



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE

BRUNA RODRIGUES GONTIJO

**VARIANTES GENÉTICAS (VNTR) *3'UTR SLC6A3* E *NOS3 INTRON 4* NO
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

BRASÍLIA, 2023



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE

BRUNA RODRIGUES GONTIJO

**VARIANTES GENÉTICAS (VNTR) *3'UTR SLC6A3* E *NOS3 INTRON 4* NO
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Mecanismos Básicos e Processos Biológicos em Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

BRASÍLIA, 2023

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

BRUNA RODRIGUES GONTIJO

**VARIANTES GENÉTICAS (VNTR) 3'UTR SLC6A3 E NOS3 INTRON 4 NO
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
(IFB)

Prof. Dr. Marciano Régis Rubini
Membro Efetivo
(Embrapa Agroenergia)

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

“A geração mais tecnologicamente equipada da história humana é aquela mais assombrada por sentimentos de insegurança e desamparo.”

Zygmunt Bauman

*Dedico a minha família onde são fontes inesgotáveis
de amor e apoio.*

AGRADECIMENTOS

Durante toda a minha jornada acadêmica foi essencial o apoio, a contribuição, alicerce de diversas pessoas e instituições. Desta forma, gostaria de mencionar todo o meu agradecimento e admiração para aqueles que cooperaram para o desenvolvimento deste trabalho.

Primeiramente, agradeço a Deus, Criador de todas as coisas, por iluminar todos os caminhos e colocar diversas oportunidades em minha vida. Por segurar minha mão em todos os momentos que sentia dificuldades e por estar presente em todos os momentos de felicidade.

Agradeço meus pais, Marisolda Rodrigues Gontijo e Evaldo Gontijo da Silva, e ao meu irmão Yago Rodrigues Gontijo pelo apoio incondicional. Vocês mostram todo dia o quanto a vida é bela, repleta de magia e de possibilidade. Agradeço pela dedicação constante para o desenvolvimento da minha educação e por todos os ensinamentos que possibilitaram que chegasse até aqui. Vocês me ensinaram a confiar no meu potencial e enfrentar todos os meus medos. Amo vocês incondicionalmente.

Ao meu namorado Carlos Eduardo, pela grande fonte de apoio e amor para que este mestrado se concretizasse. Agradeço por sempre está ao meu lado.

Agradeço à minha família por serem o alicerce da minha vida, especialmente minha vó Maria Albanita da Silva por toda a preocupação, apoio e torcida durante toda essa jornada acadêmica. Tenho gratidão também pelo incentivo e oração da minha tia Neusa Rodrigues Matos e primas Giovanna e Giulia. Obrigada por todo o apoio e por auxiliarem a conquistar os meus objetivos.

À minha orientadora Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva por partilhar seu valioso tempo e conhecimento. Obrigada pelo voto de confiança e pela constante orientação e acolhimento que possibilitou o desenvolvimento perfeito desta pesquisa. Obrigada por cada colaboração, sugestão e correções. Obrigada por estimular a dar sempre o nosso melhor, indicando sempre o melhor caminho para se tornar um excelente profissional.

Agradeço todos os participantes da pesquisa, que possibilitaram o desenvolvimento deste trabalho. Por todo tempo valioso que dedicaram nas coletas. Agradeço imensamente a equipe do Caps III de Samambaia Sul por nos receber e

nos orientar com toda a atenção.

À Msc. Caroline Ferreira Fratelli e Msc. Alexandre Sampaio Rodrigues Pereira por todo o auxílio durante a pós graduação. Obrigada por toda a colaboração e todo apoio durante esta jornada acadêmica.

À minha amiga de pesquisa e bancada Isabella Possatti pelo empenho e dedicação durante o desenvolvimento deste trabalho. Obrigada por auxiliar em cada momento de angústia. Você foi fundamental para que passasse por esta etapa da jornada acadêmica, e por isso merece meu eterno agradecimento.

Agradeço aos meus amigos Diego e Felipe, que desde a época da graduação partilhamos momentos memoráveis. Vocês foram essenciais para o meu crescimento acadêmico e pessoal. Obrigada por serem minha fonte de apoio e por toda contribuição valiosa.

À Universidade de Brasília (UnB) e ao Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde (PGCTS) e ao seu corpo docente por ter me recebido de braços abertos e com todas as condições de aprendizagem e desenvolvimento profissional.

Por fim, todo o meu agradecimento especial para a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte e pelo auxílio financeiro que permitiu o desenvolvimento desta pesquisa. Agradeço também a banca examinadora por toda contribuição a este trabalho.

"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	19
2. OBJETIVOS	21
2.1 Objetivo geral	21
2.2 Objetivos específicos.....	21
3. REVISÃO DE LITERATURA	22
3.1 Transtorno Depressivo Maior (TDM)	22
3.2 Epidemiologia do Transtorno Depressivo Maior	24
3.3 Patogênese do TDM.....	26
3.3.1 Hipótese da Monoaminérgica da depressão	26
3.3.2 Hipótese Glutamatérgica de Depressão.....	27
3.3.3 Desregulação do eixo HPA e a resposta ao estresse	28
3.3.4 Hipótese da Inflamação na Depressão	29
3.4 Polimorfismos genéticos.....	31
3.5 Variante genética <i>SLC6A3</i>	32
3.6 Variante genética <i>NOS3</i>	35
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	38
4.1 Revisão sistemática da variante genética <i>3'UTR SLC6A3 VNTR</i>	38
4.1.1 Estratégia de busca e critérios de seleção	38
4.1.2 Seleção de estudo e extração de dados	39
4.1.3 Risco de viés em cada estudo	39
4.2 Estudo transversal, descritivo e caso-controle.....	40
4.2.1 Cálculo da amostra e descrição	40
4.2.2 Comitê de Ética, critérios de inclusão e exclusão.....	40
4.2.3 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Guarda de Material Biológico	41
4.2.5 Extração de DNA e genotipagem.....	41
4.2.6 Análise Estatística.....	43

5. RESULTADO	44
5.1 Revisão Sistemática	44
5.2 Estudo transversal, descritivo e caso-controle.....	52
5.2.1 Frequência genotípica e alélica do polimorfismo <i>NOS3 INTRON 4 VNTR</i> no estudo caso-controle.	52
5.2.2 Genotipagem e suas associações com as características clínicas dos portadores de Transtorno Depressivo Maior.....	53
6. DISCUSSÃO	56
6.1 Revisão Sistemática	56
6.1.1 Variante SLC6A3 3'UTR VNTR (rs28363170) e sua frequência genotípica no Transtorno Depressivo Maior (TDM)	56
6.1.2 Variante SLC6A3 3'UTR VNTR (rs28363170) e farmacoterapia	59
6.1.3 Avaliação e Limitações da Qualidade dos Artigos Seleccionados.....	60
6.2 Estudo transversal, descritivo e caso-controle.....	60
7. CONCLUSÃO	65
8. REFERÊNCIAS.....	66
9. ANEXOS	76

RELAÇÃO DE TABELAS

Tabela 1 - Sequência de Oligonucleotídeos.....	42
Tabela 2 - Distribuição genotípica e alélica do gene NOS3 INTRON 4 VNTR no grupo caso e no grupo controle	52
Tabela 3 - Estudo da associação entre a distribuição de Colesterol total elevado, HDL reduzido, TG elevado, hiperglicemia e deficiência de vitamina D nos pacientes portadores de TDM conforme o genótipo	53
Tabela 4 - Mediana, Percentil 25, Percentil 75 e P-valores de idade e variáveis bioquímicas nos pacientes portadores de TDM, conforme o genótipo	54

RELAÇÃO DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura da variante genética 3'UTR VNTR SLC6A3	32
Figura 2 - Desenho esquemático das regiões pós e pré-sinápticas do neurônio dopaminérgico e a influência da variante genética SLC6A3 3'UTR VNTR (rs28363170) nos níveis de dopamina.....	34
Figura 3 - Estrutura do gene NOS3	37
Figura 4 - Polimorfismo 4b/4a VNTR e seus efeitos na expressão de eNOS.....	37
Figura 5 - Fluxograma de pesquisa bibliográfica realizada com a variante genética 3'UTR VNTR SLC6A3	45
Figura 6 - Número de artigos por continente.....	46

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 - Aprovação pelo Comitê de Ética institucional da Faculdade de Ceilândia (FCE/UnB).....	71
Anexo 2 - Aprovação pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). ...	79
Anexo 3 - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS)	90
Anexo 4 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Guarda do Material Biológico	100
Anexo 5 - Ficha clínica do paciente	104
Anexo 6 - Comprovante de submissão do artigo intitulado 3'UTR VNTR SLC6A3 genetic variant and Major Depressive Disorder: a systematic review.....	112
Anexo 7 - Normas de submissão do artigo intitulado 3'UTR VNTR SLC6A3 genetic variant and Major Depressive Disorder: a systematic review, publicado na Revista Biomedicine (ISSN 2227-9059) no dia 20 de junho de 2023, Fator de impacto: 4.757 (2021).....	128
Anexo 8 - Tabela S1 - Artigos não selecionados para o estudo da variante 3'UTR VNTR SLC6A3 no TDM, seguindo a estratégia PECOS e os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos.....	130

RELAÇÃO DAS SIGLAS E ABREVIATURAS

5HT	Serotonina
ACTH	Adrenocorticotrófico
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVP	Arginina Vasopressina
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BHE	Barreira Hematoencefalica
BSI	Escala de ideação suicida
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
Ca ²⁺	Cálcio
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CNV's	Variações no Número de Cópias
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
COVID-19	<i>Corona Vírus Disease 19</i>
COX-2	Cicloxigenase
CRH	Corticotropina
DA	Dopamina
DAT1	Transportador de Dopamina
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtorno Mentais
eEF-2k	Elongation factor-2 kinase
eNOS	óxido nítrico sintase endotelial
FEPECS	Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde
GC's	Glicorticoides
GSK-3	Glycogen synthase kinase-3
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
HAM-D	Avaliação de Hamilton para Depressão

HPA	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
IC	Intervalo de confiança
IDO	Indolamina 2,3-dioxigenase
IL-1	Interleucina-1
IL-18	Interleucina-18
IL-6	Interleucina-6
iNOS	óxido nítrico sintase induzível
LC-NE	Locus Ceruleus-Noradrenalina
MESH	<i>Medical Subject Headings</i>
mRNA	RNA Mensageiro
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NA	Noradrenalina
NF-Kb	Fator nuclear kappa B
NMDA	N-metil-D-aspartato
Nnos	óxido nítrico sintase neuronal
NO	Óxido Nítrico
O ₂ • ⁻	Superóxidos
OH	Radicais hidroxila
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
Pb	Pares de bases
PGE ₂	Prostaglandina E ₂
PVN	Núcleo Paraventricular
RG's	Receptores Glicocorticoides
RM's	Receptores Mineralocorticoides
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
SLC6A3	<i>Solute Carrier Family 6 Member 3</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Único
SNRI's	Inibidores da Recaptação da Serotonina-Norepinefrina
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SSRI's	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina
STR's	Microsatélites

TAG	Transtornos de Ansiedade Generalizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TEPT	Transtorno de Estresse Pós-Traumático
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral α
TOC	Transtorno Obsessivo-Compulsivo
USC	Estresse Imprevisível Crônico
VNTR	<i>Variable Number of Tandem Repeats</i>
WHO	World Health Organization
WHOQOL-BREF	<i>The World Health Organization Quality of Life</i>

RESUMO

O Transtorno Depressivo Maior é uma condição incapacitante em que interfere a cognição e o funcionamento psicossocial do indivíduo, sendo sua incidência mais elevada no gênero feminino do que masculino. Dentre os sintomas há o entristecimento, desesperança, esgotamento, humor deprimido, anedonia e alterações comportamentais. O desenvolvimento da doença tem um caráter multifatorial em que há o envolvimento de parâmetros sociais, culturais e biológicos e genéticos. Desta forma, o presente trabalho teve como objetivo verificar a flutuação genotípica e a influência da variante genética *3'UTR SLC6A3 VNTR* em populações com TDM, por meio de uma revisão sistemática, além de identificar e analisar o polimorfismo no intron 4 do gene da *NOS3*, em pacientes que apresentam TDM submetidos ao tratamento, por pelo menos 3 meses, no CAPS III de Samambaia Sul – DF. Para o desenvolvimento da revisão sistemática foi realizado uma busca de artigos nas bases de dados: Pubmed, Web of Science, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scopus e mediante seleção por critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos foram escolhidos 6 estudos. Com relação ao estudo transversal, descritivo e de caso controle, foram coletadas amostras de sangue de 13 pacientes no grupo caso e 81 no grupo controle. Essas amostras foram submetidas à *Polymerase Chain Reaction (PCR)* para posterior genotipagem. Foi adotado o nível de significância de 5%. Em relação aos resultados encontrados, na revisão sistemática acerca do gene *SLC6A3 (DAT1) 3'UTR VNTR*, foi observado uma associação entre o genotípico SS (9R/9R) e presença do alelo S (9R) com risco de desenvolver TDM, além de influenciar na diminuição resposta à terapia antidepressiva. Além disso, no estudo de caso-controle referente ao gene *NOS3 INTRON 4 VNTR*, foi observado uma diferença estatística significativa na distribuição genotípica entre indivíduos com TDM e os sadios, sendo que a presença do genótipo b/b é um fator de proteção para o desenvolvimento da doença. Houve, também, correlação entre o genótipo a/a e a/b com o colesterol elevado e o genótipo b/b com glicose elevada em pacientes que apresentavam TDM. Portanto, por ser uma doença multifatorial, torna-se cada vez mais imprescindível estabelecer novos estudos de polimorfismos genéticos de forma a melhorar o diagnóstico, tratamento e qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: SLC6A3; Óxido Nítrico Sintase Endotelial; Polimorfismo Genético; Transtorno Depressivo Maior

ABSTRACT

Major Depressive Disorder is a disabling condition that interferes with the individual's cognition and psychosocial functioning, with a higher incidence in females than in males. Among the symptoms are sadness, hopelessness, exhaustion, depressed mood, anhedonia and behavioral changes. The development of the disease has a multifactorial character in which there is the involvement of social, cultural, biological and genetic parameters. Thus, the present work aimed to verify the genotypic fluctuation and the influence of the genetic variant 3'UTR SLC6A3 VNTR in populations with MDD, through a systematic review, in addition to identifying and analyzing the polymorphism in intron 4 of the NOS3 gene, in patients with MDD undergoing treatment for at least 3 months at CAPS III in Samambaia Sul - DF. For the development of the systematic review, a search for articles was carried out in the databases: Pubmed, Web of Science, Virtual Health Library (BVS) and Scopus and, through selection by pre-established inclusion and exclusion criteria, 6 studies were chosen. Regarding the cross-sectional, descriptive and case-control study, blood samples were collected from 13 patients in the case group and 81 in the control group. These samples were submitted to Polymerase Chain Reaction (PCR) for further genotyping. A significance level of 5% was adopted. Regarding the results found, in the systematic review of the SLC6A3 (DAT1) 3'UTR VNTR gene, an association was observed between the SS (9R/9R) genotype and the presence of the S (9R) allele with the risk of developing TDM, in addition to influence the decrease in response to antidepressant therapy. In addition, in the case-control study regarding the NOS3 INTRON 4 VNTR gene, a statistically significant difference was observed in the genotype distribution between individuals with MDD and healthy individuals, considering that the presence of the b/b genotype is a protective factor for the disease development. There was also a correlation between the a/a and a/b genotype with high cholesterol and the b/b genotype with high glucose in patients who had MDD. Therefore, as it is a multifactorial disease, it becomes increasingly essential to establish new studies of genetic polymorphisms in order to improve the diagnosis, treatment and quality of life of patients.

Keywords: SLC6A3; Endothelial Nitric Oxide Synthase; Genetic Polymorphism; Major Depressive Disorder

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um quadro que compromete a área de cognição e o funcionamento psicossocial do indivíduo reduzindo significativamente a qualidade de vida. Dentre os sintomas característico de um episódio depressivo maior tem a presença de humor deprimido, redução de entusiasmo ou prazer em atividades, desesperança, pensamentos de morte ou suicida por longos períodos de tempo e dificuldade de concentração. Para haver um diagnóstico do TDM, o paciente deve ter, no mínimo, cinco sintomas característicos da doença em um período de 2 semanas (1)(2).

Epidemiologicamente, em 2019, 301 milhões de pessoas apresentavam transtornos de ansiedade e 280 milhões com transtornos depressivos (incluindo transtorno depressivo maior e distímia) (3). Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), a depressão apresenta uma maior incidência no sexo feminino do que no sexo masculino (4)(5). Em relação a faixa etária, o período mais provável para o início da o primeiro episódio de depressão maior se estende de meados da adolescência até meados dos 40 anos, sendo assim, uma das patologias mais incapacitantes da sociedade (6,7).

Entre os indivíduos que apresentam doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e multimorbidade observou-se uma maior prevalência de transtorno depressivo maior.. Esta relação pode ser explicada pela excessiva produção de mediadores como cortisol e citocinas, estilo de vida pouco saudável e fatores estressantes derivados da vida adulta e eventos adversos (8). Durante a pandemia COVID-19 criou-se um momento em que muitos determinantes da saúde mental pioraram. Estima-se que devido aepidemia aumentou em 53,2 milhões de casosdo transtorno depressivo maior, ou seja, um aumento de 27,6% na taxa de prevalência (9).

O Transtorno Depressivo maior apresenta uma patogênese multifatorial em que parâmetros sociais, culturais e biológicos podem contribuir com o seu desenvolvimento (5,6). Em conjunto, há a interferência também de fatores genético, fatores ambientais e interações gene-ambiente. A herdabilidade genética do TDM está em torno de 31 e 42% e, com os progressos relacionados ao sequenciamento genético, torna-se cada vez mais importante estabelecer a eficiência dos

polimorfismos genéticos para esta doença (10).

Sendo assim, são necessários novos estudos que verifiquem a associação entre os polimorfismos genéticos e a susceptibilidade ao Transtorno Depressivo Maior. Desta forma, pode-se auxiliar na identificação de fatores de risco para determinados grupos de indivíduos, fornecendo formas de diagnóstico precoce, tratamento e qualidade de vida dos pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Verificar a flutuação genotípica da variável genética *3'UTR SLC6A3 VNTR* e sua possível influência em portadores do Transtorno Depressivo Maior, por meio de uma revisão sistemática, além de identificar a distribuição do polimorfismo do gene *NOS3 intron 4 VNTR*, em participantes portadores Transtorno Depressivo maior e associar o polimorfismo do *NOS3 intron 4 VNTR* com as características clínicas da doença.

2.2 Objetivos específicos

- a) Analisar a flutuação genotípica da variante genética *3'UTR SLC6A3 VNTR* e sua influência no TDM através de uma revisão sistemática;
- b) Realizar uma revisão bibliográfica sobre o polimorfismo *NOS3 intron 4 VNTR*;
- c) Padronizar e executar as estratégias de biologia molecular (PCR e digestão enzimática) para estudo da frequência do polimorfismo *NOS3 intron 4 VNTR* em participantes portadores de Transtorno Depressivo Maior;
- d) Investigar a possível associação entre o polimorfismo *NOS3 intron 4 VNTR* em participantes portadores do Transtorno Depressivo Maior

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Transtorno Depressivo Maior (TDM)

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é representado por uma condição mental prevalente, incapacitante e de diversas facetas que interfere diretamente na qualidade de vida do indivíduo (2,6,11). Dentre os sinais e sintomas tem-se a tristeza, desânimo, humor deprimido, redução de interesse ou prazer em quase todas as tarefas no cotidiano (anedonia) e alterações comportamentais. O TDM é uma doença grave que pode levar ao auto-extermínio se não for tratada adequadamente (12)(13). Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtorno Mentais (DSM-V), são requisitos imprescindíveis para um diagnóstico o indivíduo apresentar episódios distintos de pelo menos duas semanas de duração envolvendo essas modificações perceptíveis no comportamento, cognição e psicossociais (1).

Há queixas que pacientes com depressão apresentaram perdas relacionadas a aspectos cognitivos, como memória, concentração, expressão/velocidade do pensamento, descoberta de palavras e resolução de problemas (14). Essas disfunções cognitivas são um fator importante na incapacidade funcional em pacientes com TDM em que podem continuar posteriormente após a remissão dos sintomas, limitando o desempenho laboral e contribuindo para a incapacidade geral associada a doença (15).

Além dos problemas cognitivos e emocionais correlacionados a depressão, ela também pode propiciar problemas significativos no funcionamento psicossocial, o que pode impedir a realização de atividades na rotina diária e se envolver em relacionamentos interpessoais (16). Esta disfunção psicossocial aumenta a frequência de episódios depressivos recorrentes e, portanto, traz a piora do quadro de TDM, ou seja, a gravidade da incapacidade ocasionada pelas desordens psicossociais indica que para a melhora da doença é necessário a remediação de sintomas do domínio cognitivo(17).

Pacientes sob esta condição apresenta uma maior propensão em desenvolver outras condições psiquiátricas comórbidas como Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), Transtornos de Ansiedade Generalizada (TAG), Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) e transtornos por uso de substâncias, além de outras

Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) como doenças do aparelho circulatório, diabetes, acidente vascular cerebral (AVC) e neoplasias que reduzem ainda mais a expectativa de vida destes pacientes (18). Ademais, o TDM também apresenta uma relação sobre as taxas de auto-extermínio (19). O auto-extermínio é toda ocorrência de óbito que é consequência direta ou indiretamente de um ato elaborado pela própria vítima, em que previa o resultado (20). A etiologia do auto-extermínio é complexa, envolvendo diversos determinantes como os biológicos (incluindo genéticos), psicológicos, clínicos, sociais e ambientais (21).

De acordo com a *World Health Organization* (WHO), O auto-extermínio está entre as principais causas de óbito em todo mundo, sendo que 1 em cada 100 mortes (1,3%) no ano de 2019 foram em decorrência ao autoextermínio. A incidência é maior em homens (12,6 por 100.000) do que em mulheres (5,4 por 100 000). Sendo mais da metade ocorridas antes de 50 anos de idade (22). Em pacientes que apresentam o TDM, a taxa de tentativa de auto-extermínio ao longo da vida é de 31% (23).

Em 2019, o Coronavírus, também conhecido por COVID-19, foi uma doença de caráter respiratório que evoluiu de forma abrupta e ocasionou várias hospitalizações por todo o globo. Primeiro caso ocorreu em Wuhan, província de Hubei, na China e a partir deste momento percebe-se que além dos danos físicos, a COVID-19 também trouxe um importante efeito na saúde mental da população. Devido ao isolamento social e recessão econômica houve o aumento tanto no caso dos transtornos psíquicos, como também, a elevação da taxa de auto-extermínio. Estima-se que a epidemia aumentou 53,2 milhões de casos de transtorno depressivo, ou seja, um aumento de 27,6% na taxa de prevalência deste tipo de transtorno (9)(24)(25). Indivíduos que moram sozinhos ou com seus pais, e mulheres jovens, em particular, alcançaram pontuações mais altas de ansiedade e depressão, e maior solidão durante o pico das restrições COVID-19 (26).

O diagnóstico de TDM é fundamentado em investigações relacionados ao comportamento, sintomas e sinais manifestado pelo paciente, em associação com os instrumentos ou escalas de depressão e do DSM-V. Não há biomarcadores moleculares ou de imagem amplamente aceitos para o diagnóstico da depressão clínica. Devido a equivalência entre os sintomas do TDM e outros transtornos mentais a identificação e diferenciação pode ser complexo requerendo profissionais psiquiatras extremamente treinados (27). Outra forma de avaliação da doença, são a

realização de escalas/questionários aplicados por profissionais da área de saúde mental que possibilitam uma análise da gravidade da depressão, porém necessitam ser interpretadas em conjunto com os sintomas dos pacientes. É importante ressaltar que essas escalas também podem ser utilizadas para monitorar se o tratamento realizado está se tornando eficaz. Um dos instrumentos utilizados é denominado como Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão (HAM-D), administrado por médicos, verifica como esta os sintomas biológicos e somáticos de TDM. Outro questionário é o Inventário de Depressão de Beck (BDI), sendo uma escala de autoavaliação responsável por identificar e especificar os determinantes cognitivos da depressão, com destaque na autoestima (28).

Em relação ao tratamento para a depressão, as principais escolhas são os medicamentos antidepressivos e psicoterapia (29). A psicoterapia é indicada principalmente como tratamento necessário em caso de depressão leve a moderada. Em torno de 7% de pacientes com TDM tiveram pelo menos uma tentativa de tratamento com psicoterapia (30). No caso do tratamento medicamentoso, os antidepressivos atuam elevando a disponibilidade de neurotransmissores nas sinapses, estimulando os receptores pós-sinápticos. Em pacientes com TDM são utilizados principalmente Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (SSRIs) e os Inibidores da Recaptação da Serotonina-Norepinefrina (SNRIs) em que seus efeitos antidepressivos são observados entre a terceira e quinta semana ou até mais em alguns pacientes (18).

3.2 Epidemiologia do Transtorno Depressivo Maior

Em relação a epidemiologia, o TDM é um quadro que apresenta uma grande prevalência e contribui para a incapacidade global dos pacientes, superando até mesmo a doenças cardiovasculares (30). No mundo, a incidência de casos aumentou de 162 milhões em 1990 para 241 milhões em 2017, representando uma elevação de 49,29% (31). Em 2019, 301 milhões de pessoas apresentavam transtornos de ansiedade e 280 milhões com transtornos depressivos (incluindo transtorno depressivo maior e distímia). O sexo e a idade impactam diretamente a prevalência dos transtornos mentais. Os transtornos relacionados a ansiedade têm sua prevalência observada mais cedo em comparação aos transtornos depressivos(3).

Entre os fatores sociodemográficos ligados ao TDM, o sexo feminino apresenta uma maior prevalência se comparado ao sexo masculino. Isso é correlacionado pois os gêneros se diferenciam na percepção e regulação relacionado aos estresses emocionais (32). No geral, mais mulheres (508 milhões) do que os homens (462 milhões) vivem com um transtorno mental. Além de determinantes neurobiológicos e genéticos que impactam nesta diferença entre os gêneros, determinantes sociais também tem grande impacto. Mulheres que tiveram violência doméstica ou violência sexual apresenta maior vulnerabilidade ao desenvolvimento de transtorno mental como depressão, ansiedade e condições de estresse (3).

No Brasil, no ano de 2017, a prevalência padronizada por idade de transtornos depressivos em ambos os sexos no Brasil foi de 7,2 milhões casos, sendo que destes, 2,32 para TDM. As maiores prevalências observadas foram nos estados de Santa Catarina, Rio Grande do Sul e Roraima (33).

Em relação aos idosos, a gravidade do transtorno depressivo vai depender diretamente da idade. A prevalência para TDM em pacientes com idade avançada é de 13,3%. Observa-se que há um aumento na taxa de transtornos depressivos nas faixas etárias mais avançadas, sendo a 20% a 25% entre 85 a 89 anos e 30-50% nas idades superiores aos 90 anos. A prevalência de depressão leve é maior em jovens e depressão maior em idosos (34).

O processo de envelhecimento pode acarretar o surgimento de problemas somático ou mentais, como doenças crônicas, distúrbios psicológicos, demência. Além de uma série de perdas, incluindo a perda de um cônjuge, problemas econômicos, doenças físicas e perda de independência. Estes fatores são responsáveis por diminuir a autoestima e valor social e, conseqüentemente, predispor o surgimento da depressão na idade avançada (34).

No caso de adolescente, as do sexo feminino apresentam maior prevalência de sinais e sintomas depressivos se comparado ao sexo masculino. E isso se deve pois em momentos de puberdade, a imagem corporal dos indivíduos vai se modificando, assim como aumenta também as preocupações relacionadas ao peso sendo fatores associados ao desenvolvimento dos sintomas depressivos (35).

O TDM é um dos transtornos psiquiátricos que mais apresenta alto ônus econômico (36). Países de baixa e média renda são desproporcionalmente afetados por transtornos de saúde mental devido ao valor do tratamento e o número de pessoas

que necessitam de ter cuidados (37). Dois fatores que correlaciona com os transtornos mentais são a renda e o índice de desemprego. Populações de baixa renda sofrem entre 1,5 a 3 vezes mais por doenças mentais se comparado com populações de alta renda (38). Somado a estes fatores, a renda está geralmente associado ao sexo, idade, situação profissional, estado civil e nível socioeconômico (39).

3.3 Patogênese do TDM

Apesar do progresso no entendimento acerca da fisiopatologia do TDM, os mecanismos associados ao desenvolvimento deste transtorno complexo não está bem estabelecidos, ou seja, seu progresso tem um caráter multifatorial. Pois envolve a relação entre fatores ambientais ligados ao convívio do indivíduo como a negligência infantil, traumas, violência, luto e crise financeira, assim como há a influência também de fatores genéticos e biológicos (por exemplo, período pós-parto) (6)(40)(41).

3.3.1 Hipótese da Monoaminérgica da depressão

A primeira teoria histórica da patogênese da depressão foi proposta por Joseph Schildkraut. A hipótese monoamina da depressão é derivada do uso da Iproniazida (inibidor da monoamina oxidase) e Imipramina (inibidor da recaptação de neuromoduladores monoamina) utilizados como antidepressivos (42).

A deficiência de triptofano na dieta pode induzir sintomas depressivos em pacientes que apresentavam antecedentes familiares de transtornos de humor corroborando que a redução dos níveis de serotonina pode ser um dos fatores para a etiologia da depressão. A hipótese monoaminérgica foi posteriormente expandida para evidenciar que déficits no sistema dopaminérgico pode provocar também sintomas relacionados a depressão como: anedonia, desmotivação e prejuízo nos sintomas cognitivos (43).

Com isso, a hipótese das monoaminas é relacionado a desregulação do sistema monoamínico, possibilitando um desequilíbrio de neurotransmissores como a Serotonina (5-hidroxitriptamina: 5HT), Dopamina (DA) e Noradrenalina (NA). Estes, por sua vez, são moléculas relacionadas aos processos de propagação da informação, conectando neurônios pré-sinápticos a pós-sinápticos. São classificados

de acordo com sua estrutura química e mecanismo de ação. Devido as suas estruturas químicas diferentes, estas monoaminas apresentam um papel específico com seus respectivos receptores e também apresentam uma funcionalidade cerebral distinta (44).

Diante desta circunstância, os neurônios noradrenérgicos se espalham do tronco cerebral para quase todas as áreas do cérebro em que a NE regula a função do córtex pré-frontal, o processamento da memória de trabalho e coordena o comportamento e a concentração. Este neurotransmissor também é responsável por influenciar na aquisição de memórias excitantes. A 5HT está presente em todas as áreas cerebrais e é o maior sistema neurotransmissor coeso do cérebro, enquanto a dopamina (DA) é atribuído de funções de recompensa e motivação, memória de trabalho e atenção (45).

Estes neurotransmissores apresentam relação uns com os outros e, conseqüentemente, são conectados. A DA apresenta um efeito inibitório sobre a liberação de NE do locus ceruleus, enquanto NE tem um efeito excitatório e inibitório sobre a liberação de DA na área tegmental ventral, por meio de estimulação dos receptores α -1 e α -2, respectivamente. Os dois neurotransmissores elevam a liberação de 5-HT do núcleo dorsal da rafe através dos receptores α -1 e D-2, respectivamente. Uma variação na concentração de uma dessas monoaminas afetará, conseqüentemente, a função das outras (46).

No entanto, somente a hipótese monoaminérgica não explica na totalidade as causas e todos os sintomas e sinais da depressão, o feedback tardio à terapia medicamentosa e o motivo dos antidepressivos não proporcionar a remissão, porém não a cura completa. Ademais, sabe-se que monoaminas não são as únicas substâncias biologicamente ativas que apresentam envolvimento com a etiologia do TDM(47).

3.3.2 Hipótese Glutamatérgica de Depressão

Nesse contexto, outra hipótese para o surgimento da depressão é observada no sistema glutamatérgico. Este, por sua vez, é responsável pela regulação do humor a partir da ação antidepressiva instantânea da cetamina, um eficiente antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que diminui o bloqueio da liberação de

glutamato nos neurônios glutamatérgicos. Desta forma, este sistema tem um papel imprescindível por impactar na plasticidade sináptica e na regulação do humor, sistema cognitivo, recompensa e na aprendizagem (48).

A cetamina tem atuação devido ao antagonismo de receptores NMDA em interneurônios GABAérgicos, possibilitando a diminuição da inibição da liberação de glutamato em neurônios glutamatérgicos. Com isso, eleva a concentração de glutamato, permitindo a ligação seletiva aos receptores AMPA. Com essa maior estimulação nos receptores AMPA, consequente permite que vários sinais em cascatas, incluindo o bloqueio de eEF-2k, inibição de GSK-3 e ativação do mTOR elevando a neuroplasticidade. Cetamina também possibilitou elevar a liberação de BDNF em neurônios piramidais do hipocampo, ocasionando o aumento também da neuroplasticidade (46). Esta sinalização do receptor NMDA ocasiona diversas reações como, excitação, função neurotrófica, e pode até estimular as vias de apoptose celular. A atividade anormal deste receptor possibilita efeitos nocivos aos neurônios, levando-os a morte por excitotoxicidade (49).

3.3.3 Desregulação do eixo HPA e a resposta ao estresse

A terceira teoria é acerca das alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e o aumento da quantidade de cortisol plasmático, hormônio relacionado ao estresse e a inibição do feedback mediada por receptores de glicocorticóides (6). Esta hiperatividade do sistema HPA pode ser um importante fator que contribui para a etiologia da depressão em exposição ao estresse. Primeiro, no decorrer da vida de indivíduo, situações estressantes podem desencadear o início do processo depressivo. Em segundo lugar, níveis elevados de cortisol (glicocorticóide endógeno humano) são verificados em pessoas deprimidas. Este hormônio pode ser encontrado no plasma, urina e líquido cefalorraquidiano, além de apresentar níveis elevados de Adrenocorticotrófico (ACTH) no plasma. Estes pacientes também podem apresentar o crescimento da hipófise e das glândulas supra-renais ou redução da função dos receptores de corticosteroides (42).

Na reação de um estressor, o núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo libera hormônio liberador de corticotropina (CRH) e arginina vasopressina (AVP). Enquanto a AVP aciona o sistema neuromodulatório locus ceruleus-noradrenalina

(LC-NE) que provoca uma reação comportamental de "luta ou fuga" do Sistema Nervoso Simpático (SNS) (mediada por neurotransmissores epinefrina e NA), A glândula pituitária, em resposta ao CRH, libera o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) para a corrente sanguínea. Com isso, as glândulas suprarrenais, em resposta ao ACTH, estimulam a liberação de cortisol (em humanos) ou corticosterona (em roedores), que irá se comportar como hormônio anti-inflamatório e será responsável pela resposta fisiológica comportamental sob o estresse. Sem ser em situações estressoras, o feedback negativo do cortisol sobre CRH e ACTH garante a homeostase do HPA por meio da ativação dos receptores de glicocorticoides (RGs) e dos receptores mineralocorticoides (RMs), os quais ficarão responsáveis pela transcrição gênica. Mesmo com níveis reduzidos do ritmo circadiano dos glicocorticoides, o preenchimento dos RMs é de forma elevada e, desta forma, o RGs proporciona uma função imprescindível na resposta ao estresse (50).

A ativação dos RGs proporciona o aumento do potencial de membrana mitocondrial, devido a retenção de cálcio e da oxidação mitocondrial. Por sua vez, há a formação de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS) como, radicais superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radicais hidroxila ($\cdot OH$) que juntamente com óxidos nítricos e atividade da cicloxigenase (COX-2) aumenta o estresse oxidativo, no qual está correlacionado com a patogênese e o progresso depressivo, pois provoca a hiperativação do eixo HPA e proporciona a atividade de sistemas celulares de oxido-redução. O estresse oxidativo está correlacionado a patogênese e progressão da depressão, pois, conseqüentemente hiperativa o eixo HPA e induz a atividade de sistema celulares de oxidorredução (51).

3.3.4 Hipótese da Inflamação na Depressão

Os processos inflamatórios também fazem parte da patogênese do TDM e interfere na resposta antidepressiva. As citocinas proporcionam sinais entre as células imunes, promovendo e estruturando a cascata da resposta imunológica. No Sistema Nervoso Central (SNC), a resposta imune periférica é ampliada por uma rede inflamatória local, compreendendo a geração de citocinas e vias de transdução de sinal inflamatório. A inflamação alterada tem sido relacionada à desregulação da monoamina, elevando os níveis de citocinas pró-inflamatórias estimulando a

indolamina 2,3-dioxigenase (IDO) a converter triptofano em quinurenina, retirando esta proteína que é primordial para a síntese de serotonina. Ademais, o up-regulation de citocinas pró-inflamatórias interfere na recaptação de neurotransmissores, estimulando o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e reduzindo a neuroplasticidade, colaborando para o surgimento de sintomas depressivos (52).

Estes mediadores pró-inflamatórios permite alterar a integridade homeostática das células imunes. Diversas citocinas, como a interleucina-1 (IL-1), a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral α (TNF- α), são superexpressas no cérebro e na periferia de muitos pacientes com TDM. Os níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias estimula a via do fator nuclear kappa B (NF- κ B), responsável por coordenar positivamente a transcrição de genes inflamatórios como o gene da ciclooxygenase-2 (COX-2). Com isso, a COX-2 gera prostaglandinas, principalmente a prostaglandina E2 (PGE₂), impulsionando a cascata inflamatória (10).

Ao ativar NF- κ B, consequentemente, há a produção de diversas citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6, IL-1 β e IL-18. A ativação do NLRP3 estimula a caspase 1 que proporciona a clivagem dos RGs, provocando resistências aos efeitos desse hormônio, é participa da maturação da IL-1 β e da IL-18 para sua forma biologicamente ativa. A resistência aos glicocorticoides (GCs) é determinante para a manutenção do processo inflamatório e, consequentemente, desencadeia os sintomas depressivos. Essas moléculas acarretam uma resposta imunológica central ao estimularem a micróglia, que por meio de modificações da morfologia e funcionalidade, permite cruzarem a barreira hematoencefálica (BHE). Situações de estresse crônico diminui o número de conexões sinápticas nas espinhas dendríticas do córtex pré-frontal e hipocampo. Devido a isso há a desregulação do humor, sintoma principal da depressão (48).

Outro importante promotor da neuroinflamação é o neurotransmissor gasoso Oxído Nítrico (NO), no qual sua síntese é induzida pela super produção do óxido nítrico sintase (iNOS) por citocinas inflamatórias. Em momentos que não há uma resposta inflamatória, a concentração de NO é reduzida, o que permite sua atuação como transmissor em neurônios glutamatérgicos. Em elevadas concentrações, o NO ocasiona neuroinflamação, gerando dano neuronal (53).

3.4 Polimorfismos genéticos

Variações genéticas podem transformar o entendimento do genoma humano. Estas, por sua vez, possuem grande influência na suscetibilidade e doenças e respostas a terapia medicamentosa. Mutação e polimorfismos são modos que altera o DNA. As mutações são modificações que se estabelecem na sequência de nucleotídeos, sendo responsável (ou não) por alterações genótípicas. Polimorfismo é uma variação que ocorre na sequência de DNA detectada em pelo menos 1% da população. Sendo que sua incidência pode estar acontecendo de forma natural, neutra ou benéfica.(54)

No genoma humano foram encontradas diversos tipos de modificações genéticas que podem proporcionar uma importante contribuição no desenvolvimento dos transtornos psiquiátricos como as aneuploidias, as inversões, as translocações, as variações no número de cópias (CNV's), os microssatélites (STR's), número variável de repetições em série (VNTR) e os polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNP) (48).

Os VNTR's são repetições individuais que podem ser duplicadas ou deletadas por meio de recombinação ou erros de replicação. Com isso, ocasiona variantes que agem como alelos herdáveis definidos pelo número de repetições divergentes do DNA. Os VNTRs são fundamentais para investigação de DNA, sendo uma fonte natural de variação genômica identificável entre os indivíduos permitindo investigações forenses, teste de paternidade, identificação pessoal e rastreamento de migração populacional. É importante ressaltar que variações na região de VNTR de alguns genes foram associados a distúrbios neurocomportamentais (55).

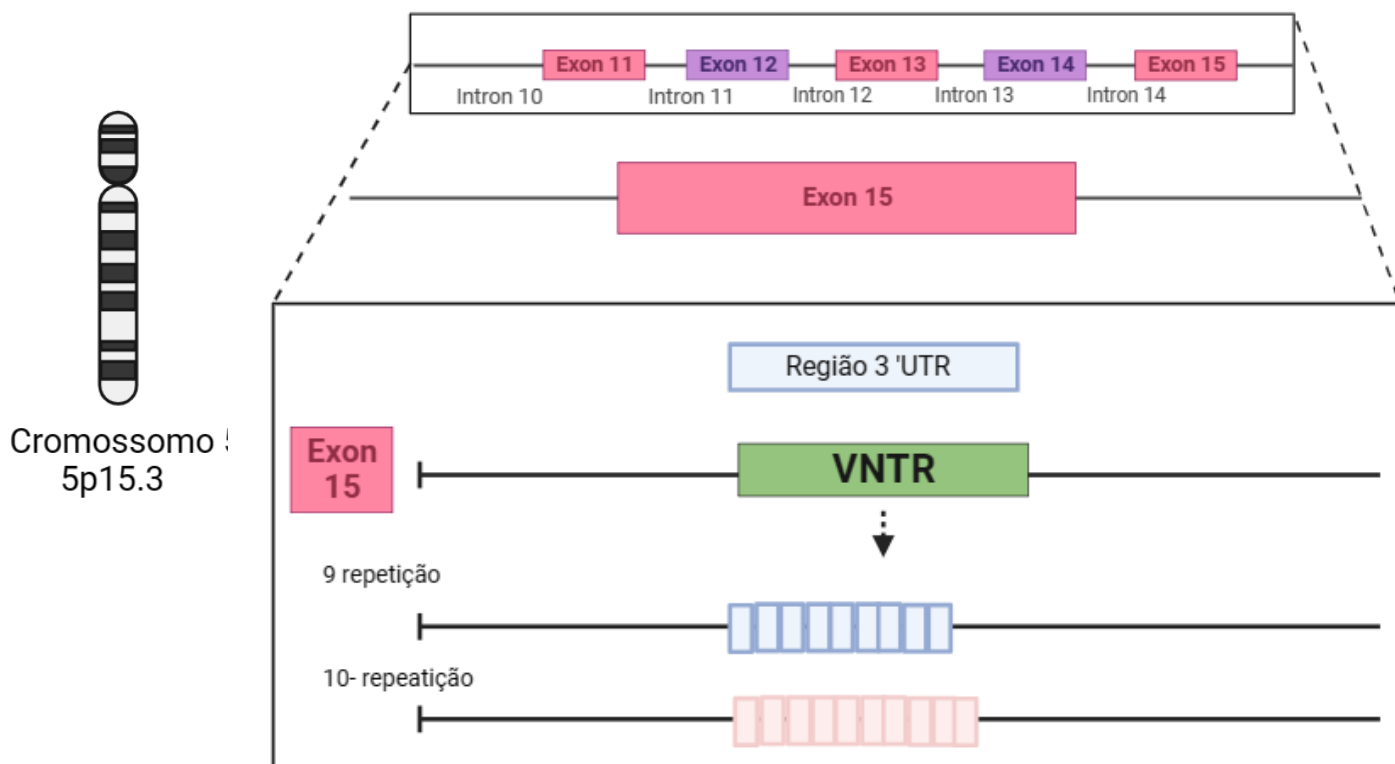
Pelo TDM apresentar uma etiologia multifatorial, vários fatores são associados a doença sugerem que possam ser associados aos fatores genéticos, ambientais e interações gene-ambiente. Diversas descobertas foram realizadas por meio do sequenciamento genético, tornando-se cada vez mais imprescindível levar em consideração o efeito cumulativo destas variantes genéticas. Sendo que a herdabilidade genética do TDM varia entre 31 e 42% . Diversos polimorfismos foram descobertos nas vias fisiopatológicas envolvidas no TDM.(10) Dentre eles, no sistema serotoninérgico, os genes que apresentam VNTR são capazes de influenciar o risco de TDM incluem o polimorfismo do transportador de serotonina (5-HTTLPR)(56) e da

MAOA(57). No sistema dopaminérgico, tem o polimorfismo VNTR do gene transportador de dopamina (SLC6A3/DAT1) (58).

3.5 Variante genética *SLC6A3*

O transportador de dopamina (DAT1) é codificado pelo gene *SLC6A3* (*Solute Carrier Family 6 Member 3*) (Gene ID: 6531) está localizado no cromossomo humano 5p15.33. Possui 15 éxons e 14 íntrons, sendo que no 15º éxon, existe uma VNTR composto por 40 pares de bases (pb) em uma região não traduzida 3' (UTR) que varia entre 3 a 13 vezes, sendo o de 9 repetições e 10 repetições em tandem ocorre com maior frequência. (Figura 1) (59)(60).

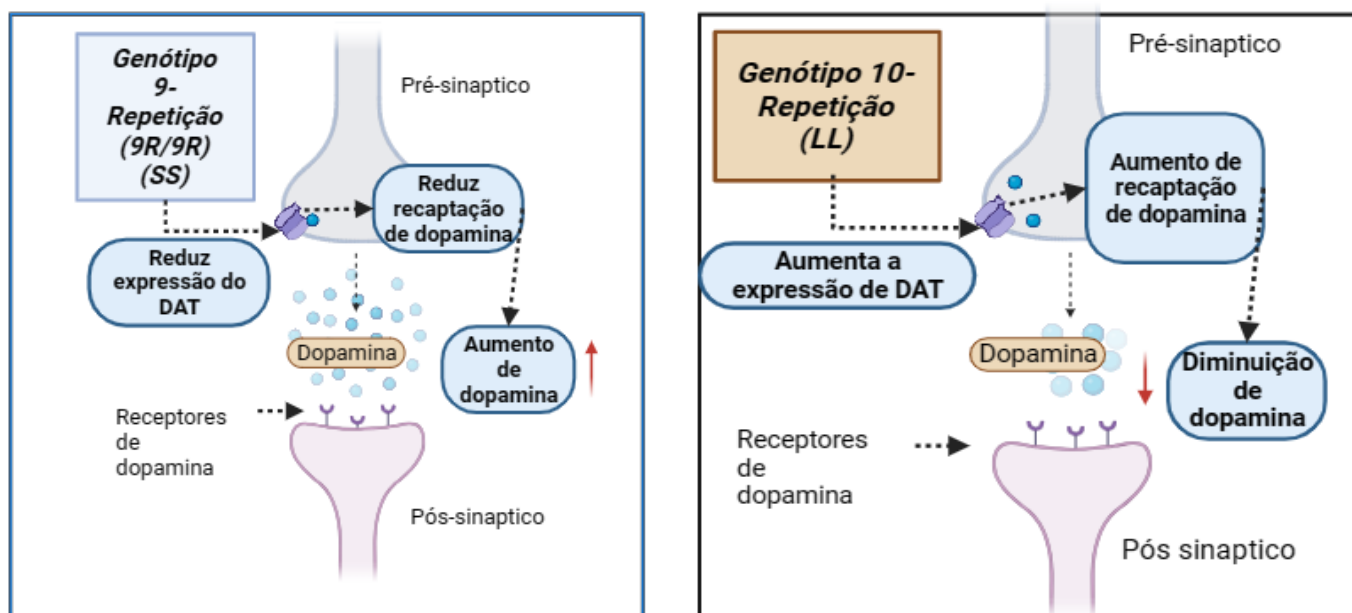
Figura 1 - Estrutura da variante genética 3'UTR VNTR *SLC6A3*



Ao captar a DA na região dos neurônios pré-sinápticos, o transportador de dopamina (DAT) influencia os constituintes do espaço-temporais da propagação deste neurotransmissor. o DAT, que apresenta a função de regular a transmissão de DA, colabora para realizar as funções da DA, além de articular a eficácia de farmacoterapia antidepressiva direcionadas a essa proteína da membrana plasmática. A expressão do DAT é circunscrita em regiões cerebrais discretas e a expressão de seu gene humano (*SLC6A3*) varia entre os indivíduos. Desta forma, variações genéticas nas regiões reguladoras possibilitam padrões de expressão alterados no cérebro, impactando na quantidade de dopamina, auxiliando no surgimento de novas doenças (61).

O genótipo homozigoto de 9 repetições (9R/9R) está relacionado a níveis mais elevados de DA no corpo estriado, sendo associado a um curso transtorno misto de ansiedade e depressão. (Figura 2) Este genótipo tem a expressão diminuída da proteína transportadora, possibilitando uma maior disponibilidade de DA na sinapse e uma reatividade estriada ventral elevada. Em contrapartida, a homozigose do alelo de 10 repetições (10R/10R) é responsável pela maior concentração geral de DAT, que se correlaciona com a recaptação de DA e, com isso, está relacionada a diminuição da disponibilidade sináptica de dopamina (58)(62).

Figura 2 - Desenho esquemático das regiões pós e pré-sinápticas do neurônio dopaminérgico e a influência da variante genética *SLC6A3* 3'UTR VNTR (rs28363170) nos níveis de dopamina.



Fonte: autoria própria

Em relação a farmacogenética, há a influência do polimorfismo do *SLC6A3* VNTR. Foram examinadas as funções das variações genéticas dos transportadores de dopamina e serotonina por meio de estudos clínicos em pacientes idosos com depressão tardia. Observou-se que indivíduos com o genótipo 10R/10R apresentaram maior disfunção cognitiva na linha de base em comparação com os outros testes cognitivos ($p = 0,05$). Porém, apresentaram maior resposta com o uso de metilfenidato e citalopram ($p=0,049$), com maior redução da gravidade dos sintomas depressivos (63).

Em um estudo para verificar a resposta da terapia antidepressiva após 3 semanas do início do tratamento. Observou-se um número significativamente menor de respondedores rápido entre o genótipo de 9 repetições (9R/9R) do gene *SLC6A3* VNTR 3'UTR se comparado aos outros genótipos ($P=0,0037$). O efeito foi encontrado em todas as classes de medicamentos (inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), tricíclicos, mirtazapina, venlafaxina) e ISRSs (64).

3.6 Variante genética NOS3

O óxido nítrico (NO) é uma substância que apresenta diversas funcionalidades, dentre elas, a antibacteriana e antitumoral, neurotransmissão, vasodilatação e neurotoxicidade associada com o processo de aprendizagem e memória (65).

Independentemente da condição do indivíduo, a alteração endotelial possibilita o aumento do risco cardiovascular que está correlacionada com a diminuição da biodisponibilidade de NO, o qual tem a responsabilidade de realizar a vasodilatação mediada pelo fluxo. Ademais, esta substância também participa da inibição da agregação plaquetária, a aderência de monócitos e leucócitos ao endotélio, a proliferação de células musculares lisas, a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e a inflamação vascular por eliminar a expressão e a atividade de quimiocinas e moléculas de adesão. Para a realização da síntese de NO, é necessário o substrato arginina, que é convertida em NO e citrulina e formará três isoformas de óxido nítrico sintase (NOS): óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e óxido nítrico sintase neuronal (nNOS). A enzima arginase compete com a NOS e metaboliza a L-arginina em ornitina. É importante ressaltar que a atividade da arginase varia diversas condições, dentre elas, doença ou inflamação (66)(67).

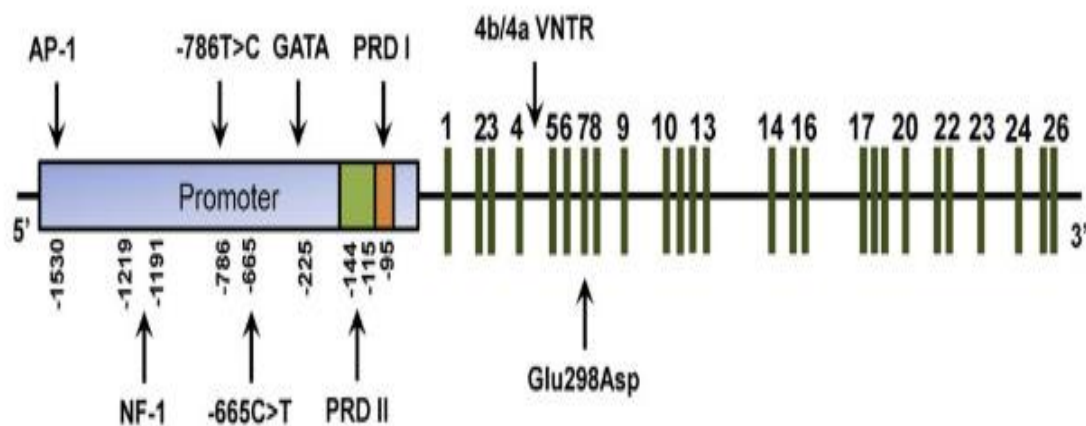
Estas três isoformas da NOS podem ter diferentes funcionalidades. A NOS neuronal (nNOS ou NOS I) e NOS induzida (iNOS ou NOS II) são também conhecidas como NOS constitutivas (cNOS), pois sua expressão atua na forma constitutiva nas células endoteliais e neuronais. Essas são reguladas pelo complexo de Ca^{2+} -calmodulina e atuam na síntese de NO. Por último, a NOS endotelial (eNOS ou NOS III) que tem como funcionalidade o relaxamento da musculatura lisa, além de inibir a agregação plaquetária e a aderência de leucócitos nas paredes do vaso sanguíneo (68).

Há comunicação entre a síntese de NO e o sistema glutamatérgico. Todas as isoformas utilizam a L-arginina como substrato e oxigênio durante a síntese de NO. Desta forma, quando há a regulação da sinapse glutamatérgica, o glutamato disponibilizado irá se associar aos receptores NMDA, possibilitando o influxo de cálcio (Ca^{2+}) que será dispensado pós sinapses e atuará como mensageiro retrogrado na pré sinapse, fazendo um ciclo. Este movimento de Ca^{+2} em excesso realizado por

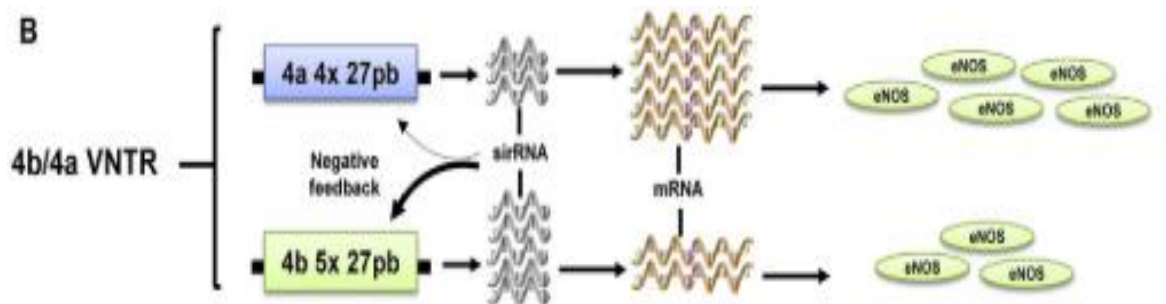
receptores glutamatérgicos ionotrópicos participa na formação de radicais livres, levando a lesão ou morte neuronal pelo aumento de ROS (69).

Além da relação com a hipótese do sistema glutamatérgico para o progresso do TDM, o desempenho do NO no desenvolvimento desta patologia ainda não é conhecido, porém há fatores que demonstram a relação entre os dois. Um dos exemplos é a redução da síntese de NOS, induzindo efeitos semelhante aos antidepressivos. Além de que L-argenina permite um feedback negativo sobre os níveis de neurotransmissores como a 5-HT e DA no hipocampo (70). A habilidade do NO de facilitar a ocorrência de transtornos psicológicos se deve em que a molécula dispõe uma capacidade de propagar através das membranas celulares e é limitada apenas em situações de inativação através degradação e/ou limpeza. Esta desregulação prejudica a sinalização que envolve vários fatores como: neurotransmissão, neuromorfogênese, sináptica plasticidade, regulação da expressão gênica, modulação comportamentos sexuais e agressivos, aprendizagem, percepção de dor, agressão e, por fim, depressão (71).

O gene *NOS3* é codificado no cromossomo 7q35–7q36 e é composto por 25 introns e 26 exons, que abrangem 21 kb, que codificam um mRNA de 4.052 nucleotídeos. Este gene é composto por uma parte promotora que é responsável pela regulação da transcrição de *NOS3* (Figura 3). O eNOS, no íntron 4, apresenta um número variável de repetições de sequência de consenso de 27 pb, sendo que o alelo b apresenta cinco repetições e o alelo a apenas quatro repetições. Um VNTR de 27 pb no gene *NOS3* íntron 4 interfere na concentração de *NOS3* pós-transcricionalmente acarretando o desenvolvimento de RNA de interferência (sirRNA). Este polimorfismo 4b/4a VNTR (Figura 4) apresenta de distribuição alélica comum com cinco (variante 4b) ou quatro cópias (variante 4a) do fragmento de 27 pb. As células endoteliais contendo cinco cópias apresentam maiores quantidades de sirRNA, possibilitando níveis reduzidos de *NOS3* mRNA em comparação com células contendo quatro cópias (66)(72)(73).

Figura 3 - Estrutura do gene NOS3

Fonte: Adaptado de OLIVEIRA-PAULA, Gustavo H.; LACCHINI, Riccardo; TANUS-SANTOS, Jose E.(66)

Figura 4 - Polimorfismo 4b/4a VNTR e seus efeitos na expressão de eNOS

Fonte: Adaptado de OLIVEIRA-PAULA, Gustavo H.; LACCHINI, Riccardo; TANUS-SANTOS, Jose E.(66)

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho é composto por duas seções: 1) Revisão sistemática: composto por uma revisão sistemática que avalia a frequência genotípica da variante genética *3'UTR SLC6A3 VNTR* e sua influência em portadores do Transtorno Depressivo Maior; 2) Estudo transversal, descritivo e de caso controle para investigar o polimorfismo da *NOS3 intron 4 VNTR*, em um grupo caso e em um grupo controle.

4.1 Revisão sistemática da variante genética *3'UTR SLC6A3 VNTR*

4.1.1 Estratégia de busca e critérios de seleção

Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes PRISMA para revisões sistemáticas e metanálises e está registrado na Prospectiva de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) sob CRD42022320374.

Os critérios de inclusão foram baseados nos seguintes aspectos: população, exposição, comparação, resultado e tipo de estudo (PECOS), com (1) População: participantes da pesquisa com Transtorno Depressivo Maior (TDM); (2) Exposição: variante do gene *SLC6A3 3'UTR VNTR (rs28363170)*; (3) Comparação: a frequência genotípica SS (9R/9R) da variante genética *SLC6A3 3'UTR VNTR*, a frequência alélica S (9R) ou ambas; (4) Resultado: o *SLC6A3 3'UTR VNTR* flutuação da frequência SS (9R/9R)/S (9R) da variante genética em diferentes populações; (5) Tipo de estudo: observacional e intervenção.

Para tanto, incluímos estudos originais, observacionais ou intervencionistas, em inglês ou português, descrevendo os impactos do genótipo SS (9R/9R) / alelo S (9R) da variante genética *SLC6A3 3'UTR VNTR* no TDM em humanos e que também apresentou os métodos laboratoriais e estatísticos utilizados. No entanto, artigos que apresentavam dados incompletos, como metodologia ou dados estatísticos, revisões sistemáticas ou meta-análises e resumos, foram excluídos.

Os instrumentos de pesquisa utilizados para o levantamento bibliográfico, realizado em março 2023, foram as seguintes bases de dados: Pubmed, Web of Science, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scopus. Os termos indexados pesquisados refletiram a exposição e o resultado determinados desta revisão e foram

baseados no vocabulário Medical Subject Headings (MESH) e o banco de dados ALLele FREquency (ALFRED), desenvolvido pelo Yale Center for Medical Informatics, que cataloga dados de frequência alélica para diferentes polimorfismos em populações humanas gratuitamente. A base de dados ALFRED pode ser acessada através do site: <https://alfred.med.yale.edu/alfred/index.asp> (74).

Assim, os termos indexados (descritores) foram: (DAT1 OR ADD OR SLC6A3 OR "dopamine transporter1") AND (polymorphism, genetic OR "tandem repeat" OR "untranslated region") AND (Depressive Disorder, Major). Os descritores são DAT1, ADD, SLC6A3 e o transportador de dopamina 1 foram encontrados no banco de dados ALLele FREquency (ALFRED) e os outros sobre Medical Subject Headings (MESH).

4.1.2 Seleção de estudo e extração de dados

Dois revisores (BR e IP) selecionaram os artigos e depois extraíram os dados - em dois estágios. Na primeira etapa, cada revisor examinou independentemente o título de cada artigo e resumo, investigando sua elegibilidade de acordo com os critérios de inclusão do PECOS.

Nesta etapa, a ferramenta *Rayyan do Qatar Computing Research Institute (QCRI)* foi empregada para analisar e remover artigos duplicados. Na segunda etapa, os mesmos dois revisores (BR e IP) analisaram de forma independente o texto completo dos artigos que passaram inicialmente pela primeira fase com a ajuda do software *Mendeley Desktop (versão 1.19.4)*. Eles extraíram o seguinte informações: autor, título do estudo, objetivo, ano de publicação, país do estudo origem, tamanho da amostra, metodologia laboratorial, resultados, valores estatísticos (p-valor) e SS (9R/9R)/S (9R) frequência. Esses dados extraídos foram colocados em formato de tabela usando a plataforma *Microsoft Office Professional Plus versão 2021*. Em caso de discordância em qualquer um dos Após as etapas, um terceiro revisor (IS) foi consultado.

4.1.3 Risco de viés em cada estudo

O risco de viés do estudo foi analisado usando os Estudos de Previsão de Risco Genético (GRIPS) (ANEXO 8). Composta por 25 itens, esta diretriz visa orientar esses tipos de qualidade e integridade do estudo, aumentando a transparência de seus relatórios e melhorando a síntese e aplicação de informações de vários estudos que

podem diferir em projeto, conduta ou análise (75). Nesta revisão sistemática, dois revisores (BR e IP) analisaram independentemente a ausência/presença de 20 desses itens para avaliar a qualidade da metodologia, resultados e discussão dos estudos selecionados. Um terceiro revisor (EI) foi consultado em caso de discordância. A presença de pelo menos 75% desses itens classificou o artigo como "boa qualidade".

4.2 Estudo transversal, descritivo e caso-controle

4.2.1 Cálculo da amostra e descrição

Por ser um estudo transversal, descritivo e de caso controle, a coleta da amostra dos participantes da pesquisa ocorreu entre julho de 2020 a outubro de 2021. Sendo assim, o presente estudo foi composto por dois grupos. O grupo caso, portador do TDM, foi formado por 13 participantes de ambos os sexos (média de idade 44 anos $\pm$ 12 anos). Enquanto, o grupo controle foi composto por 81 participantes, sendo esse constituído por indivíduos saudáveis, voluntários, pareados e que não possuíam nenhum parentesco com o grupo caso.

4.2.2 Comitê de Ética, critérios de inclusão e exclusão

O protocolo de pesquisa foi submetido ao 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), e aprovado com número do parecer: 22434819.0.3001.5553.

Pacientes de ambos os sexos, idade maior que 18 anos, indivíduos diagnosticados com o Transtorno Depressivo Maior e que sejam acompanhados pelo CAPS III de Samambaia Sul - DF, há pelo menos 3 meses constituíram os critérios de inclusão para o grupo caso. Para o grupo controle, os critérios de inclusão foram indivíduos de ambos os sexos, maiores de 18 anos de idades e indivíduos que não possuem diagnóstico de TDM ou qualquer outro transtorno psicológico/neurológico como Alzheimer, Parkinson, esquizofrenia, demência vascular e dentre outros.

Participantes de pesquisa foram excluídos, em ambos os grupos, se possuísssem alguns critérios, como: idade inferior a 18 anos, diagnóstico de TDM que não fazem uso de medicamentos ou que fazem por um período menor de 3 meses e indivíduos que fazem utilização abusiva de álcool e outras drogas ilícitas, além dos que não aceitaram participar da pesquisa ou representantes legais não consentiram a sua participação.

4.2.3 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Guarda de Material Biológico

O TCLE foi preenchido por todos os participantes de pesquisa. Antes da coleta do material biológico (sangue venoso) e aplicação do instrumento psicológicos foram realizados os esclarecimentos acerca do projeto de pesquisa. É importante ressaltar que cada procedimentos dessa pesquisa foram realizados por um profissional habilitado para a atividade realizada, com toda segurança e aporte necessários.

Os participantes foram informados da possibilidade da desistência de participação na pesquisa a qualquer momento, sem gerar prejuízos para si próprio. Além da assinatura do TCLE (Anexo 4), aos participantes de pesquisa foi apresentada a opção de optar acerca da guarda de seu material biológico para outras pesquisas a serem realizadas pela Universidade de Brasília. É importante ressaltar que foi informado que em caso desistência, poderiam retirar o seu material biológico, a qualquer momento, deste banco, sem nenhum prejuízo. Todos os envolvidos tiveram acesso aos resultados dos seus exames laboratoriais, que foram enviando ao médico psiquiátrico responsável para que, dessa forma, recebessem o acompanhamento necessário.

Além do sangue, algumas informações foram coletadas dos participantes. Informações do participante de pesquisa tais como: forma de diagnóstico, tratamento medicamentoso, dose, tempo de uso, relatos do participante se houve melhora, foram colhidos (Anexo 05).

4.2.4 Extração de DNA e genotipagem

Após o preenchimento da ficha clínica foram realizadas as análises laboratoriais, 2 coletas em que foram colhidos 10 mL do sangue total por meio de uma

punção venosa no grupo controle e nos portadores de Transtorno Depressivo Maior, O sangue coletado foram distribuídos em dois tubos: Um tubo evacuado com EDTA como anticoagulante e outro tubo evacuado com ativador de coagulo + gel, conforme requisitado na norma H1-A3 do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Para a análise bioquímica, as amostras foram enviadas para o Laboratório Diagnósticos Brasil, localizado em Ceilândia – DF, sob supervisão de outro pesquisador do projeto. Nesse local, as amostras foram processadas de acordo com as instruções técnicas e analíticas implantadas no laboratório com rigorosa observância de garantia de qualidade. Essas amostras posteriormente foram transportadas para o Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE -UnB).

Posteriormente, o DNA foi extraído do sangue periférico com uso do NucleoSpin blood kit da empresa Macherey-Nagel (lote 2007/002, Ref: 740951.250). O DNA obtido foi estocado a -20°C até o momento da análise.

Em seguida, foi realizada uma reação em cadeia da polimerase (PCR) no qual consiste na amplificação de um fragmento específico de DNA. Os primers utilizados estão descritos na tabela 1.

Tabela 1 - Sequência de Oligonucleotídeos.

Forward	5'- AGG CCC TAT GGT AGT GCC TTT-3'
Reverse	5'- TCT CTT AGT GCT GTG GTC AC-3'

Fonte: Própria autoria

Para este processo de amplificação, foram utilizadas as condições de termociclagem baseada no estudo de Sinici, kalyoncu et al. (2010) (76), no quais foram: 94°C por 5 minutos (desnaturação inicial), seguida por 30 ciclos de 94°C por 30 segundos, 60°C por 30 segundos e 72°C por 1 minuto. A extensão final foi realizada a 72°C por 10 minutos. O produto dessa reação gera um fragmento de 393 pb (alelo a) e/ou 420 pb (alelo b). Após uma PCR bem sucedida, o produto foi submetido a uma corrida eletroforética em um gel de agarose a 3%, com brometo de etídio.

4.2.5 Análise Estatística

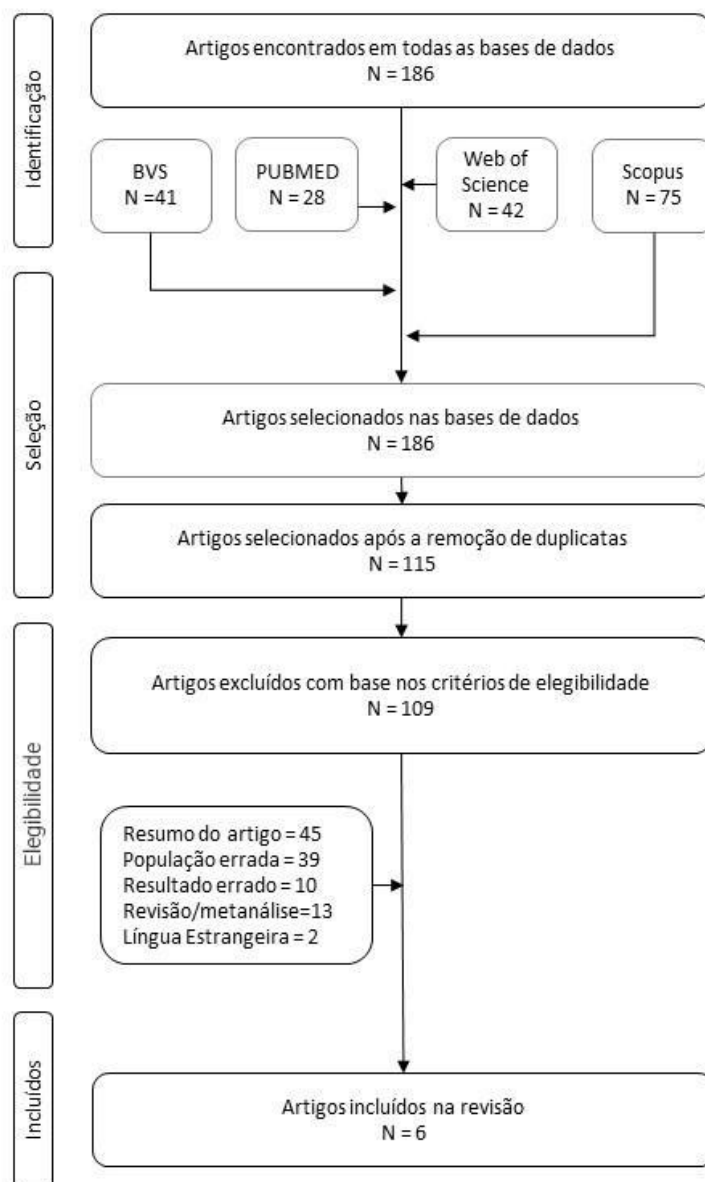
A aderência ao equilíbrio Hardy-Weinberg para a frequência genotípica em controles foi examinada pelo teste do qui-quadrado com um grau de liberdade. Para a realização das frequências genotípicas e alélicas dos pacientes portadores do Transtorno Depressivo Maior e do grupo controle foi calculado por meio do teste qui-quadrado em modelos recessivos e dominantes. A associação de características clínicas para cada genótipo foi analisada utilizando também o teste qui-quadrado, no qual foi utilizado o nível de significância de 5%. Conjuntamente, foram calculadas Odds Ratio (OR) e o intervalo de confiança (IC) de 95%. Quando estas variáveis clínicas eram quantitativas, foram realizados testes para comparação de medianas sendo que não foram observados os requisitos de normalidade dos dados. O programa estatístico utilizado foi o SPSS (versão 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

5. RESULTADOS

5.1 Revisão Sistemática

Durante nossa pesquisa, identificamos um total de 186 artigos científicos. Após a remoção de duplicatas e verificação dos artigos, selecionamos 115 títulos e resumos para serem analisados seguindo os aspectos delimitados em nossa estratégia PECOS. A aplicação de critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos resultou nos seis artigos analisados nesta revisão sistemática (Figura 5).

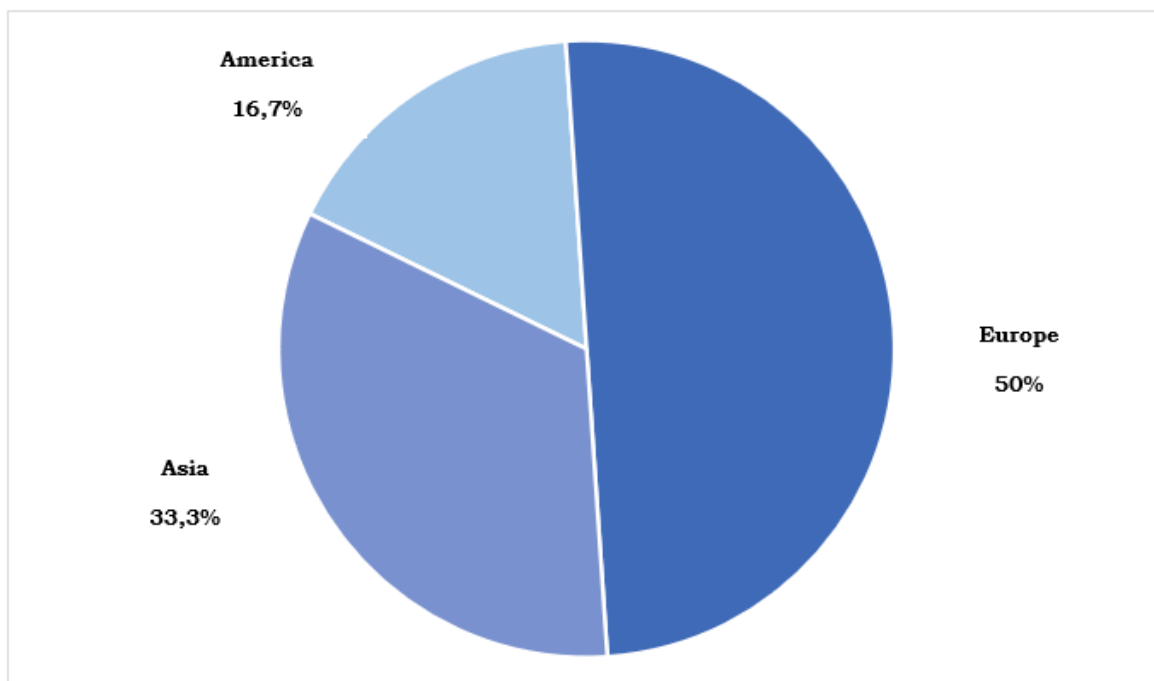
Figura 5 - Fluxograma de pesquisa bibliográfica realizada com a variante genética 3'UTR VNTR SLC6A3



Fonte: Autoria própria

A Figura 6 apresenta os continentes de origem dos artigos selecionados, sendo 50% do continente europeu, 33,3% do continente asiático e 16,7% do continente norte-americano.

Figura 6 - Número de artigos por continente.



Fonte: Autoria própria

Analisando a população amostral dos artigos selecionados (Quadro 1), todos apresentaram maior frequência do sexo feminino, exceto Frisch et al. (1999)(77) estudo em que a distribuição por gênero não foi especificada. Com relação ao gene *SLC6A3 3'UTR VNTR* os genótipos mais frequentes foram LL e LS, e a menor foi SS. Todos os participantes da pesquisa dos artigos selecionados eram maiores de 18 anos.

Quadro 1 - Comparação de diferentes estudos que avaliaram o efeito da variante do gene *SLC6A3 (DAT1) 3'UTR VNTR* (rs28363170) no Transtorno Depressivo Maior (TDM).

Autores	Título	Objetivo	Ano	País	Amostras (N)	Resultados	p-value	Frequência genotípica
Frisch et al. (77)	Association of unipolar major depressive disorder with genes of the serotonergic and dopaminergic pathways	Analisar polimorfismos de genes serotoninérgicos e dopaminérgicos, incluindo o transportador de dopamina 1 (DAT1)	1999	Israel	A população foi dividida de acordo com a etnia: TDM = 102 Ashkenazi n=63 (61.8%) Non-Ashkenazi n=39 (28.2%) Controle = 172 Ashkenazi n=112 (65.1%) Non-Ashkenazi n=60 (34.8%)	Não houve diferenças estatísticas entre pacientes com TDM e controles saudáveis em relação aos polimorfismos pesquisados, incluindo a variante do gene <i>SLC6A3</i> 3'UTR VNTR ($p > 0,003$)	$P > 0.003$	TDM - Ashkenazi LL (10R/10R) = 23.8% (n = 15) LS (10R/9R) = 60.3% (n = 38) SS (9R/9R) = 12.7% (n = 8) Outros genótipos² = 3.2% (n=2) Controle – Ashkenazi¹ LL (10R/10R) = 39.3% (n = 44) LS (10R/9R) = 42.9% (n = 48) SS (9R/9R) = 11.6% (n = 13) Outros genótipos² = 5.4% (n=6) TDM – Non-Ashkenazi LL (10R/10R) = 30.8% (n = 12) LS (10R/9R) = 43.6% (n = 17) SS (9R/9R) = 12.8% (n = 5) Outros genótipos² = 12.8% (n=5) Controle – Non-Ashkenazi¹ LL (10R/10R) = 45.0% (n = 27) LS (10R/9R) = 28.3% (n = 17) SS (9R/9R) = 18.3% (n = 11) Outros genótipos² = 6.7% (n=4)

1. A soma da quantidade amostral dos controles (Ashkenazi e Non-Ashkenazi) não estão de acordo com a distribuição genotípica dos pacientes. Em ambos os grupos estão faltando um indivíduo, não sendo especificado a falta do dado no artigo
2. O artigo de *Frisch et al.*, baseou-se na metodologia laboratorial de *Vandenberg et al.* Sendo assim, outros genótipos são relacionados de 3 a 11 repetições, com exceção ao genótipo de 9 repetições e 10 repetições.

Quadro 1 - Comparação de diferentes estudos que avaliaram o efeito da variante do gene *SLC6A3 (DAT1) 3'UTR VNTR* (rs28363170) no Transtorno Depressivo Maior (TDM). (Continuação)

Autores	Título	Objetivo	Ano	País	Amostra (N)	Resultados	p-value	Frequência genotípica
Kirchheine, J., et al.(64) ¹	A 40-basepair VNTR polymorphism in the dopamine transporter (DAT1) gene and the rapid response to antidepressant treatment.	Este estudo prospectivo de coorte teve como objetivo analisar a influência da variante genética DAT1 40 pb VNTR na resposta antidepressiva.	2007	Alemanha	n = 190 F = 123 (64.7%) M = 67 (35.3%)	O polimorfismo SLC6A3 3'UTR VNTR influenciou a resposta rápida à terapia antidepressiva. Em comparação com os portadores LL (10R/10R), os portadores LS (10R/9R) tiveram uma razão de chances (OR) de 1,6 e os portadores LL (10R/10R) tiveram um OR de 6,0 para nenhuma ou resposta ruim (p = 0,016)..	O polimorfismo DAT1 VNTR correlacionou-se com a resposta rápida à terapia antidepressiva (p = 0,016).	LL (10R/10R) = 54% (n = 103) LS (10R/9R) = 37% (n = 70) SS (9R/9R) = 43% (n = 16)
Lavretsky et al.(63)	The effects of the dopamine and serotonin transporter polymorphisms on clinical features and treatment response in geriatric depression: a pilot study	Analisar a associação clínica entre o polimorfismo do transportador de dopamina e serotonina, incluindo a variante genética SLC6A3 3'UTR VNTR (rs28363170), na depressão tardia e resposta preferencial ao tratamento à combinação de tratamento com metilfenidato-citalopram.	2008	USA	TDM n =15 F = 9 (60%) M= 6 (40%)	Indivíduos com o genótipo LL (10R/10R) podem estar associados a um endofenótipo de depressão tardia, com disfunção executiva que responde preferencialmente ao metilfenidato combinado com um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) para melhorar o humor e a cognição.	Genótipo LL (10R/10R) x Declínio na redução da pontuação HDRS baseada na gravidade da depressão (p = 0.01) Genótipo LL (10R/10R) x metilfenidato combinado com citalopram = maior redução na gravidade da depressão ao longo do tratamento (p = 0.049)	TDM LL (10R/10R) = 33.3% (n = 5) Outros genótipos: LS (10R/9R) ou SS (9R/9R) =66.7% (n = 10)

1. Um dos pacientes do estudo de Kirchheine, J., et al.(64) apresentava o genótipo de 8/10 repetições, sendo assim excluído no cálculo da frequência genotípica.

Quadro 1 - Comparação de diferentes estudos que avaliaram o efeito da variante do gene *SLC6A3 (DAT1) 3'UTR VNTR* (rs28363170) no Transtorno Depressivo Maior (TDM). (Continuação)

Autores	Título	Objetivo	Ano	País	Amostras (N)	Resultados	p-value	Frequência genotípica
Huang, Chang-Chih et al.(78)	Association study of the dopamine transporter gene with personality traits and major depressive disorder in the Han Chinese population.	Analisar 17 polimorfismos do gene transportador de dopamina (DAT1) para verificar sua associação com TDM e se influenciam a personalidade características em pacientes TDM.	2011	China	TDM n =582 F = 334 (57.4%) M= 248 (42.6%) Controle n =435 F = 210 (48.3%) M= 225 (51.7%)	Nenhuma associação foi encontrada entre a frequência alélica da variante SLC6A3 (DAT1) 3'UTR VNTR e TDM (controle vs. grupo de casos). (p=0.986)	As distribuições genotípicas e frequências alélicas da variante SLC6A3 (DAT1) 3'UTR VNTR não variaram entre pacientes TDM e controles saudáveis em uma população chinesa Han. (p=0.986)	TDM LL (10R/10R) = 80.8% (n = 470) LS (10R/9R) = 12.4% (n = 72) SS (9R/9R) = 0.3% (n = 2) Outros genótipos = 6.5% (n= 38) Controle LL (10R/10R) = 80.5% (n = 350) LS (10R/9R) = 12.9% (n = 56) SS (9R/9R) = 0.5% (n = 2) Outros genótipos = 6.2% (n= 27)

Quadro 1 - Comparação de diferentes estudos que avaliaram o efeito da variante do gene *SLC6A3 (DAT1) 3'UTR VNTR (rs28363170)* no Transtorno Depressivo Maior (TDM). (Continuação)

Autores	Título	Objetivo	Ano	País	Amostras (N)	Resultados	p-value	Frequência genotípica
Rafikova E. I. et al(58)	Influence of Polymorphic Gene Variants of the Dopaminergic System on the Risk of Disorders with Depressive Symptoms	Identificar fatores de risco genéticos para episódios depressivos, depressão recorrente e transtorno misto de ansiedade e depressão. Os polimorfismos genéticos estudados foram para SLC6A3 (DAT1) 40 bp VNTR, DRD2 rs1800497, DRD4 120 bp VNTR e 48 bp VNTR, COMT rs4680	2021	Russia	1st Grupo – Pacientes com Episódio depressivo n=108 F = 63 (58.3%) M= 45 (41.7%)	A distribuição alélica de SLC6A3 (DAT1) 3'UTR VNTR foi estatisticamente significativa no grupo misto de ansiedade e transtorno depressivo. O alelo curto (8R ou 9R) foi mais encontrado no grupo controle (p = 0,005) e também foi estatisticamente significativo na distribuição genotípica (p = 0,025).	Distribuição genotípica e o episódio depressivo (p = 0.355)	Episódio Depressivo LL = 56.5% (n = 61) LS = 38% (n = 41) SS = 5.6% (n = 6)
					2nd Grupo – Paciente com Depressão recorrente n=149 F = 101 (67.8%) M= 49 (32.2%)			Depressão Recorrente LL = 57.0% (n = 85) LS = 39.6% (n = 59) SS = 3.4% (n = 5)
					3rd Grupo – Ansiedade mista e Transtorno depressivo n=100 F = 52 (52%) M= 48 (48%)		Distribuição genotípica e risco de episódio depressivo e depressão recorrente (p = 0.199)	Ansiedade mista e transtorno depressivo LL = 52.0% (n = 52) LS = 39% (n = 39) SS = 9% (n = 9)
					Grupo Controle n =163 F = 101 (62%) M= 62 (38%)			Controle LL = 69.3% (n = 113) LS = 28.2% (n = 46) SS = 2.5% (n = 4)
							Distribuição genotípica e transtorno misto de ansiedade e depressão(p = 0.025)	

Quadro 1 - Comparação de diferentes estudos que avaliaram o efeito da variante do gene *SLC6A3 (DAT1) 3'UTR VNTR (rs28363170)* no Transtorno Depressivo Maior (TDM). (Continuação)

Autores	Título	Objetivo	Ano	País	Amostras (N)	Resultados	p-value	Frequência genotípica
Rafikova, E.I., et al. (79)	Common and Specific Genetic Risk Factors for Three Disorders with Depressive Symptoms.	Identificar fatores de risco genéticos para episódios depressivos, depressão recorrente e transtorno misto de ansiedade e depressão. Os polimorfismos genéticos estudados foram para SLC6A3/DAT1 (locus 40 pb VNTR), DRD2 (locus rs1800497), DRD4 (loci 120 pb VNTR e 48 pb VNTR), COMT (locus rs4680), SLC6A4/5HTT (loci 5-HTTLPR + rs25531 e Stin2), HTR1A (locus rs6295), HTR2A (locus rs6311), HTR1B (locus rs6296), OXTR (locus rs53576).	2022	Russia	1st Grupo – Pacientes com Episódio Depressivo n=106 F = 62 (58.5%) M= 44 (41.5%)	O polimorfismo SLC6A3 (DAT1) 3'UTR VNTR foi associado a todos os transtornos de episódios depressivos (p=0,032) e depressão recorrente (p=0,005) e transtorno misto de ansiedade e depressão (p=0,005). O genótipo SS parece ser um fator de risco para ansiedade mista e transtorno depressivo (OR = 3,93), mas não para a gravidade da depressão.	SLC6A3 (DAT1) 3'UTR VNTR's LL (10R/10R) genótipo correlacionado com o risco de um episódio depressivo. (p=0.032)	Episódio Depressivo ICD F32.1 LL = 55.7% (n = 59) LS = 38.6% (n = 41) SS = 5.7% (n = 6)
					2nd Grupo – Pacientes com depressão recorrente n=149 F = 101 (67.8%) M= 48 (32,2%)			Depressão Recorrente LL = 57.0% (n = 85) LS = 39.6% (n = 59) SS = 3.4% (n = 5)
					3rd Grupo – Pacientes com transtorno misto de ansiedade e depressão n=97 F = 49 (50,5%) M= 48 (49.5%)		SLC6A3 (DAT1) 3'UTR VNTR's LL (10R/10R) genótipo correlacionado com o risco de depressão recorrente. (p=0.025)	Ansiedade mista e Transtorno Depressivo LL = 50,5% (n = 49) LS = 40,2% (n = 39) SS = 9,3% (n = 9)
					Grupo Controle n =163 F = 101 (62%) M= 62(38%)			Controle LL = 69.3% (n = 113) LS = 28.2% (n = 46) SS = 2.5% (n = 4)
							SLC6A3 (DAT1) 3'UTR VNTR's LL (10R/10R) genótipo correlacionado com o risco de ansiedade mista e transtorno depressivo. (p=0.005)	

5.2 Estudo transversal, descritivo e caso-controle

5.2.1 Frequência genotípica e alélica do polimorfismo *NOS3 INTRON 4 VNTR* no estudo caso-controle.

De acordo com a análise realizada no estudo em questão, a frequência genotípica do polimorfismo do gene *NOS3 INTRON 4 VNTR* no grupo controle estava em equilíbrio Hardy-Weinberg ($P=0,750$). A distribuição genotípica e alélica está descrita na Tabela 2, no qual observou-se que dos 13 pacientes com TDM, 1 paciente apenas apresentava o genótipo aa (7,7%), 7 pacientes apresentavam o genótipo a/b (53,8%) e 5 (38,5%) apresentavam o genótipo bb. No grupo controle, dos 81 indivíduos, três (3) apresentavam o genótipo aa (3,7%), 23 o genótipo ab (28,4%) e 55 o genótipo bb (67,9%).

Na distribuição genotípica do *NOS3 INTRON 4*, observou-se uma diferença estatística significativa entre os grupos, sendo que a presença do genótipo bb estabelece como um fator de proteção ao TDM ($P=0,043$, $OR=0,30$, $IC95\% 0,09-0,99$). Desta forma, pode-se sugerir que a presença da variante genética no íntron 4 do gene *NOS3* associa-se ao Transtorno Depressivo Maior.

Tabela 2 - Distribuição genotípica e alélica do gene *NOS3 INTRON 4 VNTR* no grupo caso e no grupo controle

NOS3 INTRON 4	Grupos					
	TDM		Controle		P	OR (IC 95%)
	N	%	N	%		
aa	1	7,7	3	3,7	0,122	NA
ab	7	53,8	23	28,4		
bb	5	38,5	55	67,9		
Total	13	100,0	81	100,0		
bb	5	38,5	55	67,9	0,043*	0,30 (0,09-0,99)
ab+aa	8	61,5	26	32,1		
Total	13	100,0	81	100,0		
a	9	34,6	29	17,9	0,064	2,43 (0,98-5,99)
b	17	65,4	133	82,1		
Total	26	100,0	162	100,0		

$P<0,05$; Teste qui quadrado; NA = Não se aplica

Fonte: Própria autora

5.2.2 Genotipagem e suas associações com as características clínicas dos portadores de Transtorno Depressivo Maior

A partir dos resultados obtidos, foram analisadas a relação do polimorfismo com outras características clínicas dos pacientes portadores da patologia, tais como: Colesterol Total acima de 190 mg/dL, HDL abaixo de 40 mg/dL, Triglicerídeos (TG) acima de 150 mg/dL, Glicose acima de 110 mg/dL e, por fim, deficiência de vitamina D.

Não houve uma diferença estatística significativa do polimorfismo em questão relacionado aos valores de concentração sérica de HDL abaixo de 40 mg/dL ($P=0,511$), TG acima de 150 mg/dL ($P=0,511$) e de deficiência de Vitamina D ($p=0,196$). Porém, observou-se que indivíduos do genótipo a/a e a/b apresentavam uma elevação no colesterol, havendo uma diferença estatisticamente significativa entre o genótipo e a hipercolesteromia ($P=0,043$). Em relação a hiperglicemia, observou-se que apenas pacientes com genótipos b/b apresentava essa elevação de taxa, estabelecendo uma diferença estatística significativa ($p=0,035$) (Tabela 3).

Tabela 3 - Estudo da associação entre a distribuição de Colesterol total elevado, HDL reduzido, TG elevado, hiperglicemia e deficiência de vitamina D nos pacientes portadores de TDM conforme o genótipo

		NOS3 INTRON 4				P	OR
		a/a+a/b		b/b			
		N	%	N	%		
Colesterol acima de 190	Sim	5	62,5%	0	0,0%	0,043*	NA
	Não	3	37,5%	5	100,0%		
HDL abaixo de 40	Sim	2	25,0%	2	40,0%	0,511	0,50 (0,04-5,51)
	Não	6	75,0%	3	60,0%		
TG acima de 150	Sim	6	75,0%	3	60,0%	0,511	2,0 (0,18-22,06)
	Não	2	25,0%	2	40,0%		
Glicose acima de 110	Sim	0	0,0%	3	60,0%	0,035*	NA
	Não	8	100,0%	2	40,0%		
Deficiência de Vit D	Sim	3	37,5%	0	0,0%	0,196	NA
	Não	5	62,5%	5	100,0%		

NA= Não se aplica Fonte: Própria autoria

Tabela 4 - Mediana, Percentil 25, Percentil 75 e P-valores de idade e variáveis bioquímicas nos pacientes portadores de TDM, conforme o genótipo

	NOS3 INTRON 4						
	a/a+a/b			b/b			
	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	P
Idade ou DN	35,0	43,0	53,0	42,0	51,0	53,0	0,724
Eritrocitos	4,05	4,60	4,85	4,50	4,88	5,00	0,524
Hemoglobina	11,6	13,2	14,8	13,2	14,4	14,5	0,524
Hematocrito	34,2	40,1	42,7	38,2	43,2	43,9	0,354
HCM	25,8	30,8	31,7	29,2	29,7	31,1	1,00
VCM	77,5	89,9	93,4	85,8	88,5	91,5	1,00
CHCM	32,7	33,8	34,1	33,6	33,7	34,0	0,833
Leucocitos	5750	6000	6700	6200	6700	6900	0,724
Basofilos	0	1	1	0	1	1	0,943
Eosinofilos	2	2	3	2	2	5	0,724
Mielocitos	0	0	0	0	0	0	1
Metamielocitos	0	0	0	0	0	0	1
Bastonetes	0	0	0	0	0	0	1
Segmentados	55	59	64	54	56	59	0,724
Linfocitos	29	32	37	32	34	34	1
Monocitos	4	6	6	6	6	7	0,354
Linfocitos atipicos	0	0	0	0	0	0	1
Plaquetas	241000	288500	339500	179000	202000	276000	0,045
LDL	54,8	99,0	131,0	54,4	82,8	104,4	0,343
Colesterol, total	176	196	231	155	172	186	0,093
HDL	43	52	58	39	44	54	0,622
Triglicerides	161	194	207	143	191	206	1
Potassio	4,0	4,3	4,5	4,2	4,2	4,4	0,833
Sodio	138	140	141	140	141	141	0,435
Bilirrubina, direta	0,05	0,06	0,08	0,07	0,07	0,09	0,222
Bilirrubina, indireta	0,21	0,31	0,41	0,27	0,38	0,40	0,724
Bilirrubina, total	0,27	0,38	0,47	0,34	0,47	0,49	0,524
Calcio	9,1	9,3	9,5	9,4	9,5	9,7	0,354
Ureia	20	29	34	22	29	31	0,833
Creatinina	0,70	0,80	0,91	0,77	0,86	1,02	0,833
Gama, GT	22	26	38	18	20	44	0,524
Glicose	86	95	98	79	118	236	0,435
TSH	2,13	2,48	3,00	0,82	1,60	2,00	0,03
T4	0,76	0,83	0,86	0,84	0,87	0,87	0,171
T3	0,73	0,81	1,09	0,82	0,91	0,99	0,435
Vit, D	14,1	20,7	23,9	20,6	26,9	27,9	0,93

Fonte: própria autoria

Em relação a Tabela 4, observa-se que a mediana entre os indivíduos que apresentavam o genótipo a/a e a/b são de 43 anos, em contrapartida, aqueles com genótipo b/b apresentam mediana de 51 anos. Acerca da concentração das variáveis bioquímicas observou-se que não foram vistas diferenças estatísticas significativas.

6. DISCUSSÃO

6.1 Revisão Sistemática

6.1.1 Variante *SLC6A3 3'UTR VNTR (rs28363170)* e sua frequência genotípica no Transtorno Depressivo Maior (TDM)

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) pode ser causado por uma disfunção da rede de recompensa dopaminérgica que conecta o estriado ventral aos córtices orbitofrontal e pré-frontal medial (80). O transportador de dopamina (DAT) atua ajudando a regular essa sinalização estriatal de dopamina (DA) por meio da recaptação sináptica de DA (81). O polimorfismo *SLC6A3 (DAT1) 3'UTR VNTR (rs28363170)* altera a expressão de DAT, em portadores do genótipo SS (9R/9R) tendendo a estar associados a um curso de depressão mais grave (58).

Estudos observacionais e de intervenção verificaram a frequência genotípica e alélica da variante *SLC6A3 (DAT1) 3'UTR VNTR (rs28363170)* para analisar sua possível associação com TDM (Quadro 1). De acordo com as frequências do genótipo *SLC6A3 3'UTR VNTR*, os artigos selecionados desta revisão sistemática concordam com a influência dos alelos 9R e 10R no TDM. Dois estudos com a mesma amostra populacional reanalisada (58)(79) indicam uma possível ligação entre o genótipo SS (9R/9R) e uma forma mais grave de depressão. Ter pelo menos um alelo S (9R) era suficiente para oferecer risco de desenvolver TDM. Por outro lado, o genótipo LL (10R/10R) comporta-se como um fator protetor, associado a um baixo risco de desenvolver TDM, além de melhorar a resposta aos antidepressivos (63,64).

López-León et al. (2008) (82) revisou estudos de caso-controle que analisaram associações de variantes genéticas com TDM, entre os vinte polimorfismos avaliados estava o *SLC6A3 3'UTR VNTR*, com três estudos - um total de 151 casos e 272 controles. Curiosamente, esses estudos demonstraram um aumento mais significativo no risco de desenvolver TDM para portadores de LS (10R/9R) em comparação com os portadores do genótipo LL (10R/10R) (reanalisado agrupado OR = 2,06; CI = 1,25–3,40). No entanto, apenas um desses estudos mostrou um valor estatisticamente significativo.

Bielíński et al. (2017)(83) investigou o efeito dos polimorfismos *COMT Val158Met* e *SLC6A3 3'UTR VNTR* em 364 participantes de pesquisa obesos com

sintomas depressivos e um Índice de Massa Corporal (IMC) entre 30 e mais de 40 kg/m². Eles descobriram que os indivíduos com o genótipo SS (9R/9R) do gene *SLC6A3 3'UTR VNTR* tinham uma escala de depressão mais alta do Inventário de Depressão de Beck (BDI) ($p = 0,022$) e Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HDRS ou Ham-D) ($p = 0,00001$), além de maior IMC ($p = 0,001$).

Da mesma forma, Rafikova et al. (2021)(58), procurou associações entre episódios depressivos (DE), depressão recorrente (RD) e transtorno misto de ansiedade e depressão (MA-DD) e diferentes polimorfismos, incluindo *SLC6A3 3'UTR VNTR*. O alelo S (9R) desse polimorfismo ou alelos com distribuição alélica de menos repetições foram mais comuns nos grupos de casos do que no controle, embora essa diferença tenha sido estatisticamente significativa apenas no grupo MA-DD [DE - $p=0,355$, RD - $p=0,199$, e MA-DD - $p=0,005$]. A distribuição do genótipo SS no grupo MA-DD também foi estatisticamente significativa ($p=0,025$). Assim, a presença de pelo menos um alelo S foi associada ao risco de desenvolver MA-DD (OR= 3,93).

Em outro estudo, Rafikova et al. (2022)(79) investigaram as associações entre as variações genéticas dos sistemas dopaminérgico, serotoninérgico e endócrino e transtornos depressivos (DE, RD e MA-DD) por meio de modelos de herança. A variante *SLC6A3 3'UTR VNTR* correlacionou-se com DE nos modelos codominante ($p = 0,024$), dominante ($p = 0,015$), superdominante ($p = 0,035$) e recessivo ($p = 0,011$). A análise de frequência genotípica mostrou que os portadores do genótipo SS (9R/9R) e LS (10R/9R) foram mais frequentes em indivíduos com DE e, em contraste, os portadores do genótipo LL (10R/10R) tiveram o menor risco de desenvolver DE (OR = 0,57, 0,35–0,95, $p = 0,032$). A correlação entre depressão recorrente foi significativa nos modelos dominante ($p = 0,01$) e aditivo ($p = 0,015$). Da mesma forma, os portadores do genótipo LL (10R/10R) têm baixo risco de desenvolver RD (OR = 0,59, 0,37–0,94, $p = 0,025$). A associação mais intensa foi entre a variante *SLC6A3 3'UTR VNTR* e MA-DD. O genótipo SS (9R/9R) correlacionou-se com um maior risco de desenvolver MA-DD (OR = 3,93, 1,18–13,13, $p = 0,026$), enquanto o genótipo LL (10R/10R) parecia desempenhar um papel protetor contra ele (OR = 0,48, 0,29–0,8, $p = 0,005$).

Outros estudos sugerem que não exista associação entre esse polimorfismo e TDM. Frisch et al. (1999) (77) investigaram o envolvimento dos transportadores de dopamina e serotonina na fisiopatologia da depressão pela genotipagem de 102 pacientes com TDM e 172 controles saudáveis para vários polimorfismos, incluindo o

SLC6A3 3'UTR VNTR. Seus resultados não mostraram diferença estatística entre pacientes com TDM e controles saudáveis em relação à distribuição genotípica e alélica de *SLC6A3 3'UTR VNTR* ($P > 0,003$).

Analogamente, Huang et al. (2011) (78) realizou um estudo de caso-controle, analisando 17 polimorfismos, incluindo o *SLC6A3 3'UTR VNTR*, para avaliar traços de personalidade em uma população chinesa Han (435 controles saudáveis e 582 pacientes com TDM). Os autores dividiram os pacientes com TDM em dois grupos clínicos distintos, aqueles com história familiar positiva (186 pacientes) e aqueles sem história familiar (396 pacientes), e não encontraram associação entre TDM e traços de personalidade específicos ($p=0,986$). Além disso, nem a análise do haplótipo nem a correção convencional correlacionaram a variante genética *SLC6A3 3'UTR VNTR* com TDM.

O TDM é considerado um fator que contribui para o comportamento de auto-extermínio. Isso se deve provavelmente devido a alterações neurocognitivas que aumentam a vulnerabilidade de uma pessoa estimulando a este comportamento(84). Uma dessas alterações é a influencia da sinalização de neurotransmissores. Sendo que indivíduos com TDM que tentaram autoextermínio tiveram redução da sinalização dopaminérgica estriatal (85). Com isso, é importante realizar novas pesquisas sobre a ligação entre o suicídio e os genes responsáveis pela codificação das vias serotoninérgicas e dopaminérgicas, até porque o auto-extermínio também é uma das principais causas de morte e incapacidade em indivíduos em indivíduos com depressão (86)(87).

Rafikova et al. (2021)(57) verificaram a contribuição de 11 polimorfismos, entre eles o *SLC6A3 3'UTR VNTR*, para o comportamento de auto-extermínio e gravidade dos sintomas de depressão e ansiedade em uma população russa (100 pacientes com tentativas repetidas de auto-extermínio e 154 controles saudáveis). O genótipo LL (10R/10R) apareceu mais regularmente nos controles do que nos casos e foi significativamente associado a um menor fator de risco para comportamento de auto-extermínio (OR = 0,48; $p = 0,005$). Ao observar o modelo de herança, o comportamento suicida ou a variante *SLC6A3 3'UTR VNTR* correlacionou-se significativamente com o codominante ($p = 0,006$), dominante ($p = 0,001$), superdominante ($p = 0,004$) e log-aditivo ($p = 0,004$) modelos.

6.1.2 Variante *SLC6A3 3'UTR VNTR* (rs28363170) e farmacoterapia

Com o desenvolvimento da genética, surgiu a necessidade de pesquisar se genes específicos e suas variantes interferem individual ou coletivamente nos medicamentos, seja em sua eficácia, em seus efeitos adversos ou em ambos, originando a farmacogenética (88).

Hellwig e colaboradores (2018) (80) investigaram se a privação do sono e as convulsões eletroconvulsivas afetam a disponibilidade do transportador estriatal de dopamina (DAT). Dezesesseis pacientes com TDM e 12 controles participaram do estudo e foram submetidos a imagem e genotipagem *SLC6A3 3'UTR VNTR*. Seus resultados indicaram que a privação de sono reduziu significativamente a disponibilidade de DAT estriatal ($p < 0,01$) e que a presença do alelo S (9R) aumentou esse efeito.

Lavretsky et al., (2007) (63) examinaram o papel dos polimorfismos dos genes relacionados à dopamina e à serotonina nas características clínicas e cognitivas de pacientes com depressão tardia. Para isso, 15 pacientes ambulatoriais com depressão tardia foram estudados em um ensaio piloto duplo-cego de dez semanas usando metilfenidato combinado com citalopram ou citalopram e placebo sozinho. Indivíduos com o genótipo LL (10R/10R) do gene *SLC6A3 3'UTR VNTR* apresentaram disfunção cognitiva executiva mais significativa no início do estudo ($p = 0,05$). No entanto, esses indivíduos responderam melhor ao tratamento com metilfenidato-citalopram com uma redução maior na gravidade da depressão ao longo do tempo do que outros grupos ($p = 0,049$).

Em contraste, Kirchheiner et al. (2006) (64) estudo de coorte prospectivo avaliou a influência dos polimorfismos genéticos *SLC6A3 3'UTR VNTR* e *SLC6A4* de inserção/deleção na modulação da resposta antidepressiva. A variante *SLC6A3 3'UTR VNTR* parece influenciar a resposta à terapia antidepressiva, pois os portadores do genótipo SS (9R/9R) responderam menos rapidamente do que os outros genótipos ($p = 0,0037$). Em relação à análise farmacogenética do estudo e considerando cinco grupos de agentes terapêuticos mais usados [mirtazapina, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), tricíclicos, venlafaxina e outros], a variante *SLC6A3 3'UTR VNTR* influenciou de forma mais proeminente a resposta aos ISRS como indivíduos com pelo menos um alelo L (10R) respondeu melhor ao tratamento diminuindo suas pontuações na Escala de Avaliação de

Hamilton para Depressão (HDRS) ($P = 0,026$).

Em outro estudo farmacogenético, Yin et al. (2015) (89) determinaram as respostas antidepressivas dos ISRS em relação a vários polimorfismos genéticos. Após o estudo randomizado e duplo-cego de 6 semanas com 290 pacientes com TDM, eles não encontraram diferenças estatísticas para o polimorfismo *SLC6A3 3'UTR VNTR* entre respondedores e não respondedores ($p > 0,05$).

6.1.3 Avaliação e Limitações da Qualidade dos Artigos Seleccionados

A diretriz dos Estudos de Previsão de Risco Genético (GRIPS) foi empregada para avaliar a qualidade dos estudos de associação seleccionados desta revisão sistemática (Tabela S1, Anexo 9). Vinte dos 25 itens da diretriz foram seleccionados para avaliar as particularidades dos métodos, resultados e discussão de cada artigo. Dos seis estudos avaliados, todos apresentaram pelo menos 15 dos 20 itens avaliados (% de adequação inferior a 75%).

Todos os artigos (58)(63)(64)(77)(78)(79) descreveram os critérios de elegibilidade dos participantes e as fontes e métodos de seleção. Também fizeram uma discussão generalizada e, quando pertinente, revelaram a importância de seu estudo. No entanto, apenas 83,3% dos artigos (58)(63)(77)(78)(79) discutiram a relevância dos resultados do estudo para a assistência à saúde. Apenas um artigo (64) (16,6%) especificou como tratou dados faltantes na análise. (ANEXO 8)

6.2 Estudo transversal, descritivo e caso-controle

No nosso estudo, houve uma relação na distribuição genotípica entre polimorfismo estudado em relação ao Transtorno Depressivo Maior, em que houve diferença estatística entre os grupos caso-controle, sendo o genótipo bb estabelecendo-se um fator de proteção ao TDM. De acordo com Oliveira-Paula e seus colaboradores (66), a funcionalidade do 4b/4a VNTR está associada à formação de pequenos RNA de interferência (sirRNA). Células endoteliais contendo o principalmente o alelo 4b (cinco cópias de 27 pb) apresentam níveis aumentados de sirRNA, levando a uma menor quantidade de RNA mensageiro, consequentemente menor produção de NOS3 em comparação com células contendo o alelo 4a (quatro

cópias de 27 pb) (66). Desse modo, o genótipo bb se estabelece como fator protetor no desenvolvimento de TDM ao reduzir a síntese de NO.

O óxido nítrico (NO) apresenta diversos papéis na fisiologia do corpo humano. No SNC a sinalização do NO controla a neurotransmissão ajustando a biossíntese de neurotransmissores e operando como um transmissor retrógrado nas sinapses glutamatérgicas (90). Além disso, a sinalização do óxido nítrico apresenta um alvo potencial para o tratamento de TDM por realizar uma regulação positiva nas enzimas responsáveis para formação de NO, e elevação nas concentrações de metabólitos do NO entre indivíduos deprimidos (70)(71).

Em um estudo caso controle realizado por Kim e seus colaboradores (91), foram medidos níveis plasmáticos de NO em 39 pacientes com depressão que teriam tentado suicídio, 44 pacientes não suicidas e 70 controles. Observou-se que a elevação de NO em níveis plasmáticos estão correlacionados com tentativas de suicídios em pacientes depressivos ($p = 0,013$).

De semelhante modo, um estudo japonês de Eiji Suzuki e seus colaboradores (92) verificou que as concentrações plasmáticas de nitrato, um índice de produção de NO, medidas por meio de cromatografia líquida de alta eficiência em pacientes deprimidos ($n=17$) e comparadas com pacientes com ansiedade ($n=6$) e com controles saudáveis ($n=12$). Foi observado que as concentrações plasmáticas de nitrato foram significativamente maiores em pacientes deprimidos do que em pacientes com transtorno de ansiedade ($P<0,05$) ou em controles ($P<0,01$).

Em um estudo realizado com ratos, Shang-Feng Gao e seus colaboradores (93) utilizaram estes animais com Estresse Imprevisível Crônico (USC) para determinar as alterações da NOS em atividade hipotalâmica e níveis plasmáticos de NO. Foi comparado também alterações de níveis plasmáticos de NO e cortisol em pacientes com TDM e controles. Com isso, níveis plasmáticos de NO estavam significativamente aumentados, tanto em ratos machos com USC ($P = 0,001$) quanto em pacientes com TDM do sexo masculino ($P < 0,001$).

No estudo de Talarowska e seus colaboradores (94) teve como objetivo a concentração de NO em pacientes com transtorno depressivo recorrente de forma a verificar a relação entre os níveis plasmáticos de NO e a performance cognitiva. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes com Depressão Recorrente na intensidade dos sintomas depressivos, medida pela HDRS no início da terapia versus os resultados dos exames após 8 semanas de tratamento

($p < 0,001$). O nível de NO foi substancialmente maior nos pacientes com processo depressivo em comparação ao controle. Níveis elevados de NO no plasma sanguíneo afetam negativamente a eficiência da memória de trabalho visual-espacial e auditivo-verbal, bem como a memória declarativa de curto prazo. Quanto maior a concentração de NO plasmático, maior a gravidade dos sintomas depressivos medida pela HDRS ($p = 0,03$)

Porém, de diferente modo, Loeb e seus colaboradores (95) analisou a atividade da NOS em pacientes com episódio de depressão maior em relação a controles saudáveis e posteriormente verificou se houve a alteração da NOS após o início do tratamento antidepressivo. Foram recrutados 460 pacientes com TDM e 825 pacientes controle. Observou-se que há uma atividade reduzida de NOS que melhora ao longo de 6 meses período em respondedores ao tratamento antidepressivo. Com resultado semelhante, o estudo de Chrapko e seus colaboradores (96) demonstraram que pacientes com depressão maior apresentam baixos níveis de NO plasmático e atividade da NOS plaquetária ao comparar com controles saudáveis antes do tratamento ($p < 0.01$).

Os efeitos relacionados aos níveis plasmáticos de NO no TDM são conflitantes e a divergência de resultados pode ser baseados pelas discrepâncias metodológicas dos estudos supracitados. Desta forma, são necessários maiores estudos para verificar os efeitos dos diferentes níveis plasmáticos de NO em pacientes com esta patologia. Em relação ao polimorfismo genético *NOS3 INTRON 4 VNTR* não foram encontrados estudos que relacionassem com o TDM. Apenas bipolaridade (98) teve associação com esta variante genética.

O óxido nítrico sintase endotelial (NOS3) tem um imprescindível papel na regulação da obesidade, pois afeta a lipólise no tecido adiposo. A redução na formação de NO pelas células endoteliais e/ou sua menor biodisponibilidade para os tecidos, fenômeno caracterizado por disfunção e sua disponibilidade endotelial, podem gerar mudanças metabólicas e elevar o estresse oxidativo, contribuindo para o aparecimento de dislipidemia e a aterosclerose. (97). Com relação ao perfil lipídico e glicemia, foi demonstrado que os níveis de colesterol total e LDL foram significativamente superior para os grupos polimórficos em comparação àqueles que não apresentavam polimorfismo para diversas associações com gene *NOS3* principalmente para o alelo 4b/a do *NOS3 INTRON 4 VNTR*.

O estudo promovido por Hoffmann e seus colaboradores (98), a variável 4 a/b foi associado a níveis reduzidos de metabólitos de NO (redução de 25%), maior redução da pressão arterial ($p < 0,05$), maior prevalência a sensibilidade ao sal ($p < 0,05$) e com níveis mais elevados de LDL.

Alterações relacionadas ao aumento de níveis de triglicerídeos e redução da lipoproteína de alta densidade (HDL) podem estar associadas ao desenvolvimento de TDM (99). Em um estudo de Wagner e seus colaboradores (2019) (100) verificou se há associação entre níveis lipídicos séricos com a gravidade da depressão. Como resultado, encontrou que níveis mais elevados de níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) em pacientes com episódio depressivo maior (100). No nosso estudo em questão, observou-se que há associação entre o polimorfismo do *NOS3 intron 4 VNTR* entre o genótipo a/a e a/b com hipercolesterolemia ($p = 0,043$), conforme preconizado na literatura.

Em relação a hiperglicemia, a alta concentração de de glicose no espaço extracelular é capaz de passar a barreira hematoencefálica (BHE) e impactar áreas cerebrais que participam na memória e no controle do humor. Além disso, o TDM pode estar relacionado com uma maior resistência à insulina por permitir elevação dos níveis de glicocorticoides e diminuição a sensibilidade insulínica (101).

Ademais, a alta taxa de glicose permite ocasionar disfunção de mecanismos subjacentes ao trabalho da eNOS, em que permite a redução da expressão da eNOS, aumento da degradação do óxido nítrico. Sendo assim, em momentos de elevação crônica da glicose é observado exatamente a diminuição dos níveis de proteína da eNOS (102). O NO é responsável por estimular a secreção de insulina pelas células β , afetando o metabolismo da glicose. Outro fator que também reduz as concentrações plasmáticas dos metabólitos do NO é a atividade do polimorfismo da *NOS3 INTRON 4 VNTR* em portadores do alelo selvagem (a) no íntron 4 (73).

Em um estudo de K. Rittig e seus colaboradores (103), verificaram se haveria associação entre vasodilatação dependente de óxido nítrico e três polimorfismos relevantes da Óxido Nítrico Sintase Endotelial (eNOS), com o polimorfismo da *NOS3 INTRON 4 VNTR* inclusa, em 200 indivíduos resistentes à insulina. Como resultado do estudo observou-se que o polimorfismo 4 a/b está associado a uma pior produção de NO endotelial. Sendo assim consistentes com outros estudos que indicaram que alelo “a” do polimorfismo intron 4 a/b apresentam concentrações plasmáticas reduzidas de NO. Da mesma forma, Mahdih Mehrab-Monseni e seus colaboradores

(104) ao realizar a comparação da distribuição do polimorfismo do gene da NOS3 INTRON 4 VNTR nos pacientes com diabetes e controles, observaram uma maior frequência, estatisticamente significativa, entre o genótipo a/a ou a/b em pacientes com diabetes ao realizar a comparação com o controle ($p = 0,02$).

Diferentemente do que está na literatura, em nosso estudo apenas pacientes com genótipos b/b apresentava hiperglicemia, estabelecendo uma diferença estatística significativa ($p=0,035$).

7. CONCLUSÃO

Em relação a revisão sistemática encontrou concordância em relação à associação do polimorfismo *SLC6A3 (DAT1) 3'UTR VNTR (rs28363170)* com TDM, na qual evidências indicam que a presença do alelo S (9R) pode ser um fator de risco para o desenvolvimento da doença e presença do alelo L (10R) um fator protetor. As limitações deste estudo devem-se aos poucos artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade para esta revisão e, conseqüentemente, poucas populações com diferentes etnias foram analisadas. Consequentemente, mais estudos são necessários para avaliar o comportamento da distribuição de frequência genotípica/alélica dessa variante genética em diversas populações com tamanho amostral significativo e ajudar a entender o papel desse polimorfismo no TDM. Compreender o gene *SLC6A3*, seus polimorfismos e o papel de seus mecanismos na etiologia do TDM podem contribuir para o estabelecimento de novas e mais modernas formas de diagnóstico precoce e aumento da qualidade de vida dos pacientes.

Em relação ao estudo transversal descritivo e caso-controle o polimorfismo do intron 4 do gene *NOS3*, o genótipo b/b foi associado como fator de proteção ao Transtorno Depressivo Maior na população brasileira estudada. Foram encontradas associações entre este polimorfismo e a concentração elevada de colesterol e glicose. Uma das limitações do nosso estudo é que a quantidade amostral é pequena em pacientes que fazem parte do grupo caso. É necessário que produza mais estudos, com o número amostral maior, que relacione este polimorfismo genético com TDM para complementar a compreensão da sua fisiopatologia.

Com isso a análise genética se estabelece como um dos métodos favoráveis para realização de diagnóstico da patologia. Além de facilitar a compreensão de doenças que afetam a população. Logo, esse tipo de estudo, ao analisar possíveis biomarcadores que podem afetar no desenvolvimento de TDM, pode ser responsável por implantar formas de diagnóstico precoce e melhorar a qualidade de vida de pacientes deprimidos.

8. REFERÊNCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5. Vol. 11, Artmed. 2014. 992 p.
2. 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.
3. Osborn TL, Wasanga CM, Ndeti DM. World mental health report: Transforming mental health for all. World Health Organization, Geneva. 2022.
4. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. 2017;24.
5. Diniz J, Neves S, Vieira M. Ação dos Neurotransmissores Envolvidos na Depressão Action of Neurotransmitters Involved in Depression. *Ensaio*. 2020;24(4):437–43.
6. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299–312.
7. Wang J, Wu X, Lai W, Long E, Zhang X, Li W, et al. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(8):1–14.
8. Sousa NF da S, Barros MB de A, Medina L de PB, Malta DC, Szwarcwald CL. Association of major depressive disorder with chronic diseases and multimorbidity in Brazilian adults, stratified by gender: 2019 National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol*. 2021;24.
9. Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, 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(10312):1700–12.
10. 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* [Internet]. 2020;47(1):753–70. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05129-3>
11. Misiak B, Beszlej JA, Kotowicz K, Szewczuk-Bogusławska M, Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, et al. Cytokine alterations and cognitive impairment in major depressive disorder: From putative mechanisms to novel treatment targets. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2018;80(April 2017):177–88.
12. Kennedy SH. Core symptoms of major depressive disorder: Relevance to diagnosis and treatment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(3):271–7.

13. Alam N, Ali S, Akbar N, Ilyas M, Ahmed H, Mustafa A, et al. Association study of six candidate genes with major depressive disorder in the North-Western population of Pakistan. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(8):e0248454. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0248454>
14. Srisurapanont M, Mok YM, Yang YK, Chan HN, Della CD, Zainal NZ, et al. Cognitive complaints and predictors of perceived cognitive dysfunction in adults with major depressive disorder: Findings from the Cognitive Dysfunction in Asians with Depression (CogDAD) study. *J Affect Disord* [Internet]. 2018;232(February):237–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.014>
15. Fiorillo A, Carpinello B, De Giorgi S, La Pia S, Maina G, Sampogna G, et al. Assessment and management of cognitive and psychosocial dysfunctions in patients with major depressive disorder: A clinical review. *Front Psychiatry*. 2018;9(OCT):1–8.
16. Wang Z, Qu H, Zhong J, Han Y, Wan C, Wang H, et al. Restoration of psychosocial functioning in remitted major depressive disorder patients: A 1-year longitudinal study. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2020;102:152204. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2020.152204>
17. Knight MJ, Baune BT. Cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2018;31(1):26–31.
18. Nemeroff CB. The state of our understanding of the pathophysiology and optimal treatment of depression: Glass half full or half empty? *Am J Psychiatry*. 2020;177(8):671–85.
19. Ropper AH, Fazel S, Runeson B. Suicide NEJM Review Fazel. *N Engl J Med*. 2020;382:266–74.
20. Marback RF. A rtigos de R evisão | R eview A rticles Terapia cognitivo-comportamental no manejo da desesperança e pensamentos suicidas. 2014;10(2):122–9.
21. Turecki G, Brent DA, Gunnell D, O'Connor RC, Oquendo MA, Pirkis J, et al. Suicide and suicide risk. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(1).
22. World Health Organization. Suicide worldwide in 2019: global health estimates [Internet]. World Health Organization, Geneva. 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1350975/retrieve>
23. Dong M, Zeng LN, Lu L, Li XH, Ungvari GS, Ng CH, et al. Prevalence of suicide attempt in individuals with major depressive disorder: A meta-analysis of observational surveys. *Psychol Med*. 2019;49(10):1691–704.
24. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder , depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China : a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res* [Internet]. 2020;288(April):112954. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112954>

25. Zhang L, Cai H, Bai W, Zou S, Feng K, Li Y, et al. Prevalence of suicidality in clinically stable patients with major depressive disorder during the COVID-19 pandemic. *J Affect Disord* [Internet]. 2022;307(February):142–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.03.042>
26. McQuaid RJ, Cox SML, Ogunlana A, Jaworska N. The burden of loneliness: Implications of the social determinants of health during COVID-19. *Psychiatry Res* [Internet]. 2021;296(December 2020):113648. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113648>
27. Zhuo C, Li G, Lin X, Jiang D, Xu Y, Tian H, et al. The rise and fall of MRI studies in major depressive disorder. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2019;9(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-019-0680-6>
28. Soleimani L, Lapidus KAB, Iosifescu D V. Diagnosis and Treatment of Major Depressive Disorder. *Neurol Clin*. 2011;29(1):177–93.
29. Zhou X, Teng T, Zhang Y, Del Giovane C, Furukawa TA, Weisz JR, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2020;7(7):581–601. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30137-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30137-1)
30. Lundberg J, Cars T, Lööv SÅ, Söderling J, Tiihonen J, Leval A, et al. Clinical and societal burden of incident major depressive disorder: A population-wide cohort study in Stockholm. *Acta Psychiatr Scand*. 2022;146(1):51–63.
31. Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2020;126(August):134–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.08.002>
32. Santamaría-García H, Baez S, Gómez C, Rodríguez-Villagra O, Huepe D, Portela M, et al. The role of social cognition skills and social determinants of health in predicting symptoms of mental illness. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2020;10(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-020-0852-4>
33. Bonadiman CSC, Malta DC, De Azeredo Passos VM, Naghavi M, Melo APS. Depressive disorders in Brazil: Results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Popul Health Metr* [Internet]. 2020;18(Suppl 1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12963-020-00204-5>
34. Abdoli N, Salari N, Darvishi N, Jafarpour S, Solaymani M, Mohammadi M, et al. The global prevalence of major depressive disorder (MDD) among the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2022;132(October 2021):1067–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.10.041>
35. Shorey S, Ng ED, Wong CHJ. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Psychol*. 2022;61(2):287–305.

36. Li Z, Ruan M, Chen J, Fang Y. Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications. *Neurosci Bull* [Internet]. 2021;37(6):863–80. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12264-021-00638-3>
37. Fu Z, Burger H, Arjadi R, Bockting CLH. Effectiveness of digital psychological interventions for mental health problems in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2020;7(10):851–64. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30256-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30256-X)
38. Ridley M, Rao G, Schilbach F, Patel V. Poverty, depression, and anxiety: Causal evidence and mechanisms. *Science* (80-). 2020;370(6522).
39. Paiva Souto E, Moreno AB, Chor D, Melo ECP, Barreto SM, Nunes MA, et al. Gender Difference in Social Capital, Common Mental Disorders and Depression: ELSA-Brasil Study. *Psych*. 2020;2(1):85–96.
40. Wu S, Yin Y, Du L. Blood–Brain Barrier Dysfunction in the Pathogenesis of Major Depressive Disorder. *Cell Mol Neurobiol* [Internet]. 2022;42(8):2571–91. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01153-9>
41. Herrman H, Kieling C, McGorry P, Horton R, Sargent J, Patel V. Reducing the global burden of depression: a Lancet–World Psychiatric Association Commission. *Lancet* [Internet]. 2019;393(10189):e42–3. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32408-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32408-5)
42. Shadrina M, Bondarenko EA, Slominsky PA. Genetics factors in major depression disease. *Front Psychiatry*. 2018;9(JUL):1–18.
43. Spellman T, Liston C. Toward circuit mechanisms of pathophysiology in depression. *Am J Psychiatry*. 2020;177(5):381–90.
44. Zakaria FH, Samhani I, Mustafa MZ, Shafin N. Pathophysiology of Depression: Stingless Bee Honey Promising as an Antidepressant. *Molecules*. 2022;27(16).
45. Jesulola E, Micalos P, Baguley IJ. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? *Behav Brain Res* [Internet]. 2018;341(November 2017):79–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.025>
46. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2017;27(2017):101–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>
47. Filatova E V., Shadrina MI, Slominsky PA. Major depression: One brain, one disease, one set of intertwined processes. *Cells*. 2021;10(6).
48. João Quevedo II. Neurobiologia dos transtornos psiquiátricos. *Artmed*. 2020. 276–280 p.
49. Sarawagi A, Soni ND, Patel AB. Glutamate and GABA Homeostasis and

- Neurometabolism in Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry*. 2021;12(April).
50. Almeida FB, Pinna G, Barros HMT. The role of hpa axis and allopregnanolone on the neurobiology of major depressive disorders and ptsd. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11).
 51. Correia AS, Cardoso A, Vale N. Oxidative Stress in Depression: The Link with the Stress Response, Neuroinflammation, Serotonin, Neurogenesis and Synaptic Plasticity. *Antioxidants*. 2023;12(2).
 52. Gasparini A, Callegari C, Lucca G, Bellini A, Caselli I, Ielmini M. Inflammatory Biomarker and Response to Antidepressant in Major Depressive Disorder: a Systematic Review and Meta-Analysis T. *Psychopharmacol Bull*. 2022;52(1):36–52.
 53. Leonard BE. Inflammation and depression: A causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatr*. 2018;30(1):1–16.
 54. Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics. *BMC Med Genomics*. 2015;8(1):1–7.
 55. G. Bradley Schaefer JNTJ. *Genética Médica: uma abordagem integrada*. Vol. 4, ABDR. 2015. 93–103 p.
 56. Pérez-Olmos I, Bustamante D, Ibáñez-Pinilla M. Serotonin transporter gene (5-HTT) polymorphism and major depressive disorder in patients in Bogotá, Colombia. *Biomedica [Internet]*. 2016;36(2):285–94. Available from: <https://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.3014>
 57. Lung F-W, Tzeng D-S, Huang M-F, Lee M-B. Association of the MAOA promoter uVNTR polymorphism with suicide attempts in patients with major depressive disorder. *BMC Med Genet [Internet]*. 2011;12:74. Available from: <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2350-12-74>
 58. 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 [Internet]*. 2021;57(8):942–8. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85113855686&doi=10.1134%2FS1022795421070115&partnerID=40&md5=61ac1ce2bdc16f4efad1e47566cdf632>
 59. El-seedy AS, Botros MH, Page G, Ladeveze V. Allelic Variants on SLC6A3 Neurotransmitter Gene and Their Relationship with Personality Traits Scales in Egyptian Athletes. 2023;2(1):9–19.
 60. NCBI. SLC6A3 solute carrier family 6 member 3 [Homo Sapiens (Human) [Internet]. 2022 [cited 2023 Jun 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6531>

61. Kanno K, Ishiura S. The androgen receptor facilitates inhibition of human dopamine transporter (DAT1) reporter gene expression by HESR1 and HESR2 via the variable number of tandem repeats. *Neurosci Lett* [Internet]. 2012;525(1):54–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2012.07.021>
62. Bieliński M, Jaracz M, Lesiewska N, Tomaszewska M, Sikora M, Junik R, et al. Association between COMT Val158Met and DAT1 polymorphisms and depressive symptoms in the obese population. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:2221–9.
63. Lavretsky H, Siddarth P, Kumar A, Reynolds CF. The effects of the dopamine and serotonin transporter polymorphisms on clinical features and treatment response in geriatric depression: a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2008;23(1):55–9. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-17621383>
64. Kirchheiner J, Nickchen K, Sasse J, Bauer M, Roots I, Brockmöller J. A 40-basepair VNTR polymorphism in the dopamine transporter (DAT1) gene and the rapid response to antidepressant treatment. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2007;7(1):48–55. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-16702979>
65. Napoli C, Lerman LO, Balestrieri ML, Ignarro LJ. Nitric Oxide in Vascular Damage and Regeneration [Internet]. Second Edi. *Nitric Oxide: Biology and Pathobiology*. Elsevier Inc.; 2009. 629–672 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-373866-0.00020-4>
66. Oliveira-Paula GH, Lacchini R, Tanus-Santos JE. Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms. *Gene* [Internet]. 2016;575(2):584–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2015.09.061>
67. Baranyi A, Amouzadeh-Ghadikolai O, Rothenhäusler HB, Theokas S, Robier C, Baranyi M, et al. Nitric oxide-related biological pathways in patients with major depression. *PLoS One*. 2015;10(11):1–15.
68. Vanni DS, Horstmann B, Benjo AM, Daher JPL, Kanaan S, Sleiman M. Nitric oxide: Inhibition of platelets and participation in thrombus formation. *J Bras Patol e Med Lab*. 2007;43(3):181–9.
69. Celotto AC, Durigan L, Calfi GS, Luiza M, Mamede N, Ciências F De, et al. Participação dos receptores metabotrópicos de glutamato e da via de sinalização por óxido nítrico no desenvolvimento da esquizofrenia. :3–15.
70. Dhir A, Kulkarni SK. Nitric oxide and major depression. *Nitric Oxide - Biol Chem* [Internet]. 2011;24(3):125–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2011.02.002>
71. Kudlow P, Cha DS, Carvalho AF, McIntyre RS. Nitric Oxide and Major Depressive Disorder: Pathophysiology and Treatment Implications. *Curr Mol Med*. 2016;16(2):206–15.

72. Nasr H Ben, Dimassi S, M'hadhbi R, Debbabi H, Kortas M, Tabka Z, et al. Functional G894T (rs1799983) polymorphism and intron-4 VNTR variant of nitric oxide synthase (NOS3) gene are susceptibility biomarkers of obesity among Tunisians. *Obes Res Clin Pract* [Internet]. 2016;10(4):465–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.orcp.2015.04.008>
73. Dellamea BS, Leitão CB, Friedman R, Canani LH. Nitric oxide system and diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):1–6.
74. Yale Center for Medical Informatics. The ALlele FREquency Database [Internet]. 1999 [cited 2022 Dec 2]. Available from: <https://alfred.med.yale.edu/alfred/ALFREDtour-overview.asp>
75. Janssens ACJW, Ioannidis JPA, van Duijn CM, Little J, Khoury MJ. Strengthening the reporting of genetic risk prediction studies: The GRIPS statement. *PLoS Med*. 2011;8(3):6–9.
76. Sinici I, Kalyoncu U, Karahan S, Kiraz S, Atalar E. Endothelial nitric oxide gene polymorphism and risk of systemic sclerosis: Predisposition effect of T-786C promoter and protective effect of 27 bp repeats in intron 4. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(2):169–75.
77. Frisch A, Postilnick D, Rockah R, Michaelovsky E, Postilnick S, Birman E, et al. Association of unipolar major depressive disorder with genes of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Mol Psychiatry* [Internet]. 1999;4(4):389–92. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-10483058>
78. Huang CC, Lu RB, Shih MC, Yen CH, Huang SY. Association study of the dopamine transporter gene with personality traits and major depressive disorder in the Han Chinese population. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(2):94–7.
79. Rafikova EI, Shibalev D V, Shadrina MI, Slominsky PA, Guekht AB, Ryskov AP, et al. Common and Specific Genetic Risk Factors for Three Disorders with Depressive Symptoms. *Russ J Genet* [Internet]. 2022;58(1):65–72. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85124346425&doi=10.1134%2FS1022795422010100&partnerID=40&md5=a2c51e31e765d96cb873fa84d5b1c806>
80. Hellwig S, Frings L, Masuch A, Vach W, Domschke K, Normann C, et al. Antidepressant treatment effects on dopamine transporter availability in patients with major depression: a prospective 123I-FP-CIT SPECT imaging genetic study. *J Neural Transm* [Internet]. 2018;125(6):995–1005. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1863-7>
81. Sambataro F, Podell JE, Murty VP, Das S, Kolachana B, Goldberg TE, et al. A variable number of tandem repeats in the 3'-untranslated region of the dopamine transporter modulates striatal function during working memory updating across the adult age span. *Eur J Neurosci*. 2015;42(3):1912–8.
82. López-León S, Janssens ACJW, González-Zuloeta Ladd AM, Del-Favero J,

- Claes SJ, Oostra BA, et al. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2008;13(8):772–85.
83. Bieliński M, Jaracz M, Lesiewska N, Tomaszewska M, Sikora M, Junik R, et al. Association between COMT Val158Met and DAT1 polymorphisms and depressive symptoms in the obese population. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2017;13:2221–9. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85028322200&doi=10.2147%2FNDT.S138565&partnerID=40&md5=bc8a8874cd42cd62314846ece6baf5df>
 84. Roca M, Del Amo ARL, Riera-Serra P, Pérez-Ara MA, Castro A, Roman Juan J, et al. Suicidal risk and executive functions in major depressive disorder: A study protocol. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):1–6.
 85. Pettorruso M, Andrea G, Martinotti G, Cocciolillo F, Miuli A, Muzio I Di, et al. brain sciences Risk in Major Depressive Disorder : Clinical and. 2020;1–11.
 86. Lin J, Su Y, Lv X, Liu Q, Wang G, Wei J, et al. Perceived stressfulness mediates the effects of subjective social support and negative coping style on suicide risk in Chinese patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2020;265(December 2019):32–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.026>
 87. Dong M, Wang S Bin, Li Y, Xu DD, Ungvari GS, Ng CH, et al. Prevalence of suicidal behaviors in patients with major depressive disorder in China: A comprehensive meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2018;225(June 2017):32–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.07.043>
 88. JOSÉ MIGUEL CHATKIN. A influência da genética na dependência tabágica e o papel da farmacogenética no tratamento do tabagismo*. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2006;32(6):573–9. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v32n6/a16v32n6>
 89. Yin L, Zhang YY, Zhang X, Yu T, He G, Sun XL. TPH, SLC6A2, SLC6A3, DRD2 and DRD4 Polymorphisms and Neuroendocrine Factors Predict SSRIs Treatment Outcome in the Chinese Population with Major Depression. *Pharmacopsychiatry* [Internet]. 2015;48(3):95–103. Available from: <https://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1398508>
 90. McNeill R V., Kehrwald C, Brum M, Knopf K, Brunkhorst-Kanaan N, Etyemez S, et al. Uncovering associations between mental illness diagnosis, nitric oxide synthase gene variation, and peripheral nitric oxide concentration. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2022;101(January):275–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.01.006>
 91. Kim YK, Paik JW, Lee SW, Yoon D, Han C, Lee BH. Increased plasma nitric oxide level associated with suicide attempt in depressive patients. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2006;30(6):1091–6.
 92. Suzuki E, Yagi G, Nakaki T, Kanba S, Asai M. Elevated plasma nitrate levels in depressive states. *J Affect Disord*. 2001;63(1–3):221–4.

93. Gao SF, Lu YR, Shi LG, Wu XY, Sun B, Fu XY, et al. Nitric oxide synthase and nitric oxide alterations in chronically stressed rats: A model for nitric oxide in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2014;47:136–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.05.009>
94. Talarowska M, Gałęcki P, Maes M, Orzechowska A, Chamielec M, Bartosz G, et al. Nitric oxide plasma concentration associated with cognitive impairment in patients with recurrent depressive disorder. *Neurosci Lett* [Internet]. 2012;510(2):127–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2012.01.018>
95. Loeb E, El Asmar K, Trabado S, Gressier F, Colle R, Rigal A, et al. Nitric Oxide Synthase activity in major depressive episodes before and after antidepressant treatment: Results of a large case-control treatment study. *Psychol Med*. 2022;52(1):80–9.
96. Chrapko WE, Jurasz P, Radomski MW, Lara N, Archer SL, Le Mellédo JM. Decreased platelet nitric oxide synthase activity and plasma nitric oxide metabolites in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2004;56(2):129–34.
97. Aytac HM, Pehlivan M, Oyaci Y, Pehlivan S. Association of intron 4 VNTR polymorphism in the NOS3 gene with rapid cycling and treatment resistance in bipolar disorder: a case-control study. *Neurosciences*. 2022;27(4):229–36.
98. Hoffmann IS, Tavares-Mordwinkin R, Castejon AM, Alfieri AB, Cubeddu LX. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism, nitric oxide production, salt sensitivity and cardiovascular risk factors in Hispanics. *J Hum Hypertens*. 2005;19(3):233–40.
99. Wei YG, Cai D Bin, Liu J, Liu RX, Wang S Bin, Tang YQ, et al. Cholesterol and triglyceride levels in first-episode patients with major depressive disorder: A meta-analysis of case-control studies. *J Affect Disord* [Internet]. 2020;266(September 2019):465–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.114>
100. Wagner CJ, Musenbichler C, Böhm L, Färber K, Fischer AI, von Nippold F, et al. LDL cholesterol relates to depression, its severity, and the prospective course. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2019;92(January):405–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.01.010>
101. Réus GZ, Carlessi AS, Silva RH, Ceretta LB, Quevedo J. Relationship of oxidative stress as a link between diabetes mellitus and major depressive disorder. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019(Mdd).
102. Malagrino PA, Sponton CHG, Esposti RD, Franco-Penteado CF, Fernandes RA, Bezerra MAC, et al. Prevalência de dislipidemia em adultos de meia-idade com polimorfismo do gene NOS3 e baixa aptidão cardiorrespiratória. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(1):33–43.
103. Rittig K, Holder K, Stock J, Tschritter O, Peter A, Stefan N, et al. Endothelial NO-synthase intron 4 polymorphism is associated with disturbed in vivo nitric

- oxide production in individuals prone to type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2008;40(1):13–7.
104. Mehrab-Mohseni M, Tabatabaei-Malazy O, Hasani-Ranjbar S, Amiri P, Kouroshnia A, Bazzaz JT, et al. Endothelial nitric oxide synthase VNTR (intron 4 a/b) polymorphism association with type 2 diabetes and its chronic complications. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2011;91(3):348–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2010.12.030>

9. ANEXOS

Anexo 1 - Aprovação pelo Comitê de Ética institucional da 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, 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 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."								
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66</td> <td style="width: 50%; border: none;">CEP: 72.220-900</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Bairro: CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA)</td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;">UF: DF</td> <td style="border: none;">Município: BRASÍLIA</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Telefone: (61)3107-8434</td> <td style="border: none;">E-mail: cep.fce@gmail.com</td> </tr> </table>	Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66	CEP: 72.220-900	Bairro: CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA)		UF: DF	Município: BRASÍLIA	Telefone: (61)3107-8434	E-mail: cep.fce@gmail.com
Endereço: UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66	CEP: 72.220-900							
Bairro: CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA)								
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 basílica, 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: 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

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: 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

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_Biológico.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: 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

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: CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA) **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, Distúrbio 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, Iote 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

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: BRASILIA

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: BRASILIA

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: BRASILIA

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: BRASILIA

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: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.123.081

Outros	Lattes_Callandra_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_Callandra_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: BRASILIA

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: BRASILIA

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	Orcamento.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

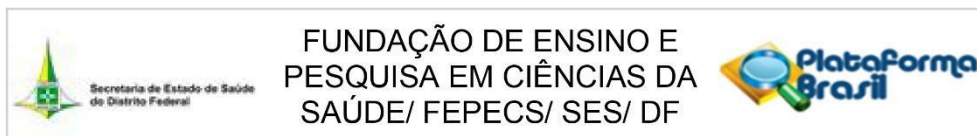
UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Anexo 3 - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS).



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, Distância 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

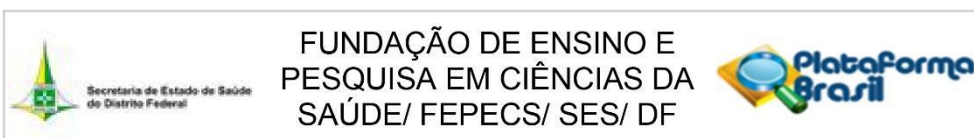
CEP: 70.710-904

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

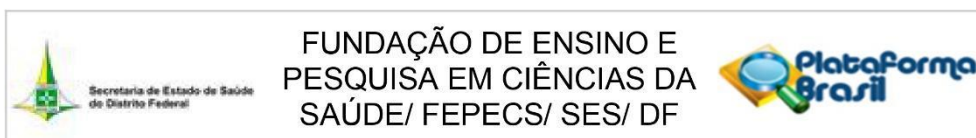
UF: DF

Município: BRASILIA

CEP: 70.710-904

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

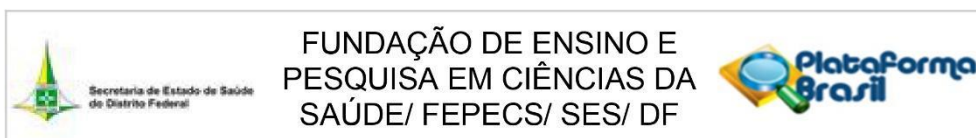
CEP: 70.710-904

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

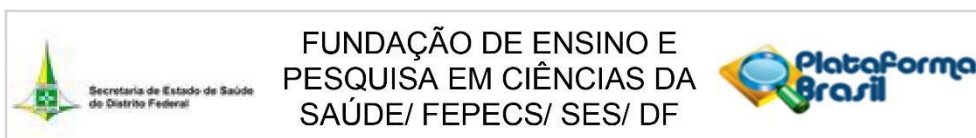
UF: DF

Município: BRASILIA

CEP: 70.710-904

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

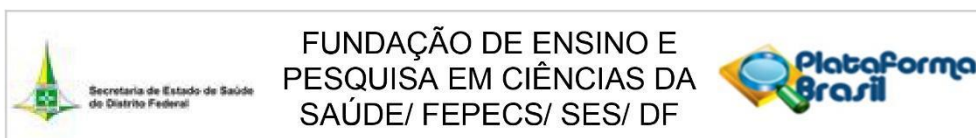
CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

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

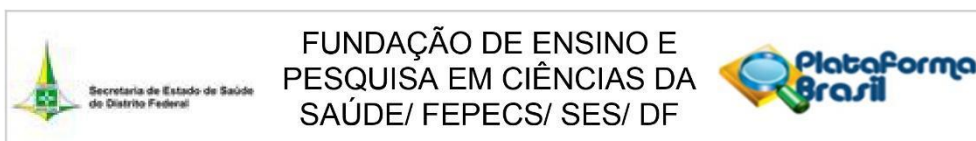
CEP: 70.710-904

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 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 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

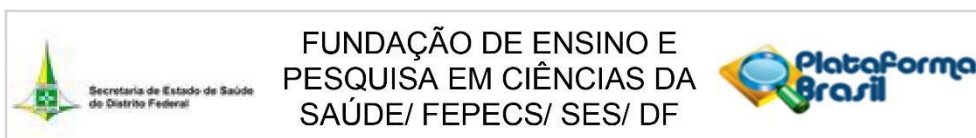
CEP: 70.710-904

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

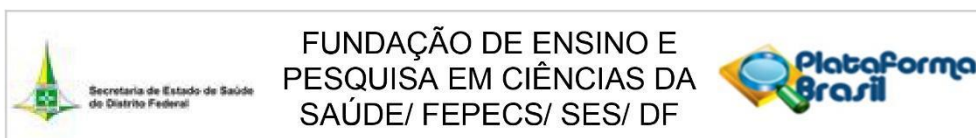
CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-2127

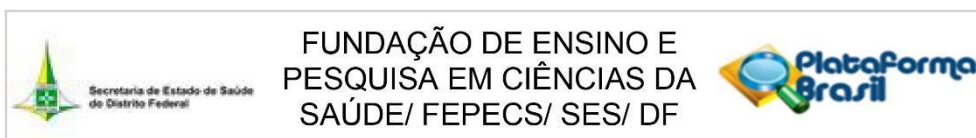
E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



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_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
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	24/09/2019	CAROLINE	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	s_Pereira.pdf	09:23:06	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_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_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

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 17 de Fevereiro de 2020

Assinado por:
Maria Cristina de Paula Scandiuzzi
(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		1 de 4
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA			
<i>Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Grupo Caso)</i>			
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. 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. 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. 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. 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. 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.			
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP / FEPECS E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com			 (61) 2017 1145 ramal 6878



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



2 de 4

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.





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



3 de 4

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 concep@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 - Ficha clínica do paciente

Ficha Clínica do Paciente

Ficha Clínica do Paciente	
PERFIL SOCIAL	
Unidade de saúde:	
Data e horário da 1ª consulta:	Quanto tempo de tratamento?
Nome do paciente:	
Data de nascimento: __/__/____ Idade:	Gênero: () Masculino () Feminino
Escolaridade:	
Telefone para contato:	E-mail:
Endereço:	
Estado civil:	Mora sozinho? () Não () Sim
Trabalha? () Sim () Não Se não, há quanto tempo? _____	
Peso (Kg):	Altura (cm): IMC (Kg/cm):
Diabético: () Não () Sim. Tipo? _____ Se sim, há quanto tempo? _____	
HISTÓRICO SOCIAL	
Bebidas alcoólicas: () Não () Sim () Bebia, mas parou há _____	
Quantidade/dia: _____ Frequência do uso: _____	
Tabaco (cigarro, charuto, narguilé): () Não () Sim () Fumava, mas parou há _____	
Qual(is) usava? _____ Quantidade/dia: _____	
Substâncias ilícitas: () Não () Sim () Usava, mas parou há _____	
Exercício Físico: () Não () Sim () Fazia, mas parou há _____	
Tipo de atividade: _____ Frequência: _____	
HISTÓRICO CLÍNICO	
Possui alguma outra doença diagnosticada? () Não () Sim	
Qual(is)? _____	
É o primeiro episódio de depressão? () Não () Sim	
Já teve que se internar alguma vez por conta da depressão? () Não () Sim	
Se sim, quantas vezes? _____	
Já teve algum pensamento Suicida? () Não () Sim	
Se sim, quantas vezes? _____	
Já tentou se matar alguma vez? () Não () Sim	
Se sim, quantas vezes? _____	
Faz uso de medicamentos? () Não () Sim	
Se sim, há quanto tempo? _____	
Outras anotações	

MEDICAMENTOS Por favor, circular os medicamentos que utiliza!		
() Antidepressivos tricíclicos (ADT): Desipramina, Nortriptilina, Maprotilina, Amitriptilina, Clomipramina, Imipramina. Posologia: _____ Início de tratamento: _____ () Inibidores de Monoamina Oxidase (IMAO): Meclobemida. Posologia: _____ Início de tratamento: _____ () Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS): Fluoxetina, Citalopram, Paroxetina, Sertralina, Fluvoxamina, Escitalopram. Posologia: _____ Início de tratamento: _____ () Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN): Velanfaxina, Desvenlafaxina, Duloxetina, Sibutramina. Posologia: _____ Início de tratamento: _____ () Inibidores da Recaptação de Noradrenalina e Dopamina (IRND): Bupropiona. Posologia: _____ Início de tratamento: _____ () Antidepressivos atípicos: Mirtazapina, Trazodona. Posologia: _____ Início de tratamento: _____ () Antipsicóticos Tricíclicos: Clorpromazina, Haloperidol. Posologia: _____ Início de tratamento: _____ () Antipsicóticos atípicos: Clozapina, Risperidona, Ziprasidona, Quetiapina, Olanzapina. Posologia: _____ Início de tratamento: _____ () Lítio, Carbamazepina, Topiramato, Lamotrigina e Ácido Valpróico. Posologia: _____ Início de tratamento: _____		
Outros medicamentos (posologia e início do tratamento): 		
Efeitos Adversos () Constipação () Desmaio/Tontura (hipotensão ortostática e síncope) () Perda de peso (apetite) () Ganho de peso (apetite)	() Boca Seca (Xerostomia) () Visão Turva () Taquicardia () Náuseas e vômito () Ansiedade () Convulsões () Problema sexual	() Sonolência (Sedação) () Retenção urinária () Dores de cabeça (cefaleia) () Alterações no sono (Dorme Muito ou pouco?) () Irritabilidade
Outros Efeitos Adversos: 		

Acesso aos medicamentos:		
Setor Público	Setor Privado	
() Unidade de Saúde (Capes)	() Farmácia/Drogarias	
() Rede Farmácia Popular	() Farmácia de Manipulação	
() Farmácia Comunitária	() "Aqui tem Farmácia Popular"	
() Farmácia especial/ambulatorial (Hospital)		
Possui dificuldade de acesso/ de ser encontrado? _____		
Adesão ao tratamento:		
A maioria das pessoas têm dificuldades para tomar os seus comprimidos, o (a) senhor(a) tem alguma dificuldade? _____		
Quantas vezes, nos últimos 7 dias, o (a) senhor (a) deixou de tomar os seus? _____		
O (a) senhor (a) já esqueceu de tomar alguma vez? () Não () Sim		
O (a) senhor (a) toma na hora certa? () Não () Sim		
Quando se sente bem, o (a) senhor (a) para de tomar os seus medicamentos? () Não () Sim		
Quando se sente mal, o (a) senhor (a) para de tomar os seus medicamentos? () Não () Sim		
HISTÓRICO FAMILIAR		
Possui algum parente que tenha: () Depressão		
() Outro problema psiquiátrico. Qual? _____		
Quem? _____		
Alguém da sua família já sofreu suicídio ou tentou se matar? () Não () Sim		
Quem? _____		
Outras anotações		
EXAMES COMPLEMENTARES		
Hemograma	Colesterol total	Glicose
Creatinina	Triglicérides	Sódio
Ureia	LDL	Potássio
T4 Livre	HDL	
Outros exames:		

Anexo 6 - Comprovante de submissão do artigo intitulado 3'UTR VNTR SLC6A3 genetic variant and Major Depressive Disorder: a systematic review.

 (<https://susy.mdpi.com>)
 belbiomedica@gmail.com
[My Profile \(/user/edit\)](#)
[Logout](#)
[Submit \(/user/manuscripts/upload\)](#)

[Journals \(https://www.mdpi.com/about/journals/\)](https://www.mdpi.com/about/journals/)
[Topics \(https://www.mdpi.com/topics\)](https://www.mdpi.com/topics)
[Information \(https://www.mdpi.com/guidelines\)](https://www.mdpi.com/guidelines)

[Author Services \(https://www.mdpi.com/authors/english\)](https://www.mdpi.com/authors/english)
[Initiatives](#)
[About \(https://www.mdpi.com/about\)](https://www.mdpi.com/about)

▼ User Menu 		Assigned Editor	Sirawich Danwanichwong																																													
Home (/user/myprofile)		Journal	Biomedicines																																													
Manage Accounts (/user/manage_accounts)		Manuscript Status	Pending major revisions																																													
Change Password (/user/chgpwd)		Manuscript ID	biomedicines-2489234																																													
Edit Profile (/user/edit)		Type	Systematic Review																																													
Logout (/user/logout)		Recruiting Reviewers	yes																																													
		Title	The 3'UTR VNTR SLC6A3 genetic variant and Major Depressive Disorder: a systematic review																																													
▼ Submissions Menu 		Manuscript	manuscript.docx (/user/manuscripts/displayFile/6de279de8bb9d176cb1180cd7a95d468) manuscript.pdf (/user/manuscripts/displayFile/6de279de8bb9d176cb1180cd7a95d468/review)																																													
Submit Manuscript (/user/manuscripts/upload)		Supplementary	manuscript-supplementary.docx (/user/manuscripts/displayFile/6de279de8bb9d176cb1180cd7a95d468/supplementary) ✖																																													
Display Submitted Manuscripts (/user/manuscripts/status)		Authors	<table><tr><td>Ms.</td><td>Bruna Rodrigues Gontijo</td><td>brunargontijo.unb@gmail.com</td><td>B</td><td>R</td><td>Graduate Pro...</td></tr><tr><td>Ms.</td><td>Isabella Possatti</td><td>isabellapossatti@gmail.com</td><td>B</td><td>R</td><td>Graduate Pro...</td></tr><tr><td>Mrs.</td><td>Caroline Ferreira Fratelli</td><td>carlofratelli@gmail.com</td><td>B</td><td>R</td><td>Graduate Pro...</td></tr><tr><td>Mr.</td><td>Alexandre Sampaio Rodrigues Pereira</td><td>prof.alexandresampaio@gmail.com</td><td>B</td><td>R</td><td>Graduate Pro...</td></tr><tr><td>Mrs.</td><td>Larissa Sousa Silva Bonasser</td><td>laribonasser@gmail.com</td><td>B</td><td>R</td><td>Graduate Pro...</td></tr><tr><td>Dr.</td><td>Calliandra Maria de Souza Silva</td><td>cdssilva@gmail.com</td><td>B</td><td>R</td><td>Graduate Pro...</td></tr><tr><td>Prof. Dr.</td><td>Izabel Cristina Rodrigues da Silva *</td><td>belbiomedica@gmail.com</td><td>B</td><td>R</td><td>Graduate Pro...</td></tr></table>				Ms.	Bruna Rodrigues Gontijo	brunargontijo.unb@gmail.com	B	R	Graduate Pro...	Ms.	Isabella Possatti	isabellapossatti@gmail.com	B	R	Graduate Pro...	Mrs.	Caroline Ferreira Fratelli	carlofratelli@gmail.com	B	R	Graduate Pro...	Mr.	Alexandre Sampaio Rodrigues Pereira	prof.alexandresampaio@gmail.com	B	R	Graduate Pro...	Mrs.	Larissa Sousa Silva Bonasser	laribonasser@gmail.com	B	R	Graduate Pro...	Dr.	Calliandra Maria de Souza Silva	cdssilva@gmail.com	B	R	Graduate Pro...	Prof. Dr.	Izabel Cristina Rodrigues da Silva *	belbiomedica@gmail.com	B	R	Graduate Pro...
Ms.	Bruna Rodrigues Gontijo	brunargontijo.unb@gmail.com	B	R	Graduate Pro...																																											
Ms.	Isabella Possatti	isabellapossatti@gmail.com	B	R	Graduate Pro...																																											
Mrs.	Caroline Ferreira Fratelli	carlofratelli@gmail.com	B	R	Graduate Pro...																																											
Mr.	Alexandre Sampaio Rodrigues Pereira	prof.alexandresampaio@gmail.com	B	R	Graduate Pro...																																											
Mrs.	Larissa Sousa Silva Bonasser	laribonasser@gmail.com	B	R	Graduate Pro...																																											
Dr.	Calliandra Maria de Souza Silva	cdssilva@gmail.com	B	R	Graduate Pro...																																											
Prof. Dr.	Izabel Cristina Rodrigues da Silva *	belbiomedica@gmail.com	B	R	Graduate Pro...																																											
Display Co-Authored Manuscripts (/user/manuscripts/co-authored)		Section	Molecular Genetics and Genetic Diseases (https://www.mdpi.com/journal/biomedicines/sections/Genetics_Genetic_Diseases)																																													
English Editing (/user/pre_english_article/status)		Coverletter	Text																																													
Discount Vouchers (/user/discount_voucher)		Number of Words	4575																																													
Invoices (/user/invoices)		Submission Received	20 June 2023																																													
LaTeX Word Count (/user/get/latex_word_count)		QC passed	Yes 																																													
▼ Reviewers Menu 																																																
Reviews (/user/reviewer/status)																																																
Volunteer Preferences (/volunteer_reviewer_info/view)																																																

G
r
a
d
u
a
t
e
P
r
o
g
r
a
m
i
n
H
e
a
l
t
h
S
c
i
e
n
c
e
s

Reply to Reviewers

Please download the latest version of the manuscript for revision. Your original submission may have been changed.

Manuscript for Revisions	Download Manuscript (/user/manuscripts/displayFile/6de279de8bb9d176cb1180cd7a95d468)
Reviewer 1	Review Report (Round 1) (/user/manuscripts/review/40256528?report=30408891) Click here (/user/manuscripts/review/40256528?report=30408891) to upload your response to reviewer.
Reviewer 2	Review Report (Round 1) (/user/manuscripts/review/40257131?report=30409400) Click here (/user/manuscripts/review/40257131?report=30409400) to upload your response to reviewer.

If there has been a change in the authorship during revisions of your paper, please download the "Authorship Change Form" (/user/download/authorship_form_file/6de279de8bb9d176cb1180cd7a95d468) to provide details of the change, then please upload it together with your resubmission.



Submit Revised Manuscript

Options to upload a new version of your manuscript will be available once all the reviewer comments have been replied to.

Language Editing

If the reviewers or editor recommended English language editing, this can be arranged by MDPI. Note that language editing by MDPI is not compulsory, nor does it guarantee that your manuscript will eventually be accepted for publication. Click on the link for more information and to request a quotation.

More information on English editing from MDPI (<https://www.mdpi.com/authors/english?id=2489234>).



Anexo 7 - Normas de submissão do artigo intitulado 3'UTR VNTR SLC6A3 genetic variant and Major Depressive Disorder: a systematic review, publicado na Revista *Biomedicines* (ISSN 2227-9059) no dia 20 de junho de 2023, Fator de impacto: 4.757 (2021).

Submission Checklist

Please:

Read the [Aims & Scope](#) to gain an overview and assess if your manuscript is suitable for this journal;

Use the [Microsoft Word template](#) or [LaTeX template](#) to prepare your manuscript;

Make sure that issues about [publication ethics](#), [research ethics](#), [copyright](#), [authorship](#), [figure formats](#), [data](#) and [references format](#) have been appropriately considered;

Ensure that all authors have approved the content of the submitted manuscript.

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:

Authors' full names followed by current positions;

Education background including institution information and year of graduation (type and level of degree received);

Work experience;

Current and previous research interests;

Memberships of professional societies and awards received.

[\[Return to top\]](#)

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.

[\[Return to top\]](#)

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.

[\[Return to top\]](#)

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.

[\[Return to top\]](#)

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.

[\[Return to top\]](#)

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.

[\[Return to top\]](#)

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 [iPOST](#). 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.

[\[Return to top\]](#)

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.

NSW Department of Primary Industries and Animal Research Review Panel. Three Rs. Available online: <https://www.animaethics.org.au/three-rs>

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

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>

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.

[\[Return to top\]](#)

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.

[\[Return to top\]](#)

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.

[\[Return to top\]](#)

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.

[\[Return to top\]](#)

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.

[\[Return to top\]](#)

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](#).

[\[Return to top\]](#)

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.

[\[Return to top\]](#)

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.

In the case of regular submissions, in-house assistant editors will invite experts, including recommendations by an academic editor. These experts may also include *Editorial Board Members* and Guest Editors of the journal. Potential reviewers suggested by the authors may also be considered. Reviewers should not have published with any of the co-authors during the past three years and should not currently work or collaborate with any of the institutions of the co-authors of the submitted manuscript.

Optional Open Peer-Review

The journal operates optional open peer-review: *Authors are given the option for all review reports and editorial decisions to be published alongside their manuscript. In addition, reviewers can sign their review, i.e., identify themselves in the published review reports.* Authors can alter their choice for open review at any time before publication, but once the paper has been published changes will only be made at the discretion of the *Publisher* and *Editor-in-Chief*. We encourage authors to take advantage of this opportunity as proof of the rigorous process employed in publishing their research. To guarantee impartial refereeing, the names of referees will be revealed only if the referees agree to do so, and after a paper has been accepted for publication.

Editorial Decision and Revision

All the articles, reviews and communications published in MDPI journals go through the peer-review process and receive at least two reviews. The in-house editor will communicate the decision of the academic editor, which will be one of the following:

Accept after Minor Revisions:

The paper is in principle accepted after revision based on the reviewer's comments. Authors are given five days for minor revisions.

Reconsider after Major Revisions:

The acceptance of the manuscript would depend on the revisions. The author needs to provide a point by point response or provide a rebuttal if some of the reviewer's comments cannot be revised. A maximum of two rounds of major revision per manuscript is normally provided. Authors will be asked to resubmit the revised paper within a suitable time frame, and the revised version will be 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.

[\[Return to top\]](#)

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.

[\[Return to top\]](#)

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 - RRIIDs- 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 - Artigos não selecionados para o estudo da variante 3'UTR VNTR SLC6A3 no TDM, seguindo a estratégia PECOS e os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos.



Review

The 3'UTR VNTR SLC6A3 genetic variant and Major Depressive Disorder: a systematic review

Bruna Rodrigues Gontijo¹, Isabella Possatti¹, Caroline Ferreira Fratelli¹, Alexandre Sampaio Rodrigues Pereira¹, Larissa Sousa Silva Bonasser², Calliandra Maria de Souza Silva¹ and Izabel Cristina Rodrigues da Silva^{1,*}

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

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

Correspondence: belbiomedica@gmail.com; Tel.: +55(61)-3107-8400

Supplementary Material

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

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

Section/Topic		Frisch et al. [19]	Kirchheine, J., et al. [20]	Lavretsky et al. [5]	Huang, Chang- Chih et al. [21]	Rafikova E. I. et al. [22]	Rafikova , E.I., et al. [4]
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	x
Participants	5) Describe eligibility criteria for participants, and sources and methods of selection of participants	x	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	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	x
Variables: Coding	8) (a) Describe how genetic variants were handled in the analyses	x	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	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	x
Analysis: Validation	10) Specify the procedure and data used for the validation of the risk model.		x	x	x	x	x
Analysis: Missing data	11) Specify how missing data were handled		x				
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	x
Analysis: Other	13) Describe all subgroups, interactions, and exploratory analyses that were examined	x	x	x	x	x	x

X - present

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

Section/Topic		Frisch et al. [19]	Kirch- heine, J., et al. [20]	La- vretsky et al. [5]	Huang, Chang- Chih et al. [21]	Rafikov a E. I. et al. [22]	Rafikov a, E.I., et al. [4]
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		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	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	x	x
Descriptives: Model estimates	17) Descriptives: Model estimates	x	x	x	x	x	x
Assessment	18) Report measures of model fit and predictive ability, and any other performance measures, if pertinent.		x	x	x	x	x
Validation	19) Report any validation of the risk model(s)	x	x	x	x	x	X
Other analyses	20) Present results of any subgroup, interaction, or exploratory analyses, whenever pertinent	x	x	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	x	x	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	x
Generalizability	23) Discuss the generalizability and, if pertinent, the health care relevance of the study results	x	x		x	x	x

X - present