



ANTONIO AVELINO FERREIRA SOARES

**REVISÃO BIBLIOGRAFICA DA INFLUÊNCIA DAS VARIANTES GENÉTICAS DO GENE IL6
NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR.**

BRASÍLIA, 2022

ANTONIO AVELINO FERREIRA SOARES

**REVISÃO BIBLIOGRAFICA DA INFLUÊNCIA DAS VARIANTES GENÉTICAS DO GENE *IL6*
NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR.**

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

Orientador: Prof(a) Me. Caroline Ferreira

Fratelli

Co-orientador: Prof(a) Dr^a Izabel Cristina

Rodrigues da Silva

BRASÍLIA, 2022

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

SS676i Soares, Antonio Avelino Ferreira
INFLUÊNCIA DAS VARIANTES GENÉTICAS DO GENE IL6 NO
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: UMA REVISÃO / Antonio Avelino
Ferreira Soares; orientador Caroline Ferreira Fratelli; co
orientador Izabel Cristina Rodrigues da Silva. -- Brasília,
2022.
51 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2022.

1. Transtorno Depressivo Maior. 2. Polimorfismo. 3.
Interleucina 6. 4. Revisão Bibliografia . I. Fratelli,
Caroline Ferreira, orient. II. Silva, Izabel Cristina
Rodrigues da, co-orient. III. Título.

ANTONIO AVELINO FERREIRA SOARES

**REVISÃO BIBLIOGRAFICA DA INFLUÊNCIA DAS VARIANTES GENÉTICAS DO GENE *IL6*
NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR.**

BANCA EXAMINADORA

Orientador (a): Prof(a). Me. Caroline Ferreira Fratelli
(Universidade de Brasília – UnB)

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

Esp. Bruna Rodrigues Gontijo
(Universidade de Brasília - UnB)

Dra. Calliandra Maria de Souza Silva
(Universidade de Brasília - UnB)

BRASÍLIA, 2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Teresa Rosa e Jaci Soares, pois fui criado com muito amor e carinho e sempre os tive como apoio, agradeço também por me oferecerem o suporte para conseguir seguir meu caminho, facilitando muito minha jornada, sempre me incentivando. Por terem a paciência de me deixar escolher e trilhar meu futuro, mesmo quando eu estava confuso, sempre se preocupando com a minha felicidade, felicidade que sempre me foi ensinado que se conquista quando se é sincero consigo. Um obrigado por serem os melhores pais do mundo não é e não será suficiente para descrever o meu amor por vocês.

Agradeço ao meu companheiro de vida, Ramon de Oliveira, por sempre estar ao meu lado, escutar minhas angústias e comemorar minhas vitórias, também facilitando minha jornada. Agradeço aos meus grandes amigos por me fazerem bem quando eu precisava de distração ou por se fazerem de ombros quando eu precisava de suporte, aqueles que carregou desde o ensino médio, Alice, Amanda, Henrique, Indiara, Marcos, Paulo, Pedro, Saulo, Stephanny e Thayse.

Quero agradecer ao presente que a Universidade de Brasília me deu, pessoas maravilhosas, dentre elas pessoas que sempre estiveram torcendo por mim. As minhas amigas Ana Beatriz, Andreia, Carolinne, Cristyane, Giovanna, Lorraine, Monique, Nathalia agradeço o amor e carinho de terem sido o melhor grupo que eu tive. Ao meu amigo Victor Mello que foi importante no meu crescimento como cientista e crescimento pessoal. Aos meus grandes amigos Jhon W. e Stéphanie Mayumi que foram meus parceiros nos tempos de Centro Acadêmico e me fizeram crescer muito como ser humano e ser político. Aos meus colegas de laboratório em especial Jessica Caroline que me ensinou muito. E aos meus companheiros que fizeram parte dessa grande experiência que foi vivenciar a universidade.

A minha grande professora e inspiração Dra. Izabel Cristina que sempre me incentivou e sempre me deu apoio tanto acadêmico quanto emocional, sempre tendo o tato e a delicadeza de entender que a vida universitária não deve ser maior que sua vida.

Agradeço a minha Orientadora, Caroline Fratelli, que acima de tudo, teve muita paciência e conseguiu me guiar nessa jornada difícil de conclusão de uma parte importante na minha vida.

Agradeço a Marina por ter feito um ótimo trabalho e por ter me ajudado e construído um caminho junto comigo para que eu pudesse passar pelos problemas de forma mais presente, tanto pra aproveitar os momentos bons no agora quanto para entender que os momentos ruins também são alicerces para nossa estrada. E por fim, mas não menos importante, quero agradecer a minha família que me deu suporte, minha irmã do coração Paula e meu cunhado do coração Willian, minha segunda mãe, Tia Leny, que sempre foi carinhosa e cuidou de mim como um filho. Meu tio João e do meu primo irmão Ronan que sempre ajudou muito meus pais.

Se algum dia eu achar que eu estou com problemas, eu chamarei vocês, e se algum dia vocês estiverem com problemas podem me chamar, eu não preciso ser chefe ou rei para isso, mais do que ouro ou prata, meus amigos são meu tesouro. Eu prefiro ser livre do que apenas importante.

Monkey D. Luffy
(Eiichiro Oda)

SUMÁRIO

RESUMO	8
ABSTRACT	9
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACOES	11
CAPÍTULO 1	12
Apresentação do referencial teórico e objetivos.....	12
1. Introdução.....	13
2. Referencial teórico.....	14
2.1. Depressão.....	14
2.2. Epidemiologia.....	15
2.2.1 Epidemiologia da Depressão no período de pandemia.....	16
2.2.2 Fisiopatologia do COVID-19 na Depressão	17
2.3 Polimorfismo Genético	18
2.4 Polimorfismos do Gene IL6.....	19
2.5 Relação da IL-6 com o TDM.....	20
3 Justificativa.....	20
4 Objetivos.....	21
4.1 Objetivo Geral.....	21
4.2 Objetivos específicos	21
5 Referências bibliográficas	22
Capítulo 2	24
Artigo a ser submetido na Revista de Divulgação Científica Sena Aires	24
RESUMO.....	25
Introdução.....	27
Metodologia.....	29
<i>Estratégia para busca e critérios de seleção do artigo.</i>	29
Resultado.....	30
Discussão	33
Conclusão.....	36
Referências.....	37
ANEXOS.....	39
ANEXO 1	39

RESUMO

A Saúde Mental é a capacidade de administrar a sua própria vida e suas emoções dentro das adversidades da vida, sem perder o valor do real. A depressão é um transtorno mental comum que atinge cerca de 260 milhões de pessoas pelo mundo de acordo com a Organização Mundial de Saúde. De etiologia ainda não clara, sabe-se que fatores sociais e ambientais são elementares para a patologia e que, associados ao fator genético, podem potencializar o risco de desenvolvimento da doença. O Transtorno Depressivo Maior é considerado a forma mais grave dos transtornos depressivos. A Interleucina 6 (IL-6) é uma citocina pró-inflamatória que ocupa uma posição central em processos inflamatórios e regula parte da resposta imunitária do organismo humano. No SNC, a interleucina 6, por exemplo, exerce várias ações, ativando as micróglia, que se diferencia em macrófagos, criando uma resistência central aos glicocorticoides, provocam alterações nos neurónios dopaminérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos do tronco cerebral, diminuindo a respectiva enervação e neurotransmissão. Logo elucidar o quadro clínico do Transtorno depressivo Maior com os polimorfismos que envolvem o gene *IL6* e avaliar a influência das diferentes variantes *IL6* no TDM é de suma importância de um olhar complementar com os pacientes portadores da TDM é importante também para ajudar no manejo clínico do paciente, auxiliando o tratamento com a análise bioquímica dos marcadores inflamatórios. e avaliar a influência das variantes *IL6* no TDM e nas suas diferentes manifestações clínicas.

ABSTRACT

Mental Health is the ability to manage your own life and emotions within the adversities of life, without losing the value of reality. Depression is a common mental disorder that affects about 260 million people worldwide according to the World Health Organization. Of still unclear etiology, it is known that social and environmental factors are essential for the pathology and that, associated with the genetic factor, can increase the risk of developing the disease. Major Depressive Disorder is considered the most severe form of depressive disorder.

Interleukin 6 (IL-6) is a pro-inflammatory cytokine that occupies a central position in inflammatory processes and regulates part of the immune response of the human body. In the CNS, interleukin 6, for example, exerts several actions, activating microglia, which differentiate into macrophages, creating a central resistance to glucocorticoids, causing changes in dopaminergic, noradrenergic and serotonergic neurons of the brainstem, decreasing their innervation and neurotransmission. Therefore, elucidating the clinical condition of Major Depressive Disorder with the polymorphisms that involve the IL6 gene and evaluating the influence of different IL6 variants on MDD is of paramount importance. patient, helping the treatment with the biochemical analysis of inflammatory markers. and to evaluate the influence of IL6 variants on MDD and its different clinical manifestations.

LISTA DE TABELA E FIGURAS

Figura 1: Fluxograma da pesquisa bibliográfica..... 31

Tabela 1: Comparação dos estudos observados examinando as variantes genéticas do IL6 em diferentes populações com o Transtorno Depressivo Maior (TDM)..... 32

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ACE2 – Enzima Conversora de Angiotensina 2

BVS – Biblioteca Virtual em Saúde

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

GA – Geórgia

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IL – Interleucina

IL-6 – Interleucina 6

IL6 – Gene da Interleucina 6

mRNA – Mensageiro Ácido Ribonucleico

NESDA – The Netherlands Study of Depression and Anxiety

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – *Single Nucleotide Polymorphism* (Polimorfismo de nucleotídeo único)

STR – *Short Tandem Repeats* (Repetições Tandem Curtas)

TDM – Transtorno Depressivo Maior

TNF – Fator de Necrose Tumoral

VNTR – *Variable Number of Tandem Repeats* (Polimorfismos de número variável de repetições em tandem)

CAPÍTULO 1

Apresentação do referencial teórico e objetivos

1. Introdução

A Saúde Mental é a capacidade de administrar a sua própria vida e suas emoções perante as adversidades da vida, sem perder o valor do real. Quando há um desequilíbrio, aspecto que impede o fluxo dessa gestão, tem-se o transtorno mental, o qual envolve o Transtorno Depressivo (SECRETARIA DE SAÚDE, 2019).

A depressão é um transtorno mental comum que atinge cerca de 260 milhões de pessoas pelo mundo (OMS, 2021). Esse transtorno provoca uma incapacidade de condução do cotidiano, tristeza, falta de interesse ou prazer, sentimento de culpa ou baixa autoestima, sono e apetite alterados, cansaço ou falta de concentração. Além disso, muitas pessoas que sofrem dessa doença se queixam de dores físicas, mas sem nenhuma causa aparente (OPAS, 2018). De etiologia desconhecida, sabe-se que fatores sociais e ambientais são elementares para a doença em questão, e que, associados ao fator genético, podem potencializar o risco de desenvolvimento da doença (SHADRINA; BONDARENKO; SLOMINSKY, 2018).

Estudos apontam a depressão sendo associada à ativação do sistema imunológico, sistema caracterizado por níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias. Logo, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo, IL-1 β , IL6, IFN- γ , e o desequilíbrio em sua produção são vistos em pacientes depressivos (MARQUES; CIZZA; STERNBERG, 2007). Nesse sentido é possível que exista uma relação entre o Transtorno Depressivo Maior (TDM) e os processos inflamatórios que alcançam o Sistema Nervoso Central (SNC), no qual, por meio das vias neuroendócrinas e neuronais, há uma interação no cérebro pelas rotas neurais e humorais (LALOUSCHEK et al., 2006).

A Interleucina – 6 (IL-6) é uma citocina pró-inflamatória que ocupa uma posição central em processos inflamatórios e regula parte da resposta imunitária do organismo humano. Ela atua principalmente no tecido adiposo, no sistema cardiovascular, fígado e cérebro, além disso, tem ação direta em processos hematopoiéticos, inflamatórios, metabólicos e indiretamente em outros quadros

como saúde dos neurônios e crescimento de tecidos (FREITAS; CARVALO, 2017).

O polimorfismo genético que altera a estrutura da Interleucina-6 ou que criam sítios de clivagem podem alterar fisiologicamente o SNC, consequentemente tendo efeitos nos transtornos relacionados a ele. O gene da IL-6 está localizado no braço curto do cromossomo 7 região 15.3 tendo diversos polimorfismos associados, sendo boa parte deles *single nucleotide polymorphism* (SNPs) que são considerados o de variação genética mais recorrente na natureza, tendo um locus genético que envolve normalmente dois nucleotídeos (THOMPSON & THOMPSON, 2016).

2. Referencial teórico

2.1. Depressão

A depressão foi considerada o mal do século pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Sendo uma doença psiquiátrica crônica e que afeta milhões de pessoas no mundo, tem sido alvo de estudos no último século, visto que o Transtorno Depressivo tem se elevado bastante em todas as idades, e cada vez chegando em indivíduos mais jovens. O sentimento de insegurança alimentar, incerteza de emprego em toda a faixa etária, a pandemia do Coronavírus (COVID-19) tem sido fatores que aumentaram as taxas dessa doença (CONEJERO et al., 2021; GRACE; VILELA, 2015; LIMA, 2020).

Apesar da academia não ter um consenso sobre essa doença, pode ser dividida em três grupos: Depressão menor, Distímia e Depressão Maior. A Depressão menor tem seu diagnóstico com a presença de dois a quatro sintomas por duas ou mais semanas, incluindo o estado deprimido ou anedonia. A Distímia se caracteriza por um estado deprimido mais duradouro com três a quatro sintomas por no mínimo dois anos e também é conhecida como Depressão persistente. Por fim, a Depressão Maior, com cinco ou mais sintomas por duas semanas ou mais, incluindo estado deprimido ou anedonia, normalmente com

sintomas mais intensos. Vale ressaltar que quadros de ideação ou tentativa de suicídio normalmente são enquadrados nessa classificação (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014; GONÇALVES et al., 2018).

O TDM é considerado a forma mais grave dos transtornos depressivos. Sentimentos de tristeza normalmente são respostas a situações de perda, desapontamento e adversidades da vida. Além disso, o TDM inclui não apenas alterações de humor, mas também aspectos cognitivos, psicomotores e vegetativos, como o sono, a concentração, o apetite e a fadiga (SÁ; SPANGHERO, 2011).

A princípio as bases teóricas mais aceitas na academia hoje em dia para explicar o transtorno depressivo é a Teoria Monoaminérgica da Depressão. Essa sugere que a disfunção fisiopatologia da doença gira em torno de uma menor disponibilidade de aminas biogênicas cerebrais. A baixa desses neurotransmissores monoaminérgicos causam uma baixa ativação de sinapses que diminui os estímulos neurais. Contudo também se pode observar a presença de interações entre os sistemas endócrino e imune (GRACE; VILELA, 2015).

2.2. Epidemiologia

A depressão é um transtorno mental comum que atinge cerca de 260 milhões de pessoas pelo mundo, no qual, cerca de 5% dos adultos sofrem com essa doença. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2019, cerca de 10,2% da população brasileira foi diagnosticada com depressão por um profissional de saúde. Segundo a OMS, a prevalência de depressão na rede de atenção primária de saúde é 10,4%, isoladamente ou associada a um transtorno físico (OMS, 2021).

Em relação ao sexo, mulheres têm apresentado índices de prevalência de 1,5 a 3 vezes a mais quando comparadas aos homens, mas apesar de estudos epidemiológicos revelarem esse achado, não existem diferenças claras entre os sintomas, resposta ao tratamento ou consequências funcionais. Em relação a faixa etária, essa doença tem atingido diversas idades, mas a faixa de 18 a 29

anos possui uma prevalência 3 vezes maior do que indivíduos maiores de 60 anos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Em uma pesquisa populacional feita no ano de 2013, no Brasil a prevalência da depressão foi mais significativa em mulheres que viviam em áreas urbanas, com baixa escolaridade e que possuíam alguma doença crônica, como hipertensão e diabetes (STOPA et al., 2015).

No ano de 2020, em comparação à 1990, verificou que a depressão foi considerada a segunda doença mais prevalente nas consultas médicas e que cerca de quase um terço (30%) dos adultos apresentaram depressão clinicamente significativa em algum momento de sua vida, sendo 8% TDM (MURRAY et al., 1996). Estudos atuais corroboram destacando que a depressão está sendo umas das doenças mais prevalente, no qual, em homens é estimada em 7% a 12% e, em mulheres, 20% a 25% (WANG et al., 2017).

2.2.1 Epidemiologia da Depressão no período de pandemia

A pandemia gerada pela COVID-19 influenciou em todas as esferas desse conceito, causando insegurança física, social e mental. De acordo com o Guia de Saúde Mental Pós-Pandemia no Brasil publicado em 2020, umas das consequências da pandemia seria o aumento de transtornos mentais e traumáticos provocados diretamente pela infecção viral ou por sequelas secundárias. A Covid-19 foi reconhecida por afetar não apenas as vias respiratórias, mas o cérebro também, podendo ter influenciado na fisiologia do órgão, e junto a isso vieram as mudanças que ocorreram nas outras esferas como o distanciamento social ou a taxa de desemprego e trabalho remoto que alteraram o padrão de rotina, comportamento social e estabilidade financeira (CUMINALE et al., 2020).

Nesse sentido, já existia uma preocupação com a saúde mental dos indivíduos antes da pandemia, ou seja, para algumas pessoas que já enfrentavam estresses psicossociais e eram diagnosticadas com algum transtorno. Na América do Sul, quatro a cada dez brasileiros tiveram problemas

com ansiedade, além disso, no Peru, o diagnóstico de depressão aumentou em cinco vezes (TAUSCH et al., 2022).

2.2.2 Fisiopatologia do COVID-19 na Depressão

Notavelmente pode ser observado em paciente que foram infectados pela COVID-19 que os níveis de citocinas pró inflamatórias, como por exemplo, interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF- alfa) e outras interleucinas, estão nitidamente elevados nos casos mais graves da infecção. Essa hipercitocinemia, também conhecida como síndrome da tempestade de citocinas, pode estar ligada a distúrbios cerebrais e alterações fisiológicas que aumentam o nível de inflamação do indivíduo (HUANG et al., 2005).

A COVID-19 tem sinalizado uma preocupação clínica importante, visto que quadros graves da infecção podem alterar o perfil inflamatório do indivíduo. Preocupação essa porque o receptor que o SARS-CoV sequestra para infectar as células do hospedeiro são os receptores de enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) que é expresso em neurônios e nas células da glia (NETLAND et al., 2008).

Além disso, essa alteração pode ser a causa da morte de neurônios, de acordo com estudos experimentais em camundongos geneticamente modificados, que usou uma cepa do vírus obtida do Centro de Controle de Doenças em Atlanta (GA) e um anticorpo monoclonal conjugado como biomarcador. O estudo sugeriu uma suprarregulação para citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, IL-6) por neurônios e astrócitos. Nesse mesmo sentido, esse perfil inflamatório alterado foi visto em muitos indivíduos que apresentaram transtornos mentais, como depressão, ansiedade e traumas agudos (NETLAND et al., 2008).

2.3 Polimorfismo Genético

Ao observar as variações genéticas de uma população, nota-se que há uma similaridade entre os cromossomos homólogos. Entretanto existem situações em que há uma variabilidade na sequência do DNA em determinadas localizações do cromossomo, caracterizando assim uma mutação. Quando essa variação genética ocorre em uma frequência superior a 1% da população denomina-se um polimorfismo genético. Logo, essas mudanças podem resultar em uma variedade de proteínas diferentes da que se manifesta na maioria da população, levando a diferentes tipos fenotípicos (THOMPSON & THOMPSON et al., 2016).

Existe também uma fração de DNA conhecida como minissatélites que estão presentes no DNA nuclear e no DNA de organelas. Quando existem repetições dessas sequências de minissatélites de DNA podemos enquadrar em número variável de repetições tandem (VNTR – “*variable number of tandem repeats*”). Os VNTRs são constituídos de 11 a 100 pares de bases e a mutação se dá na quantidade de repetições existentes em um loci cromossômicos (THOMPSON & THOMPSON et al., 2016).

Por sua vez existem microssatélites no DNA ou curtas repetições de tandem (STR – “*short tandem repeats*”) que são constituídas de 2 a 10 pares de base e sua mutação também está relacionada ao número de repetições. Essa característica permite que amostras com quantidades diminutas de DNA, ou apresentando alto grau de degradação, possam ser tipadas. Existem dois tipos de microssatélites denominados microssatélites simples e microssatélites compostos. Microssatélites simples consistem em apenas um tipo de sequências de repetição. Os microssatélites compostos consistem em mais de um tipo de repetições (THOMPSON & THOMPSON et al., 2016).

Das diferentes classificações o mais comum é o Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP – *single nucleotide polymorphism*), que nada mais é do que uma variação de uma única base nitrogenada presente em uma sequência. Alteração presente na fase germinativa, altera dentre as bases adenina, timina,

citossina ou guanina na sequência do genoma entre indivíduos de uma espécie ou entre pares de cromossomos de um indivíduo (GONÇALVES et al., 2018).

2.4 Polimorfismos do Gene IL6

O gene *IL-6* é encontrado no braço curto do cromossomo humano 7 região 15.3, contendo seis éxons e cinco íntrons e codificando uma glicoproteína composta por 212 aminoácidos. Uma variante genética capaz de alterar a funcionalidade ou a quantidade da IL-6 no organismo pode então estar associada a predisposição a desenvolver transtornos depressivos (AFFONSO, 2020)

O rs1524107 (T/C) podem afetar o risco de doença por meio de seu efeito no *splicing* alternativo, por exemplo, alterando o dobramento do mRNA ou a estabilidade da estrutura do mRNA e a subsequente produção de proteínas (ZHANG et al., 2016). Enquanto isso, o rs2069837 polimorfismo no íntron, atua como marcação para de histonas promotoras, potenciadoras e DNase, o que pode aumentar a produção da IL-6, contudo não foi observado uma relação direta na expressão de IL-6 (WANG; LI; LIU, 2022). Além disso, não foi encontrado nenhuma associação significativa dos hipótipos consistindo de rs1524107 e rs2069837 com TDM ou aumento de IL-6 (ZHANG et al., 2016).

A variante genética rs1800795 da *IL6* (-174G/C), que é um SNP, está na região promotora do gene e foi descrito pela primeira vez em 1998, sendo considerado um polimorfismo funcional (UDINA et al., 2013). Essa variante genética promove a troca da base Guanina (G) pela Citosina (C) na posição 174, estando assim associado a uma maior produção da citossina pró inflamatória IL-6, enquanto que o alelo C está associado a níveis menores dessa citocina. Além disso, o alelo C também está associado a menor risco de doenças autoimunes, bem como sintomas menos graves e menores taxas de mortalidade durante o câncer e doenças cardiovasculares (FISHMAN et al., 1998).

As variantes genéticas rs1800797 e rs1800796 da IL-6 também são variações de promotores que demonstraram influenciar a transcrição do gene

IL6. Os alelos G no polimorfismo -572G>C (rs1800797) e o alelo A no polimorfismo -597G>A (rs1800796) foram associados com o aumento da transcrição de IL-6 em alguns trabalhos (FERNANDES et al., 2015; ZHANG et al., 2016).

2.5 Relação da IL-6 com o TDM

Existem diversos relatos de como a expressão excessiva de IL6 pode agravar quadros inflamatórios, essa que está relacionada diretamente com o estresse e a depressão. Esse fato pode ser provavelmente explicado pelas vias de comunicação entre as mediadoras citocinas, do sistema imunológico, e as respostas dos neurônios. Além disso, q IL-6 é uma das citocinas pró-inflamatórias mais investigadas e possui um papel na manutenção da saúde dos neurônios que a torna um ótimo objeto de estudo (POLLAK; YIRMIYA, 2002).

No SNC, a IL-6, por exemplo, exerce várias ações, ativando as micróglia, que se diferencia em macrófagos, perpetuando assim a sua própria produção, criando uma resistência central aos glicocorticoides; provocam alterações nos neurônios dopaminérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos do tronco cerebral, diminuindo a respectiva enervação e neurotransmissão (MARQUES; CIZZA; STERNBERG, 2007).

3 Justificativa

Visto que existem estudos que mostram a relação direta de IL-6 e o TDM, como os estudos de Jensen et al.(2016) e Zhang et al.(2016) que observaram maior concentração da citocina e de seu RNA mensageiro nos pacientes com TDM, e estudos que atrelam a citocina a uma falha no tratamento, como os estudos de Uher et al.(2010), Draganov et al.(2019) e Carvalho et al.(2017) que puderam relacionar o tratamento com diferentes tipos de polimorfismo do gene *IL6* e seu produto final, é de suma importância o entendimento da sua ação e regulação dos processos fisiológicos no TDM.A avaliação genética da produção

e ação dessas citocinas no organismo pode ajudar no diagnóstico precoce de pacientes com pré-disposição a desenvolver a forma grave da depressão e auxiliar na clínica usando marcadores bioquímicos de diagnóstico.

4 Objetivos

4.1 Objetivo Geral

Elucidar o quadro clínico do Transtorno Depressivo Maior com os polimorfismos que envolvem o gene *IL6*.

4.2 Objetivos específicos

- Realizar o levantamento bibliográfico sobre os polimorfismos rs1800797, rs1800796, rs1800795, rs2069837, rs1524107, rs7801617, rs2069824, rs10242595, rs12700386, rs2069835 e rs2069840.
- Avaliar a influência das variantes *IL6* no TDM e nas suas diferentes manifestações clínicas;
- Analisar a flutuação alelica das variantes *IL6* em participantes de pesquisa com TDM ;

5 Referências bibliográficas

AFFONSO, J. DOS S. **Estudo de caracterização dos polimorfismos das regiões promotoras das citocinas fator de necrose tumoral α (tnf α), interleucina 6 (il-6) e interleucina 10 (il-10) em pacientes com hepatite delta.** Manaus: [s.n.].

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 - 5ª Edição.** [s.l: s.n.]. v. 5º Edt

CONEJERO, I. et al. How Does COVID-19 Affect the Neurobiology of Suicide? **Current Psychiatry Reports**, 2021.

CUMINALE, N. et al. **Guia de Saúde mental Pós-Pandemia no Brasil.** [s.l: s.n.].

FERNANDES, M. T. P. et al. Association of interleukin-6 gene polymorphism (rs1800796) with severity and functional status of osteoarthritis in elderly individuals. **Cytokine (Philadelphia, Pa.)**, v. 75, n. 2, p. 316–320, 2015.

FISHMAN, D. et al. **The Effect of Novel Polymorphisms in the Interleukin-6 (IL-6) Gene on IL-6 Transcription and Plasma IL-6 Levels, and an Association with Systemic-Onset Juvenile Chronic Arthritis.** **J. Clin. Invest.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://www.jci.org>>.

FREITAS, T. H.; CARVALO, A. F. **Citocinas e quimiocinas como biomarcadores terapêuticos na depressão: revisão sistemática e meta-análise fortaleza.** [s.l: s.n.].

GONÇALVES, A. M. C. et al. **Prevalence of depression and associated factors in women covered by family health strategy.** **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 67, n. 2, p. 101–109, 1 jan. 2018.

GRACE, L.; VILELA, L. Pós Graduação em Loto-Sensu em Especialização de Farmacologia (UFMG). 2015.

HUANG, K. J. et al. **An interferon- γ -related cytokine storm in SARS patients.** **Journal of Medical Virology**, v. 75, n. 2, p. 185–194, 2005.

LALOUSCHEK, W. et al. **Polymorphisms of the inflammatory system and risk of ischemic cerebrovascular events.** **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, 2006.

LIMA, R. C. **Distanciamento e isolamento sociais pela COVID-19 no Brasil: Impactos na saúde mental.** **Physis** Instituto de Medicina Social da UERJ, , 2020.

MARQUES, A. H.; CIZZA, G.; STERNBERG, E. **Interações imunocerebrais e implicações nos transtornos psiquiátricos.** **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 2007.

MURRAY, C. J. L. et al. **The global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020 ; summary.** [s.l.] Published by the Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank, 1996.

NETLAND, J. et al. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2**. *Journal of Virology*, v. 82, n. 15, p. 7264–7275, ago. 2008.

OMS. **Relatório anual do diretor da repartição sanitária pan-americana**. [s.l: s.n.].

OPAS. **OMS apoia governos no objetivo de fortalecer e promover a saúde mental da população**. Disponível em:

<https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5263:opas-oms-apoia-governos-no-objetivo-de-fortalecer-e-promover-a-saude-mental-da-populacao&Itemid=839>. acesso em 25 de fevereiro de 2021.

POLLAK, Y.; YIRMIYA, R. **Cytokine-induced changes in mood and behaviour: Implications for “depression due to a general medical condition”, immunotherapy and antidepressive treatment***International Journal of Neuropsychopharmacology*, dez. 2002.

SÁ, H. P.; SPANGHERO, M. S. **Transtorno Depressivo Maior (TDM) com e sem Sintomas Psicóticos: Investigação Neuroquímica por Espectroscopia de Próton**. Ribeirão Preto - SP: [s.n.].

SHADRINA, M.; BONDARENKO, E. A.; SLOMINSKY, P. A. **Genetics factors in major depression disease***Frontiers in Psychiatry*Frontiers Media S.A., , 23 jul. 2018.

SECRETARIA DE SAÚDE, P. **Definição de Saúde Metal**. 2019. Disponível em: <<http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=1059>>

STOPA, S. R. et al. **Prevalência do autorrelato de depressão no Brasil: Resultados da pesquisa nacional de saúde**. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 18, p. 170–180, 1 dez. 2015.

TAUSCH, A. et al. **Strengthening mental health responses to COVID-19 in the Americas: A health policy analysis and recommendations**. *The Lancet Regional Health - Americas*, v. 5, p. 100118, 2022.

THOMPSON & THOMPSON et al. **Thompson & Thompson Genética Médica**. [s.l: s.n.]. v. OITAVA EDIÇÃO

WANG, J. et al. **Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: A systematic review and meta-analysis***BMJ Open*BMJ Publishing Group, , 2017.

ZHANG, C. et al. **Identification of IL6 as a susceptibility gene for major depressive disorder**. *SCIENTIFIC REPORTS*, v. 6, 2016.

Capítulo 2

Artigo a ser submetido na Revista de Divulgação Científica Sena Aires

**INFLUÊNCIA DAS VARIANTES GENÉTICAS DO GENE *IL6* NO
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: UMA REVISÃO**

**INFLUENCE OF GENETIC VARIANTS OF THE *IL6* GENE ON MAJOR
DEPRESSIVE DISORDER: A REVIEW**

**INFLUENCIA DE LAS VARIANTES GENÉTICAS DEL GENE *IL6* EN EL
TRANSTONO DEPRESSIVO MAYOR: UNA REVISIÓN**

Antonio Avelino Ferreira Soares¹, Caroline Ferreira Fratelli¹, Izabel
Cristina Rodrigues^{1*}

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

Autor correspondente:

Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva. Endereço: Campus
Universitário, s/n, Centro Metropolitano, Brasília-DF, 72220-275.
Telefone: (61) 3107-8400 E-mail: belbiomedica@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Elucidar o quadro clínico do Transtorno depressivo Maior com os polimorfismos que envolvem o gene *IL6*. **Método:** Revisão Sistemática com a busca nas bases de dados como *Scopus*, *Web of Science*, PubMed e BVS. Variantes genéticas nos artigos tinham relação com polimorfismos do gene *IL6* e metanálises, resumos e outras revisões foram desconsiderados. **Resultado:** Foram encontrados 54 artigos nas bases de dados. Usou-se a plataforma *Rayyan* para retirar as duplicatas e ler os resumos para seleção inicial, sobrando 12 artigos, no qual os que eram *open access* foram para leitura completa, sobrando então 5 artigos para essa revisão. **Conclusão:** Evidências sugerem uma condição sistêmica na TDM e dados demonstram as alterações inflamatórias. A IL-6 induzir alterações no cérebro, ativação de microglia e controla a saúde dos neurónios, podendo tornar tangível uma relação dos polimorfismos com a doença, mas ainda não existem muitos estudos na área.

Palavras-chaves: IL-6; Polimorfismo; Transtorno Depressivo Maior.

ABSTRACT

Objective: To elucidate the clinical condition of Major Depressive Disorder with polymorphisms involving the IL6 gene. **Method:** Systematic Review with a search in databases such as Scopus, Web of Science, PubMed and BVS. Genetic variants in the articles were related to IL6 gene polymorphisms and meta-analyses, abstracts and other reviews were disregarded. **Result:** 54 articles were found in the databases. The Rayyan platform was used to remove duplicates and read the abstracts for initial selection, leaving 12 articles, and then the open access ones were read in full reading, leaving 5 articles for this review. **Conclusion:** Evidence suggests a systemic condition in MDD and data demonstrate inflammatory changes. IL-6 induces changes in the brain, microglia activation and controls the health of neurons, which may make a tangible relationship between polymorphisms and disease, but there are still not many studies in the area.

Keywords: IL-6; Polymorphism; Major Depressive Disorder.

RESUMEN

Objetivo: Esclarecer el cuadro clínico del Trastorno Depresivo Mayor con polimorfismos que involucran al gen IL6. **Método:** Revisión Sistemática con búsqueda en bases de datos como Scopus, Web of Science, PubMed y BVS. Las variantes genéticas en los artículos se relacionaron con los polimorfismos del gen IL6 y se descartaron los metanálisis, los resúmenes y otras revisiones. **Resultado:** 54 artículos fueron encontrados en las bases de datos. Se utilizó la plataforma Rayyan para eliminar duplicados y leer los resúmenes para selección inicial, quedando 12 artículos, en los cuales los que eran de acceso abierto fueron para lectura completa, quedando 5 artículos para esta revisión. **Conclusión:** La evidencia sugiere una condición sistémica en MDD y los datos demuestran cambios inflamatorios. La IL-6 induce cambios en el cerebro, activa la microglía y controla la salud de las neuronas, lo que puede establecer una relación

tangible entre los polimorfismos y la enfermedad, pero aún no hay muchos estudios en el área.

Palabras clave: IL-6; Polimorfismo; Trastorno depresivo mayor.

Introdução

Os transtornos mentais se caracterizam como um grupo de doenças com alto grau de sobrecarga mental. Dentro desse amplo espectro de transtornos mentais existe Transtorno Depressivo(1). De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (1) os principais sintomas da depressão são: humor deprimido na maior parte do tempo e perda de interesse ou prazer por quase todas as atividades, sendo obrigatório para o diagnóstico a presença de pelo menos um deles. Os sintomas que ajudam no diagnóstico e também podem estar presentes são alterações no apetite ou no peso, sono desregulado e mudança na atividade psicomotora, fadiga, sentimentos de desvalia ou culpa, irritabilidade, dificuldade para pensar, problemas com a concentração ou tomar decisões e pensamentos recorrentes sobre morte com ou sem ideação suicida (2). Para tanto, na Depressão Maior, cinco ou mais sintomas por duas semanas ou mais devem ser evidentes, incluindo estado deprimido ou anedonia. Além disso, vale ressaltar que, quadros de ideação ou tentativa de suicídio normalmente são enquadrados nessa classificação. (3).

As causas dessa psicopatologia não são muito claras, devido ao fato de ser uma doença multifatorial. É importante ressaltar que o estudo do ambiente junto com o estudo fisiológico de cada indivíduo é importante para entender que um pode potencializar o outro aumentando o risco de desenvolvimento do transtorno (4).

Existem estudos que apontam a depressão associada à ativação do sistema imunológico, sistema caracterizado por níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatória. Alguns estudos têm mostraram que os níveis de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, IL-1 β , IL6, IFN- γ) são altos em pacientes com depressão e há até um desequilíbrio na produção

destes em diferentes momentos durante o dia(5). O Transtorno de Depressão Maior e os processos inflamatórios, que alcançam o Sistema Nervoso Central (SNC), apontam uma relação íntima visto que o sistema imunológico, por meio das vias neuroendócrinas e neuronais, tem uma interação no cérebro pelas rotas neurais e humorais (6).

Alguns estudos clínicos amparam perfis de inflamação destoantes em pacientes com TDM e uma suspeita em ascensão, atualmente, para essa associação é que uma possível ativação crônica mesmo que baixa de citocinas inflamatórias e o sistema imunológico contribuam para alguns dos mecanismos biológicos no desenvolvimento do TDM (7).

A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina pró-inflamatória que ocupa uma posição central nos processos inflamatórios e regula a diferenciação de vários tecidos e a parte da resposta imunitária(8). Ela atua principalmente no tecido adiposo, no sistema cardiovascular, no fígado e no cérebro e tem ação direta em processos hematopoiéticos, inflamatórios, metabólicos e indiretamente em outros quadros como, saúde dos neurônios e crescimento de tecidos. Existem diversos relatos de como a expressão excessiva de IL-6 pode agravar quadros inflamatórios e se relacionar de formas diferentes dependendo de cada doença (9).

No SNC, a IL-6 atua como uma citocina neurotrófica expressa tanto nos neurônios quanto na glia, a interleucina 6, por exemplo, exerce várias ações, ativando as micróglia, que se diferencia em macrófagos, perpetuando assim a sua própria produção, criando uma resistência central aos glicocorticóides, provocam alterações nos neurônios dopaminérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos do tronco cerebral, diminuindo a respectiva enervação e neurotransmissão (6).

Metodologia

Estratégia para busca e critérios de seleção do artigo.

Esta Revisão Sistemática seguiu as diretrizes estabelecidas pelo Prisma que é próprio para revisões sistemáticas e meta-análises. Os critérios de inclusão para esta revisão foram os aspectos população, exposição, comparação, desfecho e tipo de estudo (PECOS), no qual: (1) população: participantes de pesquisa humanos portadores do TDM; (2) exposição: variantes genéticas do *IL6*; (3) comparação: frequência alélica dos indivíduos e nível da doença; (4) desfecho: flutuação da frequência alélica em diferentes populações; (5) tipo de estudo: observacional e intervenção. Porém, estudos que não apresentarem dados completos, inclusive dados estatísticos, revisões, meta-análises e resumos, foram excluídos.

Bases de dados como *Scopus*, *Web of Science*, PubMed e Portal Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) foram utilizados. Não houve restrições quanto à linguagem, em relação aos termos, buscou-se usar termos indexados que refletem a exposição e o desfecho de interesse para esta revisão. Para tanto os seguintes descritores, que estão adequados ao vocabulário controlado, foram utilizados: “*polymorphism genetic*”, “*IL-6*”, “*Major depressive disorder*”, combinados pelo operador booleano “AND”.

Em seguida os artigos encontrados foram submetidos a plataforma Rayyan de análise de dados para identificar as duplicatas e os estudos que não respeitavam os critérios de inclusão predefinidos. No Rayyan os artigos duplicados tiveram a cópia excluída e foram submetidos a análise, foram selecionados de forma dupla cega (AA e CF), respeitando os critérios de inclusão, analisando o título e o resumo. Após a análise foram selecionados 5 artigos para a leitura completa.

A leitura completa e o suporte bibliográfico utilizados para esse artigo foram submetidos a plataforma Mandelley que revisou a integridade

dos artigos selecionados e analisou os artigos selecionados na fase anterior. Os revisores (AA e CF) certificaram a elegibilidade dos artigos selecionados e então criaram uma planilha eletrônica no Microsoft Office Excel de forma independente, em que usaram os dados: Auto, Título, Ano, País, Objetivo, Tamanho da amostra, Variante genética, Método laboratorial, Resultados, P-valor quando apontado no estudo e Or/Intervalo de confiança (I.C.) quando apontado no estudo. Foi utilizado o software Mendeley Reference Manager 2.68.0© 2022 Mendeley Ltd.

Resultado

Foram encontrados inicialmente 54 artigos nas bases de dados selecionadas para o estudo. Após a retirada das duplicatas na plataforma *Rayyan* apenas 27 artigos restaram para a análise dos resumos e títulos de acordo com os critérios de inclusão predefinidos no PECOS. O próximo passo foi utilizar então os critérios de inclusão e exclusão selecionados para filtrar os artigos. Nessa etapa, 12 artigos estavam dentro dos critérios, no qual foi observado quais artigos eram *open access* para leitura completa, sobrando então 5 artigos que serviram de base bibliográfica para essa revisão.

Uma das principais características observadas nos artigos selecionados foi a presença do sexo feminino estatisticamente relevante nas análises feitas em três dos cinco estudos, sendo eles o de Uher et al. (10), o de Jansen et al.(11) e colaboradores e Draganov et al.(12) e colaboradores. A continentalidade dos estudos em sua maioria foi na Europa, especificamente em Portugal de Carvalho et al.(13), na Holanda

de Jansen et al.(11) e em Barcelona at al.(12), mas também foi encontrado um estudo de Zhang et al. (7) na população Chinesa de Xangai.

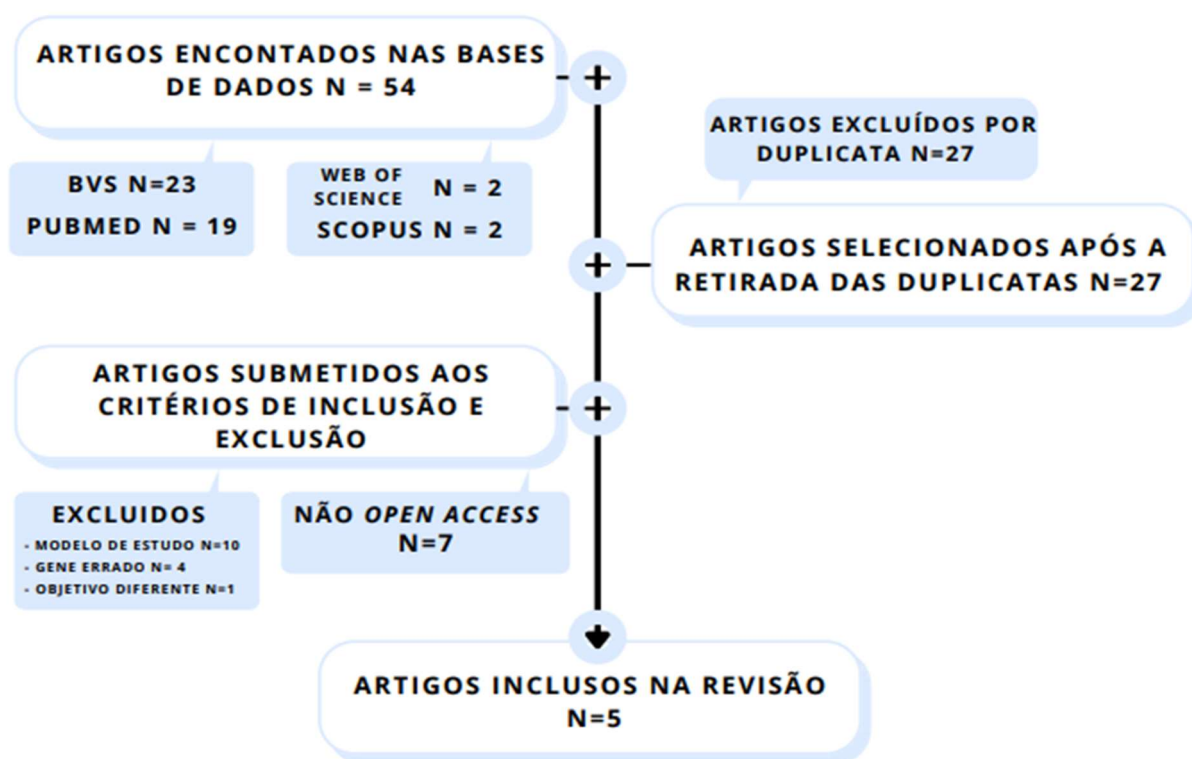


Figura 1: Fluxograma da pesquisa bibliográfica

Os estudos acharam diversas variantes genéticas nas comparativas feitas com os grupos caso-controle, e o estudo de Zhang et al.(7) até incluiu a análise de haplótipo. Um polimorfismo apareceu em três estudos que apontaram uma relação direta na produção de IL-6, sendo o ele o -174C>G rs1800795, que apareceu no estudo de Zhang et al.(7), Carvalho et al.(13) e Draganov et al.(12).

Tabela 1: Comparação dos estudos observados examinando as variantes genéticas do IL6 em diferentes populações com o Transtorno Depressivo Maior (TDM).

Autor	Título	Ano	País	Objetivo	Tamanho da amostra	Variante genética	Método laboratorial	Resultados	p-valor (caso x controle)	OR/Intervalo de confiança (I.C.)
R. Jansen et al.(11)	Gene expression in major depressive disorder	2016	Holanda	Identificar associações entre a expressão gênica e o status TDM usando a expressão gênica do sangue periférico em 1.848 indivíduos do Estudo Holandês de Depressão e Ansiedade (NESDA), enquanto contabilizava múltiplas covariáveis demográficas e técnicas.	N = 882 (47.7%) 635 (34.4%) F = 594 (67.3%) 448 (70.6%)		RUCDR Infinite Biologics	Supreregulação vias de IL-6 Uma comunicação de reforço bidirecional entre o cérebro e o sistema imunológico foi proposta como parte da etiologia do TDM.		
Zhang et al.(7)	Identification of IL6 as a susceptibility gene for major depressive disorder	2016	Xangai	Analisamos a diferença de expressão de mRNA de IL6 entre pacientes com MDD virgens de drogas e controles normais, investigar se a IL6 está geneticamente associada ao TDM em uma população chinesa Han e realizar uma análise de eQTL (expression quantitativa trait loci) por meio de um banco de dados disponível para investigar o papel potencial do risco das SNPs na expressão de mRNA de IL6 no cérebro.	N=50 C= 50	rs1800797 rs1800796 rs1800795 rs2069837 rs1524107	polimerase quantitativa em tempo real (qRT-PCR)	Níveis de expressão de mRNA de IL6 no sangue periférico em pacientes virgens de drogas com transtorno depressivo maior é maior que o grupo controle, SNP rs1800797 mostrou associação significativa de IL6 no córtex frontal daqueles com alelo A	0.008	
Uher et al.(10)	Genome-Wide Pharmacogenetics of Antidepressant Response in the GENDEP Project	2010	Europa	O objetivo deste estudo foi identificar variantes genéticas subjacentes às diferenças individuais consideráveis em resposta ao tratamento antidepressivo. Os autores realizaram uma análise de associação de todo o genoma da melhora da gravidade da depressão com dois medicamentos antidepressivos.	N= 706 F=444(63%) Escitalopram (N=394) Nortriptyline (n=312)	rs7801617	Genotipagem	Descobriu que (os principais alelos do SNP rs1126757 no gene que codifica IL-11) e do SNP rs7801617 no gene IL-6 (C e G, respectivamente) previu uma pior resposta antidepressiva em resposta ao tratamento com escitalopram.	0.002	
Draganov et al.(12)	Association study of polymorphisms within inflammatory genes and methylation status in treatment response in major depression	2020	Barcelona	O principal objetivo do estudo foi investigar se a resposta ao tratamento em pacientes com TDM pode estar associada a variantes genéticas e seu estado de metilação em genes inflamatórios.	N = 153 F=105(69%) responder=91	rs2069824 rs10242595 rs12700386 rs1800795 rs1800797 rs2069835 rs2069837 rs2069840	PCR em tempo real	Com relação à IL6 , os resultados atuais sugerem que o polimorfismo rs2069824 pode estar associado à resposta ao tratamento	0.04	
Carvalho et al.(13)	IL6-174G > C genetic polymorphism influences antidepressant treatment outcome	2016	Portugal	Este estudo visa avaliar o papel dos polimorfismos funcionais IL6-174G > C e IL6R D358A A > C em fenótipos de tratamento antidepressivo, especificamente remissão, recaída e depressão resistente ao tratamento (TRD)	N = 80	rs1800795	Genotipagem	O polimorfismo IL6-174G > C influencia o resultado do tratamento antidepressivo neste subgrupo de pacientes com TDM polimorfismo homocigoto GG, foram descritos para têm concentrações mais altas de IL-6 do que o genótipo G/C ou CC	0.038	0.068–0.869

Discussão

A IL-6 é uma citocina pró inflamatória que possui ação no cérebro devido a sua expressão em neurônios. Zhang et al.(7) procurou analisar, em uma população de Xangai depressiva, a diferença da expressão de mRNA da IL6 entre os pacientes que não usavam drogas para tratamento da doença e controles normais. Além disso, procurou associar o grau dos sintomas depressivos e sua relação com associação genética de IL6. Por fim, realizaram uma análise de eQTL (*expression quantitative trait loci*) por meio de um banco de dados disponível para investigar o papel potencial do SNP de risco na expressão de mRNA de IL6 no cérebro (7).

Como resultado observaram que o polimorfismo -597G>A teve uma alta relevância estatística entre os portadores de TDM. As taxas de expressão de IL-6 no córtex frontal em indivíduos com alelo A foi significativamente mais elevada (OR = 4,72, IC 95%: 1,60-13,89, $P = 0,01$) (7).

Apesar dessa relação estatística Zhang et al. (7) encontraram algumas limitações no estudo, como a necessidade de analisar os tecidos cerebrais de forma mais ampla, visto que a TDM é um transtorno que altera a funcionalidade cerebral, além da baixa frequência do alelo A na amostragem, o que poderia diminuir o poder de análise estatístico dos testes usados (7).

Em um estudo com holandeses, realizado por Jansen et al.(11) e procurou identificar associações entre a expressão gênica e o status dos pacientes com TDM, participantes do *The Netherlands Study of Depression and Anxiety* (NESDA). O estudo buscou uma população heterogênea, mas a amostragem tinha indivíduos equivalentes aos achados epidemiológicos da doença, ou seja, mais mulheres do que homens, além de ter uma amostra com alto índice de massa corporal. A análise foi feita no período de dois anos e os grupos dos pacientes consistiam em: pacientes com TDM atual, aqueles que apresentavam o

sintoma durante o período; TDM remetido, que não apresentavam sintomas no começo da medição, mas não no seguimento do projeto e o grupo controle com indivíduos sem TDM (11).

Nesse estudo observou-se que houve uma diferença estatística relevante quando comparados os dados dos indivíduos do grupo TDM atual e os do grupo controle, o que pode significar que a TDM tem efeitos genéticos mais forte em quadros inflamados do que se comparado a doença (11). Além disso, pôde-se observar pacientes com as vias da IL-6 suprarreguladas e a infrarregulação de Células NKs. Nesse sentido, níveis elevados de IL-6 e outras citocinas pró-inflamatórias sugerem uma via causal de inflamação com a TDM. Com isso sugere-se que IL-6 e outras citocinas fazem parte de uma rede maior de proteínas que são mais expressas no TDM (11).

Uher et al.(10) em um estudo com europeus propôs identificar as variantes genéticas dos pacientes que estavam em tratamento com antidepressivos, escitalopram e nortriptilina. A ideia era buscar genes que tivessem relevância significativa testadas para associação com mudança na gravidade da depressão durante um período de 12 semanas após o início do tratamento com um antidepressivo serotoninérgico ou noradrenérgico (10).

Essa análise farmacogenética buscava encontrar o desfecho genético dessas variantes associadas a uma melhora ou uma piora na gravidade dos sintomas da depressão. Na relação entre os polimorfismos e o tratamento, Uher et al.(10) puderam constatar que o polimorfismo genético do gene da interleucina 6 e da interleucina 11 pode tornar os indivíduos com a mutação vulneráveis ao desenvolvimento da TDM, principalmente, quando relacionados ao ambiente e a uma má resposta do tratamento com antidepressivos (10).

O estudo conseguiu elucidar que o polimorfismo rs7801617 IL-6A>C no gene *IL6* desempenha um importante papel na resposta dos antidepressivos serotoninérgicos, visto que em conjunto com a interleucina 11, a IL-6, atua produzindo mais acetilcolina nos neurônios e inibindo a produção de serotonina. Com menos serotonina produzida e

menos excreção os quadros se agravam para os pacientes que fazem uso desse medicamento que inibe a recaptção de serotonina (10).

Um estudo em Barcelona realizado por Draganov et al.(12) teve o intuito de investigar o desfecho do tratamento em pacientes com TDM e sua resposta em relação às variantes genéticas e seus estados de metilação nos genes inflamatórios. Logo, sugeriram que o polimorfismo rs2069824 do *IL6* pode estar associado à resposta ao tratamento da TDM, ainda que sua descoberta necessite de cuidado, visto que não foram feitas correções de comparações haplotípicas. Mesmo assim sugerem um foco para investigação desse gene, visto que há correlação com pacientes portadores de TDM (P=Valor = 0,04; I.C. 1,55) (12).

Outro achado deste estudo foi que o gene de do receptor de IL-6 (*IL6R*) também tem relação com a resposta ao tratamento. Essa associação de IL-6 dependente de *IL6R* sugere que existe uma relação com a IL-6 e a TDM. Essas variantes genéticas deixam claro que existe um papel desempenhado também na metilação de *IL6R*, em suma, porque foi observado que pacientes responsivos ao tratamento tem uma metilação mais alta do que não responsivos. Isso sugere que o polimorfismo do receptor pode estar associado a flutuações nos níveis periféricos de IL6 em pacientes com pior prognóstico de tratamento (12). Estudos anteriores sugeriram que alterações de metilação podem ocorrer mais em pacientes com TDM (14,15)

Por fim, em Portugal, Carvalho et al.(13) analisaram a ação do polimorfismo funcional da *IL6* -174G>C e o polimorfismo da *IL6R* D358A A>C em pacientes de tratamento com antidepressivos que tinham TDM resistente ao tratamento. Obtiveram dados estatísticos muito relevantes, e pode se observar que pacientes com o polimorfismo -174G>C quando heterozigotos (GC) apresentavam cerca de 75% menos risco de recaídas no tratamento se comparados com o homozigoto para o polimorfismo (GG) (P-Valor = 0,038; I.C.=0,068-0,869) (13).

Contudo também se observou que o genótipo CC tem remissão mais cedo que os outros dois genótipos, com tempo médio de 6 semanas

em comparação com 15 dos portadores de GG/GC. Já o polimorfismo IL6R não teve relevância estatística nos achados desse estudo (13).

Em conformidade com o estudo pode se observar que o alelo C está associado a uma menor produção da citocina pró inflamatória IL-6, enquanto que o alelo G está associado a níveis mais elevado. Portadores do polimorfismo GG homozigoto, têm sido descritos como genótipo com perfil inflamatório mais elevado e conseqüentemente um risco maior para diagnóstico de TDM, seja no grau dos sintomas quanto no tratamento que muitas vezes não é responsivo ao uso de medicamentos (13).

Conclusão

Evidências sugerem uma condição sistêmica na TDM, visto que há presença significativa de dados que demonstram as alterações inflamatórias centrais e periféricas em pacientes com esse transtorno no qual parecem fazer parte da fisiopatologia da doença. Essas citocinas pró-inflamatórias tem se mostrado com altos níveis em pacientes deprimidos.

Devido ao fato da IL-6 induzir alterações no cérebro, ativação de microglia e controlar a saúde dos neurónios e das células gliais, uma mudança na funcionalidade pode ocorrer, pois essa pode diminuir a expressão de serotonina e a captação das monoaminas. Logo, a possível relação entre o TDM e os polimorfismos no gene *IL6* se tornam mais tangíveis. Porém, novos estudos precisam ser realizados em diferentes populações, já que existem poucos estudos na área, para que assim possamos compreender mais a etiologia da doença e procurar melhorar a qualidade de vida dos portadores da doença.

Conflito de Interesse

Não se aplica.

Referências

1. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 - 5ª Edição. Vol. 5º Edt. 2014.
2. Paranhos ME, Werlang BG. Diagnóstico e Intensidade da Depressão. 2009.
3. Sena T. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, DSM-5 Estatísticas e Ciências Humanas: Inflexões Sobre Normalizações e Normatizações. Revista Internacional Interdisciplinar INTERthesis [Internet]. 2014; Available from: <http://www.psychiatry.org/about-apa-psychiatry>
4. Beck AT, Alford BA. Depressão causas e tratamento. Vol. 2º Edição. 2011.
5. Moo ICCO, Misener VL, Gomez L, Wigg KG, Luca P, King N, et al. *Cytokine Genes TNF, IL1A, IL1B, IL6, IL1RN and IL10, and Childhood-Onset Mood Disorders*. NEUROPSYCHOBIOLOGY. 2008;58(2):71–80.
6. Marques AH, Cizza G, Sternberg E. Interações imunocerebrais e implicações nos transtornos psiquiátricos. Revista Brasileira de Psiquiatria. 2007;
7. Zhang C, Wu ZG, Zhao GQ, Wang F, Fang YR. *Identification of IL6 as a susceptibility gene for major depressive disorder*. SCIENTIFIC REPORTS. 2016;6.
8. Dossus L, Kaaks R, Canzian F, Albanes D, Berndt SI, Boeing H, et al. *PTGS2 and IL6 genetic variation and risk of breast and prostate cancer: Results from the Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3)*. Carcinogenesis. 2010 Mar;31(3):455–61.
9. Klafke K. Determinação do papel das citocinas inflamatórias IL6 e IL8 na proliferação, resistência quimioterápica e invasão celular em glioblastoma humano. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) Instituto de Ciências Básicas da Saúde. 2015;
10. Uher R, Perroud N, Ng MYM, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, et al. *Genome-wide pharmacogenetics of antidepressant response in the GENDEP project*. Am J Psychiatry [Internet]. 2010;167(5):555–64. Available from: <https://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09070932>
11. Jansen R, Penninx BWJH, Madar V, Xia K, Milaneschi Y, Hottenga JJ, et al. *Gene expression in major depressive disorder*. Mol Psychiatry [Internet]. 2016;21(3):339–47. Available from: <https://dx.doi.org/10.1038/mp.2015.57>
12. Draganov M, Arranz MJ, Salazar J, de Diego-Adelino J, Gallego-Fabrega C, Jubero M, et al. *Association study of polymorphisms within inflammatory genes and methylation status in treatment response in major depression*. EUROPEAN PSYCHIATRY. 2019;60:7–13.
13. Carvalho S, Santos M, Lima L, Mota-Pereira J, Pimentel P, Maia D, et al. *IL6-174G > C genetic polymorphism influences antidepressant treatment outcome*. NORDIC JOURNAL OF PSYCHIATRY. 2017;71(2):158–62.
14. Lisoway AJ, Zai CC, Tiwari AK, Kennedy JL. *DNA methylation and clinical response to antidepressant medication in major depressive*

- disorder: A review and recommendations*. Vol. 669, Neuroscience Letters. Elsevier Ireland Ltd; 2018. p. 14–23.
15. Bufalino C, Hepgul N, Aguglia E, Pariante CM. *The role of immune genes in the association between depression and inflammation: A review of recent clinical studies*. Vol. 31, Brain, Behavior, and Immunity. 2013. p. 31–47.

ANEXOS

ANEXO 1

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

DIRETRIZES PARA AUTORES

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

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

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

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

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

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

Na submissão de pesquisa clínica, básica e aplicada, pesquisa de tradução; estudos laboratoriais e epidemiológicos (prospectivos ou retrospectivos); utilização de dados de prontuários, pesquisa em banco de dados; relatos de casos; entrevistas, questionários, inquéritos populacionais; é obrigatória a inclusão de documento, com o número de protocolo de aprovação, de que todos os procedimentos éticos exigidos pela Resolução CNS 466/2012, 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 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.