

FATORES GENÉTICOS ASSOCIADOS A DEPRESSÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Gustavo Oliveira Silva¹
Matheus Victor de Moura Nascimento¹
Mateus Silva Santos²

RESUMO

A depressão é nos dias atuais a alteração afetiva com maior quantidade de pesquisas e abordagens, definida como um transtorno de humor ocasionado tanto por fatores sociais quanto fatores genéticos, possuindo características responsáveis por atitudes e potencialização de pequenos entraves do cotidiano. O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os fatores genéticos associados aos distúrbios depressivos. Com base nas análises feitas no banco de dados, foi possível observar que o país com o maior índice de contribuição foi a China com cerca de sete trabalhos (24,1%). Outros países como Estados Unidos e Coreia do Sul contribuíram com 3 artigos cada (10,3%). Com base nas pesquisas, 27 genes foram encontrados associados aos distúrbios depressivos levando em conta todos os critérios estabelecidos para o presente levantamento. Genes como OXTR e BDNF foram evidenciados em 13,8% (4/29) dos artigos, cada. Em seguida os genes TPH2, P2RX7, CD38, FKBP5 foram relatados em 6,9% (2/29) respectivamente. Os estudos que foram escolhidos para essa análise estão fortemente ligados aos fatores, os quais atuam de forma significativa modulação de humor, regulação hormonal, e atuação de neurotransmissores. Os genes OXTR, BDNF, TPH2, P2RX7, CD38 e FKBP5 foram destaques, uma vez que os mesmos agem no controle direto ou indireto nas ações neuronais, emocionais e hormonais no organismo, que consequentemente serão peças fundamentais para o desencadeamento de patologias.

Palavras – chaves: Depressão. Polimorfismo. fatores genéticos.

INTRODUÇÃO

Atualmente a depressão é a alteração afetiva que apresenta mais estudos, sendo classificada como um transtorno de humor, possui características que regem as atitudes dos sujeitos, afetando a percepção de si mesmos e consequentemente passando a enxergar problemas comuns como grandes catástrofes (ESTEVES & GALVAN, 2006). Mais de 300 milhões de pessoas possuem esse transtorno que varia de acordo com as respostas emocionais e desafios diários. Em hipóteses extremas a depressão pode levar ao suicídio, visto que esta é a segunda principal causa de morte numa faixa etária entre 15 e 29 anos (OPAS, 2018).

A origem da depressão pode ser relatada em estudos da antiga Grécia, onde Hipócrates, no século V antes de Cristo definia esse distúrbio como melancolia, atribuindo alterações que levavam os indivíduos a um estado de tristeza profunda, perda de sono, falta de apetite e desejo de morte (CUCHE; GERALD, 1994; SERVAN-SCHREIBER, 2004). A depressão, no início do século XXI, é, com algumas exceções, considerada uma doença mental, catalogada na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID) e no Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM), recebendo abordagens científicas, como a médica, a psicanalítica e a cognitivista (GONÇALES & MACHADO, 2007).

Esta condição é diferente das flutuações usuais de humor e das respostas emocionais de curta duração aos desafios da vida cotidiana. A depressão pode se tornar uma crítica condição

1 Graduando em biomedicina pelo Instituto Educacional Santa Catarina – Faculdade Guarái (IESC/FAG)

2 Mestre em Genética pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC/GO), professor adjunto do Instituto Educacional Santa Catarina – Faculdade Guarái (IESC/FAG)

de saúde, especialmente quando de longa duração e com intensidade moderada ou grave. Podendo causar à pessoa afetada um grande sofrimento e disfunção no trabalho, escola ou no meio familiar (OPAS, 2018). O distúrbio emocional vem sendo abordado de forma significativa por se tratar de um crescente problema de saúde pública. Este pode ser considerado como um dos principais fatores responsáveis pela incapacidade mental a nível mundial e suponha-se que até o ano de 2030 possa ser a segunda maior causa de inviabilidade para a saúde (OMS, 2017).

No período em que o indivíduo se encontra sob o estado de depressão há inúmeras queixas de caráter neurocognitivo, dentre essas a redução da habilidade atenta, perda de memória e decréscimo na velocidade do pensamento (PURCELL et al., 1997), considerando o nível de complexidade dessas funções e o vasto campo de conhecimento das alterações neurofuncionais anteriores as mesmas. A psicologia voltada para o âmbito de pesquisas neurológicas, por sua vez, tem investido de forma assídua na tentativa de separar as funções estudadas para que, dessa forma, sejam evidenciados possíveis padrões e fatores que estão diretamente ligados a depressão. No entanto, achados neuropsicológicos pertinentes a depressão, não podem ser incluídos em sua totalidade aos aspectos motivacionais (LAKS et al., 1999).

Alguns fatores genéticos desempenham papéis importantes no desenvolvimento de distúrbios depressivos. No entanto, a localização e identificação de genes associados a esse transtorno tem sido realizado em um processo lento e trabalhoso. Questões relacionadas a herança gênica podem exercer uma função importante no estudo clínico da doença (TSUANG et al., 2004). Atualmente poucos relatos encontrados associam variantes genéticas ao aparecimento dos sintomas depressivos, entretanto alguns estudos integram o transtorno depressivo com os polimorfismos de genes de relevância biológica.

Embora a quantidade de dados seja baixa, estudos demonstram genes que possuem especificidade e estão diretamente envolvidos na fisiopatologia deste distúrbio. Entre os mecanismos mais frequentemente estudados estão os genes: Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF, do inglês Brain-derived neurotrophic factor), transportador de serotonina (SLC6A4 ou 5-HTT) receptor de serotonina (5-HT) e Catecol O-Metiltransferase (COMT) (LÓPEZ-LÉON et al., 2008; KLENGEL et al., 2014). Tais genes são responsáveis por regular as vias que participam na estruturação de transtornos de humor. O BDNF atua sobre o sistema neural na conectividade e plasticidade, os genes 5-HT, SLC6A4 e COMT, participam na modulação do neurotransmissor de sinalização. É possível também, associar o polimorfismo destes, a fatores de indução a depressão, estresse, ansiedade e problemas cognitivos (ALBERT et al, 2012; HASHIMOTO, 2010; ANTYPY et al, 2013).

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os fatores genéticos associados aos distúrbios depressivos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estratégias de busca

Este estudo constituiu-se em uma revisão sistemática da literatura sobre os genes e polimorfismos associados aos distúrbios depressivos. Para a elaboração da pesquisa foi realizada a busca na base de dados Pubmed, usando as estratégias de busca: Gene polymorphisms and Depression.

Crítérios de inclusão

Foram incluídos no presente estudo, artigos originais publicados nos últimos 5 anos, relacionados aos fatores genéticos associados aos distúrbios depressivos e que continham informações como: autor, ano, genes investigados, tipo de estudo e número amostral. Também

foram utilizados alguns artigos publicados em período anterior ao mencionado acima para serem empregados como referencial teórico.

Critérios de exclusão

Não foram incluídos no presente estudo, artigos de revisão de literatura, estudos que visavam analisar outros distúrbios do sistema nervoso como: ansiedade, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno bipolar e doenças neurodegenerativas como o mal de Parkinson e Alzheimer. Também foram excluídos artigos que buscavam análise de genes e polimorfismos associados a depressão mediante a intervenção de antidepressivos ou fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central – SNC.

Análise estatística

Os dados obtidos foram organizados e tabulados. Foi realizada toda a estatística descritiva com cálculo para avaliar média e desvio padrão das populações estudadas.

RESULTADOS

Seleção dos estudos

Após análise na base de dados selecionada e utilizando os critérios de inclusão e exclusão do presente estudo foi definido um fluxograma com os principais resultados (Figura 1).

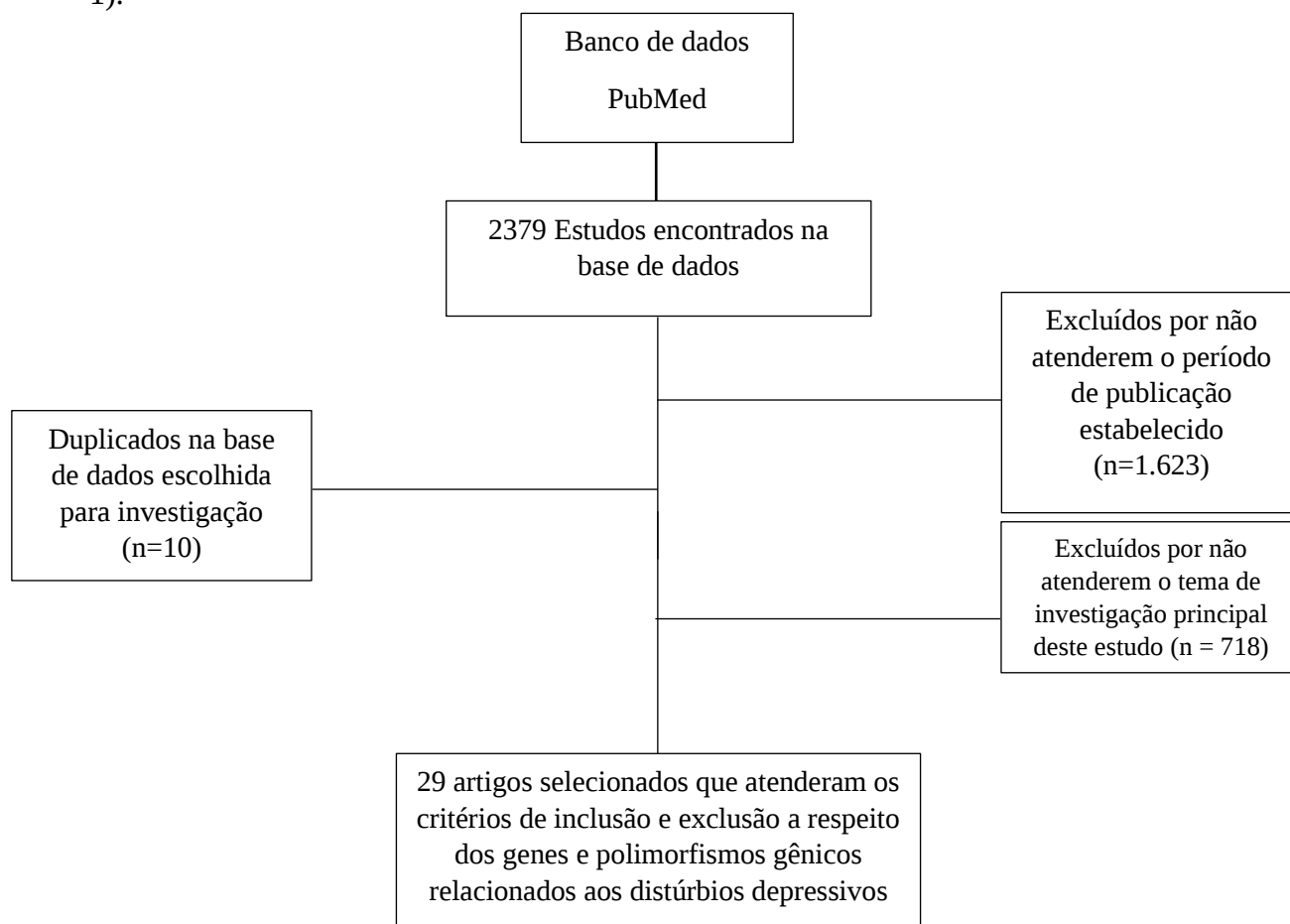


Figura 1. Fluxograma dos processos de seleção dos estudos

Características dos estudos selecionados

Após os processos de seleção na base de dados, 29 artigos atenderam os critérios de inclusão. A Tabela 1 demonstra a distribuição dos estudos, suas características principais e mais relevantes para essa casuística.

Tabela 1. Característica dos estudos selecionados

Autor/Ano	País	Genes	Polimorfismos	Tipos de estudos	Nº de Amostra
Yang et al., 2019	China	CYP19A1	rs2470152	caso - controle	Total: 1.006, Casos:502, Controle:504
Czamara et al., 2018	Alemanha	P2RX7	rs2230912	caso - controle	Total: 19.805, Casos: 8.652, Controle: 11.153
Ping et al., 2019	China	TPH2	rs4570625	caso - controle	Total: 236, Casos: 118, Controle: 118
Vereczkei et al., 2019	Hungria	P2RX7	Gln460Argrs2230912/Ala348Thr rs1718119/Thr357Serr rs2230911/Glu496Ala rs3751143	caso - controle	Total: 721, Casos: 315, Controle: 406
Oliveira et al., 2019	Brasil	ADORA2A	rs2298383	transversal	Total: 1.253
Na et al., 2018	Coréia do Sul	OXTR	rs53576	caso - controle	Total: 77, Casos: 47, Controle: 30
Ho et al., 2018	EUA	ZBTB20	rs139459337	caso - controle	Total: 4.317, Casos:1.380, Controle: 2.937
Parris et al., 2018	EUA	OXTR/CD38	rs53576/rs3796863	exploratório	Total: 161
Li et al., 2018	China	FBXL4/RSRC1	rs10457592/rs2004910	metanálise questionário/ experimental	Total: 336.753, Casos: 90.150, Controle: 246.603
Jimenez et al., 2018	Colômbia	DRD1	rs686		Total: 239
Zeng et al., 2018	China	RGS4	rs531564/rs951436/rs10759	caso - controle	Total: 661, Casos: 225, Controle: 436
Tan et al., 2018	Singapura	ESR1/ESR2	rs277647/rs4986938	caso - controle	Total: 713, Casos: 159, Controle: 554
Youssef et al., 2018	EUA	BDNF	rs6265	caso - controle	Total: 90, Casos: 37, Controle: 53
Wigner et al., 2018	Polônia	TPH1/TPH2	rs10488682/rs623580/rs1800532 rs1799913/rs7963803/rs4570625	caso - controle	Total: 510, Casos: 280, Controle:230
Froud et al., 2019	Austrália	BDNF	rs6265	caso - controle	Total: 242, Casos: 187, Controle: 55
Tozzi et al., 2018	Irlanda	FKBP5	rs1360780	caso - controle	Total: 106, Casos: 56, Controle:50
Xiao et al., 2018	China	PCDH9	rs9540720	caso - controle	Total: 491.390, Casos: 136.115, Controle: 355.275
Schosser et al., 2017	Europa	BDNF	rs6265	multicêntrico	250 Casos
Ganhou et al., 2017	Coréia do Sul	VMAT1	rs1390938	caso - controle	Total: 186, Casos: 103, Controle: 83
Han et al., 2017	Coréia do Sul	FKBP5	rs1360780	caso - controle	Total: 202, Casos: 114, Controle: 88
Xie et al., 2017	Espanha	VEGF	rs10738760/rs6921438/rs6993770/rs4416670	caso - controle	Total: 914, Casos: 437, Controle: 477
Liu et al., 2016	China	PTEN	rs701848/rs2735343/rs112025902	caso - controle	Total: 784, Casos: 384, Controle: 400
Pérez-Olmos et al., 2016	Colômbia	SLC6A4	rs5-HTT	caso - controle	Total: 136, Casos: 68, Controle:68
Sarubin et al., 2017	Alemanha	NR3C1/NR3C2	rs6195	caso - controle	Total: 1.046, Casos: 412, Controle: 634
McQuaid et al., 2016	Canadá	OXTR/CD38	rs53576/rs3796863	caso - controle/Entrevista	Total: 243
Sayadi et al., 2016	Tunísia	MTHFR	C677T	caso - controle	Total: 395, Casos: 208, Controle: 187
Amin et al., 2017	Holanda	LIPG 5-	rs77960347	Experimental	1265 Casos
Sun et al., 2016	China	HTTTLPR/BDNF	rs6265	caso - controle	Total: 871, Casos: 459, Controle: 412
McInnis et al., 2015	Canadá	OXTR	rs53576	entrevista/experimental	Total: 232

De acordo com os resultados obtidos a partir das análises no banco de dados selecionado, foi possível observar que o país que mais contribuiu com estudos foi a China com sete trabalhos (24,1%). Países como Estados Unidos e Coreia do Sul contribuíram com três artigos cada (10,3%). A China apresentou um maior número de estudos e genes avaliados. Foi possível observar através desta revisão sistemática, que a maioria dos trabalhos disponíveis no país asiático, visavam a investigação de genes e polimorfismos associados aos distúrbios depressivos presentes na população Han. De acordo com dados da CIA (2017), esse grupo étnico corresponde a 92% dos habitantes do país, com aproximadamente 1,24 bilhão de pessoas (cerca de 18% da população mundial).

Embora a maioria dos estudos terem sido concentrados no país chinês, os genes e polimorfismos nos quais cada pesquisador estudou variaram. Yang et al (2019) analisou o polimorfismo rs2470152 presente no gene CYP19A1, que por sua vez codifica a enzima aromatase, responsável por uma etapa fundamental na produção de estrogênio. Segundo Lodish et al (2002) os polimorfismos gênicos são investigações necessárias em estudos associados a diferentes genes, uma vez que, a alteração de apenas uma base nitrogenada pode modificar completamente a expressão gênica em determinadas sequências de DNA, com consequente alteração na tradução proteica.

Ainda se tratando do país que mais contribuiu com estudos, vários outros genes foram relatados e associados a distúrbios depressivos, como é o caso do gene PTEN, de localização cromossomal 10q23, onde os polimorfismos associados a ele estão relacionados não somente alterações na produção de triptofano, essencial para a síntese de serotonina, como também a carcinogênese (NGUYEN et al., 2005). O RGS4 é um gene expresso em variadas regiões do cérebro que incluem desde o córtex até o tronco cerebral e exerce função reguladora para diversos receptores que contenham a proteína G, incluindo: serotonina, adrenérgicos, dopaminérgicos, muscarínicos e receptores opioides. Demonstrando que os polimorfismos associados a um único gene em desordem podem provocar uma série de anormalidades (LIU et al., 2016; ZENG et al., 2018).

A relação dos genes descritos no presente estudo a partir dos dados obtidos na literatura estão representados no gráfico a seguir:

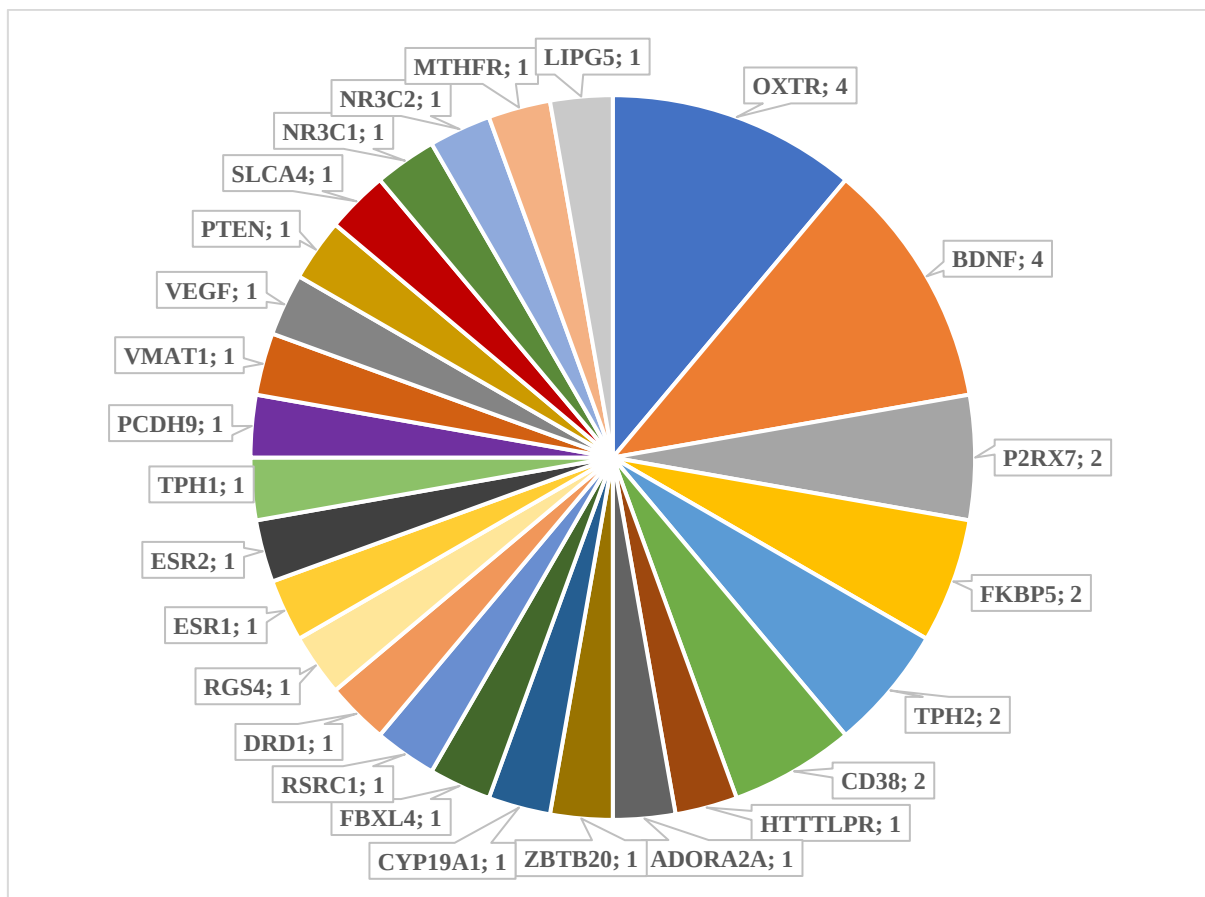


Gráfico 1. Distribuição quantitativa dos genes envolvidos nos distúrbios depressivos

Com base no gráfico acima, 27 genes foram encontrados em associação aos distúrbios depressivos, levando em consideração os critérios estabelecidos para o presente levantamento. Os genes OXTR e BDNF foram evidenciados em 13,8% (4/29) dos artigos, cada. Em seguida os genes TPH2, P2RX7, CD38, FKBP5 foram relatados em 6,9% (2/29) respectivamente.

A associação de estudos que visavam a investigação de genes que participavam de forma direta ou indireta na expressão do neurotransmissor serotonina, foram bastante comuns durante o processo de inclusão dos artigos que compõem esta revisão sistemática. O polimorfismo rs4570625 do gene TPH2 apresentado por Ping et al (2019) está indiretamente relacionado as disfunções na biossíntese de serotonina, uma vez que as enzimas sintetizadas pelo mesmo são responsáveis pela degradação do triptofano que atua como precursor desta molécula.

O gene TPH2 de localização cromossomal 12q21.1 evidencia uma proximidade sugestiva à modulação gênica de, tanto hormônios responsáveis pela sensação de estresse, quanto influencia o aparecimento de doenças neuropsiquiátricas (CHEN & MILLER, 2013). Uma vez que irregularidades em sistemas de neurotransmissores são reafirmados como sinais e sintomas de patologias como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, transtorno obsessivo compulsivo e a depressão propriamente dita (ZHENG et al., 2013).

Embora a depressão seja reconhecida como uma patologia desencadeada por diversos fatores, estudos sugerem que devido a uma mutação no gene OXTR (receptor de oxitocina), com localização cromossomal 3p25, este torna-se parte dos fatores-chave para o surgimento da doença (JACONDINO, BORGES, GOTTLIEB, 2014).

O BDNF consiste num gene do fator neurotrófico que tem sua origem derivada do cérebro e possui extrema relevância no desenvolvimento neurológico. Estudos identificaram

que determinados polimorfismos têm influência direta em distúrbios de humor e até mesmo esquizofrenia, ainda que não haja uma comprovação clara (MARTINHO et al, 2012). Localizado no braço curto do cromossomo 11 entre as regiões p13 e 14 contendo estrutura genômica complexa e composto por 9 estruturas funcionais e 1 éxons identificados, as estruturas funcionais sofrem alternância de splicing, produzindo assim sequências de aminoácidos diferentes que originam proteínas distintas a partir do mesmo precursor (PRUUNSILD et al, 2007).

O receptor de membrana (purinérgico) P2X que é expressado pelo gene P2RX7, atua como ativador microglial, um dos processos que são demonstrados em distúrbios como depressão, esquizofrenia e transtorno bipolar. Dados recentes evidenciam a importância dessa proteína como um alvo em potencial para drogas relacionadas a distúrbios do sistema nervoso central (VERECZKEI et al., 2019).

O gene FBPK5 (localização cromossomal 6p21.3) possui a função de codificação de uma proteína denominada FK50651 a qual se encontra em quantidades elevadas quando expostas ao estresse. Nesse âmbito se evidencia a influência em relação a depressão, pois pode ocasionar uma desregulação na liberação do cortisol, hormônio este bastante relacionado a regulação dos níveis de estresse, aumentando o tempo de ação do mesmo nestas situações. (HAN et al., 2017).

Em relação ao gene CD38 (localização cromossomal 4p15.32) o qual participa diretamente da síntese de tecidos e células, especificamente os leucócitos. O polimorfismo rs3796863 em específico do gene CD38 atua no processo de secreção da oxitocina, visto que esse hormônio tem efeitos centrais e periféricos que são relacionados a comportamentos pró-sociais (MCQUAID et al., 2016).

Dentre os genes mais associados aos distúrbios depressivos, destaca-se o gene SLC6A4 (Localização cromossomal 17q11.1) por codificar a proteína 5-HTT responsável pelo transporte de serotonina da fenda sináptica para o neurônio pré-sináptico. Quando há a presença do polimorfismo rs5-HTT, a proteína transportadora é inibida, com isso a serotonina passa a não ser internalizada diminuindo assim a concentração desse hormônio nas células neuronais (HGNC, 2019). No entanto o gene em questão não teve uma presença abrangente dentro dos achados abordados no estudo, mesmo com evidências relacionando distúrbios de expressão gênica e polimorfismos associados a depressão. Uma das justificativas que podem ser relatadas é o fato de que esse gene sempre está associado a estudos investigativos de causas psicossociais, sendo uma peça fundamental para os “gatilhos emocionais” relacionados a depressão (PEREIRA, 2015). É importante ressaltar que os fatores ambientais desencadeantes aos distúrbios depressivos não foram alvo de investigação para o presente estudo e, portanto o gene SLC6A4 teve pouco destaque no processo de seleção.

Quanto a metodologia aplicada a maioria das investigações abordadas na tabela 1, destaca-se os estudos de caso-controle que visam por sua vez, esclarecer a influência de possíveis fatores de risco em indivíduos inseridos em determinada população. O número amostral observado em cada estudo, também foi um grande requisito para a inclusão dos autores na tabela. A quantidade de indivíduos avaliados garante uma maior capacidade de avaliação da relação dos genes abordados com os distúrbios depressivos. No presente estudo, foi irrelevante a técnica escolhida pelos autores para a comprovação de suas hipóteses primárias.

CONCLUSÃO

Conclui-se que os estudos que foram escolhidos para essa análise estão fortemente ligados a fatores, os quais agem de forma significativa e direta na modulação de humor, regulação hormonal e atuação de neurotransmissores. Diante disso, pode-se observar que a China foi o país que mais contribuiu com estudos, tendo em vista que houveram mais pesquisas

e achados evidenciando genes associados a depressão. O país possui um grupo étnico que é alvo não somente para experimentos de caráter genético como também neurofuncionais.

Por conseguinte, os genes OXTR, BDNF, TPH2, P2RX7, CD38 e FKBP5 foram destaques no presente estudo, tendo em vista que os mesmos agiram no controle direto ou indireto de ações neuronais, emocionais e hormonais no organismo, que consequentemente serão peças fundamentais para desencadear a doença.

Diante disso, a depressão é um problema crescente que atinge pessoas de todas as faixas etárias, envolvendo fatores genéticos abordados no presente estudo e gatilhos emocionais. Esse transtorno de humor afeta os indivíduos a ponto de que os mesmos distorçam a percepção de si próprios e sobre os acontecimentos, tornando-os mais intensos.

Compreender os mecanismos envolvidos no surgimento dos sintomas da depressão garantirão novas ferramentas para diagnóstico, tratamento e prevenção. Assim, são necessárias novas investigações que visem detectar outros genes e polimorfismos que atuam nas características fisiológicas dos indivíduos como: alterações de peso, fraqueza e perda de libido, tipicamente observada em pacientes depressivos.

REFERÊNCIAS

ALBERT, P. R.; BENKELFAT, C. DESCARRIES, L.. The neurobiology of depression – revisiting the serotonin hypothesis. I. Cellular and molecular mechanisms. **Philosophical Transactions of the royal society B: Biological Sciences**. v. 367, n.1, p.2378–81, 2012.

AMIN, N. et al. Exome-sequencing in a large population-based study reveals a rare Asn396Ser variant in the LIPG gene associated with depressive symptoms, **Molecular psychiatry**, CIDADE DE PUBLICAÇÃO, v.22, n.4, p.537-543, 2017.

ANTYPA, N.; DRAGO, A.; SERRETT, A.. The role of COMT gene variants in depression: Bridging neuropsychological, behaviora and clinical phenotypes. **Neuroscience Biobehavioral Reviews**. v.37, n.1, p.1597–610, 2013.

CHEN, G. L.; MILLER, G. M.. Advances in Tryptophan Hydroxylase-2 Gene Expression Regulation: New Insights into Serotonin-Stress Interaction and Clinical Implications. **American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric**, v.159, n.2, p.152-71, 2013.

CUCHE, H.; GERARD, A.. **Não aguento mais: um guia para compreender e combater a depressão**. 2 ed. Campinas (SP): Papirus, 1994.

CZAMARA, D.; MYHSOK, B. M.; LUCAE, S.. The P2RX7 polymorphism rs2230912 is associated with depression: A meta-analysis, Progress in Neuro Psychopharmacology and Biological Psychiatry, Germany, v.82, p.272-277, 2018.

ESTEVES, F. C.; GALVAN, A. L.. **Depressão numa contextualização contemporânea**. Canoas, v.1, n.24, p.127-135, 2006.

FROUD, A.; MURPHY, J.; CRIBB, L.; NG, C. H.; SARRIS, J.. The relationship between dietary quality, serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) level, and the Val66met polymorphism in predicting Depression, **Nutritional Neuroscience**, v.22, n.7, p.513-521, 2017.

HAN, K. M.; WON, E.; SIM, Y.; KANG, J.; HAN, C.; KIM, Y. K.; KIM, S. H.; JOE, S. H.; LEE, M. S.; TAE, W. S.; HAM, B. J.. Influence of FKBP5 polymorphism and DNA methylation on structural changes of the brain in major depressive disorder, **Scientific reports**, v.7, n.42621, 2017.

HASHIMOTO, K.. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**. v.64, n.1, p.341–57, 2010.

HO, K. W. D.; HAN, S.; NIELSEN, J. V.; JANCIC, D.; HING, B.; FIEDOROWICZ, J.; WEISSMAN, M. M.; LEVINSON, D. F.; POTASH, J. B.. Genome-wide association study of seasonal affective disorder, **Translational Psychiatry**, v.8, n.190, 2018.

HGNC, solute carrier family 6 member 4, Genebank, 2019.

JACONDINO, C. B.; BORGES, C. A.; GOTTLIEB, M. C. V.. Associação dos polimorfismos rs53576 e rs2254298 do gene receptor da ocitocina com depressão: Uma revisão sistemática. **Scientia Médica**, Porto Alegre, v.24, n.4, p.411-9, 2014.

JIMÉNEZ, K. M.; MORALES, A. J. P.; LEON, S. L.; FORERO, D. A.. A Functional Polymorphism in the DRD1 Gene, That Modulates Its Regulation by miR-504, Is Associated with Depressive Symptoms, **Psychiatry Investigation**, v.15, n.4, p.402-406, 2018.

KLENGEL, T.; PAPE, J.; BINDER, E. B. MEHTA, D.. The role of DNA methylation in stress-related psychiatric disorders. **Neuropharmacology**. v.80, n.1, p.115–32, 2014.

LAKS, J.; MARINHO, V. M.; ROZENTHAL, M.; ENGELHARDT, E.. Neuropsicologia da depressão. **Revista Brasileira de Neurologia**. v.35, n.1, p.97-102, 1999.

L'OPEZ, L. S.; JANSSENS, A.; GONZA, L. L. A. et al.. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder. **Molecular Psychiatry**. v. 13, n.1, p.772–85, 2008.

LI, X.; LUO, Z.; GU, C.; HALL, L.; MCLINTOSH, A. M.; ZENG, Y.; PORTEOUS, D. J.; HAYWARD, C.; LI, M.; YAO, Y. G.; ZHANG, C.; LUO, X. J.; EQUIPE DE PESQUISA 23ANDME7. Common variants on 6q16.2, 12q24.31 and 16p13.3 are associated with major depressive disorder, **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v.43, p.2146-2153, 2018.

LIU, L. J.; ZHU, C.; TIAN, H. J.; ZHENG, T. S.; YE, M. J.; LIU, H.. Correlations of PTEN genetic polymorphisms with the risk of depression and depressive symptoms in a Chinese population, **Gene**, v.595, n.1, p.77-82, 2016.

MCQUAID, R. J.; MCLNNIS, O. A.; MATHESON, K.; ANISMAN, H.. Oxytocin and Social Sensitivity: Gene Polymorphisms in Relation to Depressive Symptoms and Suicidal Ideation, **Frontiers in human Neuroscience**, v.10, n.358, 2016.

NA, K. S.; WON, E.; KANG, J.; KIM, A.; CHOI, S.; KIM, Y. K.; LEE, M. S.; HAM, B. J.. Interaction effects of oxytocin receptor gene polymorphism and depression on hippocampal volume, **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v.282, p.18-23, 2018.

NGUYEN, H. N.; YANG JR, J. M.; RAHDAR, M.; KENIRY, M.; SWANEY, K. F.; PARSONS, R.; PARK, B. H.; SESAKI, H.; DEVREOTES, P. N.; LIJIMA, M.. A new class of cancer-associated PTEN mutations defined by membrane translocation defects, **Oncogene**, v.34, p.3737-3743, 2015.

OLIVEIRA, S.; ARDAIS, A. P.; BASTOS, C. R.; GAZAL, M.; JANSEN, K.; SOUZA, L. M.; SILVA, R. A.; KASTER, M. P.; LARA, D. R.; GHISLENI, G.. Impact of genetic variations in ADORA2A gene on depression and symptoms: a cross-sectional population-based study, **Purinergic Signalling**, v.15, p.37-44, 2019.

OPAS. Organização Pan-americana de Saúde, 2018.

PARRIS, M. S.; GRUNEBAUM, M.; Galfalvy, H. C.; ANDRONIKASHVILI, A.; BURKE, A. K.; YIN, H.; MIN, E.; HUANG, Y. Y.; MANN, J. J.. Attempted suicide and oxytocin-related gene polymorphisms, **Journal of Affective Disorders**, v.238, p.62-68, 2018.

PATRÍCIA, P. P.. **Ansiedade, Depressão e Stress: estudo dos polimorfismos funcionais 5-HTTLPR e rs25531 do gene SLC6A4, numa amostra de jovens adultos de nacionalidade portuguesa**, Dissertação (Mestrado em Evolução e Biologia Humanas) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015.

PÉREZ-OLMOS, I.; BUSTAMANTE, D.; IBÁÑEZ-PINILLA, M.. Serotonin transporter gene (5-HTT) polymorphism and major depressive disorder in patients in Bogotá, Colombia, **Revista del Instituto Nacional de Salud**, v.36, n.2, p.285-294, 2016.

PING, L.; XU, J.; ZHOU, C.; LU, J.; LU, Y.; SHEN, Z.; JIANG, L.; DAI, N.; XU, X.; CHENG, Y.. Tryptophan hydroxylase-2 polymorphism is associated with white matter integrity in first-episode, medication-naïve major depressive disorder patients, **Psychiatry Research: Neuroimaging**, China, v.286, p.4-10, 2019.

PRUUNSILD, P.; KAZANTSEVA, A.; AID, T.; PALM, K.; TIMMUSK, T.. Dissecting the human *BDNF* locus: Bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. **Genomics**, Estonia, v.90, p.397-406, 2007.

PURCELL, R.; MARUFF, P.; KYRIOS, M.; PANTELIS, C.. Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. **Psychological Medicine**. v.27, n.1, p.1277-85, 1997.

SARUBIN, N.; HILBERT, S.; NAUMANN, F.; ZILL, P.; WIMMER, A. M.; NOTHDURFTER, C.; RUPPRECHT, R.; BAGHAI, T. C.; BUHNER, M.; SCHULE, C.. The sex-dependent role of the glucocorticoid receptor in depression: variations in the NR3C1 gene are associated with major depressive disorder in women but not in men, **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v.267, p.123-133, 2017.

SAYADI, M. A.; ACHOUR, O.; EZZAHER, A.; HELLARA, I.; OMEZZINE, A.; DOUKI, W.; BOUSSLAMA, A.; GAHA, L.; NAJJAR, M. F.. CT genotype of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism is protector factor of major depressive disorder in the Tunisian population: a case control study, **Annals of General Psychiatry**, v.15, n.18, 2016.

SCHOSSER, A.; CARLBERG, L.; CALATI, R.; SERRETTI, A.; MASSAT, I.; SPINDELEGG, C.; LINOTTE, S.; MENDLEWICZ, J.; SOUERY, D.; ZOHAR, J.; MONTGOMERY, S.; KASPER, S.. The Impact of BDNF Polymorphisms on Suicidality in Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A European Multicenter Study, **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v.20, n.10, p.782-787, 2017.

SERVAN-SCHREIBER, D.. **Curar o stress, a ansiedade e a depressão sem medicamento nem psicanálise**. 1 ed. São Paulo: Sá Editora, 2004.

SHEPHERD, J. E.. Effects of estrogen on cognition, Mood and degenerative brain diseases. **Journal of the American Pharmacists Association**. v.41, n.2, p.221-28, 2001.

SUN, N.; YANG, C. X.; LIU, Z. F.; LI, X. R.; XU, Y.; ZHANG, K. R.. Effects of polymorphisms of serotonin transporter promoter (5-HTTLPR) and brain derived neurotrophic factor gene (G196A rs6265) on the risk of major depressive disorder in the Chinese Han population, **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v.20, n.9, p.1852-59, 2016.

TAN, E. C.; LIM, H. W.; CHUA, T. E.; TAN, H. S.; LEE, T. M.; CHEN, H. Y.. Investigation of variants in estrogen receptor genes and perinatal depression, **Neuropsychiatry**, v.14, p.919-925, 2018.

TSUANG, M. T.; TAYLOR, L.; FARAONE, S. V.. An overview of the genetics of psychotic mood disorders, **Journal of Psychiatric Research**. v. 38, n. 1, p. 3-15, 2004.

TOZZI, L.; FARRELL, C.; BOOIJ, L.; DOOLIN, K.; NEMODA, Z.; SZYF, M.; POMARES, F. B.; CHIARELLA, J.; O'KEANE, V.; FRODL, T.. Epigenetic Changes of FKBP5 as a Link Connecting Genetic and Environmental Risk Factors with Structural and Functional Brain Changes in Major Depression, **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v.43, p.1138-1145, 2018.

VERECZKEI, A.; RAHMAN, O. A.; HALMAI, Z.; NAGY, G.; SZEKELY, A.; SOMOGYI, A.; FALUDI, G.; NEMODA, Z.. Association of purinergic receptor P2RX7 gene polymorphisms with depression symptoms, **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v.92, p.207-216, 2019.

XIAO, X.; ZHENG, F.; CHANG, H.; MA, Y.; YAO, Y. G.; LUO, X. J.; LI, M.. The Gene Encoding Protocadherin 9 (PCDH9), a Novel Risk Factor for Major Depressive Disorder, **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v.43, p.1128-37, 2018.

XIE, T.; STATHOLOPOULOU, M. G.; ANDRÉS, F.; SIEST, G.; MURRAY, H.; MARTIN, M.; COBALEDA, J.; DELGADO, A.; LAMONT, J.; PEÑAS-LLEDÓ, E.; LLERENA, A.; VISVIKIS-SIEST, S.. VEGF-related polymorphisms identified by GWAS and risk for major depression, **Translational Psychiatry**, v.7, n.1055, 2017.

WHO. **Depression and other common mental disorders: Global Health Estimates**. Geneva: World Health Organization, 2017.

WIGNER, P.; CZARNY, P.; SYNOWIEC, E.; BIJAK, M.; BIALEK, K.; TALAROWSKA, M.; GALECKI, P.; SZEMRAJ, J.; SLIWINSKI, T.. Association between single nucleotide polymorphisms of TPH1 and TPH2 genes, and depressive disorders, **Journal of cellular and Molecular Medicine**, v.22, n.3, p.1778-1791, 2018.

YANG, Y.; YAN, H.; KONG, Y.; LIU, L.; PENG, Q.; WEN, Y.; ZHOU, Z.; CHANG, Q.. O polimorfismo *CYP19A1* rs2470152 aumenta a suscetibilidade à depressão na população chinesa Han, **Neuroscience Letters**, v.713, n.134490, 2019.

YOUSSEF, M. M; UNDERWOOD, M. D.; HUANG, Y. Y.; HSIUNG, S. C.; LIU, Y.; SIMPSON, N. R.; BAKALIAN, M. J.; ROSOKLIJA, G. B.; DWORK, A. J.; ARANGO, V.; MANN, J. J.. Association of BDNF Val66Met Polymorphism and Brain BDNF Levels with Major Depression and Suicide, **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v.21, n.6, p.528-538, 2018.

ZENG, D.; HE, S.; YU, S.; LI, G.; MA, C.; WEN, Y.; SHEN, Y.; YU, Y.; LI, H.. Analysis of the association of *MIR124-1* and its target gene *RGS4* polymorphisms with major depressive disorder and antidepressant response, **Neuropsychiatry**, v.14, p.715-723, 2018.

ZHENG, P.; LII, E.; WANG, J.; CUI, X.; WANG, L.. Involvement of tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in susceptibility to tic disorder in Chinese han population, **Behavioral and Brain Functions**, Beijing, v.9, n.6, 2013.