



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

ANA BEATRIZ CASTRO GONÇALVES

**ESTUDO DA VARIANTE GENÉTICA *MAOA uVNTR* ASSOCIADA AO
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

Brasília, 2021



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

ANA BEATRIZ CASTRO GONÇALVES

**ESTUDO DA VARIANTE GENÉTICA *MAOA uVNTR* ASSOCIADA AO
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

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

Orientadora: Msc. Caroline Ferreira Fratelli

Co-orientadora: Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

Brasília, 2021

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

Ce Castro Gonçalves, Ana Beatriz
ESTUDO DA VARIANTE GENÉTICA MAOA uVNTR ASSOCIADA AO
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR / Ana Beatriz Castro Gonçalves;
orientador Caroline Ferreira Fratelli; co-orientador Izabel
Cristina Rodrigues da Silva. -- Brasília, 2021.
80 p.

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

1. Polimorfismo genético. 2. Transtorno Depressivo
Maior. 3. Monoaminoxidase. 4. Farmacogenética. 5. Fatores
de Risco. I. Ferreira Fratelli, Caroline, orient. II.
Rodrigues da Silva, Izabel Cristina, co-orient. III. Título.

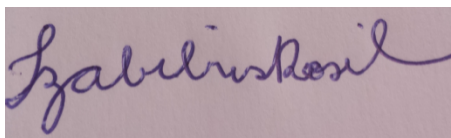
ANA BEATRIZ CASTRO GONÇALVES

**ESTUDO DA VARIANTE GENÉTICA MAOA *uVNTR* ASSOCIADA AO
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

BANCA EXAMINADORA

Caroline Ferreira Fratelli

Orientador(a): Profa. Msc. Caroline Ferreira Fratelli
(Universidade de Brasília/FCE)



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

Prof. Esp. Gabriel Moura Alves Seixas
(Universidade de Brasília/FCE)

Profa. MSc. Lígia Canongia de Abreu Cardoso
(Universidade de Brasília/FCE)

Brasília, 2021

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por conceder força para seguir em frente nos momentos de dificuldade, e sabedoria para tomar decisões difíceis.

Sou grata por meus familiares, em especial, meus pais e avós, que sempre apoiaram minhas escolhas e forneceram os ensinamentos de vida necessários para que eu pudesse chegar ao final desta etapa. Agradeço a minha irmã, Juliana, que, embora tão jovem, me ensina diariamente sobre superação e empatia. Agradeço a prima, Gabrielle, que esteve comigo desde o início desta jornada, e desejo-lhe muito sucesso.

Agradeço às pessoas que tive o prazer de conhecer ao longo do curso e hoje considero grandes amigos, em especial, Josivan Padro, Katielle Bezerra, Amanda Alves, Lorraine Nobre, Isabella Maria Leite e Bruna Gontijo.

Agradeço também aos docentes da Faculdade de Ceilândia, por compartilharem conosco seu vasto conhecimento e contribuírem para a formação de profissionais capacitados, além de nos inspirar a buscar mais. Em especial, à minha co-orientadora, prof^a Dr^a Izabel Cristina Rodrigues da Silva, que se destaca por ser uma grande incentivadora dos alunos na busca pelo conhecimento, e nos envolve com sua paixão pela ciência.

Por último, agradeço à minha orientadora, MSc. Caroline Ferreira Fratelli, pela disposição e auxílio ao longo do processo de construção deste trabalho, assim como por todos os ensinamentos.

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE ABREVIATURAS	11
CAPÍTULO I: Apresentação do referencial teórico, justificativa e objetivos	
1. Introdução com revisão de literatura	13
1.1. Depressão	14
1.2. Epidemiologia	15
1.3. Patogênese	17
1.4. Tratamento	20
1.5. Monoamina oxidase A e transtornos psiquiátricos	21
1.6. Polimorfismo no gene <i>MAOA</i>	22
2. Justificativa	24
3. Objetivos gerais e específicos	25
4. Referências bibliográficas	26
CAPÍTULO II: Artigo a ser submetido à Revista de Divulgação Científica Sena Aires (REVISA)	
Folha de Rosto	31
Resumo/Abstract/Resumen	32
Introdução	33
Métodos	35
Resultados	37
Discussão	43
Conclusão	48
Referências Bibliográficas	49
Material Suplementar	54
ANEXO 1	70

RESUMO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição de alta prevalência, com etiologia multifatorial, envolvendo uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. O gene *MAOA* é um candidato a estudos genéticos por apresentar influência em diversas vias neurais, visto que seu produto atua na regulação monoaminérgica. A variante *MAOA uVNTR* parece exercer um papel na regulação da enzima MAO A. Assim, este trabalho teve como objetivo avaliar o panorama de flutuação da frequência genotípica 3R/3R da variante *MAOA uVNTR* no TDM, em diferentes populações por meio da realização de uma revisão sistemática. Com isso, verificou-se uma alta frequência do genótipo 3R/3R em pacientes do grupo controle de diversas populações. Embora alguns estudos tenham evidenciado uma relação entre o TDM e a variante *MAOA uVNTR*, ainda não há um consenso entre os resultados. Assim, estudos adicionais são necessários em diferentes populações para melhor compreensão destas variáveis.

Palavras Chave: Polimorfismo genético, Transtorno Depressivo Maior, Monoaminoxidase, Farmacogenética, Fatores de Risco.

ABSTRACT

Major Depressive Disorder (MDD) is a highly prevalent condition with a multifactorial etiology, involving a complex interaction between genetic and environmental factors. The *MAOA* gene is a candidate for genetic studies because it influences several neural pathways, as its product acts in monoaminergic regulation. The *MAOA uVNTR* variant appears to play a role in the regulation of the MAO A enzyme. Thus, this study aimed to evaluate the panorama of the 3R/3R genotypic frequency fluctuation of the *MAOA uVNTR* variant in MDD, in different populations by conducting a systematic review. Thus, there was a high frequency of the 3R/3R genotype in patients in the control group from different populations. Although some studies have shown a relationship between MDD and the *MAOA uVNTR* variant, there is still no consensus on the results. Thus, additional studies are needed in different populations to better understand these variables.

Key – Words: Genetic Polymorphism, Monoamine Oxidase, Major Depressive Disorder, Pharmacogenetics, Risk-Factors.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Comparação de estudos em diferentes populações que associam a variante genética <i>MAOA uVNTR</i> do gene <i>MAOA</i> ao TDM	40
Tabela S1: Artigos excluídos de acordo com critérios referentes à estratégia PECOS definida	54
Tabela S2: Check-list do instrumento GRIPS para artigos selecionados	67

LISTA DE FIGURAS

Capítulo I

Figura 1: Comparação entre os níveis de monoaminas na fenda sináptica de pacientes com diagnóstico de depressão e pacientes sem..... 18

Capítulo II

Figura 1: Fluxograma esquematizando etapas adotadas para seleção dos estudos..... 38

Figura 2: Número de artigos por continente..... 39

Figura 3: Comparação entre frequências genotípicas em pacientes com TDM e controles..... 43

LISTA DE ABREVIATURAS

- BVS - Biblioteca Virtual em Saúde
- CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento; de Pessoal de Nível Superior
- CID - Código Internacional de Doenças
- CIDI - *Composite International Diagnostic Interview*
- DNA - Ácido desoxirribonucleico
- DSM-V - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - V*
- GRIPS - *Genetic Risk Prediction Studies*
- HPA - Hipotálamo-pituitária-adrenal
- iMAOs - Inibidores da monoamina oxidase
- INRD - Inibidor da recaptção de noradrenalina e dopamina
- ISRN - Inibidor seletivo da recaptção de noradrenalina
- ISRS - Inibidor seletivo da recaptção de serotonina
- MAO - Monoamina oxidases
- MAO A - Monoamina Oxidase A
- MAO B - Monoamina Oxidase B
- MEC - Ministério da Educação
- MeSH - *Medical Subject Headings*
- NET - Transportador neuronal de norepinefrina
- OMS - Organização Mundial da Saúde
- PHQ-9 - *Patient Health Questionnaire-9*
- QCRI - *Qatar Computing Research Institute*
- RNA - Ácido ribonucleico
- SERT - Transportador neuronal de serotonina
- SNPs - *Single nucleotide polymorphism*
- STRs - *Short tandem repeat*
- TDM - Transtorno Depressivo Maior
- VNTRs - *Variable number tandem repeat*

CAPÍTULO I

Apresentação do referencial teórico e dos objetivos

1. Introdução com revisão de literatura

A depressão é um transtorno mental comum. A Organização Mundial da Saúde estima que mais de 300 milhões de pessoas sofrem com esta condição no mundo (OMS, 2017), sendo que ela é caracterizada por sentimento de tristeza, vazio ou irritabilidade, perda de interesse, dificuldade de concentração e cansaço, além de sintomas somáticos, persistindo por mais de duas semanas. Tais sintomas levam a prejuízos funcionais, e podem se tornar incapacitantes (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Existem diferentes formas de classificação para o transtorno, sendo o Transtorno Depressivo Maior (TDM) considerado a forma clássica da doença (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Seu desenvolvimento pode estar associado a fatores sociais e culturais, bem como fisiológicos e genéticos (MALHI; MANN, 2018).

Os mecanismos relacionados à patogênese da depressão ainda não estão completamente elucidados, mas é possível relacioná-los aos sistemas monoaminérgicos, que parecem exercer um papel importante no desenvolvimento da doença (HUANG *et al.*, 2009; GRACE, 2016). As monoamina oxidases (MAO) são enzimas mitocondriais que agem na catálise oxidativa das monoaminas e que apresentam duas isoformas: A e B (NISHIOKA *et al.*, 2011; NAOI; MARUYAMA; SHAMOTO-NAGAI, 2017). A MAO A modula os níveis de neurotransmissores monoaminérgicos no sistema nervoso central, atuando preferencialmente sobre serotonina e noradrenalina (NISHIOKA *et al.*, 2011; SPIES *et al.*, 2018).

O gene *MAOA* codifica a produção dessa enzima, e se localiza no braço curto do cromossomo X, região 11.23. O polimorfismo genético *MAOA uVNTR* resulta em variações alélicas com 2, 3, 3.5, 4, 5 ou 6 repetições de 30 pares de base na região promotora do gene e está relacionado com a regulação da atividade de transcrição, podendo resultar em diferentes expressões gênicas (NAOI; MARUYAMA; SHAMOTO-NAGAI, 2017; NILSSON *et al.*, 2018).

1.1 Depressão

Segundo o Código Internacional de Doenças (CID-11), os transtornos depressivos são caracterizados por mudanças cognitivas, comportamentais e neurovegetativas juntamente com o humor deprimido e perda de prazer, sem a presença de mania, que poderia indicar transtorno bipolar. Sua classificação difere de acordo com o número de sintomas, além da duração, momento e etiologia presumida destes (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

O TDM é caracterizado por episódios com duração mínima de duas semanas, havendo manifestação de ao menos cinco de nove critérios diagnósticos definidos pelo *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - V* (DSM-V), em uma frequência de quase todos os dias, em sua maior parte, sendo que o humor deprimido e a perda de interesse ou prazer, também conhecido como anedonia, devem estar presentes necessariamente (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014; MACKINNON, 2019; GONÇALVES *et al.*, 2018).

Os nove critérios estabelecidos pelo o DSM-V são: humor deprimido, podendo ser irritável em crianças; anedonia; mudanças não intencionais no peso ou apetite; perturbações no padrão de sono, podendo ser caracterizadas como insônia ou hipersonia; agitação ou retardo psicomotor; fadiga; cansaço; sentimento de desvalia ou culpa; redução na capacidade de concentração; pensamento recorrente de morte ou ideação tentativa ou plano suicida. Além disso, os sintomas causam sofrimento significativo, com prejuízo funcional, não sendo atribuíveis a outras condições, nem ao uso de substâncias (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

A Distímia, por sua vez, é uma forma persistente, com duração mínima de dois anos, podendo ser considerada uma forma crônica com três ou quatro sintomas, de intensidade leve. A depressão menor é caracterizada pela presença de dois a quatro sintomas, dentre os quais deve estar incluído o humor deprimido ou anedonia, por duas semanas ou mais (MACKINNON, 2019; GONÇALVES *et al.*, 2018). Outras variações podem ser ressaltadas, como: transtorno disruptivo de desregulação do humor; transtorno disfórico pré-menstrual; o transtorno depressivo

induzido por substância ou medicamento; e, por fim, o transtorno depressivo devido à outra condição médica (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Dentre os fatores de risco estabelecidos para a depressão em adultos é possível citar estresse, trauma, a idade acima dos 65 anos, histórico familiar, sexo feminino, puerpério, uso de alguns medicamentos como corticosteroides, contraceptivo oral, propranolol, e comorbidades como diabetes, obesidade e doenças cardiovasculares (MACKINNON, 2019).

1.2. Epidemiologia

A depressão ocorre em cerca de um a cada cinco indivíduos ao longo da vida (MALHI; MANN, 2018). Em uma estimativa disponibilizada pela OMS (2017), verificou-se que 4,4% da população, em nível global, sofrem com a depressão, sendo que no Brasil, a prevalência foi estimada em 5,8%. Orellana e colaboradores (2020), relatam que transtornos mentais estão entre as principais causas de anos vividos com incapacidade nesse país.

A ocorrência da depressão é mais comum em mulheres, de forma que indivíduos deste gênero apresentam uma chance de 2 a 3 vezes maior para desenvolver o TDM quando comparado com homens (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014; GONÇALVES *et al.*, 2018; MALHI; MANN, 2018). A prevalência pode variar de 20 a 25% para indivíduos do sexo feminino, e 7 a 12% para indivíduos do sexo masculino (WANG *et al.*, 2017). Em um estudo brasileiro realizado por Gonçalves e colaboradores (2018), foi estimada uma prevalência de 19,7% em mulheres entre 20 e 59 anos atendidas no município de Juíz de Fora, em Minas Gerais, pela Estratégia Saúde da Família, sendo que a amostra considerada foi de 1.958 pacientes. Além disso, o estudo demonstrou que dentre as 387 mulheres com a pontuação necessária para a detecção da depressão pelo questionário *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9), 53% não relataram possuir o diagnóstico quando questionadas diretamente. Mulheres tendem a procurar com maior frequência serviços de saúde, algo que pode estar relacionado com um maior interesse em relação à própria saúde (GONÇALVES *et al.*, 2018), de forma que a maior prevalência da depressão em mulheres pode estar relacionada com fatores

socioculturais. Outros fatores que podem justificar esse fato são questões fisiológicas e hormonais, visto que são moduladas por sistemas serotoninérgicos e dopaminérgicos (KUEHNER, 2016). Condições apresentadas por mulheres, como disforia pré-menstrual, depressão pós-parto e depressão pós-menopausa, são associadas com alterações nos hormônios ovarianos, e essas flutuações hormonais podem ser fatores desencadeadores, em especial com a redução dos níveis de estrogênio, que pode contribuir para essa maior prevalência (ALBERT, 2015).

Em relação ao aparecimento da doença, a depressão tende a se manifestar entre a adolescência e a quarta década de vida, sendo que 40% dos pacientes a manifestam antes dos 25 anos. Com isso, indivíduos com idade entre 18 e 29 anos têm uma chance três vezes maior de desenvolver a doença, sendo possível observar um pico entre a segunda e a terceira década de vida (MALHI; MANN, 2018). Além disso, observa-se também outro pico na velhice, entre os 55 e 74 anos (MALHI; MANN, 2018; OMS, 2017). Logo, a depressão atinge todas as faixas etárias.

A depressão está relacionada à piora de outras comorbidades, como diabetes, cardiopatias e problemas oncológicos (GONÇALVES *et al.*, 2018), tendo uma prevalência mais elevada em certas doenças crônicas, como Asma (27%), Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (24,6%) e Artrite Reumatóide (AR) (15%) (WANG *et al.*, 2017). No Brasil, em um estudo realizado em Santa Catarina, por Boing e colaboradores (2012), foi estimada uma prevalência para depressão de 16,2% em uma amostra de 1720 pacientes, sendo que 29,1% informaram possuir duas ou mais doenças crônicas, representando uma prevalência bruta 1,58 vezes maior quando comparada às pessoas que não possuíam depressão (BOING *et al.*, 2012).

Além disso, é válido ressaltar a ocorrência do subdiagnóstico e subtratamento dessa doença, o qual não é detectada em até 50% das vezes (MACKINNON, 2019; GONÇALVES *et al.*, 2018). Tal situação pode estar relacionada com os relatos apenas de sintomas somáticos por parte dos pacientes, dificultando sua identificação precisa do TDM (GONÇALVES *et al.*, 2018). Assim, o subdiagnóstico e consequente tratamento errôneo levam a um risco maior para ocorrência de suicídio, sendo este considerado um problema social importante e de preocupação para a

saúde pública, por ser um evento prevenível e com alta taxa de mortalidade (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014; FRANK *et al.*, 2020). Logo, cuidados com a saúde mental não devem ser negligenciados (GONÇALVES *et al.*, 2018).

Em relação ao impacto do TDM com o desenvolvimento socioeconômico, ao comparar países de baixa e média renda com países de alta renda, percebe-se que ambos apresentam prevalências similares (5,5 e 5,9%, respectivamente) (MALHI; MANN, 2018; WANG *et al.*, 2017). Com isso, há evidências que sugerem que esse resultado, em países desenvolvidos, está associado ao status socioeconômico, aumentando a chance de desenvolvimento e persistência da doença, sendo que em países de baixa e média renda esse achado se associa a baixa procura por diagnóstico e tratamento, além da iniquidade na provisão de serviços (ROJAS-GARCÍA *et al.*, 2015).

É possível notar que a depressão é uma condição com sintomatologia heterogênea, e abrange um espectro de diversos fatores que a influenciam. Na prática, sua detecção, diagnóstico e manejo apresentam desafios em função de suas apresentações variáveis, de forma que não é possível prever seu curso e prognóstico (MALHI; MANN, 2018).

1.3. Patogênese

Não há um mecanismo específico que explique a fisiopatologia da depressão de maneira completa. Dentre as teorias aceitas, encontra-se a hipótese monoaminérgica, que versa sobre a diminuição da disponibilidade de monoaminas na fenda sináptica. Teorizou-se que este fato estaria relacionado ao desenvolvimento da depressão. Essa hipótese surgiu a partir do efeito terapêutico apresentado por medicamentos inibidores de monoamina oxidase (iMAOs), uma classe farmacológica que promove o aumento na concentração de monoaminas na fenda sináptica, levando a atenuação dos sintomas depressivos e promovendo melhora clínica nos indivíduos com essa doença (MALHI; MANN, 2018; NAOI; MARUYAMA; SHAMOTO-NAGAI, 2017). Dois mecanismos estão envolvidos na depleção de monoaminas neurogênicas: a recaptação desses neurotransmissores a

partir de transportadores específicos que se encontram na membrana do neurônio pré-sináptico, alvo da ação dos medicamentos Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina (ISRS) (STAHL, 2014), e a ação de enzimas que atuam degradando essas substâncias, como é o caso da MAO. Dessa forma, foi demonstrado que a desregulação da MAO no sistema nervoso central pode influenciar aspectos emocionais, cognitivos e perceptivos (PITSILLOU, 2020).

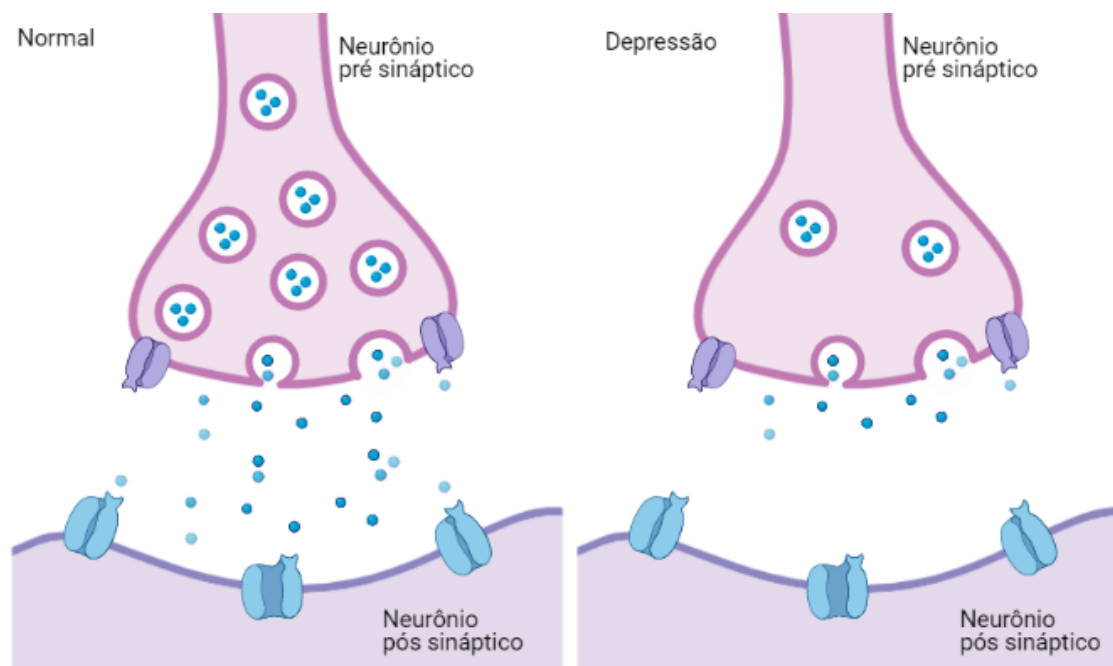


Figura 1. Comparação entre os níveis de monoaminas na fenda sináptica de pacientes com diagnóstico de depressão e pacientes sem.

Fonte: Autoria própria, elaborado com *software* biohender.

Estudos demonstraram que a redução dos níveis de serotonina está relacionada à patogênese a depressão (SPIES *et al.*, 2018), e sintomas como anedonia e falta de motivação, podem estar relacionados a disfunções no sistema dopaminérgico (GRACE, 2016), porém a teoria monoaminérgica não explica todos os aspectos clínicos relacionados à variedade dos sintomas depressivos (MALHI; MANN, 2018).

Além da hipótese monoaminérgica, outras teorias surgiram tentando explicar a etiologia da depressão, como por exemplo a hipótese neurotrófica, que se baseia em mudanças do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). A hiperatividade deste

sistema se relaciona com maior liberação de cortisol, com aumento de concentração no plasma levando a inibição de receptores de glicocorticóide e aumento de estresse (LIU *et al.*, 2019; MALHI; MANN, 2018). Além disso, mudanças no eixo HPA podem levar a alterações na neuroplasticidade, limitando esse processo e resultando em sintomas semelhantes aos da depressão (MALHI; MANN, 2018).

Outra hipótese se relaciona com os níveis de citocinas inflamatórias, no qual uma concentração elevada dessas citocinas pode se relacionar ao desenvolvimento da depressão, pois estas atuam diretamente em neurônios e outras células do sistema nervoso. Situação essa que tem sido observada com maior frequência em pacientes depressivos que apresentam doenças autoimunes (MALHI; MANN, 2018; WANG *et al.*, 2017). Além disso, é possível relacionar a administração de citocinas, como o interferon, em doses terapêuticas, com o aparecimento de sintomas depressivos (MALHI; MANN, 2018; FRIED, 2016).

Além das hipóteses citadas, estudos de neuroimagem têm demonstrado alterações, em adultos com TDM, em estruturas específicas: região orbitofrontal, córtex insular, cíngulo e temporal, redes neuronais fronto-límbicas, bem como redução do volume do hipocampo, proporcional ao período não tratado da doença. Tais regiões estão envolvidas na regulação emocional, busca por recompensa e processamento de emoções (MACKINNON, 2019; MALHI; MANN, 2018).

Apesar das hipóteses e alterações estruturais no cérebro terem sido citadas, fatores genéticos e ambientais também possuem um papel importante na depressão. O TDM é uma condição poligênica, com diversos *loci* identificados. Sendo assim, estima-se uma chance três vezes maior de desenvolvimento da doença em parentes de primeiro grau, com uma hereditariedade estimada em 37% (PENNER-GOEKE; BINDER, 2019). Além disso, existem relatos de associação robusta entre causas ambientais, desencadeando episódios depressivos e eventos estressores na infância com influência no desenvolvimento posterior da doença, podendo ocorrer por mudanças epigenéticas com metilação do DNA (ácido desoxirribonucleico), modificação de histonas e RNA (ácido desoxirribonucleico) não codante (MALHI; MANN, 2018; PENNER-GOEKE; BINDER, 2019).

1.4. Tratamento

As recomendações para o tratamento da depressão são voltadas para melhora sintomática e objetivam erradicar tais sintomas, melhorando o funcionamento social e proporcionando maior qualidade de vida, além de redução da mortalidade e prevenção de recorrência dos sintomas (MACKINNON, 2019; OSLIN *et al.*, 2016).

A primeira linha de tratamento é baseada no uso de medicamentos antidepressivos das classes Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina (ISRS), Inibidor Seletivo da Recaptação de Noradrenalina (ISRN), Piperazinoazepina (Mirtazapina) ou Inibidor da Recaptação de Noradrenalina e Dopamina (IRND), em monoterapia, ou em combinação em caso de não responsividade. A escolha do fármaco deve se basear no perfil de efeitos adversos causados, bem como na história prévia de resposta ao uso, comorbidades que o paciente apresenta e outros medicamentos em uso, além do custo. É válido ressaltar que a psicoterapia apresenta grande aplicabilidade no alcance dos objetivos terapêuticos (OSLIN *et al.*, 2016).

Os medicamentos considerados de primeira linha têm um perfil de eficácia e segurança melhor quando comparados com aqueles mais antigos, como os antidepressivos tricíclicos e os inibidores da MAO, que possuem efeitos colaterais e interações medicamentosas e alimentares que limitam consideravelmente o seu uso. Seu mecanismo de ação se baseia no aumento da disponibilidade de neurotransmissores na fenda sináptica, através da inibição de determinadas estruturas, como o transportador neuronal de serotonina (SERT) e o transportador neuronal de norepinefrina (NET), o que leva ao conseqüente aumento da neurotransmissão (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Os efeitos terapêuticos desejáveis dos antidepressivos levam cerca de três a quatro semanas para tornar-se evidentes, sendo que a eficácia da terapia melhora a longo prazo, com aumento da neurogênese no hipocampo e da sensibilidade de receptores adrenérgicos e serotoninérgicos (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

É válido ressaltar que o uso de tratamentos não farmacológicos também são aplicáveis para compor estratégias terapêuticas. Dentro desse contexto, uma revisão sistemática conduzida por Chen e Shan (2019) encontrou que acupuntura, terapia cognitivo comportamental e exercício físico foram associados a um perfil elevado de eficácia, podendo ser aplicáveis para o TDM.

1.5. Monoamina Oxidase A e Transtornos Psiquiátricos

A Monoamina Oxidase A (MAO A) e a Monoamina Oxidase B (MAO B) são expressas no cérebro e na maior parte de tecidos periféricos, sendo encontradas em membrana externa mitocondrial (NAOI; RIEDERER; MARUYAMA, 2016). Os dois subtipos são expressos por genes diferentes, mantendo a mesma organização íntron-éxon, sendo encontrados no cromossomo X. Essas enzimas mitocondriais são responsáveis pela degradação de neurotransmissores e aminas provenientes da dieta, sendo que MAO B atua preferencialmente na degradação da feniletilamina e benzilamina, enquanto a dopamina e tiramina são substratos comuns às duas enzimas (SHIH, 2018; SHIH *et al.*, 2018; TIPTON, 2018). A MAO A, por sua vez, degrada preferencialmente noradrenalina e especialmente serotonina, tendo um importante papel na homeostase deste neurotransmissor (SPIES *et al.*, 2018). A regulação dos neurotransmissores é de grande importância para o desenvolvimento e manutenção neuronal (SHIH *et al.*, 2018).

Os neurotransmissores degradados pela MAO A estão envolvidos na patogênese de condições psiquiátricas (LIU *et al.*, 2015). Segundo Spies e colaboradores (2018), o aumento da concentração de MAO A é um achado central em casos de TDM. Alterações no gene *MAOA*, que codifica essa enzima, está relacionado sintomas de transtornos mentais, como alterações de comportamento, agressão, ansiedade, autismo e comportamento antissocial (SHIH *et al.*, 2018; GODAR *et al.*, 2016).

1.6. O polimorfismo funcional da região gene *MAOA*

Alelos variantes são considerados como outras versões de um determinado gene, ou seja, mutantes, sendo assim diferenciados do alelo selvagem pela alteração permanente na sequência nucleotídica do DNA. Polimorfismos genéticos dizem respeito a repetições dessas variações nucleotídicas, sendo que para ser considerada polimórfica, a variante mutada deve ser manifestada em ao menos 1% da população (NUSSBAUM; RODERICK; HUNTINGTON, 2016).

Os *single nucleotide polymorphism* (SNPs) são considerados comuns e apresentam um *locus* com geralmente dois nucleotídeos. São distribuídos de forma desigual e podem ocorrer em regiões tanto não codantes como codantes, podendo trazer consequências funcionais (NUSSBAUM; RODERICK; HUNTINGTON, 2016). *Short tandem repeat* (STRs) e *variable number tandem repeat* (VNTRs), por sua vez, se referem à deleções e inserções que ocorrem no gene. Nele, são inseridos um número variável de segmentos de DNA que se repetem um determinado número de vezes no genoma. Sendo assim, STRs apresentam um número de repetições menor, variando de dois a quatro (NUSSBAUM; RODERICK; HUNTINGTON, 2016), enquanto VNTRs apresentam repetições maiores em uma escala de centenas de pares de base (BROOKES, 2013).

Polimorfismos no gene *MAOA* têm sido alvo de estudos que buscam estabelecer uma relação entre os níveis de MAO A e condições psiquiátricas, bem como do papel do envolvimento genético na regulação da transcrição gênica. O principal polimorfismo estudado é o polimorfismo funcional *MAOA uVNTR* presente na região promotora do gene. Este consiste em uma sequência de 30 pares de base com variações alélicas de 2, 3, 3.5, 4, 5 ou 6 repetições. Os alelos contendo 3.5 e 4 repetições são transcritos de forma mais eficiente, e são considerados alelos de alta atividade. Paralelamente, o alelo 3R é considerado de baixa atividade. Ainda não existe um consenso quanto à sua influência transcricional dos alelos 2R, 5R e 6R. (NAOI; MARUYAMA; SHAMOTO-NAGAI, 2017; NILSSON *et al.*, 2018).

Por possuir baixa eficiência transcricional, o alelo 3R se relaciona a uma produção reduzida da enzima MAO A, que conseqüentemente leva à redução da degradação de neurotransmissores na fenda sináptica. Paralelamente, alelos que

geram uma alta eficiência na transcrição podem levar ao aumento da produção enzimática, que gera maior catálise desses neurotransmissores e redução de sua disponibilidade no sistema nervoso central, fato corroborado por Lung e colaboradores (2011), que levantaram a hipótese de que o polimorfismo *MAOA uVNTR* confere vulnerabilidade ao TDM, suicídio ou os dois. Os achados desse estudo sugerem que a alta atividade da variante 4R do polimorfismo estudado possa estar relacionada com os parâmetros avaliados. Em outro estudo, realizado por Huang e colaboradores (2009), não foi observada associação entre o polimorfismo e o TDM, evidenciando divergências na literatura.

2. Justificativa

O TDM tem um caráter complexo e sua etiologia ainda não é completamente elucidada. Embora existam diversas teorias sobre o seu desenvolvimento, nenhuma foi capaz de explicar todos os seus aspectos. Com estudos de associação genômica ampla, variantes de risco para o TDM têm sido identificadas (MALHI; MANN, 2018). O gene *MAOA* é considerado um candidato importante para a realização de estudos que buscam avaliar o risco (PLIEGER *et al.*, 2019), e foi demonstrado que polimorfismo *MAOA uVNTR* pode ter uma influência no desenvolvimento dessa doença (LUNG *et al.*, 2011). É válido ressaltar que resultados divergentes também podem ser observados. (HUANG *et al.*, 2009) Tais divergências podem ser influenciadas por fatores étnicos, sendo que as variantes genéticas podem mudar de acordo com a população estudada (FRATELLI *et al.*, 2020). Portanto, estudos adicionais de maior escala em populações diversas são necessários para verificar a relação entre *MAOA uVNTR* e os sintomas desse transtorno.

3. Objetivos

- **Objetivo geral**

O presente trabalho tem como objetivo geral avaliar o panorama de flutuação da frequência genotípica 3R/3R do gene *MAOA uVNTR* no Transtorno Depressivo Maior (TDM) em diferentes populações por meio de uma revisão sistemática.

- **Objetivos específicos**

- a) Realizar uma revisão sistemática sobre a variante genética *MAOA uVNTR*;
- b) Avaliar a influência da variante *MAOA uVNTR* no TDM e nas suas diferentes manifestações clínicas;
- c) Analisar a flutuação genotípica (3R/3R) da variante *MAOA uVNTR* em participantes de pesquisa com TDM;
- d) Verificar a existência de estudos brasileiros que remetem a associação da variante genética de *MAOA uVNTR* e o TDM.

4. Referências Bibliográficas

ALBERT, P. R. Why is depression more prevalent in women?. **Journal of psychiatry & neuroscience: JPN**, v. 40, n. 4, p. 219, 2015. Disponível em: <https://doi.10.1503/jpn.150205>

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5). Quinta edição. Porto Alegre: Artmed, 2014. Disponível em: <<http://www.niip.com.br/wp-content/uploads/2018/06/Manual-Diagnostico-e-Estatistico-de-Transtornos-Mentais-DSM-5-1-pdf.pdf>> Acesso em: 24 Out. 2020.

BOING, A. F. *et al.* Associação entre depressão e doenças crônicas: um estudo populacional. **Revista de Saúde Pública**, [S. l.], v. 46, n. 4, p. 617–623, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0034-89102012005000044>

BROOKES, K. J. The VNTR in complex disorders: The forgotten polymorphisms? A functional way forward? **Genomics**, [S. l.], v. 101, n. 5, p. 273–281, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2013.03.003>

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B.C. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 12ª edição, Porto Alegre. AMGH, 2012.

CHEN, C; SHAN, W. Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. **Psychiatry research**, v. 281, p. 112595, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112595>

FOLB, N. *et al.* Socioeconomic predictors and consequences of depression among primary care attenders with non-communicable diseases in the Western Cape, South Africa: Cohort study within a randomised trial *Chronic Disease epidemiology*. **BMC Public Health**, [S. l.], v. 15, n. 1, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2509-4>

FRANCK, M. C. *et al.* Suicide and associated factors across life span. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, [S. l.], v. 69, n. 1, p. 3–12, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000254>

FRATELLI, C. *et al.* 5HTTLPR Genetic Variant and Major Depressive Disorder: A Review. **Genes**, v. 11, n. 11, p. 1260, 2020. Disponível em: [doi:10.3390/genes11111260](https://doi.org/10.3390/genes11111260)

FRIED, E. I. The 52 symptoms of major depression: Lack of content overlap among seven common depression scales. **Journal of Affective Disorders**, [S. l.], v. 208, p. 191–197, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.019>

GODAR, S. C. *et al.* The role of monoamine oxidase A in aggression: Current translational developments and future challenges. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 69, p. 90–100, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.01.001>

GONÇALVES, A. M. C. *et al.* Prevalence of depression and associated factors in women covered by family health strategy. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, [S. l.], v. 67, n. 2, p. 101–109, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000192>

GRACE, A. A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. **Nature Reviews Neuroscience**, [S. l.], v. 17, n. 8, p. 524–532, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.57>

HALES, R.E. *et al.* Tratado de Psiquiatria Clínica. Quinta edição. Porto Alegre: Artmed, 2012.

HUANG, S. Y. *et al.* Association of monoamine oxidase A (MAOA) polymorphisms and clinical subgroups of major depressive disorders in the Han Chinese population. **World Journal of Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 10, n. 4 PART 2, p. 544–551, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/15622970701816506>

KUEHNER, C. Why is depression more common among women than among men? **The Lancet Psychiatry**, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 146–158, 2016. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2)

LIU, Y. *et al.* Prioritization and comprehensive analysis of genes related to major depressive disorder. **Molecular Genetics and Genomic Medicine**, [S. l.], v. 7, n. 6, p. 1–12, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mgg3.659>

LIU, Z. *et al.* MAOA Variants and Genetic Susceptibility to Major Psychiatric Disorders. **Molecular Neurobiology**, [S. l.], v. 53, n. 7, p. 4319–4327, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9374-0>

LUNG, F. W. *et al.* Association of the maoa promoter uvntr polymorphism with suicide attempts in patients with major depressive disorder. **BMC Medical Genetics**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 74, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-74>

MACKINNON, D.F. Depression in adults. **BMJ Best practice**, 2019. Disponível em: <bestpractice.bmj.com> Acesso em: 26 Nov. 2020.

MALHI, G. S.; MANN, J. J. Depression. **The Lancet**, [S. l.], v. 392, n. 10161, p. 2299–2312, 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)

NAOI, M.; MARUYAMA, W.; SHAMOTO-NAGAI, M. Type A monoamine oxidase and serotonin are coordinately involved in depressive disorders: from neurotransmitter imbalance to impaired neurogenesis. **Journal of Neural Transmission**, [S. l.], v. 125, n. 1, p. 53–66, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1709-8>

- NAOI, M.; RIEDERER, P.; MARUYAMA, W. Modulation of monoamine oxidase (MAO) expression in neuropsychiatric disorders: genetic and environmental factors involved in type A MAO expression. **Journal of Neural Transmission**, [S. l.], v. 123, n. 2, p. 91–106, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1362-4>
- NILSSON, K. W. *et al.* Gene–environment interaction of monoamine oxidase A in relation to antisocial behaviour: current and future directions. **Journal of Neural Transmission**, [S. l.], v. 125, n. 11, p. 1601–1626, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1892-2>
- NISHIOKA, S. A. *et al.* O papel do polimorfismo funcional VNTR da região promotora do gene MAOA nos transtornos psiquiátricos. **Revista de Psiquiatria Clínica**, [S. l.], v. 38, n. 1, p. 34–42, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832011000100008>
- NUSSBAUM, R. L.; RODERICK, R. M.; HUNTINGTON, F. W. Thompson & Thompson: Genética médica. 8ª edição, Rio de Janeiro. Elsevier, 2016.
- ORELLANA, J. D. Y. *et al.* Transtornos mentais em adolescentes, jovens e adultos do Consórcio de Coortes de Nascimento brasileiras RPS (Ribeirão Preto, Pelotas e São Luís). **Cadernos de saúde pública**, [S. l.], v. 36, n. 2, p. e00154319, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00154319>
- OSLIN, D. W. *et al.* Clinical practice guideline for the management of major depressive disorder. Washington, 2016. Disponível em: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/mdd/> Acesso em: 26 Nov. 2020.
- PENNER-GOEKE, S.; BINDER, E. B. Epigenetics and depression. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, [S. l.], v. 21, n. 4, p. 397–405, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.4/ebinder>
- PITSILLOU, E. *et al.* The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. **Molecular biology reports**, v. 47, n. 1, p. 753–770, 2020.
- PLIEGER, T. *et al.* Moderator effects of life stress on the association between MAOA-uVNTR, depression, and burnout. **Neuropsychobiology**, v. 78, n. 2, p. 86–94, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000499085>
- ROJAS-GARCÍA, A. *et al.* Healthcare interventions for depression in low socioeconomic status populations: A systematic review and meta-analysis. **Clinical Psychology Review**, [S. l.], v. 38, p. 65–78, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.03.001>
- SAIFY, K.; SAADAT, M. Association between variable number of tandem repeats (VNTR) polymorphism in the promoter region of monoamine oxidase A (MAOA) gene and susceptibility to heroin dependence. **Psychiatry Research**, [S. l.], v. 229, n. 3, p.

1055–1056, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.08.017>

SHIH, J. C. Monoamine oxidase isoenzymes: genes, functions and targets for behavior and cancer therapy. **Journal of Neural Transmission**, [S. l.], v. 125, n. 11, p. 1553–1566, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1927-8>

SHIH, J. C. *et al.* Introduction to the special issue on monoamine oxidase A and B: eternally enigmatic isoenzymes. **Journal of Neural Transmission**, [S. l.], v. 125, n. 11, p. 1517–1518, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1920-2>

SPIES, M. *et al.* Brain monoamine oxidase A in seasonal affective disorder and treatment with bright light therapy. **Translational Psychiatry**, [S. l.], v. 8, n. 1, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0227-2>

STAHL, S. M. Psicofarmacologia - Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas. 4ª edição. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2014.

TIPTON, K. F. **90 Years of Monoamine Oxidase: Some Progress and Some Confusion**. [S. l.]: Springer Vienna, 2018. v. 125 *E-book*. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1881-5>

WANG, J. *et al.* Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: A systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**, [S. l.], v. 7, n. 8, p. 1–14, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017173>

WHO (OMS). Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva, 2017. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>> Acesso em: 25 Nov. 2020.

WHO (OMS). ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics: Depression. **WHO**, 2020. Disponível em: <<http://id.who.int/icd/entity/1563440232>> Acesso em: 26 Nov. 2020.

CAPÍTULO II

Artigo a ser submetido à Revista de Divulgação Científica Sena Aires (REVISA)

Flutuação genotípica da variante *MAOA uVNTR* e sua relação com o Transtorno Depressivo Maior: uma revisão sistemática

Genotypic fluctuation of the *MAOA uVNTR* variant related to Major Depressive Disorder: a systematic review

Fluctuación genotípica de la variante *MAOA uVNTR* y su relación con el trastorno depresivo mayor: una revisión sistemática

Ana Beatriz Castro Gonçalves¹, Caroline Ferreira Fratelli¹, Izabel Cristina Rodrigues da Silva^{1*}

1. Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

*Autor Correspondente:

Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

Email: belbiomedica@gmail.com

Endereço: Centro Metropolitano, conjunto A, lote 01, Brasília - DF. CEP: 72220-275

RESUMO/ABSTRACT/RESUMEN

Objetivo: Avaliar o panorama de flutuação da frequência genotípica 3R/3R da variante *MAOA uVNTR* no Transtorno Depressivo Maior (TDM), em diferentes populações. **Método:** Foi realizada uma revisão sistemática segundo checklist PRISMA. As buscas ocorreram nas bases de dados *Web of Science*, *PubMed*, Biblioteca Virtual em Saúde e o Portal de Periódicos CAPES/MEC. Foram selecionados artigos originais que trouxessem dados de frequências genotípicas relacionadas com a variante *MAOA uVNTR* em pacientes com TDM. **Resultados:** Inicialmente, foram encontrados 142 artigos. Após aplicação dos critérios de exclusão, cinco artigos foram escolhidos para integrar o estudo. A amostra das populações estudadas foi composta por asiáticos e caucasianos. Verificou-se uma alta frequência dos alelos 3R e 4R. **Conclusão:** Em concordância com a literatura, os alelos 3R e 4R apresentaram alta frequência nas populações estudadas. Embora alguns estudos tenham evidenciado uma relação entre o TDM e a variante *MAOA uVNTR*, a literatura demonstrou divergências. Assim, estudos adicionais são necessários para melhor elucidar questões relacionadas a estas variáveis.

Descritores: Polimorfismo Genético; Monoaminoxidase; Transtorno Depressivo Maior.

Objective: To evaluate the 3R/3R genotypic frequency fluctuation of the *MAOA uVNTR* variant in Major Depressive Disorder (MDD) patients, in different populations. **Method:** A systematic review was carried out according to the PRISMA checklist. The searches took place on the *Web of Science*, *PubMed*, *Virtual Health Library* databases and the *CAPES/MEC* Portal. Original articles that brought data on genotypic frequencies related to the *MAOA uVNTR* variant in patients with MDD were selected. **Results:** Initially, 142 articles were found. After applying the exclusion criteria, five articles were chosen to integrate the study. The sample of populations studied was composed of Asians and Caucasians. There was a high frequency of the 3R and 4R alleles. **Conclusion:** In agreement with the literature, the 3R and 4R alleles presented a high frequency in the studied populations. Although some studies have shown a relationship between TDM and the *MAOA uVNTR* variant, the literature has shown divergences. Thus, additional studies are needed to better elucidate issues related to these variables.

Descriptors: Genetic Polymorphism; Monoamine Oxidase; Depressive Disorder, Major.

Objetivo: Evaluar la fluctuación de la frecuencia genotípica 3R / 3R de la variante *MAOA uVNTR* en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM), en diferentes poblaciones. **Método:** Se realizó una revisión sistemática según el checklist PRISMA. Las búsquedas se realizaron en las bases de datos de *Web of Science*, *PubMed*, *Virtual Health Library* y el Portal *CAPES/MEC*. Se seleccionaron artículos originales que aportaron datos sobre frecuencias genotípicas relacionadas con la variante *MAOA uVNTR* en pacientes con TDM. **Resultados:** Inicialmente se encontraron 142 artículos. Tras aplicar los criterios de exclusión, se eligieron cinco artículos para integrar el estudio. La muestra de poblaciones estudiadas estuvo compuesta por asiáticos y caucásicos. Hubo una alta frecuencia de los alelos 3R y 4R. **Conclusión:** De acuerdo con la literatura, los alelos 3R y 4R presentaron una alta frecuencia en las poblaciones estudiadas. Aunque algunos estudios han mostrado una relación entre TDM y la variante *MAOA uVNTR*, la literatura ha mostrado divergencias. Por lo tanto, se necesitan estudios adicionales para dilucidar mejor los problemas relacionados con estas variables.

Descriptores: Polimorfismo Genético; Monoaminooxidasa; Trastorno Depresivo Mayor.

Introdução

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição psiquiátrica comum, sendo que dentre a variedade de transtornos depressivos existentes – Depressão Menor, Distímia e Depressão Maior – pode ser considerada a forma clássica da doença. Estima-se que, mundialmente, mais de 300 milhões de pessoas sofram com esta condição^{1,2}.

A quantidade e intensidade dos sintomas são variáveis, mas o TDM pode ser caracterizado principalmente pela presença de alteração do humor, que pode se apresentar como triste, vazio ou irritável, além da redução de interesse e prazer por um período mínimo de duas semanas. A intensidade dos sintomas pode torná-los incapacitantes, havendo um sofrimento clinicamente significativo².

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é esperado que o TDM contribua, até o ano de 2030, com a maior carga global de doença, representando um comprometimento importante na qualidade de vida da população afetada, além de um importante impacto econômico³⁻⁵.

Embora os mecanismos para o desenvolvimento do TDM não estejam bem elucidados, acredita-se que sua causa possa estar relacionada a uma complexa interação de diversos fatores, entre eles biológicos e psicossociais⁵.

Dentre as várias teorias propostas para explicar o surgimento da doença, a mais citada é a hipótese monoaminérgica⁶. Teorizou-se que a escassez de neurotransmissores como serotonina e noradrenalina na fenda sináptica contribui significativamente para manifestações sintomatológicas. No entanto, deve-se considerar que a teoria não explica todos os aspectos da doença, o que reforça seu aspecto multifatorial⁷.

Nesse contexto, vários modelos de estudos genéticos e ambientais foram propostos buscando relacionar esses aspectos com a etiologia do TDM. Além disso, estima-se que a herdabilidade contribui para o desenvolvimento da doença em cerca de um terço do risco, enquanto que os fatores ambientais contribuem com dois terços⁶.

O gene *Monoamina Oxidase A (MAOA)* é localizado no cromossomo X, região p11.23, e é responsável pela produção das enzimas monoaminoxidases⁸, que atuam na catálise oxidativa de monoaminas, regulando seus níveis cerebrais. Nesse contexto, disfunções nestas enzimas se relacionam com patogênese e manifestações clínicas de diferentes transtornos neuropsiquiátricos, incluindo a depressão⁹.

A enzima MAO A possui maior afinidade para aminas hidroxiladas, como serotonina, dopamina e noradrenalina⁴, e é expressa principalmente em neurônios pré-sinápticos catecolaminérgicos¹⁰, o que justifica sua relação com o TDM. Sendo assim, variantes genéticas do *MAOA* podem levar à alterações em sua atividade transcricional, contribuindo para um desequilíbrio no sistema de neurotransmissão monoaminérgica¹¹.

Sabol e colaboradores¹² identificaram o polimorfismo funcional *MAOA uVNTR* na região promotora do gene *MAOA*. Esse polimorfismo consiste na repetição de sequências de 30 pares de base, em 2, 3, 3.5, 4, 5 ou 6 vezes. Os alelos 3R e 4R ocorrem com maior frequência, sendo que o 3R pode ser classificado como variantes de baixa atividade, enquanto a presença dos alelos 3.5R e 4R levam a uma atividade transcricional mais eficiente, sendo classificados como variantes de alta atividade. Em relação aos demais alelos, ainda não há um consenso quanto à sua influência transcricional^{11,13,14}.

Considerando a influência do polimorfismo na atividade de transcrição do gene *MAOA*, que intermedeia a produção da enzima responsável pela degradação de monoaminas na fenda sináptica, e o papel dessa deficiência na patogênese do TDM, espera-se que a presença do alelo 3R possa agir como um fator de proteção para a doença, enquanto o alelo 4R pode representar um fator de risco¹⁵.

Tendo em vista que as evidências acerca da influência da variante genética *MAOA uVNTR* sobre o desenvolvimento do TDM são limitadas e divergentes, e que sua expressão pode variar em diferentes populações, a presente revisão buscou avaliar o panorama de flutuação da frequência genotípica 3R/3R dessa variante no TDM, em diferentes populações, através da realização de uma revisão sistemática.

Métodos

Estratégia de busca e Critérios de seleção

A presente revisão sistemática foi elaborada seguindo diretrizes estabelecidas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Prisma). Os critérios de inclusão para esta revisão foram baseados nos aspectos população, exposição, comparação, desfecho e tipo de estudo (PECOS), considerando: (1) população: participantes de pesquisa humanos portadores do Transtorno Depressivo Maior; (2) exposição: variante genética *MAOA uVNTR*; (3) comparação: frequência genotípica 3R/3R da variante genética *MAOA uVNTR*; (4) desfecho: flutuação da frequência genotípica 3R/3R em diferentes populações; (5) tipo de estudo: observacional e intervenção.

Para isso, buscando responder a pergunta de pesquisa, foram incluídos estudos que apresentassem dados de frequências genotípicas da variante genética *MAOA uVNTR* em participantes humanos portadores do TDM, além de ter os métodos laboratoriais descritos. Foram excluídos os estudos que não apresentassem dados completos, revisões, meta-análises e resumos, bem como estudos que não se encontravam na língua inglesa ou portuguesa.

A pesquisa foi realizada no dia 26 de Janeiro de 2021. As bases de dados *Web of Science*, *PubMed*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e o Portal de Periódicos CAPES/MEC foram utilizadas. Para realização da pesquisa nas bases de dados, não foram adotados filtros, inclusive ano de publicação dos artigos. Os termos adotados para busca dos artigos foram “*MAOA uVNTR*”, “*Depressive Disorder, Major*” e “*Polymorphism, Genetic*”, sendo os dois últimos descritos pelo *Medical Subject Headings* (MeSH), combinados pelo operador booleano “AND”.

Seleção do estudo e Extração dos dados

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases com a colaboração de dois revisores (CF e AG). Na primeira fase, de forma independente, cada revisor analisou o título e o resumo de cada artigo, verificando a elegibilidade de acordo com a estratégia PECOS. A ferramenta *Rayyan*, desenvolvida pelo *Qatar Computing Research Institute* (QCRI), foi utilizada para auxiliar nesta análise inicial. As duplicatas foram removidas.

Na fase seguinte, os mesmos dois revisores (CF e AG), de forma independente, fizeram a análise de texto completo dos artigos pré selecionados, observando sempre os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Para isso, o *software Mendeley Desktop version 1.19.4* foi utilizado.

Em ambas as fases, os desacordos encontrados foram discutidos entre os dois revisores. Caso essa discordância não fosse resolvida, um terceiro revisor (IS) era convidado. Os dados foram extraídos para uma planilha eletrônica no *Microsoft Office Excel*, de forma independente por dois revisores (CF e AG), usando dados pré definidos: autor, título do estudo, objetivo, ano de publicação, país em que foi realizado, variantes estudadas, frequência genotípica 3R/3R, tamanho da amostra, metodologia laboratorial, principal resultado e p valor. Caso houvesse alguma dúvida, o autor correspondente (IS) era contatado para sanar o questionamento levantado.

Risco de viés em cada estudo

Modelos de risco podem ser baseados observando as variantes genéticas ou analisando os fatores de risco genéticos e ambientais^{16,17}. O risco de viés nos estudos foi analisado usando a Diretriz *Genetic Risk Prediction Studies* (GRIPS)¹⁷. Formado por 25 itens, nesta revisão apenas 20 itens foram considerados na avaliação da qualidade dos estudos, verificando a sua presença ou ausência. Os artigos foram considerados de boa qualidade quando esses apresentassem pelo menos 75% dos itens inicialmente descritos.

A condução desta etapa foi realizada por dois revisores (CF e AG), de forma independente. Os desacordos encontrados foram resolvidos após discussão, juntamente com o terceiro revisor (IS).

Resultados

Busca e seleção dos estudos

Inicialmente foram identificados um total de 142 artigos. Após a remoção de duplicatas, 119 estudos foram selecionados para análise de título e resumo, observando os aspectos delimitados pelo PECOS. Dentre esses, 15 foram selecionados para a análise do texto completo. Considerando critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, cinco artigos foram considerados elegíveis para integrar esta revisão sistemática (Figura 1). Os artigos que não se adequaram aos critérios de elegibilidade e à estratégia de busca PECOS foram excluídos, e estão descritos na Tabela S1.

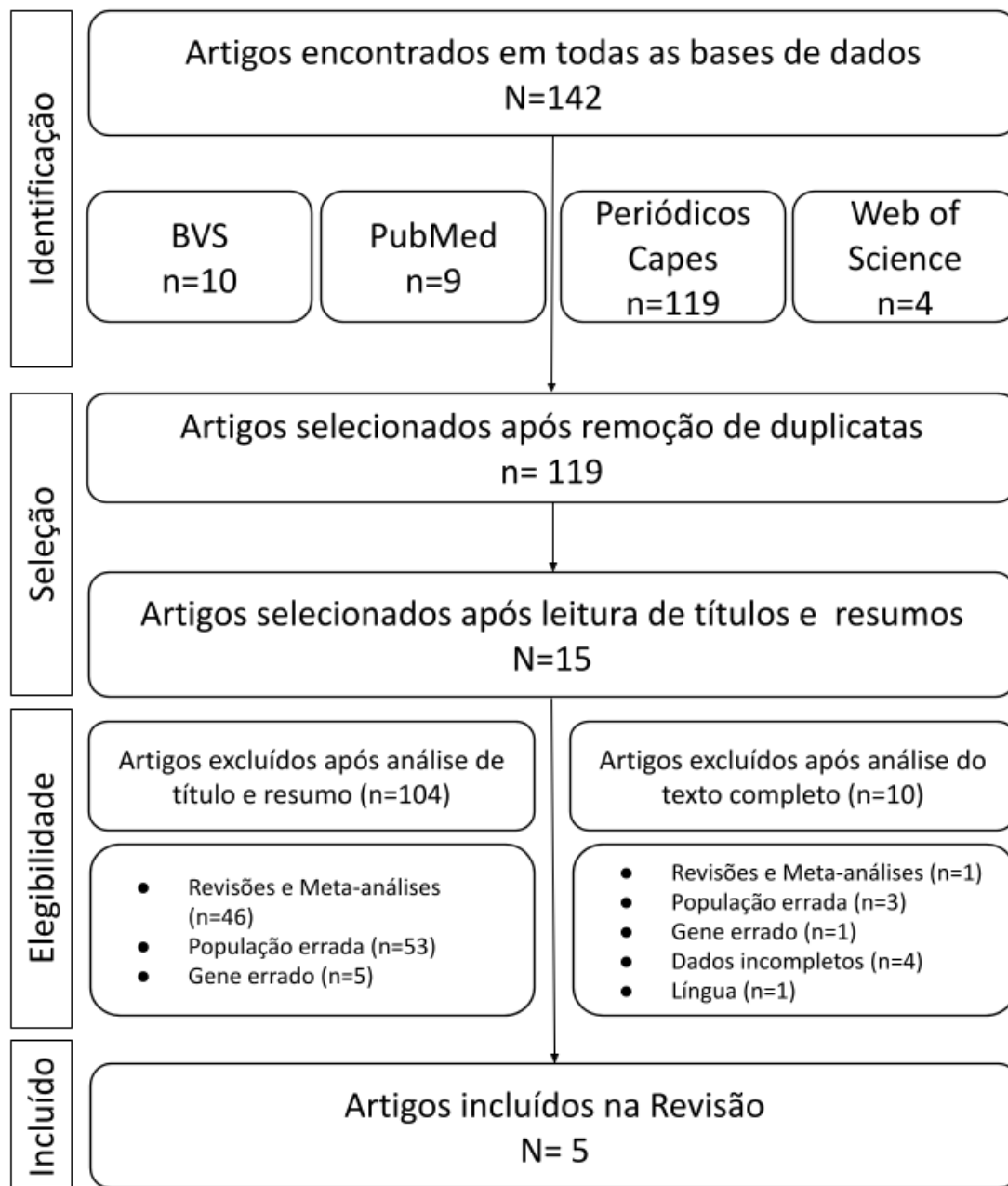


Figura 1. Fluxograma esquematizando etapas adotadas para seleção dos estudos.

Fonte: autoria própria.

Características gerais dos estudos

Como demonstrado na Figura 2, a maior parte dos estudos foram realizados no continente asiático, em Taiwan^{15,18,19}. Além disso, foram identificados estudos realizados na Espanha²⁰ e no Canadá²¹ (Tabela 1). Em

relação aos dados demográficos, os estudos foram realizados em adultos, maiores de 18 anos de idade, e o sexo feminino apresentou uma maior frequência dentre os grupos de pacientes com TDM.

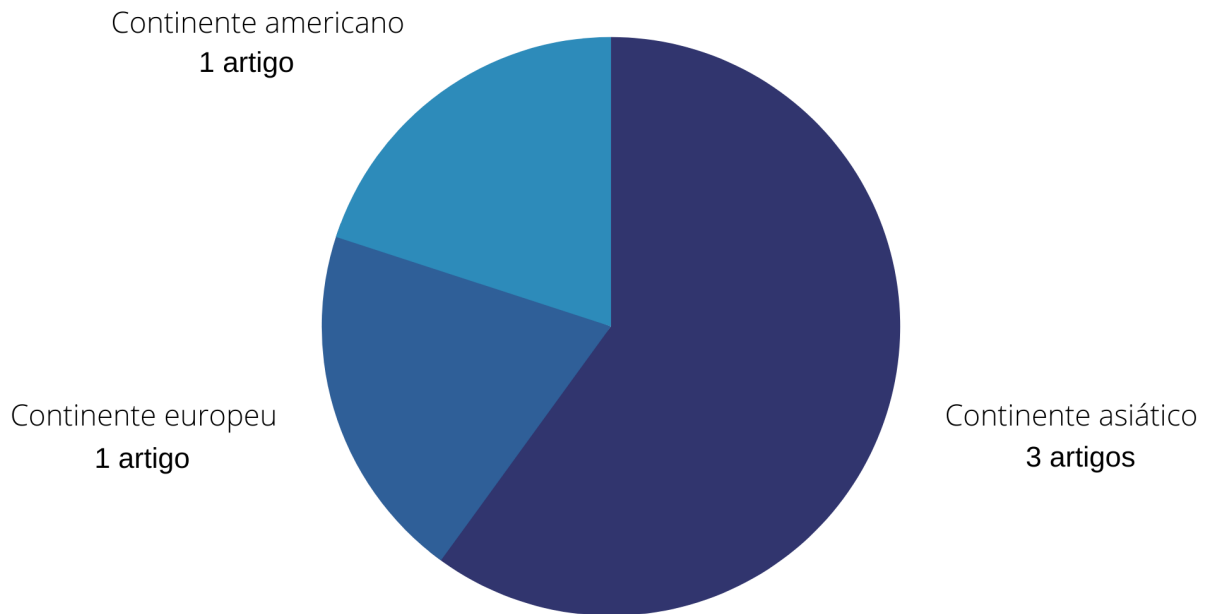


Figura 2. Número de artigos por continente.

Fonte: autoria própria.

Tabela 1: Comparação de estudos em diferentes populações que associam a variante genética *MAOA uVNTR* do gene *MAOA* ao TDM.

Autor	Ano	Título	País	Objetivo	Amostra	Variante Genética	Frequência Genotípica (3R/3R)	Teste Laboratorial	Resultados	P Valor
Yu et al. ¹⁹	2005	Association Study of a Monoamine Oxidase A Gene Promoter Polymorphism with Major Depressive Disorder and Antidepressant Response	Taiwan	Estudar a associação do polimorfismo <i>MAOA uVNTR</i> em uma população chinesa e a sua resposta terapêutica antidepressiva em pacientes com TDM, com tratamento de fluoxetina por 4 semanas.	TDM= 230 Controle= 217	<i>MAOA uVNTR</i>	TDM= 25,6% (n=34) Controle= 44,5% (n=49)	PCR	O alelo 4R foi mais comum nos grupos com TDM. Foi demonstrada uma alta frequência do alelo 3R. Mulheres portadoras do genótipo (3R/3R) apresentaram melhor resposta aos antidepressivos quando comparado com alelos de 4 repetições.	0,008
Lung et al. ¹⁵	2011	Association of the <i>MAOA</i> promoter <i>uVNTR</i> polymorphism with suicide attempts in patients with major depressive disorder	Taiwan	Investigar o papel das diferentes variantes <i>MAOA</i> em relação ao TDM e/ou tentativas de suicídio.	TDM= 379 Controle= 420	<i>MAOA uVNTR</i>	TDM= 34,76% (n=81) Controle= 36,97% (n=88)	PCR	O alelo 4R parece ter uma relação com a depressão, pois foi encontrada uma alta atividade desse alelo entre os participantes, do sexo masculino, que possuem TDM, quando comparados aos que não tem a doença.	0,041 (4R em homens)

Autor	Ano	Título	País	Objetivo	Amostra	Variante Genética	Frequência Genotípica (3R/3R)	Teste Laboratorial	Resultados	P Valor
Huang et al. ¹⁸	2009	Association of monoamine oxidase A (MAOA) polymorphisms and clinical subgroups of major depressive disorders in the Han Chinese population	Taiwan	Investigar se as variantes <i>MAOA uVNTR</i> e <i>EcoRV</i> do gene <i>MAOA</i> estão associadas com TDM em uma população de Taiwan Chinesa Han.	TDM= 277 Controle= 308	<i>EcoRv</i> <i>MAOA</i> <i>uVNTR</i>	TDM= 47,3% (n=131) Controle= 51,94% (n=308)	PCR segundo Zhu et al. (1992) e PCR-RFLP segundo Breakfield et al. (1991)	Entre o sexo feminino, as frequências genotípicas da variável <i>uVNTR</i> mostraram associação fraca entre o TDM e o controle (p=0.041).	0,158 (mulheres) 0,393 (homens)
Du et al. ²¹	2004	MAO-A gene polymorphisms are associated with major depression and sleep disturbance in males	Canadá	Investigar se as variantes genéticas do gene da <i>MAOA</i> então associadas ao TDM e/ou grupos de sintomas depressivos	TDM= 191 Controle= 233	<i>EcoRv</i> <i>MAOA</i> <i>uVNTR</i>	TDM= 37,29% (n=113) Controle= 30,94% (n=362)	PCR segundo Deckert et al. (1999)	Não houve diferença estatística entre a distribuição dos alelos em pacientes e grupo controle, mas em pacientes do sexo masculino, houve maior proximidade, sugerindo que possa haver relação do polimorfismo com o TDM.	0,055
Rivera et al. ²⁰	2009	High-Activity Variants of the uMAOA Polymorphism Increase the Risk for Depression in a Large Primary Care Sample	Espanha	Esclarecer a associação entre o polimorfismo <i>MAOA uVNTR</i> e a depressão, em população larga e representativa bem caracterizada, em atenção primária.	TDM= 242 Controle= 980	<i>MAOA</i> <i>uVNTR</i>	TDM= 13.1% (n=32) Controle= 22.4% (n=220)	PCR	No sexo femino foram encontradas diferenças estatísticas que associam as variantes de alta atividade da <i>MAOA uVNTR</i> a depressão, porém essa tendencia não foi encontrada no sexo masculino.	0.0014

Fonte: autoria própria.

Frequência genotípica

De forma geral, o alelo 4R foi o que apresentou maior frequência nas populações estudadas, seguido do alelo 3R. Enquanto os alelos 2R, 3.5R e 5R, em grande parte dos estudos, foram considerados raros, sendo encontrados em poucos pacientes, ou não tendo sido encontrados^{15,18-21}. Levando em consideração as frequências do genótipo 3R/3R da variante *MAOA uVNTR* relatadas pelos artigos incluídos no estudo, foi possível notar que em todos os estudos, demonstrou-se uma frequência deste genótipo menor que 50% nas populações com diagnóstico de TDM^{15,18-21}, sendo que Yu *et al.*¹⁹ encontraram um valor de 25,6%. Du *et al.*²¹, por sua vez, encontraram um valor de 37,3%, de forma semelhante a Lung *et al.*¹⁵, que estimaram um valor de 34,7%. A maior porcentagem foi estimada por Huang *et al.*¹⁸, que encontraram um valor de 47,3%, em contraste com o menor valor, estimado por Rivera *et al.*²⁰ em de 13,1% (tabela 1).

Com exceção do que foi observado no estudo realizado por Du *et al.*²¹, que estimou uma frequência genotípica 3R/3R de 6,35% maior entre os grupos de pacientes com diagnóstico de TDM e controle, pacientes do grupo controle apresentaram uma frequência maior do genótipo 3R/3R quando comparados aos pacientes com o diagnóstico de TDM (Figura 3), sendo que Yu *et al.*¹⁹ encontraram uma diferença de 18,9%, seguida de Rivera *et al.*²⁰, que estiou esse valor em 9,30%. Huang *et al.*¹⁸, por sua vez, encontraram uma diferença de 4,64% e Lung *et al.*¹⁵, de 2,21%.

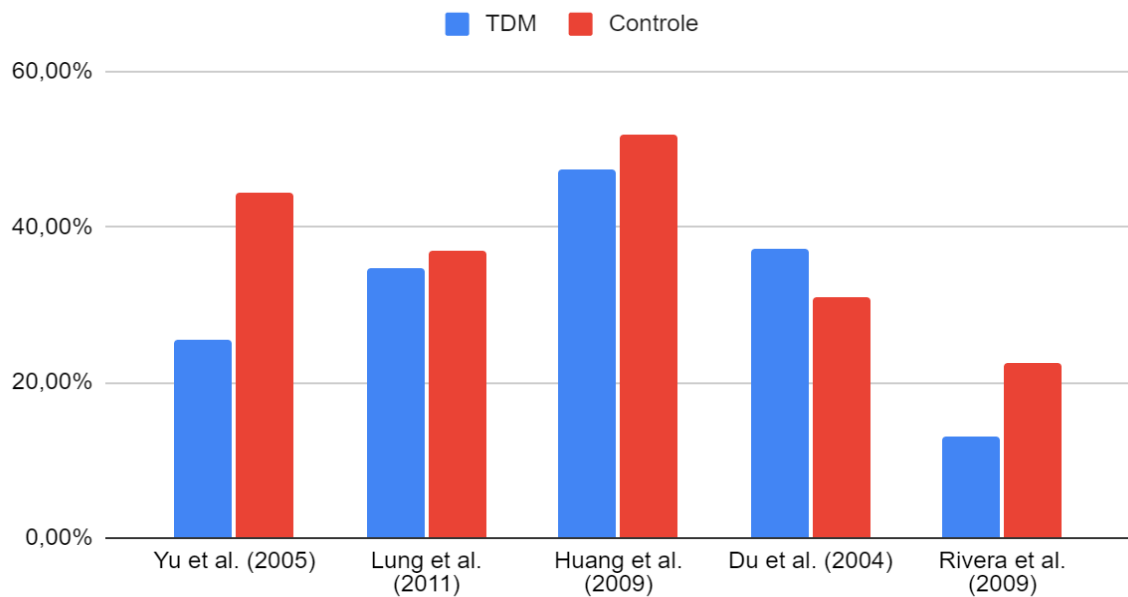


Figura 3. Comparação entre frequências do genótipo 3R/3R em pacientes com TDM e controles.

Fonte: autoria própria.

Discussão

MAOA uVNTR e sua frequência genotípica no TDM

Fatores diversos podem influenciar valores de frequência genotípica em diferentes populações. Dentre eles, destacam-se a estratificação populacional, tamanho amostral, metodologias diferentes para detecção de sintomas e diagnóstico aplicados tanto em pacientes pertencentes aos grupos caso quanto aos controles e variações relacionadas ao sexo, tendo em vista que o gene *MAOA* é localizado no cromossomo X¹⁸⁻²⁰. Sendo assim, percebeu-se uma variação significativa entre os valores de frequência nas populações analisadas. Nos estudos selecionados realizados em população asiática, observou-se que as frequências do genótipo 3R/3R dos pacientes

com TDM variaram entre 25 e 48%, enquanto em caucasianos, esses valores de frequência foram estimados entre 13 e 38%.

Dentre os estudos realizados em populações asiáticas, o realizado por Yu e colaboradores¹⁹ apresentou a menor porcentagem de distribuição do genótipo homozigoto para o alelo 3R (25,6%). No entanto, esse valor foi estimado apenas em uma amostra feminina com TDM contendo 34 pacientes. Nesse estudo, o grupo controle apresentou a maior frequência do genótipo 3R/3R (44,5%), e entre os pacientes com TDM, o genótipo de maior frequência foi o heterozigoto 3R/4R (57,1%)¹⁹. Lung e colaboradores¹⁵ e Huang e colaboradores¹⁸, por sua vez, estimaram frequências mais elevadas para o genótipo 3R/3R (34,76% e 47,3%, respectivamente). Nesses estudos, a frequência do genótipo 3R/3R no grupo controle também foi mais elevada quando comparada às dos pacientes com TDM. Os valores de frequência alélica para os grupos controle foram comparáveis entre os estudos, variando entre 60% e 66%^{15,18,19}. Tal valor foi consistente com o estimado por Kunugi e colaboradores²², em uma população japonesa com depressão unipolar.

No estudo realizado por Rivera e colaboradores²⁰, em uma população espanhola, a frequência do genótipo 3R/3R foi estimada em 13,1%. É válido ressaltar, que nesse estudo, foram utilizados dois instrumentos para diagnóstico, o DSM-IV e o *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI), com análises separadas para fenótipos diferentes (leve, moderado e severo). Além disso, neste estudo, os alelos de baixa frequência não foram desconsiderados, tendo sido incluídos na análise. Essas subdivisões podem contribuir para uma redução amostral para cada análise, o que pode influenciar as estimativas de frequência²⁰. O resultado de frequência obtido por Du e colaboradores²¹ em uma amostra de pacientes canadenses com TDM foi de 37,29%, próximo ao valor de 33,1% relatado por Sabol e colaboradores¹² e de 40% relatado por Schulze e colaboradores²³ em população caucasiana^{12,21,23}.

Cabe ressaltar que, em grande parte dos participantes pertencentes ao grupo controle, os valores de frequência do genótipo 3R/3R foram mais

elevados (Figura 3), fato que pode representar um achado interessante, tendo em vista que a presença do alelo 3R pode representar um fator de proteção ao TDM, por conferir uma baixa eficiência transcricional ao gene, e contribuir para a manutenção dos níveis centrais de serotonina¹⁹.

O alelo 4R é considerado de alta atividade, podendo contribuir para uma redução dos níveis de serotonina no sistema nervoso central, modulando risco para a ocorrência de depressão¹⁵. No estudo realizado por Lung e colaboradores¹⁵, os autores buscaram explorar a associação entre *MAOA uVNTR*, TDM e tentativa de suicídio. A frequência do alelo 4R foi significativamente maior em homens com o transtorno quando comparado ao grupo controle ($p=0,041$). Além disso, o alelo 4R demonstrou ter um efeito indireto em tentativas de suicídio associado a sintomas depressivos, conferindo vulnerabilidade ao suicídio em homens deprimidos¹⁵. Em contraste, Du e colaboradores²¹ investigaram a associação entre polimorfismos do gene *MAOA* e TDM e/ou sintomas depressivos. Neste estudo, a *MAOA uVNTR* não foi associada ao TDM, embora tenha sido percebido uma tendência a diferença estatística significativa ($p=0,055$) entre pacientes do sexo masculino²¹.

No estudo de Rivera²⁰, verificou-se uma associação entre os alelos de alta atividade e o TDM apenas em pacientes do sexo feminino ($p=0,048$), de forma semelhante a Huang e colaboradores⁸, que encontraram uma fraca associação entre TDM severo e as frequências genotípicas entre participantes do sexo feminino ($P=0,041$), porém após análise de regressão logística múltipla, a associação não se manteve, sugerindo que o gene *MAOA* não tem um papel central no risco ao desenvolvimento do TDM¹⁸. Já no estudo de Yu e colaboradores¹⁹, que buscou avaliar a associação entre o polimorfismo *MAOA uVNTR* com o TDM, o alelo 4R foi mais comum em mulheres portadoras de TDM ($p=0,008$), assim como em homens com o transtorno ($p=0,015$) quando comparados ao grupo controle¹⁹. Dessa forma, os achados sugerem haver um efeito gênero-específico para o gene *MAOA*.

Em relação à população brasileira verificou-se a ausência da realização de estudos de análise de associação entre *MAOA uVNTR* e

pacientes com diagnóstico de TDM. Embora o TDM ainda não tenha sido investigado nessa população, foram encontrados na literatura estudos relacionando essa variante a outras condições cuja patogênese é influenciada pelo metabolismo de monoaminas. A presença dos alelos de forma longa, ou de alta atividade, foram associados à melhora clínica de sintomas opostos com o uso de metilfenidato em crianças e adolescentes do sexo masculino com Transtorno de Déficit de Hiperatividade e Atenção ($P < 0,001$)²⁴, a ocorrência de convulsões tônico-clônicas bilaterais ($P = 0,032$) em pacientes com epilepsia²⁵ e ao consumo aumentado de alimentos densos de lipídio em crianças pré-escolares ($P = 0,009$)²⁶, enquanto o alelo de forma curta, ou baixa atividade, foi associado a uma idade precoce para início da dependência alcoólica ($P = 0,01$) e a uma maior quantidade de sintomas de personalidade antissocial após os 15 anos de idade ($P = 0,02$)²⁷.

Tais associações, assim como o TDM, podem ser indicativas da influência desse polimorfismo nas vias metabólicas monoaminérgicas. A OMS estima uma prevalência de 5,8% para transtornos depressivos no Brasil³, país que é formado por uma população com constituição genética heterogênea, composta por nativos americanos, europeus e africanos²⁸. Assim, ressalta-se a importância de avaliar o comportamento da distribuição genotípica e frequências alélicas para a variante *MAOA uVNTR* nesta população, havendo uma necessidade de preenchimento desta lacuna.

Farmacoterapia e a variante genética MAOA uVNTR

Medicamentos cujo mecanismo de ação se baseiam no aumento dos níveis de neurotransmissores na fenda sináptica a partir da inibição de transportadores específicos possuem um efeito antidepressivo^{29,30}.

Em seu estudo em pacientes com TDM, Yu e colaboradores¹⁹ observaram que pacientes do sexo feminino 3R/3R apresentaram uma melhor resposta a um antidepressivo (Fluoxetina) quando comparadas às portadoras do alelo 4R. No entanto, avaliou-se o uso de apenas um medicamento, a Fluoxetina, pertencente à classe dos Inibidores Seletivos da

Recaptação de Serotonina (ISRS), pelo período de um período de um mês, fato que representa uma limitação ao estudo. Além disso, a associação encontrada ($p=0,024$) não foi mantida após correção estatística do modelo adotado¹⁹.

Outro estudo, realizado por Yoshida e colaboradores²⁹, também avaliou o uso de um ISRS, a Fluvoxamina, em uma população japonesa com TDM por um período de 6 semanas. Neste estudo, não foi estabelecida uma associação ($p=0,92$) entre os níveis plasmáticos do medicamento e os genótipos do polimorfismo *MAOA uVNTR*²⁹. Tzeng e colaboradores³⁰, por sua vez, investigaram a associação entre esses mesmos polimorfismos em uma amostra Taiwanesa e sua resposta ao uso da Mirtazapina, antidepressivo pertencente à classe das piperazinoazepinas.

Os autores encontraram associação do uso do medicamento com variações no tratamento de acordo com o polimorfismo. Neste estudo, pacientes portadores da forma curta do alelo (3R) apresentaram uma melhor resposta, maiores taxas de remissão após uso por 7 semanas do medicamento. É válido ressaltar que o grupo com forma curta do alelo apresentou uma menor taxa de desistência, e a amostra utilizada para o estudo foi pequena ($n=58$), fatores que podem gerar um viés para o estudo³⁰.

Limitações

Os estudos de associação genômica ampla buscam investigar a associação de variações genóticas e características expressas por indivíduos em diversas populações³¹. Esses estudos apresentam grande aplicabilidade, dentre as quais, podem ser usados em desenhos analíticos que intenciam prever o risco genético em várias doenças³². Neste sentido, o GRIPS é um instrumento que permite garantir uma qualidade metodológica mais elevada ao estudo, viabilizando a minimização de vieses que podem comprometer a interpretação dos resultados¹⁶.

Buscando avaliar a qualidade dos artigos selecionados para integrar a revisão sistemática, utilizou-se o instrumento GRIPS (Tabela S2). Foram

adotados os critérios referentes aos métodos, composto por 10 tópicos, resultados, composto por 7 tópicos, e discussão, composta por 3 tópicos, totalizando 20 tópicos. Considerou-se, então, o preenchimento de 75% dos tópicos (15) para que a qualidade do estudo fosse considerada adequada. Dessa forma, todos os artigos incluídos atenderam a esse critério. No entanto, é válido ressaltar que em 80% (4)¹⁸⁻²¹ dos artigos, não especificou-se como os dados ausentes foram tratados. Em 20% (1) apresentou-se falhas no desenho e cenário do estudo¹⁹, e 40% (2) não apresentaram uma descrição adequada da população^{18,19}, bem como de suas limitações^{19,20}.

Estudos de alta qualidade devem ser elaborados de forma transparente, facilitando a interpretação da validade dos resultados e a avaliação de sua relevância. Dessa forma, possibilitam que as informações sejam extrapoladas para diferentes contextos e auxiliam na análise integral dos dados, para eventual aplicação na prática¹⁷.

Conclusão

Parte das evidências avaliadas sugerem a existência de uma relação entre os alelos da variante *MAOA uVNTR* e a manifestação do TDM. No entanto, ainda não existe uma concordância sobre essa relação. O alelo 3R está relacionado com uma menor eficiência de transcrição para a enzima MAO A. Assim, foi possível observar em diferentes populações uma elevada frequência deste alelo, em especial nos grupos controle. É válido ressaltar que a quantidade de estudos recuperados que atenderam aos critérios para integrar esta revisão foi pequena, e representou um fator limitante, assim como os grupos populacionais, de forma que há uma necessidade em se realizar estudos em maior escala, e em outras populações. A depressão é uma doença heterogênea e multifatorial, e seu desenvolvimento é influenciado tanto por fatores genéticos quanto ambientais. Seu efeito gênero-específico e possíveis interações com outros polimorfismos e genes, assim como fatores epigenéticos, devem ser levados em consideração para que haja uma melhor compreensão sobre essa influência, podendo assim

contribuir para a elucidação dos mecanismos relacionados a esse transtorno.

Referências

1. World Health Organization. Depression. World Health Organization, 2017. Available online: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao> (accessed on 20 October 2021).
2. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5 [Internet]. 5th ed. Porto Alegre: Artmed; 2014. Available from: <http://www.niip.com.br/wp-content/uploads/2018/06/Manual-Diagnostico-e-Estatistico-de-Transtornos-Mentais-DSM-5-1-pdf.pdf>
3. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. World Health Organization, 2017. Available online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=96DC05048E48EBF0BFF55ADF1A28292A?sequence=1> (accessed on 20 October 2021).
4. Pitsillou E, Bresnehan SM, Kagarakis EA, Wijoyo SJ, Liang J, Hung A, et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2020;47(1):753–70. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05129-3>
5. Gutiérrez-Rojas L, Porrás-Segovia A, Dunne H, Andrade-González N, Cervilla JA. Prevalence and correlates of major depressive disorder: A systematic review. *Brazilian J Psychiatry*. 2020;42(6):657–72.
6. Athira KV, Bandopadhyay S, Samudrala PK, Naidu VGM, Lahkar M, Chakravarty S. An Overview of the Heterogeneity of Major Depressive Disorder: Current Knowledge and Future Prospective. *Curr*

- Neuropharmacol. 2019;18(3):168–87.
7. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299–312.
 8. NCBI. MAOA monoamine oxidase A [Homo sapiens (human)][Internet]. 2021. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4128> (accessed on 20 October 2021).
 9. Naoi M, Riederer P, Maruyama W. Modulation of monoamine oxidase (MAO) expression in neuropsychiatric disorders: genetic and environmental factors involved in type A MAO expression. *J Neural Transm*. 2015;123(2):91–106.
 10. Naoi M, Maruyama W, Shamoto-Nagai M. Type A monoamine oxidase and serotonin are coordinately involved in depressive disorders: from neurotransmitter imbalance to impaired neurogenesis. *J Neural Transm*. 2017;125(1):53–66.
 11. Plioger T, Melchers M, Felten A, Lieser T, Meermann R, Reuter M. Moderator Effects of Life Stress on the Association between MAOA-uVNTR, Depression, and Burnout. *Neuropsychobiology*. 2019;78(2):86–94.
 12. Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet*. 1998;103(3):273–9.
 13. Nilsson KW, Åslund C, Comasco E, Orelund L. Gene–environment interaction of monoamine oxidase A in relation to antisocial behaviour: current and future directions. *J Neural Transm* [Internet]. 2018;125(11):1601–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-018-1892-2>
 14. Matsusue A, Kubo S ichi, Ikeda T, Tani N, Maeda T, Kashiwagi M, et al. VNTR polymorphism in the monoamine oxidase A promoter region and cerebrospinal fluid catecholamine concentrations in forensic autopsy cases. *Neurosci Lett* [Internet]. 2019;701(February):71–6. Available

- from: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.02.029>
15. Lung F, Tzeng D, Huang M, Lee M. Association of the MAOA promoter uVNTR polymorphism with suicide attempts in patients with major depressive disorder. *BMC Med Genet* [Internet]. 2011;12:74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21605465/>
 16. Janssens ACJW, Ioannidis JPA, van Duijn CM, Little J, Khoury MJ. Strengthening the reporting of genetic risk prediction studies: The GRIPS statement. *PLoS Med*. 2011;8(3):6–9.
 17. Janssens ACJW, Ioannidis JPA, Bedrosian S, Boffetta P, Dolan SM, Dowling N, et al. Strengthening the reporting of genetic risk prediction studies (GRIPS): Explanation and elaboration. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(5):493.
 18. Huang SY, Lin MT, Lin WW, Huang CC, Shy MJ, Lu RB. Association of monoamine oxidase A (MAOA) polymorphisms and clinical subgroups of major depressive disorders in the Han Chinese population. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2009;10(4):544–51. Available from: <https://dx.doi.org/10.1080/15622970701816506>
 19. Yu YWY, Tsai SJ, Hong CJ, Chen TJ, Chen MC, Yang CW. Association study of a monoamine oxidase a gene promoter polymorphism with major depressive disorder and antidepressant response. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2005;30(9):1719–23. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-15956990>
 20. Rivera M, Gutierrez B, Molina E, Torres-Gonzalez F, Bellon JA, Moreno-Kustner B, et al. High-Activity Variants of the uMAOA Polymorphism Increase the Risk for Depression in a Large Primary Care Sample. *Am J Med Genet PART B-NEUROPSYCHIATRIC Genet*. 2009;150(3):395–402.
 21. Du L, Bakish D, Ravindran A, Hrdina PD. MAO-A gene polymorphisms are associated with major depression and sleep disturbance in males.

- Neuroreport [Internet]. 2004;15(13):2097–101. Available from:
<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-15486489>
22. Kunugi H, Ishida S, Kato T, Tatsumi M, Sakai T, Hattori M, et al. A functional polymorphism in the promoter region of monoamine oxidase-A gene and mood disorders. *Mol Psychiatry* [Internet]. 1999;4(4):393–5. Available from:
<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-10483059>
 23. Schulze TG, Müller DJ, Krauss H, Scherk H, Ohlraun S, Syagailo Y V., et al. Association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and major depressive disorder. *Am J Med Genet - Neuropsychiatr Genet*. 2000;96(6):801–3.
 24. Guimares AP, Zeni C, Polanczyk G, Genro JP, Roman T, Rohde LA, et al. MAOA is associated with methylphenidate improvement of oppositional symptoms in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(5):709–14.
 25. Vincentiis S, Alcantara J, Rzezak P, Kerr D, Dos Santos B, Alessi R, et al. Higher transcription alleles of the MAOA-uVNTR polymorphism are associated with higher seizure frequency in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2019 Jan;149:26–9.
 26. Galvão ACS, Krüger RC, Campagnolo PDB, Mattevi VS, Vitolo MR, Almeida S. Association of MAOA and COMT gene polymorphisms with palatable food intake in children. *J Nutr Biochem*. 2012 Mar;23(3):272–7.
 27. Contini V, Marques FZC, Garcia CED, Hutz MH, Bau CHD. MAOA-uVNTR polymorphism in a Brazilian sample: further support for the association with impulsive behaviors and alcohol dependence. *Am J Med Genet Part B, Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. 2006 Apr;141B(3):305–8.
 28. de Souza AM, Resende SS, de Sousa TN, de Brito CFA. A systematic

- scoping review of the genetic ancestry of the brazilian population. *Genet Mol Biol*. 2019;42(3):495–508.
29. Yoshida K, Naito S, Takahashi H, Sato K, Ito K, Kamata M, et al. Monoamine oxidase: A gene polymorphism, tryptophan hydroxylase gene polymorphism and antidepressant response to fluvoxamine in Japanese patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2002;26(7–8):1279–83. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-12502014>
 30. Tzeng DS, Chien CC, Lung FW, Yang CY. MAOA gene polymorphisms and response to mirtazapine in major depression. *Hum Psychopharmacol* [Internet]. 2009;24(4):293–300. Available from: <https://dx.doi.org/10.1002/hup.1024>
 31. NIH. Genome-Wide Association Studies (GWAS). National Human Genome Research Institute, 2021. Available online: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Genome-Wide-Association-Studies> (accessed on 20 October 2021).
 32. Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, Okada Y, de Vries J, Martin A, et al. Genome-Wide Association Studies. *Genet Bone Biol Skelet Dis Second Ed* [Internet]. 2018;33–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>

Material Suplementar

Tabela S1: Artigos excluídos de acordo com critérios referentes à estratégia PECOS definida.

Autor	Ano	Título do Artigo	Motivo da Exclusão	Etapa de exclusão
Younger, et al.	2005	Association study of a monoamine oxidase a gene promoter polymorphism with major depressive disorder and antidepressant response	Duplicata	Análise de título e resumo
Lin, et al.	2008	Association analysis of monoamine oxidase A gene and bipolar affective disorder in Han Chinese	Duplicata	Análise de título e resumo
Ma, et al.	2013	Association between MAOA-u VNTR polymorphism and its interaction with stressful life events and major depressive disorder in adolescents	Duplicata	Análise de título e resumo
Lung, et al.	2011	Association of the MAOA promoter uVNTR polymorphism with suicide attempts in patients with major depressive disorder	Duplicata	Análise de título e resumo
Não informado	Não informado	Behavior Genetics Association 42nd Annual Meeting Abstracts	Duplicata	Análise de título e resumo
Skalkidou, et al.	2012	Biological Aspects of Postpartum Depression	Duplicata	Análise de título e resumo
Rivera, et al.	2013	High-Activity Variants of the uMAOA Polymorphism Increase the Risk for Depression in a Large Primary Care Sample	Duplicata	Análise de título e resumo
Du, et al.	2004	MAO-A gene polymorphisms are associated with major depression and sleep disturbance in males	Duplicata	Análise de título e resumo
Fan, et al.	2010	Meta-analysis of the association between the monoamine oxidase-A gene and mood disorders	Duplicata	Análise de título e resumo

Autor	Ano	Título do Artigo	Motivo da Exclusão	Etapa de exclusão
Hung, et al.	2012	Monoamine oxidase A gene polymorphism and suicide: an association study and meta-analysis	Duplicata	Análise de título e resumo
Huang, et al.	2008	Neither single-marker nor haplotype analyses support an association between monoamine oxidase A gene and bipolar disorder	Duplicata	Análise de título e resumo
Kinnally, et al.	2009	Parental care moderates the influence of MAOA-uVNTR genotype and childhood stressors on trait impulsivity and aggression in adult women	Duplicata	Análise de título e resumo
Dannowski, et al.	2009	Reduced amygdala–prefrontal coupling in major depression: association with MAOA genotype and illness severity	Duplicata	Análise de título e resumo
Slopien, et al.	2012	The c.1460C>,T polymorphism of MAO-A is associated with the risk of depression in postmenopausal women	Duplicata	Análise de título e resumo
Huang, et al.	2009	Association of monoamine oxidase A (MAOA) polymorphisms and clinical subgroups of major depressive disorders in the Han Chinese population	Duplicata	Análise de título e resumo
Shao, et al.	2020	Associations Among Monoamine Neurotransmitter Pathways, Personality Traits, and Major Depressive Disorder	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Denney, et al.	1999	Association between monoamine oxidase A activity in human male skin fibroblasts and genotype of the MAOA promoter-associated variable number tandem repeat	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Cargnin, et al.	2018	A systematic review and critical appraisal of gene polymorphism association studies in medication-overuse headache	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Brooks, et al.	2015	A systematic review of the neural bases of psychotherapy for anxiety and related disorders	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo

Autor	Ano	Título do Artigo	Motivo da Exclusão	Etapa de exclusão
Samek, et al.	2016	A Test-Replicate Approach to Candidate Gene Research on Addiction and Externalizing Disorders: A Collaboration Across Five Longitudinal Studies	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Não informado	Não informado	Behavior Genetics Association 41st Annual Meeting Abstracts	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Skalkidou, et al.	2012	Biological aspects of postpartum depression	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Yim, et al.	2015	Biological and Psychosocial Predictors of Postpartum Depression: Systematic Review and Call for Integration	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Howe, et al.	2016	Candidate genes in panic disorder: meta-analyses of 23 common variants in major anxiogenic pathways	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Jaffee, et al.	2017	Child Maltreatment and Risk for Psychopathology in Childhood and Adulthood	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Kim, et al.	2016	Clinical and Neurobiological Relevance of Current Animal Models of Autism Spectrum Disorders	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Manca, et al.	2019	Distinct chromatin structures at the monoamine oxidase-A promoter correlate with allele-specific expression in SH-SY5Y cells	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Lanni, et al.	2013	Do we need pharmacogenetics to personalize antidepressant therapy?	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Chistiakov, et al.	2012	Endophenotypes as a measure of suicidality	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Saavedra, et al.	2016	Epigenetic Modifications of Major Depressive Disorder	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo

Autor	Ano	Título do Artigo	Motivo da Exclusão	Etapa de exclusão
Deftereos, et al.	2012	From depression to neurodegeneration and heart failure: re-examining the potential of MAO inhibitors	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Sobanski, et al.	2017	Functional neuroanatomy in panic disorder: Status quo of the research	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
D'Souza, et al.	2006	Functional polymorphisms in dopamine and serotonin pathway genes	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Nugent, et al.	2011	Gene-environment interactions: early life stress and risk for depressive and anxiety disorders	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Dick, et al.	2011	Gene-Environment Interaction in Psychological Traits and Disorders	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Nilsson, et al.	2018	Gene-environment interaction of monoamine oxidase A in relation to antisocial behaviour: current and future directions	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Carpenter, et al.	2013	Gene-Environment Studies and Borderline Personality Disorder: A Review	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Bondy, et al.	2006	Genetics of suicide	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Gottschalk, et al.	2017	Genetics of generalized anxiety disorder and related traits	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Blum, et al.	2014	Genetic Addiction Risk Score (GARS): Molecular Neurogenetic Evidence for Predisposition to Reward Deficiency Syndrome (RDS)	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo

Autor	Ano	Título do Artigo	Motivo da Exclusão	Etapa de exclusão
Miu, et al.	2008	Genetic Contributions to Individual Differences in Emotion: A Primer	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Andriessen, et al.	2015	Genetic Vulnerability as a Distal Risk Factor for Suicidal Behaviour: Historical Perspective And Current Knowledge	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Rabl, et al.	2010	Imaging genetics: implications for research on variable antidepressant drug response	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Scharinger, et al.	2010	Imaging genetics of mood disorders	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Courtet, et al.	2004	Implication des genes du syteme serotoninergique dans la vulnerabilite aux conduites suicidaires	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Fan, et al.	2010	Meta-analysis of the association between the monoamine oxidase-A gene and mood disorders	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Hung, et al.	2012	Monoamine oxidase A gene polymorphism and suicide: an association study and meta-analysis	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Youdim, et al.	2018	Monoamine oxidase inhibitors, and iron chelators in depressive illness and neurodegenerative diseases	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Svob, et al.	2016	Monoaminergic Mechanisms in Epilepsy May Offer Innovative Therapeutic Opportunity for Monoaminergic Multi-Target Drugs	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Abbas, et al.	2015	Narrative review: Genetic findings in patients of generalized anxiety disorder	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Beroule, et al.	2018	Offline encoding impaired by epigenetic regulations of monoamines in the guided propagation model of autism	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo

Autor	Ano	Título do Artigo	Motivo da Exclusão	Etapa de exclusão
Buckholtz, et al.	2012	Psychopathology and the Human Connectome: Toward a Transdiagnostic Model of Risk For Mental Illness	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Oreland, et al.	2018	Personality as an intermediate phenotype for genetic dissection of alcohol use disorder	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Homberg, et al.	2012	Serotonergic Modulation of Conditioned Fear	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Sazonova, et al.	2021	Some Molecular and Cellular Stress Mechanisms Associated with Neurodegenerative Diseases and Atherosclerosis	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Cohen-Woods, et al.	2013	The current state of play on the molecular genetics of depression	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Na, et al.	2011	The Genetic Basis of Panic Disorder	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Lester, et al.	2013	Therapygenetics: Using genetic markers to predict response to psychological treatment for mood and anxiety disorders	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Buades-Rotger, et al.	2014	The role of the monoamine oxidase A gene in moderating the response to adversity and associated antisocial behavior: a review	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Bijttebier, et al.	2015	The Vulnerability to Suicidal Behavior is Associated with Reduced Connectivity Strength	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Naoi, et al.	2018	Type A and B monoamine oxidases distinctly modulate signal transduction pathway and gene expression to regulate brain function and survival of neurons	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo
Belsky, et al.	2009	Vulnerability genes or plasticity genes?	Tipo de estudo inadequado	Análise de título e resumo

Autor	Ano	Título do Artigo	Motivo da Exclusão	Etapa de exclusão
Piton, et al.	2014	20 ans apres: a second mutation in MAOA identified by targeted high-throughput sequencing in a family with altered behavior and cognition	População inadequada	Análise de título e resumo
Luca, et al.	2008	5-ht2c receptor and mao-a interaction analysis: no association with suicidal behaviour in bipolar patients	População inadequada	Análise de título e resumo
Wang, et al.	2018	Associations of serotonin transporter gene promoter polymorphisms and monoamine oxidase A gene polymorphisms with oppositional defiant disorder in a Chinese Han population	População inadequada	Análise de título e resumo
Kim, et al.	2014	Association study between monoamine oxidase A (MAOA) gene polymorphisms and schizophrenia: lack of association with schizophrenia and possible association with affective disturbances of schizophrenia	População inadequada	Análise de título e resumo
Lin, et al.	2008	Association analysis of monoamine oxidase A gene and bipolar affective disorder in Han Chinese	População inadequada	Análise de título e resumo
Clukay, et al	2019	Association of MAOA genetic variants and resilience with psychosocial stress: A longitudinal study of Syrian refugees	População inadequada	Análise de título e resumo
Guree, et al.	2018	Association of MAOA-uVNTR Polymorphism with Subjective Well-Being in Men	População inadequada	Análise de título e resumo
Hwang, et al.	2018	Association of Monoamine Oxidase A (MAOA) Gene uVNTR and rs6323 Polymorphisms with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder in Korean Children	População inadequada	Análise de título e resumo
Maron, et al.	2010	Advances in molecular genetics of panic disorder	População inadequada	Análise de título e resumo
Ducci, et al.	2006	A functional polymorphism in the MAOA gene promoter (MAOA-LPR) predicts central dopamine function and body mass index	População inadequada	Análise de título e resumo

Autor	Ano	Título do Artigo	Motivo da Exclusão	Etapa de exclusão
Kudryavtseva, et al.	2015	Aggressive behavior: Genetic and physiological mechanisms	População inadequada	Análise de título e resumo
Weber, et al.	2016	Allelic variation in CRHR1 predisposes to panic disorder: evidence for biased fear processing	População inadequada	Análise de título e resumo
Park, et al.	2019	A Novel Bio-Psychosocial-Behavioral Treatment Model of Panic Disorder	População inadequada	Análise de título e resumo
Charney, et al.	2012	Candidate Genes and Political Behavior	População inadequada	Análise de título e resumo
Clemens, et al.	2015	Effect of MAOA Genotype on Resting-State Networks in Healthy Participants	População inadequada	Análise de título e resumo
Rodríguez-Ramos, et al.	2019	Emotional stability is associated with the MAOA promoter uVNTR polymorphism in women	População inadequada	Análise de título e resumo
Holz, et al.	2016	Evidence for a Sex-Dependent MAOA × Childhood Stress Interaction in the Neural Circuitry of Aggression	População inadequada	Análise de título e resumo
Shumay, et al.	2012	Evidence that the methylation state of the monoamine oxidase A (MAOA) gene predicts brain activity of MAO A enzyme in healthy men	População inadequada	Análise de título e resumo
Malki, et al.	2014	Genes and Gene Networks Implicated in Aggression Related Behaviour	População inadequada	Análise de título e resumo
Zhang, et al.	2017	Gene-Gene-Environment Interactions of Serotonin Transporter, Monoamine Oxidase A and Childhood Maltreatment Predict Aggressive Behavior in Chinese Adolescents	População inadequada	Análise de título e resumo
Anholt, et al.	2012	Genetics of Aggression	População inadequada	Análise de título e resumo

Autor	Ano	Título do Artigo	Motivo da Exclusão	Etapa de exclusão
Craig, et al.	2009	Genetics of human aggressive behaviour	População inadequada	Análise de título e resumo
Jacob, et al.	2010	Genetics of panic disorder: focus on association studies and therapeutic perspectives	População inadequada	Análise de título e resumo
Lopez-Castroma, et al.	2014	Increased severity of suicidal behavior in impulsive aggressive patients exposed to familial adversities	População inadequada	Análise de título e resumo
Hu, et al.	2015	Interaction of DRD2TaqI , COMT , and ALDH2 genes associated with bipolar II disorder comorbid with anxiety disorders in Han Chinese in Taiwan	População inadequada	Análise de título e resumo
Guimarães, et al.	2009	MAOA is associated with methylphenidate improvement of oppositional symptoms in boys with attention deficit hyperactivity disorder	População inadequada	Análise de título e resumo
Zhao, et al.	2012	MAOA promoter methylation and susceptibility to carotid atherosclerosis: role of familial factors in a monozygotic twin sample	População inadequada	Análise de título e resumo
Chang, et al.	2019	MAOA-VNTR Genotype Effects on Ventral Striatum-Hippocampus Network in Alzheimer's Disease: Analysis Using Structural Covariance Network and Correlation with Neurobehavior Performance	População inadequada	Análise de título e resumo
Zhang, et al.	2016	Monoamine Oxidase A (MAOA) and Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Gene Polymorphisms Interact with Maternal Parenting in Association with Adolescent Reactive Aggression but not Proactive Aggression: Evidence of Differential Susceptibility	População inadequada	Análise de título e resumo
Huang, et al.	2007	Monoamine oxidase-A polymorphisms might modify the association between the dopamine [D.sub.2] receptor gene and alcohol dependence	População inadequada	Análise de título e resumo

Autor	Ano	Título do Artigo	Motivo da Exclusão	Etapa de exclusão
Samochowiec, et al.	2015	Monoamine Oxidase A Promoter Variable Number of Tandem Repeats (MAOA-uVNTR) in Alcoholics According to Lesch Typology	População inadequada	Análise de título e resumo
Fox, et al.	2013	Mutations in monoamine oxidase (MAO) genes in mice lead to hypersensitivity to serotonin-enhancing drugs: implications for drug side effects in humans	População inadequada	Análise de título e resumo
Huang, et al.	2008	Neither single-marker nor haplotype analyses support an association between monoamine oxidase A gene and bipolar disorder	População inadequada	Análise de título e resumo
Carballo, et al.	2008	Neurobiology of Suicidal Behavior. An Integration of Biological and Clinical Findings	População inadequada	Análise de título e resumo
Rivera-Hechem, et al.	2020	No association between genetic variants in MAOA, OXTR, and AVPR1a and cooperative strategies	População inadequada	Análise de título e resumo
Ghosh, et al.	2017	Oppositional defiant disorder: current insight	População inadequada	Análise de título e resumo
Wang, et al.	2012	Polymorphisms in ABLIM1 are Associated with Personality Traits and Alcohol Dependence	População inadequada	Análise de título e resumo
Sacco, et al.	2017	Polymorphisms in the canine monoamine oxidase a (MAOA) gene: identification and variation among five broad dog breed groups	População inadequada	Análise de título e resumo
Straight, et al.	2019	Prosocial Emotion, Adolescence, and Warfare	População inadequada	Análise de título e resumo
Mao, et al.	2020	Protein-protein interactions underlying the behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) and Alzheimer's disease	População inadequada	Análise de título e resumo
Huang, et al.	2016	Relationship among methadone dose, polymorphisms of dopamine D2 receptor and tri-dimensional personality questionnaire in heroin-addicted patients	População inadequada	Análise de título e resumo

Autor	Ano	Título do Artigo	Motivo da Exclusão	Etapa de exclusão
Speck-Hernández, et al.	2015	Relative telomere length is associated with a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene in a South American sample	População inadequada	Análise de título e resumo
Rahikainen, et al.	2017	Serotonergic 5HTTLPR/rs25531 s-allele homozygosity associates with violent suicides in male citalopram users	População inadequada	Análise de título e resumo
Kinnally, et al.	2010	Serotonin pathway gene-gene and gene-environment interactions influence behavioral stress response in infant rhesus macaques	População inadequada	Análise de título e resumo
Gokturk, et al.	2008	Serotonin transporter (5-HTTLPR) and monoamine oxidase (MAOA) promoter polymorphisms in women with severe alcoholism	População inadequada	Análise de título e resumo
Strüber, et al.	2008	Sex, aggression and impulse control: An integrative account	População inadequada	Análise de título e resumo
Dawei, et al.	2012	Strong protective effect of the aldehyde dehydrogenase gene (ALDH2) 504lys (*2) allele against alcoholism and alcohol-induced medical diseases in Asians	População inadequada	Análise de título e resumo
Jurczak, et al.	2016	The analysis of anxiety and mood in healthy late-reproductive-stage women with regard to hormonal and genetic factors	População inadequada	Análise de título e resumo
Schneider-Matyk, et al.	2017	The influence of the serotonergic system on the personality and quality of life of postmenopausal women	População inadequada	Análise de título e resumo
Sun, et al.	2020	The MAOA Gene Influences the Neural Response to Psychosocial Stress in the Human Brain	População inadequada	Análise de título e resumo
Manca, et al.	2018	The Regulation of Monoamine Oxidase A Gene Expression by Distinct Variable Number Tandem Repeats	População inadequada	Análise de título e resumo

Autor	Ano	Título do Artigo	Motivo da Exclusão	Etapa de exclusão
Liu, et al.	2018	The Relationship Between Personality and Somatic and Psychological Distress: A Comparison of Chinese and Australian Adolescents	População inadequada	Análise de título e resumo
Bradley, et al.	2011	Association between childhood maltreatment and adult emotional dysregulation in a low-income, urban, African American sample: Moderation by oxytocin receptor gene	Gene inadequado	Análise de título e resumo
Agnafors, et al.	2017	Association between childhood maltreatment and adult emotional dysregulation in a low-income, urban, African American sample: Moderation by oxytocin receptor gene	Gene inadequado	Análise de título e resumo
Grochans, et al.	2018	Analysis of Sociodemographic, Psychological, and Genetic Factors Contributing to Depressive symptoms in Pre-, Peri- and Postmenopausal Women	Gene inadequado	Análise de título e resumo
Zhao, et al.	2020	Gender Differences in Depression: Evidence From Genetics	Gene inadequado	Análise de título e resumo
Slopien, et al.	2012	The c.1460C>,T Polymorphism of MAO-A Is Associated with the Risk of Depression in Postmenopausal Women	Gene inadequado	Análise de título e resumo
Ma, et al.	2013	Association between MAOA-u VNTR polymorphism and its interaction with stressful life events and major depressive disorder in adolescents	Língua inadequada	Análise de texto completo
Liu, et al.	2016	MAOA Variants and Genetic Susceptibility to Major Psychiatric Disorders	Tipo de estudo inadequado	Análise de texto completo
Duglos, et al.	2009	Negative emotionality: monoamine oxidase B gene variants modulate personality traits in healthy humans	Gene inadequado	Análise de texto completo
Checknita, et al.	2018	Associations of monoamine oxidase A gene first exon methylation with sexual abuse and current depression in women	População inadequada	Análise de texto completo

Autor	Ano	Título do Artigo	Motivo da Exclusão	Etapa de exclusão
Priess-Grobben, et al.	2013	5-HTTLPR X Stress in Adolescent Depression: Moderation by MAOA and Gender	População inadequada	Análise de texto completo
Cicchetti, et al.	2007	Interactions of child maltreatment and serotonin transporter and monoamine oxidase A polymorphisms: Depressive symptomatology among adolescents from low socioeconomic status backgrounds	População inadequada	Análise de texto completo
Kinnally, et al.	2009	Parental care moderates the influence of MAOA-uVNTR genotype and childhood stressors on trait impulsivity and aggression in adult women	Dados incompletos	Análise de texto completo
González-Giraldo, et al.	2015	No association of BDNF, COMT, MAOA, SLC6A3, and SLC6A4 genes and depressive symptoms in a sample of healthy Colombian subjects	Dados incompletos	Análise de texto completo
Adkins, et al.	2012	The influence of five monoamine genes on trajectories of depressive symptoms across adolescence and young adulthood	Dados incompletos	Análise de texto completo
Dannowski, et al.	2009	Reduced amygdala–prefrontal coupling in major depression: association with MAOA genotype and illness severity	Dados incompletos	Análise de texto completo

Fonte: autoria própria.

Tabela S2: Check-list do instrumento GRIPS para artigos selecionados.

		Yu et al. (2005)	Rivera et al. (2009)	Huang et al. (2009)	Du et al. (2004)	Lung et al. (2011)
Métodos						
Desenho do estudo e cenário	4) Especifica os elementos chave do desenho do estudo e descreve o cenário, localização, datas relevantes, incluindo o período de recrutamento, acompanhamento e coleta dos dados.		x	x	x	x
Participantes	5) Descreve os critérios de elegibilidade dos participantes, as fontes e os métodos de seleção dos participantes.	x	x	x	x	x
Variáveis: Definição	6) Define claramente todas as características dos participantes, fatores de risco e o desfecho. Define claramente as variantes genéticas usando a nomenclatura amplamente utilizada.	x	x	x	x	x
Variáveis: Mensuração	7) (a) Descreve as fontes de dados e detalhes dos métodos de avaliação (medição) para cada variável.	x	x	x	x	x
	7) (b) Dá uma descrição detalhada sobre a genotipagem e outros métodos laboratoriais.	x	x	x	x	x
Variáveis: Código	8) (a) Descreve como as variantes genéticas foram tratadas nas análises.	x	x	x	x	x
	8) (b) Explica como outras variáveis quantitativas foram tratadas nas análises. Se aplicável, descreve quais agrupamentos foram escolhidos e por quê.	x	x	x	x	x
Analises: Construção do modelo de risco	9) Especifica o procedimento e os dados usados para a derivação do modelo de risco. Especifica quais variáveis candidatas foram inicialmente examinadas ou consideradas para a inclusão em modelos. Inclui detalhes de qualquer procedimento na seleção das variáveis e quaisquer problemas de construção de outros modelos. Especifica a previsão do risco (por exemplo, risco de 5 anos).	x	x	x	x	x

		Yu et al. (2005)	Rivera et al. (2009)	Huang et al. (2009)	Du et al. (2004)	Lung et al. (2011)
Análise: Validação	10) Especifica o procedimento e os dados usados na validação do modelo de risco.	x	x	x	x	x
Análise: Dados ausentes	11) Especifica como os dados ausentes foram tratados.					x
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
Análise: Outro	13) Descreve todos os subgrupos, interações e análises exploratórias que foram examinados.	x	x	x	x	x
Resultados						
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
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
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	x	x
Distribuição do risco	17) Relata a distribuição do risco previsto e/ou seus escores.	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	x	x
Validação	19) Relata qualquer validação do(s) modelo(s) de risco.	x	x	x	x	x
Outras análises	20) Apresenta os resultados de qualquer subgrupo, interação ou análise exploratória, sempre que pertinente.	x	x	x	x	x

		Yu et al. (2005)	Rivera et al. (2009)	Huang et al. (2009)	Du et al. (2004)	Lung et al. (2011)
Discussão						
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
Interpretação	22) Dá uma interpretação geral dos resultados, considerando objetivos, limitações, multiplicidade de análises, resultados semelhantes de estudos e outras evidências relevantes.	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

Fonte: autoria própria.

ANEXOS

Anexo 1: Normas da revista científica de escolha para a publicação

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.

Direitos Humanos e Animais

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, incluindo a participação voluntária mediante **Consentimento Livre e Esclarecido**, 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 Interesse

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

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).

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.