



Universidade de Brasília

Faculdade de Ceilândia

Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde

ISABELLA POSSATTI

**VARIANTE GENÉTICA *DRD2 TAQIA* EM PACIENTES COM TRANSTORNO
DEPRESSIVO MAIOR**

Orientador: Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

Brasília

2023

ISABELLA POSSATTI

**VARIANTE GENÉTICA *DRD2 TAQIA* EM PACIENTES COM TRANSTORNO
DEPRESSIVO MAIOR**

Dissertação, para obtenção do título de Mestre, apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília.

Área de concentração: Mecanismos Básicos e Tecnologias em Saúde.

Linha de pesquisa: Mecanismos Moleculares e Funcionais da Saúde Humana.

Orientador: Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva.

Brasília

2023

Ficha catalográfica elaborada automaticamente, com
os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

ISABELLA POSSATTI

**VARIANTE GENÉTICA *DRD2 TAQIA* EM PACIENTES COM TRANSTORNO
DEPRESSIVO MAIOR**

Banca Examinadora

Orientador(a): Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva
Presidente da Banca
(Universidade de Brasília/FCE)

Prof. Dr. Bruno Rogério de Souza
Membro Efetivo
(Instituto Federal de Brasília/ IFB)

Prof. Dra. Mariana Furio Franco Bernardes
Membro Efetivo
(Centro Universitário ICESP)

Profa. Dra. Daniela Castilho Orsi
Membro suplente
(Universidade de Brasília/FCE)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por guiar os meus caminhos e me iluminar em todos os momentos de dificuldade e apreensão durante o período de Mestrado Acadêmico e na elaboração deste trabalho.

Agradeço aos meus pais Elizete Alves dos Santos Possatti e Volmar José Possatti e a minha irmã Amanda Possatti por todo o apoio e compreensão desde o momento do ingresso no programa de pós-graduação até os momentos finais. Todos os conselhos e conversas serão levados por mim por toda a vida. Amo vocês incondicionalmente.

À minha grande amiga, parceira de mestrado e de laboratório Bruna Rodrigues Gontijo, por todos os momentos de descontração e companheirismo ao longo do curso. Nosso laço de amizade se fortaleceu de uma maneira linda e levarei você pra sempre comigo até depois da conclusão deste ciclo.

Agradeço a minha professora e orientadora Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva por todo o acolhimento e auxílio prestado durante o curso, seus conselhos e seu apoio em todos os meus passos me ensinaram valores preciosos que com certeza jamais esquecerei. Obrigada por todos os momentos, desde a descontração até os puxões de orelha que sempre se mostraram necessários para o meu amadurecimento. Você me inspira todos os dias a ser uma pessoa e profissional melhor a cada dia que passa.

À Msc. Caroline Ferreira Fratelli e Msc Alexandre Sampaio Rodrigues Pereira por todo o auxílio para a execução deste projeto. É necessário muita resiliência e amor pelo assunto para continuar a frente desta pesquisa, e isso vocês têm de sobra. Muito obrigada pelos ensinamentos e por me deixar fazer parte deste grande estudo.

À comunidade da Universidade de Brasília (UnB) e ao Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde (PGCTS) na Faculdade de Ceilândia (FCE) por toda a recepção e pelo grande apoio estrutural e humano para formação de pessoas cada vez mais capacitadas e profissionais.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 15 |
| 2. OBJETIVOS | 18 |
| 2.1 Objetivo Geral..... | 18 |
| 2.2. Objetivos Específicos | 18 |
| 3. REVISÃO DE LITERATURA | 19 |
| 3.1 Transtorno Depressivo Maior | 19 |
| 3.2 Epidemiologia | 20 |
| 3.3 Neurobiologia do Transtorno Depressivo Maior | 21 |
| 3.4 Dopamina | 23 |
| 3.5 Polimorfismo Genético | 25 |
| 3.6 Receptor D2 de Dopamina (DRD2) | 26 |
| 3.7 DRD2 TaqIA | 27 |
| 4. MATERIAIS E MÉTODOS | 28 |
| 4.1 Revisão Sistemática | 28 |
| 4.1.1. Estratégia de busca e critérios de inclusão e exclusão de estudos..... | 28 |
| 4.1.2. Seleção de trabalhos..... | 29 |
| 4.1.3. Risco de viés dos artigos | 30 |
| 4.2 Análise Molecular e Bioquímica..... | 30 |
| 4.2.1 Delineamento e Comitê de Ética | 30 |
| 4.2.2. Descrição e Coleta Amostral | 30 |
| 4.2.3. Análise Molecular | 32 |
| 4.2.4. Análise Estatística | 33 |
| 5. RESULTADOS | 34 |
| 5.1. Revisão Sistemática | 34 |
| 5.2. Análise Molecular e Bioquímica..... | 39 |
| 6. DISCUSSÃO | 42 |
| 6.1. Revisão Sistemática | 42 |
| 6.2 Análise Molecular e Bioquímica..... | 44 |
| 7. CONCLUSÃO | 46 |
| 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 47 |
| 9. ANEXOS | 56 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|-----|
| Tabela 1 – Sequências de Oligonucleotídeos | 32 |
| Tabela 2 – Seleção de trabalhos relacionados com o gene <i>DRD2/ANKK1</i> polimorfismo <i>TaqIA</i> (rs1800497) e o Transtorno Depressivo Maior (TDM) | 36 |
| Tabela 3 – Cruzamento da dicotomização genotípica do polimorfismo <i>DRD2/ANKK1</i> – <i>TaqIA</i> com exames bioquímicos com seus valores de referência | 40 |
| Tabela 4 – Cruzamento da dicotomização genotípica do polimorfismo <i>DRD2/ANKK1</i> – <i>TaqIA</i> com variáveis quantitativas | 41 |
| Tabela S1 – Qualidade dos artigos selecionados para a revisão sistemática de acordo com a diretriz “ <i>Genetic Risk Prediction Studies (GRIPS)</i> ” | 140 |

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Transmissão Dopaminérgica na fenda sináptica | 24 |
| Figura 2 – Localização do gene <i>DRD2</i> | 26 |
| Figura 3 – Polimorfismo <i>DRD2 TaqIA</i> | 27 |
| Figura 4 – Fluxograma da busca bibliográfica realizada | 34 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| Gráfico 1- Artigos selecionados e seus continentes | 35 |
|---|----|

LISTA DE ANEXOS

| | |
|---|-----|
| Anexo 1 – Aprovação pelo Comitê de Ética institucional da Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia (FCE/UnB) | 56 |
| Anexo 2 – Aprovação pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) | 64 |
| Anexo 3 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS) | 75 |
| Anexo 4 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Guarda do Material Biológico | 85 |
| Anexo 5 – Comprovante de Submissão do Artigo “ <i>DRD2/ANKK1 TaqIA Genetic Variant and Major Depressive Disorder: A Systematic Review</i> ” para a revista <i>Biomedicines</i> no dia 20 de junho de 2023 | 89 |
| Anexo 6 – Artigo “ <i>DRD2/ANKK1 TaqIA Genetic Variant and Major Depressive Disorder: A Systematic Review</i> ” | 94 |
| Anexo 7 – Normas de submissão do artigo “ <i>DRD2/ANKK1 TaqIA Genetic Variant and Major Depressive Disorder: A Systematic Review</i> ” submetido a revista <i>Biomedicines</i> (ISSN 2227-9059) na data de 20 de junho de 2023. Fator de Impacto: 4.757 (2021) | 106 |
| Anexo 8 – Tabela S1 – Qualidade dos artigos selecionados para a revisão sistemática de acordo com a diretriz “ <i>Genetic Risk Prediction Studies (GRIPS)</i> ” ... | 141 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5-HT – Serotonina

ANKK1 – Repetição de Anquirina e Domínio Quinase 1

C – Citosina

CRF – Fator de liberação de corticotrofina

DA – Dopamina

DAT – Transportador de dopamina

DRD2 – Receptor D2 de Dopamina

DSM – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

GC – Glicocorticoides

HPA – Eixo hipotálamo – hipófise – adrenal

IL-1 – Interleucina 1

IL-2 – Interleucina 2

IL-6 – Interleucina 6

INF- α – Interferon alfa

ISRS – Inibido seletivo de recaptação de serotonina

NE – Norepinefrina

OMS – Organização Mundial de Saúde

OR – Odds Ratio

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

PNS – Pesquisa Nacional de Saúde

PTSD – Transtorno de estresse pós-traumático

SN – Substância Negra

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Polimorfismo de Nucleotídeo Único

STR – Sequência curta repetida *in tandem*

T – Timina

TDM – Transtorno Depressivo Maior

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

VMAT2 – Transportador de monoamina vesicular

VNTR – Repetição *in tandem* de número variável

VTA – Área Tegmental Ventral

RESUMO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma doença incapacitante que atinge milhões de pessoas todos os anos e possui como sintomas característicos a falta de prazer na realização de atividades cotidianas e o humor deprimido, durante o período de 2 semanas ou mais. A depressão é uma doença multifatorial, ou seja, não possui uma causa específica. Porém, a dopamina, por possuir um papel importante na motivação e no processo de recompensa quando se liga ao seu receptor D2, passa a ser um componente fundamental sobre a fisiopatologia do TDM. Esse receptor é codificado pelo gene *DRD2* que está localizado no cromossomo 11q22.23 e possui uma variante bastante estudada, a *TaqIA*, um polimorfismo de nucleotídeo único, onde acontece a troca de uma base nitrogenada, nesse caso, uma citosina por uma timina, consequentemente levando a uma diminuição da biodisponibilidade dos receptores D2 de dopamina. Portanto, o objetivo deste trabalho é verificar se o polimorfismo *DRD2TaqIA* possui associação com o Transtorno Depressivo Maior através de uma produção científica em forma de revisão sistemática e a partir de análises moleculares e bioquímicas. A revisão sistemática realizada, seguiu a metodologia PECOS, para definição dos critérios de inclusão e exclusão dos trabalhos. A busca foi realizada em 4 bases de dados: PubMed, Web Of Science, Scopus e Virtual Health Library. Após, os trabalhos foram avaliados de maneira mais específica pela ferramenta Rayyan e por fim foi elaborada uma tabela com os artigos incluídos. As análises moleculares foram realizadas a partir de amostras biológicas coletadas de pacientes com TDM que fazem acompanhamento no Centro de Atenção Psicossocial III, localizado em Samambaia Sul. Foi realizada a genotipagem das amostras a partir da extração do DNA e da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase e a digestão das amostras a partir da enzima de restrição TaqI. A revisão sistemática obteve como resultado cinco artigos selecionados e em dois deles houve associação da variante *DRD2TaqIA* com o TDM e sintomas depressivos, com o alelo A1(T) sendo mais presente nas populações chinesa e estadunidense e o alelo A2(C) mais presente na população russa. Através da análise molecular não houve significância estatística entre o polimorfismo e os exames bioquímicos realizados. A revisão sistemática revelou que a frequência dos genótipos e alelos varia conforme a população estudada e a análise molecular mostrou que a variante genética não influencia nos exames bioquímicos em pacientes com o transtorno depressivo maior.

Palavras-chave: DRD2; ANKK1; Transtorno Depressivo Maior; *DRD2TaqIA*; *rs1800497*; Polimorfismo Genético.

ABSTRACT

Major Depressive Disorder (MDD) is a disabling illness that affects millions of people every year and has as characteristic symptoms the lack of pleasure in carrying out daily activities and depressed mood for a period of 2 weeks or more. Depression is a multifactorial disease, that is, it does not have a specific cause. However, because dopamine plays an important role in the motivation and reward process when it binds to its D2 receptor, it becomes a fundamental component of the pathophysiology of MDD. This receptor is encoded by the DRD2 gene, which is located on chromosome 11q22.23 and has a well-studied variant, TaqIA, a single nucleotide polymorphism, where a nitrogenous base is exchanged, in this case, a cytosine for a thymine, consequently leading to a decrease in the bioavailability of dopamine D2 receptors. Therefore, the aim of this study is to verify whether the DRD2TaqIA polymorphism is associated with Major Depressive Disorder through a scientific production in the form of a systematic review and based on molecular and biochemical analyses. The systematic review carried out followed the PECOS methodology to define the inclusion and exclusion criteria for the papers. The search was carried out in 4 databases: PubMed, Web Of Science, Scopus and Virtual Health Library. Afterwards, the works were evaluated more specifically by the Rayyan tool and finally a table was created with the articles included. Molecular analyzes were performed from biological samples collected from patients with MDD who are followed up at the Psychosocial Care Center III, located in Samambaia Sul. The genotyping of the samples was performed using the DNA extraction and the Polymerase Chain Reaction technique and the digestion of the samples using the TaqI restriction enzyme. The systematic review resulted in five selected articles and in two of them there was an association of the DRD2TaqIA variant with MDD and depressive symptoms, with the A1(T) allele being more present in the Chinese and American populations and the A2(C) allele more present in the Russian population. Through molecular analysis, there was no statistical significance between the polymorphism and the biochemical tests performed. The systematic review revealed that the frequency of genotypes and alleles varies according to the studied population and the molecular analysis showed that the genetic variant does not influence the biochemical tests in patients with major depressive disorder.

Keywords: DRD2; ANKK1; Major Depressive Disorder; *DRD2TaqIA*; *rs1800497*; Genetic Polymorphism.

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um problema grave e preocupante que afeta a saúde mental do indivíduo. Possui como sintoma clássico o humor deprimido e a ausência de prazer em realizar atividades diárias durante 2 semanas ou mais. Está presente em cerca de 6% da população mundial a cada ano, atingindo duas vezes mais as mulheres em comparação com os homens [1].

A prevalência de depressão e sintomas depressivos aumentou drasticamente após a pandemia de Covid-19. Uma revisão sistemática realizada com profissionais de saúde e o público em geral de todo o globo, mostrou que a prevalência de depressão foi respectivamente de 25% e 27%, mostrando que o lockdown e a preocupação constante com o vírus, afetou muito a saúde mental das pessoas [2,3].

No Brasil, a última Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) realizada em 2019, ou seja, antes da pandemia, apontou que a prevalência de depressão entre a população adulta foi maior em mulheres (14,7%) comparado aos homens (5,1%), em pessoas com baixa escolaridade (10,9%) e entre jovens adultos de 19 a 28 anos que tenham recebido atendimento médico nos últimos 12 meses (52,8%). Percebe-se uma prevalência elevada entre certos grupos, o que preocupa, pois a depressão está intimamente associada a mortes prematuras por suicídio. [4].

Portanto, o suicídio é um problema de saúde pública que exige atenção principalmente no continente americano, local onde houve um aumento significativo na taxa de mortalidade por suicídio de 2000 a 2019. No último ano aconteceram mais de 90 mil suicídios nessa região, levando a uma taxa de 9 mortes por 100.000 habitantes. Fazendo um comparativo por sexo, obtém-se uma taxa de 14,2 a cada cem mil mulheres e 4,1 a cada cem mil homens [5].

Existe claramente uma diferença no comportamento suicida entre os sexos, e isso pode ser explicado por fatores comportamentais. Os homens cuidam menos da sua saúde física e mental e se envolvem mais em situações de risco, como uso pesado de álcool por exemplo, já as mulheres se preocupam mais em buscar ajuda médica e se sentem mais vulneráveis com o aumento na taxa de desemprego e a desigualdade educacional [6].

A depressão é uma doença multifatorial, ou seja, não possui apenas uma causa. Determinantes sociais, ambientais e genéticos, como abuso sexual e psicológico, presenciar um evento traumatizante e polimorfismos genéticos, quando analisados em conjunto, se tornam a chave para entender a origem do transtorno depressivo [7,8].

Uma das teorias mais estudadas para se ter um melhor entendimento da causa da depressão é a teoria das monoaminas que diz o seguinte: Uma diminuição na quantidade de catecolaminas (noradrenalina, dopamina e serotonina) leva a um estado de falta de prazer e interesse. Essa hipótese também inclui os receptores desses neurotransmissores e a maneira como se dá sua expressão no neurônio pós-sináptico. Portadores de TDM possuem uma diminuição na biodisponibilidade desses receptores [9].

Essa teoria foi fundamental para a criação dos antidepressivos da classe dos inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), sendo muito importantes na prática clínica. Porém, pelo fato desse tipo de medicamento agir aumentando os níveis das monoaminas, ele conta com uma série de desvantagens como recaídas, efeito retardado e uma eficácia menor. Apesar de ocorrer uma melhora dos sintomas depressivos com o aumento monoaminérgico, são necessários mais estudos sobre a hipótese das monoaminas para um entendimento mais completo [10].

Uma das monoaminas envolvidas nessa teoria é a dopamina (DA), que é um neurotransmissor responsável pelo processo de recompensa, aprendizado e controle motor e está associado a diversas condições psiquiátricas, entre elas o transtorno depressivo maior. É produzido na substância negra (SN) e na área tegmental ventral (VTA). A disfunção do sistema dopaminérgico é uma das causas centrais dos transtornos psiquiátricos [11].

A liberação da dopamina nas áreas pós-sinápticas do cérebro, leva a um aumento da motivação e dos processos de recompensa. Alterações no sistema monoaminérgico resultam em diminuição da secreção de DA e conseqüentemente originam os sintomas característicos da depressão, como anedonia e perda do interesse em realizar atividades. [12,13].

O gene *DRD2* que codifica o receptor D2 de dopamina, um dos mais estudados em relação aos transtornos mentais, está localizado no cromossomo

11q23.2. O polimorfismo *DRD2 TaqIA* também conhecido como rs1800497 que é a variante estudada neste trabalho, é um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) que se encontra no éxon 8 do gene *ANKK1* que é vizinho do *DRD2* e por conta disso, a grande maioria dos artigos, refere esse polimorfismo como sendo do gene *DRD2*. [14,15]

No SNP rs1800497 ocorre a troca da base nitrogenada citosina (C) pela timina (T), portanto, seus alelos são referidos como C (A2) e T (A1), esse último estando envolvido com uma redução da biodisponibilidade dos sítios de ligação da dopamina na área cerebral, levando a uma diminuição da atividade dopaminérgica [15,16].

Portanto, o assunto deste trabalho, visa analisar a seguinte hipótese: O polimorfismo de nucleotídeo único *DRD2 TaqIA* possui associação com o TDM.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Descrever a importância da variante genética *DRD2* TaqIA no TDM e identificar a distribuição da variante genética *DRD2* TaIA em uma população do Distrito Federal, avaliar os resultados do acompanhamento farmacológico dos pacientes com Transtorno Depressivo Maior e analisar esse grupo em relação a variante genética e características clínicas em um estudo observacional, transversal e descritivo.

2.2. Objetivos Específicos

- a) Descrever, por meio de uma revisão sistemática, o status quo sobre a influência da variante genotípica *DRD2* TaqIA em pacientes com TDM;
- b) Analisar a frequência genotípica e alélica do polimorfismo genético *DRD2* TaqIA da amostra populacional estudada a partir de técnicas de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), eletroforese e digestão enzimática;
- c) Comparar o grupo caso (pacientes com TDM) em relação à distribuição genética e exames clínicos como hemograma completo, triglicérides, LDL, HDL, T3, T4, TSH, concentrações plasmáticas de colesterol total, potássio e sódio.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Transtorno Depressivo Maior

A depressão maior é um problema sério de saúde mental e preocupação global, trazendo prejuízos no âmbito psicológico e social, levando conseqüentemente a uma perda da qualidade de vida de quem convive com esse transtorno. A depressão é uma enfermidade plural e complexa, pois não possui apenas uma causa, sendo necessário entender seus determinantes para escolher a melhor abordagem de tratamento para cada indivíduo [17].

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5), que serve como um indicativo, o Transtorno Depressivo Maior é caracterizado por episódios depressivos que englobam diversos sinais e sintomas que são apresentados no documento que indicam ao indivíduo uma atenção maior acerca de sua saúde mental. Dentre eles, deve estar incluso o sintoma de humor deprimido e/ou perda de interesse nas atividades cotidianas. Se os episódios permanecerem por mais de duas semanas, é recomendado procurar um profissional [18].

Uma das principais características do TDM é a anedonia social, que se define como um desinteresse em criar laços e se relacionar com outras pessoas. E isso se reflete mais tarde na vida do portador, pois a anedonia impede o potencial de se ter interações sociais positivas [19]. Porém, o tratamento com certos tipos de antidepressivos, como a agomelatina e bupropiona, pode auxiliar a diminuir os níveis desse sintoma [20].

Além disso, a insônia também é um sintoma que pode indicar o início de um episódio depressivo. Indivíduos que possuem um sono irregular ou que não conseguem dormir são três vezes mais suscetíveis a sofrerem de TDM, podendo apresentar uma gravidade maior de depressão e terem mais dificuldade no tratamento. Em adolescentes, a falta de sono pode levar a uma depressão em nível mais grave, estando associado com um risco elevado de suicídio [21].

O suicídio é um problema grave de saúde pública que ocorre em sua maioria, por indivíduos que possuem algum transtorno mental, principalmente o transtorno depressivo maior. Determinantes sociais e ambientais como uma vida estressante, relações familiares difíceis e até determinantes genéticos, que fazem algumas

peças serem mais suscetíveis ao estresse da vida cotidiana, podem levar indivíduos que possuem TDM a ideação suicida e a tentativa de suicídio. Outro fator importante a ser levado em consideração é o fato de a ansiedade ser o prenunciador da tentativa e morte por suicídio em portadores de TDM [22].

Os exames hematológicos e bioquímicos, também podem ser determinantes importantes para a manifestação da depressão. Uma pesquisa realizada com pacientes em estágios iniciais e recorrentes de depressão, mostrou que a contagem de linfócitos foi superior nos pacientes com episódios recorrentes quando comparados aos pacientes no primeiro episódio de depressão, revelando que a via inflamatória pode estar envolvida nos períodos depressivos [23].

O tratamento farmacoterapêutico em conjunto com a psicoterapia têm sido a primeira escolha para tratar o transtorno depressivo maior. Para indivíduos com depressão moderada e grave, é recomendado primeiramente, os ISRS. Porém, é necessário ter conhecimento do histórico, sintomas e comorbidades coexistentes do paciente para realizar a seleção correta e eficiente do tratamento [24].

3.2 Epidemiologia

No ano de 2022, a Organização Mundial de Saúde (OMS), publicou o Relatório Anual de Saúde Mental, um documento necessário que traz informações sobre as doenças que afetam a saúde mental das pessoas. Antes da pandemia de Covid-19, em 2019, estima-se que 970 milhões de pessoas possuíam algum transtorno mental, sendo 28,9%, ou seja, 280 milhões de pessoas conviviam com algum transtorno depressivo (podendo ser distímia ou o transtorno depressivo maior) [25].

A depressão e ansiedade são 50% mais frequentes em mulheres do que em homens. Passar por problemas sérios durante uma gravidez e sofrer violência sexual são determinantes que podem explicar esse resultado. Como consequência, a vivência desses acontecimentos leva a uma fragilização da saúde mental feminina, podendo chegar ao ponto de se desenvolver um transtorno de estresse pós-traumático e até ideação suicida [26,27].

Em casos de depressão severa, o suicídio é a única maneira que o indivíduo encontra para acabar com sua dor e sofrimento. No ano de 2019, foram registradas

mais de 700 mil mortes por suicídio no mundo, sendo 77% ocorrendo em países de baixa renda. Em relação ao sexo, as mulheres são mais propensas as tentativas de suicídio, apesar dos homens morrerem duas vezes mais por isso. Representa cerca de 8% das mortes entre jovens de 15 a 29 anos e 58% dos suicídios ocorrem antes dos 50 anos [28].

Com o advento da pandemia de Covid-19 de 2020 a 2022, a saúde mental das pessoas foi extremamente prejudicada, aumentando em 27,6% os casos de transtorno depressivo maior [29], devido à preocupação com o adoecimento de entes queridos, a quarentena que foi imposta, fechamento das escolas e diminuição das interações com outras pessoas. Estima-se que os países mais afetados pela pandemia, foram os que mais sofreram aumento dos transtornos mentais [30].

Em crianças e adolescentes, a pandemia foi mais impactante, com uma prevalência de 25,2% para depressão, sendo que antes desse período o número era de 12,9%, ou seja, a quantidade de pessoas mais jovens acometidas praticamente dobrou. O isolamento social e a redução da interação com outras crianças e jovens, explica um pouco deste aumento elevado. As escolas também ofereciam um cuidado psicológico, com cerca de 80% das crianças e adolescentes dependendo desse tratamento e devido ao fechamento no período da pandemia, não havia a quem recorrer [31].

No Brasil, mulheres, pessoas solteiras e quem se mostrava preocupado com a pandemia, possuem entre 2,89 e 4,25 vezes mais chance de apresentarem sintomas de depressão. Indivíduos que tiveram contato com pessoas doentes e pessoas que tinham trabalhos essenciais também mostraram ter mais possibilidade de manifestar sintomas depressivos, por medo de se contaminar e transmitir o vírus para os familiares [32].

3.3 Neurobiologia do Transtorno Depressivo Maior

Existem teorias que tentam explicar a neurobiologia do TDM, uma delas é a hipótese monoaminérgica, que consiste em um prejuízo na neurotransmissão de monoaminas (serotonina (5-HT), dopamina (DA) e norepinefrina (NE)). Essa teoria começou a ser formulada quando em uma pesquisa com o anti-hipertensivo reserpina observou-se que os pacientes que realizavam a terapia com esse

medicamento possuíam sinais de depressão, devido ao fato da reserpina causar a perda de monoaminas [33,34]

Esses neurotransmissores não possuem uma função isolada. Há uma interação entre eles, afetando suas concentrações no cérebro. A NE possui um efeito inibitório e excitatório na liberação da DA na área tegmental ventral (VTA), dependendo do receptor ativado. A dopamina, no locus ceruleus afeta a NE de maneira inibitória e ambas agem na liberação de 5-HT no núcleo dorsal. Qualquer alteração que ocorra em um deles, afeta os outros [35].

Outro determinante importante na fisiopatologia do TDM é o estresse como agente ativador do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (HPA), de modo que ocorra a secreção do fator de liberação de corticotrofina (CRF) no hipotálamo. O CRF estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrófico e conseqüentemente, a secreção de glicocorticóides (GC), levando a um aumento do nível de GC no líquido cefalorraquidiano. Porém, esse aumento de GC suprime a secreção de CRF, ou seja, ocorre um feedback negativo no eixo HPA. No TDM, há um erro nesse feedback negativo, o que causa uma continuação desse aumento do nível de GC. Esse processo é conhecido como a teoria glicocorticóide da depressão, que confirma o TDM como uma doença multifatorial e que pode começar a se manifestar de diferentes formas. [36,37].

A exposição ao estresse provoca uma resposta do sistema inflamatório, pois quando se está em uma situação de ameaça, o corpo responde de maneira premonitória e já prepara uma resposta imune no caso de uma lesão por exemplo. A norepinefrina e outros mediadores inflamatórios estimulam uma resposta aguda, fator essencial para a resposta imune inata [38].

Estudos suportam a teoria de que a alteração na funcionalidade do sistema imune central e periférico pode estar relacionado com as mudanças neurobiológicas vistas no TDM, chamada de hipótese neuroimune. A ativação acelerada e desordenada de componentes inflamatórios, como os monócitos e macrófagos, são fatores que afetam de maneira significativa a fisiopatologia do TDM [39].

Na depressão, não ocorre a resposta inflamatória usual, com características tradicionais como inchaço, vermelhidão e dor. A inflamação acontece no cérebro e é chamada de “neuroinflamação”, podendo ser causado pelo estresse psicológico e

físico, tendo como resultado, a estimulação das células imunes cerebrais que secretam citocinas e quimiocinas em resposta [40].

Marcadores pró-inflamatórios foram encontrados em altos níveis em indivíduos depressivos, o que alimenta a hipótese de que existe uma ligação entre TDM e a inflamação. Além disso, esses marcadores também foram associados ao desenvolvimento crescente de depressão [41].

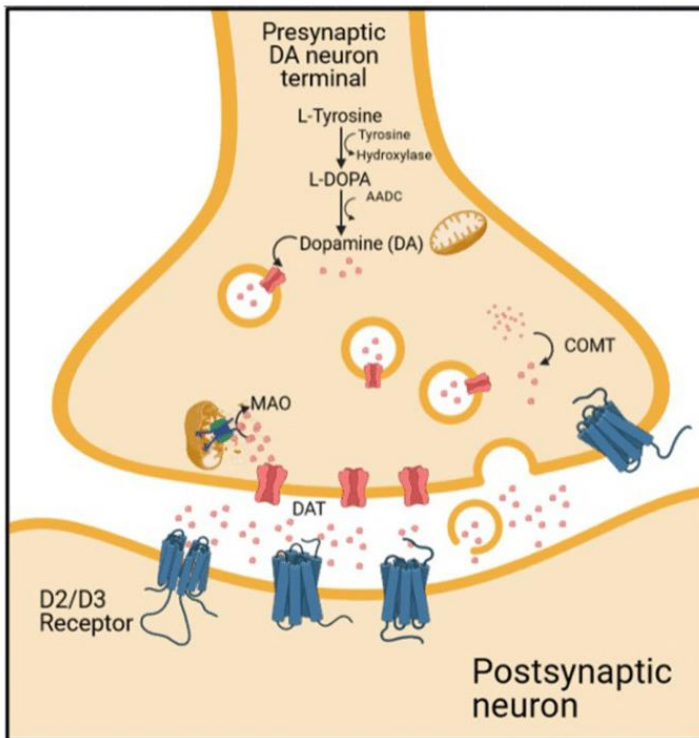
Pesquisas envolvendo indivíduos que se encaixavam nos critérios do DSM para o transtorno depressivo maior, observaram altos níveis plasmáticos de Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 2 (IL-2), Interleucina 6 (IL-6), Interferon alfa (IFN- α) e Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), mostrando que essas citocinas possuem uma função importante no TDM [39- 42].

3.4 Dopamina

A dopamina, ou 3-hidroxitiramina, é uma monoamina do grupo das catecolaminas e possui papel importante em processos neuronais e não neuronais. A DA que se encontra no sistema nervoso central (SNC), é um componente fundamental na cognição, aprendizado, recompensa e no controle motor. Fora dele, no sistema periférico, ela é responsável pela liberação de hormônios, regulação da motilidade gastrointestinal, da pressão arterial, entre outros [43].

É sintetizada na área tegmental ventral (VTA) e na substância negra (SN) localizados no mesencéfalo, a partir da enzima tirosina hidroxilase que ao realizar sua função de inserir um grupo hidroxila, ocorre a transformação da tirosina em levodopa (L-DOPA), que sofre descarboxilação e se tem como produto final a dopamina. O transportador de monoamina vesicular (VMAT2) é responsável por transportar a DA para as vesículas, onde é liberada na fenda sináptica e se conecta aos receptores (**Figura 1**) [44-46].

Figura 1 – Transmissão Dopaminérgica na fenda sináptica



Fonte: Kalyoncu, 2021 [46]

Existem 5 tipos de receptores de dopamina (D1 a D5) e eles se localizam tanto no SNC como no sistema periférico como o coração, a retina, rins e vasos sanguíneos, realizando a manutenção das catecolaminas. São divididos em dois grupos por conta de sua estrutura: Tipo D1, que compreende os receptores D1 e D5, e os tipo D2 que incluem os receptores D2, D3 e D4. No sistema nervoso central, os receptores D1 e D5 se encontram nas células pós sinápticas reguladas pela dopamina, D2 e D3 podem ser encontrados nas áreas pré e pós sinápticas enquanto o D4 está localizado em grande quantidade na retina [47 - 49]

O sistema dopaminérgico desempenha um papel na motivação, no processo de recompensa e no incentivo a responder estímulos. Em indivíduos com transtorno depressivo maior, há um prejuízo na liberação de DA, levando conseqüentemente ao sintoma de anedonia. Exames de imagem mostraram uma quantidade reduzida do transportador de dopamina (DAT) em portadores de TDM com anedonia quando comparados aos pacientes saudáveis [50].

A diminuição da biodisponibilidade de DAT também está relacionada com o surgimento de sintomas característicos da depressão e relatos de portadores de TDM sobre a sensação de se sentir preso e não enxergar uma saída, propondo que

essa alteração dopaminérgica pode acontecer especificamente com pacientes que possuem sintomas depressivos mais graves [51].

3.5 Polimorfismo Genético

Os nossos genes são responsáveis por armazenarem informações que são codificadas e podem variar sua expressão a partir das células e da população em que se encontra. Diversas doenças possuem uma origem biomolecular e realizar análises sobre isso em diferentes comunidades têm se mostrado importante e necessário [52].

Diferentes formas de uma sequência de DNA que podem ser encontradas em um local cromossômico específico, conhecido como “locus”, são denominados alelos. O polimorfismo genético acontece quando se consegue observar essas formas variadas de alelos em no mínimo 1% da população [53].

Uma das variantes mais conhecidas, é o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), onde acontece a troca de uma base nitrogenada pela outra e pode aparecer em 1 a cada 1000 pares de base. Possui papel fundamental em uma série de doenças e se mostram comuns nos seres humanos, podendo ser localizados em várias partes do gene como a promotora, codante e não codante. Quando se encontram nas duas primeiras, a chance de modificar a função do gene e a proteína que é produzida, é maior [54].

Outro tipo de polimorfismo são os “*Short Tandem Repeats*” (STRs) e “*Variable Number Tandem Repeat*” (VNTRs). O primeiro é conhecido como sequências curtas repetidas *in tandem* que é quando ocorre poucas repetições de uma mesma sequência de DNA, geralmente de 1 a 6 pares de bases [55]. Já no segundo, as repetições *in tandem* de número variado, a sequência é repetida muitas vezes no genoma. Já foram vistos como DNA-lixo, mas o número de repetições muda entre as pessoas, podendo assim ser considerado um polimorfismo. Se encontram em lugares funcionais dos genes podendo levar a uma alteração nas atividades do organismo [56].

3.6 Receptor D2 de Dopamina (DRD2)

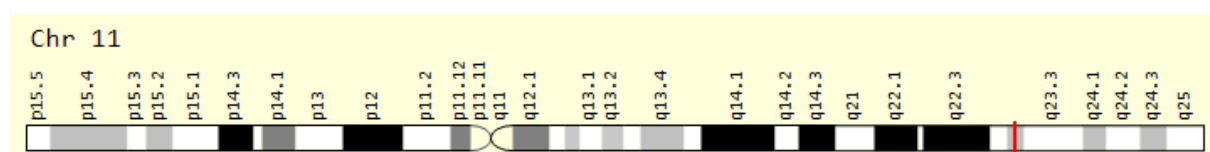
O receptor D2 de dopamina pode ser localizado no núcleo do núcleo accumbens e no corpo estriado, que são responsáveis pelos processos de recompensa e atividade motora [57,58]. Esse receptor é conhecido por ter relação com a memória, atividade motora, aprendizado e mecanismos de reforço [59].

Juntamente com o receptor D1, possui a mais alta e extensa quantidade expressiva em comparação aos outros receptores de dopamina. Porém o D2 possui 100 vezes mais afinidade que o receptor D1, ou seja, para uma estimulação eficiente, o receptor D2 de dopamina precisa de poucas quantidades de DA, sendo desativado apenas em uma queda brusca do neurotransmissor [49].

É codificado pelo gene de mesmo nome (*DRD2*) que se localiza no cromossomo 11q22.3 e compreende uma área de 65,56 kb. O gene possui 8 exons e produz o receptor D2 de dopamina, uma proteína de 443 aminoácidos [60,61] (**Figura 2**) e exerce um papel importante nos processos de prazer e recompensa se mostrando presentes nos neurônios dopaminérgicos em posições pré e pós-sinápticas no cérebro [60,62].

Esse gene se mostra extremamente importante para o sistema dopaminérgico, sendo um dos mais identificados possuindo associação com várias doenças psiquiátricas como transtorno de estresse pós-traumático (PTSD) e TDM, sendo também o foco principal de medicamentos antipsicóticos [63,64].

Figura 2 – Localização do gene *DRD2*



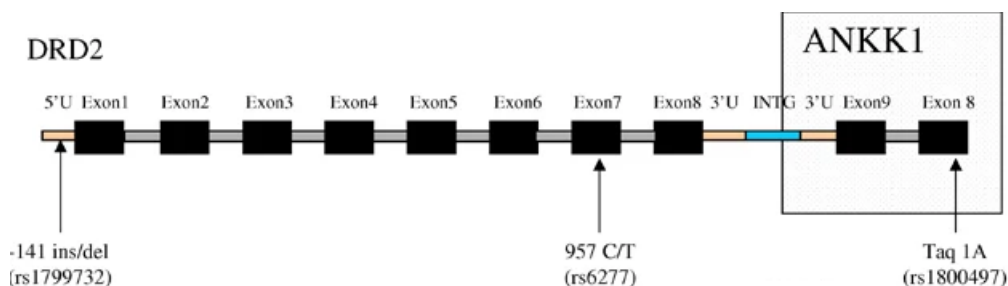
Fonte: GeneCards. [61]

3.7 DRD2 TaqIA

A variante genética *DRD2 TaqIA*, é um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), também chamado de rs1800497 (C/T) e têm sido uma das mutações genéticas mais estudadas em relação a esse gene. Inicialmente, o polimorfismo foi concedido ao gene *DRD2*, porém foi descoberto que na verdade, a variante pertence ao gene “*Repetição de Anquirina e Domínio Quinase*” (*ANKK1*), localizado no éxon 8, em um segmento que se encontra sobreposto ao *DRD2* (**Figura 3**). Embora o polimorfismo TaqIA seja encontrado no gene *ANKK1*, ele possui uma forte relação com a dopamina e seu receptor D2 [65-67].

Neste polimorfismo ocorre a troca da base nitrogenada citosina, por uma timina, que muda o produto final, ou seja, em vez de se ter o aminoácido glutamina, se tem no lugar uma lisina e essa mudança causa alterações na biodisponibilidade do receptor D2 de dopamina, levando a uma deficiência no sistema de recompensa [68].

Figura 3 – Polimorfismo *DRD2 TaqIA*



Fonte: Adaptado de Lachowicz, 2020 [62]

Os genótipos que provém dessa variante são os homozigotos CC e TT e o heterozigoto CT. Conhecidos também como A2/A2, A1/A1 e A1/A2, sendo T(A1) o alelo mutado. Estudos sobre o polimorfismo tiveram como resultado que o alelo A1 está relacionado com uma diminuição da quantidade de locais de ligação de dopamina no corpo estriado e em portadores desse alelo houve uma redução de 30 a 40% da densidade do receptor D2 de dopamina. A presença do alelo T mostra que indivíduos que o portam, podem ter uma maior de chance de desenvolver transtornos mentais [69].

4. MATERIAIS E MÉTODOS

A seção de materiais e métodos foi dividida em duas seções: 1) A produção científica em forma de revisão sistemática que teve como objetivo verificar a influência da variante genética *DRD2 TaqIA* em portadores do Transtorno Depressivo maior em diferentes populações; 2) Análise molecular (do polimorfismo *DRD2 TaqIA*) e bioquímica feita em laboratório, a partir de amostras coletadas de pacientes portadores do TDM que realizam acompanhamento no CAPS III de Samambaia Sul, no Distrito Federal.

4.1 Revisão Sistemática

4.1.1. Estratégia de busca e critérios de inclusão e exclusão de estudos

Primeiramente, o trabalho foi registrado no PROSPERO (*Prospective of Systematic Reviews*) sob a série CRD42022320150 no dia 23 de abril de 2022 e seguiu as regras do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), que serve como base para ajudar os autores durante a escrita de revisões sistemáticas e meta-análises.

Após essa etapa, foram definidos os critérios de inclusão e exclusão dos trabalhos, para isso foi utilizada a metodologia PECOS que consiste em: 1) População; 2) Exposição; 3) Comparador; 4) *Outcome* (Desfecho) e 5) Tipo de Estudo. Para a seguinte pesquisa portanto se obteve: 1) Participantes da pesquisa que são portadores de TDM; 2) Polimorfismo genético *TaqIA* presente no gene *DRD2*; 3) Frequência genotípica (A1/A1) ou alélica (A1) da variante em questão; 4) Distribuição da frequência genotípica e alélica em diferentes amostras populacionais e 5) Estudos observacionais e intervencionais.

Dessa forma, foram incluídos estudos que possuíam o texto completo, que tivessem o TDM como assunto e que o relacionassem com a variante *TaqIA* do gene *DRD2*. Além disso, que tenham realizado técnicas laboratoriais e estatísticas e

fossem artigos originais. Não houve separação por ano de publicação e foram aceitos trabalhos de todas as línguas.

No entanto, artigos que não mencionavam o TDM, não utilizaram de técnicas de laboratório, os dados clínicos estão duplicados ou incompletos e resumos em congresso, foram excluídos.

Definidos os critérios, a busca foi feita no mês de março do ano de 2023, em 4 bases de dados: Pub Med, Scopus, Web Of Science e Virtual Health Library (BVS). Os descritores e operadores booleanos escolhidos foram: Depressive disorder, major AND (DRD2 OR ANKK1 OR rs1800497). O termo “*Depressive disorder, major*” foi embasado no “*Medical Subject Headings*” (MeSH) e os termos “DRD2”, “rs1800497” e “ANKK1” foram obtidos da “*Allele Frequency Database*” (ALFRED), uma base de dados que oferece informações genéticas sobre polimorfismos e seus respectivos genes [70].

4.1.2. Seleção de trabalhos

A fase de seleção dos estudos passou por duas etapas: Inicialmente, dois revisores (IP e BR) avaliaram se os resumos e o título dos artigos estavam em conformidade com os critérios delimitados pelo PECOS. Essa análise ocorreu através da plataforma Rayyan, que foi desenvolvida pelo “*Qatar Computing Research Institute (QCRI)*”.

Após a avaliação do título e resumos, na segunda fase foram analisados o texto completo dos trabalhos inclusos, nessa etapa se encontravam artigos de livre acesso e de acesso restrito. Esses estudos só conseguiram ser obtidos a partir do Portal Periódicos CAPES, através do acesso CAFe pela instituição de ensino (Universidade de Brasília). Caso os revisores entrassem em discordância, um terceiro revisor seria chamado para a avaliação dos trabalhos.

Finalizada a segunda etapa, os dados importantes dos artigos como: Autores, ano em que foi publicado, país de estudo, resultados, número da amostra, valor de p , as frequências genotípica e alélica e as técnicas laboratoriais utilizadas foram agrupados em uma tabela feita na plataforma Microsoft Office Excel versão 2010.

4.1.3. Risco de viés dos artigos

Para avaliar o risco de viés dos artigos que foram selecionados anteriormente, se utilizou a diretriz GRIPS (*Genetic Risk Prediction Studies*) que analisa através de uma série de itens, a qualidade dos trabalhos selecionados.

O GRIPS conta com 25 itens para serem avaliados no total, contudo para esta revisão sistemática foram aplicados 20 itens, para análise dos artigos inclusos. Quando um trabalho possui pelo menos 75% dos itens avaliados, ele é classificado como de boa qualidade. Os dois revisores que trabalharam anteriormente (IP e BR) avaliaram de forma independente cada estudo incluído e em caso de discordância, um terceiro revisor foi chamado (CF).

4.2 Análise Molecular e Bioquímica

4.2.1 Delineamento e Comitê de Ética

Este estudo está incluso em um projeto maior denominado: “Polimorfismos genéticos associados ao Transtorno Depressivo Maior”, que foi submetido pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília (**Anexo 1**), à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (**Anexo 2**) e ao Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS) da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF) (**Anexo 3**), sendo aprovado pelo parecer: 22434819.0.3001.5553.

Esta segunda seção trata-se de um estudo descritivo, observacional e transversal realizado em uma população portadora de TDM que faz acompanhamento no Centro de Atenção Psicossocial III (CAPS III) localizado na cidade de Samambaia Sul no Distrito Federal.

4.2.2. Descrição e Coleta Amostral

Para escolha dos participantes da pesquisa, foram delimitados critérios de inclusão e exclusão. Desse modo, foram incluídos na pesquisa:

a) Paciente de ambos os sexos;

- b) Idade maior que 18 anos;
- c) Possuem diagnóstico de TDM que estejam sendo acompanhadas pelos CAPS III - Samambaia há pelo menos 3 meses.

Os critérios de exclusão seguiram os seguintes itens:

- a) Idade inferior a 18 anos;
- b) Não aceitaram a participar da pesquisa ou seus representantes legais não consentiram;
- c) Pacientes com problemas neuropsicológicos;
- d) Utilização de álcool ou outras drogas;
- e) Com diagnóstico de TDM que sejam acompanhadas pelos CAPS III - Samambaia por um período inferior a 3 meses.

A coleta das amostras foi feita no período de abril a junho de 2022 através de uma consulta por telefone para verificação de uma data viável para os participantes comparecerem ao CAPS III para a coleta amostral. Primeiramente houve uma conversa com cada participante sobre a pesquisa e foi apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Anexo 4**) que dispõe de normas sobre a pesquisa e em caso de aceite do participante, esse termo deve ser assinado.

A etapa seguinte foi a coleta de material biológico (sangue venoso), para posteriores análises moleculares e bioquímicas. Foram coletados cerca de 10mL de amostra de sangue com um material limpo e descartável e separado em dois tubos, um contendo EDTA, para análises moleculares, e o outro tubo contendo um ativador de coágulo + gel, para análises bioquímicas.

Depois da coleta no CAPS III, uma parte das amostras seguiu para o Laboratório Diagnósticos Brasil, onde foram realizados os exames de hemograma completo e as análises bioquímicas (LDL, HDL, colesterol total, triglicerídeos, potássio, sódio, bilirrubina direta, indireta e total, cálcio, ureia, creatinina, gama GT, glicose, TSH, T3, T4 e vitamina D). O restante foi encaminhado para a Universidade de Brasília – Campus de Ceilândia para o Laboratório de Análises Clínicas onde aconteceram as análises moleculares.

4.2.3. Análise Molecular

Um total de 19 amostras foram utilizadas para as análises moleculares, especificamente para este trabalho foi analisado a variante genética *DRD2 TaqIA* em associação com o transtorno depressivo maior.

Para isso, primeiramente ocorreu a extração de DNA das 19 amostras de sangue que chegaram ao laboratório através do kit *NucleoSpin Blood* da empresa *Macherey-Nagel*. Destas, 12 amostras conseguiram ser amplificadas e genotipadas a partir da técnica laboratorial de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) no termociclador Bioer, em que uma região escolhida do genoma, neste caso o gene *DRD2*, na posição 11q22.3, seja amplificada milhões de vezes.

Esta técnica necessita de um primer, os oligonucleotídeos que serão a base para a região correta ser amplificada. A tabela 1 abaixo exemplifica as sequências de oligonucleotídeos que foram utilizadas para delimitar a região do polimorfismo que se quer amplificar.

Tabela 1 – Sequências de Oligonucleotídeos

| Gene e Polimorfismo | Oligonucleotídeos |
|---------------------|---|
| <i>DRD2 TaqIA</i> | <i>Foward</i> 5' CCG TCG ACC CTT CCT GAG TGT CAT CA 3' |
| | <i>Reverse</i> 5' CCG TCG ACG GCT GGC CAA GTT GTC TA 3' |

Fonte: Autoria própria

Para amplificação do gene *DRD2* variante *TaqIA* a desnaturação inicial ocorreu a 94°C por 5 minutos, seguido de 35 ciclos de: Desnaturação a 94°C por 1 minuto, anelamento a 50°C por 1 minuto e extensão a 72°C por 1 minuto. A extensão final ocorreu também a 72°C por 5 minutos. Após a PCR, foi produzido um gel de agarose a 3% e submetido a uma corrida eletroforética em uma potência de 50W e depois 80W com duração de 1 hora e meia. O fragmento gerado possui o tamanho de 310pb.

Por se tratar de um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), as amostras que amplificaram no primeiro gel, passaram pelo processo de digestão em banho maria com a enzima *TaqI* a 65°C por 1 hora, para genotipagem das amostras. Após essa fase, as amostras correram novamente em outro gel a 3%, dessa vez a 50W por 3

horas. Ao final, o alelo A1 amplificou em 310pb e o alelo A2 amplificou em duas alturas: 130pb e 180pb.

4.2.4. Análise Estatística

A última etapa foi cruzar os resultados encontrados em laboratório com os dados coletados das manifestações clínicas e bioquímicas dos participantes da pesquisa. Foi utilizado o software *Package for the Social Sciences* (SPSS®) versão 25.0, para confirmar ou anular a hipótese de que a variante *DRD2 TaqIA* possui associação com o transtorno depressivo maior e suas manifestações clínicas. Foi adotado um nível de significância de 5% ($p=0.05$) e um intervalo de confiança de 95% para as análises estatísticas, com testes de Fisher, Qui-Quadrado e Odds Ratio.

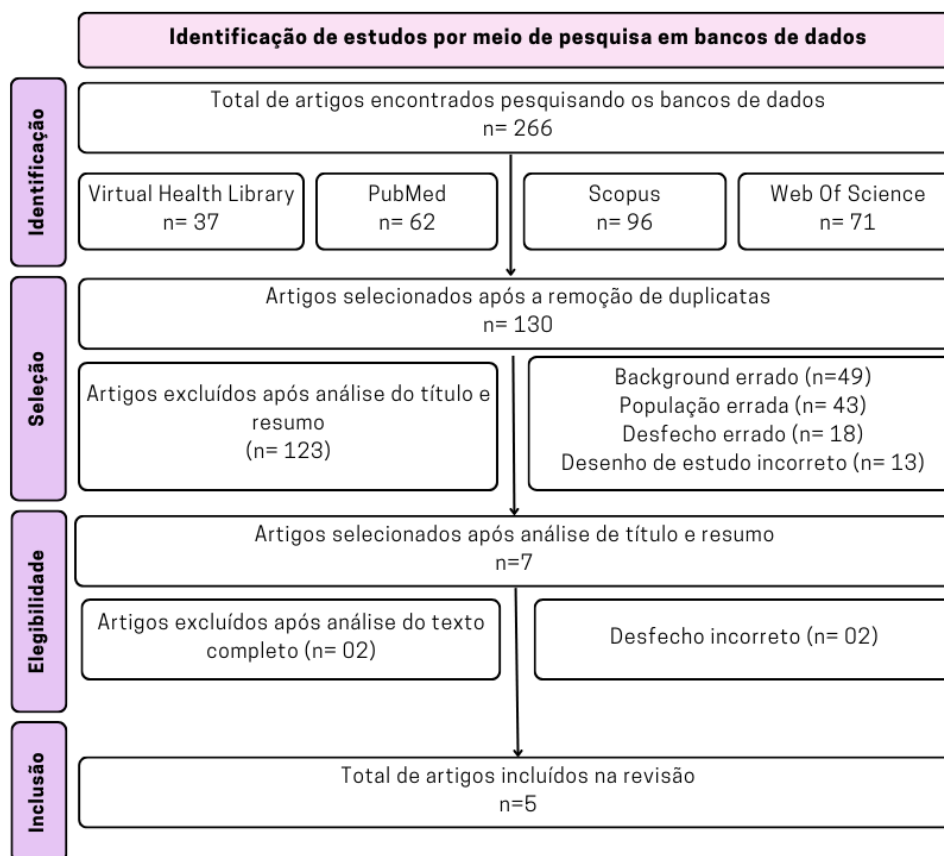
5. RESULTADOS

5.1. Revisão Sistemática

Como resultado inicial, após as buscas nas bases de dados, foi obtido um número de 266 artigos. Após a exclusão de trabalhos duplicados, teve-se como resultado 130 artigos. Utilizando a metodologia PECOS de inclusão de exclusão em cima destes 130 estudos, sobraram 7 artigos para análise de texto completo. Depois desta última etapa, chegou-se ao número final de cinco artigos que se mostraram dentro dos critérios delimitados para a elaboração da revisão (**Figura 4**). Entre os cinco artigos finais, 40% se encontram no continente americano, 40% no continente europeu e 20% no continente asiático (**Gráfico 1**).

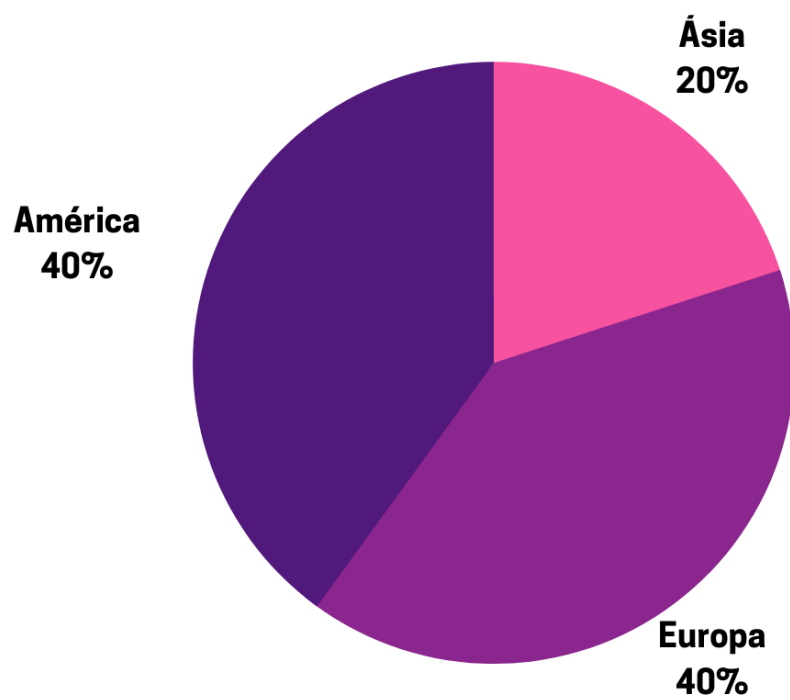
Foi elaborada uma tabela descritiva contendo todas as informações citadas anteriormente sobre os artigos selecionados. Dois trabalhos obtiveram resultados positivos, ou seja, foi encontrado significância estatística relacionando o gene *DRD2* e o transtorno depressivo maior (**Tabela 2**).

Figura 4 - Fluxograma da busca bibliográfica realizada



Fonte: Própria Autora

Gráfico 1- Artigos selecionados e seus continentes



Fonte: Própria Autora

Tabela 2 – Seleção de trabalhos relacionados com o gene *DRD2/ANKK1* polimorfismo TaqIA (rs1800497) e o Transtorno Depressivo Maior (TDM).

| Autores | Ano | Título | País | Objetivo | Amostra (N) | Resultados | p-valor | Frequência Genotípica e Alélica |
|----------------------|------|---|--------|---|---|---|-------------------------------------|---|
| Rafikova et al. [67] | 2020 | Influence of Polymorphic Gene Variants of the Dopaminergic System on the Risk of Disorders with Depressive Symptoms | Russia | Localizar fatores de risco genéticos para doenças que possuem sintomas depressivos em 3 grupos: indivíduos diagnosticados com episódio depressivo, depressão recorrente e transtorno depressivo | Episódio depressivo moderado: n= 108 Transtorno depressivo recorrente: n= 149 Ansiedade e depressão: n= 100 Grupo Controle: n= 163 | Não houve diferença estatística na distribuição dos alelos e genótipos do polimorfismo do gene <i>DRD2</i> rs1800497 e o risco de manifestar transtornos com sintomas depressivos | Genotípico: 0.644 Alélico: 0.432 | Episódio Depressivo: A2/A2: 72 (66.7%) A1/A2: 34 (31.5%) A1/A1: 2 (1.9%) Alelo A1: 38 (17.6) Alelo A2: 178 (82.4%) Transtorno Depressivo Recorrente: A2/A2: 96 (64.4%) A1/A2: 45(30.2%) A1/A1: 8 (5.4 %) Alelo A1: 61 (20.5%) Alelo A2: 237 (79.5%) Ansiedade e depressão A2/A2: 64 (64%) A1/A2: 33 (33%) A1/A1: 3 (3.1%) Controles A2/A2: 95 (58.3 %) A1/A2: 63 (38.6%) A1/A1: 5 (3.1%) |

Fonte: Própria Autora

Tabela 2 – Seleção de trabalhos relacionados com o gene *DRD2/ANKK1* polimorfismo TaqIA (rs1800497) e o Transtorno Depressivo Maior (TDM) (Cont.)

| Autores | Ano | Título | País | Objetivo | Amostra (N) | Resultados | p-valor | Frequência Genotípica e Alélica |
|--------------------|------|--|---------------|--|--|--|--|---|
| He et al. [68] | 2013 | Genetic distribution and association analysis of DRD2 gene polymorphisms with major depressive disorder in the Chinese Han population | China | Rastrear e analisar a distribuição dos polimorfismos TaqIA, C957T e -141C do gene DRD2 entre a população chinesa e sua associação com o TDM. | Grupo Caso: n= 114 Grupo Controle: n= 224 | Para o polimorfismo TaqIA do gene DRD2 não há evidência de associação genética do DRD2 com o transtorno depressivo maior. | 0.200 | Pacientes com TDM A2/A2: 14 (12.2%) A1/A2: 50 (43.9%) A1/A1: 50 (43.9%) Alelo A1: 66 (66%) Alelo A2: 34 (34%) Controles: A2/A2: 28 (12.5%) A1/A2: 114 (50.9 %) A1/A1: 82 (36.6%) Alelo A1: 62 (62%) Alelo A2: 38 (38%) |
| Savitz et al. [69] | 2013 | <i>DRD2/ANKK1</i> TaqIA polymorphism (rs1800497) has opposing effects on D2/3 receptor binding in healthy controls and patients with major depressive disorder | United States | Investigar o efeito do polimorfismo TaqIA no receptor D2 de dopamina em controles saudáveis e pacientes com transtorno depressivo maior. | Grupo Caso: n= 12 Grupo Controle: n= 24 | No grupo caso foi encontrado um aumento do potencial de ligação enquanto no grupo controle houve uma diminuição do potencial de ligação. | Grupo Caso: 0.033 Grupo Controle: 0.009 | Pacientes com TDM A2/A2: 05 (41.7%) A1/A2: 06 (50.0%) A1/A1: 01 (8.3%) Grupo Controle A2/A2: 14 (53.8%) A1/A2: 10 (38.5%) A1/A1: 02 (7.7%) |

Fonte: Própria Autora

Tabela 2 – Seleção de trabalhos relacionados com o gene *DRD2/ANKK1* polimorfismo TaqIA (rs1800497) e o Transtorno Depressivo Maior (TDM) (Cont.)

| Autores | Ano | Título | País | Objetivo | Amostra (N) | Resultados | p-valor | Frequência Genotípica e Alélica |
|-------------------|------|---|---------------|---|--|---|--|--|
| Vaske et al. [70] | 2008 | The interaction of DRD2 and violent victimization on depression: An analysis by gender and race | United States | Analisar se as relações entre DRD2, vitimização violenta e depressão possuem diferença estatística entre homens e mulheres. | 2380 participantes | Não foi encontrada diferença estatística entre os grupos masculino e feminino. Porém, no grupo dos homens, houve significância estatística entre o polimorfismo do gene DRD2 e sintomas depressivos | Grupo masculino x feminino = 0.532 Grupo masculino TaqIA x sintomas depressivos = 0.005 | Alelo A1 Total = 0.532±0.63 F = 0.532±0.63 M = 0.532±0.63 |
| Kõks et al. [71] | 2005 | Analysis of SNP Profiles in Patients with major depressive disorder | Estonia | Encontrar associações com o transtorno depressivo maior a partir da seleção de 91 polimorfismos de nucleotídeo único localizados em 21 genes. | Grupo Caso: 177 Grupo Controle: 160 | Não houve significância estatística entre o polimorfismo DRD2 TaqIA e a manifestação do transtorno depressivo maior. | - | Alelo A1 = 0.80 |

Fonte: Própria Autora

5.2. Análise Molecular e Bioquímica

Das 12 amostras que passaram com sucesso pela PCR e pelo processo de digestão, a maioria, 41,6% possuem o genótipo A1/A1. 25% dos pacientes são heterozigotos A1/A2 e 33,4% possuem o genótipo A2/A2. A frequência alélica mostrou uma presença maior do alelo A1 (54,2%) em relação ao alelo A2 (45,8%).

Quando se analisou o cruzamento dos genótipos do polimorfismo *DRD2 TaqIA* divididos em dois grupos (A2/A2+A1/A2 e A1/A1) com os exames bioquímicos (e seus valores de referência) dos pacientes (**Tabela 3**) foi observado que: Dos portadores de TDM que possuem o genótipo A2/A2 ou A1/A2, 42,9% apresentam níveis altos de colesterol enquanto 57,1% não tem esse problema. Os homozigotos A1/A1 em sua maioria, 60%, possuem um nível de colesterol aceitável e 40% precisa de atenção. O valor de p obtido foi de 0,689 e um Odds Ratio (OR) de 1,12 com um intervalo de confiança de 0,11-11,60.

Em relação a variável HDL inferior a 40mg/dL, ambos os grupos em sua grande maioria (71,4% para os genótipos A2/A2+A1/A2 e 80% para o genótipo A1/A1) apresentam níveis normais de HDL. Valor de p encontrado foi de 0,636 com um OR de 1,60, sendo o intervalo de confiança de 0,10-24,70). Na variável seguinte, triglicerídeos acima de 150mg/dL, foi observado que ambos os grupos possuem níveis superiores ao valor de referência em sua maioria (71,4% para os genótipos A2/A2+A1/A2 e 80% para o genótipo A1/A1). O valor de p para essa variável foi de 0,636 e o OR de 0,63. O intervalo de confiança calculado foi de 0,04-9,65).

Para a variável glicose acima de seu valor de referência, a maioria presente nos dois grupos de genótipos, possuem valores normais de glicose (85,7% para o grupo A2/A2+A1/A2 e 80% para o genótipo A1/A1). Valor de p obtido foi de 0,318 com um OR de 0,65 e o intervalo de confiança de 0,03-14,03. A última variável analisada foi a deficiência de vitamina D que mostrou a maioria do grupo A2/A2+A1/A2, 71,4% com níveis normais e todos os pacientes com o genótipo A1/A1 sem problemas de vitamina D. Devido a isso, não foi possível calcular o OR, e o valor de p encontrado foi de 0,318.

Analisando todas as variáveis, é possível notar que em nenhuma delas houve significância estatística, pois todos os valores de p foram maiores que 0,05 e o intervalo de confiança de todas elas passa pelo número 1.

Tabela 3 – Dicotomização da frequência genotípica do polimorfismo *DRD2/ANKK1* – *TaqIA* e exames bioquímicos com seus valores de referência.

| | | DRD2/ANKK1 - TaqIA | | | | P | OR (IC) |
|---------------------------|-----|--------------------|-------|-------|--------|-------|-------------------|
| | | A2/A2+A1/A2 | | A1/A1 | | | |
| | | N | % | N | % | | |
| Colesterol >190mg/dL | Sim | 3 | 42,9% | 2 | 40,0% | 0,689 | 1,12 (0,11-11,60) |
| | Não | 4 | 57,1% | 3 | 60,0% | | |
| HDL <40mg/dL | Sim | 2 | 28,6% | 1 | 20,0% | 0,636 | 1,60 (0,10-24,70) |
| | Não | 5 | 71,4% | 4 | 80,0% | | |
| TG >150mg/dL | Sim | 5 | 71,4% | 4 | 80,0% | 0,636 | 0,63 (0,04-9,65) |
| | Não | 2 | 28,6% | 1 | 20,0% | | |
| Glicose >110mg/dL | Sim | 1 | 14,3% | 1 | 20,0% | 0,681 | 0,67 (0,03-14,03) |
| | Não | 6 | 85,7% | 4 | 80,0% | | |
| Deficiência de Vitamina D | Sim | 2 | 28,6% | 0 | 0,0% | 0,318 | NA |
| | Não | 5 | 71,4% | 5 | 100,0% | | |

Fonte: Própria Autora

A Tabela 4 foi elaborada para analisar os genótipos do polimorfismo *DRD2 TaqIA* em associação com os outros exames bioquímicos que foram realizados em laboratório. Como o número amostral é muito baixo, apenas 12 pacientes, e por serem variáveis quantitativas, a análise estatística utilizada foi o Teste U de Mann-Whitney, onde se têm uma hipótese e a partir do valor de p calculado, essa hipótese é aceita ou rejeitada. A hipótese construída neste trabalho é de que as medianas das variáveis em conjunto com o polimorfismo *DRD2 TaqIA* possuem igualdade, ou seja, os grupos estão em associação. Como é possível observar na tabela, nenhum valor de p se mostrou estatisticamente significativo (<0,05), portanto, as medianas não possuem igualdade e os grupos não possuem associação. A hipótese citada anteriormente é rejeitada.

Tabela 4 – Cruzamento da dicotomização genotípica do polimorfismo *DRD2/ANKK1* – *TaqIA* com variáveis quantitativas.

| | DRD2/ANKK1 - TaqIA | | | | | | P |
|-------------------------|--------------------|---------|-----------------|-----------------|---------|-----------------|-------|
| | A2/A2+A1/A2 | | | A1/A1 | | | |
| | Percentil 25 | Mediana | Percentil 75 | Percentil 25 | Mediana | Percentil 75 | |
| Idade | 42,0 | 43,0 | 47,0 | 27,0 | 50,0 | 51,0 | 0.876 |
| Eritrocitos | 3,80 | 4,60 | 5,00 | 4,30 | 4,50 | 4,60 | 0.876 |
| Hemoglobina | 11,2 | 12,4 | 14,8 | 13,5 | 13,6 | 14,4 | 0.268 |
| Hematocrito | 33,0 | 36,3 | 43,4 | 40,4 | 40,5 | 42,0 | 0.268 |
| HCM | 25,6 | 30,2 | 31,4 | 29,2 | 31,3 | 31,6 | 0.432 |
| VCM | 75,1 | 88,9 | 92,5 | 85,8 | 90,8 | 93,5 | 0.530 |
| CHCM | 32,5 | 34,0 | 34,0 | 33,5 | 33,6 | 34,6 | 0.755 |
| Leucocitos | 5800 | 6200 | 6300 | 6700 | 7100 | 8500 | 0.149 |
| Basófilos | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0.530 |
| Eosinófilos | 1 | 2 | 3 | 2 | 2 | 5 | 0.530 |
| Mielócitos | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.000 |
| Metamielócitos | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.000 |
| Bastonetes | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.000 |
| Segmentados | 57 | 59 | 67 | 54 | 54 | 58 | 0.268 |
| Linfócitos | 28 | 31 | 32 | 34 | 35 | 37 | 0.268 |
| Monócitos | 6 | 6 | 7 | 3 | 5 | 6 | 0.343 |
| Linfócitos Atípicos | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1.000 |
| Plaquetas | 235000 | 280000 | 348000 | 276000 | 283000 | 288000 | 1.000 |
| LDL | 82,8 | 96,5 | 110,2 | 54,8 | 104,4 | 133,4 | 1.000 |
| Colesterol Total | 186 | 189 | 216 | 138 | 172 | 222 | 0.639 |
| HDL | 39 | 52 | 60 | 42 | 44 | 46 | 0.432 |
| Triglicerídeos | 143 | 194 | 212 | 186 | 194 | 206 | 1.000 |
| Potássio | 4,1 | 4,5 | 4,6 | 4,0 | 4,2 | 4,5 | 0.530 |
| Sódio | 137 | 140 | 141 | 139 | 141 | 141 | 0.639 |
| Bilirrubina direta | 0,04 | 0,06 | 0,16 | 0,06 | 0,07 | 0,07 | 0.755 |
| Bilirrubina indireta | 0,19 | 0,29 | 0,38 | 0,23 | 0,24 | 0,40 | 1.000 |
| Bilirrubina total | 0,23 | 0,34 | 0,54 | 0,29 | 0,30 | 0,49 | 0.876 |
| Calcio | 9,1 | 9,4 | 9,8 | 9,3 | 9,4 | 9,5 | 0.755 |
| Ureia | 16 | 23 | 31 | 27 | 29 | 32 | 0.202 |
| Creatinina | 0,64 | 0,77 | 0,89 | 0,72 | 0,78 | 0,86 | 0.876 |
| Gama GT | 20 | 33 | 53 | 20 | 22 | 24 | 0.202 |
| Glicose | 89 | 97 | 99 | 82 | 92 | 98 | 0.755 |
| TSH | 2,00 | 2,19 | 2,96 | 1,26 | 1,30 | 2,34 | 0.149 |
| T4 | 0,78 | 0,85 | 0,86 | 0,80 | 0,82 | 0,87 | 0.876 |
| T3 | 0,69 | 0,78 | 1,08 | 0,82 | 0,99 | 1,09 | 0.343 |
| Vit,D | 14,9 | 20,8 | 26,9 | 20,6 | 25,7 | 26,0 | 0.432 |

Fonte: Própria Autora

6. DISCUSSÃO

6.1. Revisão Sistemática

Os genes armazenam informações importantes para a produção de um produto final, que pode ser expresso de maneira diferenciada dependendo do indivíduo e da população em que ele está inserido. Estudos sobre os genes e seus polimorfismos podem trazer resultados interessantes sobre o funcionamento fisiológico de um sistema e qual o impacto suas variantes podem causar, podendo ser a resposta para disfunções e doenças [52].

He et al [72] realizaram uma pesquisa a fim de descobrir a frequência genotípica e alélica da variante *DRD2 TaqIA* em pacientes portadores do transtorno depressivo maior de uma população chinesa e obtiveram os seguintes resultados: Os genótipos A1/A1 e A1/A2, cada, estão presentes em 43,9% da população estudada. O genótipo A2/A2 foi encontrado em 12,2%. O alelo A1 foi o mais frequente em pacientes com TDM, apresentando 66% de frequência.

Diferentemente de Rafikova et al [71] que em uma amostra populacional russa encontraram, para o genótipo A2/A2 uma frequência de 64,4%, enquanto que para o genótipo A1/A1 foi de 5,4% e 30,2% para o genótipo A1/A2. As categorias estudadas que foram: Episódios depressivos, transtorno depressivo recorrente e um misto de ansiedade e depressão apresentaram uma presença maior do alelo A2 (82,4%, 79,5% e 80,5%, respectivamente). Quando comparada com a população chinesa, observa-se uma diferença na frequência alélica da variante *DRD2 TaqIA*, enquanto a população russa possui maioria do alelo A2, a chinesa possui uma quantidade maior do alelo A1. Seguindo o mesmo resultado da china, o estudo envolvendo a população estoniana [75] também teve uma frequência maior do alelo A1 (80%), enquanto o estudo dos Estados Unidos obteve como resultado uma frequência de A1 de 0,53 [74].

Vaske et al. [74] analisaram se o polimorfismo rs1800497 serve como modulador para o efeito da vitimização violenta sobre o transtorno depressivo em jovens estadunidenses (idade de 11 a 27 anos) por raça e sexo biológico. Tiveram como resultado que o SNP *TaqIA* atinge de maneira significativa sintomas depressivos em mulheres afro-americanas ($p=0,033$) e homens ($p=0,005$). Em

relação a presença dos alelos, o A1 mostra que pode ser um fator de risco para a depressão, pois indivíduos que possuem um ou os dois alelos A1 relataram níveis elevados de sintomas depressivos ($p=0,009$).

Um resultado interessante, foi a frequência do alelo A1 ser maior em mulheres afro-americanas quando comparadas com caucasianas, o que pode responder o motivo de mulheres afro-americanas terem mais risco de desenvolver sintomas depressivos. O polimorfismo *TaqIA* ($p=0,033$) e sua correlação com a vitimização violenta ($p=0,006$) pode estar envolvido no aparecimento de sintomas depressivos.

Em relação ao alelo A1, da variante *DRD2 TaqIA*, produto de estudo de Savitz et al. [73], cujo objetivo era investigar se a variante citada influenciava no potencial de ligação dos receptores D2 e D3 de dopamina a nível estriatal durante a liberação de dopamina, foi observado o oposto do que se esperava: Nos controles que possuem o alelo A1 ocorreu uma diminuição do potencial de ligação ($p=0,009$), enquanto nos pacientes portadores de TDM aconteceu um aumento desse potencial ($p=0,033$). Porém a variante não está relacionada a mudanças no potencial de ligação em ambos os grupos ($p>0,35$), portanto, novos estudos devem ser realizados para avaliar o efeito da *TaqIA* na liberação da dopamina.

O SNP é o tipo mais comum de polimorfismo existente nos genes, por conta disso, ele pode estar relacionado com várias enfermidades. Kõks et al [75] escolheram 91 SNPs presentes em 21 genes em uma amostra estoniana para avaliar quais deles poderiam estar associados ao TDM. Para o polimorfismo *TaqIA* não foi encontrada nenhuma significância estatística. Resultado semelhante encontrado por Rafikova [71] que estudaram cinco variantes em 4 genes diferentes na população russa e não encontraram significância estatística da variante *TaqIA* para nenhuma das categorias estudadas.

Além do TDM, o polimorfismo SNP *TaqIA* já foi estudado em relação com outras doenças, como por exemplo a esquizofrenia. Wang et al [76] não conseguiram encontrar associação entre a variante em questão e a esquizofrenia na população asiática, ao contrário do que Cordeiro [77] encontrou na população brasileira. Uma associação entre a presença do alelo A2 e a esquizofrenia ($p=0,06$).

Outra enfermidade estudada é a doença de Parkinson em que McGuire et al [78] tiveram a descoberta de que indivíduos não-hispânicos que possuem o genótipo A1/A1 têm 1,5 vezes mais risco de desenvolver a doença de Parkinson do que

indivíduos com o genótipo A2/A2. Oposto de Yu et al. [79], que não encontrou significância estatística com a mesma comparação.

Em relação a avaliação da qualidade dos estudos que foram selecionados, todos [71-75] possuíam pelo menos 15 dos 20 itens avaliados, desse modo, foram classificados como artigos de boa qualidade (**Anexo 8 – Tabela S1**). Além disso, todos eles descrevem as técnicas realizadas em laboratório e explicaram os critérios para seleção de participantes na pesquisa. 80% dos artigos [71-74] citavam a importância do assunto principal do estudo e dos resultados encontrados para a assistência à saúde pública. Porém, nenhum dos artigos explicou como os dados ausentes foram tratados e apenas 40% [71,72] citaram e explicaram sobre as limitações de sua pesquisa.

6.2 Análise Molecular e Bioquímica

No presente estudo, o objetivo foi verificar se existia uma relação entre o polimorfismo *DRD2 TaqIA* e a manifestação do transtorno depressivo maior, além do cruzamento realizado entre o gene em questão e os exames bioquímicos realizados pelos pacientes, não havendo significância estatística em nenhum dos casos.

Quando o assunto são apenas os exames bioquímicos em relação com o TDM, o estudo de Bot et al. [80] revela que os metabólitos associados a uma maior probabilidade de depressão são o VLDL, colesterol remanescente, triglicerídeos, ácidos graxos e o aminoácido tirosina. Já o metabólito que está relacionado a uma baixa probabilidade de depressão quando encontrado em alta quantidade é o HDL.

Já o trabalho de Hu [81] agregou determinantes genéticos e ambientais junto com o gene de estudo deste trabalho. Em uma população jovem chinesa, que está na universidade, foi avaliado se o *DRD2 TaqIA* afetava o aparecimento de sintomas depressivos através do ambiente familiar e obteve o seguinte resultado: Para os participantes que carregavam o genótipo A1/A2, o bom convívio familiar teve um efeito preditivo negativo para a depressão. Em relação ao alelo A2, esse foi associado a um aumento significativo do bem estar, enquanto os que possuíam um baixo nível de bem-estar manifestaram mais sintomas depressivos.

Tendo como foco somente o determinante genético, como no estudo de Gafarov [82], em uma população masculina russa, com a faixa etária de 45–64 anos, o

resultado encontrado na associação entre a variante *DRD2 TaqIA* e a manifestação de depressão, foi uma incidência de depressão severa sendo 2,63 vezes maior para os participantes que carregam o alelo A1, em comparação com os portadores do alelo A2. O Odds Ratio calculado para a incidência de depressão severa entre os genótipos, mostrou um resultado de 3,86 vezes maior para quem apresenta o genótipo A1/A2 em comparação com o genótipo A2/A2.

O polimorfismo *DRD2 rs1800497* também já foi estudado em associação com transtornos de humor. A pesquisa de Wang Y.S [83] em uma população taiwanesa sobre a relação entre a bipolaridade tipo 2 e o polimorfismo *DRD2 TaqIA* encontrou significância estatística entre o genótipo A1/A2 e o grupo com bipolaridade tipo 2 em conjunto com o transtorno de ansiedade. Além disso, houve significância estatística entre o genótipo A1/A1 e o grupo apenas com bipolaridade tipo 2. Ao contrário do resultado encontrado por Wang T.Y [84] em seu estudo também com população de Taiwan, em que não houve significância estatística entre os grupos de bipolaridade tipo 1, tipo 2 e controles saudáveis.

Outro transtorno psiquiátrico estudado em conjunto com esse polimorfismo é a esquizofrenia. O trabalho de Michalczyk [85] não encontrou significância estatística entre os grupos, mesmo resultado de Yao [86]. Porém, na meta-análise de Habibzadeh [87], foi observado que a variante *DRD2 rs1800497* possui um fator protetivo em relação ao desenvolvimento da esquizofrenia.

Além das citadas acima, este polimorfismo já foi estudado em associação com a síndrome de Tourette na meta-análise de Yuan [88] encontrando significância estatística na população caucasiana e asiática. E com a doença de Alzheimer no trabalho de Blum [89] em uma população idosa afro-americana, em que os portadores do alelo A1 possuem o menor desempenho em relação a memória de longo prazo e que representam 50% das pessoas da comunidade afro-americana.

7. CONCLUSÃO

A revisão sistemática produzida neste trabalho encontrou indícios de contrariedade na associação do gene *DRD2/ANKK1 TaqIA* e o TDM, podendo ser explicado pelo fato dos estudos encontrados serem aplicados em diferentes populações e a busca realizada obter como resultado poucos e antigos trabalhos sobre o assunto. Na análise molecular, o estudo piloto não identificou associação da presença do polimorfismo com dados laboratoriais de pacientes com TDM.

A presença do alelo mutado A1 (T), se mostrou um determinante importante para o aumento dos sintomas depressivos e da manifestação de outros transtornos mentais como a bipolaridade, o Alzheimer, a síndrome de tourette e a variante em si pode ser considerada um fator protetivo para a esquizofrenia. Porém, esses resultados apresentam a necessidade de mais pesquisas nessa área em comunidades diferenciadas.

O TDM é uma doença incapacitante e que atinge um grande número de indivíduos todos os anos. O gene *DRD2* codifica o receptor D2 de dopamina, um dos receptores mais abundantes na região cerebral e possui um papel crucial na biodisponibilidade de dopamina, um neurotransmissor importante na fisiopatologia da depressão. A necessidade de mais estudos com amostras maiores se faz presente para um melhor entendimento sobre o papel que a variante *DRD2 TaqIA* e seus alelos podem desempenhar no transtorno depressivo maior.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2(Mdd):1–21.
2. Li Y, Scherer N, Felix L, Kuper H. Prevalence of depression, anxiety and posttraumatic stress disorder in health care workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-Analysis. *PLoS One.* 2021;16(3 March):1–19.
3. Luo M, Guo L, Yu M, Jiang W, Wang H. The psychological and mental impact of coronavirus disease 2019 (COVID19) on medical staff and general public – A systematic review and meta analysis. *Psychiatry Research.* 2020; 291:1-9.
4. De Albuquerque Brito VC, Bello-Corassa R, Stopa S, Vasconcelossardinha L, Dahl C, Viana M. Prevalence of self-reported depression in Brazil: National Health Survey 2019 and 2013. *Epidemiol e Serv Saude.* 2022;31(Special issue 1):1–13.
5. Pan American Health Organization (PAHO). Suicide mortality in the Americas: Regional Report 2015-2019. Washington, D.C.: Pan American Health Organization. 2021.
6. Lange S, Cayetano C, Jiang H, Tausch A, Oliveira R. Contextual factors associated with country-level suicide mortality in the Americas, 2000 – 2019: a cross-sectional ecological study. *Lancet Reg Heal Am.* 2023; 20:1–9.
7. Flint J, Kendler KS. The Genetics of Major Depression. *Neuron.* 2014;81(3):484–503.
8. Li M, D’Arcy C, Meng X. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: Systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychol Med.* 2016;46(4):717–30.
9. Maria E, Xavier K. Atividade física e depressão em universitários: uma revisão da literatura. *Res Soci and Develop.* 2022;11(14):1–21.
10. Marathe S V., D’almeida PL, Virmani G, Bathini P, Alberi L. Effects of Monoamines and Antidepressants on Astrocyte Physiology: Implications for Monoamine Hypothesis of Depression. *J Exp Neurosci.* 2018; 12:1–7.

11. Peters KZ, Cheer JF, Tonini R. Modulating the neuromodulators: dopamine, serotonin and the endocannabinoid system. *Trends Neurosci.* 2021;44(6):464–77.
12. Taylor WD, Zald DH, Felger JC, Christman S, Claassen DO, Horga G, et al. Influences of Dopaminergic System Dysfunction on Late-Life Depression. *Mol Psychiatry.* 2022;27(1):180–91.
13. Grace AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci.* 2017;17(8):524–32.
14. Deng Y, Huang J, Zhang H, Zhu X, Gong Q. Association of expression of DRD2 rs1800497 polymorphism with migraine risk in Han Chinese individuals. *J Pain Res.* 2018; 11:763–9.
15. Pan Y, Qiao L, Xue X, Fu J. Neuroscience Letters Association between ANKK1 (rs1800497) polymorphism of DRD2 gene and attention deficit hyperactivity disorder : A meta-analysis. *Neurosci Lett.* 2015; 590:101–5.
16. Niu Y, Zhang J, Tang H, Cao L, Jiang T, Hu Y. Association between DRD / ANKK rs C > T polymorphism and post-traumatic stress disorder susceptibility: a multivariate. *Front Neurosci.* 2023;1–11.
17. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet.* 2018;392(10161):2299–312.
18. American Psychiatric Association. Transtornos depressivos. In: *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5.* 5.ed. 2014. p. 155.
19. Kupferberg A, Bicks L, Hasler G. Social functioning in major depressive disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;69:313–32. 1.
20. Cao B, Zhu J, Zuckerman H, Rosenblat JD, Brietzke E, Pan Z, et al. Pharmacological interventions targeting anhedonia in patients with major depressive disorder: A systematic review. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2019;92(December 2018):109–17.
21. Xu G, Li X, Xu C, Xie G, Liang J. Effect of insomnia in the major depressive disorder. *BMC Neurol.* 2022;22(1):1–7.
22. Li X, Mu F, Liu D, Zhu J, Yue S, Liu M, et al. Predictors of suicidal ideation, suicide attempt and suicide death among people with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Affect Disord.* 2022;302(January):332–51.

23. Singh D, Guest PC, Dobrowolny H, Vasilevska V, Meyer-Lotz G, Bernstein HG, et al. Changes in leukocytes and CRP in different stages of major depression. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):1–12.
24. Park LT, Zarate C. Depression in the Primary Care Setting. *N Engl J Med*. 2019;6(1):559–68. *enci3n primaria*. *Ethn Dis*. 2019;6(1):559–68.
25. World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization; 2022. 40-47
26. Khalifeh H, Moran P, Borschmann R, Dean K, Hart C, Hogg J, et al. Domestic and sexual violence against patients with severe mental illness. *Psychol Med*. 2015;45(4):875–86.
27. Woody CA, Ferrari AJ, Siskind DJ, Whiteford HA, Harris MG. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *J Affect Disord*. 2017;219(April):86–92. 1.
28. World Health Organization. Suicide worldwide in 2019: global health estimates. World Health Organization, Geneva. 2021.
29. World Health Organization. Mental Health and COVID-19 : Early evidence of the pandemic's impact. 2022;2(March):1–11.
30. Santomauro D, Herrera AMM, Shadid J, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021;398:1700–12.
31. Zhu J, Madigan S. Global Prevalence of Depressive and Anxiety Symptoms in Children and Adolescents During COVID-19 A Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2021;175(11):1142–50.
32. Guillard R, Klokner SGM, Croce-carlotto PA, R3odio-trevisan KR, Zimath SC, Cruz RM. Preval3ncia de sintomas de depress3o e ansiedade em trabalhadores durante a pandemia da Covid-19. *Trab Educ e Sa3de*. 2022;20:1–16.
33. Caballero LP, Sanchez ST, Alberca CRL, Mico JA. Monoaminergic system and depression. *Cell Tissue Res*. 2019;377:107–13.
34. Boas GRV, Lacerda RB De, Paes MM, Gubert P, Luis W, Cristina V. Molecular aspects of depression : A review from neurobiology to treatment ☆ Gustavo Roberto Villas Boas. *Eur J Pharmacol*. 2019;851(October 2018):99–121.

35. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression : An integrated view. *Asian J Psychiatr.* 2018;27(2017):101–11.
36. Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2017;72:3–12.
37. Brown GM, McIntyre RS, Rosenblatt J, Hardeland R. Depressive disorders : Processes leading to neurogeneration and potential novel treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;80(April 2017):189–204.
38. Gold PW, Machado-vieira R, Pavlatou MG. Clinical and Biochemical Manifestations of Depression: Relation to the Neurobiology of Stress. *Neural Plast.* 2015;1–11.
39. Pitsillou E, Bresnehan SM, Kagarakis EA, Wijoyo SJ, Liang J, Hung A, et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder : towards a unified model for understanding clinical depression. *Mol Biol Rep.* 2020;47:753–70.
40. Leonard BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatr.* 2018;1–16.
41. Köhler O, Krogh J, Mors O, Eriksen M. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(7):732–42.
42. Chan KL, Cathomas F, Russo SJ. Central and Peripheral Inflammation Link Metabolic Syndrome and Major Depressive Disorder. *Physiology.* 2019;34(48):123–33.
43. Channer B, Matt SM, Nickoloff-bybel EA, Pappa V, Agarwal Y, Wickman J, et al. Dopamine, Immunity , and Disease. *Pharmacol Rev.* 2023;75:62–158.
44. Speranza L, Porzio U di, Viggiano D, Donato A de. Dopamine: The Neuromodulator of Long-Term Synaptic Plasticity , Reward and Movement Control. *Cells.* 2021;10:1–19.
45. Baik J. Stress and the dopaminergic reward system. *Exp Mol Med.* 2020;52:1879–90.
46. Kalyoncu A, Gonul AS. The Emerging Role of SPECT Functional Neuroimaging in Schizophrenia and Depression. *Front Psychiatry.* 2021;12(December):1–8.

47. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol.* 2019;39:31–59.
48. Zhuang Y, Xu P, Mao C, Wang L, Krumm B, Zhou XE, et al. Structural insights into the human D1 and D2 dopamine receptor signaling complexes. *Cell.* 2021;184(4):931–42.
49. Costa KM, Schoenbaum G. Dopamine. *Curr Biol.* 2022;32:817–24.
50. Belujon P, Grace AA. Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017;20(12):1036–46.
51. Delva NC, Stanwood GD. Dysregulation of brain dopamine systems in major depressive disorder. *Exp Biol Med.* 2021;246:1084–93.
52. Consortium G. Genetic effects on gene expression across human tissues. *Nature.* 2017;550:204–13.
53. Stipp AT, Bignardi PR, Sivieri K, Costa MR. Polimorfismos genéticos da kappa-caseína e da beta-lactoglobulina e produção de leite em bovinos. *Arq Bras Med Vet e Zootec.* 2013;65(1):275–80.
54. Bernadete A, Marqui T De. Síndrome de Turner e polimorfismo genético: uma revisão sistemática. *Rev Paulista Pediatr.* 2015;33(3):363–70.
55. Zanella CM, Turchetto C, Silva CP. Microsatélites: Metodologias de identificação e análise. *Marcad. Molec. na Era Gen.: Metod. e Aplic.* 2017.
56. Brookes KJ. Genomics The VNTR in complex disorders: The forgotten polymorphisms? A functional way forward? *Genomics.* 2013;101(5):273–81.
57. Haber SN. Corticostriatal circuitry. *Dialogues Clin Neurosci.* 2016;18(1):7–21. 1.
58. Cohen MX, Axmacher N, Lenartz D, Elger CE, Sturm V, Schlaepfer TE. Nuclei accumbens phase synchrony predicts decision-making reversals following negative feedback. *J Neurosci.* 2009;29(23):7591–8.
59. Chiang TI, Lane H-Y, Lin C-H. D2 dopamine receptor gene (DRD2) TaqIA (rs1800497) affects bone density. *Sci Rep.* 2020;10:1–9. 1.
60. Sa J, Grzy A. Case-control analysis of DRD2 gene polymorphisms in drug addicted patients. *Psychiatria Pol.* 2018;52(6):1013–22.

61. GeneCards – The human gene database. *DRD2* gene – Dopamine Receptor D2. Disponível no site <genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DRD2>. Acesso em junho de 2023.
62. Kaur G, Singh B, Gupta D, Sinhmar V, Prasad R, Ahmed M, et al. An association study of dopaminergic (*DRD2*) and serotonergic (*5-HT2*) gene polymorphism and schizophrenia in a North Indian population. *Asian J Psychiatr.* 2019;39:178–84.
63. Zhang X, Han Y, Liu X, Chen J, Yuan Z, Wang Y. Assessment of genetic variants in D2 dopamine receptor (*DRD2*) gene as risk factors for post-traumatic stress disorder (PTSD) and major depressive disorder (MDD): A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2023;328(January):312–23.
64. Zhang Y, Lin W, Huang L, Zhao B, Zhang C, Yin D. Dopamine D2 receptor regulates cortical synaptic pruning in rodents. *Nat Commun.* 2021;12:1–17.
65. Ten D, Maria N, Asano J, Roberto P, Souza E De. The influence of *SLC6A3* and *DRD2* polymorphisms on levodopa-therapy in patients with sporadic Parkinson's disease. *J Pharm Pharmacol.* 2019;71:206–12.
66. Lachowicz M, Chmielowiec J, Chmielowiec K, Suchanecka A, Masiak J, Michałowska-Sawczyn M, et al. Significant association of *drd2* and *ankk1* genes with rural heroin dependence and relapse in men. *Ann Agric Environ Med.* 2020;27(2):269–73.
67. Cordeiro Q, Vallada H. Association study between the Taq 1A (*rs1800497*) polymorphism and schizophrenia in a Brazilian sample. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72(8):582–6.
68. Aliasghari F, Nazm SA, Yasari S, Mahdavi R, Bonyadi M. Associations of the *ANKK1* and *DRD2* gene polymorphisms with overweight, obesity and hedonic hunger among women from the Northwest of Iran. *Eat Weight Disord - Stud Anorexia, Bulim Obes.* 2020;1–8.
69. Zhang L, Hu L, Li X, Zhang J, Chen B. The *DRD 2 rs1800497* polymorphism increase the risk of mood disorder: Evidence from an update meta-analysis. *J Affect Disord.* 2014;158:71–7.

70. Rajeevan H, Osier M V., Cheung KH, Deng H, Druskin L, Heinzen R, et al. ALFRED: The ALlele FREquency Database. Update. *Nucleic Acids Res.* 2003;31(1):270–1.
71. Rafikova EI, Shibalev D V, Shadrina MI, Slominsky PA, Guekht AB, Ryskov AP, et al. Influence of Polymorphic Gene Variants of the Dopaminergic System on the Risk of Disorders with Depressive Symptoms. *Russ J Genet.* 2021;57(8):942–8.
72. He M, Yan H, Duan ZX, Qu W, Gong HY, Fan ZL, et al. Genetic distribution and association analysis of DRD2 gene polymorphisms with major depressive disorder in the Chinese Han population. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(6):1142–9.
73. Savitz J, Hodgkinson CA, Martin-Soelch C, Shen P-H, Szczepanik J, Nugent AC, et al. DRD2/ANKK1 TaqIA polymorphism (rs1800497) has opposing effects on D2/3 receptor binding in healthy controls and patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16(9):2095–101.
74. Vaske J, Makarios M, Boisvert D, Beaver KM, Wright JP. The interaction of DRD2 and violent victimization on depression: An analysis by gender and race. *J Affect Disord [Internet].* 2009;112(1–3):120–5.
75. Kõks S, Nikopensus T, Koido K, Maron E, Altmäe S, Heinaste E, et al. Analysis of SNP profiles in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006;9(2):167–74.
76. Wang Y, Liu L, Xin L, Fan D, Ding N, Hu Y, et al. The -141C Ins/Del and TaqIA polymorphism in the dopamine D2 receptor gene may confer susceptibility to schizophrenia in Asian populations. *J Clin Neurosci [Internet].* 2016;30:1–7.
77. Cordeiro Q, Vallada H. Association study between the TaqIA (rs1800497) polymorphism and schizophrenia in a Brazilian sample. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72(8):582–6.
78. V. McGuire, S. K Van Den Eeden, C. M. Tanner, F. Kamel, D. M. Umbach, K. Marder, R. Mayeux, B. Ritz, G. W. Ross, H. Petrovitch, B. Topol, R. A. Popat, S. Costello, A. D. Manthripragada, A. Southwick, R. M. Myers, L. M. Nelson. Association of DRD2 and DRD3 polymorphisms with Parkinson's disease in a multiethnic consortium. *Journal of the Neurological Sciences.* 2011; 307 (1-2): 22—29

79. Yu M, Huang F, Wang W, Zhao C, Xiong K. Association between the DRD2 TaqIA gene polymorphism and Parkinson disease risk: An updated meta-analysis. *Med (United States)*. 2019;98(37):1–1
80. Bot M, Milaneschi Y, Al-shehri T, Amin N, Garmaeva S, Onderwater GLJ, et al. Archival Report Metabolomics Profile in Depression : A Pooled Analysis of 230 Metabolic Markers in 5283 Cases With Depression and 10 , 145 Controls. *Biol Psychiatry*. 2020;87:409–18.
81. Hu Y, Zeng Z, Peng L, Yang Q. The effect of parenting styles on depressive symptoms among Chinese college students: The role of subjective well-being and Taq1A polymorphism. *Curr Psychol*. 2022;
82. Gafarov V V., Gromova EA, Panov DO, Maksimov VN, Gagulin I V., Krymov EA, et al. COMT Val158Met (rs4680) polymorphism and vital exhaustion in an open 45-64-year-old population (international epidemiological WHO MONICA and HAPIEE programs). *Nevrol Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2019;11(4):57–60.
83. Wang YS, Lee SY, Chen SL, Chang YH, Wang TY, Lin SH, et al. Role of DRD2 and ALDH2 genes in bipolar II disorder with and without comorbid anxiety disorder. *Eur Psychiatry*. 2014;29(3):142–8
84. Wang TY, Lee SY, Chen SL, Chang YH, Chen SH, Huang SY, et al. Gender-specific association of the SLC6A4 and DRD2 gene variants in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(2):211–22.
85. Michalczyk A, Pełka-Wysiecka J, Kucharska-Mazur J, Wroński M, Misiak B, Samochowiec J. Association between DRD2 and ANKK1 polymorphisms with the deficit syndrome in schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry*. 2020;19(1):1–11.
86. Yao J, Pan Y qing, Ding M, Pang H, Wang B jie. Association between DRD2 (rs1799732 and rs1801028) and ANKK1 (rs1800497) polymorphisms and schizophrenia: A meta-analysis. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2015;168(1):1–13.
87. Habibzadeh P, Nemati A, Dastsooz H, Taghipour-Sheshdeh A, Paul PM, Sahraian A, et al. Investigating the association between common DRD2/ANKK1 genetic polymorphisms and schizophrenia: a meta-analysis. *J Genet*. 2021;100(2).

88. Yuan A, Su L, Yu S, Li C, Yu T, Sun J. Association between DRD2/ANKK1 TaqIA polymorphism and susceptibility with Tourette syndrome: A meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):1–15.
89. Blum K, Badgaiyan RD, Dunston GM. The DRD2 Taq1A A1 Allele May Magnify the Risk of Alzheimer's in Aging African Americans. *Mol Neurobiol*. 2018;55(7):1–20.

9. ANEXOS

Anexo 1 – Aprovação pelo Comitê de Ética institucional da Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia (FCE/UnB)

UNB - FACULDADE DE
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS AO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Pesquisador: CAROLINE FERREIRA FRATELLI

Área Temática: Genética Humana:
(Trata-se de pesquisa em genética do comportamento.);

Versão: 2

CAAE: 22434819.0.0000.8093

Instituição Proponente: Universidade de Brasília Faculdade de Ceilândia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.691.717

Apresentação do Projeto:

Segundo os autores, "A depressão é um dos transtornos mentais de grande incapacidade no mundo e de grande preocupação para a saúde pública, pois tem sido vista como um fator de risco para o desenvolvimento do suicídio, o que tem se tornado a segunda causa mais comum de morte entre os jovens. Em relação a sua classificação, essa pode ser dividida em três grupos: Depressão menor, Distâmia e Depressão maior, que é o tipo com maior severidade nos sintomas. O presente trabalho tem o objetivo de verificar o background genético dos genes P53, XRCC1, ERCC2/XPD, NOS3, TNFA, PDE, GP1BA, IFNG, PDCD1, CYP-450, SOD, GST, VEGF, BCL2, BRAF, Bax, NIS, KCNJ2, GSK3B, P2RX7, BDNF, NTRK2, SLC6A4, SLC6A3, TPH2, DVL-3, SIRT1, NET, HTR2C, AGT, FGF, miRNAs, KIBRA, FKBP5, NGR1, MTHFR, CRHR1, COMT, SIGMAR1, CHGA, TGF beta, GSK3B interleucinas, apolipoproteínas, MnSOD, Bax, Bcl-2 e KIBRA, por meio das análises do polimorfismo desses genes, em pacientes diagnosticados com depressão maior, em uma população brasileira através de um estudo caso controle. Este estudo irá analisar 294 pacientes portadores do diagnóstico transtorno depressivo maior e 300 pacientes considerados saudáveis. Os participantes irão responder o instrumento Escala de Depressão de Beck, Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton e o WHOQOL-bref. Com isso, espera-se no final, após todas as análises clínicas e estatísticas, estabeleça-se relações entre os polimorfismos estudados, as características avaliadas nos instrumentos utilizados e a patologia, transtorno depressivo maior."

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.691.717

GRUPO CASO:

"Critérios de inclusão:

- Indivíduos de ambos os sexos;
- Maiores de 18 anos de idade;
- Indivíduos com capacidade de livre exercício legal;
- Indivíduos diagnosticados com o Transtorno Depressivo Maior e que sejam acompanhados pelo CAPS III de Samambaia Sul - DF, há pelo menos 3 meses. "

"Critérios de exclusão:

- Menores de 18 anos de idade;
- Indivíduos que não possuem capacidade de livre exercício legal;
- Indivíduos que não desejarem participar da pesquisa ou representantes legais que não consentirem e participar;
- Pacientes com problemas neurológicos (Alzheimer, Parkinson, Esquizofrenia, Demência Vascular, outros);
- Pacientes diagnosticados com o transtorno depressivo maior mas que não fazem uso de medicamentos ou que fazem em um período menor de 3 meses;
- Pacientes que fazem a utilização abusiva de álcool e outras drogas ilícitas."

GRUPO CONTROLE:

"Critérios de inclusão:

- Indivíduos de ambos os sexos;
- Maiores de 18 anos de idade;
- Indivíduos com capacidade de livre exercício legal;
- Indivíduos que não possuem diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior ou qualquer outro problema neurológico (Alzheimer, Parkinson, Esquizofrenia, Demência Vascular, outros)."

"Critérios de exclusão:

- Menores de 18 anos de idade;
- Indivíduos que não possuem capacidade de livre exercício legal;
- Parentes dos pacientes portadores do Transtorno Depressivo Maior;
- Indivíduos que não desejarem participar da pesquisa;

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.691.717

- Participantes que fazem a utilização abusiva de álcool e outras drogas ilícitas."

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo geral da pesquisa é "determinar a prevalência de polimorfismos genéticos, dosar a concentração sérica de proteínas e verificar o acompanhamento terapêutico desses pacientes portadores do transtorno depressivo maior. Além disso, comparar esse grupo de participantes de pesquisa com um grupo sadio no diagnóstico e tratamento em um estudo transversal, descritivo e de caso-controle".

Os objetivos específicos são:

- Avaliar a influência entre o polimorfismo dos genes P53, XRCC1, ERCC2/XPD, NOS3, TNFA, PDE, GP1BA, IFNG, PDCD1, CYP-450, SOD, GST, VEGF, BCL2, Bax, NIS, KCNJ2, GSK3B, P2RX7, BDNF, NTRK2, SLC6A4, SLC6A3, TPH2, DVL-3, SIRT1, NET, HTR2C, AGT, FGF, miRNAs, KIBRA, FKBP5, NGR1, MTHFR, CRHR1, COMT, SIGMAR1, CHGA TGF, interleucinas, apolipoproteínas no Transtorno Depressão Maior;
- Comparar as concentrações plasmáticas de Interleucinas e BDNF entre os participantes da pesquisa (grupo caso) com indivíduos sadios (grupo controle) e associar as concentrações plasmáticas de Colesterol total, Triglicérides, LDL, HDL, TSH, T3, T4, glicose sérica, hemoglobina glicada, sódio, potássio, além do hemograma completo, com a patologia em questão.
- Avaliar a influência do tratamento medicamentoso nos genes e proteínas citados anteriormente, como por exemplo CYP-450;
- Verificar a qualidade de vida e bem estar-social dos pacientes portadores do Transtorno Depressivo Maior."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS:

"A recomendação da sequência dos tubos é baseada na (CLSI H3-A6, Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipunctures; Approved Standard, 6th ed) e deve ser respeitada, para que não ocorra contaminação por aditivos nos tubos subsequentes (contaminação cruzada dos aditivos), quando há necessidade da coleta para diversos analitos de um mesmo paciente. As medidas de segurança visam evitar injúrias tanto aos participantes como aos profissionais que farão o procedimento de coleta. Antes da coleta, o paciente será tranquilizado, agindo-se com honestidade, explicando passo-a-passo do procedimento, desde os equipamentos necessários até um possível desconforto no momento da coleta. Os critérios de avaliações de riscos e benefícios foram privados das Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.691.717

Laboratorial (SBPC/ML - 2014): coleta e preparo da amostra biológica para Coleta de sangue venoso, descritos a seguir:

- **Formação de hematoma:** No momento da antes e após a coleta, existem alguns riscos e possíveis complicações, que poderão vir acontecer. A formação de hematoma é a complicação mais comum em processos de punção venosa. É acometido devido à extravasamento do sangue para o tecido. Esse processo pode ocorrer durante ou após a punção. Quando acontece, o paciente pode sentir dor no local, e em alguns casos, a compressão de algum ramo nervoso.
- **Punção acidental arterial:** A punção acidental de uma artéria é outro risco. Porém, é um fato considerado raro, sabendo que a escolha do local e habilidade do profissional é preponderante para que isso seja evitado. A punção acidental arterial está associada principalmente à punções na veia basilica, pelo fato de estar proximamente localizada a artéria braquial. Caso ocorra, é necessário realizar uma pressão na região afetada, por pelo menos 5 minutos, além de obstruir o local da punção com maior eficiência.
- **Infecção:** Embora raro, existe a possibilidade da punção venosa de gerar alguma infecção no paciente, por isso, não deve ser desprezada. Por isso, é importante que antes da punção, haja a assepsia no ponto de aplicação. O uso de algodão embebido em álcool etílico comercial, álcool iodado ou antissépticos à base de iodo, são recomendados para tal. Quando mais rápido for desde o momento da assepsia até o momento da punção na pele do paciente, menor será o risco de infecções. Um adesivo curativo deverá ser colocado após a punção, permanecendo no paciente durante no mínimo 15 minutos.
- **Lesão nervosa:** Caso não ocorra sucesso na primeira tentativa de punção, a agulha deverá ser retirada, para que assim, uma segunda tentativa seja realizada. Isso evita que ocorra lesões em ramos nervosos próximos ao local da punção. Outra medida para que isso não ocorra, é orientar ao paciente, antes e durante a coleta, a não realizar movimentos bruscos.
- **Dor:** Geralmente, a dor gerada pela punção e retirada da agulha, é de fraca intensidade e suportável. Para que isso seja minimizado, acalmar e orientar o paciente antes e durante a coleta é adequado."

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILANDIA SUL (CEILANDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

UNB - FACULDADE DE
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.691.717

BENEFÍCIOS:

"Os benefícios do uso de dados genéticos humanos coletados no âmbito da pesquisa serão compartilhados entre a comunidade envolvida sob forma de publicação de artigos científico sobre o assunto. Será oferecida a possibilidade de contato eletrônico (e-mail) a todos os participantes que desejarem, para que as possíveis descobertas de informações sejam repassadas, em forma de artigos científicos (modo como serão divulgados os resultados da presente pesquisa). Os benefícios deste estudo são a obtenção de maior conhecimento sobre os aspectos fisiopatológicos, diagnóstico e tratamento da doença transtorno depressivo maior.

Será oferecida a possibilidade de retorno das informações obtidas, bem como a descrição dos achados referentes aos polimorfismos genéticos de cada indivíduo analisado. Os participantes de pesquisa ou representantes legais terão acesso aos resultados da pesquisa e dos exames laboratoriais mediante a sua solicitação à pesquisadora responsável, a qualquer momento, desde que as amostras já tenham sido processadas e analisadas. Esta solicitação poderá ser feita durante a assinatura do TCLE, por e-mail ou telefone, presentes no TCLE, e a pesquisadora agendará uma reunião para a entrega do resultado. Os resultados do presente estudo ficarão disponíveis aos participantes de pesquisa e aos profissionais de saúde do CAPS III de Samambaia Sul - DF."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta pesquisa faz parte do projeto de Mestrado do Programa de Pós Graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde da Universidade de Brasília/ Faculdade de Ceilândia da aluna Caroline Ferreira Fratelli sob orientação da professora Izabel Cristina Rodrigues da Silva.

Colaboradores da pesquisa: Joanielson Cabral Martins Dos Santos Junior, Geisa Izetti Luna, Rosiberton Pereira da Cruz, Maria Carmen de Sousa Freitas, Alexandre Sampaio Rodrigues Pereira e José Eduardo Pandossio.

Número de participantes: 594, sendo que 294 farão parte do grupo "controle" e 300 farão parte do grupo "caso".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos foram apresentados.

Recomendações:

Recomenda-se corrigir a numeração dos Anexos no projeto escrito (Projeto_Polimorfismos_Geneticos_Associados_ao_Transtorno_Depressivo_Maior.docx, postado em

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILANDIA SUL (CEILANDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

**UNB - FACULDADE DE
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 3.691.717

01/11/2019).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram sanadas.

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo de pesquisa em consonância com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Cabe ressaltar que compete ao pesquisador responsável: desenvolver o projeto conforme delineado; elaborar e apresentar os relatórios parciais e final; apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa; encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--|--|------------------------|----------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1403811.pdf | 04/11/2019 16:45:37 | | Aceito |
| Outros | Carta_de_encaminhamento_de_pendências_pdf_com_assinatura.pdf | 04/11/2019 16:44:26 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | carta_para_encaminhamento_de_pendências.doc | 04/11/2019 16:43:57 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Termo_de_Guarda_de_Material_Biologico.docx | 04/11/2019 16:40:20 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_Polimorfismos_Geneticos_Associados_ao_Transtorno_Depressivo_Maior.docx | 01/11/2019 22:42:27 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | LIMPO_Projeto_Polimorfismos_Geneticos_Associados_ao_Transtorno_Depressivo_Maior.docx | 01/11/2019 22:41:53 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Termo_de_concordancia_da_preponente.pdf | 01/11/2019 22:17:57 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| Orçamento | Orcamento.doc | 01/11/2019 22:16:58 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Cronograma | Cronograma.doc | 01/11/2019 22:16:50 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILANDIA SUL (CEILANDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

**UNB - FACULDADE DE
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 3.691.717

| | | | | |
|---|--|------------------------|----------------------------|--------|
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_controle.doc | 01/11/2019 22:16:35 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_caso.doc | 01/11/2019 22:16:27 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | LIMPO_TCLE_controle.doc | 01/11/2019 22:16:16 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | LIMPO_TCLE_caso.doc | 01/11/2019 22:16:07 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| Outros | Lattes_Rosiberton_Pereira_da_Cruz.pdf | 24/09/2019 09:26:27 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Maria_Carmen_de_Sousa_Freitas.pdf | 24/09/2019 09:26:10 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Jose_Eduardo_Pandossio.pdf | 24/09/2019 09:25:56 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Joanilson_Cabral_Martins_dos_Santos_Junior.pdf | 24/09/2019 09:25:25 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Izabel_Cristina_Rodrigues_da_Silva.pdf | 24/09/2019 09:25:10 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Geisa_Izetti_Luna.pdf | 24/09/2019 09:24:33 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Caroline_Ferreira_Fratelli.pdf | 24/09/2019 09:23:34 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Alexandre_Sampaio_Rodrigues_Pereira.pdf | 24/09/2019 09:23:06 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Carta_de_encaminhamento_ao_CEP_FCE_e_FEPECS.pdf | 23/09/2019 15:41:04 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Termo_de_concordancia_de_Instituicao_Co_participante.pdf | 19/09/2019 09:53:11 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Termo_de_Compromisso_do_pesquisador.pdf | 19/09/2019 09:50:05 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Rosiberton_Pereira_da_Cruz.doc | 19/09/2019 09:48:55 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Maria_Carmen_de_Sousa_Freitas.doc | 19/09/2019 09:48:39 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Jose_Eduardo_Pandossio.doc | 19/09/2019 09:48:21 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Joanilson_Cabral_Martins_dos_Santos_Junior.doc | 19/09/2019 09:47:45 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Izabel_Cristina_Rodrigues_ | 19/09/2019 | CAROLINE | Aceito |

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

**UNB - FACULDADE DE
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 3.691.717

| | | | | |
|----------------|---|------------------------|----------------------|--------|
| Outros | da_Silva.doc | 09:47:31 | FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Geisa_Izetti_Luna.doc | 19/09/2019 09:47:15 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Caroline_Ferreira_Fratelli.doc | 19/09/2019 09:46:38 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Alexandre_Sampaio_Rodrigues_Pereira.doc | 19/09/2019 09:46:22 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Folha de Rosto | Folha_de_Rosto.pdf | 19/09/2019 09:40:39 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Sim

BRASILIA, 07 de Novembro de 2019

**Assinado por:
Danielle Kaiser de Souza
(Coordenador(a))**

Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66
Bairro: CEILANDIA SUL (CEILANDIA) **CEP:** 72.220-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

Anexo 2 – Aprovação pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS AO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Pesquisador: CAROLINE FERREIRA FRATELLI

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa em genética do comportamento.);

Versão: 7

CAAE: 22434819.0.0000.8093

Instituição Proponente: Universidade de Brasília Faculdade de Ceilândia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.123.081

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas das Informações Básicas da Pesquisa, arquivo "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1824554_E3.pdf", gerado na Plataforma Brasil em 16/09/2021.

RESUMO

A depressão é um dos transtornos mentais de grande incapacidade no mundo e de grande preocupação para a saúde pública, pois tem sido vista como um fator de risco para o desenvolvimento do suicídio, o que tem se tornado a segunda causa mais comum de morte entre os jovens. Em relação a sua classificação, essa pode ser dividida em três grupos: Depressão menor, Distâmina e Depressão maior, que é o tipo com maior severidade nos sintomas. O presente trabalho tem o objetivo de verificar o background genético dos genes P53, XRCC1, ERCC2/XPD, NOS3, TNFA, PDE, GP1BA, IFNG, PDCD1, CYP-450, SOD, GST, VEGF, BCL2, BRAF, Bax, NIS, KCNJ2, GSK3B, P2RX7, BDNF, NTRK2, SLC6A4, SLC6A3, TPH2, DVL-3, SIRT1, NET, HTR2C, AGT, FGF, miRNAs, KIBRA, FKBP5, NGR1, MTHFR, CRHR1, COMT, SIGMAR1, CHGA, TGF, GSK3B interleucinas, apolipoproteínas, MnSOD, Bax, Bcl-2 e KIBRA, por meio das análises do polimorfismo desses genes, em pacientes diagnosticados com depressão maior, em uma população brasileira através de um estudo caso controle. Este estudo irá analisar 294 pacientes portadores do diagnóstico

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.123.081

transtorno depressivo maior e 300 pacientes considerados saudáveis. Os participantes irão responder o instrumento Escala de Depressão de Beck, Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton e o WHOQOL-bref. Com isso, espera-se no final, após todas as análises clínicas e estatísticas, estabeleça-se relações entre os polimorfismos estudados, as características avaliadas nos instrumentos utilizados e a patologia, transtorno depressivo maior.

HIPÓTESE

Estudos com bases genéticas têm sido comumente encontrados no universo da pesquisa científica. A depressão é um transtorno mental que necessita de um melhor entendimento no ponto psicológico, etiológico e farmacológico, caracterizando assim, como uma patologia de grande complexidade (CAVALCANTE, 2012; PAULINO; PREZOTTO; FARIAS CALIXTO, 2009). A depressão pode ser desencadeada por fatores ambientais e genéticos, sendo que o último fator é altamente significativo no desenvolvimento de um quadro depressivo (NÓBREGA et al., 2015; RAMOS et al., 2017). Sendo assim, muitos genes têm sido citados como candidatos participantes do transtorno depressivo maior, mas para que se comprove essa participação efetiva são necessários novos estudos em diferentes populações. Estes estudos contribuem para o melhor entendimento da doença, novas formas de diagnóstico precoce e tratamento, elevando assim a qualidade de vida do paciente.

METODOLOGIA

O sangue coletado do participante será distribuído em tubos evacuados com EDTA como anticoagulante e em tubos evacuados com ativador de coagulação + gel, conforme requisitado na norma H1-A3 do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Quando o material biológico for estocado no laboratório de análises clínicas da Universidade de Brasília/Faculdade de Ceilândia (UnB/FCE), terá como destinação o procedimento de extração do material genético. O DNA genômico será extraído de leucócitos presentes no sangue utilizando o método Salting Out (MILLER et al, 1988) através de Kit comercial (Illustra™ Blood genomicPrep Mini Spin, GE Healthcare, Buckinghamshire, UK) seguindo as recomendações do fabricante. A quantidade de DNA genômico será determinada através do equipamento Nanovue Plus (GE Healthcare, UK) por meio de leitura espectrofotométrica nas densidades óticas (DO) 260 e 280nm. A pureza do material genômico será considerada adequada quando a razão destas densidades óticas (A260/A280) for maior ou igual a 1,8. O DNA genômico de cada paciente será armazenado em microtubo de 1,5 mL estéril e congelado à -20°C.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.123.081

Realizado o procedimento acima, o DNA extraído será descongelado para se proceder com os exames de polimorfismo genético, que será realizado pelo método PCR (Reação em cadeia da Polimerase) Qualitativo. Em seguida, a análise de polimorfismo se dará com uso de enzimas de restrição, a depender da região gênica a ser analisada.

A mensuração das interleucinas e dos níveis plasmáticos de BDNF será realizada pelo método ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), de acordo com as especificações do kit específico para cada um, nas amostras de sangue. Será determinado o coeficiente de variação intraensaio (CV) e a sensibilidade. As medidas serão realizadas em triplicata, sendo reportados os valores médios. Os valores de referência descritos serão os determinados pelo fabricante.

Além do sangue utilizado para as análises genéticas, outra parte dessa amostra coletada será utilizada para promover as análises bioquímicas, como Creatinina, Ureia, T4 Livre, Colesterol Total, Triglicérides, LDL, HDL, Glicose, Sódio e Potássio. Essas análises serão feitas em um laboratório de análises clínicas contratado (Art-Lab Laboratório), em forma de cortesia. O sigilo dos pacientes será mantido, sendo assim, somente a pesquisadora responsável saberá do resultado, exceto em casos que seja de interesse do participante.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Critérios de inclusão de grupo caso Indivíduos de ambos os sexos; Maiores de 18 anos de idade; Indivíduos com capacidade de livre exercício legal; Indivíduos diagnosticados com o Transtorno Depressivo Maior e que sejam acompanhados pelo CAPS III de Samambaia Sul - DF, há pelo menos 3 meses.
- Critérios de inclusão de grupo controle Indivíduos de ambos os sexos; Maiores de 18 anos de idade; Indivíduos com capacidade de livre exercício legal; Indivíduos que não possuem diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior ou qualquer outro problema neurológico (Alzheimer, Parkinson, Esquizofrenia, Demência Vascular, outros).

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Critérios de exclusão de grupo caso Menores de 18 anos de idade; Indivíduos que não possuem capacidade de livre exercício legal; Indivíduos que não desejarem participar da pesquisa ou representantes legais que não consentirem e participar; Pacientes com problemas neurológicos (Alzheimer, Parkinson, Esquizofrenia, Demência Vascular, outros);

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.123.081

Pacientes diagnosticados com o transtorno depressivo maior mas que não fazem uso de medicamentos ou que fazem em um período menor de 3 meses;

Pacientes que possuem dependência álcool e outras drogas ilícitas; Ser analfabeto.

• Critérios de exclusão de grupo controle Menores de 18 anos de idade;

Indivíduos que não possuem capacidade de livre exercício legal; Parentes dos pacientes portadores do Transtorno Depressivo Maior; Indivíduos que não desejarem participar da pesquisa;

Pacientes que possuem dependência álcool e outras drogas ilícitas; Ser analfabeto.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVOS PRIMÁRIOS:

- Determinar a prevalência de polimorfismos genéticos, dosar a concentração sérica de proteínas e verificar o acompanhamento terapêutico desses pacientes portadores do transtorno depressivo maior.
- Comparar esse grupo de participantes de pesquisa com um grupo sadio no diagnóstico e tratamento em um estudo transversal, descritivo e de caso-controle.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar a influência entre o polimorfismo dos genes P53, XRCC1, ERCC2/XPD, NOS3, TNFA, PDE, GP1BA, IFNG, PDCD1, CYP-450, SOD, GST, VEGF, BCL2, Bax, NIS, KCNJ2, GSK3B, P2RX7, BDNF, NTRK2, SLC6A4, SLC6A3, TPH2, DVL-3, SIRT1, NET, HTR2C, AGT, FGF, miRNAs, KIBRA, FKBP5, NGR1, MTHFR, CRHR1, COMT, SIGMAR1, CHGA TGF, interleucinas, apolipoproteínas no Transtorno Depressão Maior;
- Comparar as concentrações plasmáticas de Interleucinas e BDNF entre os participantes da pesquisa (grupo caso) com indivíduos sadios (grupo controle) e associar as concentrações plasmáticas de Colesterol total, Triglicérides, LDL, HDL, TSH, T3, T4, glicose sérica, hemoglobina glicada, sódio, potássio, além do hemograma completo, com a patologia em questão.
- Avaliar a influência do tratamento medicamentoso nos genes e proteínas citados anteriormente, como por exemplo CYP-450;
- Verificar a qualidade de vida e bem estar-social dos pacientes portadores do Transtorno

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.123.081

Depressivo Maior;

- Comparar a prevalência de sintomas e comportamentos de risco para o desenvolvimento de Transtornos Alimentares nos grupos caso e controle;
- Investigar a etiologia dos Transtornos Alimentares em indivíduos com diagnóstico de depressão;
- Estudar a associação de medidas antropométricas e classificação do estado nutricional com os resultados dos instrumentos psicométricos utilizados nas amostras de indivíduos saudáveis e com depressão.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

A recomendação da sequência dos tubos é baseada na (CLSI H3-A6, Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipunctures; Approved Standard, 6th ed) e deve ser respeitada, para que não ocorra contaminação por aditivos nos tubos subsequentes (contaminação cruzada dos aditivos), quando há necessidade da coleta para diversos analitos de um mesmo paciente.

As medidas de segurança visam evitar injúrias tanto aos participantes como aos profissionais que farão o procedimento de coleta. Antes da coleta, o paciente será tranquilizado, agindo-se com honestidade, explicando passo-a-passo do procedimento, desde os equipamentos necessários até um possível desconforto no momento da coleta. Os critérios de avaliações de riscos e benefícios foram privados das Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML - 2014): coleta e preparo da amostra biológica para Coleta de sangue venoso, descritos a seguir:

*Formação hematoma;

*Punção arterial acidental;

*Infecção;

Lesão Nervosa;

*Dor;

Constrangimento ao responder os questionários

BENEFÍCIOS

Por se tratar de apenas uma coleta de sangue, através de punção de veia periferia, procedimento usual na prática clínica, os riscos referentes ao trabalho são mínimos. O anonimato dos pacientes é assegurado, pois o estudo tem enfoque nos dados e não nos pacientes individualmente. Os dados genéticos resultantes somente serão acessíveis aos pesquisadores do presente estudo e não

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.123.081

serão dissociados dos indivíduos.

Os benefícios do uso de dados genéticos humanos coletados no âmbito da pesquisa serão compartilhados entre a comunidade envolvida sob forma de publicação de artigos científico sobre o assunto.

Será oferecida a possibilidade de contato eletrônico (e-mail) a todos os participantes que desejarem, para que as possíveis descobertas de informações sejam repassadas, em forma de artigos científicos (modo como serão divulgados os resultados da presente pesquisa).

Os benefícios deste estudo são a obtenção de maior conhecimento sobre os aspectos fisiopatológicos, diagnóstico e tratamento da doença transtorno depressivo maior.

Será oferecida a possibilidade de retorno das informações obtidas, bem como a descrição dos achados referentes aos polimorfismos genéticos de cada indivíduo analisado. Os participantes de pesquisa ou representantes legais terão acesso aos resultados da pesquisa e dos exames laboratoriais mediante a sua solicitação à pesquisadora responsável, a qualquer momento, desde que as amostras já tenham sido processadas e analisadas. Esta solicitação poderá ser feita durante a assinatura do TCLE, por e-mail ou telefone, presentes no TCLE, e a pesquisadora agendará uma reunião para a entrega do resultado.

Os resultados do presente estudo ficarão disponíveis aos participantes de pesquisa e aos profissionais de saúde do CAPS III de Samambaia Sul - DF.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda 03:

Os documentos alterados na presente emenda foram:

1 . P R O J E T O D E T A L H A D O -
"Projeto_Emenda_3_Polimorfismos_Geneticos_Associados_ao_Transtorno_Depressivo_Maior.docx" de 13/09/2021.

Razão principal para alteração: Adicionar na ficha clínica do paciente perguntas que estejam associadas a Covid-19, como a presença da doença, principais queixas e vacinação contra o vírus. Com a quarentena em massa gerada pela Covid-19, a OMS acredita que as doenças mentais, como depressão e ansiedade, serão a próxima onda desta doença pandêmica. Por essa razão, procurar associar genes com a doença em questão, em pacientes depressivos, pode auxiliar no

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.123.081

entendimento da doença, além de promover uma melhoria na qualidade de vida do portador.

2. INCLUSÃO DE PESQUISADOR

Razão principal para inclusão: Inclusão do nome dos pesquisadores: Bruna Rodrigues Gontijo, Calliandra Maria de Souza Silva, Isabella Possatti e Jhon Willatan Saraiva Siqueira. Os pesquisadores contribuirão na coleta de dados e na sua análise, assim como em sua interpretação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos na emenda proposta.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

Situação: Emenda aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--------------------------------|---------------------------------------|------------------------|-------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1824554_E3.pdf | 16/09/2021 11:06:59 | | Aceito |
| Outros | Terceira_emenda.pdf | 16/09/2021 11:05:59 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Jhon_Siqueira.pdf | 13/09/2021 11:19:08 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Isabella_possatti.pdf | 13/09/2021 11:18:54 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.123.081

| | | | | |
|--|---|------------------------|----------------------------------|--------|
| Outros | Lattes_Calliandra_Silva.pdf | 13/09/2021 11:18:39 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Bruna_Gontijo.pdf | 13/09/2021 11:18:25 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Jhon_Siqueira.pdf | 13/09/2021 11:18:12 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Isabella_Possatti.pdf | 13/09/2021 11:17:57 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Calliandra_Silva.pdf | 13/09/2021 11:17:42 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Bruna_Gontijo.pdf | 13/09/2021 11:16:45 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_Emenda_3_Polimorfismos_Geneticos_Associados_ao_Transtorno_Depressivo_Maior.docx | 13/09/2021 11:14:03 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| Outros | CEP_FCE_2.pdf | 29/09/2020 11:43:35 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Emenda_2_PDF.pdf | 29/09/2020 11:42:38 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Emenda_2.doc | 29/09/2020 11:42:17 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_patricia.doc | 22/09/2020 17:14:08 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Lattes_Patricia_Abdalla_de_Souza_Cappellesso.pdf | 22/09/2020 17:13:38 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Brochura Pesquisa | Projeto_Emenda_2_Polimorfismos_Geneticos_Associados_ao_Transtorno_Depressivo_Maior.docx | 22/09/2020 17:12:50 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| Cronograma | Cronograma_apos_reletorio_parcial_2.doc | 22/09/2020 17:12:09 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Carta_de_encaminhamento_de_pendencias_emenda_CEPFCE.doc | 29/04/2020 10:03:10 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_Emenda_Polimorfismos_Geneticos_Associados_ao_Transtorno_Depressivo_Maior.docx | 24/04/2020 17:09:45 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_Limpo_Emenda_Polimorfismos_Geneticos_Associados_ao_Transtorno_Depressivo_Maior.docx | 24/04/2020 17:09:20 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_Emenda_caso.doc | 24/04/2020 17:08:56 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_Emenda_controle.doc | 24/04/2020 17:08:45 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| TCLE / Termos de | TCLE_Emenda_Limpo_caso.doc | 24/04/2020 | CAROLINE | Aceito |

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.123.081

| | | | | |
|---|---|---------------------|----------------------------|--------|
| Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_Emenda_Limpo_caso.doc | 17:08:33 | FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_Emenda_Limpo_controle.doc | 24/04/2020 17:08:21 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| Outros | Curriculo_Renata_de_Souza_Freitas.pdf | 03/04/2020 10:00:45 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Emenda.doc | 03/04/2020 09:58:25 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Leonardo.doc | 28/03/2020 16:46:16 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Renata.doc | 28/03/2020 16:45:37 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_controle.doc | 16/12/2019 16:08:06 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_caso.doc | 16/12/2019 16:07:51 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | LIMPO_TCLE_controle.doc | 16/12/2019 16:07:43 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | LIMPO_TCLE_caso.doc | 16/12/2019 16:07:34 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| Parecer Anterior | carta_para_encaminhamento_de_pendencias_CONEP.doc | 16/12/2019 16:06:42 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Carta_de_encaminhamento_de_pendencias_pdf_com_assinatura.pdf | 04/11/2019 16:44:26 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | carta_para_encaminhamento_de_pendencias.doc | 04/11/2019 16:43:57 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Termo_de_Guarda_de_Material_Biologico.docx | 04/11/2019 16:40:20 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_Polimorfismos_Geneticos_Associados_ao_Transorno_Depressivo_Maior.docx | 01/11/2019 22:42:27 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | LIMPO_Projeto_Polimorfismos_Geneticos_Associados_ao_Transorno_Depressivo_Maior.docx | 01/11/2019 22:41:53 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| Declaração de Instituição e | Termo_de_concordancia_da_preponente.pdf | 01/11/2019 22:17:57 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.123.081

| | | | | |
|----------------|--|------------------------|----------------------|--------|
| Infraestrutura | Termo_de_concordancia_da_preponente.pdf | 01/11/2019 22:17:57 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Orçamento | Orçamento.doc | 01/11/2019 22:16:58 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Cronograma | Cronograma.doc | 01/11/2019 22:16:50 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Rosiberton_Pereira_da_Cruz.pdf | 24/09/2019 09:26:27 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Maria_Carmen_de_Sousa_Freitas.pdf | 24/09/2019 09:26:10 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Jose_Eduardo_Pandossio.pdf | 24/09/2019 09:25:56 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Joanilson_Cabral_Martins_dos_Santos_Junior.pdf | 24/09/2019 09:25:25 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Izabel_Cristina_Rodrigues_da_Silva.pdf | 24/09/2019 09:25:10 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Geisa_Izetti_Luna.pdf | 24/09/2019 09:24:33 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Caroline_Ferreira_Fratelli.pdf | 24/09/2019 09:23:34 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Alexandre_Sampaio_Rodrigues_Pereira.pdf | 24/09/2019 09:23:06 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Carta_de_encaminhamento_ao_CEP_FCE_e_FEPECS.pdf | 23/09/2019 15:41:04 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Termo_de_concordancia_de_Instituicao_Co_participante.pdf | 19/09/2019 09:53:11 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Termo_de_Compromisso_do_pesquisador.pdf | 19/09/2019 09:50:05 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Rosiberton_Pereira_da_Cruz.doc | 19/09/2019 09:48:55 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Maria_Carmen_de_Sousa_Freitas.doc | 19/09/2019 09:48:39 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Jose_Eduardo_Pandossio.doc | 19/09/2019 09:48:21 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Joanilson_Cabral_Martins_dos_Santos_Junior.doc | 19/09/2019 09:47:45 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Izabel_Cristina_Rodrigues_da_Silva.doc | 19/09/2019 09:47:31 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Geisa_Izetti_Luna.doc | 19/09/2019 09:47:15 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Caroline_Ferreira_Fratelli.doc | 19/09/2019 09:46:38 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Alexandre_Sampaio_Rodrigues_Pereira.doc | 19/09/2019 09:46:22 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Folha de Rosto | Folha_de_Rosto.pdf | 19/09/2019 09:40:39 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.123.081

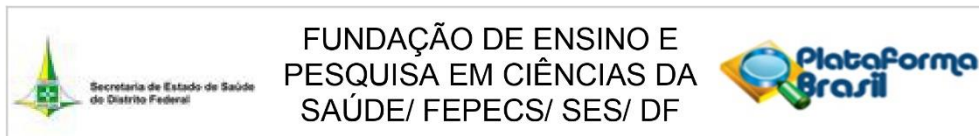
Situação do Parecer:
Aprovado

BRASILIA, 24 de Novembro de 2021

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

Anexo 3 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS)



FUNDAÇÃO DE ENSINO E
PESQUISA EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE/ FEPECS/ SES/ DF

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS AO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Pesquisador: CAROLINE FERREIRA FRATELLI

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa em genética do comportamento.);

Versão: 1

CAAE: 22434819.0.3001.5553

Instituição Proponente: DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE SAUDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.841.843

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas das Informações Básicas da Pesquisa, arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1403811.pdf, e/ou do Projeto Detalhado (Projeto_Polimorfismos_Geneticos_Associados_ao_Transtorno_Depressivo_Maior.docx, de 01/11/2019).

INTRODUÇÃO

A depressão é um dos transtornos mentais de grande incapacidade no mundo e de grande preocupação para a saúde pública, pois tem sido vista como um fator de risco para o desenvolvimento do suicídio, o que tem se tornado a segunda causa mais comum de morte entre os jovens. Em relação a sua classificação, essa pode ser dividida em três grupos: Depressão menor, Distamina e Depressão maior, que é o tipo com maior severidade nos sintomas.

O presente trabalho tem o objetivo de verificar o background genético dos genes P53, XRCC1,

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

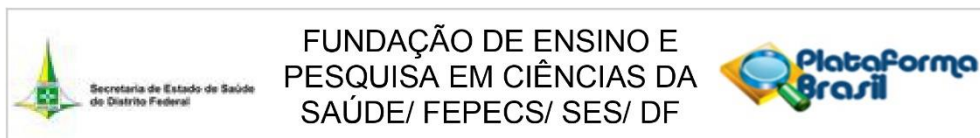
CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-2127

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.841.843

ERCC2/XPD, NOS3, TNFA, PDE, GP1BA, IFNG, PDCD1, CYP-450, SOD, GST, VEGF, BCL2, BRAF, Bax, NIS, KCNJ2, GSK3B, P2RX7, BDNF, NTRK2, SLC6A4, SLC6A3, TPH2, DVL-3, SIRT1, NET, HTR2C, AGT, FGF, miRNAs, KIBRA, FKBP5, NGR1, MTHFR, CRHR1, COMT, SIGMAR1, CHGA, TGF, GSK3B interleucinas, apolipoproteínas, MnSOD, Bax, Bcl-2 e KIBRA, por meio das análises do polimorfismo desses genes, em pacientes diagnosticados com depressão maior, em uma população brasileira através de um estudo caso controle.

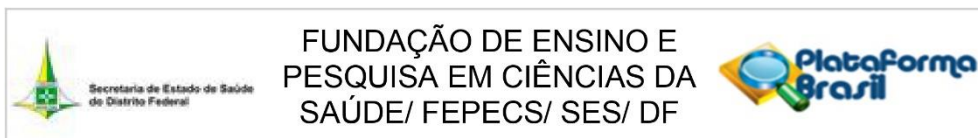
Este estudo irá analisar 294 pacientes portadores do diagnóstico transtorno depressivo maior e 300 pacientes considerados saudáveis.

Os participantes irão responder o instrumento Escala de Depressão de Beck, Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton e o WHOQOL-bref. Com isso, espera-se no final, após todas as análises clínicas e estatísticas, estabeleça-se relações entre os polimorfismos estudados, as características avaliadas nos instrumentos utilizados e a patologia, transtorno depressivo maior.

HIPÓTESE

Estudos com bases genéticas têm sido comumente encontrados no universo da pesquisa científica. A depressão é um transtorno mental que necessita de um melhor entendimento no ponto psicológico, etiológico e farmacológico, caracterizando assim, como uma patologia de grande complexidade. A depressão pode ser desencadeada por fatores ambientais e genéticos, sendo que o último fator é altamente significativo no desenvolvimento de um quadro depressivo. Sendo assim, muitos genes têm sido citados como candidatos participantes do transtorno depressivo maior, mas para que se comprove essa participação efetiva são necessários novos estudos em diferentes populações. Estes estudos contribuem para o melhor entendimento da doença, novas formas de diagnóstico precoce e tratamento, elevando assim

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)2017-2127 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.841.843

a qualidade de vida do paciente.

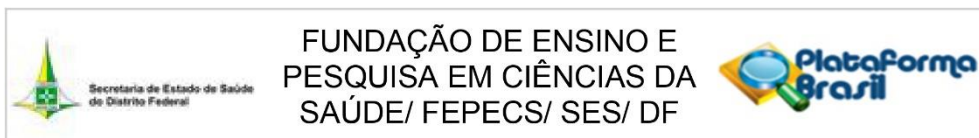
METODOLOGIA

O sangue coletado do participante será distribuído em tubos evacuados com EDTA como anticoagulante e em tubos evacuados com ativador de coagulação + gel, conforme requisitado na norma H1-A3 do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Quando o material biológico for estocado no laboratório de análises clínicas da Universidade de Brasília/Faculdade de Ceilândia (UnB/FCE), terá como destinação o procedimento de extração do material genético. O DNA genômico será extraído de leucócitos presentes no sangue utilizando o método Salting Out através de Kit comercial (Illustra™ Blood genomicPrep Mini Spin, GE Healthcare, Buckinghamshire, UK) seguindo as recomendações do fabricante. A quantidade de DNA genômico será determinada através do equipamento Nanovue Plus (GE Healthcare, UK) por meio de leitura espectrofotométrica nas densidades óticas (DO) 260 e 280nm. A pureza do material genômico será considerada adequada quando a razão destas densidades óticas (A260/A280) for maior ou igual a 1,8. O DNA genômico de cada paciente será armazenado em microtubo de 1,5 mL

estéril e congelado à -20°C. Realizado o procedimento acima, o DNA extraído será descongelado para se proceder com os exames de polimorfismo genético, que será realizado pelo método PCR (Reação em cadeia da Polimerase). Qualitativo. Em seguida, a análise de polimorfismo se dará com uso de enzimas de restrição, a depender da região gênica a ser analisada. A mensuração das interleucinas e dos níveis plasmáticos de BDNF será realizada pelo método ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), de acordo com as especificações do kit específico para cada um, nas amostras de sangue. Será determinado

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)2017-2127 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.841.843

O

coeficiente de variação intraensaio (CV) e a sensibilidade. As medidas serão realizadas em triplicata, sendo reportados os valores médios. Os valores de referência descritos serão os determinados pelo fabricante. Além do sangue utilizado para as análises genéticas, outra parte dessa amostra coletada será utilizada para promover as análises bioquímicas, como Creatinina, Ureia, T4 Livre, Colesterol Total, Triglicérides, LDL, HDL, Glicose, Sódio e Potássio. Essas análises serão feitas em um laboratório de análises clínicas contratado (Art-Lab Laboratório), em forma de cortesia. O sigilo dos pacientes será mantido, sendo assim, somente a pesquisadora responsável saberá do resultado, exceto em casos que seja de interesse do participante.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Critérios de inclusão de grupo caso:

Indivíduos de ambos os sexos;

Maiores de 18 anos de idade;

Indivíduos com capacidade de livre exercício legal;

Indivíduos diagnosticados com o Transtorno Depressivo Maior e que sejam acompanhados pelo CAPS III de Samambaia Sul - DF, há pelo menos 3 meses.

- Critérios de inclusão de grupo controle:

Indivíduos de ambos os sexos;

Maiores de 18 anos de idade;

Indivíduos com capacidade de livre exercício legal; Indivíduos que não possuem diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior ou qualquer outro problema neurológico (Alzheimer, Parkinson, Esquizofrenia, Demência Vascular, outros).

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Critérios de exclusão de grupo caso:

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

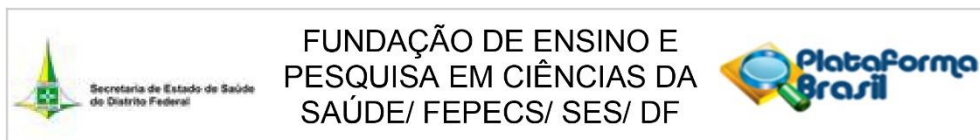
CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)2017-2127

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.841.843

- Menores de 18 anos de idade;
 Indivíduos que não possuem capacidade de livre exercício legal;
 Indivíduos que não desejarem participar da pesquisa ou representantes legais que não consentirem e participar;
 Pacientes com problemas neurológicos (Alzheimer, Parkinson, Esquizofrenia, Demência Vascular, outros);
 Pacientes diagnosticados com o transtorno depressivo maior mas que não fazem uso de medicamentos ou que fazem em um período menor de 3 meses;
 Pacientes que fazem a utilização abusiva de álcool e outras drogas ilícitas.
- Critérios de exclusão de grupo controle:
 Menores de 18 anos de idade;
 Indivíduos que não possuem capacidade de livre exercício legal;
 Parentes dos pacientes portadores do Transtorno Depressivo Maior;
 Indivíduos que não desejarem participar da pesquisa;
 Participantes que fazem a utilização abusiva de álcool e outras drogas ilícitas

Objetivo da Pesquisa:

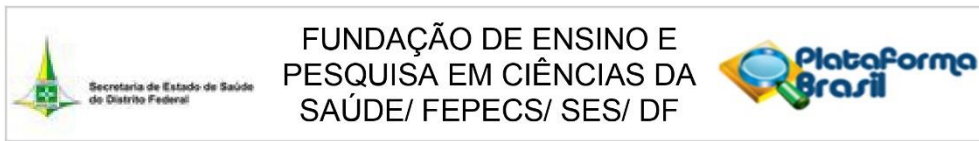
OBJETIVO PRIMÁRIO:

Determinar a prevalência de polimorfismos genéticos, dosar a concentração sérica de proteínas e verificar o acompanhamento terapêutico desses pacientes portadores do transtorno depressivo maior. Além disso, comparar esse grupo de participantes de pesquisa com um grupo sadio no diagnóstico e tratamento em um estudo transversal, descritivo e de caso-controle.

OBJETIVO SECUNDÁRIO:

- Avaliar a influência entre o polimorfismo dos genes P53, XRCC1, ERCC2/XPD, NOS3, TNFA, PDE, GP1BA, IFNG, PDCD1, CYP-450, SOD, GST, VEGF, BCL2, Bax, NIS, KCNJ2, GSK3B, P2RX7, BDNF, NTRK2, SLC6A4, SLC6A3, TPH2, DVL-3, SIRT1, NET, HTR2C, AGT, FGF, miRNAs, KIBRA, FKBP5, NGR1, MTHFR, CRHR1, COMT, SIGMAR1, CHGA TGF, interleucinas, apolipoproteínas no Transtorno Depressão Maior;
- Comparar as concentrações plasmáticas de Interleucinas e BDNF entre os participantes da

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)2017-2127 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.841.843

pesquisa

(grupo caso) com indivíduos sadios (grupo controle) e associar as concentrações plasmáticas de Colesterol total, Triglicérides, LDL, HDL, TSH, T3, T4, glicose sérica, hemoglobina glicada, sódio, potássio, além do hemograma completo, com a patologia em questão.

- Avaliar a influência do tratamento medicamentoso nos genes e proteínas citados anteriormente, como por exemplo CYP-450;
- Verificar a qualidade de vida e bem estar-social dos pacientes portadores do Transtorno Depressivo Maior.

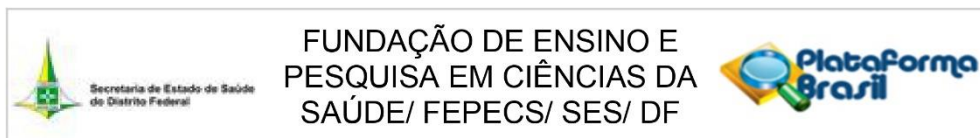
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

A recomendação da sequência dos tubos é baseada na (CLSI H3-A6, Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipunctures; Approved Standard, 6th ed) e deve ser respeitada, para que não ocorra contaminação por aditivos nos tubos subsequentes (contaminação cruzada dos aditivos), quando há necessidade da coleta para diversos analitos de um mesmo paciente. As medidas de segurança visam evitar injúrias tanto aos participantes como aos profissionais que farão o procedimento de coleta. Antes da coleta, o paciente será tranquilizado, agindo-se com honestidade, explicando passo-a-passo do procedimento, desde os equipamentos necessários até um possível desconforto no momento da coleta. Os critérios de avaliações de riscos e benefícios foram privados das Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML - 2014): coleta e preparo da amostra biológica para Coleta de sangue venoso, descritos a seguir: * Formação hematoma; * Punção arterial acidental; * Infecção; * Lesão Nervosa; * Dor; * Constrangimento ao responder os questionários.

BENEFÍCIOS

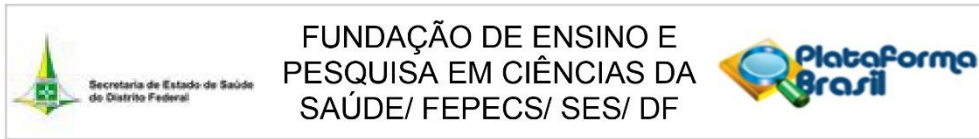
Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)2017-2127 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.841.843

Por se tratar de apenas uma coleta de sangue, através de punção de veia periférica, procedimento usual na prática clínica, os riscos referentes ao trabalho são mínimos. O anonimato dos pacientes é assegurado, pois o estudo tem enfoque nos dados e não nos pacientes individualmente. Os dados genéticos resultantes somente serão acessíveis aos pesquisadores do presente estudo e não serão dissociados dos indivíduos. Os benefícios do uso de dados genéticos humanos coletados no âmbito da pesquisa serão compartilhados entre a comunidade envolvida sob forma de publicação de artigos científico sobre o assunto. Será oferecida a possibilidade de contato eletrônico (e-mail) a todos os participantes que desejarem, para que as possíveis descobertas de informações sejam repassadas, em forma de artigos científicos (modo como serão divulgados os resultados da presente pesquisa). Os benefícios deste estudo são a obtenção de maior conhecimento sobre os aspectos fisiopatológicos, diagnóstico e tratamento da doença transtorno depressivo maior. Será oferecida a possibilidade de retorno das informações obtidas, bem como a descrição dos achados referentes aos polimorfismos genéticos de cada indivíduo analisado. Os participantes de pesquisa ou representantes legais terão acesso aos resultados da pesquisa e dos exames laboratoriais mediante a sua solicitação à pesquisadora responsável, a qualquer momento, desde que as amostras já tenham sido processadas e analisadas. Esta solicitação poderá ser feita durante a assinatura do TCLE, por e-mail ou telefone, presentes no TCLE, e a pesquisadora agendará uma reunião para a entrega do resultado. Os resultados do presente estudo ficarão disponíveis aos participantes de pesquisa e aos profissionais de

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)2017-2127 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.841.843

saúde do CAPS III de Samambaia Sul - DF.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de pesquisa para obtenção do título de mestre junto ao Programa de Pós Graduação em Ciência e Tecnologia em Saúde (PPGCTS) da Universidade de Brasília (UnB), Campus Ceilândia (FCE). O presente projeto foi avaliado e aprovado pelos CEP UnB-Faculdade Ceilândia, e CONEP (pareceres consubstanciados 3.691.717 e 3.790.558 respectivamente.) O cenário a ser utilizado será o CAPS III de Samambaia Sul. Recrutará um total de 594 participantes, sendo que 294 farão parte do grupo "controle" e 300 farão parte do grupo "caso".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O Termo de Anuência institucional deve explicitar todos os procedimentos a serem executados no CAPS, em todos os grupos de participantes de pesquisa, bem como o atendimento às possíveis complicações decorrentes da pesquisa.

O TCLE não incluiu os dados referentes ao CEP FEPECS.

Recomendações:

Em TCLE, incluir os dados do CEP FEPECS, logo após os dados do CEP UnB FCE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--------------------------------|---|------------------------|-------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1494114.pdf | 29/01/2020 11:10:53 | | Aceito |
| Outros | Termo_de_co_participante.pdf | 29/01/2020 11:01:16 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Termo_de_compromisso.pdf | 27/01/2020 11:37:05 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

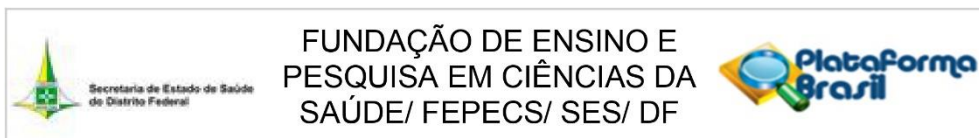
CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-2127

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.841.843

| | | | | |
|---|--|------------------------|----------------------------|--------|
| Outros | Carta_de_encaminhamento.pdf | 27/01/2020 11:36:27 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_controle.doc | 16/12/2019 16:08:06 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_caso.doc | 16/12/2019 16:07:51 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | LIMPO_TCLE_controle.doc | 16/12/2019 16:07:43 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | LIMPO_TCLE_caso.doc | 16/12/2019 16:07:34 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| Parecer Anterior | carta_para_encaminhamento_de_pendencias_CONEP.doc | 16/12/2019 16:06:42 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Carta_de_encaminhamento_de_pendencias_pdf_com_assinatura.pdf | 04/11/2019 16:44:26 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | carta_para_encaminhamento_de_pendencias.doc | 04/11/2019 16:43:57 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Termo_de_Guarda_de_Material_Biologico.docx | 04/11/2019 16:40:20 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_Polimorfismos_Geneticos_Associados_ao_Transtorno_Depressivo_Maior.docx | 01/11/2019 22:42:27 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | LIMPO_Projeto_Polimorfismos_Geneticos_Associados_ao_Transtorno_Depressivo_Maior.docx | 01/11/2019 22:41:53 | CAROLINE FERREIRA FRATELLI | Aceito |
| Outros | Lattes_Rosiberton_Pereira_da_Cruz.pdf | 24/09/2019 09:26:27 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Maria_Carmen_de_Sousa_Freitas.pdf | 24/09/2019 09:26:10 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Jose_Eduardo_Pandossio.pdf | 24/09/2019 09:25:56 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Joanilson_Cabral_Martins_dos_Santos_Junior.pdf | 24/09/2019 09:25:25 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Izabel_Cristina_Rodrigues_da_Silva.pdf | 24/09/2019 09:25:10 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Geisa_Izetti_Luna.pdf | 24/09/2019 09:24:33 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Caroline_Ferreira_Fratelli.pdf | 24/09/2019 09:23:34 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Lattes_Alexandre_Sampaio_Rodrigue | 24/09/2019 | CAROLINE | Aceito |

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

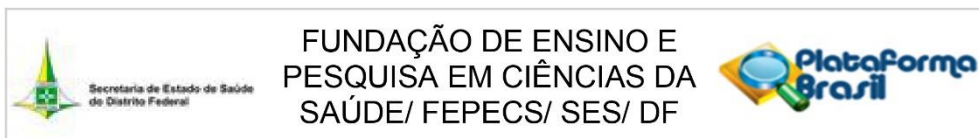
CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)2017-2127

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.841.843

| | | | | |
|--------|--|------------------------|----------------------|--------|
| Outros | s_Pereira.pdf | 09:23:06 | FERREIRA | Aceito |
| Outros | Carta_de_encaminhamento_ao_CEP_F CE_e_FEPECS.pdf | 23/09/2019 15:41:04 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Termo_de_concordancia_de_Instituicao Co_participante.pdf | 19/09/2019 09:53:11 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Termo_de_Compromisso_do_pesquisad or.pdf | 19/09/2019 09:50:05 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Rosiberton_Pereira_da_Cruz. doc | 19/09/2019 09:48:55 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Maria_Carmen_de_Sousa_Fr eitas.doc | 19/09/2019 09:48:39 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Jose_Eduardo_Pandossio.doc | 19/09/2019 09:48:21 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Joanilson_Cabral_Martins_do s_Santos_Junior.doc | 19/09/2019 09:47:45 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Izabel_Cristina_Rodrigues_da Silva.doc | 19/09/2019 09:47:31 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Geisa_Izetti_Luna.doc | 19/09/2019 09:47:15 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Caroline_Ferreira_Fratelli.doc | 19/09/2019 09:46:38 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |
| Outros | Curriculo_Alexandre_Sampaio_Rodrigue s_Pereira.doc | 19/09/2019 09:46:22 | CAROLINE FERREIRA | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:





Não

BRASILIA, 17 de Fevereiro de 2020

Assinado por:
Maria Cristina de Paula Scanduzzi
 (Coordenador(a))

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
 Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-904
 UF: DF Município: BRASILIA
 Telefone: (61)2017-2127 E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com

Anexo 4 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Guarda do Material Biológico.

| | | | |
|--|--|--|--|
|  | GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde |  Universidade de Brasília | 1 de 4 |
|  COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA | | | |
| <i>Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Grupo Caso)</i> | | | |
| <p>O (a) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto Polimorfismos genéticos associados ao Transtorno Depressivo Maior, sob a responsabilidade da pesquisadora Caroline Ferreira Fratelli.</p> | | | |
| <p>O nosso objetivo é verificar o perfil genético na depressão, podendo essa descoberta ajudar no entendimento da doença e auxiliar outras pesquisas que procurem melhorar a qualidade de vida dos pacientes que possuem depressão. Sendo assim, pretendemos avaliar a influência de alterações genéticas, hematológicas, bioquímicas e imunológicas no sangue em participantes de pesquisa diagnosticados com depressão, pois outros estudos têm demonstrado que fatores genéticos, juntamente com fatores ambientais, contribuem para o desenvolvimento de doenças. Para tanto, genes relacionados a inflamação, ao desenvolvimento e função do cérebro, aparecimento do câncer, resposta a medicamentos e a absorção de nutrientes e vitaminas serão verificados. Além disso, temos o interesse de compreender a influência de alterações genéticas quando relacionados aos medicamentos utilizados na doença a ser estudada, além de observar essa influência com as reações adversas causadas pela terapia medicamentosa.</p> | | | |
| <p>O (a) senhor (a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não será divulgado, sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a), pois para nós o enfoque são somente os dados, e não a identificação do participante. Os dados genéticos resultantes serão somente acessíveis aos pesquisadores do presente estudo e não serão dissociados dos indivíduos. Além disso, os resultados da pesquisa serão compartilhados entre a comunidade através de publicação de artigos sobre o assunto. Caso o(a) senhor (a) queira saber o resultado individual da análise genética, poderá solicitar este à pesquisadora responsável.</p> | | | |
| <p>Vale lembrar que o (a) senhor (a) pode se recusar a responder, ou participar de qualquer procedimento e de qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento, sem nenhum prejuízo para o (a) senhor (a). O (a) senhor (a), também poderá solicitar a retirada da sua amostra de sangue do banco de amostras a qualquer momento, sem nenhum prejuízo. A retirada do consentimento de guarda do sangue deverá ser solicitada por escrito e assinada, e será válido a partir da data da comunicação da sua decisão, conforme a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 441 de 2011, item 10.I.</p> | | | |
| <p>Além disso, seus dados genéticos serão armazenados em um banco de dados criado no computador da pesquisadora responsável pelo estudo, no qual ficará sob guarda da pesquisadora responsável e pela Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva. As informações contidas nesse banco serão sigilosas e não serão transferidas para qualquer outra pessoa. Porém, se o (a) senhor (a) tiver interesse em saber sobre as suas informações genéticas, poderá solicitar este à pesquisadora responsável. Vale ressaltar que, segundo a Resolução CNS nº 340 de 2004, item III.6, o (a) senhor (a) deve autorizar a guarda da informação genética.</p> | | | |
| <p>Se o (a) senhor (a) aceitar participar, estará contribuindo para o entendimento da doença, além de contribuir com outras pesquisas que procurem formas de melhorar a qualidade de vida do paciente com depressão.</p> | | | |
| Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FEPECS E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com | | |  (61) 2017 1145 ramal 6878 |



A sua participação se iniciará por meio da assinatura deste termo e do Termo de Guarda de Material Biológico. Após a realização desta fase, o (a) senhor(a) será encaminhado para uma entrevista, composta por algumas perguntas, que serão feitas por um médico psiquiatra e um psicólogo. Com essa fase concluída, será coletada do(a) senhor(a) 10mL de sangue venoso com um material de coleta adequado, novo e descartável. Essa coleta será feita por um profissional devidamente treinado. Este encontro durará um tempo estimado de 40 minutos e será realizado somente uma vez no Centro de Atenção Psicossocial III (CAPS III) de Samambaia Sul - DF, durante a consulta, que é realizada no mesmo local.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são formações de hematomas (manchas roxas) ou dor no local da coleta de sangue. Para evitar e minimizar estes riscos ou incômodo, medidas serão tomadas, como: utilização de materiais novos e descartáveis que sejam adequados ao procedimento; a sala de coleta será única e exclusiva para essa finalidade, além de estar totalmente higienizada, permanecendo no local somente o participante de pesquisa e o profissional devidamente treinado que irá coletar, com exceções em situações em que participantes necessitam da presença de algum acompanhante. Caso ocorra alguma contaminação, o local será imediatamente desinfetado/limpo, comunicando ao superior imediato do acidente ocorrido.

Além disso, é possível que haja uma quebra acidental do sigilo, sendo este considerado um risco de pesquisa. Para tanto, será assegurado ao participante de pesquisa que seu nome não aparecerá na identificação da amostra (sangue coletado), sendo substituído por números e mantidos no mais rigoroso sigilo. Os nomes e os respectivos códigos numéricos estarão em uma planilha, cujo o acesso será restrito ao pesquisador principal e a Prof. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva.

Um outro possível risco que pode acontecer é em relação ao constrangimento que as perguntas da entrevista podem gerar. Para essa situação, o(a) senhor (a) estará em um local que contará somente com a presença do médico psiquiatra e um psicólogo, profissionais devidamente treinados, com exceção de casos no qual o participante necessita da presença de um acompanhante.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação nessa pesquisa, o (a) senhor (a) receberá assistência integral e gratuita, pelo tempo que for necessário, obedecendo os dispositivos legais vigentes no Brasil. Caso o senhor(a) sinta algum desconforto relacionado aos procedimentos adotados durante a pesquisa, o senhor(a) pode procurar o serviço de assistência médica da Secretaria de Saúde, a médica psiquiátrica e o psicólogo do CAPS III.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo a coleta da amostra do sangue venoso, a realização das técnicas genéticas e a realização dos exames bioquímicos, como hemograma. Para tanto, será oferecido, ao participante da pesquisa, os resultados de todos os exames realizados, os achados genéticos e o acompanhamento clínico gratuito. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação, que será voluntária.

A amostra de sangue coletada ficará sob guarda da pesquisadora responsável Caroline Ferreira Fratelli e pela Prof. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva. Essas amostras ficarão guardadas no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília, por um período de até cinco anos, e serão utilizadas única e exclusivamente com o objetivo de pesquisa.





Após o término da pesquisa as amostras serão incineradas. Os resultados da pesquisa serão divulgados pela Universidade de Brasília (UnB)/Faculdade de Ceilândia (FCE) podendo ser publicados posteriormente.

A presente amostra poderá ainda ser utilizada em projeto futuros, sendo que para isso uma nova solicitação deverá ser feita ao Comitê de Ética em Pesquisa/ Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/CONEP). Caso isso ocorra o (a) senhor (a) será informado e estará condicionado a assinatura de um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O presente estudo poderá ser interrompido mediante aprovação prévia do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), ou quando for necessário, para que seja mantido a segurança do participante da pesquisa. Neste último caso, o CEP será comunicado logo após o primeiro ocorrido.

Se o(a) senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Caroline Ferreira Fratelli ((61)98223-0768) e Izabel Cristina Rodrigues da Silva ((61)98221-1974), Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ceilândia (CEP/FCE) no telefone (61) 3107-8434, disponível inclusive para ligação a cobrar, ou por e-mail cep.fce@gmail.com, Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF, no telefone (61) 3325-4955, ou pelo e-mail comitedeetica.secretaria@gmail.com.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ceilândia (CEP/FCE) da Universidade de Brasília. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem também serem esclarecidos, por este CEP, pelo telefone (61) 3107-8434 ou do e-mail cep.fce@gmail.com, horário de atendimento das 14h:00 às 18h:00, de segunda a sexta-feira. O CEP/FCE se localiza na Faculdade de Ceilândia, Sala AT07/66 – Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED) – Universidade de Brasília - Centro Metropolitano, conjunto A, lote 01, Brasília - DF. CEP: 72220-900.

Além disso, este projeto foi aprovado também pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FEPECS-SES/DF. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 2017 2132 ramal 6878 ou e-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com.

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) também aprovou o presente projeto. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou dos direitos do participante podem ser retirados pelo telefone (61) 33155877 ou pelo e-mail concp@saude.gov.br, horário de atendimento das 08h:00 às 18h:00 de segunda à sexta-feira. A CONEP se localiza SRTV 701, Via W5 Norte, lote D – Edifício PO 700 - 3o andar, Brasília-DF.

Caso concorde em participar, pedimos que o (a) senhor (a) marque uma das opções abaixo:

() **Concordo** com guarda do meu material biológico e dos meus dados genéticos para futuras pesquisas. Estou ciente de que eles ficarão sob guarda da pesquisadora responsável Caroline Ferreira Fratelli e Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva, e que será mantido o mais rigoroso sigilo, quando se fala da minha identificação.

() **Não concordo** com a guarda do meu material biológico e nem de meus dados genéticos para futuras pesquisas. Concordo somente de que os meus dados serão utilizados para a pesquisa de “Polimorfismos genéticos associados ao Transtorno Depressivo Maior”, sob responsabilidade da pesquisadora responsável Caroline Ferreira Fratelli.



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde



4 de 4

Após ter marcado uma opção, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, sendo que uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o (a) senhor (a). Além disso, este TCLE é composto por 4 páginas numeradas no cabeçalho, solicita-se por gentileza a rubrica do participante e do pesquisador em todas as páginas deste termo.

Nome do participante de pesquisa: _____


Assinatura do participante de pesquisa: _____

Caroline Ferreira Fratelli
Pesquisadora Responsável

Brasília, _____ de _____ de _____.


Anexo 5 – Comprovante de Submissão do Artigo “*DRD2/ANKK1 TaqIA Genetic Variant and Major Depressive Disorder: A Systematic Review*” para a revista *Biomedicines* no dia 20 de junho de 2023.


belbiomedica@gmail.com My Profile (/user/edit) Logout Submit (/user/manuscripts/upload)

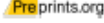
 (<https://susy.mdpi.com>) Journals (<https://www.mdpi.com/about/journals/>)

Topics (<https://www.mdpi.com/topics>) Information (<https://www.mdpi.com/guidelines>)


Author Services (<https://www.mdpi.com/authors/english>) Initiatives About (<https://www.mdpi.com/about>)


▼ User Menu  **Manuscript Information Overview**

| | |
|--|---|
| <p>Home (/user/myprofile)</p> <p>Manage (/user/manage_accounts)</p> <p>Change (/user/changepwd)</p> <p>Edit Profile (/user/edit)</p> <p>Logout (/user/logout)</p> | <p>Manuscript ID biomedicines-2489264</p> <p>Status Pending review</p> <p>Article type Review</p> <p>Title DRD2/ANKK1 TaqIA Genetic Variant and Major Depressive Disorder: A Systematic Review</p> <p>Journal <i>Biomedicines</i> (https://www.mdpi.com/journal/biomedicines)</p> <p>Section Molecular Genetics and Genetic Diseases (https://www.mdpi.com/journal/biomedicines/sections/Genetics_Genetic_Diseases)</p> |
| <p>▼ Submissions Menu </p> <p>Submit Manuscript (/user/manuscripts/upload)</p> <p>Display Submitted Manuscripts (/user/manuscripts/status)</p> <p>Display Co-Authored Manuscripts (/user/manuscripts/co-authored)</p> <p>English Editing (/user/pre_english_article/status)</p> <p>Discount Vouchers (/user/discount_voucher)</p> <p>Invoices (/user/invoices)</p> <p>LaTeX Word Count (/user/get/latex_word_count)</p> | <p>Abstract Major Depressive Disorder (MDD) is a disease that has been increasingly affecting more people worldwide. The dopamine D2 receptor (DRD2), encoded by the DRD2 gene, plays critical roles in the brain, one of which is related to reward processes. The following systematic review aims to analyze the DRD2/ANKK1 TaqIA (rs1800497) polymorphism's A1 genotype frequency fluctuation in MDD patients and determine its influence on MDD. Four databases were searched, and the consequent articles were analyzed following the inclusion criteria per the PECOS strategy, resulting in five selected articles. Interestingly, although two articles showed that the A1 allele presence significantly increases the risk of MDD manifestation, most articles did not find a significant association between this DRD2 gene variant and MDD. Most of the included studies were dated, indicating the need for more studies to address the results' non-conformity with different populations.</p> <p>Keywords DRD2; ANKK1; Major Depressive Disorder; DRD2TaqIA; rs1800497; Genetic Polymorphism.</p> <p>Manuscript File manuscript.docx (/user/manuscripts/displayFile/6789b614ba9a8635d2d52581dc30caa0)</p> <p>Supplementary File manuscript-supplementary.docx (/user/manuscripts/displayFile/6789b614ba9a8635d2d52581dc30caa0/supplementary)</p> |

 You can put your paper online **immediately and before peer review** at Preprints.org (<https://www.preprints.org>), with the following benefits:

- Anyone can read and download your work immediately, before peer review is complete.
- Receive comments and feedback.



Reviewers 

Reviews
(/user/reviewer/status)

Volunteer
Preferences
(/volunteer_reviewer_info/view)

- Make your work citable via assignment of a digital object identifier.
 - Immediate indexing by Google Scholar and other online databases.
 - Papers are put online within 24 hours.
 - A doi will be applied to your announced preprints automatically.
- Upload to Preprints.org



Data is of paramount importance to scientific progress, yet most research data drowns in supplementary files or remains private. Enhancing the transparency of the data processes will help to render scientific research results reproducible and thus more accountable. Co-submit your methodical data processing articles or data descriptors for a linked data set in *Data* (<https://www.mdpi.com/journal/data>) journal to make your data more citable and reliable.

- Deposit your data set in an online repository, obtain the DOI number or link to the deposited data set.
- Download and use the Microsoft Word template (<https://www.mdpi.com/files/word-templates/data-template.dot>) or LaTeX template (<https://www.mdpi.com/authors/latex>) to prepare your data article.
- Upload and send your data article to the *Data* (<https://www.mdpi.com/journal/data>) journal here (/user/manuscripts/upload?form%5Bjournal_id%5D=178&form%5Barticle_type_id%5D=47).

Submit To Data (/user/manuscripts/upload?form%5Bjournal_id%5D=178&form%5Barticle_type_id%5D=47)

Author Information

Submitting Author IZABEL CRISTINA RODRIGUES DA SILVA

Corresponding Author Izabel Cristina Rodrigues da Silva

Author #1 Isabella Possatti

E-Mail isabellapossatti@gmail.com (co-author email will be published)

Author #2 Bruna Rodrigues Gontijo



E-Mail brunargontjo.unb@gmail.com (co-author email will be published)

Author #3 Caroline Ferreira Fratelli
E-Mail carolfratelli@gmail.com (co-author email will be published)

Author #4 Larissa Sousa Silva Bonasser
E-Mail laribonasser@gmail.com (co-author email will be published)

Author #5 Calliandra Maria de Souza Silva
E-Mail cdssilva@gmail.com (co-author email will be published)

Author #6 Izabel Cristina Rodrigues da Silva
E-Mail belbiomedica@gmail.com (corresponding author email)

Manuscript Information

Received Date 20 June 2023

Page Count 1

APC information

Journal APC: 2,200.00 CHF
Total Payment Amount: 2,200.00 CHF

Funding

Funding information **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior: 0001**

Previously Published Papers

Mazocco, L.; Akutsu, R.D.C.C.A.; Botelho, R.B.A.; Da Silva, I.C.R.; Adjafre, R.; Zandonadi, R.P. Food Rating Scale in Food Services: From Development to Assessment of a Strategy for Consumer Healthier Choices. *Nutrients* **2018**, *10*, 1303. doi: 10.3390/nu10091303 (<https://doi.org/10.3390/nu10091303>)

Draeger, C.L.; Akutsu, R.D.C.C.A.; Araújo, W.M.C.; Da Silva, I.C.R.; Botelho, R.B.A.; Zandonadi, R.P. Epidemiological Surveillance System on Foodborne Diseases in Brazil after 10-Years of Its Implementation: Completeness Evaluation. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2018**, *15*, 2284. doi: 10.3390/ijerph15102284 (<https://doi.org/10.3390/ijerph15102284>)

Draeger, C.L.; Akutsu, R.C.C.A.; Zandonadi, R.P.; Da Silva, I.C.R.; Botelho, R.B.A.; Araújo, W.M.C. Brazilian Foodborne Disease National Survey: Evaluating the Landscape after 11 Years of Implementation to Advance Research, Policy, and Practice in Public Health. *Nutrients* **2019**, *11*, 40. doi: 10.3390/nu11010040 (<https://doi.org/10.3390/nu11010040>)

Draeger, C.L.; Akutsu, R.C.C.A.; de Oliveira, K.E.S.; da Silva, I.C.R.; Botelho, R.B.A.; Zandonadi, R.P. Unhygienic Practices of Health Professionals in Brazilian Public Hospital Restaurants: An Alert

to Promote New Policies and Hygiene Practices in the Hospitals. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2019**, *16*, 1224. doi: 10.3390/ijerph16071224 (<https://doi.org/10.3390/ijerph16071224>)

Farias, A.S.; Akutsu, R.C.C.A.; Botelho, R.B.A.; Coelho Araújo, W.M.; Silva, I.C.; Sávio, K.E.; Zandonadi, R.P. Food Safety Conditions in Home-Kitchens: A Cross-Sectional Study in the Federal District/Brazil. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 4897. doi: 10.3390/ijerph17134897 (<https://doi.org/10.3390/ijerph17134897>)

Fratelli, C.; Siqueira, J.; Silva, C.; Ferreira, E.; Silva, I. 5HTTLPR Genetic Variant and Major Depressive Disorder: A Review. *Genes* **2020**, *11*, 1260. doi: 10.3390/genes11111260 (<https://doi.org/10.3390/genes11111260>)

Akutsu, R.C.; Rocha, A.; Viana, V.; Akutsu, L.; Silva, I.C.; Botelho, R.B.A.; Han, H.; Raposo, A.; Ariza-Montes, A.; Araya-Castillo, L.; Zandonadi, R.P. Well-Being at Work: A Cross-Sectional Study on the Portuguese Nutritionists. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 7839. doi: 10.3390/ijerph18157839 (<https://doi.org/10.3390/ijerph18157839>)

Pavelquesi, S.L.S.; de Oliveira Ferreira, A.C.A.; Rodrigues, A.R.M.; de Souza Silva, C.M.; Orsi, D.C.; da Silva, I.C.R. Presence of Tetracycline and Sulfonamide Resistance Genes in *Salmonella* spp.: Literature Review. *Antibiotics* **2021**, *10*, 1314. doi: 10.3390/antibiotics10111314 (<https://doi.org/10.3390/antibiotics10111314>)

Moreira, V.C.; de Souza Silva, C.M.; da Silva, I.C.R. Altered Visceral Adipose Tissue Predictors and Women's Health: A Unicenter Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 5505. doi: 10.3390/ijerph19095505 (<https://doi.org/10.3390/ijerph19095505>)

Castro Gonçalves, A.B.; Ferreira Fratelli, C.; Saraiva Siqueira, J.W.; Canongia de Abreu Cardoso Duarte, L.; Ribeiro Barros, A.; Possatti, I.; Lima dos Santos, M.; de Souza Silva, C.M.; Rodrigues da Silva, I.C. MAOA uVNTR Genetic Variant and Major Depressive Disorder: A Systematic Review. *Cells* **2022**, *11*, 3267. doi: 10.3390/cells11203267 (<https://doi.org/10.3390/cells11203267>)

Benito, L.A.O.; Kogawa, E.M.; Silva, C.M.S.; Melo, F.F.; Sales-Peres, S.H.C.; Silva, I.C.R.; de Oliveira Karnikowski, M.G. Bariatric Surgery and Vitamin D: Trends in Older Women and Association with Clinical Features and VDR Gene Polymorphisms. *Nutrients* **2023**, *15*, 799. doi: 10.3390/nu15040799 (<https://doi.org/10.3390/nu15040799>)

Related Papers Published in MDPI Journals

Kim, E.; Lee, D.; Do, K.; Kim, J. Interaction Effects of DRD2 Genetic Polymorphism and Interpersonal Stress on Problematic Gaming in College Students. *Genes* **2022**, *13*, 449. doi: 10.3390/genes13030449 (<https://doi.org/10.3390/genes13030449>)

Kamran, M.; Bibi, F.; ur Rehman, A.; Morris, D.W. Major Depressive Disorder: Existing Hypotheses about Pathophysiological Mechanisms and New Genetic Findings. *Genes* **2022**, *13*, 646. doi: 10.3390/genes13040646 (<https://doi.org/10.3390/genes13040646>)

Michałowska-Sawczyn, M.; Chmielowiec, K.; Chmielowiec, J.; Trybek, G.; Masiak, J.; Niewczas, M.; Cieszczyk, P.; Bajorek, W.; Król, P.; Grzywacz, A. Analysis of Selected Variants of DRD2 and ANKK1 Genes in Combat Athletes. *Genes* **2021**, *12*, 1239. doi: 10.3390/genes12081239 (<https://doi.org/10.3390/genes12081239>)

Huider, F.; Milaneschi, Y.; van der Zee, M.D.; de Geus, E.J.C.; Helmer, Q.; Penninx, B.W.J.H.; Boomsma, D.I. Major Depressive Disorder and Lifestyle: Correlated Genetic Effects in Extended Twin Pedigrees. *Genes* **2021**, *12*, 1509. doi: 10.3390/genes12101509 (<https://doi.org/10.3390/genes12101509>)



If you have any questions or concerns, please do not hesitate to contact biomedicines@mdpi.com (mailto: biomedicines@mdpi.com).



Anexo 6 – Artigo “*DRD2/ANKK1 TaqIA Genetic Variant and Major Depressive Disorder: A Systematic Review*”.



Review

DRD2/ANKK1 TaqIA Genetic Variant and Major Depressive Disorder: A Systematic Review

Isabella Possatti ¹, Bruna Rodrigues Gontijo ¹, Caroline Ferreira Fratelli ¹, Larissa Sousa Silva Bonasser ², Calliandra Maria de Souza Silva ¹ e Izabel Cristina Rodrigues da Silva ^{1,*}

¹ Graduate Program in Health Sciences and Technologies, Faculty of Ceilandia, University of Brasilia, Federal District, Brasilia, 72220-275, Brazil; isabellapossatti@gmail.com, brunargontijo.unb@gmail.com, carolfratelli@gmail.com, cdssilva@gmail.com, belbiomedica@gmail.com

² Graduate Program in Health Sciences, University of Brasilia, Federal District, Brasilia, 70910-900, Brazil; laribonasser@gmail.com

*Correspondence: belbiomedica@gmail.com

Abstract: Major Depressive Disorder (MDD) is a disease that has been increasingly affecting more people worldwide. The dopamine D2 receptor (DRD2), encoded by the *DRD2* gene, plays critical roles in the brain, one of which is related to reward processes. The following systematic review aims to analyze the *DRD2/ANKK1 TaqIA* (*rs1800497*) polymorphism's A1 genotype frequency fluctuation in MDD patients and determine its influence on MDD. Four databases were searched, and the consequent articles were analyzed following the inclusion criteria per the PECOS strategy, resulting in five selected articles. Interestingly, although two articles showed that the A1 allele presence significantly increases the risk of MDD manifestation, most articles did not find a significant association between this *DRD2* gene variant and MDD. Most of the included studies were dated, indicating the need for more studies to address the results' non-conformity with different populations.

Keywords: DRD2; ANKK1; Major Depressive Disorder; *DRD2TaqIA*; *rs1800497*; Genetic Polymorphism.

1. Introduction

Major Depressive Disorder (MDD) has become one of the most worrying diseases in the world, affecting about 350 million people [1]. The onset of symptoms such as depressed mood, lack of concentration, feelings of worthlessness and suicidal ideation characterizes a depressive episode [2].

Dopamine is a neurotransmitter and catecholamine modulator whose action occurs through binding to its receptors (DRD1 to DRD5). The dopaminergic systems are responsible for various functionalities and neural actions, among them motivation, motor control, maternal and reproductive behavior, reward, and cognition [3]. Dysfunctions in the dopaminergic system impair its stimulation of motivational arousal and the reward cycle. Without these functions, anhedonia occurs - one of the main symptoms of depression [4].

The dopamine D2 receptor (DRD2) is encoded by the *DRD2* gene located on chromosome 11q22-23 [5] and plays a vital role in reward processes, being present in the

Citation: To be added by editorial staff during production.

Academic Editor: Firstname Lastname

Received: date

Revised: date

Accepted: date

Published: date



Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

brain's dopamine neurons' pre and postsynaptic areas [6,7]. Because of this, this receptor is the main target of antipsychotics [5]. Polymorphisms in this gene have been strongly implicated in various psychiatric and neurologic disorders, especially its A1 allele, which has been related to depression, post-traumatic stress disorder, substance abuse, and schizophrenia [8].

The TaqIA single nucleotide polymorphism (SNP), also known as DRD2 rs1800497 (C/T, Glu713Lys), is one of the main genetic mutations related to the DRD2 gene that plays a crucial role in the brain's dopaminergic activities and has been associated with motor dysfunctions (movement disorders) such as dyskinesia [9]. Located ~10kb downstream from the DRD2 gene in the ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (ANKK1) gene [15], this genetic variant exchanges a cytosine (C) for a thymine (T), which mutates allele A2 to A1 [17]. The A1 allele is known to reduce the dopamine receptor bioavailability and, consequently, lower dopaminergic signals, which ends up impairing the dopamine-related reward system [10,11].

This systematic review analyzed the DRD2/ANKK1 TaqIA (rs1800497) SNP effect on Major Depressive Disorder in the selected studies' different sample populations to help identify risk factors that could improve MDD diagnosis and treatment.

2. Materials and Methods

2.1. Search strategy and criteria for articles' inclusion and exclusion

Registered in the Prospective of Systematic Reviews (PROSPERO) on April 23, 2022, under CRD42022320150, this systematic review followed the PRISMA guidelines, intended to assist in writing systematic reviews and meta-analyses.

The article inclusion criteria followed the PECOS strategy: 1) Population, 2) Exposure, 3) Comparator, 4) Outcome (Outcome), and 5) Study Type. In which: 1) Research participants with MDD, 2) DRD2 TaqIA (rs1800497) single nucleotide polymorphism (SNP), 3) TaqIA SNP's A1/A1 (TT) genotypic, A1 (T) allelic or both frequency, 4) A1/A1 (TT) genotypic, A1 (T) allelic or both frequency fluctuation in different populations, and 5) Observational and interventional studies.

For this, we included full-text original articles with their complete laboratory and statistical techniques that addressed MDD in association with the *TaqIA* SNP in clinical observational/ interventional studies. Studies in all languages were included in the search unfiltered by year of publication. However, duplicated studies or those whose studied pathology was not MDD, incomplete laboratory/statistical techniques, incomplete data and congress abstracts were excluded.

The search was conducted in March 2023 in the following databases: Virtual Health Library (BVS), Pub Med, Web Of Science, and Scopus. The indexed terms (descriptors) used and their Boolean operators were: Depressive disorder, major AND (DRD2 OR ANKK1 OR rs1800497). The term "Depressive disorder, major" was based on "Medical Subject Headings" (MeSH). While the terms "ANKK1", "DRD2," and "rs1800497" were taken from the "Allele Frequency Database" (ALFRED), which

provides information on DNA variants' allele frequency in defined populations, i.e., polymorphisms [12].

2.2. Article selection

Two reviewers (IP and BR) first analyzed the articles' abstracts and titles for their eligibility according to the PECOS inclusion criteria using the Rayyan tool developed by the "Qatar Computing Research Institute (QCRI)." Then, they evaluated the full texts of previously selected articles full texts. Restricted access articles were obtained through the Periodicos CAPES Portal, in CAFe access, using the University of Brasilia's institutional access. A third reviewer (CF) evaluated the articles in case of disagreement between the reviewers.

The data from the selected studies were compiled in a table created in the Microsoft Office Excel version 2010 platform. The information used was: Authors, title, year of publication, country of study, objective, sample number, results, laboratorial test, p-value, and genotypic/allelic frequency.

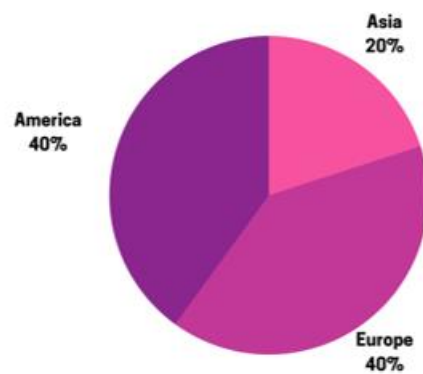
2.3. Risk of article bias

The Genetic Risk Prediction Studies (GRIPS) guideline was employed to assess the risk of bias in the selected studies to verify their quality. Twenty of the 25 GRIPS items were considered to assess the quality of this review's selected articles. An article was classified as of good quality when it presented 75% (15) of the evaluated items. Two reviewers (IP and BR) independently evaluated each article selected using the GRIPS guideline, and, in case of disagreement, a third reviewer (CF) was consulted.

3. Results

3.1. Articles' Search and Selection

First, 266 articles were identified using the chosen descriptors after searching four databases. Excluding duplicates, 130 articles remained. Of these, seven were selected for full-text analysis per the PECOS strategy's inclusion and exclusion criteria, leaving only five articles eligible for this systematic review (Figure 1). Of the five selected articles, 40% are from the American continent, 40% from the European continent, and the remaining 20% from the Asian continent (Graph 1).



Graph 1. Selected articles and their continents.

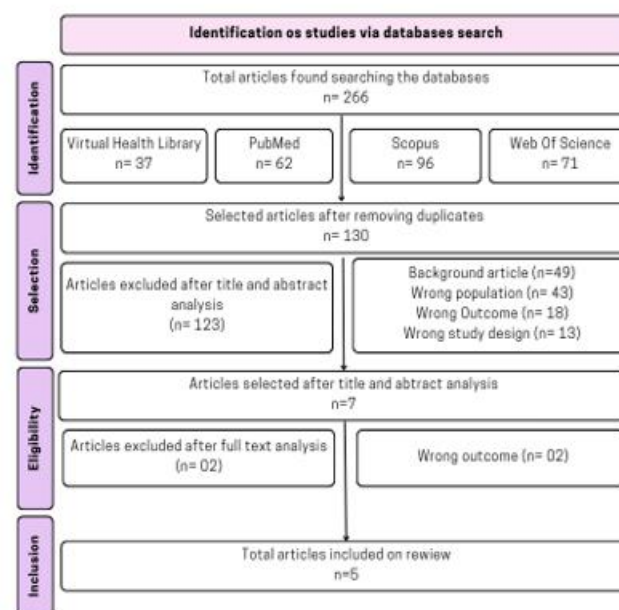


Figure 1. Bibliographic search flowchart.

3.2. Selected Studies' General Characteristics

Table 1 compiles the data extracted from the selected articles. Only two articles found a statistically significant association between the DRD2 TaqIA (rs1800497) SNP and MDD, and the A1 allele varied significantly among sampled populations (Table 1).

Table 1. Selected articles related to the DRD2/ANKK1 TaqIA (rs1800497) single nucleotide polymorphism (SNP) and Major Depressive Disorder (MDD).

| Author | Year | Title | Country | Objective | Sample (n) | Results | Laboratorial Test | p-value | Genotypic/ Allelic Frequency |
|----------------------|------|---|---------|---|---|--|---|----------------|---|
| Rafikova et al. [13] | 2020 | Influence of Polymorphic Gene Variants of the Dopaminergic System on the Risk of Disorders with Depressive Symptoms | Russia | Locate genetic risk factors for individuals diagnosed with a depressive episode, recurrent depression, and anxiety and depressive disorder. | DE: n= 108 RD: n= 149 MADD: n= 100 Control group: n= 163 | There was no statistical difference in the DRD2 rs1800497 SNPs allelic and genotypic distributions and the risk of manifesting disorders with depressive symptoms. | PCR; Electrophoresis and Enzymatic digestion by TaqI. | 0.644 0.432 | DE: A2/A2: 72 (66.7%) A1/A2: 34 (31.5%) A1/A1: 02 (1.9%) A1 allele: 38 (17.6) A2 allele: 178 (82.4%) RD: A2/A2: 96 (64.4%) A1/A2: 45 (30.2%) A1/A1: 08 (5.4%) A1 allele: 61 (20.5%) A2 allele: 237 (79.5%) MADD: A2/A2: 64 (64%) A1/A2: 33 (33%) A1/A1: 03 (3.1%) A1 allele: 39 (19.5%) A2 allele: 161 (80.5%) Control group: A2/A2: 95 (58.3%) A1/A2: 63 (38.6%) A1/A1: 05 (3.1%) A1 allele: 7 (22.4%) A2 allele: 253 (77.6%) |

Table 1. Cont.

| Author | Year | Title | Country | Objective | Sample (n) | Results | Laboratorial Test | p-value | Genotypic/ Allelic Frequency |
|----------------|------|---|---------|---|--|--|---|---------|---|
| He et al. [14] | 2013 | Genetic distribution and association analysis of DRD2 gene polymorphisms with major depressive disorder in the Chinese Han population | China | Screen and analyze the DRD2 gene's TaqIA, C957T, and -141C polymorphisms among the Chinese population and their association with MDD. | MDD group: n= 114 Control group: n= 224 | No evidence that the DRD2 gene's TaqIA SNP is associated with major depressive disorder was found. | PCR; Electrophoresis and Enzymatic digestion by TaqI. | 0.200 | MDD group A2/A2: 14 (12.2%) A1/A2: 50 (43.9%) A1/A1: 50 (43.9%) A1 allele: 66 (66%) A2 allele: 34 (34%) Control group A2/A2: 28 (12.5%) A1/A2: 114 (50.9%) A1/A1: 82 (36.6%) A1 allele: 62 (62%) A2 allele: 38 (38%) |
| | | | | | | | | | DRD2/ANKK1 TaqIA polymorphism (rs1800497) has opposing effects on D2/3 receptor binding in healthy controls and patients with major depressive disorder |

Table 1. Cont.

| Author | Year | Title | Country | Objective | Sample (n) | Results | Laboratorial Test | p-value | Genotypic/ Allelic Frequency |
|-------------------|------|---|---------------|---|--|--|---|-----------------------|---|
| Vaske et al. [16] | 2008 | The interaction of DRD2 and violent victimization on depression: An analysis by gender and race | United States | Analyze whether the relationships between DRD2, violent victimization, and depression statistically differ between men and women. | 2380 participants | Although no statistical difference was found between the male and female groups, statistical significance existed between the TaqIA SNP and depressive symptoms in the male group. | PCR; Electrophoresis and enzymatic digestion by TaqI. | Male x female = 0.968 | A1 allele mean Total = 0.532±0.63 F* = 0.532±0.63 M* = 0.532±0.63 = 0.005 |
| Köks et al. [17] | 2005 | Analysis of SNP Profiles in Patients with major depressive disorder | Estonia | Find associations with MDD by examining 91 single nucleotide polymorphisms located in 21 genes. | MDD group: n= 177 Control group: n= 160 | There was no statistical significance between the DRD2 TaqIA SNP and MDD manifestation. | PCR and GenoramaTM 4.1 genotyping software (Asper Biotech Ltd) for identification of polymorphisms. | - | A1 allele frequency = 0.80 |

*DE= Depressive Episode; RD= Recurrent Depression; MADD= Mixed anxiety and Depressive Disorder; PCR = Polymerase Chain Reaction; G= Genetic; A= Allelic; MDD = Major Depressive Disorder; F= Female; M= Male; SNP= Single Nucleotide Polymorphism.

4. Discussion

Genes' coded information, hence, their product, is expressed differently depending on each individual and population, and these differences might alter the products' overall function. Studies on this help to understand, at the molecular level, not only how physiological systems work and interact but also the possible causes/origins of these systems' dysfunctions and diseases [18].

He et al. [14] analyzed a Chinese population sample's *DRD2 TaqIA* (rs1800497) polymorphism's genotypic and allelic frequency in patients with Major Depressive Disorder (MDD) and found the following frequencies: 43.9% for A1/A1 and A1/A2 genotypes (each) and 12% for the A2/A2 genotype. The most frequent allele in MDD patients was A1, with a 66% frequency. Differently, Rafikova et al. [13] in the Russian population found a 64.4% frequency for the A2/A2 genotype, 5.4% for the A1/A1 genotype, and 30.2% frequency for A1/A2 genotype. Their depressive episodes, recurrent depressive disorder, and mixed anxiety and depressive disorder groups had a higher A2 allele presence (82.4%, 79.5%, and 80.5%, respectively). These populations likewise present different *DRD2 TaqIA* (rs1800497) allele frequencies, with the Chinese population having a higher A1 allele frequency and the Russian population having a higher A2 allele frequency. Similar to China, the Estonia study had the highest A1 frequency (80%) [17], while the United States study had an A1 frequency of 0.53 [16].

Vaske et al. [16] examined if the *DRD2 TaqIA* variant modulates the effect of violent victimization on depression by analogizing this SNP in the United States (US) population (aged between 11 and 27) by biological sex and race. Noteworthy, the *TaqIA* polymorphism and victimization probably have an additive effect on depression as their interaction is insignificant. Concentrating on the SNP influence, their results indicate that *TaqIA* SNP significantly affects depressive symptoms for males ($b = .540$, $p = .005$) and African-American females ($b = 1.03$, $p = .033$). Compared with the A2 allele, the A1 allele seems to be a risk factor for depression. Individuals with one or both A1 alleles in the sample report higher depressive symptom levels ($b = .410$, $p = 0.009$). Regarding depressive symptom levels, the A1 allele seems to have a dominant effect on depression as the A2/A2 genotype differs in terms of average depression levels from the A1/A2 ($t = -2.208$, $p = .027$) and A1/A1 ($t = -2.442$, $p = .015$) genotypes but these do not differ between each other ($t = -1.141$, $p = .254$); this phenomenon was also observed when analyzing only the male sample. Interestingly, the A1 allele frequency in African-American women was higher than in Caucasian women ($\chi^2 = 26.32$), which might explain why African-American women have a higher risk of developing depressive symptoms than Caucasian women and their depressive symptoms seem to be a function of the *TaqIA* SNP ($b = 1.03$, $p = .033$) and its interaction with violent victimization ($b = 1.77$, $p = .006$).

Focused on *DRD2 TaqIA*'s A1 allele, Savitz et al. [15] investigated the *TaqIA* polymorphism effect on striatal dopamine D2/3 receptors (*DRD2/3*)'s binding potential in unmedicated MDD patients and healthy controls (12 MDD patients and 24 healthy controls) from the United States during reward-associated dopamine release. The result revealed opposite effects: While in the controls with the A1 allele, there was a

decreased baseline DRD2/3 binding potential in both the middle caudate (r^2 explained = 0.20, β -weight = 0.47, $t = 2.9$, $p = 0.009$) and ventral striatum (r^2 explained = 0.20, β -weight = 0.46, $t = 2.6$, $p = 0.016$), in MDD patients, this potential was increased in the middle caudate (r^2 explained = 0.40, β -weight = 0.65, $t = 2.6$, $p = 0.033$) and tended towards significance in the ventral striatum (r^2 explained = 0.28, β -weight = 0.54, $t = 2.0$, $p = 0.086$). Interestingly, *TaqIA* polymorphism is uncorrelated to changes in BPND during reward-associated dopamine release in both groups (p -values >0.35). Their results suggest that the A1 allele is a risk factor for depression and addiction disorders, although the exact mechanism due to the difference between the baseline DRD2/3 binding potential and reward-associated dopamine release remains unclear. Further studies should analyze the possible mechanism of the *TaqIA* effect on binding potential and dopamine release.

Many genes have single nucleotide polymorphism (SNP) that may be related to various diseases. In an Estonian population, Kõks et al. [17] selected 91 SNPs in 21 genes to analyze which ones were associated with MDD. However, with regard to *TaqIA* polymorphism, they found no statistical significance (p -value unmentioned). This result is similar to Rafikova et al. [13], who researched five polymorphisms in 4 genes in the Russian population and found no statistical association between the *TaqIA* SNP and MDD (neither depressive episodes, recurrent depressive disorder, and mixed anxiety nor depressive disorder).

The *TaqIA* SNP was also studied in association with other diseases. Wang et al. [19] found no association with schizophrenia when analyzing allele frequency in an Asian population, unlike Cordeiro's [20] results in a Brazilian population, which showed an association between the A2 allele and schizophrenia ($p = 0.06$). Associated with Parkinson's disease, McGuire et al. [21] found that non-Hispanics with the A1/A1 genotype were 1.5 times more likely to develop Parkinson's disease compared to A2/A2 genotype individuals, unlike Yu et al.'s [22] systematic review that found no statistical significance with the same comparison.

Regarding the selected articles' quality assessment, all [13-17] had at least 15 of the 20 evaluated items, consequently, were considered of good quality (Table S1). They also all described the laboratory techniques performed and specified the eligibility criteria for their study participants' selection. Most articles [13-16] (80%) addressed the importance of their treated subject and results for health care. None of the articles explained how they handled the missing data in their study, and only two [13,14] (40%) discussed the limitations that affected their research.

5. Conclusions

The present systemic review found contrary evidence of an association between the dopamine D2 receptor (*DRD2*)/ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (*ANKK1*) gene's *TaqIA* (rs1800497) single nucleotide polymorphism (SNP) and Major Depressive Disorder (MDD), even though our search found few and most dated studies on the subject. These limitations indicate a need for further research, with different

populations, on this SNP associated with MDD to address the non-conformity in the results.

The A1 allele presence proved to be a vital component for the increase in depressive symptoms levels and can be called a risk factor, especially for populations where it appears more frequently, such as the Chinese and American. Contrary to the Russian population, depressive episodes, recurrent depressive disorder, and mixed anxiety and depressive disorder groups had a higher A2 allele presence. Other studies presented no association between TaqIA SNP and MDD. Besides populations being different, these discrepancies may be due to the environment and how their lives differ (culture, socioeconomic class, among others), which may lead to this change in the risk factor reflected in the alleles of this SNP.

MDD is a debilitating illness affecting an increasing number of people worldwide. The *DRD2* gene plays a crucial role in DRD2 availability and, therefore, dopamine - a relevant neurotransmitter in the pathophysiology of depression. Further studies in different populations and a significantly larger sample are necessary to deepen the understanding of *TaqIA* (rs1800497) SNP correlation with MDD and the role its alleles play in different populations.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: www.mdpi.com/xxxx/s1, Table S1: The systematic review selected articles' quality assessment according to the Genetic Risk Prediction Studies (GRIPS) guideline.

Author Contributions: Conceptualization, I.C.R.d.S., I.P. and C.F.F.; methodology, I.P., C.F.F. and C.M.d.S.S.; formal analysis, I.P. and B.R.G.; data curation, C.F.F., C.M.d.S.S. and I.P.; writing—original draft preparation, C.F.F., I.P., B.R.G., C.M.d.S.S. and L.S.S.B.; writing—review and editing, I.P., C.F.F., C.M.d.S.S.; visualization, I.P., C.F.F., C.M.d.S.S. and L.S.S.B.; supervision, C.F.F., C.M.d.S.S. and I.C.R.d.S.; project administration, I.C.R.d.S., C.F.F. and C.M.d.S.S.; funding acquisition, I.C.R.d.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: No new data were created in this study.

Acknowledgments: We thank the University of Brasilia's Research and Innovation Department (DPI/UNB) and Higher Education Personnel Improvement Coordination (CAPES Foundation) for supporting our research.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Zuckerman H, Pan Z, Park C, Brietzke E, Musial N, Shariq AS, et al. Recognition and Treatment of Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry*. 2018;9(December):1–11.
2. Sena T. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações. Vol. 11, Revista Internacional Interdisciplinar *INTERthesis*. 2014. 96 p.
3. Delva NC, Stanwood GD. Dysregulation of brain dopamine systems in major depressive disorder. *Exp Biol Med*. 2021;246(9):1084–93.

4. Belujon P, Grace AA. Dopamine system dysregulation in major depressive disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(12):1036–46.
5. Kaur G, Chavan BS, Gupta D, Sinhmar V, Prasad R, Tripathi A, et al. An association study of dopaminergic (DRD2) and serotonergic (5-HT2) gene polymorphism and schizophrenia in a North Indian population. *Asian J Psychiatr*. 2019;39:178–84.
6. Sznabowicz M, Jasiewicz A, Iskra-Trifunović J, Małeczka I, Karakiewicz B, Kotwas A, et al. Case-control analysis of DRD2 gene polymorphisms in drug addicted patients. *Psychiatr Pol*. 2018;52(6):1013–22.
7. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol* [Internet]. 2019;39(1):31–59.
8. Noble, E.P. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet*. 2003;Part. B 116B, 103–125.
9. Dos Santos EUD, Sampaio TF, Tenório dos Santos AD, Bezerra Leite FC, da Silva RC, Crovella S, et al. The influence of SL6A3 and DRD2 polymorphisms on levodopa-therapy in patients with sporadic Parkinson's disease. *J Pharm Pharmacol*. 2019;71(2):206–12.
10. Ohira K, Yokota H, Hirano S, Nishimura M, Mukai H, Horikoshi T, et al. DRD2 TaqIA Polymorphism-Related Brain Volume Changes in Parkinson's Disease: Voxel-Based Morphometry. *Parkinsons Dis*. 2022;2022.
11. Aliasghari F, Nazm SA, Yasari S, Mahdavi R, Bonyadi M. Associations of the ANKK1 and DRD2 gene polymorphisms with overweight, obesity and hedonic hunger among women from the Northwest of Iran. *Eat Weight Disord*. 2021;26(1):305–12.
12. Rajeevan H, Osier M V., Cheung KH, Deng H, Druskin L, Heinzen R, et al. ALFRED: The ALlele FREquency Database. Update. *Nucleic Acids Res*. 2003;31(1):270–1.
13. Rafikova EI, Shibalev D V, Shadrina MI, Slominsky PA, Guekht AB, Ryskov AP, et al. Influence of Polymorphic Gene Variants of the Dopaminergic System on the Risk of Disorders with Depressive Symptoms. *Russ J Genet*. 2021;57(8):942–8.
14. He M, Yan H, Duan ZX, Qu W, Gong HY, Fan ZL, et al. Genetic distribution and association analysis of DRD2 gene polymorphisms with major depressive disorder in the Chinese Han population. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(6):1142–9.
15. Savitz J, Hodgkinson CA, Martin-Soelch C, Shen P-H, Szczepanik J, Nugent AC, et al. DRD2/ANKK1 TaqIA polymorphism (rs1800497) has opposing effects on D2/3 receptor binding in healthy controls and patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(9):2095–101.
16. Vaske J, Makarios M, Boisvert D, Beaver KM, Wright JP. The interaction of DRD2 and violent victimization on depression: An analysis by gender and race. *J Affect Disord* [Internet]. 2009;112(1–3):120–5. Available from:
17. Köks S, Nikopensius T, Koido K, Maron E, Altmäe S, Heinaste E, et al. Analysis of SNP profiles in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9(2):167–74.
18. Aguet F, Brown AA, Castel SE, Davis JR, He Y, Jo B, et al. Genetic effects on gene expression across human tissues. *Nature*. 2017;550(7675):204–13.
19. Wang Y, Liu L, Xin L, Fan D, Ding N, Hu Y, et al. The -141C Ins/Del and TaqIA polymorphism in the dopamine D2 receptor gene may confer susceptibility to schizophrenia in Asian populations. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2016;30:1–7.
20. Cordeiro Q, Vallada H. Association study between the TaqIA (rs1800497) polymorphism and schizophrenia in a Brazilian sample. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(8):582–6.

21. V. McGuire, S. K Van Den Eeden, C. M. Tanner, F. Kamel, D. M. Umbach, K. Marder, R. Mayeux, B. Ritz, G. W. Ross, H. Petrovitch, B. Topol, R. A. Popat, S. Costello, A. D. Manthripragada, A. Southwick, R. M. Myers, L. M. Nelson. Association of DRD2 and DRD3 polymorphisms with Parkinson's disease in a multiethnic consortium. *Journal of the Neurological Sciences*. **2011**; 307 (1-2): 22–29.
22. Yu M, Huang F, Wang W, Zhao C, Xiong K. Association between the DRD2 TaqIA gene polymorphism and Parkinson disease risk: An updated meta-analysis. *Med (United States)*. **2019**;98(37):1–1.

Anexo 7 – Normas de submissão do artigo “*DRD2/ANKK1 TaqIA Genetic Variant and Major Depressive Disorder: A Systematic Review*” submetido a revista *Biomedicines* (ISSN 2227-9059) na data de 20 de junho de 2023. Fator de Impacto: 4.757 (2021)

Submission Checklist

Please:

1. Read the Aims & Scope to gain an overview and assess if your manuscript is suitable for this journal;
2. Use the Microsoft Word template or LaTeX template to prepare your manuscript;
3. Make sure that issues about publication ethics, research ethics, copyright, authorship, figure formats, data and references format have been appropriately considered;
4. Ensure that all authors have approved the content of the submitted manuscript.
5. Authors are encouraged to add a biography (optional) to the submission and post it to SciProfiles.

Manuscript Submission Overview

Types of Publications

Full experimental details must be provided so that the results can be reproduced. *Biomedicines* requires that authors publish all experimental controls and make full datasets available where possible (see the guidelines on Supplementary Materials and references to unpublished data).

Manuscripts submitted to *Biomedicines* should neither be published previously nor be under consideration for publication in another journal. The main article types are listed below and a comprehensive list of article types can be found here.

- *Article*: These are original research manuscripts. The work should report scientifically sound experiments and provide a substantial amount of new information. The article should include the most recent and relevant references in the field. The structure should include an Abstract, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, and Conclusions (optional) sections, with a suggested minimum word count of 4000 words.
- *Review*: Reviews offer a comprehensive analysis of the existing literature within a field of study, identifying current gaps or problems. They should be critical and constructive and provide recommendations for future research. No new, unpublished data should be presented. The structure can include an Abstract, Keywords, Introduction, Relevant Sections, Discussion, Conclusions, and Future Directions, with a suggested minimum word count of 4000 words.

Submission Process

Manuscripts for *Biomedicines* should be submitted online at susy.mdpi.com. The submitting author, who is generally the corresponding author, is responsible for the manuscript during the submission and peer-review process. The submitting author must ensure that all eligible co-authors have been included in the author list (read the criteria to qualify for authorship) and that they have all read and approved the submitted version of the manuscript. To submit your manuscript, register and log in to the submission website. Once you have registered, [click here](#) to go to the submission form for *Biomedicines*. All co-authors can see the manuscript details in the submission system, if they register and log in using the e-mail address provided during manuscript submission.

Accepted File Formats

Authors are encouraged to use the Microsoft Word template or LaTeX template to prepare their manuscript. Using the template file will substantially shorten the time to complete copy-editing and publication of accepted manuscripts. The total amount of data for all files must not exceed 120 MB. If this is a problem, please contact the Editorial Office biomedicines@mdpi.com. Accepted file formats are:

- *Microsoft Word*: Manuscripts prepared in Microsoft Word must be converted into a single file before submission. When preparing manuscripts in Microsoft Word, we encourage you to use the *Biomedicines* Microsoft Word template file. Please insert your graphics (schemes, figures, etc.) in the main text after the paragraph of its first citation.
- *LaTeX*: Manuscripts prepared in LaTeX must be collated into one ZIP folder (including all source files and images, so that the Editorial Office can recompile the submitted PDF). When preparing manuscripts in LaTeX, we encourage you to use the *Biomedicines* LaTeX template files. You can now also use the online application writeLaTeX to submit articles directly to *Biomedicines*. The MDPI LaTeX template file should be selected from the writeLaTeX template gallery.
- *Supplementary files*: May be any format, but it is recommended that you use common, non-proprietary formats where possible (see below for further details).

Disclaimer: Usage of these templates is exclusively intended for submission to the journal for peer-review, and strictly limited to this purpose and it cannot be used for posting online on preprint servers or other websites.

Free Format Submission

***Biomedicines* now accepts free format submission:**

- We do not have strict formatting requirements, but all manuscripts must contain the required sections: Author Information, Abstract, Keywords, Introduction, Materials & Methods, Results, Conclusions, Figures and Tables with Captions, Funding Information, Author Contributions, Conflict of Interest and other Ethics Statements. Check the Journal *Instructions for Authors* for more details.
- Your references may be in any style, provided that you use the consistent formatting throughout. It is essential to include author(s) name(s), journal or book title, article or chapter title (where required), year of publication, volume and issue (where appropriate) and pagination. DOI numbers (Digital Object

Identifier) are not mandatory but highly encouraged. The bibliography software package *EndNote*, *Zotero*, *Mendeley*, *Reference Manager* are recommended.

- When your manuscript reaches the revision stage, you will be requested to format the manuscript according to the journal guidelines.

Cover Letter

A cover letter must be included with each manuscript submission. It should be concise and explain why the content of the paper is significant, placing the findings in the context of existing work. It should explain why the manuscript fits the scope of the journal.

Any prior submissions of the manuscript to MDPI journals must be acknowledged. If this is the case, it is strongly recommended that the previous manuscript ID is provided in the submission system, which will ease your current submission process. The names of proposed and excluded reviewers should be provided in the submission system, not in the cover letter.

All cover letters are required to include the statements:

- We confirm that neither the manuscript nor any parts of its content are currently under consideration or published in another journal.
- All authors have approved the manuscript and agree with its submission to (journal name).

Author Biography

Authors are encouraged to add a biography (maximum 150 words) to the submission and post it to SciProfiles. This should be a single paragraph and should contain the following points:

1. Authors' full names followed by current positions;
2. Education background including institution information and year of graduation (type and level of degree received);
3. Work experience;
4. Current and previous research interests;

5. Memberships of professional societies and awards received.

Manuscript Preparation

General Considerations

- Research manuscripts should comprise:
 - Front matter: Title, Author list, Affiliations, Abstract, Keywords.
 - Research manuscript sections: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions (optional).
 - Back matter: Supplementary Materials, Acknowledgments, Author Contributions, Conflicts of Interest, References.
- Review manuscripts should comprise the front matter, literature review sections and the back matter. The template file can also be used to prepare the front and back matter of your review manuscript. It is not necessary to follow the remaining structure. Structured reviews and meta-analyses should use the same structure as research articles and ensure they conform to the PRISMA guidelines.
- Case reports should include a succinct introduction about the general medical condition or relevant symptoms that will be discussed in the case report; the case presentation including all of the relevant de-identified demographic and descriptive information about the patient(s), and a description of the symptoms, diagnosis, treatment, and outcome; a discussion providing context and any necessary explanation of specific treatment decisions; a conclusion briefly outlining the take-home message and the lessons learned.

- Graphical Abstract:

A graphical abstract (GA) is an image that appears alongside the text abstract in the Table of Contents. In addition to summarizing the content, it should represent the topic of the article in an attention-grabbing way. Moreover, it should not be exactly the same as the Figure in the paper or just a simple superposition of several subfigures. Note that the GA must be original and

unpublished artwork. Any postage stamps, currency from any country, or trademarked items should not be included in it.

The GA should be a high-quality illustration or diagram in any of the following formats: PNG, JPEG, TIFF, or SVG. Written text in a GA should be clear and easy to read, using one of the following fonts: Times, Arial, Courier, Helvetica, Ubuntu or Calibri.

The minimum required size for the GA is 560 × 1100 pixels (height × width). The size should be of high quality in order to reproduce well.

- Acronyms/Abbreviations/Initialisms should be defined the first time they appear in each of three sections: the abstract; the main text; the first figure or table. When defined for the first time, the acronym/abbreviation/initialism should be added in parentheses after the written-out form.
- SI Units (International System of Units) should be used. Imperial, US customary and other units should be converted to SI units whenever possible.
- Accession numbers of RNA, DNA and protein sequences used in the manuscript should be provided in the Materials and Methods section. Also see the section on Deposition of Sequences and Expression Data.
- Equations: If you are using Word, please use either the Microsoft Equation Editor or the MathType add-on. Equations should be editable by the editorial office and not appear in a picture format.
- Research Data and supplementary materials: Note that publication of your manuscript implies that you must make all materials, data, and protocols associated with the publication available to readers. Disclose at the submission stage any restrictions on the availability of materials or information. Read the information about Supplementary Materials and Data Deposit for additional guidelines.
- Preregistration: Where authors have preregistered studies or analysis plans, links to the preregistration must be provided in the manuscript.

- Guidelines and standards: MDPI follows standards and guidelines for certain types of research. See https://www.mdpi.com/editorial_process for further information

Front Matter

These sections should appear in all manuscript types

- Title: The title of your manuscript should be concise, specific and relevant. It should identify if the study reports (human or animal) trial data, or is a systematic review, meta-analysis or replication study. When gene or protein names are included, the abbreviated name rather than full name should be used. Please do not include abbreviated or short forms of the title, such as a running title or head. These will be removed by our Editorial Office.
- Author List and Affiliations: Authors' full first and last names must be provided. The initials of any middle names can be added. The PubMed/MEDLINE standard format is used for affiliations: complete address information including city, zip code, state/province, and country. At least one author should be designated as the corresponding author. The email addresses of all authors will be displayed on published papers, and hidden by Captcha on the website as standard. It is the responsibility of the corresponding author to ensure that consent for the display of email addresses is obtained from all authors. If an author (other than the corresponding author) does not wish to have their email addresses displayed in this way, the corresponding author must indicate as such during proofreading. After acceptance, updates to author names or affiliations may not be permitted. Equal Contributions: authors who have contributed equally should be marked with a superscript symbol (†). The symbol must be included below the affiliations, and the following statement added: "These authors contributed equally to this work". The equal roles of authors should also be adequately disclosed in the author contributions statement. Please read the criteria to qualify for authorship.
- Abstract: The abstract should be a total of about 200 words maximum. The abstract should be a single paragraph and should follow the style of structured

abstracts, but without headings: 1) Background: Place the question addressed in a broad context and highlight the purpose of the study; 2) Methods: Describe briefly the main methods or treatments applied. Include any relevant preregistration numbers, and species and strains of any animals used; 3) Results: Summarize the article's main findings; and 4) Conclusion: Indicate the main conclusions or interpretations. The abstract should be an objective representation of the article: it must not contain results which are not presented and substantiated in the main text and should not exaggerate the main conclusions.

- Keywords: Three to ten pertinent keywords need to be added after the abstract. We recommend that the keywords are specific to the article, yet reasonably common within the subject discipline.

Research Manuscript Sections

- Introduction: The introduction should briefly place the study in a broad context and highlight why it is important. It should define the purpose of the work and its significance, including specific hypotheses being tested. The current state of the research field should be reviewed carefully and key publications cited. Please highlight controversial and diverging hypotheses when necessary. Finally, briefly mention the main aim of the work and highlight the main conclusions. Keep the introduction comprehensible to scientists working outside the topic of the paper.
- Materials and Methods: They should be described with sufficient detail to allow others to replicate and build on published results. New methods and protocols should be described in detail while well-established methods can be briefly described and appropriately cited. Give the name and version of any software used and make clear whether computer code used is available. Include any pre-registration codes.
- Results: Provide a concise and precise description of the experimental results, their interpretation as well as the experimental conclusions that can be drawn.
- Discussion: Authors should discuss the results and how they can be interpreted in perspective of previous studies and of the working hypotheses.

The findings and their implications should be discussed in the broadest context possible and limitations of the work highlighted. Future research directions may also be mentioned. This section may be combined with Results.

- **Conclusions:** This section is not mandatory but can be added to the manuscript if the discussion is unusually long or complex.
- **Patents:** This section is not mandatory but may be added if there are patents resulting from the work reported in this manuscript.

Back Matter

- **Supplementary Materials:** Describe any supplementary material published online alongside the manuscript (figure, tables, video, spreadsheets, etc.). Please indicate the name and title of each element as follows Figure S1: title, Table S1: title, etc.
- **Author Contributions:** Each author is expected to have made substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data; or the creation of new software used in the work; or have drafted the work or substantively revised it; AND has approved the submitted version (and version substantially edited by journal staff that involves the author's contribution to the study); AND agrees to be personally accountable for the author's own contributions and for ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work, even ones in which the author was not personally involved, are appropriately investigated, resolved, and documented in the literature. For research articles with several authors, a short paragraph specifying their individual contributions must be provided. The following statements should be used "Conceptualization, X.X. and Y.Y.; Methodology, X.X.; Software, X.X.; Validation, X.X., Y.Y. and Z.Z.; Formal Analysis, X.X.; Investigation, X.X.; Resources, X.X.; Data Curation, X.X.; Writing – Original Draft Preparation, X.X.; Writing – Review & Editing, X.X.; Visualization, X.X.; Supervision, X.X.; Project Administration, X.X.; Funding Acquisition, Y.Y.", please turn to the CRediT taxonomy for the term explanation. For more background on

CRedit, see here. "Authorship must include and be limited to those who have contributed substantially to the work. Please read the section concerning the criteria to qualify for authorship carefully".

- **Funding:** All sources of funding of the study should be disclosed. Clearly indicate grants that you have received in support of your research work and if you received funds to cover publication costs. Note that some funders will not refund article processing charges (APC) if the funder and grant number are not clearly and correctly identified in the paper. Funding information can be entered separately into the submission system by the authors during submission of their manuscript. Such funding information, if available, will be deposited to FundRef if the manuscript is finally published. Please add: "This research received no external funding" or "This research was funded by [name of funder] grant number [xxx]" and "The APC was funded by [XXX]" in this section. Check carefully that the details given are accurate and use the standard spelling of funding agency names at <https://search.crossref.org/funding>, any errors may affect your future funding.
- **Institutional Review Board Statement:** In this section, please add the Institutional Review Board Statement and approval number for studies involving humans or animals. Please note that the Editorial Office might ask you for further information. Please add "The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of NAME OF INSTITUTE (protocol code XXX and date of approval)." OR "Ethical review and approval were waived for this study, due to REASON (please provide a detailed justification)." OR "Not applicable" for studies not involving humans or animals. You might also choose to exclude this statement if the study did not involve humans or animals.
- **Informed Consent Statement:** Any research article describing a study involving humans should contain this statement. Please add "Informed consent was obtained from all subjects involved in the study." OR "Patient consent was waived due to REASON (please provide a detailed justification)." OR "Not applicable" for studies not involving humans. You might also choose to

exclude this statement if the study did not involve humans. Written informed consent for publication must be obtained from participating patients who can be identified (including by the patients themselves). Please state “Written informed consent has been obtained from the patient(s) to publish this paper” if applicable.

- **Data Availability Statement:** In this section, please provide details regarding where data supporting reported results can be found, including links to publicly archived datasets analyzed or generated during the study. Please refer to suggested Data Availability Statements in section “MDPI Research Data Policies”. You might choose to exclude this statement if the study did not report any data.
- **Acknowledgments:** In this section you can acknowledge any support given which is not covered by the author contribution or funding sections. This may include administrative and technical support, or donations in kind (e.g., materials used for experiments).
- **Conflicts of Interest:** Authors must identify and declare any personal circumstances or interest that may be perceived as influencing the representation or interpretation of reported research results. If there is no conflict of interest, please state "The authors declare no conflict of interest." Any role of the funding sponsors in the choice of research project; design of the study; in the collection, analyses or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results must be declared in this section. *Biomedicines* does not publish studies funded partially or fully by the tobacco industry. Any projects funded by industry must pay special attention to the full declaration of funder involvement. If there is no role, please state “The sponsors had no role in the design, execution, interpretation, or writing of the study”. For more details please see Conflict of Interest.
- **References:** References must be numbered in order of appearance in the text (including table captions and figure legends) and listed individually at the end of the manuscript. We recommend preparing the references with a bibliography software package, such as EndNote, ReferenceManager or Zotero to avoid typing mistakes and

duplicated references. We encourage citations to data, computer code and other citable research material. If available online, you may use reference style 9. below.

- Citations and References in Supplementary files are permitted provided that they also appear in the main text and in the reference list.

In the text, reference numbers should be placed in square brackets [], and placed before the punctuation; for example [1], [1–3] or [1,3]. For embedded citations in the text with pagination, use both parentheses and brackets to indicate the reference number and page numbers; for example [5] (p. 10). or [6] (pp. 101–105).

The reference list should include the full title, as recommended by the ACS style guide. Style files for Endnote and Zotero are available.

References should be described as follows, depending on the type of work:

Journal Articles:

1. Author 1, A.B.; Author 2, C.D. Title of the article. *Abbreviated Journal Name* Year, *Volume*, page range.

Books and Book Chapters:

2. Author 1, A.; Author 2, B. *Book Title*, 3rd ed.; Publisher: Publisher Location, Country, Year; pp. 154–196.

3. Author 1, A.; Author 2, B. Title of the chapter. In *Book Title*, 2nd ed.; Editor 1, A., Editor 2, B., Eds.; Publisher: Publisher Location, Country, Year; Volume 3, pp. 154–196.

Unpublished materials intended for publication:

4. Author 1, A.B.; Author 2, C. Title of Unpublished Work (optional). Correspondence Affiliation, City, State, Country. year, *status (manuscript in preparation; to be submitted)*.

5. Author 1, A.B.; Author 2, C. Title of Unpublished Work. *Abbreviated Journal Name* year, *phrase indicating stage of publication (submitted; accepted; in press)*.

Unpublished materials not intended for publication:

6. Author 1, A.B. (Affiliation, City, State, Country); Author 2, C. (Affiliation, City, State, Country). Phase describing the material, year. (phase: Personal communication; Private communication; Unpublished work; etc.)

Conference Proceedings:

7. Author 1, A.B.; Author 2, C.D.; Author 3, E.F. Title of Presentation. In *Title of the Collected Work* (if available), Proceedings of the Name of the Conference, Location of Conference, Country, Date of Conference; Editor 1, Editor 2, Eds. (if available); Publisher: City, Country, Year (if available); Abstract Number (optional), Pagination (optional).

Thesis:

8. Author 1, A.B. Title of Thesis. Level of Thesis, Degree-Granting University, Location of University, Date of Completion.

Websites:

9. Title of Site. Available online: URL (accessed on Day Month Year). Unlike published works, websites may change over time or disappear, so we encourage you create an archive of the cited website using a service such as WebCite. Archived websites should be cited using the link provided as follows:

10. Title of Site. URL (archived on Day Month Year).

See the Reference List and Citations Guide for more detailed information.

Preparing Figures, Schemes and Tables

- File for Figures and Schemes must be provided during submission in a single zip archive and at a sufficiently high resolution (minimum 1000 pixels width/height, or a resolution of 300 dpi or higher). Common formats are accepted, however, TIFF, JPEG, EPS and PDF are preferred.
- *Biomedicines* can publish multimedia files in articles or as supplementary materials. Please contact the editorial office for further information.
- All Figures, Schemes and Tables should be inserted into the main text close to their first citation and must be numbered following their number of appearance (Figure 1, Scheme I, Figure 2, Scheme II, Table 1, *etc.*).
- All Figures, Schemes and Tables should have a short explanatory title and caption.

- All table columns should have an explanatory heading. To facilitate the copy-editing of larger tables, smaller fonts may be used, but no less than 8 pt. in size. Authors should use the Table option of Microsoft Word to create tables.
- Authors are encouraged to prepare figures and schemes in color (RGB at 8-bit per channel). There is no additional cost for publishing full color graphics.
- Images of cells and western blots should be large enough to see the relevant features. In addition, uncropped, untouched, full original images of western blots should be uploaded with the other figure files.
- For all biological images, scale information is needed. For the same image at 2 different scales, the authors should indicate the position of the high-magnification inset in the low-magnification image.

Original Images for Blots and Gels Requirements

For the main text, please ensure that:

- All experimental samples and controls used for one comparative analysis are run on the same blot/gel.
- Image processing methods, such as adjusting the brightness or contrast, do not alter or distort the information in the figure and are applied to every pixel. High-contrast blots/gels are discouraged.
- Cropped blots/gels present in the main text retain all important information and bands.
- You have checked figures for duplications and ensured the figure legends are clear and accurate. Please include all relevant information in the figure legends and clearly indicate any re-arrangement of lanes.

In order to ensure the integrity and scientific validity of blots (including, but not limited to, Western blots) and the reporting of gel data, original, uncropped and unadjusted images should be uploaded as Supporting Information files at the time of initial submission.

A single PDF file or a zip folder including all the original images reported in the main figure and supplemental figures should be prepared. Authors should annotate each

original image, corresponding to the figure in the main article or supplementary materials, and label each lane or loading order. All experimental samples and controls used for one comparative analysis should be run on the same blot/gel image. For quantitative analyses, please provide the blots/gels for each independent biological replicate used in the analysis.

Supplementary Materials, Data Deposit and Software Source Code

MDPI Research Data Policies

MDPI is committed to supporting open scientific exchange and enabling our authors to achieve best practices in sharing and archiving research data. We encourage all authors of articles published in MDPI journals to share their research data. Individual journal guidelines can be found at the journal 'Instructions for Authors' page. Data sharing policies concern the minimal dataset that supports the central findings of a published study. Generated data should be publicly available and cited in accordance with journal guidelines.

MDPI data policies are informed by TOP Guidelines and FAIR Principles.

Where ethical, legal or privacy issues are present, data should not be shared. The authors should make any limitations clear in the Data Availability Statement upon submission. Authors should ensure that data shared are in accordance with consent provided by participants on the use of confidential data.

Data Availability Statements provide details regarding where data supporting reported results can be found, including links to publicly archived datasets analyzed or generated during the study.

Below are suggested Data Availability Statements:

- Data available in a publicly accessible repository
The data presented in this study are openly available in [repository name e.g., FigShare] at [doi], reference number [reference number].
- Data available in a publicly accessible repository that does not issue DOIs
Publicly available datasets were analyzed in this study. This data can be found here: [link/accession number]

- Data available on request due to restrictions eg privacy or ethical
The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to [insert reason here]
- 3rd Party Data
Restrictions apply to the availability of these data. Data was obtained from [third party] and are available [from the authors/at URL] with the permission of [third party].
- Data sharing not applicable
No new data were created or analyzed in this study. Data sharing is not applicable to this article.
- Data is contained within the article or supplementary material
The data presented in this study are available in [insert article or supplementary material here]

Data citation:

- [dataset] Authors. Year. Dataset title; Data repository or archive; Version (if any); Persistent identifier (e.g., DOI).

Computer Code and Software

For work where novel computer code was developed, authors should release the code either by depositing in a recognized, public repository such as GitHub or uploading as supplementary information to the publication. The name, version, corporation and location information for all software used should be clearly indicated. Please include all the parameters used to run software/programs analyses.

Supplementary Material

Additional data and files can be uploaded as "Supplementary Files" during the manuscript submission process. The supplementary files will also be available to the referees as part of the peer-review process. Any file format is acceptable; however, we recommend that common, non-proprietary formats are used where possible. For more information on supplementary materials, please refer to https://www.mdpi.com/authors/layout#_bookmark83.

References in Supplementary Files

Citations and References in Supplementary files are permitted provided that they also appear in the reference list of the main text.

Unpublished Data

Restrictions on data availability should be noted during submission and in the manuscript. "Data not shown" should be avoided: authors are encouraged to publish all observations related to the submitted manuscript as Supplementary Material. "Unpublished data" intended for publication in a manuscript that is either planned, "in preparation" or "submitted" but not yet accepted, should be cited in the text and a reference should be added in the References section. "Personal Communication" should also be cited in the text and reference added in the References section. (see also the MDPI reference list and citations style guide).

Remote Hosting and Large Data Sets

Data may be deposited with specialized service providers or institutional/subject repositories, preferably those that use the DataCite mechanism. Large data sets and files greater than 60 MB must be deposited in this way. For a list of other repositories specialized in scientific and experimental data, please consult databib.org or re3data.org. The data repository name, link to the data set (URL) and accession number, doi or handle number of the data set must be provided in the paper. The journal Data also accepts submissions of data set papers.

Deposition of Sequences and Expression Data

New sequence information must be deposited to the appropriate database prior to submission of the manuscript. Accession numbers provided by the database should be included in the submitted manuscript. Manuscripts will not be published until the accession number is provided.

- *New nucleic acid sequences* must be deposited into an acceptable repository such as GenBank, EMBL, or DDBJ. Sequences should be submitted to only one database.

- *New high throughput sequencing (HTS) datasets* (RNA-seq, ChIP-Seq, degradome analysis, ...) must be deposited either in the GEO database or in the NCBI's Sequence Read Archive (SRA).
- *New microarray data* must be deposited either in the GEO or the ArrayExpress databases. The "Minimal Information About a Microarray Experiment" (MIAME) guidelines published by the Microarray Gene Expression Data Society must be followed.
- *New protein sequences* obtained by protein sequencing must be submitted to UniProt (submission tool SPIN). Annotated protein structure and its reference sequence must be submitted to RCSB of Protein Data Bank.

All sequence names and the accession numbers provided by the databases must be provided in the Materials and Methods section of the article.

Deposition of Proteomics Data

Methods used to generate the proteomics data should be described in detail and we encourage authors to adhere to the "Minimum Information About a Proteomics Experiment". All generated mass spectrometry raw data must be deposited in the appropriate public database such as ProteomeXchange, PRIDE or jPOST. At the time of submission, please include all relevant information in the materials and methods section, such as repository where the data was submitted and link, data set identifier, username and password needed to access the data.

Research and Publication Ethics

Research Ethics

Research Involving Human Subjects

When reporting on research that involves human subjects, human material, human tissues, or human data, authors must declare that the investigations were carried out following the rules of the Declaration of Helsinki of 1975 (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>), revised in 2013. According to point 23 of this declaration, an approval from the local institutional review board (IRB) or other appropriate ethics committee must be obtained before undertaking the research to

confirm the study meets national and international guidelines. As a minimum, a statement including the project identification code, date of approval, and name of the ethics committee or institutional review board must be stated in Section 'Institutional Review Board Statement' of the article.

Example of an ethical statement: "All subjects gave their informed consent for inclusion before they participated in the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocol was approved by the Ethics Committee of XXX (Project identification code)."

For non-interventional studies (e.g. surveys, questionnaires, social media research), all participants must be fully informed if the anonymity is assured, why the research is being conducted, how their data will be used and if there are any risks associated. As with all research involving humans, ethical approval from an appropriate ethics committee must be obtained prior to conducting the study. If ethical approval is not required, authors must either provide an exemption from the ethics committee or are encouraged to cite the local or national legislation that indicates ethics approval is not required for this type of study. Where a study has been granted exemption, the name of the ethics committee which provided this should be stated in Section 'Institutional Review Board Statement' with a full explanation regarding why ethical approval was not required.

A written informed consent for publication must be obtained from participating patients. Data relating to individual participants must be described in detail, but private information identifying participants need not be included unless the identifiable materials are of relevance to the research (for example, photographs of participants' faces that show a particular symptom). Patients' initials or other personal identifiers must not appear in any images. For manuscripts that include any case details, personal information, and/or images of patients, authors must obtain signed informed consent for publication from patients (or their relatives/guardians) before submitting to an MDPI journal. Patient details must be anonymized as far as possible, e.g., do not mention specific age, ethnicity, or occupation where they are not relevant to the conclusions. A template permission form is available to download. A blank version of the form used to obtain permission (without the patient names or

signature) must be uploaded with your submission. Editors reserve the right to reject any submission that does not meet these requirements.

You may refer to our sample form and provide an appropriate form after consulting with your affiliated institution. For the purposes of publishing in MDPI journals, a consent, permission, or release form should include unlimited permission for publication in all formats (including print, electronic, and online), in sublicensed and reprinted versions (including translations and derived works), and in other works and products under open access license. To respect patients' and any other individual's privacy, please do not send signed forms. The journal reserves the right to ask authors to provide signed forms if necessary.

If the study reports research involving vulnerable groups, an additional check may be performed. The submitted manuscript will be scrutinized by the editorial office and upon request, documentary evidence (blank consent forms and any related discussion documents from the ethics board) must be supplied. Additionally, when studies describe groups by race, ethnicity, gender, disability, disease, etc., explanation regarding why such categorization was needed must be clearly stated in the article.

Ethical Guidelines for the Use of Animals in Research

The editors will require that the benefits potentially derived from any research causing harm to animals are significant in relation to any cost endured by animals, and that procedures followed are unlikely to cause offense to the majority of readers. Authors should particularly ensure that their research complies with the commonly-accepted '3Rs [1]':

- Replacement of animals by alternatives wherever possible,
- Reduction in number of animals used, and
- Refinement of experimental conditions and procedures to minimize the harm to animals.

Authors must include details on housing, husbandry and pain management in their manuscript.

For further guidance authors should refer to the Code of Practice for the Housing and Care of Animals Used in Scientific Procedures [2], American Association for Laboratory Animal Science [3] or European Animal Research Association [4].

If national legislation requires it, studies involving vertebrates or higher invertebrates must only be carried out after obtaining approval from the appropriate ethics committee. As a minimum, the project identification code, date of approval and name of the ethics committee or institutional review board should be stated in Section 'Institutional Review Board Statement'. Research procedures must be carried out in accordance with national and institutional regulations. Statements on animal welfare should confirm that the study complied with all relevant legislation. Clinical studies involving animals and interventions outside of routine care require ethics committee oversight as per the American Veterinary Medical Association. If the study involved client-owned animals, informed client consent must be obtained and certified in the manuscript report of the research. Owners must be fully informed if there are any risks associated with the procedures and that the research will be published. If available, a high standard of veterinary care must be provided. Authors are responsible for correctness of the statements provided in the manuscript.

If ethical approval is not required by national laws, authors must provide an exemption from the ethics committee, if one is available. Where a study has been granted exemption, the name of the ethics committee that provided this should be stated in Section 'Institutional Review Board Statement' with a full explanation on why the ethical approval was not required.

If no animal ethics committee is available to review applications, authors should be aware that the ethics of their research will be evaluated by reviewers and editors. Authors should provide a statement justifying the work from an ethical perspective, using the same utilitarian framework that is used by ethics committees. Authors may be asked to provide this even if they have received ethical approval.

MDPI endorses the ARRIVE guidelines (arriveguidelines.org/) for reporting experiments using live animals. Authors and reviewers must use the ARRIVE guidelines as a checklist, which can be found at <https://arriveguidelines.org/sites/arrive/files/documents/ARRIVE%20Compliance%20Questionnaire.pdf>. Editors reserve the right to ask for the checklist and to reject

submissions that do not adhere to these guidelines, to reject submissions based on ethical or animal welfare concerns or if the procedure described does not appear to be justified by the value of the work presented.

1. NSW Department of Primary Industries and Animal Research Review Panel. Three Rs. Available online: <https://www.animaethics.org.au/three-rs>
2. Home Office. Animals (Scientific Procedures) Act 1986. Code of Practice for the Housing and Care of Animals Bred, Supplied or Used for Scientific Purposes. Available online: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/388535/CoPanimalsWeb.pdf
3. American Association for Laboratory Animal Science. The Scientific Basis for Regulation of Animal Care and use. Available online: <https://www.aalas.org/about-aalas/position-papers/scientific-basis-for-regulation-of-animal-care-and-use>
4. European Animal Research Association. EU regulations on animal research. Available online: <https://www.eara.eu/animal-research-law>

Research Involving Cell Lines

Methods sections for submissions reporting on research with cell lines should state the origin of any cell lines. For established cell lines the provenance should be stated and references must also be given to either a published paper or to a commercial source. If previously unpublished *de novo* cell lines were used, including those gifted from another laboratory, details of institutional review board or ethics committee approval must be given, and confirmation of written informed consent must be provided if the line is of human origin.

An example of Ethical Statements:

The HCT116 cell line was obtained from XXXX. The MLH1⁺ cell line was provided by XXXXX, Ltd. The DLD-1 cell line was obtained from Dr. XXXX. The DR-GFP and SA-GFP reporter plasmids were obtained from Dr. XXX and the Rad51K133A expression vector was obtained from Dr. XXXX.

Research Involving Plants

Experimental research on plants (either cultivated or wild) including collection of plant material, must comply with institutional, national, or international guidelines. We recommend that authors comply with the Convention on Biological Diversity and the Convention on the Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora.

For each submitted manuscript supporting genetic information and origin must be provided. For research manuscripts involving rare and non-model plants (other than, e.g., *Arabidopsis thaliana*, *Nicotiana benthamiana*, *Oryza sativa*, or many other typical model plants), voucher specimens must be deposited in an accessible herbarium or museum. Vouchers may be requested for review by future investigators to verify the identity of the material used in the study (especially if taxonomic rearrangements occur in the future). They should include details of the populations sampled on the site of collection (GPS coordinates), date of collection, and document the part(s) used in the study where appropriate. For rare, threatened or endangered species this can be waived but it is necessary for the author to describe this in the cover letter.

Editors reserve the rights to reject any submission that does not meet these requirements.

An example of Ethical Statements:

Torenia fournieri plants were used in this study. White-flowered Crown White (CrW) and violet-flowered Crown Violet (CrV) cultivars selected from 'Crown Mix' (XXX Company, City, Country) were kindly provided by Dr. XXX (XXX Institute, City, Country).

Arabidopsis mutant lines (SALKxxxx, SAILxxxx,...) were kindly provided by Dr. XXX, institute, city, country).

Clinical Trials Registration

Registration

MDPI follows the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) guidelines which require and recommend registration of clinical trials in a

public trials registry at or before the time of first patient enrollment as a condition of consideration for publication.

Purely observational studies do not require registration. A clinical trial not only refers to studies that take place in a hospital or involve pharmaceuticals, but also refer to all studies which involve participant randomization and group classification in the context of the intervention under assessment.

Authors are strongly encouraged to pre-register clinical trials with an international clinical trials register and cite a reference to the registration in the Methods section. Suitable databases include clinicaltrials.gov, the EU Clinical Trials Register and those listed by the World Health Organisation International Clinical Trials Registry Platform.

Approval to conduct a study from an independent local, regional, or national review body is not equivalent to prospective clinical trial registration. MDPI reserves the right to decline any paper without trial registration for further peer-review. However, if the study protocol has been published before the enrolment, the registration can be waived with correct citation of the published protocol.

CONSORT Statement

MDPI requires a completed CONSORT 2010 checklist and flow diagram as a condition of submission when reporting the results of a randomized trial. Templates for these can be found here or on the CONSORT website (<http://www.consort-statement.org>) which also describes several CONSORT checklist extensions for different designs and types of data beyond two group parallel trials. At minimum, your article should report the content addressed by each item of the checklist.

Sex and Gender in Research

We encourage our authors to follow the 'Sex and Gender Equity in Research – SAGER – guidelines' and to include sex and gender considerations where relevant. Authors should use the terms sex (biological attribute) and gender (shaped by social and cultural circumstances) carefully in order to avoid confusing both terms. Article titles and/or abstracts should indicate clearly what sex(es) the study applies to. Authors should also describe in the background, whether sex and/or gender

differences may be expected; report how sex and/or gender were accounted for in the design of the study; provide disaggregated data by sex and/or gender, where appropriate; and discuss respective results. If a sex and/or gender analysis was not conducted, the rationale should be given in the Discussion. We suggest that our authors consult the full guidelines before submission.

Borders and Territories

Potential disputes over borders and territories may have particular relevance for authors in describing their research or in an author or editor correspondence address, and should be respected. Content decisions are an editorial matter and where there is a potential or perceived dispute or complaint, the editorial team will attempt to find a resolution that satisfies parties involved.

MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Publication Ethics Statement

Biomedicines is a member of the Committee on Publication Ethics (COPE). We fully adhere to its Code of Conduct and to its Best Practice Guidelines.

The editors of this journal enforce a rigorous peer-review process together with strict ethical policies and standards to ensure to add high quality scientific works to the field of scholarly publication. Unfortunately, cases of plagiarism, data falsification, image manipulation, inappropriate authorship credit, and the like, do arise. The editors of *Biomedicines* take such publishing ethics issues very seriously and are trained to proceed in such cases with a zero tolerance policy.

Authors wishing to publish their papers in *Biomedicines* must abide to the following:

- Any facts that might be perceived as a possible conflict of interest of the author(s) must be disclosed in the paper prior to submission.
- Authors should accurately present their research findings and include an objective discussion of the significance of their findings.

- Data and methods used in the research need to be presented in sufficient detail in the paper, so that other researchers can replicate the work.
- Raw data should preferably be publicly deposited by the authors before submission of their manuscript. Authors need to at least have the raw data readily available for presentation to the referees and the editors of the journal, if requested. Authors need to ensure appropriate measures are taken so that raw data is retained in full for a reasonable time after publication.
- Simultaneous submission of manuscripts to more than one journal is not tolerated.
- The journal accepts exact translations of previously published work. All submissions of translations must conform with our policies on translations.
- If errors and inaccuracies are found by the authors after publication of their paper, they need to be promptly communicated to the editors of this journal so that appropriate actions can be taken. Please refer to our policy regarding Updating Published Papers.
- Your manuscript should not contain any information that has already been published. If you include already published figures or images, please obtain the necessary permission from the copyright holder to publish under the CC-BY license. For further information, see the Rights and Permissions page.
- Plagiarism, data fabrication and image manipulation are not tolerated.
 - Plagiarism is not acceptable in *Biomedicines* submissions.

Plagiarism includes copying text, ideas, images, or data from another source, even from your own publications, without giving any credit to the original source.

Reuse of text that is copied from another source must be between quotes and the original source must be cited. If a study's design or the manuscript's structure or language has been inspired by previous works, these works must be explicitly cited.

All MDPI submissions are checked for plagiarism using the industry standard software iThenticate. If plagiarism is detected during the peer

review process, the manuscript may be rejected. If plagiarism is detected after publication, an investigation will take place and action taken in accordance with our policies.

- Image files must not be manipulated or adjusted in any way that could lead to misinterpretation of the information provided by the original image.

Irregular manipulation includes: 1) introduction, enhancement, moving, or removing features from the original image; 2) grouping of images that should obviously be presented separately (e.g., from different parts of the same gel, or from different gels); or 3) modifying the contrast, brightness or color balance to obscure, eliminate or enhance some information.

If irregular image manipulation is identified and confirmed during the peer review process, we may reject the manuscript. If irregular image manipulation is identified and confirmed after publication, we may correct or retract the paper.

Our in-house editors will investigate any allegations of publication misconduct and may contact the authors' institutions or funders if necessary. If evidence of misconduct is found, appropriate action will be taken to correct or retract the publication. Authors are expected to comply with the best ethical publication practices when publishing with MDPI.

Citation Policy

Authors should ensure that where material is taken from other sources (including their own published writing) the source is clearly cited and that where appropriate permission is obtained.

Authors should not engage in excessive self-citation of their own work.

Authors should not copy references from other publications if they have not read the cited work.

Authors should not preferentially cite their own or their friends', peers', or institution's publications.

Authors should not cite advertisements or advertorial material.

In accordance with COPE guidelines, we expect that "original wording taken directly from publications by other researchers should appear in quotation marks with the appropriate citations." This condition also applies to an author's own work. COPE have produced a discussion document on citation manipulation with recommendations for best practice.

Reviewer Suggestions

During the submission process, please suggest three potential reviewers with the appropriate expertise to review the manuscript. The editors will not necessarily approach these referees. Please provide detailed contact information (address, homepage, phone, e-mail address). The proposed referees should neither be current collaborators of the co-authors nor have published with any of the co-authors of the manuscript within the last three years. Proposed reviewers should be from different institutions to the authors. You may identify appropriate Editorial Board members of the journal as potential reviewers. You may suggest reviewers from among the authors that you frequently cite in your paper.

English Corrections

To facilitate proper peer-reviewing of your manuscript, it is essential that it is submitted in grammatically correct English. Advice on some specific language points can be found here.

MDPI provides minor English editing by native English speakers for all accepted papers, included in the APC. The APC does not cover extensive English editing. Your paper could be returned to you at the English editing stage of the publication process if extensive editing is required. You may choose to use a paid language-editing service, such as MDPI's Author Services, before submitting your paper for publication. If you use an alternative service that provides a confirmation certificate, please send a copy to the Editorial Office. Authors from economically developing

countries or nations should consider registration with AuthorAid, a global research community that provides networking, mentoring, resources and training for researchers.

Preprints and Conference Papers

Biomedicines accepts submissions that have previously been made available as preprints provided that they have not undergone peer review. A preprint is a draft version of a paper made available online before submission to a journal.

MDPI operates *Preprints*, a preprint server to which submitted papers can be uploaded directly after completing journal submission. Note that *Preprints* operates independently of the journal and posting a preprint does not affect the peer review process. Check the *Preprints* instructions for authors for further information.

Expanded and high-quality conference papers can be considered as articles if they fulfill the following requirements: (1) the paper should be expanded to the size of a research article; (2) the conference paper should be cited and noted on the first page of the paper; (3) if the authors do not hold the copyright of the published conference paper, authors should seek the appropriate permission from the copyright holder; (4) authors are asked to disclose that it is conference paper in their cover letter and include a statement on what has been changed compared to the original conference paper. *Biomedicines* does not publish pilot studies or studies with inadequate statistical power.

Unpublished conference papers that do not meet the above conditions are recommended to be submitted to the Proceedings Series journals.

Authorship

MDPI follows the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) guidelines which state that, in order to qualify for authorship of a manuscript, the following criteria should be observed:

- Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
- Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND

- Final approval of the version to be published; AND
- Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Those who contributed to the work but do not qualify for authorship should be listed in the acknowledgments. More detailed guidance on authorship is given by the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE).

Any change to the author list should be approved by all authors including any who have been removed from the list. The corresponding author should act as a point of contact between the editor and the other authors and should keep co-authors informed and involve them in major decisions about the publication. We reserve the right to request confirmation that all authors meet the authorship conditions.

For more details about authorship please check MDPI ethics website.

Reviewers Recommendation

Authors can recommend potential reviewers. Journal editors will check to make sure there are no conflicts of interest before contacting those reviewers, and will not consider those with competing interests. Reviewers are asked to declare any conflicts of interest. Authors can also enter the names of potential peer reviewers they wish to exclude from consideration in the peer review of their manuscript, during the initial submission progress. The editorial team will respect these requests so long as this does not interfere with the objective and thorough assessment of the submission.

Editorial Independence

Lack of Interference with Editorial Decisions

Editorial independence is of utmost importance and MDPI does not interfere with editorial decisions. All articles published by MDPI are peer reviewed and assessed

by our independent editorial boards, and MDPI staff are not involved in decisions to accept manuscripts. When making an editorial decision, we expect the academic editor to make their decision based only upon:

- The suitability of selected reviewers;
- Adequacy of reviewer comments and author response;
- Overall scientific quality of the paper.

In all of our journals, in every aspect of operation, MDPI policies are informed by the mission to make science and research findings open and accessible as widely and rapidly as possible.

Editors and Editorial Staff as Authors

Editorial staff or editors shall not be involved in processing their own academic work. Submissions authored by editorial staff/editors will be assigned to at least two independent outside reviewers. Decisions will be made by other Editorial Board Members who do not have a conflict of interest with the author. Journal staff are not involved in the processing of their own work submitted to any MDPI journals.

Conflicts of Interest

According to The International Committee of Medical Journal Editors, “Authors should avoid entering into agreements with study sponsors, both for-profit and non-profit, that interfere with authors’ access to all of the study’s data or that interfere with their ability to analyze and interpret the data and to prepare and publish manuscripts independently when and where they choose.”

All authors must disclose all relationships or interests that could inappropriately influence or bias their work. Examples of potential conflicts of interest include but are not limited to financial interests (such as membership, employment, consultancies, stocks/shares ownership, honoraria, grants or other funding, paid expert testimonies and patent-licensing arrangements) and non-financial interests (such as personal or professional relationships, affiliations, personal beliefs).

Authors can disclose potential conflicts of interest via the online submission system during the submission process. Declarations regarding conflicts of interest can also

be collected via the MDPI disclosure form. The corresponding author must include a summary statement in the manuscript in a separate section “Conflicts of Interest” placed just before the reference list. The statement should reflect all the collected potential conflicts of interest disclosures in the form.

See below for examples of disclosures:

Conflicts of Interest: Author A has received research grants from Company A. Author B has received a speaker honorarium from Company X and owns stocks in Company Y. Author C has been involved as a consultant and expert witness in Company Z. Author D is the inventor of patent X.

If no conflicts exist, the authors should state:

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Editorial Procedures and Peer-Review

Initial Checks

All submitted manuscripts received by the Editorial Office will be checked by a professional in-house *Managing Editor* to determine whether they are properly prepared and whether they follow the ethical policies of the journal, including those for human and animal experimentation. Manuscripts that do not fit the journal's ethics policy or do not meet the standards of the journal will be rejected before peer-review. Manuscripts that are not properly prepared will be returned to the authors for revision and resubmission. After these checks, the *Managing Editor* will consult the journals' *Editor-in-Chief* or *Associate Editors* to determine whether the manuscript fits the scope of the journal and whether it is scientifically sound. No judgment on the potential impact of the work will be made at this stage. Reject decisions at this stage will be verified by the *Editor-in-Chief*.

Peer-Review

Once a manuscript passes the initial checks, it will be assigned to at least two independent experts for peer-review. A single-blind review is applied, where authors' identities are known to reviewers. Peer review comments are confidential and will only be disclosed with the express agreement of the reviewer.

returned to the reviewer for further comments. If the required revision time is estimated to be longer than 2 months, we will recommend that authors withdraw their manuscript before resubmitting so as to avoid unnecessary time pressure and to ensure that all manuscripts are sufficiently revised.

- *Reject and Encourage Resubmission:*
If additional experiments are needed to support the conclusions, the manuscript will be rejected and the authors will be encouraged to re-submit the paper once further experiments have been conducted.
- *Reject:*
The article has serious flaws, and/or makes no original significant contribution. No offer of resubmission to the journal is provided.

All reviewer comments should be responded to in a point-by-point fashion. Where the authors disagree with a reviewer, they must provide a clear response.

Author Appeals

Authors may appeal a rejection by sending an e-mail to the Editorial Office of the journal. The appeal must provide a detailed justification, including point-by-point responses to the reviewers' and/or Editor's comments using an appeal form. Appeals can only be submitted following a "reject and decline resubmission" decision and should be submitted within three months from the decision date. Failure to meet these criteria will result in the appeal not being considered further. The *Managing Editor* will forward the manuscript and related information (including the identities of the referees) to a designated *Editorial Board Member*. The Academic Editor being consulted will be asked to provide an advisory recommendation on the manuscript and may recommend acceptance, further peer-review, or uphold the original rejection decision. This decision will then be validated by the *Editor-in-Chief*. A reject decision at this stage is final and cannot be reversed.

Production and Publication

Once accepted, the manuscript will undergo professional copy-editing, English editing, proofreading by the authors, final corrections, pagination, and, publication on the www.mdpi.com website.

Promoting Equity, Diversity and Inclusiveness within MDPI Journals

Our Managing Editors encourage the Editors-in-Chief and Associate Editors to appoint diverse expert Editorial Boards. This is also reflective in our multi-national and inclusive workplace. We are proud to create equal opportunities without regard to gender, ethnicity, sexual orientation, age, religion, or socio-economic status. There is no place for discrimination in our workplace and editors of MDPI journals are to uphold these principles in high regard.

Resource Identification Initiative

To improve the reproducibility of scientific research, the Resource Identification Initiative aims to provide unique persistent identifiers for key biological resources, including antibodies, cell lines, model organisms and tools.

We encourage authors to include unique identifiers - RRIDs- provided by the Resource Identification Portal in the dedicated section of the manuscript.

To help authors quickly find the correct identifiers for their materials, there is a single website where all resource types can be found and a 'cite this' button next to each resource, that contains a proper citation text that should be included in the methods section of the manuscript.

Anexo 8 – Tabela S1 – Qualidade dos artigos selecionados para a revisão sistemática de acordo com a diretriz “*Genetic Risk Prediction Studies* (GRIPS)”.



Review

DRD2/ANKK1 TaqIA Genetic Variant and Major Depressive Disorder: A Systematic Review

Isabella Possatti ¹, Bruna Rodrigues Gontijo ¹, Caroline Ferreira Fratelli ¹, Larissa Sousa Silva Bonasser ², Calliandra Maria de Souza Silva ¹ e Izabel Cristina Rodrigues da Silva ^{1,*}

¹ Graduate Program in Health Sciences and Technologies, Faculty of Ceilandia, University of Brasilia, Federal District, Brasilia, 72220-275, Brazil; isabellapossatti@gmail.com, brunargontijo.unb@gmail.com, carolfratelli@gmail.com, cdssilva@gmail.com, belbiomedica@gmail.com

² Graduate Program in Health Sciences, University of Brasilia, Federal District, Brasilia, 70910-900, Brazil; laribonasser@gmail.com

* Correspondence: Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva. Campus Universitário, s/n, Centro Metropolitan, Brasilia-DF, 72220-275. (61)3107-8400
belbiomedica@gmail.com

Supplementary Material

Table S1. The systematic review selected articles' quality assessment according to the Genetic Risk Prediction Studies (GRIPS) guideline.

| Section/Topic | | Rafikova et al. 2020 | He et al. 2013 | Savitz et al. 2013 | Vaske et al. 2008 | Köks et al. 2005 |
|--|--|-------------------------|-------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|
| Methods | | | | | | |
| Study desing and Setting | 4) Present key elements of study design early in the paper and Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection. | | x | x | x | x |
| Participants | 5) Describe eligibility criteria for participants, and sources and methods of selection of participants. | x | x | x | x | x |
| Variables: Definition | 6) Clearly define all participant characteristics, risk factors and outcomes. Clearly define genetic variants using a widely-used nomenclature system. | x | x | x | | x |
| Variables: Assessment | 7) (a) Describe sources of data and details of methods of assessment (measurement) for each variable. | x | | x | x | x |
| | (b) Give a detailed description of genotyping and other laboratory methods. | x | x | x | x | x |
| Variables: Coding | 8) (a) Describe how genetic variants were handled in the analyses. | x | x | | x | x |
| | (b) Explain how other quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen, and why. | | | x | x | x |
| Analysis: Risk model construction | 9) Specify the procedure and data used for the derivation of the risk model. Specify which candidate variables were initially examined or considered for inclusion in models. Include details of any variable selection procedures and other modelbuilding issues. Specify the horizon of risk prediction (e.g., 5-year risk). | x | x | x | x | x |

| | | | | | |
|--------------------------------------|--|---|---|---|---|
| Analysis: Validation | 10) Specify the procedure and data used for the validation of the risk model. | x | x | x | x |
| Analysis: Missing data | 11) Specify how missing data were handled. | | | | |
| Analysis: Statistical methods | 12) Specify all measures used for the evaluation of the risk model including, but not limited to, measures of model fit and predictive ability. | x | x | x | x |
| Analysis: Other | 13) Describe all subgroups, interactions, and exploratory analyses that were examined. | x | x | x | x |
| Results | | | | | |
| Participants | 14) Report the numbers of individuals at each stage of the study. Give reasons for nonparticipation at each stage. Report the number of participants not genotyped, and reasons why they were not genotyped. | | | x | x |
| Descriptives: Population | 15) Report demographic and clinical characteristics of the study population, including risk factors used in the risk modeling. | x | x | x | x |
| Variables: Definition | 16) Report unadjusted associations between the variables in the risk model(s) and the outcome. Report adjusted estimates and their precision from the full risk model(s) for each variable. | x | x | x | x |
| Descriptives: Model estimates | 17) Descriptives: Model estimates | x | x | x | x |

| | | | | | | |
|-------------------------|--|---|---|---|---|---|
| Assessment | 18) Report measures of model fit and predictive ability, and any other performance measures, if pertinent. | | x | x | x | |
| Validation | 19) Report any validation of the risk model(s) | x | x | x | x | x |
| Other analyses | 20) Present results of any subgroup, interaction, or exploratory analyses, whenever pertinent | x | | x | x | x |
| Discussion | | | | | | |
| Limitations | 21) Discuss limitations and assumptions of the study, particularly those concerning study design, selection of participants, and measurements and analyses, and discuss their impact on the results of the study | | x | | | x |
| Interpretation | 22) Give an overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence | x | x | x | x | x |
| Generalizability | 23) Discuss the generalizability and, if pertinent, the health care relevance of the study results | x | x | x | x | |

x = Present.