a implementação de estudos envolvendo genes candidatos.

Estudos preliminares têm associado o polimorfismo T102C do receptor 5-HT2A com diversas doenças e disfunções. Entretanto, estas investigações não têm o idoso como foco principal, apesar deste grupo etário ser fortemente afetado pelas doenças associadas a este polimorfismo. Adicionalmente, tais investigações descrevem associações ora com um genótipo ou alelo ora com outro. Estas associações, aparentemente paradoxais, levam ao seguinte questionamento: (1) existiriam genes pleiotrópicos com polimorfismos antagonistas associados a diferentes doenças e disfunções? (2) Existiriam genes desencadeadores do envelhecimento por apresentarem diferentes polimorfismos associados a diferentes doenças e disfunções? Esta tese pretende contribuir para o debate destas questões.

3 TESE DO ESTUDO

Considerando o papel metabólico da serotonina em diversos sistemas, na homeostasia corporal e resultados previamente publicados que demonstraram a associação dos diferentes genótipos com diferentes doenças e disfunções, este estudo postulou a seguinte tese: o gene pleiotrópico do receptor 5-HT_{2A} apresenta um polimorfismo (T102C) que possui comportamento antagônico em relação a diferentes indicadores de saúde geriátrica.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a associação do polimorfismo genético do receptor 2A da serotonina (5-HT2A) com indicadores de saúde geriátrica.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em uma amostra de idosos que freqüentam grupos de terceira idade:

1) descrever as freqüências alélicas e genotípicas do gene 5-HT2A;

2) descrever o perfil socioeconômico-cultural, a origem étnica e a naturalidade da amostra;

3) analisar a associação entre o polimorfismo do gene 5-HT2A com os seguintes indicadores de saúde geriátrica: estilo de vida, psicossociais, autonomia e morbidades (metabólicas, cardiovasculares, neuropsiquiátricas e urológicas).

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO

Estudo populacional, observacional e analítico.

5.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

No presente estudo, foram analisados indivíduos idosos participantes de grupos de terceira idade cadastrados na Secretaria de Cidadania e Assistência Social do município de Gravataí - RS. Os idosos foram selecionados, aleatoriamente (por sorteio), a partir do banco de dados do Projeto Gravataí (n= 1118). Os mesmos foram avaliados por um grupo multidisciplinar de pesquisadores do Programa GENESIS de Pesquisa, IGG-PUCRS, sob a coordenação da geriatra Gislaine Flores e do educador físico Alexandre Cruz, no segundo semestre de 1999.^{34,35,36}

Para o cálculo do tamanho da amostra, levou-se em consideração os pressupostos de genética de populações, sendo considerada uma população ou subpopulação monomórfica se a frequência genotípica de uma dado gene for menor que 0,01.⁸⁵

5.3 VARIÁVEIS ANALISADAS

As seguintes variáveis foram analisadas:

(1) socioeconômico-culturais

(2) estilo de vida: risco nutricional e tabagismo.

(3) psicossociais: autopercepção da saúde.

(4) autonomia: atividades de vida diária.

(5) morbidades: metabólicas (*diabetes mellitus*, obesidade, dislipidemia), cardiovasculares (hipertensão arterial sistêmica e doenças cardiovasculares, incluindo infarto agudo do miocárdio, angina pectoris e acidente vascular encefálico), neuropsiquiátricas (depressão e declínio cognitivo) e urológicas (incontinência urinária).

(6) genotipagem da 5-HT2A

5.3.1 Instrumentos

Os idosos do Projeto Gravataí foram submetidos a uma avaliação clínica, bioquímica e genética através de entrevista estruturada, exame físico, exames bioquímicos e diagnóstico molecular da 5-HT2A. O protocolo de pesquisa encontra-se no Apêndice A.

As seguintes informações foram coletadas para a realização do estudo:

5.3.1.1 Socioeconômico-culturais

Foram coletados dados sobre níveis de escolaridades (em anos de estudo), renda mensal, estado civil, situação laboral (aposentado/ativo), tipo de moradia, com quem vive.

Também foram coletados dados sobre a naturalidade dos idosos investigados através da análise de documentos de identificação (carteiras de identidade e de trabalho ou certidões de nascimento ou casamento), sendo que as localidades de nascimento foram, posteriormente, agrupadas por regiões do estado do Rio Grande do Sul. Adicionalmente, a origem étnica dos idosos foi obtida através de auto-relato.

5.3.1.2 Estilo de vida

Foram coletados dados sobre o risco nutricional e tabagismo.

O risco nutricional foi avaliado através da escala *Nutritional Screening Initiative* (NSI), cuja pontuação apresenta três categorias: risco baixo (até 3 pontos), risco moderado (entre 3-6 pontos) e risco alto (mais que 6 pontos).⁸⁶

O tabagismo foi avaliado por meio da entrevista estruturada, sendo que os idosos foram classificados em tabagistas (indivíduos que relataram apresentar o hábito de fumar no momento da entrevista ou que tinham parado de fumar há menos de dois anos) e não tabagistas (indivíduos que nunca fumaram ou que tinham parado de fumar há mais de dois anos).

5.3.1.3 Antropométricas e fisiológicas

No exame físico, foram quantificados o peso, a altura, a circunferência abdominal mínima, a circunferência abdominal máxima, a porcentagem de gordura corporal (% gordura) e a pressão arterial.

Índice de massa corporal (IMC): foi utilizado o índice de Quetelet ($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$). Valores até $25\text{kg}/\text{m}^2$ foram considerados normais; entre $25\text{kg}/\text{m}^2$ e $30\text{kg}/\text{m}^2$, sobrepeso; e acima de $30\text{kg}/\text{m}^2$, obesidade conforme recomendação da Organização Mundial da Saúde.⁸⁷

Circunferência abdominal mínima ou cintura (C): a medição foi realizada em nível da crista ilíaca; valores até 80cm foram considerados normais para mulheres e até 94cm foram considerados normais para homens. Acima destes valores, os indivíduos foram considerados portadores de obesidade central.⁸⁸

Circunferência máxima do quadril ou quadril (Q): a medição foi realizada em nível do trocânter maior.⁸⁸

Relação cintura/quadril (C/Q): foi utilizada a razão da medida da circunferência abdominal mínima pela medida da circunferência máxima do quadril para sua determinação. Valores até 0,8 para mulheres e até 1,0 para homens foram considerados normais. Acima destes valores, os indivíduos foram considerados portadores de obesidade central.⁸⁸

% gordura: a porcentagem de gordura corporal foi obtida através da quantificação por impedanciometria bioelétrica (aparelho tipo HBF-300, OMRON, Japan). Para esta quantificação, os idosos deviam estar em posição supina (em pé).⁸⁹ A partir dos critérios propostos por Lemieux et al.,⁹⁰ as idosas foram

consideradas obesas quando apresentavam %gordura \geq 35 e os idosos quando apresentavam %gordura \geq 25.

Pressão arterial: a PA foi obtida a partir da medida da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), utilizando-se de um esfigmomanômetro de mercúrio (Erka, Germany), com manguito adequado para a circunferência do braço direito. Para tanto, cada participante permaneceu em repouso (sentado) por no mínimo 5 minutos antes do início das medições. Foram tomadas duas medidas, guardando-se intervalos de aproximadamente 30 minutos entre cada uma. O aparecimento dos sons foi utilizado para a identificação da PAS e o desaparecimento (fase V de Korotkoff) para identificação da PAD. Devido à possibilidade da existência de pseudo-hipertensão causada pelo enrijecimento da artéria braquial por aterosclerose (que pode elevar a pressão em 30mmHg ou mais), utilizou-se concomitante à medição da PAS a manobra de Osler (que é considerada positiva quando a artéria radial permanece palpável ao se insuflar o manguito acima do nível da PAS),⁹¹ sendo que estes casos foram excluídos. Valores de pressão arterial até 140/90mmHg foram considerados normais de acordo com as recomendações do III Consenso Brasileiro de Hipertensão.⁹²

5.3.1.4 Bioquímicas

Para as avaliações bioquímicas foram coletadas amostras de sangue venoso, estando os voluntários em jejum de no mínimo 12 horas. As coletas foram feitas em tubos sem anticoagulante para quantificação do perfil lipídico (colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicerídios) e glicemia que foram realizadas no Laboratório de Bioquímica e Genética Molecular do IGG-PUCRS.

Colesterol total (CT): utilizou-se a técnica manual de reação enzimática colorimétrica para a quantificação do colesterol total através do uso de reagente enzimático comercial Cholesterin/Cholesterol Chod-Pap (MPR2, Boehringer-Mannheim, Germany). Foram realizadas leituras de padrões de colesterol 50mg/dl, 100mg/dl, 200mg/dl e 400mg/dl do Preciset Cholesterol Calibrator 125512 (Boehringer-Mannheim, Germany), sendo considerado como valor final a média de 2 determinações realizadas para cada amostra plasmática.⁹³

HDL-colesterol (*high density lipoprotein*= HDL-c): utilizou-se a técnica de precipitação com Heparina-Mn²⁺ de Gildez com algumas modificações para a determinação plasmática do HDL-c. As lipoproteínas que continham Apolipoproteínas B-100 (as VLDL e LDL) foram precipitadas com heparina-Mn²⁺ (Sigma Chemical Co, USA); após, foram incubadas e centrifugadas (centrífuga refrigerada Model RB-18II, Tomy Seiko Co. Ltd, Japan). Coletou-se, então, o sobrenadante para quantificação das partículas de HDL-c através de reação enzimática colorimétrica para colesterol, sendo considerado como valor final a média de 2 determinações realizadas para cada amostra plasmática.⁹³

Triglicerídios (TG): utilizou-se a técnica manual de reação enzimática colorimétrica através do *kit* comercial Labtest TG Gpo-Ana enzimático (Argentina). Foram realizadas leituras de padrões de triglicérides de 150mg/dl e 300mg/dl do Preciset Triglicéride Calibrator 125512 (Boehringer-Mannheim, Germany), sendo considerado como valor final a média de 2 determinações realizadas para cada amostra plasmática.⁹³

LDL colesterol (*low density lipoprotein*= LDL-c): foi obtido pela fórmula de Friedewald et al. (Figura 7) para valores de triglicerídios inferiores a 400mg/dL.⁹⁴ As amostras com valores de triglicérides superiores a 400mg/dl foram excluídas.

Fórmula de Friedewald \Rightarrow $LDL = CT - HDL - VLDL^*$

*VLDL = TG/5

Figura 7 - Fórmula de Friedewald et al. para a determinação do LDL-colesterol.

A figura 8 mostra os valores de referência de colesterol total, LDL-c, HDL-c e TG conforme recomendação do III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia e Diretriz de Prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.⁹⁵

Lípides	Valores (mg/dL)		
	Desejáveis	Limítrofes	Aumentados
CT	< 200	200-239	\geq 240
LDL-c	< 130	130-159	\geq 160
HDL-c	\geq 35	-	-
TG	< 200	-	\geq 200

Figura 8 - Valores de referência de colesterol total (CT), LDL-c, HDL-c e Triglicérides (TG) para adultos (>20 anos).⁹⁵ Fonte: III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemia e Diretriz de Prevenção da aterosclerose.

Glicose: utilizou-se o método enzimático colorimétrico através do *kit* comercial da Bio Diagnóstica ICQ Ltda (Paraná, Brasil), sendo considerado como valor final a média de 2 determinações realizadas para cada amostra plasmática.⁹³ Os níveis acima de 126 mg/dl foram considerados aumentados.⁹⁶

5.3.1.5 Autopercepção da saúde

Foi avaliada através da pergunta “como o sr.(a) define a sua saúde?”, podendo variar de muito ruim a muito boa.⁹⁷

5.3.1.6 Clínicas

No estudo, algumas doenças ou disfunções foram consideradas problemas geriátricos freqüentes. A seguir, os mesmos são descritos:

Dependência: determinada através da escala de Katz para avaliação das atividades de vida diária (AVD), sendo considerados dependentes os idosos que não desempenhavam pelo menos uma das seis atividades questionadas (escore entre 1 e 6).²⁴

Depressão: foi avaliada através de uma questão única para rastreamento de depressão.⁹⁸

Declínio cognitivo: teste de recordar três palavras (um dos itens do MMSE de Folstein et al.),²⁷ através do qual os idosos que não recordaram uma ou mais palavras, após dois minutos, foram considerados com indicação de declínio cognitivo.⁹⁹

Incontinência urinária: determinada através de uma das questões da escala de Katz para avaliação das atividades de vida diária, que é voltada para a continência urinária.²⁴

Doença cardiovascular (DCV): foram considerados portadores DCV os idosos com história prévia (auto-relato) de angina *pectoris* e/ou infarto agudo do miocárdio (IAM) e/ou acidente vascular encefálico.

Hipertensão arterial sistêmica (HAS): foram considerados hipertensos os idosos com história de HAS, os com pressão arterial elevada no exame, bem como os que estavam em uso de medicação anti-hipertensiva.

Diabetes mellitus (DM): foram considerados diabéticos os indivíduos com história de DM, os com glicemia elevada, bem como os em uso de medicação hipoglicemiante.

Obesidade: foram considerados obesos os idosos com alteração em pelo menos um dos critérios utilizados no estudo para avaliação de obesidade (IMC, C/Q, %gordura, circunferência abdominal mínima).

Dislipidemia: foram considerados dislipidêmicos, os idosos com alteração nos critérios utilizados no estudo para avaliação de dislipidemia (colesterol total, triglicerídios e LDL-colesterol), bem como os em uso de medicação hipolipemiante.

5.3.1.7 Diagnóstico molecular do gene 5-HT2A

Para o diagnóstico molecular do gene 5-HT2A amostras de sangue foram coletadas pelo sistema de venóclise com aparato descartável a vácuo (Vacutainer) com tubos, contendo EDTA 0,1% (volume final em concentração 1mg/dl). Após a coleta, o material coletado foi mantido a 4°C e encaminhado ao Laboratório de Bioquímica e Genética Molecular do IGG-PUCRS. O mascaramento das amostras foi realizado por meio de investigação do tipo duplo-cego. No caso, cada indivíduo participante recebeu um número de formulário e as análises genotípicas foram feitas sem que se tenha conhecimento das demais variáveis em investigação.

5.3.1.7.1 *Extração do DNA*

A extração do DNA foi realizada segundo a técnica descrita por Debomoy.¹⁰⁰

O protocolo geral da extração seguiu as seguintes etapas:

1) as amostras de sangue coletadas foram centrifugadas a 5000rpm por 5 minutos;

2) após a centrifugação, a camada contendo leucócitos foi transferida para tubos de 1,5ml e, a seguir, foi realizada lavagem com PBS (tampão fosfato-salina, pH 7,5);

3) para a extração do DNA dos leucócitos (em 200µl PBS) foi adicionado 100µl de tampão de lise (10mM Tris, 100mM EDTA, 0,5% SDS, 200µg/ml proteinase K), 2,5% SDS, 25 mM EDTA pH 8,0, seguido de incubação a 55°C por 3 horas;

4) após a incubação, o DNA da amostra foi extraído a partir de duas lavagens com uma solução de fenol: clorofórmio: álcool isoamílico (25:24:1);

5) o DNA presente na porção aquosa foi então precipitado pela adição de 0,1 volumes de acetato de sódio e 0,7 volumes de isopropanol e incubado a -20°C;

6) o DNA, observado como um sedimento translúcido e gelatinoso, foi dissolvido em 50µl de água Milli-Q e mantido a -20°C para uso na reação de PCR.

5.3.1.7.2 *Reação de amplificação do gene 5-HT2A*

A reação de polimerização em cadeia (*polimerase chain reaction* – PCR) foi executada de acordo com o método modificado a partir da técnica descrita por Warren et al.⁴⁶ utilizando-se os primers sense 5'-TCTGCTACAA-GTTCTGGCTT-3' e antisense 5'-CTGCAGCTTTTTCTAGGG-3'.

A mistura de reação foi preparada com 1µg de DNA, 2,2µM de cada primer, 2,0mM de MgCl₂ (tampão) para um volume final de 20µl e 1 U de *Taq* polimerase (CenBiot-RS).

As amostras foram submetidas a 35 ciclos de 60 segundos a 94°C, 60 segundos a 60°C e 90 segundos a 72°C.

A eficiência da reação de PCR foi visualizada através de eletroforese em gel de agarose (2,0%), com brometo de etídio, observando-se a presença de apenas uma banda de 372pb sob luz ultravioleta.

5.3.1.7.3 *Genotipagem do gene 5-HTR2A pela técnica de RFLP (RESTRICTION FRAGMENT LENGHT POLYMORPHISM)*

A genotipagem foi realizada pela digestão de 20µl do produto de PCR e 5U da enzima de restrição *Hpa*II (Gibco) em tampão específico. A digestão foi incubada a 37°C, por 3 horas. A digestão gerou um produto de 372 pares de base (pb) para o alelo T (não cortado pela enzima) e 156 e 216 pares de base para o alelo C (cortado em dois fragmentos pela enzima). Os fragmentos resultantes foram separados por eletroforese em gel de agarose a 2% e identificados com brometo de etídio sob luz ultravioleta, utilizando-se como marcador das bandas produzidas um marcador de peso molecular de 100pb. A análise do diagnóstico molecular foi executada por dois pesquisadores independentes (Figura 9). Quando ocorreu discordância nas mesmas, a análise molecular foi novamente realizada.

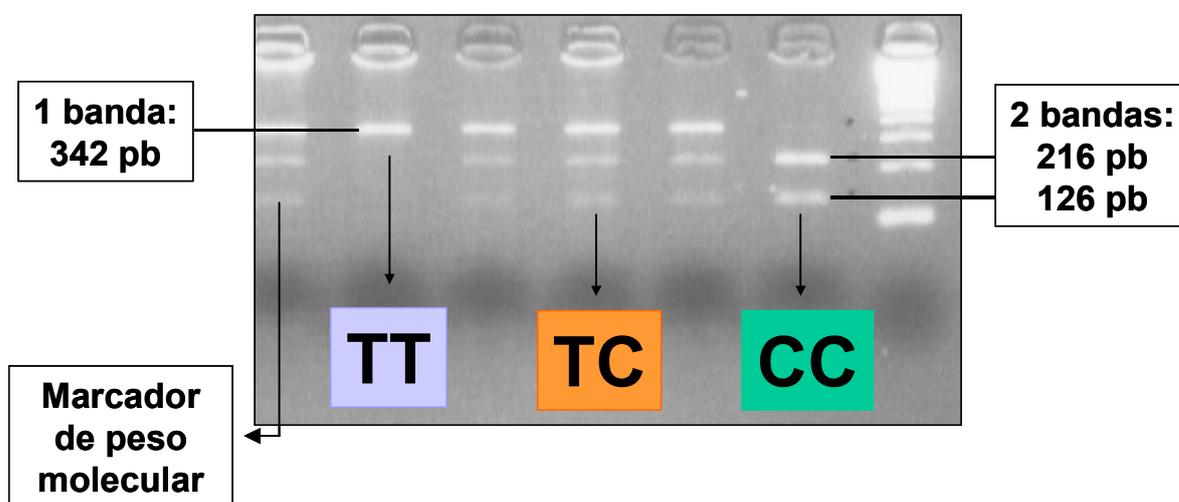


Figura 9 - Visualização do produto de digestão para diagnóstico molecular do gene 5-HT2A em gel de agarose a 2% e brometo de etídio sob luz ultravioleta.

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O banco de dados do Projeto Gravataí foi digitado em planilha eletrônica Microsoft Excel e analisado pelo Software estatístico SPSS – versão 9,0 for Windows.¹⁰¹ O referencial teórico estatístico, utilizado no estudo, foi o descrito por Wasser-Smoller.¹⁰² Os dados foram analisados através de estatística descritiva e analítica.

Para a determinação das freqüências gênicas e genóticas do gene 5-HT2A, as mesmas foram calculadas, utilizando-se o pressuposto de Hardy-Weinberg⁸⁵ para genética de populações. As freqüências genóticas foram calculadas a partir da equação $p^2 + 2pq + q^2 = 1$. Para tanto, designou-se p = alelo C e q = alelo T. Para o cálculo das freqüências gênicas (ou alélicas) utilizou-se a equação: $p+q=1$. Após o

cálculo das respectivas freqüências, verificou-se se as mesmas encontravam-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg que, em genética de populações, significa que "as freqüências dos alelos devem permanecer constantes de geração para geração, na ausência de seleção, mutação, migração, deriva genética (acaso) e recombinação meiótica numa população grande e de cruzamentos ao acaso", comparando-se as freqüências genotípicas observadas e as freqüências genotípicas esperadas através do teste estatístico do qui-quadrado.

Na fase analítica, os dados foram comparados entre os diferentes alelos/genótipos através dos seguintes testes:

Dados contínuos: os mesmos foram previamente testados para normalidade. Os dados com padrão normal foram analisados pela análise de variância *Oneway*, seguidos por teste *t* de *Student*. Os dados com padrão não normal foram analisados através da análise de variância não paramétrica de *Kruskall-Wallis*, seguida pelo teste não paramétrico de *Wilcoxon-Mann-Whitney*.

Dados categóricos: foram analisados pelo teste não-paramétrico do qui-quadrado. No caso da amostra apresentar uma freqüência esperada menor que 05, foi utilizado o teste exato de Fisher.

A análise de todos os testes foi bicaudal, sendo consideradas significativas as análises estatísticas cujo $p \leq 0,05$.

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi realizado após apreciação e aprovação da Comissão Científica do IGG-PUCRS, do Comitê de Ética em Pesquisa-PUCRS (of. n° 226/01-CEP) e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde (parecer n° 797/2001). As documentações encontram-se no Apêndice B.

Os pesquisadores seguiram as recomendações da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.¹⁰³

Todos participantes do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice C).

5.6 ESTRUTURA E REDAÇÃO DA TESE

Para a estruturação e redação da tese foram utilizados como referência as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas¹⁰⁴ e as recomendações do Manual para a Redação de Teses, Projetos e Artigos Científicos de Nelson Spector.¹⁰⁵

Para a elaboração das referências bibliográficas, foi utilizado o estilo de Vancouver.¹⁰⁶

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Um total de 248 idosos foram investigados. A média da idade da amostra foi $68,05 \pm 6,35$ anos, com uma idade mínima de 60 e máxima de 100 anos. De todos os idosos, 16,9% (n=42) eram do gênero masculino e 83,1% (n=206) eram do gênero feminino.

As características gerais da amostra estudada são apresentadas na Tabela 1.

Os resultados da análise da naturalidade são descritos na Tabela 2. Como pode ser observado, apesar da maior ocorrência de indivíduos com naturalidade em Gravataí e na região metropolitana, na amostra investigada existiram idosos oriundos de todas as demais regiões geográficas do Rio Grande do Sul.

A origem étnica também foi investigada e os resultados obtidos são descritos na Tabela 3. A etnia auto-relatada com maior frequência foi a “brasileira”, que segundo arguição aos idosos investigados, representou, principalmente, a miscigenação entre indígenas (tupi-guaranis) e portugueses, entretanto, na mesma não pode ser excluída a contribuição africana. Uma vez que foram os próprios entrevistados que

se autodenominaram brasileiros, tal percepção foi levada em consideração e descrita no presente estudo.

Tabela 1 - Características gerais da amostra de idosos que freqüentam grupos de terceira idade no município de Gravataí - RS.

Variáveis		% (n)
Distribuição etária	60 a 69 anos	64,5 (160)
	70 a 79 anos	30,2 (75)
	80 anos ou mais	5,2 (13)
Socioeconômicas e culturais	Renda (salários mínimos)	
	Sem renda	5,3 (13)
	Até 2	68,1 (169)
	2-4	23,8 (59)
	>5	2,8 (7)
Escolaridade (anos de estudo)	Não alfabetizados	5,6 (14)
	Até 7	73,7 (183)
	8-11	19,7 (49)
	>12	1,0 (2)
Estado Civil	Casados	33,30 (83)
	Viúvos	51,30 (127)
	Solteiros	5,91 (15)
	Divorciados	9,49 (23)
Situação laboral	Aposentados	74,4 (185)
	Ativos	25,6 (63)
Tipo de Moradia	Própria	81,8 (203)
	Alugada	3,4 (8)
	Outro tipo	14,8 (37)
Com quem mora	Cônjuge	37,7 (93)
	Parentes	36,7 (91)
	Sozinho	25,6 (64)

Tabela 2 - Localidade de nascimento (naturalidade) dos idosos participantes do Projeto Gravataí - RS.

Naturalidade	n	%
Gravataí	50	20,16
Região Metropolitana	30	12,10
Litoral	32	12,90
Região da Produção	35	14,11
Missões	6	2,42
Região Norte	4	1,61
Vale do Rio Pardo	20	8,06
Região Sul	15	6,05
Fronteira Noroeste	2	0,81
Fronteira Oeste	8	3,23
Alto do Jacuí	3	1,21
Nordeste colonial	3	1,21
Serra	5	2,02
Vale do Rio Taquari	4	1,61
Centro	12	4,84
Região das Hortências	2	0,81
Campanha	5	2,02
Paranhama	4	1,61
Noroeste	2	0,81
Vale do Rio Caí	2	0,81
Médio Uruguai	2	0,81
Vale do Rio dos Sinos	1	0,40
Inter-estadual ou internacional	1	0,40
Total	248	100

Tabela 3 - Etnia auto-relatada pelos idosos participantes do Projeto Gravataí - RS.

Etnia	n	%
Brasileira	143	58,00
Alemã	40	13,68
Italiana	36	14,52
Indígena	06	2,82
Açoriana	11	5,24
Espanhola	04	2,01
Africana	03	1,21
Outras	05	2,52
Total	248	100

Brasileira: miscigenação predominantemente indígena (Tupi-guarani) e portuguesa; outras: polonesa, francesa.

Em geral, o perfil socioeconômico, cultural, étnico e de naturalidade da amostra investigada foi similar ao previamente descrito para os idosos pertencentes a grupos sociais informais que fazem parte do Projeto Gravataí, sendo representativo dos mesmos (Anexos A e B). No Anexo B, encontra-se a descrição dos indicadores de saúde dos idosos pertencentes ao Projeto Gravataí, incluindo os aqui investigados.

6.2 FREQUÊNCIAS DO POLIMORFISMO T102C DO GENE 5-HT2A NA POPULAÇÃO EM GERAL

As frequências observadas e esperadas dos genótipos CC, TC e TT do gene 5-HT2A da amostra de idosos investigados são apresentadas na Figura 10. No caso, as frequências absolutas foram: TT= 57, CC= 54 e TC= 137. As frequências alélicas desta amostra foram: T= 0,506 e C= 0,494.

A comparação estatística entre as frequências genóticas observadas e esperadas não mostrou diferenças significativas. Portanto, inferiu-se que as frequências observadas encontravam-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($\chi^2=0,509$; $p=0,775$).

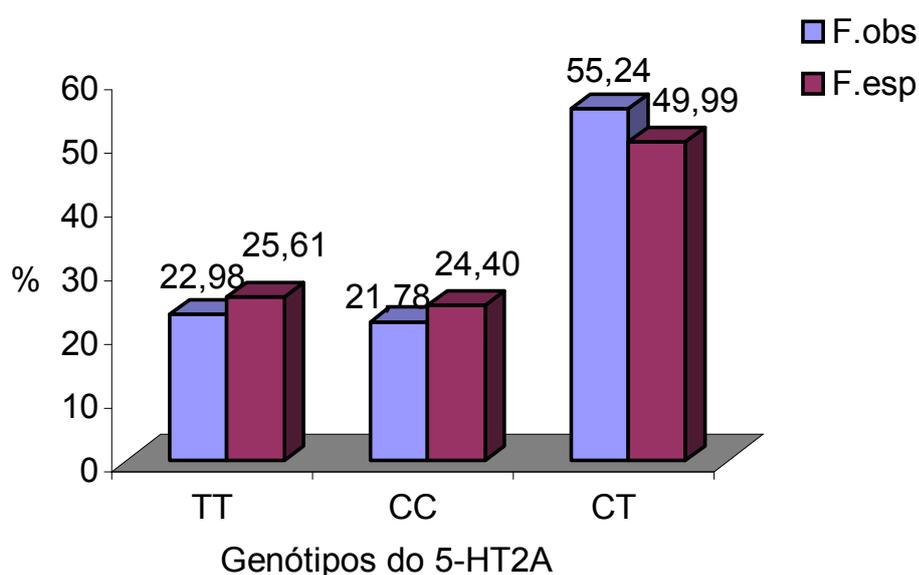


Figura 10 - Frequências genóticas observadas e esperadas do gene 5-HT2A em uma amostra de idosos gaúchos. F.obs.=frequências observadas, F.esp.= frequências esperadas.

6.3 POLIMORFISMO T102C DO GENE 5-HT2A E INDICADORES DE SAÚDE

Análise da associação entre os diferentes genótipos e indicadores de saúde foi testada. As características gerais do perfil fisiológico, antropométricas e bioquímicas associadas aos indicadores investigados são apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4 - Associação entre variáveis fisiológicas, antropométricas e bioquímicas de idosos do Projeto Gravataí - RS e os diferentes genótipos da 5-HT2A.

Variáveis	TT	CC	TC	p
	média±dp	média±dp	média±dp	
Idade (anos)	67,71±6,75	68,75±6,87	67,84±5,99	0,621
Peso	68,35±10,50	70,07±12,24	69,93±12,34	0,695
Altura	154,93±6,63	155,35±6,47	155,78±7,77	0,770
IMC (kg/m ²)	28,42±3,76	28,96±4,39	28,79±4,59	0,818
Cintura (cm)	91,59±10,50	94,38±9,74	92,91±10,40	0,405
Quadril (cm)	100,01±8,47	102,92±9,84	101,25±8,69	0,265
C/Q	0,92±0,11	0,92±0,10	0,92±0,10	0,999
% gordura	39,87±6,12	40,24±5,62	38,91±7,05	0,427
PAS (mmHg)	153,84±28,64	151,29±29,47	154,38±25,22	0,773
PAD (mmHg)	80,15±13,01	77,94±12,45	80,10±12,29	0,527
Colesterol total	218,89±34,31	208,59±42,05	218,94±38,45	0,225
HDL-colesterol	43,60±7,31	45,36±9,00	44,52±8,49	0,550
LDL-colesterol	143,36±36,67	128,05±44,65	140,65±45,40	0,126
Triglicerídeos	146,78±60,25	151,25±83,25	151,01±62,46	0,915
Glicose	102,17±23,89	105,96±33,96	101,00±22,00	0,632

dp: desvio padrão; cintura: circunferência abdominal mínima; quadril: circunferência abdominal máxima; C/Q: relação cintura/quadril; %gordura: porcentagem de gordura corporal.

Não foram observadas diferenças significativas, nas variáveis descritas na Tabela 4, entre os grupos de idosos com diferentes genótipos do 5-HT2A.

Os resultados da análise da associação entre o polimorfismo da 5-HT2A e os indicadores de saúde dos idosos investigados estão descritos na Tabela 5.

Análise da associação entre os três diferentes genótipos do polimorfismo 5-HT2A e indicadores de saúde mostrou associação com obesidade, diabetes e incontinência urinária. No caso, indivíduos TT apresentaram maior frequência de incontinência urinária e menor frequência de diabetes e obesidade do que os outros indivíduos com os demais genótipos.

Uma análise adicional para averiguar efeito de dose foi feita e os resultados são apresentados nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 5 - Associação entre os indicadores de saúde de idosos do Projeto Gravataí - RS e os diferentes genótipos do gene 5-HT2A.

Variáveis		TT	CC	TC	p
		(n=57)	(n=54)	(n=137)	
		% (n)	% (n)	% (n)	
Gênero					
	Masculino	24,6 (14)	14,8 (07)	14,6 (20)	0,23
	Feminino	75,4 (43)	85,2 (46)	85,4 (117)	
Estilo de Vida					
Risco nutricional (NSI)	Baixo	33,3 (17)	35,4 (19)	36,0 (45)	0,96
	Moderado	29,4 (15)	27,1 (15)	31,2 (39)	
	Alto	37,3 (19)	37,5 (20)	32,8 (41)	
Tabagismo		35,3 (18)	29,2 (16)	33,1 (41)	0,80
Avaliação global da saúde					
Autopercepção da saúde	Regular a Muito Boa	90,2 (46)	83,3 (40)	91,2 (114)	0,44
	Ruim a Muito Ruim	9,8 (05)	16,7 (09)	8,8 (11)	
Dependência (AVD)		37,3 (21)	23,9 (13)	26,6 (15)	0,28
Morbidades					
Metabólicas	DM	15,8 (09)	31,5 (17)	18,2 (25)	0,05
	Obesidade	28,1 (16)	50,0 (27)	49,9 (36)	0,05
	Dislipidemia	43,6 (25)	35,7 (19)	37,1 (51)	0,89
Cardiovasculares	HAS	70,6 (36)	58,3 (28)	68,0(85)	0,38
	DCV	38,5 (22)	47,6 (26)	40,0 (55)	0,64
Neuropsiquiátricas	Depressão	40,4 (23)	44,7 (24)	43,9 (60)	0,89
	D. cognitivo	41,2 (24)	46,8 (25)	40,7 (56)	0,76
Urológicas	Inc. urinária	29,4 (17)	15,2 (08)	16,9 (23)	0,05

NSI= nutritional screening initiative; AVD= atividades de vida diária; DM= diabetes mellitus; HAS= hipertensão arterial sistêmica; DCV= doenças cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio, angina pectoris e acidente vascular encefálico); D. cognitivo= declínio cognitivo; Inc. urinária= incontinência urinária.

Tabela 6 - Efeito de dose do alelo T com os indicadores de saúde previamente associados na análise genotípica de idosos do Projeto Gravataí - RS.

Indicadores	TT (n=57)	TC+CC (n= 191)	RC	IC95% (mínimo-máximo)
	% (n)	% (n)		
<i>Diabetes mellitus</i>	15,8 (09)	22,0 (42)	0,67	(0,30-1,47)
Obesidade	28,1 (16)	43,5 (83)	0,50*	(0,27-0,96)
Inc. Urinária	29,4 (17)	16,5 (31)	2,11*	(1,02-4,37)

RC= razão de chance; IC= intervalo de confiança; *= $p < 0,05$; Inc. urinária= incontinência urinária.

Tabela 7 - Efeito de dose do alelo C com os indicadores de saúde previamente associados na análise genotípica de idosos do Projeto Gravataí - RS.

Indicadores	CC (n=54)	TC+TT (n= 194)	RC	IC95% (mínimo-máximo)
	% (n)	% (n)		
<i>Diabetes mellitus</i>	31,5 (17)	17,5 (34)	2,16*	(1,09-4,28)
Obesidade	50,0 (27)	37,1 (72)	1,69	(0,92-3,11)
Inc. Urinária	15,2 (08)	20,6 (40)	0,69	(0,29-1,68)

RC= razão de chance; IC= intervalo de confiança; *= $p < 0,05$; Inc. urinária= incontinência urinária.

Como pode ser observado na Tabela 6, a presença de dois alelos T (TT) indicou fator de proteção contra a obesidade e fator de risco para a incontinência urinária. Neste último caso, indivíduos portadores do genótipo TT apresentaram uma razão de chance duas vezes maior de apresentar incontinência urinária em relação aos outros genótipos.

Por outro lado, a presença de dois alelos C (CC) indicou fator de risco para a diabetes. A razão de chance para a presença de diabetes foi duas vezes maior nos indivíduos com o genótipo CC do que nos indivíduos com os demais genótipos.

Análise multivariada adicional por regressão logística mostrou que as associações encontradas tanto em relação ao genótipo TT quanto ao genótipo CC foram independentes de sexo e idade das outras variáveis investigadas.

7 DISCUSSÃO

O presente estudo descreveu as frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo T102C do gene do receptor 2A da serotonina (5-HT2A) e investigou sua associação com indicadores de saúde de idosos, encontrando tanto associação entre doença (diabetes) com o genótipo CC quanto com disfunção (incontinência urinária) com o genótipo TT.

A revisão da literatura até o presente momento, através do MEDLINE/PUBMED, EMBASE Geriatrics & Gerontology e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), sugere que este seja o primeiro estudo brasileiro investigando o polimorfismo T102C do gene 5-HT2A na população brasileira. Apenas um artigo foi localizado, através do LILACS, tratando-se apenas de uma revisão sobre polimorfismos relacionados com a serotonina e Doença de Alzheimer, no qual Oliveira e Zatz¹⁰⁷ comentam a associação entre o polimorfismo T102C do gene 5-HT2A e alucinações visuais (Anexo B).

Antes de serem feitas considerações sobre tais achados, é importante tecer comentários sobre a amostra investigada e as possíveis limitações associadas com o presente estudo.

A amostra de idosos participantes do Projeto Gravataí, aqui estudada, apresentou características gerais similares às descritas por Da Cruz et al.³⁵ (Anexo C) e Flores et al.³⁶ (Anexo D). Portanto, estima-se que a amostra investigada não apresentou viés de seleção em relação ao grupo total de idosos da qual foi obtida.

Uma questão importante de ser salientada é que Flores et al.,³⁶ além de descreverem os indicadores gerais de saúde de idosos participantes de grupos de terceira idade do Município de Gravataí, compararam tais indicadores com os de uma amostra representativa de idosos do Rio Grande do Sul, descritos no Relatório Multidimensional do Idoso (REMI-RS),²¹ realizada em 1997 pela Secretaria do Trabalho, Cidadania e Assistência Social do Rio Grande do Sul, pelo Conselho Estadual do Idoso e por 14 Universidades gaúchas conveniadas, dentre elas, a PUCRS. Tal comparação mostrou uma grande similaridade entre as duas amostras, sugerindo que os idosos do Projeto Gravataí poderiam ser representativos da população idosa gaúcha em relação às variáveis comparadas nos dois estudos. A descrição da naturalidade dos idosos aqui investigados (Tabela 2) corrobora esta sugestão. Estes comentários são relevantes uma vez que a população do Rio Grande do Sul possui uma origem multiétnica, existindo, inclusive, agregações populacionais com maior contribuição de um dos elementos étnicos em relação a outros e que tal condição poderia influenciar estudos de genética populacional. Neste contexto, a amostra investigada, apesar de ser multiétnica, contém representações das principais etnias que povoaram o Rio Grande do Sul nos últimos duzentos anos e suas miscigenações, bem como incluiu indivíduos oriundos de diversas regiões geográficas do estado que apresentam origens étnicas heterogêneas entre si (Tabelas 2 e 3). Assim, acredita-se que a amostra investigada é composta pelos diversos grupos étnicos que formaram a base populacional do Rio

Grande do Sul e suas possíveis miscigenações. Entretanto, apesar dos cuidados tomados para a seleção e análise da amostra, as principais limitações deste estudo incluem: (1) a amostra não pode ser considerada epidemiologicamente representativa; (2) o tamanho amostral poderia ser considerado reduzido, caso o delineamento fosse epidemiológico; (3) a amostra é composta de um subgrupo da população de idosos (os que participam de grupos de terceira idade), não incluindo idosos institucionalizados e outros subgrupos. Todavia, é importante ressaltar que, mesmo com as limitações citadas, o estudo possui relevância, uma vez que aborda associações entre doenças e polimorfismos genéticos.

A seguir, serão feitos comentários sobre os principais resultados obtidos.

7.1 FREQUÊNCIAS GENÉTICAS DO POLIMORFISMO 5-HT2A NA AMOSTRA

A Tabela 8 apresenta as frequências alélicas do polimorfismo T102C do gene 5-HT2A em controles saudáveis de diferentes origens étnicas. Como pode ser observado na referida tabela, as frequências alélicas foram distribuídas praticamente de maneira equitativa. Comparando os dados com a literatura e a variação da frequência do alelo T foi similar ao descrito para uma população caucasiana canadense.⁶⁰ Entretanto, se for considerada uma variação da frequência do alelo T entre 0,49 a 0,51, o padrão de similaridade aumenta incluindo populações italianas e germânicas. Uma vez que tais etnias fazem parte da mistura étnica da amostra aqui investigada, isto poderia explicar tal similaridade. Esta condição é reforçada pela sugestão de Tsai et al.¹⁰⁸ que inferiram serem as frequências alélicas do gene 5-HT2A étnico-dependentes. Como na revisão de literatura não foram encontradas

informações referentes à etnia indígena e africana, não foi possível comparar as freqüências do polimorfismo estudado com as mesmas.

Alguns questionamentos relacionados com as freqüências alélicas de T e C serem muito similares podem ser levantados, incluindo: (1) qual dos alelos poderia ser potencialmente o “alelo selvagem” e qual seria o alelo mutado? (2) existiria um papel evolutivo associado a tal gene (como seleção ou efeito fundador?); (3) caso houvesse um papel evolutivo relacionado à seleção natural, qual seria tal papel? Tais questionamentos são instigantes e poderiam orientar uma série de estudos paralelos que teriam um interesse potencial à medicina e gerontologia biomédica.

Uma revisão realizada por Peroutka¹⁰⁹ sobre variantes genéticas do receptor da serotonina 5-HT_{2A} e sua possível relação com terapias clínicas comenta sobre a evolução de polimorfismos em tal gene. No caso, o autor cita uma análise de quatro polimorfismos em 247 indivíduos não relacionados parentalmente. Estes indivíduos foram genotipados e foi construída uma árvore filogenética baseada na conversão de nucleotídeos simples. Uma vez que os alelos C dos quatro polimorfismos estavam presentes em outras espécies, foi considerado como o tipo selvagem nos seres humanos a seqüência C-C-C-C destes polimorfismos. O autor também chamou atenção para o fato de que possivelmente o polimorfismo T102C, que foi aqui investigado, ter aparecido muito precocemente na evolução humana, uma vez que o alelo T aparece em todos os grupos raciais e tem uma freqüência relativamente alta (geralmente variando entre 0,45-0,55). No caso, a amostra aqui investigada também se encontra dentro desta amplitude de freqüência alélica.

Uma análise adicional sobre a distribuição genotípica do polimorfismo do gene 5-HT_{2A} foi feita. A Tabela 9 traz uma síntese de estudos que analisaram as

freqüências genotípicas do polimorfismo 5-HT2A. Considerando o genótipo TT, as freqüências aqui encontradas ficaram próximas às freqüências descritas para as populações germânica e francesa. Por outro lado, considerando o genótipo CC, as freqüências aqui obtidas foram similares às obtidas em uma população austríaca.⁵⁰ Novamente, parece ocorrer uma similaridade entre as freqüências genotípicas com populações caucasianas de origem étnica que povoaram o estado do Rio Grande do Sul. Isso porque tem de ser considerado que parte da migração italiana que se direcionou ao sul Brasil era oriunda da região norte da Itália e pertencia anteriormente à Áustria.¹¹⁰ Informações sobre as freqüências dos homozigotos do polimorfismo do gene 5-HT2A são relevante uma vez que existem estudos que associam doenças ou disfunções crônico-degenerativas tanto com o genótipo TT quanto com o genótipo CC.^{9,50}

Tabela 8 - Freqüências alélicas do polimorfismo T102C do gene 5-HT2A em controles saudáveis de diferentes origens étnicas (adaptada a partir de Bondy et al., 2000).⁶⁶

Autor, ano	n	Origem	Freq. alelo T	Freq. alelo C
Nicolini et al., 1996 ¹¹¹	54	Caucasiana-Itália	0,31	0,69
Erdmann et al., 1996 ⁵¹	525	Caucasiana-Alemanha	0,45	0,55
Ishigaki et al., 1996 ¹¹²	150	Japão	0,53	0,47
Verga et al., 1997 ¹¹³	103	Caucasiana-Itália	0,49	0,51
Holmes et al., 1998 ⁵⁴	181	Caucasiana-Grã-Bretanha	0,41	0,59
Joober et al., 1999 ¹¹⁴	90	Caucasiana-Canadá	0,41	0,59
Lin et al., 1999 ¹¹⁵	104	China	0,61	0,39
Tsai et al., 1999 ¹⁰⁸	96	China	0,59	0,41
Du et al., 2000 ⁶⁰	2000	Caucasiana-Canadá	0,51	0,49
Hwu et al., 2000 ⁶²	15	Taiwan	0,70	0,30
Bondy et al., 2000 ⁶⁶	125	Caucasiana-Alemanha	0,45	0,55
Presente estudo	248	População gaúcha (multiétnica)	0,506	0,494

Freq.= freqüência.

Tabela 9 - Frequências genótípicas do polimorfismo T102C do gene 5-HT2A em controles saudáveis de diferentes origens étnicas.

Autor, ano	n	População	TT %	TC %	CC %
Williams et al., 1996 ⁵⁰	122	França	20,49	49,18	30,33
Williams et al., 1996 ⁵⁰	100	Alemanha	22,0	50,0	28,0
Williams et al., 1996 ⁵⁰	94	Reino Unido	17,02	47,87	35,11
Williams et al., 1996 ⁵⁰	57	Áustria	19,29	59,64	21,07
Williams et al., 1996 ⁵⁰	103	Itália	26,21	46,60	27,19
Williams et al., 1996 ⁵⁰	89	Irlanda	13,48	51,68	34,84
Williams et al., 1996 ⁵⁰	74	Suécia	9,45	48,64	41,91
Arias et al., 2001 ⁵⁸	164	Espanha	17,9	49,3	32,8
Hwu et al., 2000 ⁶²	15	Taiwan	46,7	46,7	6,6
Bondy et al., 2000 ⁶⁶	125	Caucasiana- Alemanha	21,6	46,4	32,0
Presente estudo	248	PG (multiétnica)	22,98	55,24	21,78

PG= população gaúcha.

7.2 ASSOCIAÇÕES DO POLIMORFISMO T102C DO GENE 5-HT2A COM DOENÇAS E DISFUNÇÕES

A descrição de frequências alélicas muito próximas a 50% é ao mesmo tempo instigante e desafiadora, bem como a possível associação de diferentes genótipos com mais de um tipo de morbidade ou disfunção fisiológica associada à idade.

Diversos polimorfismos genéticos têm sido associados à etiologia de doenças crônico-degenerativas que ocorrem ao longo do envelhecimento. Todavia, geralmente, tais associações concentram-se em um determinado alelo ou em um certo genótipo. No caso do polimorfismo do gene 5-HT2A, essa condição parece não se repetir. Isso porque a literatura aponta para associação ora de um genótipo homocigoto ora de outro genótipo heterocigoto com doenças (Figura 5).

Com o avanço de técnicas de biologia molecular, vários estudos têm sido descritos sugerindo associação entre polimorfismos genéticos e diversos tipos de

doenças crônico-degenerativas associadas à idade. Entretanto, na maioria dos casos, a associação refere-se a um dado alelo ou a um dado genótipo do polimorfismo em questão. Poucos estudos têm sido desenvolvidos em um dado polimorfismo de um gene que possui diferentes genótipos associados a diferentes doenças ou disfunções. Este possivelmente é o caso do gene 5-HT2A, o qual tem sido associado a diversas doenças.

Associação entre distúrbios psiquiátricos e o genótipo CC é descrita na literatura^{50,56}, bem como associação entre o genótipo TT e eventos cardiovasculares não fatais também tem sido descrita.⁹ Entretanto, apesar das descrições até o momento publicadas na literatura, parece que o presente estudo é pioneiro na descrição de associação com doenças e disfunções que ocorrem tanto com o genótipo TT quanto com o genótipo CC em uma mesma amostra de idosos que vive no sul do Brasil.

Dentro desta perspectiva, a seguir, serão comentadas cada uma das associações entre o polimorfismo T102C do gene 5-HT2A observadas.

7.2.1 Associações entre o polimorfismo T102C do gene 5-HT2A e incontinência urinária

Inicialmente, cabe tecer o seguinte questionamento: o que é considerado incontinência urinária? A Sociedade Internacional de Continência define incontinência urinária como sendo a perda involuntária de urina em quantidade e freqüência suficiente para causar um problema social ou higiênico, objetivamente demonstrável.¹¹⁶ A continência, em qualquer idade, depende não só da integridade anatômica do trato urinário inferior e dos mecanismos fisiológicos envolvidos no

armazenamento e na eliminação da urina, como também da capacidade cognitiva, da mobilidade, da destreza manual e da motivação para ir ao banheiro.¹¹⁷

Apesar de ser uma condição geriátrica freqüente, os familiares e mesmo os idosos podem não relatar o problema devido à idéia de que a incontinência urinária fazer parte do envelhecimento “normal”. Neste sentido, o médico deve sempre questionar a continência do idoso que estiver avaliando, mesmo que a queixa principal seja outra, uma vez que se estima que 20 a 40% dos problemas clínicos dos idosos não possam ser diagnosticados unicamente através da abordagem clínica clássica. Na avaliação geriátrica global, a continência é questionada através da escala de atividades de vida diária, instrumento utilizado para avaliar autonomia.¹¹⁸ No caso, esta foi a escala utilizada para identificar os idosos com indicação de incontinência urinária neste estudo.

No presente estudo, observou-se associação entre o genótipo TT e incontinência urinária. Na revisão da literatura, não se encontrou nenhum relato de associação similar, aliás, não há referência a investigações neste sentido.

Em estudos experimentais, apenas duas investigações foram relacionadas com o receptor 5-HT 2A e bexiga urinária:

1) Kodama e Takimoto,¹¹⁹ ao investigarem a resposta de contração de partes de bexiga de ratos Wistar previamente induzidos a desenvolverem *diabetes mellitus* (através da infusão de estreptozotocina), observaram que os ratos diabéticos responderam à serotonina com uma contração maior do que os ratos controle (sem a doença). Adicionalmente, estes autores observaram que o antagonista seletivo ao receptor 5-HT2A (sarpogrelato) inibiu a resposta contrátil de uma maneira dose-dependente. Os autores concluíram que a resposta de contração aumentada à

serotonina na bexiga de ratos diabéticos estava relacionada com a hipertrofia e/ou hiperplasia, sugerindo que este efeito estaria sendo mediado pela ativação dos receptores 5-HT_{2A};

2) De Vries et al.,¹²⁰ ao investigarem a seletividade de um antagonista 5-HT_{1B/D} (GR127935) contra as respostas funcionais mediadas por outros receptores da serotonina, observaram que, em altas doses do antagonista, ocorreu supressão da resposta pressórica induzida pela serotonina na contração da bexiga urinária de ratos e gatos, mediada por receptores 5-HT_{2A}. Assim, os autores concluíram que o antagonista bloqueava moderadamente o receptor 5-HT_{2A}.

Estes dois estudos fornecem algumas pistas sobre a possível explicação fisiológica entre a incontinência urinária e o genótipo TT do gene receptor 5-HT_{2A}. Isso porque mostram que tal receptor é ativo e tem um papel importante na contração da bexiga urinária. Tal idéia é reforçada por estudos em seres humanos que mostram a ação do receptor 5-HT_{2A} em outros órgãos, os quais também são formados por tecidos com origem histológica comum (musculatura lisa), como é o caso dos vasos sanguíneos e os intestinos.^{9,41,121}

A incontinência urinária figura entre as 15 condições mais prevalentes entre pessoas com 65 anos ou mais em países desenvolvidos, como é o caso dos Estados Unidos.¹¹⁶ Na geriatria, a incontinência urinária é considerada um problema médico comum⁷⁹ e faz parte dos “gigantes da geriatria”, expressão cunhada por Bernard Isaacs, que são as formas de apresentação diferenciada das doenças na velhice, junto com a imobilidade, a instabilidade postural, a insuficiência cerebral e a iatrogenia. Qualquer enfermidade ou efeitos adversos de vários medicamentos pode se manifestar na forma de um ou mais destes gigantes.¹²²

A incontinência urinária é de grande importância, pois predispõe a infecções perineais, genitais, do trato urinário e uro-sépsis (sépsis com origem no sistema urinário). Pode provocar maceração e ruptura da pele, facilitando a formação de escaras, interromper o sono e predispor a quedas. Adicionalmente, causa constrangimento, induz ao isolamento social, à depressão e ao risco de internação em asilos (institucionalização). A prevalência de incontinência urinária aumenta com a idade, sendo maior entre as mulheres. Até 30% dos idosos da comunidade são acometidos por incontinência urinária, sendo que a prevalência aumenta para 50% se forem considerados os idosos institucionalizados.¹¹⁷ Estudos têm sugerido que a incontinência pode ser considerada o fator mais importante de decisão familiar quanto à institucionalização do idoso e a causa precipitante da admissão de enfermagem domiciliar em 89% das famílias.¹¹⁶

Noronha, em uma investigação conduzida no ambulatório de Geriatria do Hospital São Lucas da PUCRS, encontrou uma prevalência de 35% de incontinência urinária, sendo que 25% dos indivíduos do gênero masculino eram portadores de incontinência urinária e 38% dos indivíduos do gênero feminino. Quanto ao perfil do tipo de perda urinária e dinâmica miccional, a situação mais freqüente, detectada através de um questionário, foi a de hiperatividade vesical/instabilidade – aqueles pacientes que não conseguiam segurar a urina mesmo tentando evitar a perda (42%), seguida de tipo misto – aqueles pacientes que apresentavam instabilidade e perda relacionada a esforço físico associadas (29%).¹¹⁶

Considerando as bases morfofisiológicas que poderiam estar associadas a esta disfunção, cabe salientar que a parede da bexiga é composta por uma camada serosa de revestimento externo, uma camada de músculo liso e uma camada

mucosa (interna). A ação neuronal está relacionada com a liberação de neurotransmissores em nível das ramificações de plexos nervosos e neuro-efetores, associados à musculatura lisa que atuam diretamente no complexo vésico-uretral.¹¹⁶ É por este mecanismo que medicações do tipo antagonista do receptor 5-HT_{2A} podem melhorar os sintomas do trato urinário inferior.⁴⁵

Apesar de clinicamente a incontinência urinária ser identificada pela avaliação utilizada no presente estudo, estudos adicionais incluindo avaliação urodinâmica em idosos com e sem incontinência urinária e com diferentes genótipos do gene 5-HT_{2A} são muito relevantes. Isso porque tal avaliação é considerada padrão ouro no diagnóstico da incontinência urinária e também poderia fornecer informações sobre possíveis diferenças fisiológicas urodinâmicas entre indivíduos normais (sem incontinência) que apresentam diferentes genótipos. Adicionalmente, esta investigação complementar poderia elucidar qual o possível papel do polimorfismo nos diferentes tipos de incontinência urinária.

7.2.2 Associações entre o polimorfismo T102C do gene 5-HT_{2A} obesidade e *diabetes mellitus*

Antes de serem comentados os resultados aqui descritos, alguns aspectos epidemiológicos, clínicos e genéticos relacionados com obesidade e *diabetes mellitus* são necessários a fim de embasar a interpretação dos resultados.

A obesidade é definida como uma enfermidade caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal que traz prejuízos à saúde do indivíduo. Em populações adultas, o índice de massa corporal (IMC) dos indivíduos é a medida de escolha sobre a qual se deve calcular a prevalência da obesidade. Embora o IMC não meça diretamente a proporção de gordura do corpo, estudos realizados em

grandes amostras populacionais têm revelado alta correlação entre o IMC e gordura corporal e, mais importante, aumento intenso do risco de mortalidade associado a IMC altos.¹²³

Em qualquer sociedade, o risco de obesidade no indivíduo sempre dependerá da situação em que se encontre o balanço energético, ou seja, quanto mais freqüente e intensamente seu consumo energético exceder seu dispêndio de energia mais exposto ele estará à obesidade.¹²³

Em relação à utilização do IMC para avaliação do estado nutricional e diagnóstico de sobrepeso e obesidade, a OMS reconhece que o método apresenta falha em distinguir gordura de músculo. Contudo, em geral, o IMC está correlacionado intimamente com medidas diretas da gordura corporal, sendo um forte preditor de problemas de saúde associados com a obesidade, como é o caso do *diabetes mellitus*.¹²⁴ Assim, uma vez que o IMC está associado a aumento do risco cardiovascular em populações mais jovens, fica em aberto a questão para análise em estudos futuros, se a obesidade manteria o seu poder de predição como fator de risco cardiovascular importante também para os idosos longevos e se o IMC seria adequado para detecção da mesma nesta faixa etária. Isso porque um argumento, o qual também tem sido debatido, sugere que a obesidade funcionaria como um fator seletivo, levando a uma maior carga de morbi-mortalidade em grupos etários mais jovens, que não sobreviveriam até idades mais avançadas. Wilson e Kannel,¹²⁵ pesquisadores do Estudo de Framingham, destacam, em um artigo de revisão sobre obesidade em idosos, o fato de que existiria um aumento na gordura corporal total e na adiposidade central que seria relacionado com o envelhecimento, ocorrendo até cerca dos 65 anos de idade. Caso tal aumento fosse diagnosticado,

neste período, como obesidade, ele tende a vir acompanhado de diabetes ou intolerância à glicose, dentre outras morbidades e disfunções metabólicas. Após os 65 anos, esta condição tende a atenuar, principalmente se a obesidade aparece quando o indivíduo já é idoso. Ou seja, aqueles idosos longevos obesos, necessariamente, não teriam sido obesos quando jovens, mas esta condição teria evoluído em idades mais avançadas, enfraquecendo assim a carga mórbida associada a esta condição. Ou seja, o tempo de exposição ao risco da obesidade poderia contribuir de modo significativo no impacto desta morbidade no desenvolvimento de doenças crônico-degenerativas.

Uma grande quantidade de evidências publicadas na literatura sugere que mais de 50% da variabilidade das desordens alimentares e desordens do comportamento alimentar podem ser devidas a um efeito genético. Esta estimativa alta indica a necessidade de estudos que identifiquem genes candidatos à associação com estas disfunções, principalmente que levem a quadros extremos de magreza/desnutrição (anorexia, bulimia) ou de supernutrição (obesidade/obesidade mórbida).¹²⁶

Como foi anteriormente dito, em geral, a obesidade acompanha outras morbidades, destacando-se a própria *diabetes mellitus* do tipo II.¹²⁵

A *diabetes mellitus* é uma alteração metabólica associada à deficiência absoluta ou relativa de insulina. A expressão clínica é caracterizada por alterações metabólicas, complicações vasculares e neuropáticas. O componente metabólico é composto não só pela hiperglicemia como também por alterações no metabolismo de proteínas e lípidos.¹²⁷

Nos últimos anos, um grande número de estudos mostrou um aumento da incidência e prevalência de diabetes no idoso, sendo este um fenômeno mundial. A

prevalência em idosos com mais de 75 anos que vivem em países desenvolvidos, como é o caso dos Estados Unidos, é de 20%. Na população brasileira, é de 7,4%, contudo, na população com idade entre 60 a 69 anos de idade, ela aumenta para 17,4%.¹²⁷ Nos idosos que fazem parte do Projeto Gravataí, a prevalência de *diabetes mellitus*, descrita por Flores et al.,³⁶ foi de 12%, similar à prevalência dos idosos do Rio Grande do Sul (10,5%).

A elevação da glicemia pode ser explicada por diversos fatores. Os fatores associados ao processo de envelhecimento são: aumento da massa adiposa, diminuição da massa magra, diminuição da atividade física, doenças coexistentes, maior ingestão de carboidratos, polifarmácia e, eventualmente, uso de drogas com ação hiperglicemiante ou com ação antagônica à insulina (corticosteróides).¹²⁷

São fundamentais os fatores associados diretamente com o metabolismo de carboidratos como o fator genético, diminuição da secreção de insulina e maior resistência à insulina, observados ao longo do envelhecimento.¹²⁷

Levando em consideração estas informações, pode-se observar que os resultados obtidos tendem a ser complementares. Isso porque, por um lado, indivíduos com genótipo TT apresentaram uma tendência à proteção contra a obesidade (dado que a frequência desta doença foi menor neste grupo), enquanto que indivíduos CC apresentaram associação maior com *diabetes mellitus* (ocorrendo maior frequência desta doença em indivíduos com tal genótipo) e uma tendência a apresentar maior frequência de obesidade, ainda que a mesma não tenha sido estatisticamente significativa.

Apesar da pouca quantidade de estudos relacionando diretamente o polimorfismo do gene 5-HT2A com obesidade e diabetes, aspectos fisiológicos podem subsidiar os achados aqui descritos.

A serotonina é uma molécula implicada na modulação do apetite, uma vez que a estimulação dos seus receptores inibe o esvaziamento gástrico, promove hidrólise e oxidação de ácidos graxos.¹²⁸

Investigações têm mostrado que receptores serotoninérgicos como o 5-HT2A estão envolvidos no estresse induzido pela anorexia e, também, regulam a hiperfagia (ingestão de comida em excesso) induzida pelo neuropeptídeo Y nos núcleos paraventriculares do hipotálamo. Estes dois efeitos podem envolver mudanças na secreção do fator de liberação da corticotropina. Estes achados estão auxiliando na elaboração de modelos de controle de ingestão alimentar e, ao mesmo tempo, facilitam progressos tanto no entendimento da obesidade humana quanto de desordens alimentares.¹²⁹

Por tal motivo, tem sido sugerido por autores como Klump et al.¹²⁶ que estudos analisando a associação entre polimorfismos de receptores da serotonina, como o caso do 5-HT2A, obesidade e anorexia (comportamentos alimentares extremos), seriam de grande relevância e, também, poderiam estar associados à etiologia da doenças metabólicas, como é o caso da *diabetes mellitus* do tipo II.

Na revisão da literatura em revistas indexadas no MEDLINE/PUBMED, não foram encontrados estudos relacionando obesidade ou diabetes com o polimorfismo T102C do gene 5-HT2A. Contudo, investigações em outro polimorfismo localizado na região promotora do mesmo gene (-1438G/A) são descritas. Uma destas investigações analisou a associação do referido polimorfismo com ingestão de

nutrientes e energia e consumo de álcool. Este estudo incluiu 276 indivíduos não relacionados, agrupados do seguinte modo: indivíduos saudáveis que apresentavam obesidade ($IMC=33,3\pm 4,8$ kg/m²) e indivíduos saudáveis com sobrepeso ($IMC=29,6\pm 3,1$ kg/m²). A ingestão de energia de nutrientes foi avaliada através de um recordatório alimentar de três dias. No grupo de indivíduos com sobrepeso, o alelo A foi associado com baixa ingestão energética. Esta associação foi significativa. O alelo A também foi associado com menor consumo de álcool. Tais dados indicaram que este polimorfismo genético poderia influenciar a ingestão de alimentos e álcool, e que tal associação poderia explicar o papel do sistema serotoninérgico na determinação da ingestão de alimentos.¹³⁰

Um outro estudo realizado, em uma amostra de 182 japoneses com distúrbios alimentares e 374 indivíduos normais, mostrou associação entre o alelo A com anorexia nervosa e associação; enquanto que o alelo G foi associado com indivíduos com bulimia nervosa e síndrome de personalidade *borderline*. Estes achados mais uma vez corroboraram a sugestão da associação entre o receptor 5-HT_{2A} e o comportamento alimentar.¹³¹

Considerando o conjunto dos resultados publicados na literatura, a associação do genótipo TT, que produz uma maior quantidade de receptores serotoninérgicos em relação ao CC (20% a mais),⁷⁵ com menor frequência de obesidade, e a associação do genótipo CC com *diabetes mellitus*, poder-se-ia explicar estes achados por interações em um mesmo grupo de rotas metabólicas, cuja ação do receptor 5-HT_{2A} ocorre.

Provavelmente, esta sugestão poderia ser testada a partir de estudos complementares que incluam análise de ingestão de alimentos, como os publicados para o outro polimorfismo do gene 5-HT2A.

Cabe também salientar que a descrição dos resultados obtidos nesta pesquisa e a falta de estudos similares indicam a vasta quantidade de investigações que necessitam ser realizadas, nos próximos anos, a fim de elucidar estas complexas e intrincadas relações metabólicas envolvidas tanto com a manutenção da saúde quanto com a evolução de doenças associadas ao envelhecimento humano.

Se, por um lado, nesta investigação, foram descritas algumas associações ainda não mencionadas na literatura; por outro lado, associações com morbidades, como depressão, declínio cognitivo, doenças coronarianas (infarto agudo do miocárdio) e hipertensão arterial sistêmica, não foram encontradas.

Resultados sobre a associação entre estas doenças são conflitantes. Por exemplo, o estudo de Coto et al.⁶⁹, realizado na Espanha com indivíduos com e sem doenças coronarianas em idades inferiores e superiores a 60 anos, não encontrou associação entre este tipo de morbidade e o genótipo TT, como descrito por Yamada et al.⁹ A associação descrita por Yamada et al. foi independente dos fatores de risco cardiovascular (tabagismo, dislipidemia, *diabetes mellitus* e hipertensão). Uma vez que Yamada et al. também não encontraram esta associação em indivíduos com idade superior a 65 anos, os resultados aqui obtidos corroboram os dois trabalhos.

É interessante comentar que, como o receptor 5-HT2A é importante para a contração da fibra muscular lisa, principalmente de vasos sangüíneos, um polimorfismo que aumente os níveis ou o limiar de contração muscular, ao mesmo tempo que acelera a agregação plaquetária, poderia estar fortemente relacionado

com coronariopatias. Entretanto, cabe lembrar que a contração da fibra também é modulada por moléculas que induzem o seu relaxamento, este é o caso da óxido nítrico sintetase (NOS). O gene desta enzima também possui polimorfismos que estão sendo investigados quanto à sua associação com doenças cardiovasculares.¹³² O quanto os resultados destes estudos de associação com um destes polimorfismos (que induzem a contração ou ao relaxamento) podem estar sendo mascarados por interações entre estes (ou outros) polimorfismos que atuam de modo antagônico, não se sabe. Isso porque a análise da associação de um genótipo que aumenta a contratibilidade da fibra, sem se levar em conta a possível presença de um genótipo que aumenta o relaxamento desta mesma fibra, poderia ser um potencial fator de confusão (viés). Deste modo, estudos futuros de interação gene-gene são fundamentais para elucidar se as associações entre o gene 5-HT2A, descritas para doenças cardiovasculares e hipertensão, são verdadeiras ou não. A de se levar em conta que outros polimorfismos nos mesmos genes, ou em genes de moléculas que participem das rotas metabólicas envolvidas com a etiologia das doenças estudadas podem também mascarar ou interferir os resultados descritos.

A partir de uma revisão recente sobre Geriatria Genômica, Taufer e Da Cruz⁸⁴ tecem as seguintes considerações a este respeito:

Com o avanço de técnicas moleculares que possibilitaram a detecção de mutações em genes relacionados com diversas rotas metabólicas independente de doenças ou características biológicas específicas, uma nova abordagem de investigação foi aberta. Nas duas décadas passadas, muitos genes com padrão de herança mendeliano foram identificados através de abordagens analíticas genéticas (estudo de ligação e métodos de clonagem posicional). Ainda que estes métodos tenham sido bem-sucedidos para a identificar o risco relativo da presença de mutações específicas associadas a muitas doenças, os mesmos falharam quando as investigações envolviam doenças complexas. Este insucesso ocorreu principalmente devido a três motivos: (1) tais doenças possuem muita variação na severidade dos sintomas, sendo influenciadas pela

idade dos seus portadores. Tal condição dificulta a definição de um fenótipo (sintomatologia) associado o que impede uma melhor seleção da população estudada; (2) os mecanismos associados ao desencadeamento destas doenças podem ter mais que uma etiologia, o que pode, potencialmente, significar o envolvimento de várias rotas metabólicas associadas a estas doenças; (3) provavelmente existem numerosos genes que poderiam estar envolvidos com a etiologia da doenças, e variações genéticas que levassem a defeitos nas rotas metabólicas poderiam contribuir com risco relativo pequeno. A partir destas limitações, diversos pesquisadores vêm tentando aplicar novas abordagens para investigar que genes estariam envolvidos em tais doenças. Isso porque, como o fenômeno do envelhecimento populacional, o número de indivíduos afetados por doenças como as cardiovasculares, do metabolismo ósseo, neoplasias, entre outras, tende a crescer, principalmente em países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil.

Dentro das novas abordagens implementadas, podemos destacar estudos de associação que buscam correlações estatísticas entre variantes genéticas específicas e uma dada doença. Em investigações de doenças complexas, estudos de associação são, provavelmente, ferramentas mais efetivas do que estudos de ligação, uma vez que eles possuem um maior poder estatístico para detectar efeitos pequenos de vários genes. Geralmente, um estudo de gene-candidato é conduzido em uma amostra de base populacional afetada e não afetada (caso-controle). Apesar disto, muitas críticas têm sido feitas a tais estudos, uma vez que, para a maioria dos genes investigados ocorreram falhas na reprodução dos resultados. Por outro lado, os defensores da abordagem dos genes-candidatos argumentam que tal pessimismo é muito extremo. Assim, tem sido postulado que uma interseção entre a abordagem genética com a abordagem epidemiológica poderia ser um caminho relevante. O campo da epidemiologia baseia-se na observação e medida de doenças na população, usando associações e correlações estatísticas para identificar fatores que afetam estes padrões. A abordagem epidemiológica permite a detecção de riscos relativos a doenças pequenos e moderados causados por diversos fatores. Similarmente, estudos de genes-candidatos detectam riscos relativos pequenos e moderados associados à etiologia e à heterogeneidade genética. Deste modo, pesquisadores definiram que a associação entre estudos epidemiológicos e de genes-candidatos ocorreria através da correlação entre dois ou mais eventos, características ou outras variáveis. Esta dependência é grandemente influenciada por características do estudo, incluindo o tamanho da população estudada e o número de variáveis analisadas. Achados de associação podem ser influenciados por problemas como: (1) viés de seleção; (2) viés de recrutamento; (3) e fatores de confusão. Deste modo, associações significativas podem ser causais ou podem ser determinadas por tais problemas, sendo, portanto, não verdadeiras. Os princípios epidemiológicos consideram que a detecção de associação em um estudo observacional é o primeiro passo crucial para o entendimento da etiologia de uma determinada doença. Assim, pareceria que a aplicação dos princípios epidemiológicos

seriam fundamentais para a análise da real associação de determinadas variações (genéticas) às doenças complexas. Associações significativas poderiam, então, serem utilizadas para indicar que mecanismos moleculares e bioquímicos estariam envolvidos na etiologia das doenças complexas, permitindo o delineamento e execução de estudos mais específicos.

Ainda que pareça fácil associar a abordagem epidemiológica com a genética na determinação de doenças ou mesmo de características que aumentam a suscetibilidade às mesmas, na prática, é uma tarefa árdua, existindo grandes dificuldades. Entre estas, podemos destacar: (1) contexto interdisciplinar do estudo: necessariamente o estudo precisa ser conduzido por diversos especialistas, destacando-se pesquisadores da área de epidemiologia e da área genética; (2) delineamento dos estudos: uma vez que a logística da condução de estudos epidemiológicos difere da de estudos genéticos, existe a necessidade de adequação da mesma para comportar todos os aspectos implicados; (3) coleta e análise dos dados: a qualidade da coleta e análise dos dados também implica na interação entre grupos de pesquisa que dominem as duas áreas. Estas dificuldades limitam a implementação destes estudos. Entretanto, as mesmas podem ser contornadas através da implementação projetos que associem especialistas das duas áreas.

Considerando o que foi comentado pelas autoras, uma possível limitação do estudo aqui realizado relaciona-se com as dificuldades associadas à epidemiologia genética da atualidade, as quais precisam ser trabalhadas nos próximos anos.

De qualquer modo, os resultados por hora descritos, talvez muito mais do que elucidar, abram questionamentos desafiadores para pesquisas futuras.

8 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Apartir dos resultados encontrados na presente tese, descritos e discutidos previamente, algumas considerações merecem ser destacadas:

- os idosos representam uma grande parcela da população e seu número tende a aumentar cada vez mais;

- o envelhecimento, as doenças crônico-degenerativas e as disfunções associadas apresentam um caráter multifatorial, dificultando, muitas vezes, a abordagem dos processos;

- as ciências que possuem um enfoque geriátrico e gerontológico precisam se voltar cada vez mais para investigações que busquem minimizar o impacto do envelhecimento com doenças/disfunções, tanto em nível populacional quanto pessoal, visando ao envelhecimento bem-sucedido;

- como foram identificadas associações entre o polimorfismo T102C do gene 5-HT2A com doenças que acometem o indivíduo idoso, a implementação de investigações complementares que busquem elucidar estas associações são importantes e necessárias. Para tanto, outras variáveis genético-ambientais serão

pesquisadas, bem como profissionais especializados em cada área, especialmente metabologia/endocrinologia e urologia, auxiliarão no desenvolvimento das investigações;

- finalmente, considerando os estudos prévios na literatura e os dados obtidos no presente estudo, parece que o polimorfismo T102C do gene 5-HT2A é importante tanto na genética do envelhecimento quanto na geriatria.

9 CONCLUSÕES

O estudo realizado descreveu e investigou a associação entre o polimorfismo T102C do gene 5-HT2A e indicadores de saúde de idosos que freqüentam grupos de terceira idade.

As freqüências alélicas e genóticas observadas foram similares às descritas em outras populações, ocorrendo freqüências alélicas de C e T próximas a 50%.

Ocorreu associação entre o polimorfismo e indicadores de saúde geriátrica, no caso, o genótipo TT mostrou-se associado à incontinência urinária e o genótipo CC com *diabetes mellitus*; adicionalmente, o genótipo TT mostrou-se protetor em relação à obesidade.

Os resultados sugerem que existam genes que possam apresentar polimorfismos genéticos associados a mais de um tipo de doença, como é o caso do gene pleiotrópico do receptor 5-HT2A. Este apresenta um polimorfismo (T102C) que parece ter um efeito genotípico antagônico, ou seja, um dado genótipo associado a doenças ou disfunções e outro genótipo associado a outras doenças e disfunções. Estudos complementares investigando o papel deste tipo de polimorfismo genético

(com genótipos antagônicos associados a doenças) no envelhecimento são necessários.

REFERÊNCIAS

- ¹ Chaimowicz F. A Saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: Problemas, projeções e alternativas. Rev Saúde Pública 1997;31(2):184-200.
- ² Ramos LR. Epidemiologia do envelhecimento. In: Elisabete Viana de Freitas et al. Tratado de Geriatria e Gerontologia. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002.p.72-8.
- ³ Organización Panamericana de la Salud. Epidemiología y prevención de las enfermedades cardiovasculares en los ancianos. Informe de un grupo de estudios de la Organización Mundial de la Salud 1995; 853:1-12.
- ⁴ Da Cruz IBM, Alho CS, Envelhecimento populacional: panorama epidemiológico e de saúde do Brasil e do Rio Grande do Sul. In: Jeckel-Neto EA, Dacruz IBM (org.). Aspectos Biológicos e geriátricos do envelhecimento. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2000; 175-91.
- ⁵ Veras RP. O Brasil envelhecido e o preconceito social. In: Veras RP (org.). Terceira idade: alternativas para uma sociedade em transição. Rio de Janeiro: Relume-Dumará; 1999.p.35-50.

- ⁶ Moriguchi Y. Aspectos práticos e objetivos da medicina preventiva em geriatria. In: Elisabete Viana de Freitas et al. Tratado de Geriatria e Gerontologia. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002.p.20-31.
- ⁷ Mehr DR, Tatum III PE. Primary prevention of diseases of old age. Clin Geriatr Med 2002; 18(3):407-30.
- ⁸ Schwanke CHA, Da Cruz IBM, Leal NF, Scheibe R, Moriguchi Y, Moriguchi EH. Analysis of the association between apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular risk factors in an elderly population with longevity. Arq Bras Cardiol 2002; 78(6):571-9.
- ⁹ Yamada S, Akita H, Kanazawa K, Ishida T, Hirata K, Ito K, Kawashima S, Yokoyama M. T102C polymorphism of the serotonin (5-HT) 2A receptor gene in patients with non-fatal acute myocardial infarction. Atheroscl 2000; 150:143-8.
- ¹⁰ Arranz B, Rosel P, Ramírez N, San L. Disfunción genética del receptor de serotonina 5-HT2A en los trastornos psiquiátricos. Actas Españolas de Psiquiatria 2001; 29(02):131-8.
- ¹¹ Da Cruz IBM. Genética do envelhecimento, da longevidade e doenças crônico-degenerativas associadas à idade. In: Elisabete Viana de Freitas et al. Tratado de Geriatria e Gerontologia. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002.p.20-31.
- ¹² Wilmoth JR, Horiuchi S. Do the oldest old grow old more slowly? In: Robine JM, Forette B, Franceschi C, Allard M (eds). The paradoxes of longevity. Heidelberg: Springer-Verlag; 1999.p.35-60.
- ¹³ Troen BR. The biology of aging. The Mount Sinai Journal of Medicine 2003; 70(1):03-22.
- ¹⁴ Fries JF. Successful aging - an emerging paradigm of gerontology. Clin Geriatr Med 2002; 18(3):371-82.

- ¹⁵ Kirkland JL. The biology of senescence: potential for prevention of disease. *Clin Geriatr Med* 2002; 18(3):383-405.
- ¹⁶ Finch CE. Longevity without aging: possible examples. In: Robine JM, Forette B, Franceschi C, Allard M (eds). *The paradoxes of longevity*. Heidelberg: Springer-Verlag; 1999.p.03-9.
- ¹⁷ Hayflick L. *Como e Porque Envelhecemos*. São Paulo: Editora Campus; 1996.366p.
- ¹⁸ Sandhu SK, Barlow HM. Strategies for successfull aging. *Clin Geriatr Med* 2002; 18(3):643-8.
- ¹⁹ Christensen K, Vaupel JW. Determinants of longevity: genetic, environmental and medical factors. *J Intern Medic* 1996; 240:333-41.
- ²⁰ Papaléo Netto M. O estudo da velhice no século XX: histórico, definição do campo e termos básicos. In: Elisabete Viana de Freitas et al. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002.p.02-12.
- ²¹ Os idosos do Rio Grande do Sul: estudo multidimensional de suas condições de vida - relatório de pesquisa. Conselho Estadual do Idoso, Governo do Estado do Rio Grande do Sul, Secretaria do Trabalho, Cidadania e Ação Social e Unidades Associadas. Porto Alegre:CEI; 1997, 123p.
- ²² Pereira MG. Indicadores de saúde. *Epidemiologia: teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1995.p.49-75.
- ²³ Freitas EV, Miranda RD, Nery MR. Parâmetros clínicos do envelhecimento e avaliação geriátrica global. In: Elisabete Viana de Freitas et al. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002.p.609-17.

- ²⁴ Katz S, Ford AB, Moskowitz RW. Studies of illness in the aged: the index of ADL, a standartized measure of biological and psychosocial function. JAMA 1963;185(12):914-9.
- ²⁵ Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people; self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 1969;9:179.
- ²⁶ Machado JCB. Doença de Alzheimer. In: Elisabete Viana de Freitas et al. Tratado de Geriatria e Gerontologia. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002.p.133-47.
- ²⁷ Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini-mental state: a practical method for measuring the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189-98.
- ²⁸ Yesavage J, Brink T, Rose T. Development and validation of geriatric depression screening scale: a preliminary report. J Psychiatr Res 1983;17(1):37-49.
- ²⁹ Ramos LR. Growing old in São Paulo, Brazil: assessment of health status and social support of elderly people from different socioeconomic strata living in the community [tese de doutorado]. Londres, London School of Hygiene and Tropical Medicine; 1986.
- ³⁰ Veras RP. País jovem de cabelos brancos: a saúde do idoso no Brasil. Rio de Janeiro: Relume-Dumará; 1994.224p.
- ³¹ Da Cruz IBM, Schwanke CHA. Reflexões sobre biogerontologia como uma ciência generalista, integrativa e interativa. Estud Interdiscip Envelhe 2001; 3:7-36.
- ³² Marafon LP, Da Cruz IBM, Schwanke CHA, Moriguchi EH. Preditores cardiovasculares da mortalidade em idosos longevos. Cad Saud Public 2003;19(3):799-807.

- ³³ Siviero J, Taufer M, Flores GAL, Cruz AM, Da Cruz IBM. Aspectos relacionados ao hábito alimentar e estilo de vida de idosos acima de 80 anos e de seus familiares cuidadores em Veranópolis-RS. R Med PUCRS 2002;12(4):324-50.
- ³⁴ Flores GAL. Construção de um modelo de avaliação pluritemática da saúde de idosos socialmente ativos [dissertação de mestrado]. Porto Alegre, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2000.80 p.
- ³⁵ Da Cruz IBM, Schwanke CHA, Flores GAL, Taufer M, Cruz AAM, Siviero J, Nascimento NMR, Canto M, Ehlers R, Mânica BA. Projeto Gravataí, um estudo interdisciplinar sobre o envelhecimento: descrição da escolha do município. R Med PUCRS 2003 (no prelo).
- ³⁶ Flores GAL, Cruz AM, Taufer M, Siviero J, Nascimento NM, Moriguchi EH, Da Cruz IBM. Indicadores de saúde dos idosos participantes do projeto Gravataí-RS. R Med PUCRS 2003 (no prelo).
- ³⁷ United Nations. Vienna international plan of action on aging. Disponível: <<http://www.un.org/esa/socdev/ageing/ageipaa.htm>>. Acesso em: 01 mai. 2003.
- ³⁸ Fried LP. Epidemiology of aging. Epidemiology Reviews 2000;22(1):95-106.
- ³⁹ Sellers TA, Yates JR. Review of proteomics with applications to genetic epidemiology. Genet. Epidemiol 2003;24:83-98.
- ⁴⁰ Fox SI. The nervous system: neurons and synapses. In: Human physiology. McGraw-Hill; 1999.p.172-85.
- ⁴¹ Sanders-Bush E, Mayer SE. 5-hidroxytryptamine (serotonin) receptor agonists and antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996.p.249-63.

- ⁴² Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Sistemas de neurotransmissores. In: Neurociências: desvendando o sistema nervoso. 2^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2002.p.130-62.
- ⁴³ Guyton AC, Hall JE. Fisiologia Humana e Mecanismos das Doenças. 6^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1998.639p.
- ⁴⁴ De Groat WC. Anatomy of the central neural pathways controlling the lower urinary tract. Eur Urol 1998;34:2-5.
- ⁴⁵ Modiri A. Functional models in the search for pharmacological treatment of urinary incontinence: the role of adrenergic, cholinergic and serotonergic receptors. Acta Universitatis Upsaliensis 2002;1137:1-52.
- ⁴⁶ Warren JT, Peacock ML, Rodriguez LC, Fink JK. An MspI polymorphism in the human serotonin receptor gene (HTR2A): detection by DGGE and RFLP analysis. Hum Mol Genet 1993;2:338.
- ⁴⁷ Homo sapiens 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A (HTR2A). Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/que...ucleotide&list_uids=10835174&dopt=genBank>. Acesso em: 05 jun. 2001.
- ⁴⁸ Inayama Y, Yoneda H, Sakai T, Ishida T, Nonomura Y, Kono Y, Takahata R, Koh J, Sakai J, Takai A, Inada Y, Asaba H. Positive association between a DNA sequence variant in the serotonin 2A receptor gene and schizophrenia. Am J Med Genetics 1996;67:103-5.
- ⁴⁹ Tay AH, Lim LC, Lee WL, Wong KE, Wong LY, Tsoi WF. Association between allele 1 of T102C polymorphism, 5-hydroxytryptamine 2a receptor gene and schizophrenia in chinese males in Singapore. Human Heredit 1997;47:298-300.

- ⁵⁰ Williams J, Spurlock G, McGuffin P, Mallet J, Nöthen MM, Gill M, Aschauer H, Nylander P, Macciardi F, Owen MJ. Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2a-receptor gene. European multicentre association study of schizophrenia (EMASS). *Lancet* 1996;347:1294-6.
- ⁵¹ Erdmann J, Shimron AD, Rietschel M, Albus M, Maier W, Korner J, Bondy B, Chen K, Shih JC, Knapp M, Propping P, Nöthen MM. Systematic screening for mutations in the human serotonin-2A (5-HT2A) receptor gene: identification of two naturally occurring receptor variants and association analysis in schizophrenia. *Human Genetics* 1996;97:614-9.
- ⁵² Spurlock G, Heils A, Holmans P, Williams J, D'Souza UM, Cardno A, Murphy KC, Jones L, Buckland PR, McGuffin P, Lesch KP, Owen MJ. A family based association study of T102C polymorphism in 5HT2A and schizophrenia plus identification of new polymorphisms in the promoter. *Molecular Psychiatry* 1998;3:42-9.
- ⁵³ Arranz M, Collier D, Sodhi M, Ball D, Roberts G, Price J, Sham P, Kerwin R. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT2A receptor gene. *Lancet* 1995;346:281-2.
- ⁵⁴ Holmes C, Arranz MJ, Powell JF, Collier DA, Lovestone S. 5-HT2A and 5-HT2C receptor polymorphisms and psychopathology in late onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 1998;7(9):1507-9.
- ⁵⁵ Nacmias B, Tedde A, Forleo P, Piacentini S, Guarnieri BM, Bártoli A, Ortenzi L, Petruzi C, Serio A, Marcon G, Sorbi S. *Biol Psychiatry* 2001;50:472-5.
- ⁵⁶ Zhang HY, Ishigaki T, Tani K, Chen K, Shih JC, Miyasato K, Ohara K, Ohara K. Serotonin 2A receptor gene polymorphism in mood disorders. *Biological Psychiatry* 1997;41:768-73.

- ⁵⁷ Bjork JM, Moeller FG, Dougherty DM, Swann AC, Machado MA, Hanis CL. Serotonin 2a receptor T102C polymorphism and impaired impulse control. *Am J Med Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 2002;114:336-9.
- ⁵⁸ Arias B, Gutierrez B, Pintor L, Gasto C, Fananas L. Variability in the 5-HT(2A) receptor gene is associated with seasonal pattern in major depression. *Mol Psych* 2001;6:239-42.
- ⁵⁹ Minov C, Baghai TC, Schule C, Zwanzger P, Schwarz MJ, Zill P, Rupprecht R, Bondy B. Serotonin-2A-receptor and -transporter polymorphisms: lack of association in patients with major depression. *Neurosci Lett* 2001;303(2):119-22.
- ⁶⁰ Du L, Bakish D, Lapierre YD, Ravindran AV, Hrdina PD. Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disorder. *Am J Med Genet (Neuropsych Genet)* 2000;96:56-60.
- ⁶¹ Geijer T, Frisch A, Persson ML, Wassermann D, Rockah R, Michaelovsky E, Apter A. Search for association between suicide attempt and serotonergic polymorphisms. *Psych Genet* 2000;10:19-26.
- ⁶² Hwu HG, Chen CH. Association of 5-HT2A receptor gene polymorphism and alcohol abuse with behavior problems. *Am J Med Genet* 2000;96:797-800.
- ⁶³ Erdal ME, Herken H, Yilmaz M, Bayazit YA. Association of the T102C polymorphism of 5-HT2A receptor gene with aura in migraine. *J Neurological Science* 2001;188:99-101.
- ⁶⁴ Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwartz M, de Jonge S, Kruger M, Engel RR, Farber L, Pongratz DE, Ackenheil M. *Neurobiol Dis* 1999;6(5):433-9.

- ⁶⁵ Liolitsa D, Powell JF, Prince M, Lovestone S. Association study of the 5-HT_{2A} receptor gene polymorphism, T102C and essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2001;15(5):335-9.
- ⁶⁶ Bondy B, Kuznik J, Baghai T, Schüle C, Zwanzger P, Minov C, de Jonge S, Rupprecht R, Engel RR, Eisenmenger W, Ackenheil M. Lack of association of serotonin-2A receptor gene polymorphism (T102C) with suicidal ideation and suicide. *Am J Med Genet (Neuropsych Genet)* 2000;96:831-5.
- ⁶⁷ Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Smeraldi E. No association between serotonin-2A receptor gene polymorphism and psychotic symptomatology of mood disorders. *Psychiatry Res* 1999;86:203-9.
- ⁶⁸ Gutiérrez B, Arranz M, Fañanás L, Vallès V, Guillamat R, van Os J, Collier D. 5HT_{2A} receptor gene and bipolar affective disorder. *Lancet* 1995;346(october 7):969.
- ⁶⁹ Coto E, Reguero JR, Alvarez V, Morales B, Batalha A, Gonzáles P, Martin M, Garcia-Castro M, Iglesias-Cubero G, Cortina A. 5-Hydroxytryptamine 5-HT_{2A} receptor and 5-Hydroxytryptamine transporter polymorphisms in acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)* 2003;104(3):241-5.
- ⁷⁰ Fehr C, Schleicher A, Szegedi A, Anghelescu I, Klawe C, Hiemke C, Dahmen N. Serotonergic polymorphisms in patients suffering from alcoholism, anxiety disorders and narcolepsy. *Prog Neuro-psychopharmacol & Biol Psychiat* 2001;25:965-82.
- ⁷¹ Cusin C, Serretti A, Lattuada E, Lilli R, Lorenzi C, Smeraldi E. Association study of MAO-A, COMT, 5-HT_{2A}, DRD2 and DRD4 polymorphisms with illness time course in mood disorders. *Am J Med Genetics* 2002;114:380-90.
- ⁷² Blairy S, Massat I, Staner L, Le Bon O, van Gestel S, van Broeckhoven C, Hilger C, Hentges F, Souery D, Mendlewicz J. 5-HT_{2a} receptor polymorphism gene in bipolar disorder and harm avoidance personality trait. *Am J Med Genetics* 2000;96:360-4.

- ⁷³ Turecki G, Briere R, Dewar K, Antonetti T, Lesage AD, Seguin M, Chawky N, Vanier C, Alda M, Joober R, Benkelfat C, Rouleau GA. Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide. *Am J Psych* 1999;156:1456-8.
- ⁷⁴ Kouzmenko AP, Hayes WL, Pereira AM, Dean B, Burnet PW, Harrison PJ. 5-HT_{2A} receptor polymorphism and steady state receptor expression in schizophrenia. *Lancet* 1997;349:1815.
- ⁷⁵ Poleskaya OO, Sokolov BP. Differential expression of the "C" and "T" alleles of the 5-HT_{2A} receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *J Neuroscience Research* 2002;67:8
- ⁷⁶ Meltzer CC, Smith G, DeKosky ST, et al. Serotonin in aging, late-life depression, and Alzheimer's disease: the emerging role of functional neuroimaging. *Neuropsychopharmacol* 1998;18:407-30.
- ⁷⁷ van Dick CH, Malison RT, Seibyl JP, Laruelle M, Klump H, Zoghbi SS, Baldwin RM, Innis RB. Age related decline in central serotonin transporter availability with [¹²³I] β-CIT SPECT. *Neurobiology of Aging* 2000;21:497-501.
- ⁷⁸ Baeken C, D'haenen H, Flamen P, Mertens J, Terriere D, Chavatte K, Boumon R, Bossuyt A. 123I-5-I-R91150, a new single-photon emission tomography ligand for 5-HT_{2A} receptors: influence of age and gender in healthy subjects. *Eur J Nucl Med* 1998;25(12):1617-22.
- ⁷⁹ Bogardus Jr ST, Richardson E, Maciejewski PK, Gahbauer E, Inouye SK. Evaluation of a guided protocol for quality improvement in identifying common geriatric problems. *J Am Geriatrics Soc* 2002;50:328-35.

- ⁸⁰ Marian AJ. Genetic risk factors for myocardial infarction. *Cur Opin Cardiol* 1998;13:171-8.
- ⁸¹ Irigoyen MCM, Oliveira AR, D'Ávila KAL, Fiorino P, Dall'Ago P, Lacchini S. Alterações funcionais do sistema cardiovascular durante o envelhecimento. In: Jeckel-Neto EA, Dacruz IBM (org.). *Aspectos Biológicos e geriátricos do envelhecimento*. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2000; 337-70.
- ⁸² Collier DA, Arranz MJ, Li T, Mupita D, Brown N, Treasure J. Association between 5-HT_{2A} gene promoter polymorphism and anorexia nervosa. *Lancet* 1997;350(august 9):412.
- ⁸³ Da Cruz IBM. A genética molecular na medicina contemporânea. *Rev Salud y Medicamentos* 2001;56:35-41.
- ⁸⁴ Da Cruz IBM, Taufer M, Moriguchi EH. Geriatria genômica. In: Mir L. (org.) *Medicina Genômica*. São Paulo: Atheneu; 2003 (no prelo).
- ⁸⁵ Borges-Osório MR, Robinson WM. Genética de populações. In: Borges-Osório MR, Robinson WM. *Genética Humana*. 2^a ed. Porto Alegre: ARTMED Editora; 2001.p.192-208.
- ⁸⁶ Reuben DB, Greendale GA, Harrison GG. Nutrition screening in older persons. *J Am Geriatric Society* 1995;43:415-25.
- ⁸⁷ World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic (report of a WHO consultation on obesity). Geneva: World Health Organization: Geneva; 1997.98p.
- ⁸⁸ Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991;14:1132-43.
- ⁸⁹ Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr* 1988;48:16-23.

- ⁹⁰ Lemieux S et al. Are gender differences in cardiovascular disease risk factors explained by the level of visceral adipose tissue? *Diabetology* 1994;37:757-64.
- ⁹¹ Brandão AP, Brandão AA, Freitas EV, Magalhães MEC, Pozzan R. Hipertensão arterial no idoso. In: Freitas EV et al. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002.p.249-62.
- ⁹² III Consenso Brasileiro de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade brasileira de Nefrologia. *Rev Bras Cardiol* 1998;1(3):92-133.
- ⁹³ Tonks DB. *Quality control in Clinical Laboratories*, Warner-Chilcott Laboratories, Diagnostic Reagent Division, Scarborough, Canadá; 1972.
- ⁹⁴ Giannini SD. *Aterosclerose e dislipidemias*. São Paulo: BG Cultural; 1998:157p.
- ⁹⁵ III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2001;7(III):1-48.
- ⁹⁶ Report of the Expert Committtee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- ⁹⁷ Lindgren AM, Svardsudd K, Tibblin G. Factors related to perceived health among elderly people: the Albertina Project. *Age and Ageing* 1994;23:328-33.
- ⁹⁸ Lacks MS, Reinstein AR, Cooney LM et al. A simple procedure for general screening for functional disability in elderly patients. *Ann Intern Med* 1990;112:699-706.

- ⁹⁹ Small BJ, Viitanen M, Bäckman K. Mini-mental state examination item scores as predictors of Alzheimer disease: incidence data from the Kungsholmen project, Stockholm. *J Gerontology* 1997;52A(5):M299-304.
- ¹⁰⁰ Debomoy KL, Nurnberger Jr JI. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Research* 1991; 19(19):5444.
- ¹⁰¹ Software Statistical SPSS for Windows: Base System User's Guide. Release 9.0. Chicago, 1998. Ill Norusis MJ/SPSS Inc.
- ¹⁰² Waaser-Smoller S. *Biostatistics and epidemiology*. 2nd ed. New York: Spriger-Verlag; 1995.185p.
- ¹⁰³ Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. Resolução 196/96 sobre pesquisa em seres humanos. Disponível: <<http://conselho.saude.gov.br>>. Acesso em: 10 abr. 2003.
- ¹⁰⁴ Associação Brasileira de Normas Técnicas. Referências bibliográficas. NBR 6023;2000.
- ¹⁰⁵ Spector N. Manual para a redação de teses, projetos de pesquisa e artigos científicos. 2^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002.150p.
- ¹⁰⁶ Referências bibliográficas conforme Vancouver. Versão em português do International Committe of Medical Journal Editors: uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal 2000 may. Disponível em: <<http://www.pucrs.br/biblioteca/vancouver.htm>>. Acesso em: 20 jul. 2002.
- ¹⁰⁷ Oliveira JRM, Zatz M. The study of genetic polymorphisms related to serotonin in Alzheimer's disease: a new perspective in a heterogenic disorder. *Braz J Med Biol Res* 1999;32(4):463-7.

- ¹⁰⁸ Tsai SJ, Hong CJ, Chen CY, Liao WY, Song HL, Lai HC. Serotonin-2A receptor polymorphism (102T/C) in mood disorders. *Psych Res* 1999;87(2-3):237.
- ¹⁰⁹ Peroutka SJ. Serotonin receptor variants in disease: new therapeutic opportunities? *Annals of the New York Academy of Science* 1998;861:16-25.
- ¹¹⁰ Farina G. História de Veranópolis. Veranópolis: Secretaria Municipal de Educação e Cultura; 1992.p.269.
- ¹¹¹ Nicolini H, Cruz C, Camarena B, Orozco B, Kennedy JL, King N, Weissbecker K, de IFJ, Sidenberg D. DRD2, DRD3 and 5HT2A receptor genes polymorphisms in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psych* 1996;1:461-5.
- ¹¹² Ishigaki T, Xie DW, Liu JC, Nakamura Y, Zhang HY, Tani K, Shimazu Y, Chen K, Shih JC, Miyasato K, Ohara K, Ohara K. Intact 5-HT2A receptor exons and the adjoining intron regions in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:339-47.
- ¹¹³ Verga M, Macciardi F, Cohen S, Pedrini S, Smeraldi E. No association between schizophrenia and the serotonin receptor 5HT2A in an Italian population. *Am J Med Genet* 1997;74:21-5.
- ¹¹⁴ Joober R, Benkelfat C, Brisebois K, Toulouse A, Turecki G, Lal S, Bloom D, Labelle A, Lalonde P, Fortin D, Alda M, Palmour R, Rouleau GA. T102C polymorphism in the 5HT2A gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability. *J Psych Neurosci* 1999;24:141-6.
- ¹¹⁵ Lin CH, Tsai SJ, Yu YW, Song HL, Tu PC, Sim CB, Hsu CP, Yang KH, Hong CJ. No evidence for association of serotonin-2A receptor variant (102T/C) with schizophrenia or clozapine response in a Chinese population. *Neuroreport* 1999;10:57-60.

- ¹¹⁶ Noronha JAP. Perfil de saúde de idosos com incontinência urinária atendidos em um ambulatório geriátrico [dissertação de mestrado]. Porto Alegre, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 1999.121 p.
- ¹¹⁷ Maciel AC. Incontinência urinária. In: Freitas EV et al. Tratado de Geriatria e Gerontologia. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002.p.635-44.
- ¹¹⁸ Leão CSS, DaCruz IBM, Schwanke CHA, Moriguchi EH. Preditores de mortalidade em pacientes idosos após seis meses de alta hospitalar. R Med PUCRS 2002;12(1):12-6.
- ¹¹⁹ Kodama M, Takimoto Y. Influence of 5-hydroxytryptamine and the effect of a new serotonin receptor antagonist (sarpogrelate) on detrusor smooth muscle of streptozotocin-induced diabetes mellitus in the rat. Int J Urol 2000;7(6):231-5.
- ¹²⁰ De Vries P, Apaydin S, Villalon CM, Heiligers JP, Saxena PR. Interactions of GR127935, a 5-HT (1B/D) receptor ligand, with functional 5-HT receptors. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1997;355(4):423-30.
- ¹²¹ Kaumann AJ, Frenken M, Posival H, Brown AM. Variable participation of 5-HT1-like receptors and 5-HT2 receptors in serotonin-induced contraction of human isolated coronary arteries. Circulation 1994;90(3):1141-53.
- ¹²² Cunha UGV, Alves VXF, Scoralick FM, Silva SA. Avaliação clínica do paciente idoso. J Bras Med 2002;82(3):72-8.
- ¹²³ Monteiro CA. Epidemiologia da obesidade. In: Halpern A, Matos AFG, Suplicy HL, Mancini MC, Zanella MT (org.). Obesidade. São Paulo: Lemos Editorial; 1998.p.15-30.
- ¹²⁴ World Health Organization. The world health report 2002. Disponível em: <<http://www.who.org>>. Acesso em: jan. 2003.

¹²⁵ Wilson PW, Kannel WB. Obesity, diabetes and risk of cardiovascular disease in the elderly. *Am J Geriat Cardiol* 2002;11(2):119-25.

¹²⁶ Klump KL, Kaye WH, Strober M. The evolving genetic foundations of eating disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2001;24(2):215-25.

¹²⁷ Nasri F. Diabetes mellitus no idoso. In: Freitas EV et al. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002.p.496-501.

¹²⁸ University of North Carolina – School of medicine. Diabetes and weight management: aberrations in glucose metabolism. Disponível em: <http://www.med.unc.edu/nutr/nim/PDF/handout/DM_handoutpdf>. Acesso em: mai. 2003.

¹²⁹ Samarin R, Garattini S. Pharmacology of ingestive behaviour. *Therapie* 1996;51(2):107-15.

¹³⁰ Aubert R, Betoulle D, Herbeth B, Siest G, Fumeron F. 5-HT_{2A} receptor gene polymorphism is associated with food and alcohol intake in obese people. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(7):920-4.

¹³¹ Nishiguchi N, Matsushita S, Suzuki K, Murayama M, Shirakawa O, Higuchi S. Association between 5-HT_{2A} receptor gene promoter region polymorphism and eating disorders in Japanese patients. *Biol Psychiatry* 2001;50(2):123-8.

¹³² Hingorani AD, Liang CF, Fatibene J, Lyon A, Monteith S, Parsons A, Haydock S, Hopper RV, Stephens NG, O'Shaughnessy KM, Brown MJ. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu298 - - > Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK. *Circulation* 1999;100(14):1515-20.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)