



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CEILÂNDIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

Isabella Maria Leite e Silva

**INFLUÊNCIA DA VARIANTE GENÉTICA *BDNF* RS6265 NA FARMACOTERAPIA  
DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR COM USO DE INIBIDORES  
SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

BRASÍLIA, 2021

Isabella Maria Leite e Silva

**INFLUÊNCIA DA VARIANTE GENÉTICA *BDNF* RS6265 NA FARMACOTERAPIA  
DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR COM USO DE INIBIDORES  
SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

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). Esp. 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)

LA757i Leite e silva, Isabella Maria  
Influencia da variante genetica BDNF rs6265 no  
tratamento do Transtorno Depressivo Maior com uso de  
inibidores seletivos da recaptacao de serotonina / Isabella  
Maria Leite e silva; orientador Caroline Ferreira  
Fratelli; co-orientador Izabel Cristina Rodrigues da Silva.  
-- Brasilia, 2021.  
55 p.

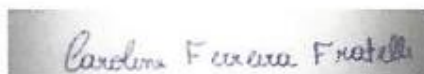
Monografia (Graduação - FARMÁCIA ) -- Universidade de  
Brasilia, 2021.

1. transtorno depressivo maior. 2. antidepressivo . 3.  
BDNF. I. Ferreira Fratelli, Caroline , orient. II.  
Rodrigues da Silva, Izabel Cristina, co-orient. III. Título.

Isabella Maria Leite e Silva


**INFLUÊNCIA DA VARIANTE GENÉTICA *BDNF* RS6265 NA FARMACOTERAPIA  
DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR COM USO DE INIBIDORES  
SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA**

**BANCA EXAMINADORA**



---

Orientador (a): Prof (a). Esp. Caroline Ferreira Fratelli  
(Universidade de Brasília - UnB)



---

Co-Orientador (a): Prof (a). Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva  
(Universidade de Brasília - UnB)

---

Prof (a). Esp. Aline Rodrigues Barros  
(Universidade de Brasília - UnB)

---

Prof (a). MSc. Ligia Canongia de Abreu Cardoso Duarte  
(Universidade de Brasília - UnB)

BRASÍLIA, 2021

“Nada te perturbe, Nada te espante,  
Tudo passa, Deus não muda,  
A paciência tudo alcança;  
Quem a Deus tem, Nada lhe falta:  
Só Deus basta”

*Santa Tereza D' Ávila*

## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente a Deus pela minha vida e a Nossa Senhora por me sustentar, abençoar e me permitir chegar até aqui.

Agradeço a minha família, aos meus pais, Roberto Leitão e Sejana Leite por sempre me apoiarem e acreditarem em mim, aos meus irmãos, Leticia, Giovanna, Roberta, Rafael e Augusto, por me compreenderem, amarem e colaborarem, vocês são os amores da minha vida. Ao meu avô Roberto Leitão por ser exemplo de inteligência e profissionalismo a minha avó Madalena Lima por ser fortaleza, porto seguro, sabedoria e acolhimento, você tem todo o meu coração.

Agradeço ao meu namorado Maycon Maia, por ser tão companheiro, compreensível e paciente ao longo destes anos. Aos meus amigos da vida Luiza Quartieri, Bruna Sitta, Maria Luiza Berteli, Bruna Berteli, Augusto Berteli, Vinicius Furtado e Lucas Sathler, vocês tornam minha vida muito mais feliz.

Agradeço aos amigos que fiz na UnB, Ana Beatriz, Bruna, Pedro, Jessica, Luana e Iago que tornaram essa jornada de aulas, TCC, provas, estágio mais leve, quero levá-los para a vida.

Agradeço a Caroline Fratelli por me orientar nesse trabalho, por todo ensinamento ao longo dos anos no laboratório de Patomol. Agradeço pela paciência em me ensinar e corrigir.

Agradeço a Prof. Doutora Izabel Cristina por toda doação ao ensino e pesquisa, pela paciência desde o segundo semestre do curso comigo. Agradeço a oportunidade de ter participado do laboratório de Patomol, lugar aonde fiz amigos e tive oportunidade de trabalhar com pesquisadores incríveis, lugar também aonde descobri o amor pela pesquisa e práticas laboratoriais.

## Sumário

Resumo.....	07
Abstract.....	08
Lista de Tabelas.....	09
Lista de Ilustrações.....	10
Lista de Siglas.....	11
<b>CAPÍTULO I.....</b>	<b>12</b>
<b>Apresentação do referencial teórico e objetivos.....</b>	<b>12</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2. REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 Transtorno Depressivo Maior.....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 BDNF.....</b>	<b>17</b>
<b>2.3 BDNF Polimorfismo Val66Met.....</b>	<b>18</b>
<b>2.4 BDNF e Transtorno Depressivo Maior.....</b>	<b>19</b>
<b>2.5 Inibidores Seletivos da Receptação de Serotonina (ISRS) e o BDNF.....</b>	<b>20</b>
<b>3. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>22</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>23</b>
<b>4.1 Objetivo Geral.....</b>	<b>23</b>
<b>4.2 Objetivos Específicos.....</b>	<b>23</b>
<b>5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>24</b>
<b>CAPÍTULO II.....</b>	<b>26</b>
<b>Artigo a ser submetido na Revista de Divulgação Científica Sena Aires.....</b>	<b>26</b>
<b>RESUMO/ABSTRACT/RESUMEN.....</b>	<b>27</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>29</b>
<b>2. MÉTODOS.....</b>	<b>31</b>
<b>3. FIGURA.....</b>	<b>33</b>
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>34</b>
<b>5. TABELA.....</b>	<b>35</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>39</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>41</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>42</b>
<b>9. ANEXO 1.....</b>	<b>45</b>

## RESUMO

O Transtorno Depressivo é um grande problema de saúde pública, altamente prevalente e crescente no mundo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que mais de 300 milhões de pessoas no mundo vivem com esse transtorno. O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é uma proteína endógena que modula a sobrevivência neuronal e a neuroplasticidade no cérebro. A diminuição da expressão da proteína BDNF está ligada a doenças como depressão, ansiedade e bipolaridade. Nesse sentido, a variante genética rs6265 tem sido correlacionado com a fisiopatologia do Transtorno Depressivo Maior por reduzir a expressão da proteína BDNF. Para tanto, o presente estudo tem por finalidade estudar a relação da variante genética rs6265 no tratamento do Transtorno Depressivo Maior com os medicamentos da classe Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina, para isso foi realizada uma revisão integrativa com pesquisa de artigos em base de dados. Dos artigos analisados não foi encontrado um consenso entre os autores, porém foi encontrada uma associação da variante genética aos efeitos adversos de distúrbio sexual, advindos do fármaco. Sendo assim, maiores estudos, em diferentes populações, precisam ser realizados para a melhor compreensão dessa possível associação com a farmacoterapia, em um estudo farmacogenômico.

**Palavras-chaves:** Transtorno Depressivo Maior; Antidepressivo; Farmacogenômico; ISRS; BDNF.



## ABSTRACT

Depressive Disorder is a major public health problem, highly prevalent and growing in the world. The World Health Organization (WHO) estimates that more than 300 million people worldwide are living with this disorder. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is an endogenous protein that modulates neuronal survival and neuroplasticity in the brain. The decrease in BDNF protein expression is linked to diseases such as depression, anxiety and bipolarity. In this sense, the genetic variant rs6265 has been correlated with the pathophysiology of Major Depressive Disorder by reducing the expression of the BDNF protein. For this purpose, the present study aims to study the relationship of the genetic variant rs6265 in the treatment of Major Depressive Disorder with the drugs of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors class, for this purpose an integrative review was carried out with search of articles in the database. Of the analyzed articles, no consensus was found among the authors, but an association was found between the genetic variant and the adverse effects of sexual disorder, arising from the drug. Therefore, further studies, in different populations, need to be carried out to better understand this possible association with pharmacotherapy, in a pharmacogenomic study.

**Keywords:** Major Depressive Disorder; Antidepressant; Pharmacogenomics; SSRI; BDNF.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Tabela de artigos selecionados na pesquisa.....	35
---	----

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1 – Fluxograma de metodologia.....</b>	<b>33</b>
--	-----------

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

A – Adenina

AMPC – Monofosfato Cíclico de Adenosina

BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

BvS – Biblioteca Virtual em Saúde

CREB – Proteína Ligada ao Fator de Transcrição AMPC

DA – Doença de Alzheimer

DeCs – Descritores em Ciência de Saúde

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DSM-5 – Manual de Diagnóstico Estatístico de Transtornos Mentais

G – Guanina

GDNF – Fator Neurotrófico da Glia

IMAO – Inibidor da Monoamino Oxidase

IRSN – Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

ISRS – Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina

HAM-D – Escala de Depressão de Hamilton

Met – Metionina

P75RNT – Receptor P75 de Neutrofinas

SLC6A4 – Gene do Transportador de Serotonina

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Polimorfismo de Nucleotídeo Único

rs6265 – Variação Genética do Gene *BDNF*

TCA – Antidepressivos Tricíclicos

TDM – Transtorno Depressivo Maior

TrkB – Receptor Quinase B

OMS – Organização Mundial da Saúde

Val – Valina

5-HTT – Transportador de Serotonina

## **CAPÍTULO I**

### **Apresentação do referencial teórico e objetivos**

## 1. INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo é visto como um grande problema de saúde pública, altamente prevalente e crescente no mundo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que mais de 300 milhões de pessoas no mundo vivem com esse transtorno e sua prevalência em indivíduos de 18 a 29 anos é três vezes maior que em indivíduos acima dos 60 anos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). A depressão é um transtorno comum que interfere nas atividades comuns do dia a dia, na capacidade de trabalhar e na relação social. Além disso, é causada por uma combinação de fatores genéticos, biológicos, ambientais e psicológicos (OPAS,2020).

Entre os subtipos de transtornos depressivos, o mais clássico é o Transtorno Depressivo Maior (TDM). Ele é caracterizado por episódios distintos de pelo menos duas semanas de duração, embora a maioria dos episódios dure um tempo consideravelmente maior, envolvendo alterações nítidas no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas, além de poder provocar remissões interepisódicas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

O fator neurotrófico derivado do cérebro (*BDNF*) é uma proteína dimérica, membro da família das neurotrofinas. Esse influencia o desenvolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) durante a vida embrionária, além de ser um dos principais fatores neurotróficos. Ademais, possui um importante papel na manutenção e sobrevivência dos neurônios sinápticos, na sua integridade e plasticidade (Y. DWIVEDI,2013). Localizado no cromossomo humano 11p14.1 (*Gene ID 627*), o *BDNF* é um fator neurotrófico amplamente expresso no SNC, constituindo a principal neurotrofina do hipocampo (NCBI,2020). Essa proteína pode se ligar a dois receptores: o receptor da quinase B relacionada à tropomiosina (TrkB) e o receptor p75 das neurotrofinas (p75RNT) para desempenhar suas funções (CAGNI,2016).

Os déficits na sinalização do BDNF estão relatados como contribuintes na patogênese de várias doenças importantes, como doença de Huntington, Doença de Alzheimer (DA), depressão, esquizofrenia, transtornos bipolares e de ansiedade (COLUCCI-D'AMATO et al., 2020; LEGGE et al., 2015; NOTARAS et al., 2013). Assim, a manipulação da sinalização de BDNF pode apresentar uma abordagem viável para tratar uma variedade de distúrbios neurológicos e psiquiátricos que sugerem um papel

para o BDNF na fisiopatologia das doenças associadas ao cérebro (COLUCCID'AMATO, 2020).

O desenvolvimento do TDM é relacionado à presença de um polimorfismo funcional no gene *BDNF*, Val66Met (rs6265), que resulta na substituição de uma Guanina (G) por uma Adenina (A), resultando assim na troca do aminoácido Valina (Val) por Metionina (Met) no códon 66. Essa alteração provoca uma diminuição na expressão da proteína *BDNF*, levando a crer que a deficiência da expressão desse gene é um possível fator etiológico no TDM (CAGNI,2016).

## **2. REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO**

### **2.1 Transtorno Depressivo Maior**

O TDM é visto como o segundo maior problema de saúde em todo o mundo. Caracterizado pelo humor deprimido, interesse ou prazer marcadamente diminuído nas atividades, a ocorrência, deste transtorno, é de um ou mais episódios depressivos, nestes episódios a pessoa experimenta humor deprimido, perda de interesse e prazer e redução de energia, esses episódios são definidos como períodos com duração de pelo menos duas semanas (MESSAGES, 2017).

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta Edição (DSM-5), existem 9 critérios de sintomas para o diagnóstico de TDM, estes são: humor deprimido, interesse ou prazer diminuídos, perda de peso ou ganho significativos, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimento de inutilidade ou culpa excessiva, capacidade diminuída de pensar ou se concentrar, pensamentos recorrentes de morte (LAM et al., 2016).

O TDM é o transtorno psiquiátrico que tem gerado uma grande preocupação para a saúde pública, pois muitos casos de suicídio ou tentativa de suicídio têm sido associados. Em 2015, o suicídio foi responsável por quase um milhão de mortes em todo o mundo. Além do mais, sua etiologia não é elucidada e seus parâmetros bioquímicos como a diminuição de neurotransmissores, vêm sendo estudados (YOUSSEF et al., 2018; OMS, 2016).

Em 2017, o número total de pessoas que vivem com depressão no mundo foi de 322 milhões, isto é 4,4% da população mundial e este número só aumenta, principalmente em países de baixa renda. No Brasil, em 2017, o número total de casos de pacientes com transtornos depressivos era de 11,548,577 casos representando 5,8% da população (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).



Apesar do suicídio ser visto como um dos fatores que tem preocupado a saúde pública, o TDM é conhecido como o transtorno mental mais prevalente em todo o mundo, bem como um dos mais incapacitantes (GUILLOUX et al., 2013). De acordo com o estudo da *Global Burden of Disease* (1994), a depressão é a quarta principal causa de incapacidade funcional e espera-se que seja a segunda em 2020.

Com a sua elevada morbimortalidade, a etiologia e fisiopatologia, deste transtorno, não estão bem definidas. Notavelmente, as mulheres têm maior probabilidade de ficarem deprimidas do que os homens, e apresentam maior gravidade e sintomatologia. Além de apresentarem maiores chances de comorbidades relacionadas a ansiedade, pacientes do sexo feminino geralmente são mais propensas a episódios depressivos recorrentes (GUILLOUX et al., 2013). As mulheres ainda são o público que mais procura atendimento de saúde e por isso possuem mais diagnóstico que os homens, ainda notou-se relação hormonal como questões relacionadas a menstruação, gravidez e menopausa (GONÇALVES et al., 2018).

Colaborando com esse achado, Kang et al., (2020), verificaram, em sua amostra, que os transtornos depressivos são mais prevalentes entre mulheres em todo o mundo, incluindo países asiáticos. Embora a diferença seja menor em países asiáticos, esse evento tende ocorrer, aproximadamente, duas ou três vezes mais em mulheres do que em homens. Apesar de nenhum mecanismo definido ter sido relatado, as características clínicas e os resultados do tratamento dos transtornos depressivos em mulheres são diferentes daqueles em homens. (KANG et al., 2020)

O tratamento para o TDM, geralmente consiste em intervenções psicológicas, como a psicoterapia, juntamente com as intervenções farmacológicas, no qual incluem Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS), Inibidores da Recaptação da Serotonina-Norepinefrina (IRSN) e Antidepressivos Tricíclicos. Porém, com o aumento dos diagnósticos de depressão, muitas vezes subdiagnosticados, cresceu-se também a prescrição de medicamentos dessa classe terapêutica nos últimos 20 anos, criando assim um alerta, aos profissionais de saúde, no quesito polifarmácia e subtratamento (MESSAGES, 2017).

Com a sua etiologia desconhecida, vários mecanismos biológicos têm sido investigados na fisiopatologia do TDM. Nota-se que sistemas serotoninérgicos

noradrenérgicos, dopaminérgicos e glutamatérgicos se encontram alterados em pacientes que possuem este transtorno, além disso, parâmetros inflamatórios aumentados, anormalidades do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, alterações vasculares e diminuição da neurogênese e neuroplasticidade são observados (COLUCCI-D'AMATO; SPERANZA; VOLPICELLI, 2020).

## 2.2 BDNF

As neurotrofinas são fatores de crescimento críticos na regulação da plasticidade estrutural, sináptica e morfológica e na modulação da força e do número de conexões sinápticas e neurotransmissão. Além disso, o papel das neurotrofinas no sistema nervoso central adulto é crucial, pois participam da manutenção das funções neuronais, da integridade estrutural dos neurônios e da neurogênese na vida adulta, sugerindo seu papel biológico durante toda a vida (DWIVEDI, 2013). Os fatores neurotróficos medeiam várias funções celulares através da ativação de receptores, incluindo a expressão dos genes que estão integralmente envolvidos na regulação da neuroplasticidade e saúde celular (PERITO; FORTUNATO, 2012).

O membro mais amplamente distribuído da família das neurotrofinas é o *BDNF*. O gene *BDNF* encontra-se no cromossomo 11p14.1 e codifica pro-BDNF, um peptídeo precursor do *BDNF* maduro. O gene *BDNF* contém nove exons não codificadores 5' (I-IX) ligados a um exon codificador 3' comum (IX), produzindo, assim, 22 transcritos. Esses transcritos facilitam a regulação multinível da expressão do *BDNF* e determinam a expressão tecido-específica (DWIVEDI, 2013).

A síntese e maturação do *BDNF* é um processo de múltiplos estágios, envolvendo a formação de várias isoformas precursoras. A proteína *BDNF*, descoberta em 1982 por Barde e colaboradores (1982), é altamente conservada de 247 aminoácidos. Sua síntese e maturação envolve a formação de várias isoformas precursoras, como pré-*BDNF* (32-35 kDa), que após translocação para o aparelho de Golgi, é rapidamente clivada, gerando a isoforma pró-*BDNF* (28-32 kDa). Essa última isoforma é ainda

clivada atingindo a isoforma madura (mBDNF, 13 kDa) (FOLTRAN; DIAZ, 2016; COLUCCI-D'AMATO; SPERANZA; VOLPICELLI, 2020).

O *BDNF* é uma neurotrofina que modula a sobrevivência neuronal e a neuroplasticidade no cérebro, com papéis importantes no crescimento, sobrevivência, diferenciação e no reparo dos neurônios (LU et.al, 2014). Os efeitos biológicos do BDNF são mediados pela Quinase B relacionada à Tropomiosina Transmembrana (TSAI, 2018). A ligação do BDNF maduro ao receptor Tropomiosina transmembrana pode desencadear a autofosforilação do resíduo de tirosina, no domínio intracelular do receptor, e ativar as vias de sinalização a jusante, associadas à neurogênese e neuroplasticidade. Por outro lado, a ligação do pró-BDNF com o receptor da neurotrofina p75 medeia processos opostos ao BDNF maduro, como apoptose, redução na arborização e comprometimento da potenciação de longo prazo (HING; SATHYAPUTRI; POTASH, 2018; LIN; HUANG, 2020).

### **2.3 *BDNF* Polimorfismo Val66Met**

Polimorfismos genéticos são variações na sequência de DNA que podem criar ou destruir sítios de reconhecimento de enzimas de restrição. A frequência de alelos heterozigotos para o polimorfismo genético ocorre em mais de 2% da população. Algumas dessas alterações ocorrerão em sequências não codificadoras do gene, que na maioria dos casos não terão efeito em suas funções; outras ocorrerão em sequências codificadoras, levando à produção de proteínas defeituosas (LODISH, H. et al.,2002).

Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) são posições de nucleotídeo único no DNA em que existem alternativas de sequência diferentes (alelos) em indivíduos da mesma população ou espécie (BROOKES, 1999). Em termos mais gerais, eles correspondem às substituições de nucleotídeo único gerados por mutação pontual devido a erros na replicação ou reparo de DNA. Os SNPs representam o tipo mais comum de variação de sequência nos genomas (GUILLAMÓN; BARRIO, 2017).

Em relação ao gene *BDNF*, foi demonstrado que o seu SNP, isto é, Val66Met ou G196A (rs6265) influencia a atividade da proteína BDNF (TSAI, 2018). Este SNP resulta na substituição de Valina (Val) por Metionina (Met) no códon 66. Embora o gene *BDNF* consista em vários polimorfismos, muitos estão em alto desequilíbrio de ligação e altamente correlacionado. O alelo Met, do polimorfismo *BDNF* Val66Met, foi associado à redução da atividade do BDNF, prejuízo da memória e prevenção de danos. Indivíduos com pelo menos um alelo Met apresentam um alto risco em desenvolver transtornos de humor (HOSANG et al., 2014). Em relação a sua frequência alélica, o alelo Met é frequentemente relatado em populações asiáticas, porém sua baixa frequência é vista em populações caucasianas, centrais e sulamericanas e africanas (TSAI; HONG; LIOU, 2010; GONZÁLEZ-CASTRO et al., 2017; TSAI, 2018).

#### **2.4 *BDNF* e Transtorno Depressivo Maior**

O papel do gene *BDNF* (rs6265) foi investigado em vários transtornos neuropsiquiátricos, incluindo o TDM (ALDOGHACHI et al., 2019). A plasticidade neural prejudicada e a neurogênese são mecanismos-chave na fisiopatologia do TDM. Além disso, pesquisas têm relacionado os níveis periféricos de BDNF e a variante genética do BDNF ao desenvolvimento e ao curso clínico do TDM (ZOU et al., 2010). A metilação do BDNF influencia o desenvolvimento e o curso clínico do TDM. Os efeitos dessa metilação podem se refletir nas estruturas cerebrais. A metilação inibe a expressão do gene BDNF, que por sua vez inibe a neurogênese no córtex; pois o BDNF regula a sobrevivência neuronal, crescimento, imigração, poda axonal e crescimento dendrítico (NA et al., 2016). Em uma meta-análise realizada por Fernandes et al., (2015), sugere-se que os níveis de BDNF diminuíram, moderadamente, em pessoas com Transtorno Bipolar durante a mania e diminuíram amplamente durante a depressão. A extensão da diminuição nos níveis periféricos de BDNF é paralela à gravidade dos episódios maníacos e depressivos (FEDERAL; GERAIS, 2009). Sendo assim, quanto menor os níveis de BDNF, maior o número de

episódios maníacos e depressivos, e conseqüentemente mais graves (FERNANDES et al.2015).

A pesquisa sobre o BDNF periférico foi originalmente impulsionada com o objetivo de compreender melhor a fisiopatologia dos transtornos do humor. O BDNF foi uma escolha óbvia, uma vez que seus níveis, no sangue periférico, podem ser avaliados facilmente e de forma relativamente não invasiva, por meio de punção venosa. Os níveis de BDNF no soro e plasma estão altamente correlacionados com os níveis de BDNF no sistema nervoso central, pois o BDNF atravessa livremente o sangue - barreira cerebral, sendo assim um importante biomarcador ligado à pesquisas sobre a relação da diminuição do BDNF em pacientes diagnosticados com TDM (FERNANDES et al., 2015).

Sabe-se que um dos sintomas do TDM pode ser a ideação suicida, sendo um dos sintomas mais preocupantes, devido sua causa de mortalidade associada ao transtorno. A “hipótese neurotrófica da depressão” postula que baixos níveis séricos de BDNF e redução do volume estriatal e do hipocampo foram encontrados em pacientes com depressão maior quando comparados a controles normais (TSAI et al., 2003) Além disso, baixos níveis de BDNF também foram encontrados em indivíduos que sofreram tentativas de suicídio, sugerindo assim que baixos níveis proteicos de BDNF também podem estar associados ao suicídio (KHAN et al., 2020).

## **2.5 Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e o *BDNF*.**

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) foram criados para serem mais seguros e toleráveis do que os antidepressivos anteriores antidepressivos tricíclicos (TCA) e inibidores da monoamino-oxidase (IMAO), tendo a fluoxetina como o primeiro ISRS do mercado, lançado em 1987. Seu objetivo era projetar um antidepressivo que inibisse de forma potente e seletiva a bomba de recaptação de serotonina para aumentar o agonismo central da serotonina. Todos os ISRS têm um mecanismo de ação semelhante, bloqueando seletivamente as bombas de captação

de serotonina, o que leva a um aumento na disponibilidade de serotonina. Desde então, os ISRS se tornaram os antidepressivos mais amplamente prescritos em muitos países (LOCHMANN; RICHARDSON, 2018).

A interação entre a serotonina e o BDNF é recíproca, uma vez que a serotonina tem efeitos protetores neuronais através da ativação do AMPc e CREB, que levam ao aumento da expressão do BDNF e este por outro lado, promove o desenvolvimento dos neurônios serotoninérgicos, amplificando a resposta dos ISRS (DOMSCHKE et al.2010). Logo, existe a hipótese de que muitos efeitos colaterais dos ISRS são atribuídos ao aumento da serotonina em subtipos específicos de receptores de serotonina, especialmente em outras áreas do corpo. Especificamente, um aumento da serotonina pode afetar outros hormônios e neurotransmissores, como testosterona e dopamina. Isso pode levar a efeitos colaterais de disfunção sexual, já que a testosterona pode afetar a excitação sexual e a dopamina desempenha um papel importante na obtenção do orgasmo(JING; STRAW-WILSON, 2016)

### 3. JUSTIFICATIVA

A depressão é um dos transtornos mentais que necessitam de um melhor entendimento no ponto psicológico, etiológico e farmacológico, sendo assim uma doença de considerável complexidade. Haja vista a necessidade de maiores estudos acerca do Transtorno Depressivo Maior. Sendo assim, este trabalho tem por finalidade investigar a influência da variante genética rs6265 com a resposta ao tratamento do Transtorno Depressivo Maior com o uso de inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS) Com isso, procura-se compreender a influência da variante genética rs6265 com o seu papel fundamental no diagnóstico, tratamento e prognóstico da doença, buscando assim, promover uma melhor qualidade de vida ao paciente, e conseqüentemente contribuir na redução da prevalência da patologia que tanto influencia na saúde mental. Segundo Groves (2007), a hipótese da relação do TDM com a diminuição do *BDNF*, deve ser revista uma vez que estudos farmacológicos sugerem que os tratamentos com alguns antidepressivos diminuem o *BDNF*, contrapondo assim a teoria anterior. Ainda não há um consenso entre os estudos sobre a influência da expressão do *BDNF* com o TDM (Groves,2007; Cagni,2016; Colucci-D'Amato,2020).

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo Geral

O objetivo geral deste estudo foi verificar a influência da variante genética *BDNF* rs6265 na resposta ao tratamento do Transtorno Depressivo Maior (TDM) com o uso de Inibidores Seletivos da Receptação de Serotonina (ISRS), através de uma revisão integrativa.

### 4.2 Objetivos Específicos

- Realizar uma revisão integrativa sobre a variante genética *BDNF* (rs6265) e sua influência no tratamento com ISRS;
- Investigar possíveis influências da variante *BDNF* rs6265 na ocorrência de efeitos adversos provindos da classe ISRS.



## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALDOGHACHI, A. F. et al. Screening of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) single nucleotide polymorphisms and plasma BDNF levels among Malaysian major depressive disorder patients. **PLoS ONE**, v. 14, n. 1, p. 1–19, 2019.
- COLUCCI-D'AMATO, L.; SPERANZA, L.; VOLPICELLI, F. Neurotrophic factor bdnf, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 20, p. 1–29, 2020.
- FERNANDES, B. S. et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: A meta-analysis of 52 studies. **BMC Medicine**, v. 13, n.1, p. 1–22, 2015.
- GONZÁLEZ-CASTRO, T. B. et al. Exploring the association between BDNF Val66Met polymorphism and suicidal behavior: Meta-analysis and systematic review. **Journal of Psychiatric Research**, 2017.
- GUILLAMÓN, J. M.; BARRIO, E. Genetic polymorphism in wine yeasts: Mechanisms and methods for its detection. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, n. MAY, p. 1–20, 2017.
- GUILLOUX, J. et al. the amygdala of female subjects with Major Depression. **Mol Psychiatry.**, v. 17, n. 11, p. 1130–1142, 2013.
- HOSANG, G. M. et al. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: A systematic review and meta-analysis. **BMC Medicine**, v. 12, n. 1, p. 1–11, 2014.
- KANG, H. J. et al. Sex differences in the genetic architecture of depression. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–12, 2020.
- KHAN, M. S. et al. HHS Public Access. n. 415, p. 108–113, 2020.
- MESSAGES, K. E. Y. Psychotherapy for major depressive disorder and generalized anxiety disorder: A health technology assessment. **Ontario Health Technology Assessment Series**, v. 17, n. 15, p. 1–167, 2017.
- NA, K. S. et al. Brain-derived neurotrophic factor promoter methylation and cortical thickness in recurrent major depressive disorder. **Scientific Reports**, v. 6, February, p. 1–10, 2016.

NOTARAS, M.; HILL, R.; VAN DEN BUUSE, M. **A role for the BDNF gene Val66Met polymorphism in schizophrenia? A comprehensive review** *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2015.

Organização pan-americana de saúde. Depressão. Disponível em <<https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>>. Acesso inem: 2020.

PERITO, M. E. S.; FORTUNATO, J. J. Marcadores biológicos da depressão: Uma revisão sobre a expressão de fatores neurotróficos. **Revista Neurociencias**, v. 20, n. 4, p. 597–603, 2012.

TSAI, S. J. Critical issues in BDNF Val66met genetic studies of neuropsychiatric disorders. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 11, n. May, p. 1–15, 2018.

YOUSSEF, M. M. et al. Association of BDNF Val66MET polymorphism and brain BDNF levels with major depression and suicide. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 21, n. 6, p. 528–538, 2018.

TSAI, S. J. Critical issues in BDNF Val66met genetic studies of neuropsychiatric disorders. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 11, n. May, p. 1–15, 2018.

TSAI, S. J.; HONG, C. J.; LIOU, Y. J. Effects of bdnf polymorphisms on antidepressant action. **Psychiatry Investigation**, v. 7, n. 4, p. 236–242, 2010.

WORLD HEALTH ORGANISATION. Depression and other common mental disorders: global health estimates. **World Health Organization**, 2017.

## **Capitulo II**

**Artigo a ser submetido na Revista de Divulgação Científica Sena Aires**

**Influência da variante genética rs6265 no uso de ISRS no Transtorno Depressivo Maior: uma revisão integrativa.**

**Influence of the rs6265 genetic variant on the use of SSRIs in Major Depressive Disorder: an integrative review.**

**Influencia de la variante genética rs6265 en el uso de ISRS en el trastorno depresivo mayor: una revisión integradora.**

*Isabella Maria Leite e Silva<sup>1</sup>, Izabel Cristina Rodrigues<sup>1\*</sup>, Caroline Ferreira Fratelli<sup>1</sup>*

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

*\*Autor correspondente:*

*Profa. Dra. Izabel 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:** Analisar a possível influência da variante genética *BDNF* (rs6265) e a farmacoterapia dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) no tratamento do Transtorno Depressivo Maior (TDM). **Método:** Foi realizada uma revisão integrativa no qual as buscas ocorreram nas bases de dados Pubmed e BvS. Os artigos selecionados correlacionaram a variante genética rs6265 com a farmacoterapia dos ISRS no Transtorno Depressivo Maior (TDM). Neste estudo metanálises, resumos e outras revisões não foram utilizados. **Resultados:** Foram encontrados 28 artigos no total sendo 18 na BvS e 10 no Pubmed. Foi feita a análise de títulos e resumos, selecionando apenas 14 artigos que se enquadraram nos critérios de inclusão pré-estabelecidos **Conclusão:** Não foi encontrada influencia entre a variante genética rs6265 e a melhor resposta farmacoterapica com os ISRS no tratamento do TDM, embora tenha sido notada uma relação da variante aos efeitos adversos de disfunção sexual. Sendo assim, maiores estudos devem ser realizados para a melhor compreensão desta influência.

**Palavras-chaves:** Transtorno Depressivo Maior, Antidepressivo e BDNF

**Objective:** To analyze the possible influence of the genetic [CF1] variant *BDNF* (rs6265) and the pharmacotherapy of serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the treatment of Major Depressive Disorder (MDD). **Method:** An integrative review was carried out where the searches occurred in the Pubmed and BvS databases. The selected articles correlated the genetic variant rs6265 with the pharmacotherapy of selective serotonin reception inhibitors (SSRIs) in Major Depressive Disorder (MDD), did not enter into this study metanalysis. **Results:** A total of 28 articles were found, 18 in BvS and 10 in Pubmed, titles and abstracts were analyzed and

2 duplicates were found, of the remaining 26 articles only 14 met the inclusion criteria and were used in this review. **Conclusion:** No influence was found between the genetic variant rs6265 and the best pharmacotherapeutic response with SSRIs in the treatment of MDD, although a relationship of the variant to the adverse effects of sexual dysfunction has been noted. Further studies should be carried out to better understand this influence

**Keywords:** Depressive Disorder, Major, Antidepressive Agents and BDNF.

**Objetivo:** Analizar la posible influencia de la variante genética [CF1] BDNF (rs6265) y la farmacoterapia de los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM). **Método:** Se realizó una revisión integradora donde las búsquedas ocurrieron en las bases de datos Pubmed y BvS. Los artículos seleccionados correlacionaron la variante genética rs6265 con la farmacoterapia de inhibidores selectivos de la recepción de serotonina (ISRS) en el trastorno depresivo mayor (TDM), no entraron en el metanálisis de este estudio.

**Resultados:** Se encontraron 28 artículos, 18 en BvS y 10 en Pubmed, se analizaron títulos y resúmenes y se encontraron 2 duplicados, de los 26 artículos restantes solo 14 cumplieron con los criterios de inclusión y fueron utilizados en esta revisión. **Conclusión:** No se encontró influencia entre la variante genética rs6265 y la mejor respuesta farmacoterapéutica con ISRS en el tratamiento del TDM, aunque se ha observado una relación de la variante con los efectos adversos de la disfunción sexual. Deben realizarse más estudios para comprender mejor esta influencia.

**Contraseñas:** Trastorno Depresivo Mayor, Antidepresivos y BDNF.

## INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior é a desordem mental mais prevalente e incapacitante no mundo<sup>1</sup>. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que mais de 300 milhões de pessoas no mundo possuem esse transtorno que está em ascensão no mundo<sup>1</sup>. A depressão é um transtorno mental que interfere nas atividades comuns do dia a dia, na capacidade de trabalhar e na relação social. É causada por uma combinação de fatores genéticos, biológicos, ambientais e psicológicos<sup>2</sup>. Entre os subtipos de transtornos depressivos, o mais clássico é o Transtorno Depressivo Maior (TDM), que é caracterizado por episódios distintos, com humor deprimido, perda de interesse e prazer e redução de energia de pelo menos duas semanas de duração<sup>3</sup>.

A proteína BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) é a mais comum das neurotrofinas e tem um papel importante na plasticidade sináptica, na neurogênese, crescimento e diferenciação neural<sup>4</sup>. A hipótese neurotrófica da depressão é baseada na evidência de que o estresse pode diminuir a expressão do BDNF e levar à atrofia das mesmas populações de neurônios hipocampais vulneráveis ao estresse. Enquanto isso, os antidepressivos aumentam a expressão do BDNF e podem reverter ou bloquear a atrofia e perda de células resultantes do estresse e da depressão<sup>5-6</sup>.

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é uma proteína essencial localizada no cromossomo humano 11p14.1 (gene ID 627)<sup>7</sup>. Esse é visto como uma proteína amplamente expressa no sistema nervoso central (SNC) constituindo a principal neurotrofina do hipocampo<sup>8</sup>, sendo importante na neurogênese, plasticidade sináptica e cognição<sup>9</sup>. O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) no códon 66 do gene BDNF resulta em uma substituição de valina (G) por metionina (A) (Val66Met), que tem um impacto funcional no empacotamento, transporte e secreção celular, e o modelo neurotrófico propõe que a expressão diminuída

de BDNF contribui para o desenvolvimento de depressão<sup>10</sup>, sendo assim uma das variantes genéticas mais estudadas na depressão.

A variante genética *BDNF* (rs6265) é um SNP no qual ocorre uma substituição da base nitrogenada Guanina (G) por Adenina (A), na posição 196, gerando assim uma troca do aminoácido Valina (Val) por Metionina (Met) no códon 66<sup>11</sup>. A variante *BDNF* Val66Met (rs6265) causa diminuição na secreção de BDNF em indivíduos portadores de uma ou mais cópias do alelo Met (A) em relação a portadores do genótipo Val / Val (G/G). O alelo Met (A) tem sido associado a comprometimento cognitivo, particularmente memória, redução do volume do hipocampo, aumento do risco de depressão, comportamentos relacionados à ansiedade, distúrbios neurodegenerativos<sup>9</sup>. A variante genética é relativamente comum na população, no entanto estimativas de frequência variam entre as etnias. Entre os caucasianos a frequência da variante genética rs6265 é de aproximadamente 30% e entre os asiáticos essa frequência pode chegar aos 72%, sendo uma análise importante para o estudo da susceptibilidade de doenças associadas a variante na população mundial<sup>12</sup>.

Embora vários agentes farmacológicos sejam usados para tratar TDM, Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs) são comumente usados como tratamento de primeira linha para TDM para adultos e crianças, sendo também frequentemente utilizados como terapia de manutenção para prevenir recidiva deste transtorno<sup>13</sup>. Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina hoje mais comercializados são fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram e escitalopram, devido à sua segurança, eficácia e tolerabilidade<sup>14</sup>.

A administração crônica de ISRS pode elevar os níveis de BDNF por meio da via CREB, proteína ligada ao fator de transcrição AMPc que regula a transcrição do gene *BDNF*, aumentando a secreção de BDNF, regulando a neurogenese e consequentemente revertendo os efeitos causados pelo estresse no hipocampo<sup>15</sup>. Porém existe a hipótese de que muitos efeitos colaterais dos ISRS são atribuídos ao aumento da serotonina em subtipos específicos de receptores de serotonina. Especificamente, um aumento da serotonina pode afetar outros hormônios e neurotransmissores, como testosterona e dopamina. Isso pode levar aos efeitos

colaterais de disfunção sexual, já que a testosterona pode afetar a excitação sexual e a dopamina desempenha um papel importante na lubrificação e obtenção do orgasmo<sup>16-17</sup>.

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi, através de uma revisão integrativa, analisar a possível influência da variante genética *BDNF* (rs6265) e a farmacoterapia dos inibidores da recaptção de serotonina (ISRS) no tratamento do Transtorno Depressivo Maior (TDM).

## **MÉTODOS**

### *Estratégia de busca e critérios de seleção*

Uma revisão integrativa de literatura foi realizada procurando responder a seguinte pergunta de pesquisa: De que forma a variante genética *BDNF* (rs6265) influencia na farmacoterapia com inibidores seletivos da recaptção de serotonina no tratamento do Transtorno Depressivo Maior. Para tanto, os critérios de inclusão foram baseados nos aspectos População, Exposição, Comparação e Desfecho (PECO), no qual (1) População: pacientes com Transtorno Depressivo Maior, (2) Exposição: variante genética *BDNF* (rs6265), (3) Comparação: tratamento com fármacos Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina (ISRS) (4) Desfecho: influência da variante genética *BDNF* (rs6265) com a farmacoterapia ISRS no TDM.

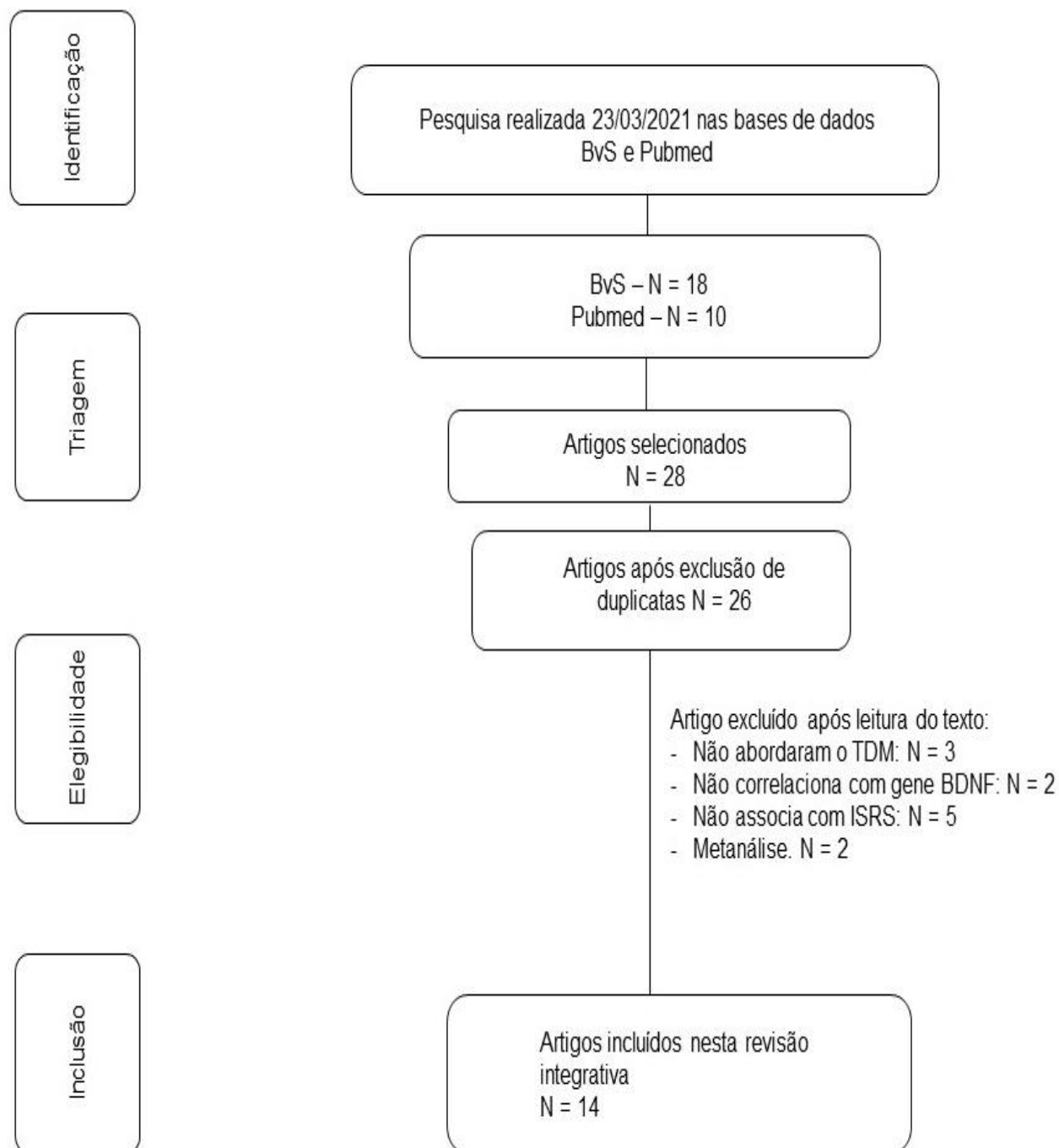
Para isso, artigos que abordassem a variante genética rs6265 sua frequência genotípica, e que foram realizados em participantes de pesquisa humanos diagnosticados com o TDM e que fazem tratamento com ISRS foram aceitos através dos critérios de elegibilidade. Entretanto, estudos com processos laboratoriais e dados incompletos, incluindo dados estatísticos, revisões, meta-análises e resumos, foram excluídos.



A pesquisa foi realizada em 23 de março de 2021 e utilizou como base de dados a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Pubmed. Não houveram restrições de linguagem e nem aplicação de filtros. Descritores de busca que refletiam a exposição e o desfecho desta revisão foram adequados pelo vocabulário controlado Descritores de Ciências da Saúde (Decs). Os descritores utilizados foram: “*polymorphism, genetic*”, “*depressive disorder, major*”, “*BDNF*” e “*pharmacotherapy*”. Esses estavam combinados pelo operador booleano “AND”.

### *Elegibilidade dos estudos*

Nas primeiras buscas, sem utilizar os critérios de inclusão e exclusão, foram encontrados 28 artigos, sendo 18 encontrados na base de dados BvS e 10 encontrados na base de dados Pubmed. Por meio de análise de título e resumo foram selecionados os artigos que foram utilizados no trabalho. Foi utilizado como critério de inclusão: artigos que correlacionasse a influência da terapia dos ISRS com a variante genética rs6265 no tratamento do TDM e como critérios de exclusão : não foi utilizado artigos com amostra de animais, meta-análises Após a avaliação das duplicatas, leitura do título, resumo ou da íntegra do artigo, 2 duplicatas foram encontradas e 9 artigos foram excluídos, pois não eram pertinentes ao tema pesquisado ou não contribuíram na resposta à pergunta de pesquisa levantada nesta revisão. Deste modo, aplicando os critérios pré-estabelecidos de serem artigos que tragam associação da variante genética rs6265 com farmacoterapia dos inibidores da receptação de serotonina (ISRS) e seu uso no tratamento de transtorno depressivo maior (TDM) e não utilizar meta-análises, ao final 14 artigos foram incluídos nesta revisão integrativa. Após essa etapa, um outro revisor independente, revisou os resultados das buscas, avaliando o conteúdo do título e do resumo, a fim de minimizar os vieses. Nessa etapa de seleção, o gerenciador de referências bibliográficas Mendeley Desktop, versão 1.19.4, foi utilizado.



**Figura 1** – Fluxograma de metodologia.

## RESULTADOS

Para responder à pergunta do presente estudo foram encontrados 28 artigos inicialmente, destes ao serem analisados 2 eram duplicatas, 12 foram excluídos por não contribuírem para esta pesquisa e 14 artigos foram selecionados para compor este estudo, destes todos analisaram a relação da variante genética *BDNF Val66met* com o uso de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina no tratamento do Transtorno Depressivo Maior. Desta forma dos 14 artigos selecionados e destes, 9 foram realizados em população asiática (Japão, China, Coreia do Sul, Taiwan, Malásia), 4 em população americana (Canadá, Brasil e México) e 1 em população europeia (França). Os estudos foram realizados em pacientes maiores de idade (maiores de 18 anos) diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior, não foi relatado separação de amostra por sexo, apenas o artigo de Nazree et al.<sup>18</sup> relatou que o estudo foi realizado com mulheres. Foi relatado em 2 estudos uma associação variante rs6265 com os efeitos adversos de insônia e disfunção sexual, 7 estudos associaram a variante a resposta terapêutica dos ISRS e 6 desses estudos não encontraram associação da variante com os ISRS. Não houve consenso de resultados entre os autores.

**Tabela 1** – Tabela de artigos selecionados na pesquisa.

Autor	Título	Ano	País	Objetivo	Amostra	Variantes Genéticas	Amostras Laboratoriais	ISRS	Resultado	P-Valor Gene x Fármaco
Tsai et al.	Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and major depressive disorders, symptomatology, and antidepressant response.	2003	Taiwan	Relação entre o polimorfismo do gene <i>BDNF</i> val66met e TDM e sintomas clínicos em uma população chinesa. Testar a associação entre os genótipos do <i>BDNF</i> e a resposta terapêutica ao antidepressivo.	152	<i>BDNF</i> val66met	PCR	Fluoxetina	Não houve relação entre a variante genética e a de melhor resposta terapêutica da fluoxetina para pacientes	P=0,229
Choi et al.	Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism (Val66Met) and citalopram response in major depressive disorder.	2006	Coreia do Sul	Determinar a relação entre o polimorfismo Val66Met do gene <i>BDNF</i> e a resposta ao citalopram em uma população coreana com transtorno depressivo maior (TDM)	83	<i>BDNF</i> val66met	PCR	Citalopram	A variante genética Val66Met do <i>BDNF</i> está associada à eficácia do citalopram e a melhora dos sintomas de ansiedade.	P=0,008
Lancôt et al.	Genetic predictors of response to treatment with citalopram in depression secondary to traumatic brain injury	2010	Canadá	Determinar quais polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) relacionados ao sistema serotoninérgico previram variação na resposta ao tratamento ao citalopram na depressão após um traumatismo cranioencefálico.	90	5HTTLPR; <i>BDNF</i> val66met; <i>MTHFR</i>	PCR	Citalopram	Uma combinação de polimorfismos em <i>BDNF</i> e <i>MTHFR</i> significativamente previu uma melhor resposta ao tratamento. Aumento do <i>BDNF</i> em níveis séricos e hipocámpais com a administração de antidepressivos.	P=0,021
Zou et al.	Association of brain-derived neurotrophic factor genetic Val66Met polymorphism with severity of depression, efficacy of fluoxetine and its side effects in Chinese major depressive patients	2010	China	Explorar a associação de <i>BDNF</i> Val66Met polimorfismo tanto com os escores basais de QVRS	305	<i>BDNF</i> Val66Met	PCR	Fluoxetina	Não houve associação do <i>BDNF</i> Val66met com a farmacoterapia, embora tenha obtido associação significativa com os efeitos adversos.	Resposta dos ISRS P=0,235 Efeitos colaterais P= 0,050

Autor	Título	Ano	País	Objetivo	Amostra	Variantes Genéticas	Amostras Laboratoriais	ISRS	Resultado	P-Valor Gene x Fármaco
Chi et al.	Brain derived neurotrophic factor gene polymorphism (Val66Met) and short-term antidepressant response in major depressive disorder.	2010	Taiwan	Determinar a associação entre o polimorfismo Val66Met do <i>BDNF</i> e a resposta antidepressiva de curto prazo em pacientes taiwaneses com transtorno depressivo maior (TDM)	117	<i>BDNF</i> <i>Val66Met</i>	PCR	Venlafaxina, Fluoxetina	A associação entre a variante genética Val66Met do <i>BDNF</i> e a resposta ao tratamento variou com os antidepressivos.	Venlafaxina P = 0,02 Fluoxetina P = 0,68
Zou et al.	Association of BDNF Val66Met polymorphism with both baseline HRQOL scores and improvement in HRQOL scores in Chinese major depressive patients treated with fluoxetine.	2010	China	Explorar a associação do <i>BDNF Val66Met</i> polimorfismo com os escores de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e melhora nos escores de QVRS em pacientes depressivos maiores chineses tratados com fluoxetina.	295	<i>BDNF</i> <i>Val66met</i>	PCR	Fluoxetina	Não houve associação entre a variante genética <i>rs6265</i> com o tratamento com fluoxetina. Embora tenha melhora na escala QVRS.	P=0,081
Yoshimura et al.	The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphism Val66Met is associated with neither serum BDNF level nor response to selective serotonin reuptake inhibitors in depressed Japanese patients.	2011	Japão	Investigar a relação da variante genética Val66met do <i>BDNF</i> e a resposta clínica de pacientes com TDM a inibidores seletivos da recaptação da serotonina : paroxetina e sertralina.	132	<i>BDNF</i> <i>Val66met</i>	PCR	ISRS	Não houve correlação observada entre a variante genética <i>rs6265</i> e a resposta ao tratamento com ISRS. P = 0,255	P=0,255

Autor	Título	Ano	País	Objetivo	Amostra	Variantes Genéticas	Amostras Laboratoriais	ISRS	Resultado	P-Valor Gene x Fármaco
Brunoni et al	Impact of 5-HTTLPR and BDNF polymorphisms on response to sertraline versus transcranial direct current stimulation: implications for the serotonergic system.	2013	Brasil	Investigar se os polimorfismos <i>BDNF</i> e 5- <i>HTTLPR</i> foram preditores de resposta ao antidepressivo.	120	<i>BDNF</i> <i>Val66met</i>	PCR	Sertralina	Não houve associação entre a variante genética <i>rs6265</i> com a resposta a sertralina.	P = 0,91
Wong et al.	Clinical outcomes and genome-wide association for a brain methylation site in an antidepressant pharmacogenetics study in Mexican Americans.	2014	México	Comparar a eficácia do tratamento com fluoxetina e desipramina em um estudo farmacogenético em mexicanos-americanos de primeira geração e examinar o papel das variações do gene funcional do exoma total.	100	<i>BDNF</i> <i>val66met</i>	PCR	Fluoxetina e desipramina	Houve associação da variante genética <i>rs6265</i> a melhor resposta do antidepressivo fluoxetina após 8 semanas.	Fluoxetina P=0,005 Desipramina P = 0,049
Wang et al.	Association of 2 neurotrophic factor polymorphisms with efficacy of paroxetine in patients with major depressive disorder in a Chinese population.	2014	China	Avaliar a influência de SNPs na eficácia clínica da paroxetina em pacientes com TDM para fornecer evidências para a individualização de medicamentos clínicos.	298	<i>BDNF</i> e <i>GDNF</i>	PCR	Paroxetina	Foi demonstrada uma associação significativa entre as variantes dos genes do <i>BDNF</i> e <i>GDNF</i> e os efeitos clínicos da paroxetina.	<i>BDNF</i> P=0,001 <i>GDNF</i> P=0,006
El-hage et al.	The BDNF Val(66)Met polymorphism is associated with escitalopram response in depressed patients	2015	França	Associação da variante genética ao uso do escitalopram	153	<i>BDNF</i> <i>val66met</i>	PCR	Escitalopram	Os achados revelam associação significativa entre a variante genética <i>val66met</i> do <i>BDNF</i> e a resposta ao tratamento com escitalopram em uma população caucasiana de pacientes internados com TDM.	P=0,015

Autor	Título	Ano	País	Objetivo	Amostra	Variante Genéticas	Amostras Laboratoriais	ISRS	Resultado	P-Valor Gene x Fármaco
Nazree et al.	Association of brain-derived neurotrophic factor valine to methionine polymorphism with sexual dysfunction following selective serotonin reuptake inhibitor treatment in female patients with major depressive disorder.	2016	Malásia	Determinar a associação de <i>BDNF</i> variante genética Val66Met com a ocorrência de disfunção sexual após o tratamento com ISRS, que incluem escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina em pacientes do sexo feminino com TDM.	95	<i>BDNF</i> val66met	PCR	Escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina	Houve associação significativa entre <i>BDNF</i> Val66Met com disfunção sexual em pacientes tratados com ISRS.	P=0,030
Tatham et al.	The 5-HTTLPR and BDNF polymorphisms moderate the association between uncinate fasciculus connectivity and antidepressants treatment response in major depression.	2017	Canadá	Investigar os índices de integridade da substância branca, polimorfismo ligado ao transportador de serotonina (5-HTTLPR) e polimorfismo val66met do <i>BDNF</i> .	46	<i>HTTLPR</i> e <i>BDNF</i>	PCR	Citalopram e Quetiapina XR	Associação significativa da resposta ao tratamento farmacoterapico.	<i>BDNF</i> P=0,0185 <i>HTTLPR</i> P=0,002
Wang et al.	Association of DNA methylation in BDNF with escitalopram treatment response in depressed Chinese Han patients.	2018	China	Identificar se a metilação do DNA pode prever a resposta antidepressiva.	85	<i>BDNF</i>	PCR	Escitalopram	Foi encontrada associação do <i>BDNF</i> a resposta do tratamento com escitalopram.	P=0,021

## DISCUSSÃO

A variante genética *BDNF* (rs6265) está associado ao tráfego de vesículas inibindo a secreção de BDNF<sup>27</sup>. O alelo Met (A), do polimorfismo *rs6265*, foi associado à redução da atividade da proteína BDNF, além de prejuízo da memória e prevenção de danos. Sendo assim, indivíduos com pelo menos um alelo Met (A) apresentam um risco em desenvolver transtornos depressivos<sup>6</sup>. O gene *BDNF* está ligado a função do transportador de serotonina, sendo assim, o neurotransmissor serotonina (5HTT) estimula o BDNF e vice e versa, uma vez que o BDNF diminui a função do transportador de serotonina e os antidepressivos influenciam a plasticidade neuronal via BDNF. Essa é uma das justificativas que reforçam a hipótese da associação do gene BDNF com o sistema serotoninérgico, podendo assim desempenhar um papel importante no tratamento com ISRS. Nesta revisão integrativa é possível observar que dentro das medicações da classe dos ISRS a mais utilizada foi a fluoxetina (Tsai et al.<sup>19</sup>; Chi et al.<sup>20</sup>; Zou et al.<sup>21</sup>; Wong et al.<sup>22</sup>; Nazree et al.<sup>18</sup>). Para tanto, sugere-se que este fato se dá aos poucos problemas de tolerabilidade e segurança refletidos pelo medicamento, além da circunstância da fluoxetina possuir metabólito farmacologicamente ativo e de ação prolongada<sup>14</sup>.

Segundo estudo realizado por Tsai et al.<sup>19</sup>, em população chinesa com 152 pacientes portadores do TDM, a fluoxetina foi observada como melhor resposta terapêutica para pacientes portadores do genótipo Val/Met (GA), da variante *BDNF* rs6265), quando comparados com os análogos homocigóticos (Val/Val ou Met/Met), porém uma associação significativa não foi encontrada ( $p=0,086$ ). El-Hage et al.<sup>23</sup> fizeram o mesmo tipo de estudo analisando o fármaco escitalopram (ISRS), no qual foi observada uma associação significativa do fármaco com o alelo Met (A) ( $p=0,015$ ). Apesar do achado, Chi et al.<sup>20</sup> não conseguiram encontrar essa associação com o fármaco venlanfaxina (ISRS) ( $p=0,671$ ). O mesmo pode ser visto em outros estudos no qual não encontraram uma associação entre a variante *BDNF* (rs6265) com o uso de ISRS (Choi et al.<sup>24</sup>; Yoshimura et al.<sup>25</sup>; Brunoni et al.<sup>26</sup>), inclusive com o uso do fármaco citalopram ( $p=0,086$ )<sup>19</sup>. Para tanto, nota-se que a heterogeneidade é um importante fator nesses estudos, necessitando assim que pesquisas semelhantes sejam realizadas em diversas populações para que se possa compreender melhor sobre as facetas TDM e sua farmacogenômica.



Nessa mesma perspectiva, Chi et al.<sup>20</sup> não encontraram uma associação da variante genética BDNF (rs6265) com o fármaco fluoxetina após o uso de quatro semanas ( $p=0,68$ ). Porém, ao analisar a venlanfaxina (ISRS) uma associação significativa foi possível de ser observada após o uso de quatro semanas ( $p=0,02$ ). Sendo assim, sugere que diferentes antidepressivos modulam a expressão da variante genética rs6265 de maneira diferente<sup>20</sup>.

Em um estudo realizado no Canadá por Lanctt et al.<sup>27</sup>, foi analisado as variantes genéticas ligadas ao sistema serotoninérgico (*SLC6A4* e *BDNF*), em 90 participantes com TDM. Foi possível observar que a combinação destas variantes genéticas gerou, significativamente, uma melhor resposta aos ISRS ( $P=0,021$ ). Nesse sentido, Tatham et al.<sup>28</sup> realizaram uma pesquisa com as mesmas variantes genéticas, também em uma amostra canadenses, no qual avaliou uma possível relação do fármaco citalopram (ISRS). Nesse estudo foi possível observar uma associação com a variante genética *BDNF* (rs6265) ( $p = 0,013$ ), mas com a *5-HTTLPR* (*SLC6A4*) não foi encontrada uma associação significativa ( $p = 0,55$ ).

Em relação a expressão da proteína BDNF, Zou et al.<sup>21</sup> sugerem que o tratamento crônico com antidepressivos da classe dos ISRS aumentam a expressão dessa proteína, o mesmo pode ser visto por Matrisciano et al.<sup>29</sup> e Choi et al.<sup>24</sup>. Porém, apesar dos achados, nota-se que a continuidade do tratamento é influenciada pela presença e intensidade dos efeitos adversos da medicação como por exemplo insônia e disfunção sexual<sup>16</sup>. Observando a variante genética BDNF (rs6265) com os efeitos colaterais gerados pela fluoxetina, Zou et al.<sup>21</sup> encontraram uma associação significativa com insônia ( $P= 0,009$ ) e disfunção sexual ( $P=0,0013$ ). O mesmo pode ser visto no estudo de Nazree et al.<sup>18</sup>, no qual encontraram uma associação significativa com os distúrbios de lubrificação em 95 pacientes mulheres da Malásia ( $P= 0,030$ ).

Matrisciano et al.<sup>29</sup> analisaram o uso dos fármacos venlafaxina, sertralina e escitalopram em pacientes com TDM. Nesse estudo foi possível observar aumento significativo entre os níveis séricos de *BDNF* após 6 meses com o uso de sertralina ( $P= 0,003$ ) e venlafaxina ( $P=0,004$ ) bem como Wang et al.<sup>30</sup> em estudo realizado com pacientes chineses encontrou associação da variante rs6265 com a resposta ao tratamento com escitalopram ( $p=0,021$ ). Sendo assim, nota-se que o uso crônico

de ISRS pode aumentar os níveis de proteína TrkB (proteína tirosina quinase B), sendo este considerado como um receptor de alta afinidade para o *BDNF*, no qual a sua autofosforilação resulta em ativação, servido como um sinal indireto da liberação neuronal do *BDNF*<sup>31</sup>. Segundo Wong et al.<sup>22</sup>, em estudo realizado em 100 pacientes latino americanos, no qual procurou-se associar algumas variantes genéticas, incluindo rs6265, com uso de dois antidepressivos sendo um tricíclico (desipramina) e um ISRS (fluoxetina). Nessa análise foi encontrado que ambas as medicações foram eficazes, no entanto os pacientes tratados com a fluoxetina tiveram escores melhores na escala Hamilton-D (HAM-D), bem como a fluoxetina também apresentou como vantagem uma menor ocorrência de efeitos colaterais anticolinérgicos e uma associação significativa ( $P= 0,005$ ), já com o uso da desipramina a associação significativa foi de ( $P=0,049$ ) e embora tenha significância apresenta uma diferença de 2,6 pontos na escala HAM-D, escala essa que avalia com base nos sintomas a gravidade do transtorno depressivo. Sendo assim, embora eficazes nesta população latino-americana a fluoxetina apresenta resultados melhores em comparação com a desipramina.

Apesar dos achados, limitações foram encontradas no decorrer do estudo. Para tanto, destaca-se a falta de artigos farmacogenômicos que associem a variante genética *BDNF* (rs6265) com farmacoterapia utilizando ISRS. Sendo assim, sugere-se maiores estudos, em diferentes populações, sobre a relação do gene com as etnias bem como sobre aspectos como associação sobre sexo e possíveis diferenças entre os fármacos da classe dos ISRS, para que assim possa tentar compreender as facetas do TDM e sua farmacogenômica.

## **CONCLUSÃO**

Em resumo, apesar das limitações do estudo, nesta revisão integrativa embora a maioria dos artigos não demonstra associação, não há consenso entre a influência da variante genética rs6265 com a melhor resposta ao tratamento de transtorno depressivo maior com inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Porém, foi encontrada uma associação entre a variante rs6265 com os efeitos adversos de disfunção sexual e insônia. Para tanto, sugere-se que mais estudos farmacogenômicos sejam realizados sobre a influência desta variante aos efeitos

terapêuticos e adversos dos ISRS, bem como a realização de estudos com amostras com maiores números de participantes e com uma variedade étnica.

## REFERÊNCIAS

1. WORLD HEALTH ORGANISATION. Depression and other common mental disorders: global health estimates. **World Health Organization**, 2017.
2. Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. 2016-2017. Acesso em: 2021. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5372:depressao-o-que-voce-precisa-saber&Itemid=822](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5372:depressao-o-que-voce-precisa-saber&Itemid=822)
3. AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. **DSM-V-TR - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. [s.l: s.n.].
4. GÓMEZ-PALACIO-SCHJETNAN, A.; ESCOBAR, M. L. Neurotrophins and synaptic plasticity. **Current Topics in Behavioral Neurosciences**, v. 15, n. Hebb 1949, p. 117–136, 2013.
5. DOMSCHKE, K. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene: No major impact on antidepressant treatment response. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 13, n. 1, p. 93–101, 2010.
6. HOSANG, G. M. et al. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: A systematic review and meta-analysis. **BMC Medicine**, v. 12, n. 1, p. 1–11, 2014.
7. MCHUGHEN, S. A. et al. BDNF val66met polymorphism influences motor system function in the human brain. **Cerebral Cortex**, 2010.
8. National Center for Biotechnology Information [Internet]. Acesso em: 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/627>
9. ROY, N. et al. Electrophysiological correlates of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–11, 2020.
10. LEGGE, R. M. G. et al. Modulatory effects of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on prefrontal regions in major depressive disorder. **British Journal of Psychiatry**, v. 206, n. 5, p. 379–384, 2015.
11. TSAI, S. J.; HONG, C. J.; LIOU, Y. J. Effects of bdnf polymorphisms on antidepressant action. **Psychiatry Investigation**, v. 7, n. 4, p. 236–242, 2010.
12. NOTARAS, M.; VAN DEN BUUSE, M. Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders. **Molecular Psychiatry**, v. 25, n. 10, p. 2251–2274, 2020.

13. CLEVENGER, Steven S. et al. The role of selective serotonin reuptake inhibitors in preventing relapse of major depressive disorder. **Therapeutic advances in psychopharmacology**, v. 8, n. 1, p. 49-58, 2018.
14. LOCHMANN, D.; RICHARDSON, T. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 250, n. 2004, p. 135-144, 2019.
15. CHEN, A. C. H. et al. Expression of the cAMP response element binding protein (CREB) in hippocampus produces an antidepressant effect. **Biological Psychiatry**, v. 49, n. 9, p. 753-762, 2001.
16. JING, E.; STRAW-WILSON, K. Sexual dysfunction in selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and potential solutions: A narrative literature review. **Mental Health Clinician**, v. 6, n. 4, p. 191-196, 2016.
17. KANG, H. J. et al. Sex differences in the genetic architecture of depression. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1-12, 2020.
18. NAZREE, N. E. et al. Association of brain-derived neurotrophic factor valine to methionine polymorphism with sexual dysfunction following selective serotonin reuptake inhibitor treatment in female patients with major depressive disorder. **Asia-Pacific Psychiatry**, v. 8, n. 4, p. 260-268, 2016.
19. TSAI, S.-J. et al. Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and major depressive disorders, symptomatology, and antidepressant response. **American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics**, v. 123B, n. 1, p. 19-22, nov. 2003.
20. CHI, M. H. et al. Brain derived neurotrophic factor gene polymorphism (Val66Met) and short-term antidepressant response in major depressive disorder. **Journal of affective disorders**, v. 126, n. 3, p. 430-435, nov. 2010.
21. ZOU, Y.-F. et al. Association of brain-derived neurotrophic factor genetic Val66Met polymorphism with severity of depression, efficacy of fluoxetine and its side effects in Chinese major depressive patients. **Neuropsychobiology**, v. 61, n. 2, p. 71-78, 2010b.
22. WONG, M.-L. et al. Response to Uher et al. **American Journal of Psychiatry**, v. 172, n. 4, p. 396-398, abr. 2015.
23. EL-HAGE, W. et al. The BDNF Val66Met polymorphism is associated with escitalopram response in depressed patients. **Psychopharmacology**, v. 232, n. 3, p. 575-581, 2015.
24. CHOI, M. J. et al. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism (Val66Met) and citalopram response in major depressive disorder. **Brain Research**, v. 1118, n. 1, p. 176-182, 2006.
25. YOSHIMURA, R. et al. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphism Val66Met is associated with neither serum BDNF level nor

response to selective serotonin reuptake inhibitors in depressed Japanese patients. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 35, n. 4, p. 1022–1025, 2011.

26. BRUNONI, A. R. et al. Impact of 5-HTTLPR and BDNF polymorphisms on response to sertraline versus transcranial direct current stimulation: implications for the serotonergic system. **European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 23, n. 11, p. 1530–1540, nov. 2013.

27. LANCTT, K. L. et al. Genetic predictors of response to treatment with citalopram in depression secondary to traumatic brain injury. **Brain Injury**, v. 24, n. 7–8, p. 959–969, 2010.

28. TATHAM, E. L. et al. The 5-HTTLPR and BDNF polymorphisms moderate the association between uncinate fasciculus connectivity and antidepressants treatment response in major depression. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 267, n. 2, p. 135–147, 2017.

29. MATRISCIANO, F. et al. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. **Journal of Psychiatric Research**, v. 43, n. 3, p. 247–254, 2009.

30. WANG, P. et al. Association of DNA methylation in BDNF with escitalopram treatment response in depressed Chinese Han patients. **European journal of clinical pharmacology**, v. 74, n. 8, p. 1011–1020, ago. 2018.

31. TAO, X. et al. Ca<sup>2+</sup> influx regulates BDNF transcription by a CREB family transcription factor-dependent mechanism. **Neuron**, v. 20, n. 4, p. 709–726, 1998.

## **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 REVISA 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 co-autores a qualquer outro periódico. Através deste instrumento, em meu nome e em nome dos demais co-autores, 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.