



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CEILÂNDIA  
CURSO DE FARMÁCIA

Joshua Gabriel da Anunciação Lins

**INFLUÊNCIA DA VARIANTE GENÉTICA *COMT* VAL158MET (rs4680) NO  
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

BRASÍLIA, 2021

Joshua Gabriel da Anunciação Lins

**INFLUÊNCIA DA VARIANTE GENÉTICA *COMT* VAL158MET (rs4680) NO  
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

Monografia de Conclusão de Curso  
apresentada como requisito parcial para  
obtenção do grau de Farmacêutico, na  
Universidade de Brasília, Faculdade de  
Ceilândia.

Orientador: Prof(a) Me. Caroline Ferreira Fratelli

Co-orientador: Prof(a) Dr<sup>a</sup> Izabel Cristina Rodrigues da Silva

BRASÍLIA, 2021

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

di

da Anunciação Lins, Joshua Gabriel  
INFLUÊNCIA DA VARIANTE GENÉTICA COMT VAL158MET (rs4680)  
NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR / Joshua Gabriel da  
Anunciação Lins; orientador Caroline Ferreira Fratelli; co  
orientador Izabel Cristina Rodrigues da Silva. -- Brasília,  
2021.

87 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de  
Brasília, 2021.

1. Variante genética COMT Val158Met (rs4680). 2.  
Transtorno depressivo maior. 3. Catecol o-metiltransferase  
(COMT). 4. Polimorfismo genético. 5. Fisiopatologia. I.  
Ferreira Fratelli, Caroline, orient. II. Rodrigues da  
Silva, Izabel Cristina, co-orient. III. Título.

Joshua Gabriel da Anuniação Lins

**INFLUÊNCIA DA VARIANTE GENÉTICA *COMT* VAL158MET (rs4680) NO  
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

**BANCA EXAMINADORA**

*Caroline Ferreira Fratelli*

---

Orientador (a): Prof(a). Me. Caroline Ferreira Fratelli

(Universidade de Brasília - UnB)

---

Co-Orientador (a): Prof (a). Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

(Universidade de Brasília - UnB)

---

Esp. Bruna Rodrigues Gontijo

(Universidade de Brasília - UnB)

---

Dra. Calliandra Maria de Souza Silva

(Universidade de Brasília - UnB)

BRASÍLIA, 2021

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus pela benção e a sabedoria concedida para que eu pudesse me desenvolver em vários sentidos até alcançar esse objetivo.

Agradeço aos meus pais, Dina Nóbrega e Cleiton Silva, por me amarem, me apoiarem e me proporcionarem todos os aspectos necessários para que eu continuasse nessa jornada, graças a vocês, seus sacrifícios diários e toda a confiança que depositam em mim eu tive forças para chegar até aqui, vocês são grande parte desse momento, assim como o meu irmão, Cleiton Júnior. São a maior riqueza que possuo e eu os amo com todo o meu coração.

Agradeço a minha namorada, Brenda Vasconcelos, por ser minha companheira em todo momento, sendo paciente, compreensível, solícita, amável e até colega de estudo, você torna minha vida muito mais feliz, eu a amo.

Agradeço a minha tia Rosinha Anunciação que esteve comigo sempre que preciso oferecendo apoio, incentivo e cuidado quando necessário, assim como ao meu primo, Davi Douglas, vocês estiveram do meu lado nesse período e também fazem parte disso.

Agradeço a minha orientadora Caroline Fratelli, que tornou esse trabalho possível me ajudando desde o início no que foi preciso, por todo ensinamento, auxílio e paciência ao longo desse período. Assim como agradeço a Prof. Dr<sup>a</sup> Izabel Cristina por proporcionar a mim conhecimento e aprendizagem dentro da universidade, permitir a convivência no laboratório e me apresentar o mundo da pesquisa. Serei sempre grato pelo que as duas agregaram na minha vida tanto profissionalmente como também em pessoa.

A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.

*(Arthur Schopenhauer)*

## SUMÁRIO

RESUMO.....	8
ABSTRACT .....	9
LISTA DE TABELAS .....	10
LISTA DE ILUSTRAÇÕES .....	11
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES .....	12
CAPÍTULO I .....	13
Apresentação do referencial teórico e objetivos .....	13
1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO .....	16
2.1 Depressão .....	16
2.2 Transtorno depressivo maior .....	18
2.3 Depressão e o suicídio .....	19
2.4 Epidemiologia .....	20
2.5 Tratamento da depressão.....	22
2.6 Polimorfismo genético.....	24
2.7 O gene COMT e seu polimorfismo genético .....	25
3. JUSTIFICATIVA.....	27
4. OBJETIVOS.....	28
4.1 Objetivo geral:.....	28
4.2 Objetivos específicos: .....	28
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	29
CAPÍTULO II .....	32
Artigo a ser submetido na Revista de Divulgação Científica Sena Aires .....	32
RESUMO/ ABSTRACT/ RESUMEN.....	33
INTRODUÇÃO .....	35

MÉTODOS .....	36
Estratégia para busca e critérios de seleção do artigo .....	36
Seleção de estudo e extração de dados.....	37
Risco de viés em cada estudo .....	37
RESULTADOS .....	38
Características gerais do estudo .....	38
Frequência genotípica AA (Met/Met) do gene COMT em diferentes populações com TDM.....	44
DISCUSSÃO .....	45
Variante genética COMT Val158Met (rs4680) e a frequência genotípica no TDM	45
Variante genética COMT Val158Met (rs4680) e o sistema nervoso central (SNC)	47
Variante genética COMT Val158Met (rs4680) e a farmacoterapia .....	48
Avaliação da qualidade e limitações dos artigos selecionados.....	49
CONCLUSÃO.....	50
AGRADECIMENTOS .....	51
REFERÊNCIAS .....	51
ANEXOS .....	54
ANEXO 1 .....	54
ANEXO 2 .....	65
ANEXO 3 .....	86



## RESUMO

O transtorno depressivo é encarado como um problema de saúde a nível global apresentando crescentes estatísticas a cada ano. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de 265 milhões de pessoas apresentam a depressão com intensidade moderada ou grave, acometendo em sua maioria dos casos as mulheres. A Catecol o-metiltransferase (COMT) é uma enzima participante da metabolização das catecolaminas, se envolvendo como uma das principais vias de degradação da dopamina, epinefrina e norepinefrina. A diminuição da funcionalidade da COMT parece estar ligada a algumas modificações neurológicas analisadas em estudos. Com isso, a variante genética *COMT* Val158Met (rs4680) é correlacionada com a fisiopatologia do transtorno depressivo maior (TDM) gerando possíveis impactos no sistema nervoso. O presente estudo então, teve como principal objetivo observar a variante genética *COMT* Val158Met (rs4680) em associação com pacientes portadores do TDM através da revisão sistemática com pesquisas de artigos em bases de dados selecionadas. Nos artigos analisados, não foram encontrados total conformidade entre os estudos, porém, uma possível ideia pode ser levada em consideração, na qual o alelo A (Met) expressado em *COMT*, estaria em menor frequência nos pacientes com TDM, o que faria sentido do ponto de vista de mecanismo da variante *COMT* Val158Met (rs4680). Maiores estudos, em populações diferentes e amostras significativas, seriam necessários para a melhor compreensão dessa possível associação e assim da fisiopatologia envolvida no TDM.

**Palavras-chaves:** COMT; Fisiopatologia; Transtorno Depressivo Maior.

## ABSTRACT

Depressive disorder is seen as a global health problem with increasing statistics every year. The World Health Organization (WHO) estimates that about 265 million people have depression with moderate or severe intensity. Catechol o-methyltransferase (COMT) participates in catecholamines metabolism, taking part in one of the main degradation pathways of dopamine, epinephrine, and norepinephrine. Decreased COMT functionality seems linked to some neurological changes in different studies. Thus, the functional genetic variant *COMT* Val158Met (rs4680) might correlate with the pathophysiology of major depressive disorder (MDD) by altering the nervous system. Therefore, the present study analyzed *COMT* Val158Met (rs4680) variant association with MDD patients through a systematic review. Although the analyzed articles were not in full compliance, the A (Met) allele was less frequent in MDD patients, which would make sense when taking into account the *COMT* Val158Met (rs4680) variant mechanism. More extensive studies in different populations would be needed to understand better this possible association and thus the pathophysiology involved in MDD.

**Keywords:** COMT; Pathophysiology; Major Depressive Disorder.

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1</b> - Comparação dos estudos observados examinando a variação genética <i>COMT</i> Val158Met (rs4680) em diferentes populações com o Transtorno Depressivo Maior (TDM) .....	38
<b>Tabela S1</b> – Artigos não selecionados de acordo com a estratégia PECOS e os critérios de elegibilidade .....	63
<b>Tabela S2</b> – Avaliação da qualidade dos artigos de acordo com a diretriz GRIPS adaptada .....	84

**LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

<b>Figura 1</b> – Fluxograma da pesquisa bibliográfica .....	37
<b>Figura 2</b> – Número de artigos selecionados por continente .....	37
<b>Figura 3</b> – Distribuição da frequência genotípica AA (Met/Met) do gene COMT Val158Met (rs4680) em estudos com pacientes portadores de TDM .....	42

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

A – Adenina

BDNF - Fator neurotrófico derivado do cérebro

BVS - Biblioteca Virtual em Saúde

CID – Classificação Internacional de Doenças

COMT - Catecol o-metiltransferase

DA – Dopamina

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DSM-5 - Manual de Diagnostico Estatístico de Transtornos Mentais

G – Guanina

Met – Metionina

MTHFR – Metileno tetrahidrofolato redutase

NCBI - Centro Nacional de Informação Biotecnológica

NE - Norepinefrina

OMS – Organização Mundial de Saúde

PNS - Pesquisa Nacional de Saúde

rs4680 – Variação genética do gene *COMT*

SNC – Sistema nervoso central

SNP - Polimorfismos de nucleotídeos únicos

SERT - Transportador de serotonina

TDM - Transtorno depressivo maior

Val - Valina

VNTRs - Polimorfismos de número variável de repetições em tandem

## **CAPÍTULO I**

Apresentação do referencial teórico e objetivos

## 1. INTRODUÇÃO

Os transtornos depressivos são condições que abrangem um conjunto de alterações na capacidade funcional do indivíduo. O principal aspecto evidenciado nessas situações é a desregulação do humor. Há fatores como a duração, momento ou a etiologia que diferenciam os tipos depressivos. O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é considerado o mais clássico dentre os outros. É caracterizado pela presença de sintomas, como humor deprimido, diminuição de interesse ou prazer, sentimento de inutilidade, pensamentos de morte ou suicida, entre outros, em um mesmo período de duas semanas, evidenciando uma alteração do funcionamento em relação ao anterior do indivíduo (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

A depressão é um transtorno mental comum que afeta mais de 260 milhões de pessoas pelo mundo, se apresentando como um problema de saúde cada vez mais grave. Sua etiologia, ainda não elucidada, descreve sobre o possível resultado de um complexo mecanismo envolvendo fatores sociais, psicológicos, genéticos e ambientais (OMS, 2020). Globalmente mais mulheres são afetadas por transtornos depressivos do que homens (OMS, 2020). É observado também que a idade mais jovem é associada com o início das características apresentadas nos transtornos, mesmo a depressão atingindo todas as faixas etárias (BENTLEY, PAGALILAUAN AND SIMPSON, 2014). O entendimento sobre a etiologia envolvendo o TDM é investigado em diferentes variáveis. Estudos envolta da análise genética estabeleceram que os fatores genéticos podem estar potencialmente mais associados na etiologia do TDM, e assim, dos mais prováveis como risco ou proteção para o desenvolvimento do transtorno (ZHANG *et al.*, 2013).

A catecol o-metiltransferase (COMT) atua como uma enzima metabolizante das catecolaminas, se envolvendo na degradação então da dopamina, epinefrina e norepinefrina. A enzima COMT, codificada pelo gene *COMT*, aparece no organismo como uma das principais vias de metabolização desses compostos (GAO *et al.*, 2021). O gene se localiza no braço longo do cromossomo humano 22, região q11.21, possuindo uma contagem de oito êxons (NCBI, 2021). Devido ao seu mecanismo, a COMT se destaca como um importante regulador da neurotransmissão, principalmente em relação à dopamina, uma vez que é responsável por cerca de 60% da degradação metabólica desse neurotransmissor (ANTYPA *et al.* 2013). Observa-

se em estudos que alterações da atividade enzimática da COMT leva a diferentes níveis de dopamina no córtex, afetando o metabolismo, a neurotransmissão e como consequência contribuindo para o surgimento de transtornos neuropsiquiátricos como no caso da depressão maior (ANTYPA *et al.* 2013).



## 2. REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

### 2.1 Depressão

A depressão é descrita, segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais V (DSM-5), como um tipo de transtorno mental caracterizado principalmente pela desregulação humoral do portador (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Dentro disso, observa-se nos transtornos depressivos, um complexo de sintomas como a presença característica do humor triste, irritável e vazio, angústia, sonolência ou insônia, isolamento social além de outras alterações que afetam o comportamento e o funcionamento do indivíduo em diversos aspectos (CID-11, 2020). Há uma variedade de transtornos depressivos existentes em que a maioria possuem como característica básica a alteração do humor. Alguns fatores como a duração do episódio depressivo, o complexo etiológico da patologia e o momento evidenciam certo tipo de transtorno mental dentro dessas variedades existentes (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Etiologicamente falando, a depressão ainda é complexa, tendo as principais evidências permeando, principalmente, entre os fatores psicossociais, genéticos e ambientais. Avaliando mais especificamente esses fatores, é possível observar alterações ocorridas no organismo que conseguem elucidar um pouco da fisiopatologia da depressão, como por exemplo a teoria monoaminérgica (KONG, 2019). Observando os fatores psicossociais podemos envolver todos os acontecimentos de vida que ocorrem em torno do ser humano, passando pelos núcleos familiares, escolares, profissionais entre outros, além do estresse ambiental variável vivido por tal (FEITOSA, BOHRY AND MACHADO, 2011).

O transtorno depressivo, do ponto de vista neurobiológico, tem a maioria dos estudos visando a busca por evidências quanto ao comportamento cerebral de pacientes afetados pela depressão no qual três principais neurotransmissores são bem estudados: a serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT), a norepinefrina (NE) e a dopamina (DA). Esses neurotransmissores, na teoria monoaminérgica, quando se fala em um paciente com o TDM, se apresentam em concentrações reduzidas no organismo, por diferentes mecanismos metabólicos que influenciam na

disponibilidade de neurotransmissores na fenda sináptica. Diferente do que ocorre em um paciente saudável, que possui uma quantidade de neurotransmissores suficientes para que a neurotransmissão ocorra, ou um paciente em tratamento com antidepressivos, no qual, os medicamentos proporcionam mecanismos que aumentam essa disponibilidade de neurotransmissores na fenda, obtendo um melhor resultado na neurotransmissão. (SAVEANU AND NEMEROFF, 2012).

Do ponto de vista genético, é notório um grande esforço na busca de associações relevantes de variados genes com diversos tipos de transtornos mentais. Os fatores genéticos aparecem então como uma das principais promessas no melhor entendimento da fisiopatologia da depressão (OPMEER, KORTEKAAS AND ALEMAN, 2010). No estudo realizado por Zhao et al. (2018), o foco tem se direcionado principalmente a interação gene-ambiente, se referindo a variantes genéticas e abordando polimorfismos genéticos, juntamente com fatores ambientais, que contribuem para uma determinada condição do indivíduo, sugerindo um impacto relevante na saúde mental (ZHAO *et al.*, 2018).

Em relação a sintomatologia envolvida na depressão, observa-se algumas principais queixas apresentadas pelos pacientes envolvendo o campo emocional, motivacional, cognitivo e físico. De modo geral, o transtorno aparece frequentemente acompanhado de algumas características observáveis ou relatadas pelos portadores. Sabe-se que todas essas manifestações clínicas podem variar quanto a sua intensidade, fazendo necessário a observação de cada paciente como um caso específico (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Detalhando sobre alterações nas manifestações emocionais observamos: presença do humor deprimido envolvendo solidão, tédio e desânimo; sentimentos negativos em relação a si próprio; perda da satisfação praticamente com tudo que se é feito; perda dos vínculos emocionais; crises de choro prolongados. Alterações cognitivas: autoavaliação negativa devido à baixa autoestima; pessimismo; dificuldade na tomada de decisões; distorção de sua aparência física. Alterações motivacionais: dificuldade na realização de tarefas por falta de vontade; fuga de atividades por evitação, escapismo e retraimento; desejos suicidas; aumento da dependência de outros. Alterações físicas: perda do apetite; dificuldade para dormir; perda do interesse por sexo; aumento do cansaço; delírios com tendência de culpa e outras vertentes; alucinações (BECK AND ALFORD, 2011).

O transtorno depressivo pode ser classificado de três formas: Depressão menor, Distímia e Depressão maior, quanto à frequência de sintomas observados por período determinado (GONÇALVES *et al.*, 2018). Diferente do que acontece no TDM, no qual é necessário cinco ou mais desses sintomas para caracterizarmos como esse tipo de depressão, a depressão menor ocorre quando o indivíduo tem a expressão de dois a quatro desses sintomas especificados, durante duas ou mais semanas, incluindo principalmente o estado de humor deprimido, assim, promovendo alteração significativa do seu funcionamento anteriormente comum. Outro caso que é distinguido do TDM é a distímia, caracterizada por uma consolidação do transtorno depressivo maior crônico, onde é necessário ter de três a quatro dos sintomas especificados, incluindo o estado deprimido, pelo período mínimo de dois anos (GONÇALVES *et al.*, 2018).

## **2.2 Transtorno depressivo maior**

O TDM aparece como o mais clássico dentre o grupo de transtornos depressivos. Este é diagnosticado quando há a presença de cinco ou mais sintomas característicos listados, por um período de duas semanas, evidenciando uma alteração do indivíduo ao seu funcionamento anterior. A lista de sinais e sintomas característicos, de modo geral, normalmente envolve: humor deprimido em grande parte do tempo; grande diminuição do interesse ou do prazer nas atividades diárias por vários dias; ganho ou perda de peso sem alteração da dieta; redução ou aumento do apetite; insônia ou hipersonia; agitação ou retardo nos aspectos motores e psíquicos; fadiga ou perda da energia sem o desenvolvimento de grandes atividades; presença do sentimento de inutilidade e culpa excessiva; indecisão juntamente com a capacidade diminuída de se concentrar; pensamento constante em suicídio ou mesmo no medo de morrer. Todos esses sintomas estão envolvidos em uma causa de prejuízo clinicamente significativo no funcionamento dos campos sociais, profissional, e em outras áreas da vida do indivíduo (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Estudos abordando variáveis que podem influenciar no desenvolvimento do TDM são vistos em diversos campos (MAYO CLINIC, 2018). Assim pode-se observar

que, em múltiplos casos, algumas características são bem repetitivas e então consideradas como fatores de risco. Estes parecem levar ao desenvolvimento ou desencadeamento do transtorno. Indivíduos com: traços de personalidades com baixa autoestima e muita dependência afetiva; autocrítico e pessimista; vivência de episódios traumáticos ou mesmo estressantes; sofrimento de abuso físico ou psicológico; perda de um ente querido; relacionamento dificultoso; problemas financeiros; parentes com histórico de transtorno depressivo ou mesmo bipolar; possuir orientação sexual não apoiada por familiares; histórico de outros transtornos mentais; abuso de álcool e outras drogas recreativas; histórico de doenças crônicas; uso de algumas classes de medicamentos como anti-hipertensivos, benzodiazepínicos, entre outros (MAYO CLINIC, 2018).

### **2.3 Depressão e o suicídio**

Aparecendo como uma das doenças psiquiátricas mais comuns no mundo, o TDM também está associado diagnosticamente à uma grande quantidade de suicídios relatados, sendo esta, geralmente, a principal causa na mortalidade quando se fala de morte em pacientes com o transtorno (KRAUS *et al.*, 2019).

O suicídio é descrito como o ato de se matar por vontade própria. Consideram-se fatores de risco para o suicídio transtornos mentais, considerando especialmente a depressão e os transtornos neurológicos, também câncer e infecção por HIV (OMS, 2021). Anualmente, quase um milhão de pessoas cometem o suicídio, no qual cerca de 85% delas são de países de baixa/ média renda, evidenciando a economia como um fator que se deve levar em conta nesse aspecto (LACKO *et al.* 2018). O suicídio aparece ainda como uma das principais mortes de jovens e é responsabilizado por 10-20% de morte em mulheres até um ano após o parto, a taxa média de suicídio no mundo é de 6,55 por 100.000 pessoas. Um fato observado e importante de ser citado é que o suicídio apresenta um efeito cascata que afeta família, amigos, colegas, comunidades e sociedades onde, para cada caso, ocorrem mais vinte tentativas de suicídio (OMS, 2021).

Como dito sobre o assunto, o fator de risco observado como mais importante para a possível tentativa de suicídio ao longo de uma vida é a presença de transtornos

depressivos, no qual se atribui um risco de 28% à população (MIRET *et al.*, 2013). Isso significa então que uma possível ação visando a diminuição de casos depressivos, reconhecendo e tratando adequadamente, impactaria significativa na diminuição das tentativas de suicídio. É importante observar que o TDM e o transtorno bipolar representam maior associação dentro do risco de suicídio, no qual, cerca de 10-20% dos pacientes depressivos acabam com suas vidas por suicídio. Mesmo que exista essa relação bem estabelecida do suicídio com os transtornos mentais, muitos casos ocorrem em momentos de crise impulsivamente. Outros fatores como experiência de perda, solidão, discriminação, quebra de um relacionamento, problemas financeiros, dor e doenças crônicas, violência, abuso e conflitos, representam também fortes associações com casos suicidas (MIRET *et al.*, 2013).

## **2.4 Epidemiologia**

A depressão, assim como outros transtornos depressivos, aparece como um grande problema, globalmente falando. Afetando cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, em maioria nas mulheres, a depressão é considerada hoje um problema de saúde grave principalmente quando manifestada com intensidade moderada ou grave e, cada vez mais, se apresenta com uma maior prevalência mundial (OMS, 2020). É observado como a causa responsável por mais anos perdidos por invalidez do que qualquer outra patologia, principalmente devido ao período de tratamento que pode levar muitos anos dependendo do caso. Grande parte desse problema ainda está em volta da depressão diagnosticada e não tratada, falta de terapias eficazes para os casos, recursos inadequados dentro da saúde mental e o estigma associado aos transtornos mentais (SMITH, 2014).

Ao longo da vida, a prevalência da depressão varia de 20% a 25% em mulheres e 7% a 12% nos homens, avaliando essa variação ocorrida dentro de diversos contextos diferentes de idade, vulnerabilidade social, educação, nível de estresse, entre outros diversos fatores. Do ponto de vista da saúde, a depressão aparece como uma determinante da qualidade de vida, sendo responsável por cerca de 50% das consultas na área da psiquiatria e também por cerca de 12% das internações hospitalares. A prevalência real da depressão é bem maior do que se tem em dados

no público em geral, as prováveis causas dessa difícil rastreabilidade e também do manejo incluem todo o estigma que ainda envolve a depressão, as características complexas da patologia, a dificuldade financeira e alguns mais fatores (WANG *et al.*, 2017).

A diferença da manifestação da depressão dentro da variante sexo é bem visível em alguns estudos (BRESLAU *et al.*, 2017; OMS, 2020). Se observa que principalmente após a puberdade o organismo humano, feminino principalmente, passa a apresentar algumas modificações de desenvolvimento, como aumento na taxa de níveis de estrogênio pelas meninas. Também é visto que durante a adolescência, meninas experimentam mais fatores estressores objetivos e subjetivos, de modo geral, do que meninos, e essa diferença na exposição perante o estresse juntamente com alguns fatores de desenvolvimento corporal, demonstram algumas evidências que podem explicar parcialmente o aumento da prevalência em meninas no período da puberdade (BRESLAU *et al.*, 2017; SMITH, 2014).

Quando se fala em depressão após a puberdade, as mulheres apresentam aproximadamente, de modo geral, o dobro da taxa em relação aos homens considerando isso até a meia-idade. Além disso, outros fatores exclusivos caracterizados do sexo feminino como a gravidez, a menopausa e o ciclo menstrual aparecem como importantes variantes que potencialmente impactam em todo o processo do desenvolvimento dos transtornos mentais, isso, por diferentes mecanismos descritos, evidenciando ainda mais essa disparidade de prevalência entre os sexos (BRESLAU *et al.*, 2017).

Com ajuda de estudos epidemiológicos, observa-se que o transtorno depressivo pode se desenvolver e ocorrer, pela primeira vez, em qualquer idade, no entanto, essa chance aumenta consideravelmente após a puberdade. Em muitos lugares e em contextos diferentes, o cenário observado pode se diferenciar facilmente. Nos Estados Unidos por exemplo, a incidência da patologia parece atingir o seu ápice por volta dos 20 anos de idade, porém, episódios ocorrentes na idade avançada também se fazem presentes (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Em um estudo feito pela Associação de Psiquiatria Americana, observou-se que prevalência apresenta algumas diferenças quando classificada por faixa etária, onde se tem nos indivíduos de 18 a 29 anos uma taxa três vezes maior do que em indivíduos acima dos 60 anos, que também apresentam um índice significativo de pacientes com

transtornos depressivos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Porém, em outro estudo mais atual, observando que, as taxas de prevalência variam de acordo com a idade, o pico de frequência foi visto na população mais velha (compreendendo a idade 55-74 anos para ambos os sexos). É visto que a depressão também ocorre em crianças e adolescentes com idade inferior a 15 anos, mas em um nível mais baixo do que os grupos de idade avançada (OMS, 2017).

Trazendo para o contexto brasileiro, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) (IBGE, 2013), em seu estudo para estimativa da depressão na população com uma amostra significativa, obteve uma relação no qual avaliou-se que, de modo generalizado, 9,7% dos brasileiros apresentavam depressão e 3,9% especificamente o TDM. Além disso, 21% relatava humor depressivo e em cerca de 35% desses esse estado ocorreu por mais de sete dias (BERTI *et al.*, 2017). Em outro estudo epidemiológico, constatou-se em análise uma prevalência que acompanha os dados observados pelo mundo, onde as mulheres representam a maior taxa, especificando um perfil, mulher que vive em área urbana, com nível educacional inferior, baixa renda e com algumas condições crônicas de saúde, como diabetes e hipertensão. Se observa nesse mesmo estudo um ponto importante de ser elucidado: é descrito uma prevalência de depressão em cerca de 10% de todos os pacientes ambulatoriais da atenção primária de saúde, porém, poucos desses tinham o transtorno como o motivo da consulta, demonstrando a complexidade na identificação e do manejo da patologia pelos profissionais (GONÇALVES *et al.*, 2018).

## **2.5 Tratamento da depressão**

Na busca de um tratamento para a depressão se faz necessário uma avaliação bem abrangente e adequada para o diagnóstico. Nessa avaliação deve-se levar em consideração a história detalhada do paciente, o exame físico e alguns exames do estado mental. Essa história da patologia pode e deve ser obtida tanto da fala do próprio paciente, como de pessoas próximas ao mesmo, especialmente a família. Essa série de avaliações devem sempre existir aplicando-se posteriormente de acordo com os critérios de diagnósticos da atualidade para determinação do melhor manejo possível. O ponto importante de toda essa avaliação é a formulação do plano de

tratamento do paciente, que deve oferecer praticidade e viabilidade para que atenda a total necessidade do paciente e dos cuidadores. É importante também citar a necessidade da adesão dos pacientes quanto aos tratamentos farmacológicos. O encorajamento de pessoas depressivas pode se tornar um obstáculo, uma vez que este aparece mal motivado e muitas vezes pessimistas quanto as suas chances de recuperação (GAUTAM *et al.*, 2017).

Ao longo do tempo, muitas alternativas para a tentativa de tratamento da depressão foram surgindo e sendo testadas, isso se tratando desde agentes farmacológicos até procedimentos como a eletroconvulsoterapia (ECT), que basicamente consiste na passagem de uma corrente elétrica pelo organismo a fim de produzir uma convulsão generalizada, sob o estado de anestesia. Dentre essas várias opções analisadas por todo esse tempo, hoje, basicamente os transtornos depressivos tem seu manejo envolvendo principalmente o tratamento com os medicamentos antidepressivos de diversas classes e as intervenções no âmbito psicossocial do paciente (BECK AND ALFORD, 2011).

Há um grande número de antidepressivos com diferentes mecanismos de ação que demonstram eficácia no tratamento da depressão. Esses medicamentos podem ser usados como alternativas de tratamento dentro de todos os episódios depressivos, sejam eles com intensidade leve, moderada ou mesmo grave. A seleção do medicamento deve ser principalmente baseada na análise do paciente, conforme todo o histórico e particularidades descritas, em avaliação pelo médico. De modo geral, devido a segurança e eficácia dos medicamentos, os inibidores da recaptação da serotonina (IRSs) são ditos como os antidepressivos de primeira escolha. Algumas outras opções incluem os antidepressivos tricíclicos, bupropiona, mirtazapina e venlafaxina. Inicialmente o paciente começa o tratamento com doses mais baixa que devem ser observadas e alteradas quando necessário em uma espécie de acompanhamento farmacoterapêutico (GAUTAM *et al.*, 2017).

A psicoterapia consiste em um método de tratamento de problemas na saúde mental utilizando o diálogo com profissional especializado na área. Esse método trabalha com o paciente a sua estrutura emocional, seu humor, sentimento, pensamentos e comportamentos, afim de devolver ao paciente o controle de sua vida, resultando em uma situação mental mais saudável. A psicoterapia varia com diferentes tipos de metodologias abordadas e praticadas, porém, que visam esse



mesmo resultado (MAYO CLINIC, 2016). Mesmo com a aplicação de vários métodos em conjunto no tratamento da depressão, muitos fatores podem levar à uma variação no tempo e na eficácia de recuperação do paciente, descrevendo mais uma vez a complexidade existente desde o diagnóstico até o fim do tratamento (AKIL *et al.*, 2018).

## 2.6 Polimorfismo genético

Quando se é feita a observação genética em uma espécie, nota-se que os cromossomos homólogos destes apresentam similaridade entre si. Porém existe situações em que há uma variabilidade permanente na sequência do DNA em determinadas localizações do cromossomo, uma mutação, que evidencia uma diferenciação no genoma em relação ao que majoritariamente ocorre na sequência de nucleotídeos do DNA daquela espécie. Quando observado que essa variação genética ocorre em uma frequência superior a 1% da população denomina-se um polimorfismo genético. Essas mudanças observadas podem resultar na em uma variedade de proteínas diferentes da que se manifesta na maioria dos genomas da espécie, levando a diferentes tipos fenotípicos (THOMPSON & THOMPSON, 2016).

Essa variabilidade genética pode ser utilizada para observação e assim utilizada como marcador biológico para alguma característica ou até mesmo para uma doença específica. Como exemplo de fenótipos diferentes, que se manifestam comumente entre os humanos, é o sistema sanguíneo ABO. Porém, em outro ponto de vista, o polimorfismo pode ter grande influência em fatores de risco que estão associados com diferentes tipos de doenças, por exemplo, o que ocorre envolvendo a estrutura genética de apolipoproteínas (ROCHA, 2007).

Dentro dos polimorfismos, existem diferentes subclassificações que os descrevem de acordo com suas características de alterações genéticas. Os polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) são considerados o tipo de variação genética mais ocorrente na natureza, essa, se apresenta em um *locus* genético envolvendo geralmente dois nucleotídeos. Essa alteração genética ocorrendo dentro de um gene ou em uma região especificamente regulatória, pode impactar na sua função comum, levando à diferentes fenótipos resultantes, com até possíveis associações patológicas. Há ainda outros subtipos observados, como os

polimorfismos de número variável de repetições em tandem (VNTRs), caracterizados pela presença de deleções ou inserções ocorrentes em regiões denominadas como microsatélites, no qual um número variável de segmento de DNA se repete por diversas vezes no genoma (THOMPSON & THOMPSON, 2016).

## 2.7 O gene *COMT* e seu polimorfismo genético

O gene *COMT* aparece localizado no braço longo do cromossomo humano 22, região q11.21, possuindo uma contagem de oito êxons (NCBI, 2021). Esse gene codifica a enzima catecol o-metiltransferase (*COMT*), que tem como sua principal função participar da metabolização das catecolaminas, se envolvendo na degradação principalmente da dopamina, além da epinefrina e norepinefrina, destacando-se no organismo como uma das principais vias de metabolização desses compostos (GAO *et al.*, 2021). Além do importante papel na metabolização dessas substâncias endógenas, a *COMT* participa também do metabolismo de algumas drogas com presença do grupamento catecol, usadas no tratamento da asma, hipertensão e doença de Parkinson. Por todo o organismo, essa enzima pode ser encontrada em duas formas: solúvel (*S-COMT*) e ligada à membrana (*MB-COMT*), diferenciando-se entre elas nos seus N-terminais (NCBI, 2021).

A atividade efetiva da *COMT* aparece totalmente dependente do funcionamento do gene *COMT*, assim, alterações na expressão deste pode levar impacto na sua funcionalidade como enzima (ANTYPA *et al.*, 2013). Dentro desse contexto, se observa na avaliação quanto ao polimorfismo sobre o gene *COMT*, que o polimorfismo da variante genética *COMT* Val158Met (rs4680) ocorre com maior frequência. Esse é um SNP funcional, ou seja, que afeta a função enzimática. O polimorfismo resulta na substituição de um nucleotídeo Guanina (G) por Adenina (A), que ocasiona a substituição de Valina (Val) por Metionina (Met) no códon 158 (*COMT* Val158Met) (ANTYPA *et al.*, 2013).

Funcionalmente, o alelo A (Met), apresentando essa menor atividade enzimática de *COMT* em relação ao alelo G (Val), acaba evidenciando uma maior disponibilidade de receptores dopaminérgicos, com efeito significativo principalmente no córtex. Esse polimorfismo ainda promove uma redução da síntese de dopamina no mesencéfalo, que afeta então a conectividade com o córtex. Devido a essa alteração

na estrutura bioquímica e funcional da proteína, se observa o efeito na atividade enzimática e por consequência na neurotransmissão. Essa mudança é associada em estudos à diversidade de fenótipos cognitivos, transtornos psiquiátricos, mudança na ativação e na estrutura cerebral. Se observa ainda que o alelo A (Met) aparece relacionando com uma probabilidade de desenvolvimento de transtornos afetivos devido ao acometimento no mecanismo dos neurotransmissores (WITTE AND FLOEL, 2012).

### 3. JUSTIFICATIVA

O TDM é visto ainda com algumas incertezas quando nos referimos à precisão de descrição da sua etiologia. É tido em diferentes estudos que os fatores genéticos aparecem como grandes promessas de associações à diferentes tipos de transtornos mentais. Visando essa relação maior entre o gene *COMT* com o TDM, há estudos em que observa-se mais diretamente os polimorfismos sobre o gene *COMT*, o qual se tem descrito possíveis associações para o desenvolvimento de TDM, tanto de início precoce em jovens, quanto de início na idade adulta (OPMEER *et al.*, 2010). Mais estudos à cerca desse tema pode nos ajudar tanto a compreender melhor a influência genética que ocorre em transtornos depressivos de modo geral como a possibilidade de melhor investigação e acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes diagnosticados com depressão.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo geral:

O estudo tem como objetivo geral compreender o papel da variante genética *COMT* Val158Met (rs4680) avaliando a flutuação genotípica e a sua influência no Transtorno Depressivo Maior (TDM), através de uma revisão sistemática.

### 4.2 Objetivos específicos:

- Realizar uma revisão bibliográfica sobre o polimorfismo da *COMT* Val158Met (rs4680);
- Avaliar a influência da variante *COMT* Val158Met (rs4680) no TDM e nas suas diferentes manifestações clínicas;
- Analisar a flutuação genotípica da variante *COMT* Val158Met (rs4680) em participantes de pesquisa com TDM;
- Verificar a existência de estudos brasileiros que remetem a associação da variante genética *de COMT* Val158Met (rs4680) e o TDM.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akil, H. *et al.* (2018) 'Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach', *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 84(May 2017), pp. 272–288. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.08.019.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (2014) *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações*, *Revista Internacional Interdisciplinar INTERthesis*. doi: 10.5007/interthesis.v11i2.34753.
- Antypa, N., Drago, A. and Serretti, A. (2013) 'The role of COMT gene variants in depression: Bridging neuropsychological, behavioral and clinical phenotypes', *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(8), pp. 1597–1610. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.06.006.
- Beck, A and Alford, B. *Depressão: causas e tratamento*. 2ª edição. University of Pennsylvania Press, Philadelphia, Pennsylvania. Editora Artmed, 2011.
- Bentley, S. M., Pagalilauan, G. L. and Simpson, S. A. (2014) 'Major Depression', *Medical Clinics of North America*, 98(5), pp. 981–1005. doi: 10.1016/j.mcna.2014.06.013.
- Berti, M. *et al.* (2017) 'Depressão e comportamentos de saúde em adultos brasileiros – PNS 2013', *Revista de Saúde Pública*, 51(1), pp. 1s-10s.
- Breslau, J. *et al.* (2017) 'Sex differences in recent first-onset depression in an epidemiological sample of adolescents', *Translational psychiatry*, 7(5), p. e1139. doi: 10.1038/tp.2017.105.
- Feitosa, M. P., Bohry, S. and Machado, E. R. (2011) 'Depressão, Família, e seu papel no tratamento do paciente', *Encontro: Revista de Psicologia*, 14(21), pp. 127–144.
- Gao, Y. *et al.* (2021) 'The Effects of Childhood Maltreatment on Non-Suicidal Self-Injury in Male Adolescents: The Moderating Roles of the Monoamine Oxidase A ( MAOA ) Gene and the Catechol-O-Methyltransferase ( COMT ) Gene'.
- Gautam, S. *et al.* (2017) 'Clinical Practice Guidelines for the management of Depression', *Indian Journal of Psychiatry*, 59(5), pp. S34–S50. doi: 10.4103/0019-5545.196973.
- Evans-Lacko S, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, et al. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Psychol Med*. 2018;48(9):1560-1571.
- Gonçalves, A. M. C. *et al.* (2018) 'Prevalence of depression and associated factors in women covered by family health strategy', *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 67(2), pp. 101–109. doi: 10.1590/0047-2085000000192.
- IBGE (Instituto brasileiro de geografia e estatística). Pesquisa Nacional de Saúde (PNS). 2013. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/29540-2013-pesquisa-nacional->

de-saude>. Acesso em: 12 abr. 2021.

Janssens, A. C. J. W. *et al.* (2011) 'Strengthening the reporting of genetic risk prediction studies: The GRIPS statement', *European Journal of Epidemiology*, 26(4), pp. 255–259. doi: 10.1007/s10654-011-9552-y.

Kong, R. (2019) 'Depression: The Importance of Etiology and the Involvement of Dopaminergic Reward System', *Journal of Depression and Anxiety*, 08(04), pp. 1–5. doi: 10.35248/2167-1044.19.8.347.

Kraus, C. *et al.* (2019) 'Prognosis and improved outcomes in major depression: a review', *Translational Psychiatry*, 9(1). doi: 10.1038/s41398-019-0460-3.

Mayo Clinic. Depression: Major depressive disorder. Medical Education and Research. 2018. Disponível em: <[www.mayoclinic.org](http://www.mayoclinic.org)> Acesso em: 09 abr. 2021.

Mayo Clinic. Psychotherapy: health information. Medical Education and Research. 2016. Disponível em: <[www.mayoclinic.org/tests-procedures/psychotherapy](http://www.mayoclinic.org/tests-procedures/psychotherapy)> Acesso em: 15 abr. 2021.

Miret, M. *et al.* (2013) 'Depressive disorders and suicide: Epidemiology, risk factors, and burden', *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(10), pp. 2372–2374. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.01.008.

National center for biotechnology information. COMT - catechol-o-methyltransferase - *Homo Sapiens*. NCBI. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1312>>. Acesso em: 13 mar. 2021.

Nussbaum, R, Mcinnes, R and Willard, H. Genética médica – Thompson e Thompson. 8ª edição. Editora Guanabara Koogan, 2016.

Opmeer, E. M., KorteKaas, R. and Aleman, A. (2010) 'Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signalling', *Progress in Neurobiology*, 92(2), pp. 112–133. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.06.003.

Ouzzani, M. *et al.* (2016) 'Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews', *Systematic Reviews*, 5(1), pp. 1–10. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

Rocha, A. *et al.* (2007) 'Possati AR, Ribeiro PMK, Luiza AM, Zanini LMM. Polimorfismos Genéticos: Implicações na Patogênese do Carcinoma Medular de Tireóide', *Arq Bras Endocrinol Metab*, 51(5), pp. 723–730. Available at: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v51n5/a09v51n5.pdf>.

Saveanu, R. V. and Nemeroff, C. B. (2012) 'Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors', *Psychiatric Clinics of North America*, 35(1), pp. 51–71. doi: 10.1016/j.psc.2011.12.001.

Smith, K. (2014) 'Mental Health: a world of depression', *Nature*, 515, pp. 180 - 181. doi: 10.1038 / 515180a. Disponível em: <<https://www.nature.com/news/mental-health-a-world-of-depression-1.16318>>. Acesso em: 12 abr. 2021.

Wang, J. *et al.* (2017) 'Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: A systematic review and meta-analysis', *BMJ Open*, 7(8), pp. 1–14. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017173.

WHO (Organização Mundial da Saúde). Depression - mental disorder. WHO, January

2020. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>>. Acesso em: 05 mar. 2021.

WHO (Organização Mundial da Saúde). Depression and other common mental disorders. WHO, 2017. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates>>. Acesso em: 08 out. 2021.

WHO (Organização Mundial da Saúde). ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics: Depression. WHO, 2020. Disponível em: <<http://id.who.int/icd/entity/1563440232>> Acesso em: 08 abr. 2021.

WHO (Organização Mundial da Saúde). Suicide – Health topics. WHO, April 2021. Disponível em: <<https://www.emro.who.int/health-topics/suicide>>. Acesso em: 12 abr. 2021.

Witte, A. V. and Flöel, A. (2012) 'Effects of COMT polymorphisms on brain function and behavior in health and disease', *Brain Research Bulletin*, 88(5), pp. 418–428. doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.11.012.

Zhang, X. *et al.* (2013) 'Association of genetic variation in CACNA1C with bipolar disorder in Han Chinese', *Journal of Affective Disorders*, 150(2), pp. 261–265. doi: 10.1016/j.jad.2013.04.004.

Zhao, M. *et al.* (2018) 'BDNF Val66Met polymorphism, life stress and depression: A meta-analysis of gene-environment interaction', *Journal of Affective Disorders*, 227(June 2017), pp. 226–235. doi: 10.1016/j.jad.2017.10.024.



## **CAPÍTULO II**

Artigo a ser submetido na Revista de Divulgação Científica Sena Aires

**INFLUÊNCIA DA VARIANTE GENÉTICA COMT VAL158MET (rs4680) NO  
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

**INFLUENCE OF THE GENETIC VARIANT COMT VAL158MET (rs4680) ON  
MAJOR DEPRESSIVE DISORDER**

**INFLUENCIA DE LA VARIANTE GENÉTICA COMT VAL158MET (rs4680) EN EL  
TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR**

*Joshua Gabriel da Anunciação Lins<sup>1</sup>, Isabel Cristina Rodrigues<sup>1\*</sup>, Caroline Ferreira  
Fratelli<sup>1</sup>*

*1. Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brazil;*

*\*Autor correspondente:*

*Profa. Dra. Isabel Cristina Rodrigues da Silva.*

*Endereço: Campus Universitário, s/n, Centro Metropolitano, Brasília-DF, 72220-275.*

*Telefone: (61) 3107-8400 E-mail: belbiomedica@gmail.com*

**RESUMO/ ABSTRACT/ RESUMEN**

**Objetivo:** Fazer uma análise da flutuação genotípica da variante genética *COMT* Val158Met (rs4680) em participantes de pesquisa portadores do Transtorno Depressivo Maior (TDM) avaliando a sua importância para a fisiopatologia na doença. **Método:** Foi realizada uma revisão sistemática no qual as buscas foram feitas nas bases de dados: BvS, PubMed e *Web of Science*. Os artigos selecionados durante a avaliação correlacionaram a variante genética *COMT* Val158Met (rs4680) com o diagnóstico de TDM. Neste estudo metanálises, resumos e outras revisões foram desconsiderados. **Resultados:** Foram encontrados 362 artigos no total sendo 118 na BvS, 128 na PubMed e 116 no *Web of Science*. Após a análise de títulos e resumos, exclusão de duplicatas e artigos não “open access”, além da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos no estudo, apenas 10 estudos restaram como selecionáveis. **Conclusão:** Não foi observado um acordo sobre a influência da variante genética *COMT* Val158Met (rs4680) no TDM, embora observou-se uma possível associação dos participantes de pesquisa portadores do genótipo homocigoto recessivo AA (Met/Met) como fator de proteção.

**Palavras-chaves:** COMT; Fisiopatologia; Transtorno Depressivo Maior.

**Objective:** To analyze the genotypic fluctuation of the functional *COMT* Val158Met (rs4680) genetic variant in research participants with Major Depressive Disorder (MDD) and evaluate its importance for the MDD pathophysiology. **Method:** A systematic searches were performed in databases: BvS, PubMed, and Web of

Science. The original articles selected evaluated the *COMT* Val158Met (rs4680) variant with MDD diagnosis. Meta-analyses, abstracts, and other reviews were not considered. **Results:** A total of 362 articles were found, 118 in BvS, 128 in PubMed, and 116 in Web of Science. After analyzing titles and abstracts, excluding duplicates and non-open access articles, in addition to applying the pre-established inclusion and exclusion criteria in the study, only ten (10) studies remained selectable. **Conclusion:** There was no agreement on the *COMT* Val158Met (rs4680) genetic variant influence on MDD. Nevertheless, a possible association between AA (Met/Met) patients with the protective factor than with the exposure factor in the case of MDD.

**Keywords:** COMT; Pathophysiology; Major Depressive Disorder.

**Objetivo:** Realizar un análisis de la fluctuación genotípica de la variante genética *COMT* Val158Met (rs4680) en participantes de la investigación con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) evaluando su importancia para la fisiopatología de la enfermedad. **Método:** Se realizó una revisión sistemática en la que se realizaron búsquedas en bases de datos: BvS, PubMed y *Web of Science*. Los artículos seleccionados durante la evaluación correlacionaron la variante genética *COMT* Val158Met (rs4680) con el diagnóstico de TDM. En este estudio, no se consideraron metanálisis, resúmenes y otras revisiones. **Resultados:** Se encontraron 362 artículos, 118 en BvS, 128 en PubMed y 116 en *Web of Science*. Después de analizar títulos y resúmenes, excluyendo artículos duplicados y de acceso no abierto, además de aplicar los criterios de inclusión y exclusión preestablecidos en el estudio, solo 10 estudios quedaron como seleccionables. **Conclusión:** No hubo acuerdo sobre la influencia de la variante genética *COMT* Val158Met (rs4680) en el TDM, aunque hubo una posible mayor asociación de pacientes con el polimorfismo AA (Met/Met) con el factor protector que con el factor de exposición en el caso del TDM.

**Contraseñas:** COMT; Fisiopatología; Trastorno depresivo mayor.

## INTRODUÇÃO

A depressão, ou transtorno depressivo, é caracterizada por um conjunto de alterações que acomete a capacidade funcional do indivíduo. Dentro disso, é observado nessa condição, associação com alguns sintomas característicos, como o humor triste, irritável e vazio, sonolência ou insônia, angústia, isolamento social, entre outros fatores que afetam o aspecto comportamental e o funcionamento do indivíduo em várias vertentes<sup>1</sup>. O transtorno depressivo maior (TDM) é considerado como o tipo clássico de depressão, sendo assim, caracterizado pela presença de sintomas como a depressão do humor, sentimento de inutilidade, diminuição do interesse e prazer, pensamentos suicidas ou de morte, apresentados dentro de um mesmo período de duas semanas, evidenciando alteração do funcionamento do indivíduo em relação ao seu funcionamento anterior<sup>2</sup>.

O TDM, além de outros transtornos depressivos, possui uma etiologia desconhecida e complexa, onde se vê algumas evidências variando entre alguns fatores psicossociais, genéticos e ambientais<sup>3</sup>. Permeando a neurobiologia, a maioria dos estudos que visam buscar evidências do comportamento cerebral de pacientes com transtornos depressivos estão, principalmente, em volta de três neurotransmissores: a serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT), a norepinefrina (NE) e a dopamina (DA), incluindo ainda, seus metabolizadores no organismo<sup>4</sup>.

A Catecol o-metiltransferase (COMT) é uma enzima que participa da metabolização das catecolaminas. Codificada pelo gene *COMT*, se envolve como uma das principais vias de degradação da dopamina, epinefrina e norepinefrina<sup>5</sup>. O *COMT* aparece localizado no braço longo do cromossomo humano 22, região q11.21, possuindo contagem de oito êxons<sup>6</sup>. A atividade da COMT aparece totalmente dependente do gene *COMT*<sup>7</sup>. Levando isso em consideração, observamos o polimorfismo mais frequente nesse gene, a variante genética *COMT* Val158Met (rs4680), onde temos o polimorfismo resultado da substituição de um nucleotídeo Guanina (G) por Adenina (A), ocasionando a substituição de Valina (Val) por Metionina (Met) no códon 158 (*COMT* Val158Met). Resultando em um SNP (polimorfismo de nucleotídeo único) funcional, ou seja, que afeta a função enzimática<sup>7</sup>.

Os estudos que observam o TDM são vistos ainda com muitas incertezas, principalmente abordando as etiologias envolvidas. Quando se tem a união desses estudos relacionados à expressão genica de *COMT*, se obtém achados não tão consistentes, observando tanto relatos de associações significativas, como outros que contrapõe a relação. Por esse motivo, se faz presente a razão para buscar, em estudos de diferentes populações, melhor compreender a influência genética no transtorno. Assim, o objetivo da revisão sistemática foi avaliar a flutuação da frequência genotípica do gene *COMT* variante Val158Met (rs4680) no TDM através de artigos originais.

## MÉTODOS

### *Estratégia para busca e critérios de seleção do artigo*

A Revisão Sistemática seguiu as diretrizes estabelecidas pelo Prisma, que é próprio para revisões sistemáticas e metanálises<sup>26</sup>. Os critérios de inclusão para esta revisão foram os aspectos população, exposição, comparação, desfecho e tipo de estudo (PECOS), no qual: (1) população: participantes de pesquisa humanos portadores do TDM; (2) exposição: variante genética *COMT* Val158Met (rs4680); (3) comparação: frequência genotípica do homozigoto dominante GG (Val/Val); (4) desfecho: flutuação da frequência genotípica do homozigoto recessivo AA (Met/Met) em diferentes populações; (5) tipos de estudo: observacional e intervenção.

Para isso, estudos observacionais ou intervencionistas que descreveram as frequências genotípicas da variante genética *COMT* Val158Met (rs4680), em participantes de pesquisa humanos portadores do TDM, que apresentaram os métodos laboratoriais, e que eram *open access*, foram aceitos em relação aos critérios de elegibilidade. Porém, estudos que não apresentaram dados completos, inclusive dados estatísticos, revisões, metanálises e resumos, foram excluídos.

A pesquisa foi realizada no dia 10 de agosto de 2021 onde as bases de dados utilizadas foram: Portal Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), PubMed e *Web of Science*. Não houve restrições quanto a linguagem. Em relação aos termos, buscou-se usar termos indexados que demonstravam a exposição e o desfecho de interesse

para a revisão. Para isso, os seguintes descritores, que estão adequados ao vocabulário controlado MeSH, foram utilizados: “*polymorphism genetic*”, *COMT*, “*Major depressive disorder*”, combinados pelo operador booleano “AND”.

### *Seleção de estudo e extração de dados*

Quanto a seleção dos estudos, se realizou a análise dos artigos em duas fases, todas com a presença de dois revisores (CF e JG). Na primeira fase, cada revisor analisou o título e o resumo de cada artigo, verificando a elegibilidade de acordo com o PECOS. Para essa fase, a ferramenta Rayyan, desenvolvida pelo *Qatar Computing Research Institute (QCRI)*<sup>8</sup> foi utilizada para auxiliar em uma análise inicial dos artigos. Essa ferramenta também possibilitou fazer a retirada de todas as duplicatas. Na fase seguinte, os mesmos dois revisores (CF e JG), avaliaram os artigos que passaram da primeira fase, observando assim seu texto completo e se todos estão de acordo com os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Para esse fim, o software *Mendeley Desktop version 1.19.8* foi utilizado.

Dentre as fases de busca e seleção, desacordos encontrados foram discutidos entre os dois revisores (CF e JG). Caso essa discordância não fosse resolvida, um terceiro revisor (IS) era convidado. Após a resolução dessa fase, os dados foram extraídos para a planilha eletrônica do *Microsoft Office Excel*, de forma independente pelos dois revisores (CF e JG), utilizando os dados pré-definidos: Autor, título do estudo, objetivo, ano de publicação, país em que foi realizado, variantes estudadas, frequência genotípica do homocigoto recessivo AA (Met/Met), tamanho da amostra, metodologia laboratorial, principal resultado e o p-valor. Em caso de dúvida sobre o estudo, a tentativa de contato com o autor correspondente para resolver o questionamento poderia ser feita.

### *Risco de viés em cada estudo*

Os modelos de risco podem ser baseados de duas formas: observando apenas as variantes genéticas ou analisando os fatores de risco genéticos e ambientais. O risco de viés nos estudos foi analisado usando a Diretriz *Genetic Risk Prediction*

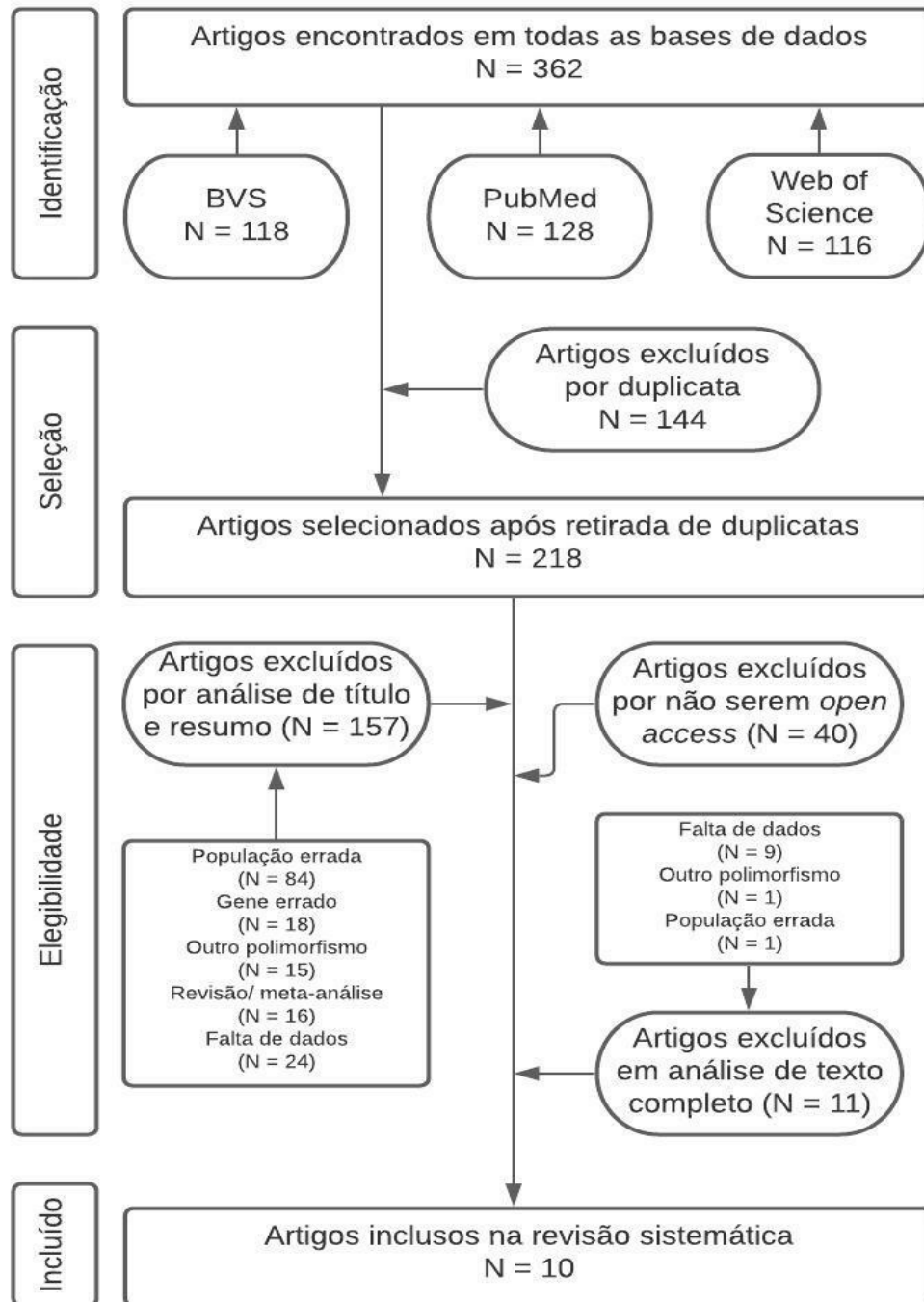
*Studies* (GRIPS)<sup>9</sup>. Os artigos são considerados de boa qualidade quando esses apresentam pelo menos 75% dos itens inicialmente descritos. O seguimento dessa etapa foi realizado por dois revisores (CF e JG). Os desacordos encontrados foram discutidos, juntamente com o terceiro revisor disponível (IS).

## **RESULTADOS**

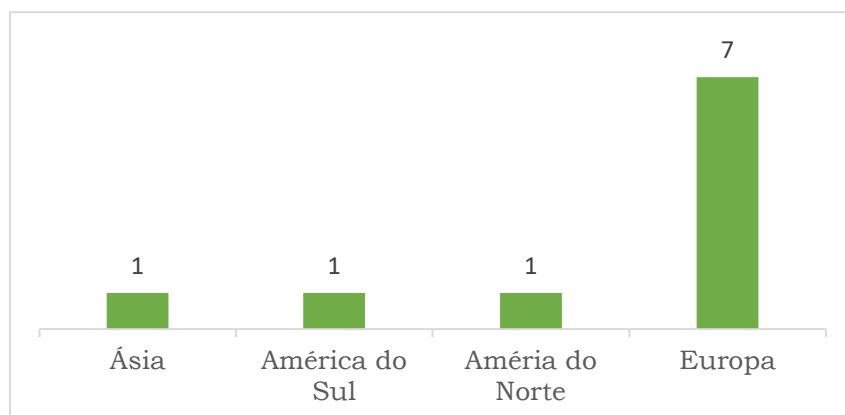
### *Características gerais do estudo*

No total, inicialmente, foram identificados 362 artigos observando as bases de dados selecionadas previamente. Após a retirada das duplicatas restaram apenas 218 artigos para a análise de título e resumo, seguindo os critérios predeterminados de acordo com o PECOS. Utilizando os critérios de inclusão e exclusão selecionados, novamente restaram 61 artigos, onde, dentro dessa amostra, analisou-se quais artigos eram *open access*, totalizando 21 artigos para a análise do texto completo (Anexo 2). Observando o artigo completamente, 10 artigos restaram para o desenvolvimento da revisão sistemática (Figura 1). Sobre as características, vemos que a maioria dos estudos encontrados foram realizados no continente da Europa (França, Alemanha, Sérvia, Finlândia, Holanda e Noruega) porém também foram registrados estudo da América do Norte (EUA), América do Sul (Brasil) e Ásia (China) (Figura 2). A Tabela 1 apresenta as informações obtidas na seleção dos estudos científicos da revisão.

Em uma breve avaliação sobre a população da amostra dentro dos estudos, se nota que há uma maior frequência do sexo feminino em todas as análises feitas de pacientes com a variante e o TDM.



**Figura 1:** Fluxograma da pesquisa bibliográfica.



**Figura 2:** Número de artigos selecionados por continente.



**Tabela 1:** Comparação dos estudos observados examinando a variação genética *COMT* Val158Met (rs4680) em diferentes populações com o Transtorno Depressivo Maior (TDM).

Autor	Título	Ano	País	Objetivo	Tamanho da amostra	COMT - variação genética	Frequência genotípica Met/Met	Método laboratorial	Resultados	p-valor (caso x controle)
Taranu et al.	The Catechol-O-methyltransferase Val (108/158) Met genetic polymorphism cannot be recommended as a biomarker for the prediction of venlafaxine efficacy in patients treated in psychiatric settings	2017	França	Investigar se o polimorfismo genético <i>COMT</i> rs4680 pode ser um biomarcador para prever a eficácia da venlafaxina em pacientes com TDM tratados em ambientes psiquiátricos.	N=180 F=121 (67,2%) M=59 (32,8%)	rs4680	44,40%	Fluidigm SNP Type Assays	O polimorfismo genético não pode ser recomendado como um biomarcador na predição da eficácia da venlafaxina em pacientes caucasianos tratados em ambientes psiquiátricos, pois o polimorfismo não contribui em moldar a resposta ao fármaco estudado.	0,09
Baune et al.	Association of the COMT val158met Variant with Antidepressant Treatment Response in Major Depression	2008	Alemanha	Avaliar a influência do polimorfismo <i>COMT</i> na resposta clínica ao antidepressivo.	N = 256 F=145 (56,6%) M=111 (43,4%)	Val 158 Met	26,60%	PCR-RFLP	O genótipo GG (Val/Val) conferiu um risco significativo de pior resposta (p=0,0001) ao tratamento antidepressivo de 6 semanas em pacientes com TDM.	>0,05

Autor	Título	Ano	País	Objetivo	Tamanho da amostra	COMT - variação genética	Frequência genotípica Met/Met	Método laboratorial	Resultados	p-valor (caso x controle)
Wang et al.	Association analysis of the catechol-O-methyltransferase/methylenetetrahydrofolate reductase genes and cognition in late-onset depression	2014	China	Examinar se o gene <i>COMT</i> interage com a função cognitiva em pacientes com depressão de início tardio, além de verificar se indivíduos <i>COMT</i> GG (Val/Val), que carregam o alelo T ( <i>MTHFR</i> ) apresentam baixo desempenho em teste neuropsicológico.	N=97 F=64 (66%) M=33 (34%)	rs4680	Alelo Met (78,4%)	PCR-RFLP	Associação dos polimorfismos dos genes <i>COMT</i> (Val158Met) e <i>MTHFR</i> (C677T) pode estar associado a função cognitiva, porém isoladamente nenhum efeito significativo foi encontrado.	0,052
Szegegi et al.	The catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism affects short-term treatment response to mirtazapine, but not to paroxetine in major depression	2005	Alemanha	Verificar se a variante genética <i>COMT</i> Val158Met está associada à resposta antidepressiva da Mirtazapina e/ou Paroxetina no TDM.	N=102 F= 74 (72,5%) M=28 (27,5%)	Val 158 Met	29,40%	PCR-RFLP	Participantes AA (Met/Met) tratados com Mirtazapina apresentaram uma resposta mais fraca quando comparados aos demais participantes. Além disso, não foram encontradas associações em participantes tratados com paroxetina.	>0,05

Autor	Título	Ano	País	Objetivo	Tamanho da amostra	COMT - variação genética	Frequência genotípica Met/Met	Método laboratorial	Resultados	p-valor (caso x controle)
Brunoni et al.	Association of BDNF, HTR2A, TPH1, SLC6A4, and COMT polymorphisms with tDCS and escitalopram efficacy: ancillary analysis of a double-blind, placebo-controlled trial	2020	Brasil	Investigar se o polimorfismo genético está associado a eficácia na estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) no TDM.	N=195 F=132 (67,7%) M=63 (32,3%)	rs4680	50,20%	Genotipagem MassARRAY SNP	Não foram encontradas associações significativas do polimorfismo <i>COMT</i> em tDCS vs. Placebo.	0,32
Kostic et al.	The cumulative effect of genetic polymorphisms on depression and brain structural integrity	2016	Sérvia	Avaliar o efeito do acúmulo de diferentes polimorfismos funcionais específicos ( <i>SERT</i> , <i>BDNF</i> e <i>COMT</i> ) na estrutura do cérebro em pacientes com TDM.	N=77 F=46 (59,7%) M=31 (40,3%)	Val 158 Met	23%	TaqMan assays	Foi visto um efeito cumulativo dos polimorfismos funcionais nas características morfológicas do cérebro em pacientes com TDM e controle.	0,04*
Anttila et al.	Catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphisms predict treatment response in electroconvulsive therapy	2008	Finlândia	Avaliar se o polimorfismo da <i>COMT</i> está associado à resposta ao tratamento na eletroconvulsoterapia (ECT).	N=119 F=65 (54,7%) M=54 (45,3%)	Val 158 Met	23,53%	Genotipagem	Portadores do genótipo GG (Val/Val) foram associados à uma melhor resposta ao tratamento ECT(p=0,010).	0,01*

Autor	Título	Ano	País	Objetivo	Tamanho da amostra	COMT variação genética	Frequência genotípica Met/Met	Método laboratorial	Resultados	p-valor (caso x controle)
Potter et al.	The COMT Val158Met polymorphism and cognition in depressed and nondepressed older adults	2009	EUA	Examinar a relação entre o polimorfismo COMT Val158Met e o desempenho neuropsicológico em idosos deprimidos e não deprimidos.	N=126 F=72 (57,1%) M=54 (42,9%)	Val 158 Met	23,81%	TaqMan assays	Nenhuma associação foi encontrada entre o polimorfismo e o desempenho cognitivo entre os grupos.	<0,01 (Sexo)*
Opmeer et al.	Influence of COMT val158met Genotype on the Depressed Brain during Emotional Processing and Working Memory	2013	Holanda	Investigar a interação entre o polimorfismo COMT Val158Met e a depressão usando a ativação do córtex pré frontal e a amígdala.	N=97 F= 65 (67%) M=32 (33%)	Val 158 Met	20,60%	Genotipagem	Foi encontrado que durante o processo emocional houve uma interação entre o diagnóstico e o genótipo COMT.	0,08
Baecken et al.	Depression and anxiety in relation to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype in the general population: The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT)	2008	Noruega	Avaliar a relação entre o polimorfismo COMT Val158Met, ansiedade e depressão utilizando a escala HADS.	N=508 F=273 (53,7%) M=235 (46,3%)	Val 158 Met	32,87%	PCR Real time	Nenhuma associação entre o polimorfismo com a depressão ou ansiedade foi encontrada.	0,046* (genótipos)

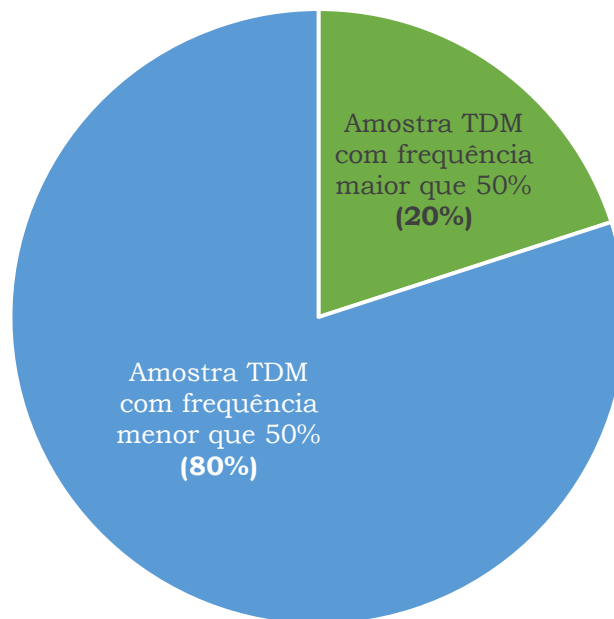
\*p valor significativo < 0,05.

Legenda: COMT = Catecol o-metiltransferase; TDM = Transtorno depressivo maior; Bup. = Bupropiona; Val (Valina) = Alelo G; Met (Metionina) = Alelo A; MTHFR = Metileno tetrahydrofolato redutase; tDCS = Estimulação transcraniana por corrente contínua; SERT = Transportador de serotonina; BDNF = Fator neurotrófico derivado do cérebro; ECT = Eletroconvulsoterapia; HADS = Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; N = Número; F = Feminino; M = Masculino.

### *Frequência genotípica AA (Met/Met) do gene COMT em diferentes populações com TDM*

A variante genética *COMT* Val158Met (rs4680) tem sido estudada em populações de países diversos, geograficamente falando, como em franceses<sup>10</sup>, estadunidenses<sup>20</sup>, chineses<sup>12</sup> e brasileiros<sup>13</sup>, representando amostras variadas de diferentes perfis pelo mundo. Buscou-se com isso a associação da variante genética com o transtorno depressivo maior. Dados sobre alterações ocorrentes no sistema nervoso e sobre tratamento com antidepressivos associados a variante e o TDM também são constantemente citados nos estudos produzidos.

Há uma variedade de resultados obtida nos estudos, que faz notar ainda uma inconformidade quando se analisa o gene *COMT* e sua variante genética *COMT* Val158Met (rs4680) frente ao TDM e também a outros transtornos mentais. Analisando somente a frequência e distribuição genotípica da variante genética *COMT* Val158Met (rs4680) (Tabela 1), o genótipo AA (Met/Met) aparece com frequência acima de 50% da amostra com TDM em apenas 20% dos resultados, representando 2 estudos entre os 10 selecionados no total<sup>12-13</sup> (Figura3).



**Figura 3:** Distribuição da frequência genotípica AA (Met/Met) do gene *COMT* Val158Met (rs4680) em estudos com pacientes portadores de TDM.

## DISCUSSÃO

### *Variante genética COMT Val158Met (rs4680) e a frequência genotípica no TDM*

O TDM é constantemente observado como uma doença complexa do ponto de vista etiológico fazendo com que várias teorias ainda procurem explicar o seu surgimento e desenvolvimento, abordando campos multifatoriais na saúde. Estudos bioquímicos, imunológicos, fisiológicos e de outros tipos, cada vez mais, buscam especificamente traçar uma fisiopatologia mais completa sobre o transtorno<sup>14</sup>. A complexidade da relação entre os fatores psicossociais, genéticos e ambientais tornam ainda mais difíceis um alinhamento de ideias quanto ao processo depressivo, porém, se faz cada vez mais necessária quando observamos os parâmetros atuais de casos do transtorno<sup>3</sup>.

A enzima COMT tem como função primordial atuar na via de metabolização das catecolaminas, participando da degradação principalmente da dopamina, além da epinefrina e norepinefrina podendo ser encontrada por todo o organismo<sup>5</sup>. É observado que a atividade da enzima COMT é totalmente dependente do gene, no qual, prováveis alterações na expressão podem levar ao impacto na funcionalidade enzimática. Avaliando a variante genética *COMT* Val158Met (rs4680), funcionalmente, se tem, como resultado, uma menor atividade enzimática quando o paciente é portador do alelo recessivo A (Met)<sup>15-16</sup>.

A diminuição da atividade da COMT resulta na alteração dos níveis de dopamina no córtex pré-frontal, no qual é observado, em indivíduos homocigotos A/A (Met/Met), a redução do catabolismo e o aumento da disponibilidade da dopamina<sup>13</sup>. Esse mecanismo explicado pode levantar o raciocínio de que assim os pacientes com alelo dominante G (Val) possam estar mais suscetíveis ao desenvolvimento de transtornos depressivos do que os que portam o alelo recessivo A (Met).

Não existe ainda uma conformidade total sobre a presença da variante genética *COMT* Val158Met (rs4680) ou mesmo sobre a atividade enzimática e a ocorrência do TDM na literatura. Se observa no estudo de Baecken et al.<sup>17</sup>, em uma população de 508 pacientes noruegueses, a frequência genotípica AA (Met/Met) em

apenas 32,8% dos pacientes, utilizando da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS). Além disso, observou-se a ausência de associação do genótipo homozigoto recessivo AA (Met/Met) com a depressão, independente da variável sexo (OR = 0,60, IC 95% = 0,38-0,95)<sup>17</sup>.

No estudo de Brunoni et al.<sup>13</sup>, diferentemente do observado no anterior, traz uma análise em 195 pacientes brasileiros portadores do TDM, em que, se obteve dentro da amostra, um percentual de 50,20% do genótipo homozigoto recessivo AA (Met/Met). Avaliando esses pacientes na busca por uma boa resposta ao tratamento com estimulação transcraniana (tDCS), não se observou uma associação significativa entre os pacientes com TDM e o grupo controle<sup>13</sup>. Em relação a frequência genotípica da variante *COMT* Val158Met (rs4680), Wang et al.<sup>12</sup>, também observaram um percentual acima de 50% (78,4%) em relação ao genótipo homozigoto recessivo AA (Met/Met) na população depressiva estudada<sup>12</sup>.

Apesar de estudos demonstrarem uma frequência genotípica AA (Met/Met) acima de 50%<sup>12-13</sup>, outras pesquisas não encontraram esse resultado<sup>10-16-17-18-19-20-21-22</sup>. Opmeer et al.<sup>18</sup> possuíam apenas 20,6% da sua população de estudo portadores do genótipo homozigoto recessivo AA (Met/Met). Nesse estudo com holandeses, os autores demonstram que a o genótipo AA (Met/Met) pode influenciar no processamento emocional do indivíduo, desempenhando, assim, algum papel na etiologia ou na expressão da doença. Logo, acreditam que, o aumento da atividade no córtex pré-frontal, em portadores do alelo A (Met), provoca uma menor resiliência emocional e torna, esses portadores, mais vulneráveis a transtornos afetivos<sup>18</sup>.

Ainda sobre a baixa frequência genotípica AA (Met/Met) observada em alguns estudos, Kostic et al.<sup>19</sup> corroboram com essa afirmação, no qual, em uma população sérvia apenas 23% apresentavam o genótipo homozigoto recessivo AA (Met/Met). Nesse estudo com 77 participantes sérvios depressivos, análises sobre os efeitos do polimorfismo e as características funcionais cerebrais, demonstraram o acometimento do Sistema Nervoso Central (SNC) e a possível fragilidade quanto ao surgimento de problemas cognitivos e emocionais no paciente<sup>19</sup>.

*Variante genética COMT Val158Met (rs4680) e o sistema nervoso central (SNC)*

Estudos no campo da neurobiologia observam no TDM e em outros transtornos depressivos a diminuição na atividade neurotransmissora quando se fala no mecanismo da depressão, sendo, a serotonina, a norepinefrina e a dopamina os mais estudados dentro do assunto<sup>4</sup>. Além dessas alterações, mudanças na estrutura e função cerebral, envolvendo regiões cerebrais que estão relacionadas com a emoção, como principalmente no córtex pré-frontal, devido às alterações enzimática, já foram identificadas em estudos da variante *COMT* Val158Met (rs4680). Defende-se também que o efeito de polimorfismos em conjunto, ocasionam alterações significativas no SNC<sup>19</sup>.

Dentro dos estudos em análise, existem alguns que tratam sobre o efeito cumulativo de polimorfismos em pacientes com TDM e possíveis resultados que esses, em conjunto, estariam ocasionando no SNC<sup>15</sup>. Wang et al.<sup>12</sup> buscaram avaliar a variante *COMT* Val158Met (rs4680) em conjunto com o polimorfismo da Enzima Metileno Tetrahydrofolato Redutase (*MTHFR*) (C677T), essa que participa do metabolismo de vitaminas essenciais no organismo. Com uma população de 97 participantes de pesquisa chineses, observou-se uma alteração da função cognitiva em pacientes portadores dos polimorfismos em conjunto.<sup>12</sup> Assim, como no estudo de Kostic et al.<sup>19</sup>, no qual se avaliou, em uma população de 77 sérvios portadores do TDM, a associação conjunta de polimorfismos nos genes *SERT*, *BDNF* e *COMT*, reconhecendo um efeito cumulativo, ocasionando modificações morfológicas e funcionais no cérebro desses pacientes<sup>19</sup>.

Diferente dos estudos anteriores, no estudo de Potter et al.<sup>20</sup>, em que se observou 126 pacientes norte-americanos com diagnóstico de TDM, ao avaliar isoladamente, a variante *COMT* Val158Met (rs4680), não foi concluído associação significativa entre o polimorfismo e o desempenho cognitivo investigado. Essas análises podem demonstrar que talvez, o efeito dos polimorfismos no SNC como um todo seja mais ocorrente ou intensificado quando estes são observados em conjuntos nos pacientes<sup>20</sup>.



### *Variante genética COMT Val158Met (rs4680) e a farmacoterapia*

Ao se falar sobre o tratamento para o TDM, além de outros transtornos depressivos, certamente uma das principais vias é o uso de fármacos antidepressivos. Sabe-se, através de estudos, que esses medicamentos podem ter sua resposta variada de acordo com alguns fatores que se aplicam sobre o paciente, como fatores sociodemográficos, clínicos, além de fatores genéticos<sup>10</sup>. Logo, estudos farmacogenéticos são importantes para buscar uma associação entre o uso de antidepressivos, fatores genéticos e ambientais, buscando assim, traçar o melhor tratamento para o portador e almejar uma melhor qualidade de vida.

Fawver et al.<sup>11</sup>, em um estudo com 241 participantes norte-americanos portadores do TDM, verificaram que a resposta da bupropiona, em relação à variante *COMT* Val158Met (rs4680), provocava um melhor efeito benéfico do tratamento em participantes que possuíam o alelo G (Val) quando comparados ao alelo A (Met). Uma possível explicação se deve ao fato do mecanismo da bupropiona inibir a recaptção de catecolaminas. Assim, atuando na enzima *COMT*, que já possuía uma atividade aumentada em portadores do alelo G (Val), essa teria um efeito mais significativo do que nos portadores do alelo A (Met), que já possuem uma maior disponibilidade de catecolaminas pelo funcionamento da enzima, e assim teria um efeito menos sentido<sup>11</sup>.

No mesmo sentido, Baune et al.<sup>21</sup> analisou 256 participantes alemães portadores do TDM, no qual procuraram analisar a influência da variante genética na resposta clínica de variados antidepressivos. Os resultados obtidos indicaram uma pior resposta em pacientes portadores do genótipo GG (Val/Val) no tratamento com antidepressivos no período inicial. Talvez, uma possível explicação seria devido ao período inicial, no qual não se reverte, totalmente, o quadro de baixa disponibilidade de norepinefrina e dopamina necessárias para redução dos efeitos do TDM. Em pacientes portadores heterozigotos GA (Val/Met) já se observou uma resposta mais rápida ao tratamento, logo, a presença do alelo mutante A (Met) pode influenciar, de alguma forma, na resposta ao medicamento antidepressivo<sup>21</sup>.

Szegedi et al.<sup>22</sup> verificaram, em 102 participantes alemães com TDM, uma possível alteração na resposta à mirtazapina e a paroxetina ao associar com a variante genética *COMT* Val158Met. Logo, participantes de pesquisa portadores do

genótipo AA (Met/Met) apresentaram uma resposta mais fraca ao antidepressivo mirtazapina quando comparado com os outros genótipos GA (Val/Met) e GG (Val/Val). Talvez, esse resultado por ser explicado pela ação da enzima COMT na metabolização de noradrenalina, interferindo assim na resposta ao fármaco, uma vez que a mirtazapina aumenta a disponibilidade de noradrenalina e serotonina. A não diferença de resposta à serotonina entre os pacientes possivelmente possa fortalecer essa hipótese observada<sup>22</sup>.

### *Avaliação da qualidade e limitações dos artigos selecionados*

Os estudos para melhor compreender os fatores genéticos e ambientais cada vez mais se fazem importantes dentro da área científica, especificamente da saúde. Observações em diferentes populações se fazem necessário para que tenhamos uma generalização dentro das pesquisas, principalmente devido ao fator da heterogeneidade existente<sup>24-25</sup>. Para avaliar critérios relevantes na pesquisa se empregou a diretriz de Estudos de Predição de Risco Genético (GRIPS)<sup>9</sup>, que permite avaliar a qualidade dos estudos de associação escolhidos para a revisão sistemática (Anexo 3). Composto por 25 itens, na revisão foi decidido usar apenas 22 itens da diretriz GRIPS para avaliar os métodos, resultados e discussão dos estudos selecionados.

Dos 10 estudos avaliados, 10% falhou em cumprir pelo menos 6 dos 22 itens avaliados (% de adequação inferior a 75%). As inconformidades estão principalmente sobre as informações sobre elegibilidade e métodos de seleção dos participantes, descrição dos modelos de riscos, além da falta de abordagem geral do estudo e sobre a relevância para cuidados em saúde, elementos importantes para um estudo científico em saúde.

Mesmo com a não conformidade apresentada nos estudos, grande parte deles recomendam a replicação das análises em populações diferentes afim de aumentar a compreensão dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento do TDM e seus fatores ambientais associados. Essa recomendação está diretamente ligada à heterogeneidade e o pequeno tamanho amostral, que diminui a qualidade do estudo e acaba limitando a sua generalização<sup>25</sup>. Contudo, novos estudos devem ser

produzidos cautelosamente, pois maiores tamanhos de amostra podem levar à estratificação da população pesquisada.

Mesmo com os estudos encontrados, as limitações foram observadas por todo o processo feito na revisão. Pode-se constatar a falta de artigos atuais, bem trabalhados, com amostras significativas e resultados consistentes sobre a associação da variante genética *COMT* Val158Met (rs4680) com o TDM, além da falta de acesso aos artigos pagos. Com isso, recomenda-se maiores estudos, sobre a relação do gene tanto com o TDM quanto com outros transtornos mentais, envolvendo participantes com características demográficas diferentes afim de obter resultados generalizados com maior qualidade. Estudos atuais em torno dos efeitos morfológicos e funcionais significativos dos polimorfismos sobre o sistema nervoso também demonstraram ser importantes para o entendimento desses transtornos, assim como na farmacogenética buscando a melhor forma de tratamento do paciente diagnosticado.

## **CONCLUSÃO**

Em resumo, apesar das limitações observadas durante a revisão, a maioria dos estudos não demonstram uma associação consistente da variante *COMT* Val158Met (rs4680) atuando para a fisiopatologia do TDM. Não se tem também um total acordo sobre a influência da variante quanto a determinados tratamentos com medicamentos antidepressivos e sobre os efeitos isolados do polimorfismo em questão na saúde do sistema nervoso central.

Além disso, nesta revisão, uma menor frequência genotípica AA (Met/Met) (18%) foi observada em mais de 50% da amostra portadora do TDM. Outrossim, somente um dos artigos analisados eram de pesquisadores brasileiros, no qual se observou uma frequência genotípica AA (Met/Met) em 50,20% dos participantes de pesquisa portadores do TDM.

Pode-se levantar a hipótese de que, de acordo com os estudos observados e o mecanismo da enzima afetada pela variante genética *COMT* Val158Met (rs4680), portadores do alelo A (Met), parecem ter menos risco em desenvolver o TDM, já que este alelo pode ser um fator de proteção. Apesar dessa hipótese, estudos mais

atuais com um tamanho amostral significativo e em diferentes populações são necessários para a melhor compreensão do transtorno e sua fisiopatologia, proporcionando ao portador do TDM uma melhor qualidade de vida, além de buscar compreender o real papel, fator de risco ou de proteção, da variante genética estudada.

## **AGRADECIMENTOS**

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

## **REFERÊNCIAS**

1. WHO (Organização Mundial da Saúde) [Internet]. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics: Depression. WHO, 2020. Disponível em: <<http://id.who.int/icd/entity/1563440232>> Acesso em: 08 abr. 2021.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações. Revista Internacional Interdisciplinar INTERthesis vol. 11 (2014).
3. Kong, R. Depression: The Importance of Etiology and the Involvement of Dopaminergic Reward System. J. Depress. Anxiety 08, 1–5 (2019).
4. Saveanu, R. V. & Nemeroff, C. B. Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors. Psychiatr. Clin. North Am. 35, 51–71 (2012).
5. Gao, Y., Xiong, Y., Liu, X. & Wang, H. The Effects of Childhood Maltreatment on Non-Suicidal Self-Injury in Male Adolescents : The Moderating Roles of the Monoamine Oxidase A ( MAOA ) Gene and the Catechol-O-Methyltransferase ( COMT ) Gene. (2021).
6. National center for biotechnology information. COMT - catechol-o-methyltransferase - *Homo Sapiens*. NCBI. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1312>>. Acesso em: 13 mar. 2021.
7. Antypa, N., Drago, A. & Serretti, A. The role of COMT gene variants in depression: Bridging neuropsychological, behavioral and clinical phenotypes. Neurosci. Biobehav. Rev. 37, 1597–1610 (2013).
8. Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z. & Elmagarmid, A. Rayyan-a web

and mobile app for systematic reviews. *Syst. Rev.* 5, 1–10 (2016).

9. Janssens, A. C. J. W., Ioannidis, J. P. A., Van Duijn, C. M., Little, J. & Khoury, M. J. Strengthening the reporting of genetic risk prediction studies: The GRIPS statement. *Eur. J. Epidemiol.* 26, 255–259 (2011).
10. Taranu, A. et al. The Catechol-O-methyltransferase Val(108/158)Met Genetic Polymorphism cannot be Recommended as a Biomarker for the Prediction of Venlafaxine Efficacy in Patients Treated in Psychiatric Settings. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 121, 435–441 (2017).
11. Fawver, J. et al. The association of COMT genotype with bupropion treatment response in the treatment of major depressive disorder. *BRAIN Behav.* 10, (2020).
12. Wang, X. et al. Association analysis of the catechol-O-methyltransferase /methylenetetrahydrofolate reductase genes and cognition in late-onset depression. 344–352 (2014) doi:10.1111/pcn.12133.
13. Brunoni, A. R. et al. Association of BDNF , HTR2A , TPH1 , SLC6A4 , and COMT polymorphisms with tDCS and escitalopram efficacy: ancillary analysis of a double-blind , placebo-controlled trial. 42, 128–135 (2020).
14. Shadrina, M., Bondarenko, E. A. & Slominsky, P. A. Genetics factors in major depression disease. *Front. Psychiatry* 9, 1–18 (2018).
15. Witte, A. V. & Flöel, A. Effects of COMT polymorphisms on brain function and behavior in health and disease. *Brain Res. Bull.* 88, 418–428 (2012).
16. Anttila, S. et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphisms predict treatment response in electroconvulsive therapy. *The pharmacogenomics journal* vol. 8 113–116 (2008).
17. PM, B., Skorpen, F., Stordal, E., JA, Z. & Hagen, K. Depression and anxiety in relation to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype in the general population: the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *BMC Psychiatry* 8, 48 (2008).
18. Opmeer, E. M. et al. Influence of COMT val158met Genotype on the Depressed Brain during Emotional Processing and Working Memory. *PLoS One* 8, (2013).
19. Kostic, M. et al. The cumulative effect of genetic polymorphisms on depression and brain structural integrity. *Hum. Brain Mapp.* 37, 2173–2184 (2016).
20. GG, P. et al. The COMT Val158Met polymorphism and cognition in depressed and nondepressed older adults. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 24, 1127–1133 (2009).
21. BT, B. et al. Association of the COMT val158met variant with antidepressant treatment response in major depression. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 33, 924–932 (2008).
22. Szegedi, A. et al. The catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism affects short-term treatment response to mirtazapine, but not to paroxetine in major depression. *The pharmacogenomics journal* vol.

5 49–53 (2005).

24. Bondarenko EA, Shadrina MI, Grishkina MN, Druzhkova TA, Akzhigitov RG, Gulyaeva N V, et al. Genetic Analysis of BDNF, GNB3, MTHFR, ACE and APOE Variants in Major and Recurrent Depressive Disorders in Russia. *Int J Med Sci.* 2016;13(12):977–83 (2016).
25. Shen T, You Y, Joseph C, Mirzaei M, Klistorner A, Graham SL, et al. BDNF Polymorphism: A Review of Its Diagnostic and Clinical Relevance in Neurodegenerative Disorders. *Aging Dis.* 2018;9(3):523–36 (2018).
26. Moher et al. PRISMA. TRANSPARENT REPORTING of SYSTEMATIC REVIEWS and META-ANALYSES. A recomendação PRISMA. Disponível em: <[www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org)> (2015).

## ANEXOS

### ANEXO 1

Normas da revista científica de escolha para publicação - Revista de Divulgação Científica Sena Aires.

### DIRETRIZES PARA AUTORES

A Revista de Divulgação Científica Sena Aires (REVISA) recebe as seguintes contribuições: Editoriais (textos escritos por membros do conselho editorial ou por autores, apenas sob convite); Artigos originais (pesquisas laboratoriais, clínicas e epidemiológicas); Artigos de revisão (avaliações críticas e sistematizadas da literatura); Atualização ou divulgação (informações atuais como novas técnicas, legislação etc); Relatos de caso/série de casos (casos clínicos bem documentados); Ensaio (reflexão, questionamentos, hipóteses para futuras pesquisas);

A **REVISA** adota os "*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*" (*the Vancouver style*) elaborado pelo *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) (<http://www.icmje.org>). Todos os artigos, incluindo tabelas, ilustrações e referências, devem seguir esses requisitos.

Os textos completos dos artigos estão disponíveis gratuitamente em <http://revistafacesa.senaaires.com.br/index.php/revisa>. Os artigos devem ser inéditos e destinar-se exclusivamente a **REVISA**, não sendo permitida sua apresentação simultânea a outro periódico em formato impresso ou eletrônico.

Os conceitos e opiniões expressos nos artigos, bem como a exatidão e a procedência das citações, são de exclusiva responsabilidade do(s) autor(es). Os artigos que se referem a partes de uma mesma pesquisa têm a submissão desencorajada por essa Revista.

Os artigos serão submetidos a consultores escolhidos dentro da especialidade e serão aceitos somente após o parecer dos mesmos, em procedimento sigiloso quanto à identidade tanto dos autores quanto dos relatores (avaliação em pares de caráter duplo-

cego). Os consultores poderão solicitar alterações textuais, se necessário. Os textos poderão, ainda, ser modificados para se adequar ao estilo editorial-gráfico da **REVISA**, sem alterar seu conteúdo técnico-científico. Os artigos publicados passarão a ser propriedade da **REVISA**, sendo vedada sua reprodução, mesmo que parcial, em outros periódicos, como sua tradução para publicação em outros idiomas, sem prévia autorização desta. Caso o artigo inclua tabelas e ilustrações publicadas previamente por outros autores e em outros veículos, é dever do(s) autor(es) fornecer comprovante de autorização de reprodução, assinado pelos detentores dos direitos autorais dos mesmos.

É de responsabilidade exclusiva do(s) autor(es), os conceitos e as afirmações relativas a fatos e opiniões contidas no artigo, autorizações referentes ao direito de imagem e a devida permissão pelo uso de material publicado em outras fontes. Os leitores de periódicos biomédicos merecem a confiabilidade de que o que estão lendo é original, salvo se existir uma declaração de que o artigo está sendo republicado por escolha do autor e do editor. As bases para essa posição são as leis internacionais de direito autoral, a conduta ética e o uso de recursos, obedecendo a uma lógica de custo efetividade. Quando parte do material do artigo já tiver sido apresentada em uma comunicação preliminar, em simpósio, congresso, jornada etc., esse fato deve ser citado como nota de rodapé na página de título e uma cópia do texto da apresentação deve acompanhar a submissão do artigo.

Na submissão de pesquisa clínica, básica e aplicada, pesquisa de tradução; estudos laboratoriais e epidemiológicos (prospectivos ou retrospectivos); utilização de dados de prontuários, pesquisa em banco de dados; relatos de casos; entrevistas, questionários, inquéritos populacionais; é obrigatória a inclusão de documento, com o número de protocolo de aprovação, de que todos os procedimentos éticos exigidos pela Resolução CNS 466/2012 foram cumpridos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Para os ensaios clínicos, será exigida a descrição do número de registro da pesquisa obtido na plataforma online do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC).

O autor deve enviar a Carta de Aprovação do CEP por meio da plataforma da REVISA como documento complementar. A data de recebimento e aceitação do artigo constará, obrigatoriamente, no final do mesmo, quando da sua publicação.

Conflitos de interesses devem ser reconhecidos e mencionados pelo(s) autor(es) durante o processo de submissão do artigo. Quando presentes, serão descritos no manuscrito



publicado. Entre essas situações, menciona-se a participação societária nas empresas produtoras das drogas ou equipamentos citados ou utilizados no trabalho, assim como em concorrentes da mesma. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as relações de subordinação no trabalho, consultorias etc. A citação eventual de produtos e marcas comerciais não expressa recomendação do seu uso pela Revista.

A REVISA possui política antiplágio consistente e sistematizada. Após o recebimento do manuscrito, o mesmo é avaliado quanto à presença de plágio por meio do software iThenticate. Se livre de plágio, o mesmo será encaminhado aos pareceristas para avaliação.

## **2. Envio e avaliação dos Artigos por pares**

Os artigos devem ser encaminhados pela plataforma da REVISA com o texto integral, contendo o nome (s) nome(s) do(s) autor(es) apenas na página de título. Como documento suplementar, deverá ser submetida Declaração de Responsabilidade Pública e Transferência de Direitos Autorais e Checklist de Submissão, assinados por todos os autores e digitalizados em jpeg ou pdf. Em caso de estudos envolvendo seres humanos, deverá ser submetida a Carta de Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Não serão aceitos trabalhos em desacordo com as instruções ou com documentos. As figuras e ilustrações devem ser inseridas no manuscrito conforme a ordem em que são citadas no texto. As mesmas devem estar em arquivo TIF com resolução de 300dpi para imagens e 1200dpi para esquemas gráficos.

A revista possui um Comitê Técnico e Científico formado por profissionais de destaque e com expressiva produção científica na área do conhecimento sob foco da revista. Parte dos revisores são externos à instituição editora do periódico, o que inclui pesquisadores brasileiros e estrangeiros, responsáveis pela avaliação dos trabalhos. O processo de avaliação tem início com a verificação do manuscrito quanto à sua conformidade com as normas da REVISA. Se aprovado, ele será encaminhado a pelo menos dois Consultores AdHoc. O sistema de avaliação é clássico baseado nas regras de "blind review" (avaliação científica sem identificação de autores e/ou revisores). Em havendo discrepância nos pareceres, um terceiro Consultor, de área correlata ao tema do manuscrito, será localizado para emissão de um terceiro parecer.

Para editores e membros do conselho editorial, são permitidos até três publicações por número em co-autoria com outros pesquisadores e estudantes. Nesses casos, a avaliação

ocorre mediante a avaliação de três pareceristas (sob o sistema blind-review), com aprovação do manuscrito em pelo menos dois dos três pareceres.

Após avaliação dos artigos, os mesmos poderão ser classificados em: a) **aprovado sem restrições**; b) **aprovado com restrições**: será encaminhado ao(s) autor(es) com as solicitações de ajuste por e-mail. O artigo revisado deve ser reapresentado pelo(s) autor(es) à **REVISA**, por e-mail, acompanhado de carta informando as alterações realizadas ou, quando não realizadas, apresentando as devidas justificativas. Não havendo retorno do trabalho em quinze (15) dias, será considerado que os autores não têm mais interesse na publicação e; c) **não aprovado**: o autor receberá notificação de recusa por e-mail. O artigo aprovado será publicado de acordo com o fluxo e o cronograma editorial da Revista. Uma vez classificados para publicação, os artigos seguem para as etapas de revisão, diagramação, tradução e posterior publicação no conteúdo eletrônico da revista.

Todos os autores devem ter participado do trabalho o suficiente para assumir a responsabilidade pública do seu conteúdo. O crédito como autor se baseará nas contribuições, a saber: a) a concepção e desenvolvimento, a análise e interpretação dos dados; b) a redação do artigo ou a revisão crítica de uma parte importante de seu conteúdo intelectual; c) a aprovação definitiva da versão que será publicada. A participação exclusivamente na obtenção de recursos ou na coleta de dados não justifica a participação como autor. A supervisão geral do grupo de pesquisa também não é suficiente. Os Editores podem solicitar justificativa para a inclusão de autores durante o processo de revisão do artigo, especialmente se o total de autores ultrapassar 06 (seis).

### 3. Preparação dos Artigos

O artigo deve ser redigido em língua portuguesa (Brasil), espanhola ou inglesa, no **formato A4, fonte Bookman Old Style, corpo 12, espaço 1,5pt no texto e simples no resumo, margens de 2 cm**. Os artigos deverão apresentar a seguinte estrutura: introdução, objetivo, métodos, resultados, discussão, conclusão, agradecimentos (opcional) e referências. Todas as páginas devem ser numeradas, acima e à direita, a partir da página de título. Não é permitido o uso de cabeçalhos e rodapés. Os artigos devem ser digitados em Microsoft Word.

A página de título é a primeira página do manuscrito. Ela deve conter as informações na seguinte ordem: a. Título em português, inglês e espanhol, completo e com no máximo 15 palavras. O Título deve ser escrito em caixa baixa, somente com as iniciais maiúsculas, exceto para nomes próprios, centralizado e em negrito; b. Título resumido, com até 60

caracteres, incluindo espaço e em negrito; c. Nome por extenso dos autores, separados por vírgula; d. Nome, endereço, telefone e e-mail do autor de correspondência; e. Resumo nos três idiomas; f. Indicação numerada da filiação institucional de cada autor (até três níveis hierárquicos. Ex: Universidade A, Centro B, Departamento C), sem abreviaturas; g.

Agradecimentos a fontes de auxílio, bolsas e equipamentos mencionando o nº do processo; h. Declaração da inexistência de conflitos de interesse.

Após a credencial de cada autor, presente na página de título, é obrigatória a descrição do número do Orcid ID (<https://orcid.org/>) e Research Id (<http://www.researcherid.com/>). O número máximo de autores permitidos por artigo é 8(oito), independentemente da categoria.

## Resumos

Os resumos em português, espanhol e inglês devem constar na página 2 e serem apresentados no formato estruturado, com no máximo 200 palavras. Eles deverão conter os itens abaixo descritos, em um só parágrafo, com cabeçalhos em negrito, dentro do texto e espaço simples:

- **Objetivo** (Objetivo)/Objective: objetivos baseados em referências fundamentais;
- **Métodos** (Metodos)/Methods: descrição do objeto do trabalho (pacientes, animais, plantas etc) e a metodologia empregada;
- **Resultados** (Resultados)/Results: ordem lógica sem interpretação do autor;
- **Conclusões** (Conclusiones)/Conclusions: responder ao objetivo do estudo;
- **Descritores** (*Descriptores*)/*Descriptors*: indicar entre três e cinco descritores.

Para indicá-los, consultar “Descritores em Ciências da Saúde” (DeCS)-Bireme (<http://decs.bvs.br/>) ou e/ou “Medical Subject Heading” (MESH) - Index Medicus (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>). Quando ausentes nestas bases, os autores poderão fazer uso de termos consagrados.

## Ilustrações

São entendidas por ilustrações, tabelas, gráficos e figuras. As figuras, com suas legendas, deverão ser numeradas, consecutivamente, em algarismos arábicos, sendo inseridas no manuscrito, logo após sua indicação no texto. Imagens fotográficas devem ser submetidas na forma de arquivo digital em formato TIF, com dimensão mínima de 10x15 cm e resolução de 300 dpi. As tabelas e os quadros devem ser representados pelas palavras Tabela ou

Quadro, numerados, consecutivamente, em algarismos romanos, na ordem em que aparecem no texto. As legendas e notas explicativas devem ser colocadas na parte inferior dos mesmos. O título deve constar na parte superior de Tabelas e Quadros e na parte inferior quando se tratar de Figuras. Deve-se seguir as “Normas de apresentação tabular” do IBGE. As tabelas que foram extraídas de trabalhos publicados devem ter permissão do autor por escrito e deve ser mencionada a fonte de origem. Nomes de medicamentos e materiais registrados, bem como produtos comerciais devem ser escritos por extenso. Devem constar somente nomes genéricos, seguidos entre parênteses do nome do fabricante, da cidade e do país em que foi fabricado, separados por vírgula. Para as abreviaturas deve ser utilizada a forma padronizada e, para unidades de medida, devem ser usadas as unidades legais do Sistema Internacional de Unidades. As notas de rodapé serão indicadas por asteriscos e restritas ao indispensável.

#### **4. Categoria dos Artigos**

**Editoriais:** Trabalhos escritos a convite, por sugestão do Conselho Editorial, ou por um de seus membros. O máximo de páginas é 3 (incluindo referências e ilustrações) e não devem ultrapassar 10 (dez) referências.

**Artigos originais:** apresentam os resultados obtidos em pesquisas de natureza empírica ou experimental, aquelas realizadas com dados secundários, pesquisas de metodologia qualitativa e formulações discursivas de efeito teorizante. O máximo de páginas é 15 (incluindo referências e ilustrações), no máximo 25 referências.

**Artigo de revisão:** revisão sistematizada e atualizada da literatura sobre um tema específico, podendo ser integrativa, sistemática e metanálise. O máximo de páginas é 20 (incluindo referências e ilustrações), no máximo 40 referências.

**Artigos de reflexão:** estudos discursivos com caráter teorizante baseados em fundamentação sólida sobre o estado atual de determinado objeto de pesquisa. Inclui manuscritos que revelam pensamentos, opiniões e questões que, sob um encadeamento lógico, contribuam para o aprofundamento de assuntos da área da saúde. Limite máximo de 10 páginas, incluindo referências e ilustrações. No máximo 15 referências.

**Relato de Casos/ Série de Casos:** descrição detalhada e análise crítica de um ou mais casos, típicos ou atípicos, baseado em revisão bibliográfica ampla e atual sobre o tema. O

autor deve apresentar um problema em seus múltiplos aspectos, sua relevância. Estruturalmente devem apresentar: introdução, breve revisão da literatura, relato do caso, discussão e conclusões que podem incluir recomendações para conduta dos casos relatados. O máximo de páginas é 15 (incluindo referências e ilustrações) e não devem ultrapassar 20 (dez) referências.

**Relato de Experiência:** Estudo que envolvam implicações conceituais, descrição de estratégias de intervenção em saúde ou evidências metodológicas voltadas cuidado, gestão e educação em saúde. O máximo de páginas é 15 (incluindo referências e ilustrações) e não devem ultrapassar 20 (dez) referências.

**Ensaio:** referem-se a trabalhos que trazem uma reflexão e discussão sobre determinado assunto que possa gerar questionamentos e hipóteses para pesquisas futuras. Limite máximo de 12 páginas, incluindo referências e ilustrações. No máximo 15 referências.

**Observação:** Todo o texto deve ser redigido na terceira pessoa e de forma impessoal.

## 5. Estratégias de qualificação dos artigos

A REVISIA possui as seguintes estratégias para a qualificação da redação de estudos de pesquisa: *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* e *Enhancing the Quality and Transparency of Health Research (EQUATOR network)*. Tais estratégias aumentam o potencial de publicação e a utilização das publicações em referências de outras pesquisas. Abaixo, apresentam-se alguns protocolos internacionais validados a serem utilizados conforme o desenho da pesquisa:

**Estudos experimentais:** CONSORT <http://www.consort-statement.org/downloads> e identificação de Registros de Ensaio Clínicos. O número de identificação deve constar no final do resumo.

**Revisões sistemáticas e meta-análises:** PRISMA <http://www.prisma-statement.org/2.1.2%20-%20PRISMA%202009%20Checklist.pdf>

**Estudos observacionais em epidemiologia:** STROBE [http://strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE\\_checklist\\_v4\\_combined.pdf](http://strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_combined.pdf)

**Estudos qualitativos:** <http://intqhc.oxfordjournals.org/content/19/6/349.long>

**Observação:** protocolos para estudos com outros delineamentos podem ser encontrados na rede EQUATOR <http://www.equator-network.org/>

## 6. Agradecimentos

Os agradecimentos devem aparecer antes das referências. No caso de apoio financeiro de instituições públicas ou privadas que deram apoio financeiro, assistência técnica e outros auxílios, é obrigatório informar o nome do projeto, o número do processo e a agência financiadora da pesquisa. Quando não houver financiamento, os autores devem registrar essa informação da seguinte forma: Essa pesquisa não recebeu financiamento para sua realização. Essas informações devem ser inseridas na página de título do manuscrito.

## 7. Citações

Utilizar sistema numérico para identificar as obras citadas. Representá-las no texto com os números sem parênteses e sobrescritos, após o ponto, sem espaço.

Obs: Não se deve mencionar o nome dos autores no texto.

**Citação sequencial** - separar os números por hífen. Ex.: 1-4 **Citações intercaladas** - devem ser separadas por vírgula. Ex.: 1,4,5.

## 8. Referências

As referências devem ser citadas na ordem que aparecem no texto, numeradas em ordem crescente e normatizadas de acordo com o estilo *Vancouver* ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)).

Os títulos dos periódicos devem seguir a abreviação de “List of Journals Indexed in Index Medicus” (<http://www.nlm.nih.gov/>). No caso de periódicos nacionais e latino-americanos, deve-se consultar <http://portal.revistas.bvs.br>.

### Modelos de Referências

#### 1. Artigo padrão com DOI

Santos EV, Frazão RCMS, Oliveira SC. P Sentimento de mulheres em relação ao uso do Método de Ovulação Billings. Rev Rene. 2017; 18(1):11-8. doi: 10.15253/2175-6783.2017000100003

#### 2. Sem indicação de autoria

Pelvic floor exercise can reduce stress incontinence. Health News. 2005;11(4):11.

### **3. Com mais de seis autores**

Teixeira CC, Boaventura RP, Souza ACS, Paranaguá TTB, Bezerra ALQ, Bachion MM, et al. Vital signs measurement: an indicator of safe care delivered to elderly patients. *Texto Contexto Enferm.* 2015; 24(4):1071-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0104-0707201500003970014>

### **4. Instituição como Autor**

American Diabetes Association. Diabetes update. *Nursing.* 2003; Suppl:19-20,24.

### **5. Volume com suplemento**

Crawford M, Mullan J, Vanderveen T. Technology and safe medication administration. *J Infus Nurs.* 2005;28(2 Suppl):37-41.

## **Livros**

### **7. Indivíduo como autor**

Marquis BL, Huston CJ. Administração e liderança em enfermagem: teoria e prática. Porto Alegre: Artmed; 2010.

### **8. Organizador, Editor, Coordenador como autor**

Nietsche EA, Teixeira E, Medeiros HP, organizadores. Tecnologias cuidativo-educacionais: uma possibilidade para o empoderamento do(a) enfermeiro(a). Porto Alegre: Moriá; 2014.

### **9. Capítulos de livro**

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management.* 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

### **10. Artigo em formato eletrônico**

Menezes FG, Abreu RM, Itria A. Cost-effectiveness analysis of paricalcitol versus calcitriol for the treatment of SHPT in dialytic patients from the SUS perspective. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2016 [cited Dec 12, 2016];38(3):313-9. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/jbn/v38n3/0101-2800-jbn-38-03-0313.pdf>

### **11. Documentos Legais Impressos**

Ministério da Saúde (BR). Conselho Nacional de Saúde, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012: aprova as diretrizes e normas

regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.

## **12. Documentos Legais de meio eletrônico**

Brasil. Lei n. 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências [Internet]. Brasília; 1990 [citado 2014 mar 10]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Lei8142.pdf>.

## **13. Check-list (antes de submeter o artigo):**

- Conferir se o artigo está formatado de acordo com as normas de publicação;
- Conferir todas as referências (estilo *Vancouver*);
- Verificar a inclusão do ORCID iD e Research iD nas credenciais dos autores;
- Anexar, como documento suplementar, a declaração de responsabilidade pública e transferência de direitos autorais assinada por todos os autores;
- Anexar, como documento suplementar, carta de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa (se aplicável);

## **CONDIÇÕES PARA SUBMISSÃO**

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao editor".
2. O arquivo da submissão está em formato Microsoft Word, OpenOffice ou RTF.
3. URLs para as referências foram informadas quando possível.
4. O texto está formatado conforme Diretrizes para Autores; as figuras e tabelas estão inseridas no texto, não no final do documento na forma de anexos.
5. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Diretrizes para Autores, na página Sobre a Revista.
6. Em caso de submissão a uma seção com avaliação pelos pares (ex.: artigos), as instruções disponíveis em Assegurando a avaliação pelos pares cega foram seguidas.

## **DECLARAÇÃO DE DIREITO AUTORAL**



## DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE E CESSÃO DE DIREITOS AUTORAIS

Declaro que o presente artigo é original, não tendo sido submetido à publicação em qualquer outro periódico nacional ou internacional, quer seja em parte ou em sua totalidade. Declaro, ainda, que uma vez publicado na REVISA - Revista de Divulgação Científica Sena Aires, editada pela Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires, o mesmo jamais será submetido por mim ou por qualquer um dos demais coautores a qualquer outro periódico. Através deste instrumento, em meu nome e em nome dos demais coautores, porventura existentes, cedo os direitos autorais do referido artigo à Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires e declaro estar ciente de que a não observância deste compromisso submeterá o infrator a sanções e penas previstas na Lei de Proteção de Direitos Autorais (Nº9609, de 19/02/98).

## **POLÍTICA DE PRIVACIDADE**

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.

## ANEXO 2

**Tabela S1:** Artigos não selecionados de acordo com a estratégia PECOS e os critérios de elegibilidade.

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Fase de exclusão</b>	<b>Razão da Exclusão</b>
Punchaichira et al.	The effect of rs1076560 (DRD2) and rs4680 (COMT) on tardive dyskinesia and cognition in schizophrenia subjects.	2020	Título e Resumo	População errada
Sun et al.	Association between COMT gene polymorphisms, clinical symptoms, and cognitive functions in Han Chinese patients with schizophrenia.	2018	Título e Resumo	População errada
Rózycka et al.	The MAOA, COMT, MTHFR and ESR1 gene polymorphisms are associated with the risk of depression in menopausal women.	2016	Título e Resumo	População errada
Chen et al.	Catechol-O-methyltransferase gene variants may associate with negative symptom response and plasma concentrations of prolactin in schizophrenia after amisulpride treatment.	2016	Título e Resumo	População errada
Lindenmayer et al.	COMT genotype and response to cognitive remediation in schizophrenia.	2015	Título e Resumo	População errada
Tylec et al.	Functional polymorphism of genes inactivating biogenic amines and cognitive deficits in paranoid schizophrenia	2013	Título e Resumo	População errada
Arts et al.	Antipsychotic medications and cognitive functioning in bipolar disorder: moderating effects of COMT Val108/158 Met genotype.	2013	Título e Resumo	População errada
Diemer et al.	Acute anxiolytic effects of quetiapine during virtual reality exposure- -a double-blind placebo-controlled trial in patients with specific phobia.	2013	Título e Resumo	População errada

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Fase de exclusão</b>	<b>Razão da Exclusão</b>
Vehof et al.	Clinical response to antipsychotic drug treatment: association study of polymorphisms in six candidate genes.	2012	Título e Resumo	População errada
Boot et al.	Dopamine metabolism in adults with 22q11 deletion syndrome, with and without schizophrenia--relationship with COMT Val <sup>158</sup> /Met polymorphism, gender and symptomatology.	2011	Título e Resumo	População errada
Pelayo-Terán et al.	Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and negative symptoms after acute antipsychotic treatment in first-episode non-affective psychosis.	2011	Título e Resumo	População errada
Evans et al.	Emotional symptoms in children: The effect of maternal depression, life events, and COMT genotype.	2009	Título e Resumo	População errada
Mata et al.	Lack of influence of COMT Val158Met genotype on cognition in first-episode non-affective psychosis.	2008	Título e Resumo	População errada
De Luca et al.	Power based association analysis (PBAT) of serotonergic and noradrenergic polymorphisms in bipolar patients with suicidal behaviour.	2008	Título e Resumo	População errada
Samochowiec et al.	Genetics of Lesch's typology of alcoholism.	2008	Título e Resumo	População errada
Bertolino et al.	COMT Val158Met polymorphism predicts negative symptoms response to treatment with olanzapine in schizophrenia.	2007	Título e Resumo	População errada
Molero et al.	Clinical involvement of catechol-O-methyltransferase polymorphisms in schizophrenia spectrum disorders: influence on the severity of psychotic symptoms and on the response to neuroleptic treatment.	2007	Título e Resumo	População errada

Autor	Título	Ano	Fase de exclusão	Razão da Exclusão
Basterreche et al.	Disminución de la actividad noradrenérgica durante el tratamiento en pacientes bipolares: independencia de los polimorfismos de la COMT/ Reduction of noradrenergic activity during treatment in bipolar patients independent from COMT polymorphisms	2006	Título e Resumo	População errada
Lipska et al.	RGS4 mRNA expression in postmortem human cortex is associated with COMT Val158Met genotype and COMT enzyme activity.	2006	Título e Resumo	População errada
Craddock et al.	Association studies of bipolar disorder.	2002	Título e Resumo	População errada
Illi et al.	Interaction between angiotensin-converting enzyme and catechol-O-methyltransferase genotypes in schizophrenics with poor response to conventional neuroleptics.	2003	Título e Resumo	População errada
Dávila et al.	Influence of the catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism on the plasma concentration of catecholamine metabolites and on clinical features in type I bipolar disorder--a preliminary report.	2006	Título e Resumo	População errada
Abdolmaleky et al.	Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder.	2006	Título e Resumo	População errada
Li et al.	Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism: frequency analysis in Han Chinese subjects and allelic association of the low activity allele with bipolar affective disorder.	1997	Título e Resumo	População errada
Kirov et al.	Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder.	1998	Título e Resumo	População errada

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Fase de exclusão</b>	<b>Razão da Exclusão</b>
Tybura et al.	Association of functional genes polymorphisms of key enzymes in the metabolism of biogenic amines with paranoid schizophrenia susceptibility and the influence of these polymorphisms on PANSS results in antipsychotic treatment.	2006	Título e Resumo	População errada
Szöke et al.	Lack of influence of COMT and NET genes variants on executive functions in schizophrenic and bipolar patients, their first-degree relatives and controls.	2006	Título e Resumo	População errada
McGowan et al.	Pharmacogenetics of anxiety disorders	2020	Título e Resumo	População errada
Margarit et al.	Genetic Contribution in Low Back Pain: A Prospective Genetic Association Study.	2019	Título e Resumo	População errada
Chang et al.	Age-specific associations among functional COMT Val (158) Met polymorphism, resting parasympathetic nervous control and generalized anxiety disorder	2019	Título e Resumo	População errada
Haxhibeqiri et al.	The Association of Catechol-O-Methyl-Transferase and Interleukin 6 Gene Polymorphisms with Posttraumatic Stress Disorder.	2019	Título e Resumo	População errada
Lesiewska et al.	The Association Between Affective Temperament Traits and Dopamine Genes in Obese Population	2019	Título e Resumo	População errada
Ma et al.	Postpartum depression: association with genetic polymorphisms of noradrenaline metabolic enzymes and the risk factors	2019	Título e Resumo	População errada
Porcelli et al.	Alzheimer's Disease and Neurotransmission Gene Variants: Focus on Their Effects on Psychiatric Comorbidities and Inflammatory Parameters.	2019	Título e Resumo	População errada
Nelson et al.	Beneficial and adverse effects of antipsychotic medication on cognitive flexibility are related to COMT genotype in first episode psychosis.	2018	Título e Resumo	População errada

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Fase de exclusão</b>	<b>Razão da Exclusão</b>
Choi et al.	Psychological and genetic risk factors associated with suicidal behavior in Korean patients with mood disorders.	2018	Título e Resumo	População errada
Almas et al.	Association of Catechol-O-methyltransferase (COMT Val (158) Met) with future risk of cardiovascular disease in depressed individuals - a Swedish population-based cohort study	2018	Título e Resumo	População errada
Amare et al.	Pharmacogenomics in the treatment of mood disorders: Strategies and Opportunities for personalized psychiatry	2017	Título e Resumo	População errada
Hosang et al.	Stressful life events and catechol-O-methyl-transferase (COMT) gene in bipolar disorder.	2017	Título e Resumo	População errada
Jiménez et al.	Val158Met polymorphism in the COMT gene is associated with hypersomnia and mental health-related quality of life in a Colombian sample.	2017	Título e Resumo	População errada
Lee et al.	The COMT Val158Met Polymorphism Is Associated With Response to Add-on Dextromethorphan Treatment in Bipolar Disorder.	2017	Título e Resumo	População errada
Bennett et al.	Differences in Cognitive Outcomes After ECT Depending on BDNF and COMT Polymorphisms.	2016	Título e Resumo	População errada
Van et al.	Childhood Trauma and COMT Genotype Interact to Increase Hippocampal Activation in Resilient Individuals	2016	Título e Resumo	População errada
Douglas et al.	High-resolution chromosome ideogram representation of recognized genes for bipolar disorder.	2016	Título e Resumo	População errada
Boecker-Schlier et al.	Interaction between COMT Val (158) Met polymorphism and childhood adversity affects reward processing in adulthood	2016	Título e Resumo	População errada

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Fase de exclusão</b>	<b>Razão da Exclusão</b>
Comasco et al.	Sleep duration, depression, and oxytocinergic genotype influence prepulse inhibition of the startle reflex in postpartum women.	2016	Título e Resumo	População errada
Antypa et al.	Clinical and genetic factors associated with suicide in mood disorder patients.	2016	Título e Resumo	População errada
Pasi et al.	Evaluation of psychiatric and genetic risk factors among primary relatives of suicide completers in Delhi NCR region, India	2015	Título e Resumo	População errada
Hettema et al.	Direct, indirect and pleiotropic effects of candidate genes on internalizing disorder psychopathology	2015	Título e Resumo	População errada
Potapov et al.	M1-OPIOID RECEPTOR AND CATECHOL-O-METILTRANSFERASE GENES POLYMORPHISM EFFECTS ON PERIOPERATIVE PSYCHOLOGICAL CONDITION OF THE PATIENTS AND THE EFFECTIVENESS OF POSTOPERATIVE ANALGESIA WITH OPIOIDS	2015	Título e Resumo	População errada
Kautzky et al.	The combined effect of genetic polymorphisms and clinical parameters on treatment outcome in treatment-resistant depression.	2015	Título e Resumo	População errada
Goenjian et al.	Association of COMT and TPH-2 genes with DSM-5 based PTSD symptoms	2015	Título e Resumo	População errada
Madan et al.	Pharmacogenomics in practice: a case report of personalized inpatient psychiatric care.	2015	Título e Resumo	População errada
Rothbaum et al.	Early Intervention Following Trauma May Mitigate Genetic Risk for PTSD in Civilians: A Pilot Prospective Emergency Department Study	2014	Título e Resumo	População errada
Sprangers et al.	Biological pathways, candidate genes, and molecular markers associated with quality-of-life domains: an update	2014	Título e Resumo	População errada

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Fase de exclusão</b>	<b>Razão da Exclusão</b>
Ishitobi et al.	Association of microcephalin 1, syntrophin-beta 1, and other genes with automatic thoughts in the Japanese population.	2014	Título e Resumo	População errada
Rabl et al.	Additive Gene-Environment Effects on Hippocampal Structure in Healthy Humans	2014	Título e Resumo	População errada
Vrijssen et al.	Association between genes, stressful childhood events and processing bias in depression vulnerable individuals	2014	Título e Resumo	População errada
Abdolmaleky et al.	DNA hypermethylation of serotonin transporter gene promoter in drug naive patients with schizophrenia	2014	Título e Resumo	População errada
Konishi et al.	Gender-specific association between the COMT Val158Met polymorphism and openness to experience in panic disorder patients.	2014	Título e Resumo	População errada
Reyes-Gibby et al.	Symptom clusters of pain, depressed mood, and fatigue in lung cancer: assessing the role of cytokine genes	2013	Título e Resumo	População errada
Altinyazar et al.	Personality Traits of Schizophrenic Patients in Remission and Their First-Degree Relatives: A Dopaminergic and Glutamatergic Gene Polymorphism Study	2013	Título e Resumo	População errada
Van Rheenen et al.	Genetic and neurocognitive foundations of emotion abnormalities in bipolar disorder	2013	Título e Resumo	População errada
Carmel et al.	Association of COMT and PRODH gene variants with intelligence quotient (IQ) and executive functions in 22q11.2DS subjects.	2014	Título e Resumo	População errada
Arlt et al.	Genetic risk factors for depression in Alzheimer`s disease patients.	2013	Título e Resumo	População errada
Pivac et al.	Biomarkers as New Tools to Improve the Diagnosis and Treatment of PTSD	2013	Título e Resumo	População errada



<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Fase de exclusão</b>	<b>Razão da Exclusão</b>
Domschke et al.	Catechol-O-methyltransferase gene variation: Impact on amygdala response to aversive stimuli	2012	Título e Resumo	População errada
Koh et al.	The Relation of Serotonin-Related Gene and COMT Gene Polymorphisms With Criminal Behavior in Schizophrenic Disorder	2012	Título e Resumo	População errada
Soeiro et al.	COMT Met (158) modulates facial emotion recognition in bipolar I disorder mood episodes.	2012	Título e Resumo	População errada
Pardo et al.	Clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"): the influence of gender and genetics (CYP2D6, COMT, 5-HTT).	2012	Título e Resumo	População errada
Benedetti et al.	Recurrence of bipolar mania is associated with catechol-O-methyltransferase Val (108/158) Met polymorphism.	2011	Título e Resumo	População errada
Lelli et al.	The impact of the Val158Met catechol-O-methyltransferase genotype on neural correlates of sad facial affect processing in patients with bipolar disorder and their relatives.	2011	Título e Resumo	População errada
Nedic et al.	Association study of a functional catechol-O-methyltransferase (COMT) Val(108)/(158)Met polymorphism and suicide attempts in patients with alcohol dependence	2011	Título e Resumo	População errada
Comasco et al.	Postpartum depression symptoms: a case-control study on monoaminergic functional polymorphisms and environmental stressors.	2011	Título e Resumo	População errada
Coman et al.	The effects of gender and catechol O-methyltransferase (COMT) Val108/158Met polymorphism on emotion regulation in velo-cardio-facial syndrome (22q11.2 deletion syndrome): An fMRI study	2010	Título e Resumo	População errada

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Fase de exclusão</b>	<b>Razão da Exclusão</b>
Saus et al.	Comprehensive copy number variant (CNV) analysis of neuronal pathways genes in psychiatric disorders identifies rare variants within patients.	2010	Título e Resumo	População errada
Nieratschker et al.	The catechol-O-methyl transferase (COMT) gene and its potential association with schizophrenia: findings from a large German case-control and family-based sample.	2010	Título e Resumo	População errada
Marenco et al.	Genetic Modulation of GABA Levels in the Anterior Cingulate Cortex by GAD1 and COMT	2010	Título e Resumo	População errada
Drury et al.	Modification of depression by COMT val158met polymorphism in children exposed to early severe psychosocial deprivation.	2010	Título e Resumo	População errada
Rask et al.	Molecular mechanisms underlying anorexia nervosa: Focus on human gene association studies and systems controlling food intake.	2010	Título e Resumo	População errada
Nemoda et al.	Association between dopaminergic polymorphisms and borderline personality traits among at-risk young adults and psychiatric inpatients.	2010	Título e Resumo	População errada
Thony et al.	Murine Models for Inherited Disorders of Pterin, Monoamine Neurotransmitter and Folate Metabolism	2009	Título e Resumo	População errada
Doornbos et al.	The development of peripartum depressive symptoms is associated with gene polymorphisms of MAOA, 5-HTT and COMT.	2009	Título e Resumo	População errada
Secher et al.	Antidepressive-drug-induced bodyweight gain is associated with polymorphisms in genes coding for COMT and TPH1	2009	Título e Resumo	População errada
Rafikova et al.	Genetics of Depressive Disorders: Candidate Genes and Genome-Wide Association Studies	2020	Título e Resumo	Gene errado

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Fase de exclusão</b>	<b>Razão da Exclusão</b>
Zou et al.	The association between serotonin-related gene polymorphisms and susceptibility and early sertraline response in patients with panic disorder	2020	Título e Resumo	Gene errado
Kang et al.	Genetic Markers for Later Remission in Response to Early Improvement of Antidepressants	2020	Título e Resumo	Gene errado
Maul et al.	Genetics of resilience: Implications from genome-wide association studies and candidate genes of the stress response system in posttraumatic stress disorder and depression	2020	Título e Resumo	Gene errado
Davydova et al.	Genetic basis of depressive disorders	2019	Título e Resumo	Gene errado
Calabro et al.	Neuroplasticity, Neurotransmission and Brain-Related Genes in Major Depression and Bipolar Disorder: Focus on Treatment Outcomes in an Asiatic Sample	2018	Título e Resumo	Gene errado
Aubrun et al.	Opioid-related genetic polymorphisms do not influence postoperative opioid requirement A prospective observational study	2018	Título e Resumo	Gene errado
Zalar et al.	FAMILY HISTORY AS AN IMPORTANT FACTOR FOR STRATIFYING PARTICIPANTS IN GENETIC STUDIES OF MAJOR DEPRESSION	2018	Título e Resumo	Gene errado
Udina et al.	Glucocorticoid Receptors, Brain-Derived Neurotrophic Factor, Serotonin and Dopamine Neurotransmission are Associated with Interferon-Induced Depression	2016	Título e Resumo	Gene errado
Won et al.	Imaging genetics studies on monoaminergic genes in major depressive disorder	2016	Título e Resumo	Gene errado
Walter et al.	mu-opioid receptor gene variant OPRM1 118 A > G: a summary of its molecular and clinical consequences for pain	2013	Título e Resumo	Gene errado
Zill et al.	DNA Methylation Analysis of the Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Gene in Major Depression	2012	Título e Resumo	Gene errado

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Fase de exclusão</b>	<b>Razão da Exclusão</b>
Murphy et al.	Risk and protective genetic variants in suicidal behaviour: association with SLC1A2, SLC1A3, 5-HTR1B & NTRK2 polymorphisms	2011	Título e Resumo	Gene errado
Nyman et al.	Interaction of early environment, gender and genes of monoamine neurotransmission in the aetiology of depression in a large population-based Finnish birth cohort	2011	Título e Resumo	Gene errado
Dillon et al.	Variation in TREK1 Gene Linked to Depression-Resistant Phenotype is Associated with Potentiated Neural Responses to Rewards in Humans	2010	Título e Resumo	Gene errado
Strug et al.	Panic disorder is associated with the serotonin transporter gene (SLC6A4) but not the promoter region (5-HTTLPR)	2010	Título e Resumo	Gene errado
Reuter et al.	Impaired executive control is associated with a variation in the promoter region of the tryptophan hydroxylase 2 gene	2007	Título e Resumo	Gene errado
Cubells et al.	Genotype-controlled analysis of plasma dopamine beta-hydroxylase activity in psychotic unipolar major depression	2002	Título e Resumo	Gene errado
Na et al.	Differential effect of COMT gene methylation on the prefrontal connectivity in subjects with depression versus healthy subjects.	2018	Título e Resumo	Outro polimorfismo
Taylor et al.	A genetic risk factor for major depression and suicidal ideation is mitigated by physical activity.	2017	Título e Resumo	Outro polimorfismo
Gudayol-Ferré et al.	Prediction of the time-course pattern of remission in depression by using clinical, neuropsychological, and genetic variables.	2013	Título e Resumo	Outro polimorfismo
Hatzimanolis et al.	Potential role of membrane-bound COMT gene polymorphisms in female depression vulnerability.	2013	Título e Resumo	Outro polimorfismo

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Fase de exclusão</b>	<b>Razão da Exclusão</b>
Ates et al.	Association between 1603C > T polymorphism of DBH gene and bipolar disorder in a Turkish population	2013	Título e Resumo	Outro polimorfismo
Houston et al.	Evaluation of genetic models for response in a randomized clinical trial of duloxetine in major depressive disorder.	2012	Título e Resumo	Outro polimorfismo
Houston et al.	Association of catechol-O-methyltransferase variants with duloxetine response in major depressive disorder.	2011	Título e Resumo	Outro polimorfismo
Klengel et al.	Somatization in major depression--clinical features and genetic associations.	2011	Título e Resumo	Outro polimorfismo
Xu et al.	Influence and interaction of genetic polymorphisms in catecholamine neurotransmitter systems and early life stress on antidepressant drug response.	2011	Título e Resumo	Outro polimorfismo
Wojnar et al.	Association Between Val66Met Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene Polymorphism and Post-Treatment Relapse in Alcohol Dependence	2009	Título e Resumo	Outro polimorfismo
Kunugi et al.	No evidence for an association of affective disorders with high- or low-activity allele of catechol-o-methyltransferase gene.	1997	Título e Resumo	Outro polimorfismo
Gutiérrez et al.	Association analysis of the catechol O-methyltransferase gene and bipolar affective disorder.	1997	Título e Resumo	Outro polimorfismo
Hukic et al.	Cognitive manic symptoms in bipolar disorder associated with polymorphisms in the DAOA and COMT genes.	2013	Título e Resumo	Outro polimorfismo
Flowers et al.	Interaction between COMT rs5993883 and second generation antipsychotics is linked to decreases in verbal cognition and cognitive control in bipolar disorder.	2016	Título e Resumo	Outro polimorfismo

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Fase de exclusão</b>	<b>Razão da Exclusão</b>
Fijal et al.	Candidate-gene association analysis of response to risperidone in African-American and white patients with schizophrenia.	2009	Título e Resumo	Outro polimorfismo
Tang et al.	Association between COMT gene Val108/158Met and antidepressive treatment response: A meta-analysis.	2020	Título e Resumo	Metanálise/ Revisão
Elwood et al.	A systematic review investigating if genetic or epigenetic markers are associated with postnatal depression.	2019	Título e Resumo	Metanálise/ Revisão
Pinna et al.	Clinical and biological predictors of response to electroconvulsive therapy (ECT): a review.	2018	Título e Resumo	Metanálise/ Revisão
McEvoy et al.	Reproductive Affective Disorders: a Review of the Genetic Evidence for Premenstrual Dysphoric Disorder and Postpartum Depression	2017	Título e Resumo	Metanálise/ Revisão
Wang et al.	Meta-Analysis of the COMT Val158Met Polymorphism in Major Depressive Disorder: Effect of Ethnicity.	2016	Título e Resumo	Metanálise/ Revisão
Benson et al.	Genetic mechanisms of electroconvulsive therapy response in depression.	2016	Título e Resumo	Metanálise/ Revisão
Klein et al.	Meta-analysis of the COMT Val158Met polymorphism in major depressive disorder: the role of gender.	2016	Título e Resumo	Metanálise/ Revisão
Gatt et al.	Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies.	2015	Título e Resumo	Metanálise/ Revisão
Lacerda et al.	Are there depression and anxiety genetic markers and mutations? A systematic review.	2014	Título e Resumo	Metanálise/ Revisão
Antypa et al.	The role of COMT gene variants in depression: Bridging neuropsychological, behavioral and clinical phenotypes.	2013	Título e Resumo	Metanálise/ Revisão
Alvim et al.	Postpartum depression symptoms associated with Val158Met COMT polymorphism.	2013	Título e Resumo	Metanálise/ Revisão
Niitsu et al.	Pharmacogenetics in major depression: a comprehensive meta-analysis.	2013	Título e Resumo	Metanálise/ Revisão

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Fase de exclusão</b>	<b>Razão da Exclusão</b>
Blazquez et al.	Fluoxetine pharmacogenetics in child and adult populations.	2012	Título e Resumo	Metanálise/ Revisão
Schosser et al.	European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) - Where have we gone so far: Review of clinical and genetic findings	2012	Título e Resumo	Metanálise/ Revisão
Opmeer et al.	Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signalling.	2010	Título e Resumo	Metanálise/ Revisão
Zalsman et al.	Genetics of suicidal behavior: candidate association genetic approach.	2002	Título e Resumo	Metanálise/ Revisão
Zannas et al.	Stressful life events, perceived stress, and 12-month course of geriatric depression: direct effects and moderation by the 5-HTTLPR and COMT Val158Met polymorphisms.	2012	Título e Resumo	Falta de dados
Ji et al.	Catechol O-methyltransferase pharmacogenomics and selective serotonin reuptake inhibitor response.	2012	Título e Resumo	Falta de dados
Pan et al.	Association analysis of the COMT/MTHFR genes and geriatric depression: an MRI study of the putamen.	2009	Título e Resumo	Falta de dados
Kótyuk et al.	Association between nicotine dependence and the -521 promoter polymorphism of the dopamine D4 receptor in patients with major depression	2009	Título e Resumo	Falta de dados
Hilli et al.	MAO-A and COMT genotypes as possible regulators of perinatal serotonergic symptoms after in utero exposure to SSRIs	2009	Título e Resumo	Falta de dados
Ozalp et al.	The Genetics of Suicidal Behavior	2009	Título e Resumo	Falta de dados
DeRijk et al.	Single Nucleotide Polymorphisms Related to HPA Axis Reactivity	2009	Título e Resumo	Falta de dados
Lohoff et al.	Association Between the Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism and Cocaine Dependence	2008	Título e Resumo	Falta de dados

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Fase de exclusão</b>	<b>Razão da Exclusão</b>
Meltzer et al.	Association of Sult4A1 SNPs with psychopathology and cognition in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder.	2008	Título e Resumo	Falta de dados
Wichers et al.	The catechol-O-methyl transferase Val158Met polymorphism and experience of reward in the flow of daily life.	2008	Título e Resumo	Falta de dados
Lafuente et al.	Polymorphism of dopamine D2 receptor (TaqIA, TaqIB, and-141C Ins/Del) and dopamine degradation enzyme (COMT G158A, A-278G) genes and extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia and bipolar disorders.	2008	Título e Resumo	Falta de dados
Hettema et al.	Catechol-O-methyltransferase contributes to genetic susceptibility shared among anxiety spectrum phenotypes.	2008	Título e Resumo	Falta de dados
Haavik et al.	Mutations in human monoamine-related neurotransmitter pathway genes	2008	Título e Resumo	Falta de dados
Juckel et al.	Association of catechol-O-methyltransferase variants with loudness dependence of auditory evoked potentials	2008	Título e Resumo	Falta de dados
Silberschmidt et al.	Personality in relation to genetic liability for schizophrenia and bipolar disorder: differential associations with the COMT Val 108/158 Met polymorphism.	2008	Título e Resumo	Falta de dados
Wilkosz et al.	Prediction of psychosis onset in Alzheimer disease: The role of depression symptom severity and the HTR2A T102C polymorphism	2007	Título e Resumo	Falta de dados
Max et al.	A clinical genetic method to identify mechanisms by which pain causes depression and anxiety.	2006	Título e Resumo	Falta de dados
Stein et al.	COMT polymorphisms and anxiety-related personality traits	2005	Título e Resumo	Falta de dados



<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Fase de exclusão</b>	<b>Razão da Exclusão</b>
Abdolmaleky et al.	Genetics and epigenetics in major psychiatric disorders - Dilemmas, achievements, applications, and future scope	2005	Título e Resumo	Falta de dados
Serretti et al.	Genetic features of antidepressant induced mania and hypo-mania in bipolar disorder.	2004	Título e Resumo	Falta de dados
Van et al.	The genetics of panic disorder: state of the art	2004	Título e Resumo	Falta de dados
Eley et al.	Association analysis of MAOA and COMT with neuroticism assessed by peers.	2003	Título e Resumo	Falta de dados
Russ et al.	Analysis of catechol-O-methyltransferase and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in patients at risk for suicide.	2000	Título e Resumo	Falta de dados
Murphy et al.	High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome.	1999	Título e Resumo	Falta de dados
Serrano et al.	The importance of identifying functional Val158Met polymorphism in catechol-O- Methyltransferase when assessing MRI-based volumetric measurements in major depressive disorder.	2020	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Chao et al.	A gender-specific COMT haplotype contributes to risk modulation rather than disease severity of major depressive disorder in a Chinese population.	2019	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Danzi et al.	Genetic pathways to posttraumatic stress disorder and depression in children: Investigation of catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met using different PTSD diagnostic models.	2018	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Gong et al.	Nonlinear modulation of interacting between COMT and depression on brain function.	2017	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Taranu et al.	The COMT Val(108/158)Met genetic polymorphism and response to venlafaxine in patients with major depression	2017	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Fase de exclusão</b>	<b>Razão da Exclusão</b>
Phillips et al.	Impact of monoamine-related gene polymorphisms on hippocampal volume in treatment-resistant depression.	2015	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Watanabe et al.	Relationship between the catechol-O-methyl transferase Val108/158Met genotype and brain volume in treatment-naive major depressive disorder: Voxel-based morphometry analysis.	2015	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Nielsen et al.	MTHFR: Genetic variants, expression analysis and COMT interaction in major depressive disorder.	2015	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Bousman et al.	Effects of COMT, DRD2, BDNF, and APOE Genotypic Variation on Treatment Efficacy and Cognitive Side Effects of Electroconvulsive Therapy.	2015	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Pandolfo et al.	Association of the COMT synonymous polymorphism Leu136Leu and missense variant Val158Met with mood disorders.	2015	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Lin et al.	Influence of Val108/158Met COMT Gene Polymorphism on the Efficacy of Modified Electroconvulsive Therapy in Patients with Treatment Resistant Depression.	2015	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Inoue et al.	Association of TMEM132D, COMT, and GABRA6 genotypes with cingulate, frontal cortex and hippocampal emotional processing in panic and major depressive disorder.	2015	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Veth et al.	Association between COMT Val158Met genotype and EEG alpha peak frequency tested in two independent cohorts.	2014	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Shen et al.	Association analysis of COMT/MTHFR polymorphisms and major depressive disorder in Chinese Han population.	2014	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Fase de exclusão</b>	<b>Razão da Exclusão</b>
Hopkins et al.	Catechol-O-methyltransferase genotype as modifier of superior responses to venlafaxine treatment in major depressive disorder.	2013	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Seok et al.	Effect of the COMT val158met polymorphism on white matter connectivity in patients with major depressive disorder.	2013	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Pap et al.	Genetic variants in the catechol-o-methyltransferase gene are associated with impulsivity and executive function: relevance for major depression.	2012	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Gudayol-Ferré et al.	Prediction of remission of depression with clinical variables, neuropsychological performance, and serotonergic/dopaminergic gene polymorphisms.	2012	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Kocabas, N.	Catechol-O-methyltransferase (COMT) pharmacogenetics in the treatment response phenotypes of major depressive disorder (MDD).	2012	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Schosser et al.	The impact of COMT gene polymorphisms on suicidality in treatment resistant major depressive disorder--a European multicenter study.	2012	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Massat et al.	COMT and age at onset in mood disorders: a replication and extension study.	2011	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Malaguti et al.	Role of COMT, 5-HT(1A) , and SERT genetic polymorphisms on antidepressant response to Transcranial Magnetic Stimulation.	2011	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Åberg et al.	The functional Val158Met polymorphism in catechol-O-methyltransferase (COMT) is associated with depression and motivation in men from a Swedish population-based study.	2011	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Spronk et al.	An investigation of EEG, genetic and cognitive markers of treatment response to antidepressant medication in patients with major depressive disorder: a pilot study.	2011	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Fase de exclusão</b>	<b>Razão da Exclusão</b>
Benedetti et al.	Effect of catechol-O-methyltransferase Val (108/158) Met polymorphism on antidepressant efficacy of fluvoxamine.	2010	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Gudayol-Ferré et al.	The role of clinical variables, neuropsychological performance and SLC6A4 and COMT gene polymorphisms on the prediction of early response to fluoxetine in major depressive disorder.	2010	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Fijal et al.	The association of single nucleotide polymorphisms in the catechol-O-methyltransferase gene and pain scores in female patients with major depressive disorder.	2010	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Kocabas et al.	The impact of catechol-O-methyltransferase SNPs and haplotypes on treatment response phenotypes in major depressive disorder: a case-control association study.	2010	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Illi et al.	Catechol-O-methyltransferase val108/158met genotype, major depressive disorder and response to selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder.	2010	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Benedetti et al.	Acute antidepressant response to sleep deprivation combined with light therapy is influenced by the catechol-O-methyltransferase Val (108/158) Met polymorphism.	2010	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Domschke et al.	COMT val158met influence on electroconvulsive therapy response in major depression.	2010	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Perlis et al.	Variation in catechol-O-methyltransferase is associated with duloxetine response in a clinical trial for major depressive disorder.	2009	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Fase de exclusão</b>	<b>Razão da Exclusão</b>
Benedetti et al.	The catechol-O-methyltransferase Val (108/158) Met polymorphism affects antidepressant response to paroxetine in a naturalistic setting.	2009	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Tsai et al.	Sexually dimorphic effect of catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism on clinical response to fluoxetine in major depressive patients.	2009	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Huuhka et al.	Dopamine 2 receptor C957T and catechol-o-methyltransferase Val158Met polymorphisms are associated with treatment response in electroconvulsive therapy.	2008	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Yoshida et al.	Influence of the tyrosine hydroxylase val81met polymorphism and catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism on the antidepressant effect of milnacipran.	2008	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Enoch et al.	Neurophysiological and genetic distinctions between pure and comorbid anxiety disorders.	2008	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Arias et al.	Analysis of COMT gene (Val 158 Met polymorphism) in the clinical response to SSRIs in depressive patients of European origin.	2006	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Tunbridge et al.	Catechol-o-methyltransferase (COMT) and proline dehydrogenase (PRODH) mRNAs in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression.	2004	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Ohara et al.	Low activity allele of catechol-o-methyltransferase gene and Japanese unipolar depression.	1998	Texto Completo	Texto não <i>open access</i>
Dempster et al.	The quantification of COMT mRNA in post mortem cerebellum tissue: diagnosis, genotype, methylation and expression.	2006	Texto Completo	Outro polimorfismo

<b>Autor</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Fase de exclusão</b>	<b>Razão da Exclusão</b>
Suppli et al.	Genetic variants in 5-HTTLPR, BDNF, HTR1A, COMT, and FKBP5 and risk for treated depression after cancer diagnosis	2017	Texto Completo	População errada
Frisch et al.	Association of unipolar major depressive disorder with genes of the serotonergic and dopaminergic pathways.	1999	Texto Completo	Falta de dados
Zahavi et al.	Serotonin and Dopamine Gene Variation and Theory of Mind Decoding Accuracy in Major Depression: A Preliminary Investigation.	2016	Texto Completo	Falta de dados
Conway et al.	Interaction of chronic stress with serotonin transporter and catechol-O-methyltransferase polymorphisms in predicting youth depression.	2010	Texto Completo	Falta de dados
Asarnow et al.	Children at risk for depression: memory biases, self-schemas, and genotypic variation.	2014	Texto Completo	Falta de dados
Massat et al.	Association between COMT (Val158Met) functional polymorphism and early onset in patients with major depressive disorder in a European multicenter genetic association study.	2005	Texto Completo	Falta de dados
Mandelli et al.	Interaction between serotonin transporter gene, catechol-O-methyltransferase gene and stressful life events in mood disorders.	2007	Texto Completo	Falta de dados
Funke et al.	COMT genetic variation confers risk for psychotic and affective disorders: a case control study.	2005	Texto Completo	Falta de dados
Middeldorp et al.	Anxiety and depression in children and adults: influence of serotonergic and neurotrophic genes?	2010	Texto Completo	Falta de dados
Fawver et al.	The association of COMT genotype with bupropion treatment response in the treatment of major depressive disorder	2020	Texto Completo	Falta de dados



Análise: Métodos estatísticos	12) Especifica todas as medidas usadas para a avaliação do modelo de risco, incluindo, mas não se limitando a, medidas de ajuste do modelo e capacidade preditiva.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Análise: Outro	13) Descreve todos os subgrupos, interações e análises exploratórias que foram examinados.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>RESULTADOS</b>											
Participantes	14) Relata o número de indivíduos em cada estágio do estudo. Dá razões para a não participação em cada fase. Relata o número de participantes não genotipados e as razões pelas quais não foram genotipados.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Descritivos: População	15) Relata as características demográficas e clínicas da população do estudo, incluindo fatores de risco usados na modelagem de risco.		x		x		x	x	x	x	x
Descritivos: Modelo de estimativas	16) Relata associações não ajustadas entre as variáveis no(s) modelo(s) de risco e o resultado. Relatório de estimativas ajustadas e sua precisão a partir do(s) modelo(s) de risco completo para cada variável.				x		x		x		
Distribuição do risco	17) Relata a distribuição do risco previsto e/ou seus escores.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Avaliação	18) Relata as medidas de ajuste do modelo e capacidade preditiva e quaisquer outras medidas de desempenho, se pertinente.				x		x		x		
Validação	19) Relata qualquer validação do(s) modelo(s) de risco.										
Outras análises	20) Apresenta os resultados de qualquer subgrupo, interação ou análise exploratória, sempre que pertinente.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>DISCUSSÃO</b>											
Limitação	21) Discute as limitações e suposições do estudo, particularmente aquelas relativas ao desenho do estudo, seleção de participantes e mensuração e análises, além de discutir o seu impacto nos resultados dos estudos.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Interpretação	22) Dá uma interpretação geral dos resultados, considerando objetivos, limitações, multiplicidade de análises, resultados de semelhantes de estudos e outras evidências relevantes.	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Generalização	23) Discute a generalização e, se pertinente, a relevância dos resultados do estudo para os cuidados de saúde.	x	x	x			x				

X = Presença.