



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

**JHON WILLATAN SARAIVA SIQUEIRA**

**ASSOCIAÇÃO DA VARIANTE GENÉTICA *5-HTTLPR* E TRANSTORNO  
DEPRESSIVO MAIOR**

**BRASÍLIA, 2021**



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

JHON WILLATAN SARAIVA SIQUEIRA

**ASSOCIAÇÃO DA VARIANTE GENÉTICA 5-HTTLPR E TRANSTORNO  
DEPRESSIVO MAIOR**

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

**Orientador: Prof. Dr. Eduardo Antônio Ferreira**

**Coorientadora: Esp. Caroline Ferreira Fratelli**

BRASÍLIA, 2021

JHON WILLATAN SARAIVA SIQUEIRA

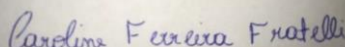
**ASSOCIAÇÃO DA VARIANTE GENÉTICA 5-HTTLPR E TRANSTORNO  
DEPRESSIVO MAIOR**

**BANCA EXAMINADORA**



---

Orientador(a): Prof.<sup>o</sup> Dr. Eduardo Antônio Ferreira  
(Universidade de Brasília/FCE)



---

Coorientador(a): Esp. Caroline Ferreira Fratelli  
(Universidade de Brasília/FCE)

---

Prof<sup>a</sup>. MS.c Lígia Canongia de Abreu Cardoso  
(Universidade de Brasília/FCE)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup> Isabel Torres Gomes da Silva  
(Universidade Paulista)

BRASÍLIA, 2021

S J59a Saraiva Siqueira, Jhon Willatan  
ASSOCIAÇÃO DA VARIANTE GENÉTICA 5-HTTLPR E TRANSTORNO  
DEPRESSIVO MAIOR / Jhon Willatan Saraiva Siqueira;  
orientador Eduardo Antonio Ferreira; co-orientador Caroline  
Ferreira Fratelli. -- Brasília, 2021.  
132 p.

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

1. Transtorno Depressivo Maior. 2. Variante genética. 3.  
5HTTLPR. I. Ferreira, Eduardo Antonio, orient. II. Ferreira  
Fratelli, Caroline, co-orient. III. Título.

*“O segredo da vida é: A vaca não dá leite, você tem de  
tirar.”*

*Mário Sergio Cortella*

*Dedico este trabalho aos maiores incentivadores  
dos meus sonhos, minha mãe e pai (Dulce e  
Robson).*

## AGRADECIMENTOS

Esse trabalho só pode ser concretizado por uma colaboração de uma série de pessoas que estão me acompanhando desde 1997, quando nasci, e perdura até os dias de hoje sendo assim o mínimo que posso fazer é agradecer-los.

Inicialmente agradeço a Deus por estar presente em minha vida abençoando, protegendo e acredito que colocou essas pessoas em minha vida para de alguma forma me auxiliar todos os dias.

Aos meus familiares, começando pelos meus progenitores que desde cedo me ensinaram que a educação é algo que jamais podem me tirar e para isso fizeram grandes sacrifícios para que eu pudesse ter uma educação de qualidade, obrigado Mãe e Pai (Dulce e Robson). E é claro as minhas queridas irmãs (Maria Clara, Maria Fernanda e Yasmin), obrigado pelos carinhos e apoios meninas por todos esses anos. Não posso deixar de agradecer a esses senhores que tenho uma grande admiração e por tudo que representam em minha vida, meus avós: dona M<sup>a</sup> Helena e Jocelino e a dona Edite e Sr. José Aliadus, que hoje me acompanha do céu, obrigado por todos os seus ensinamentos.

Aqueles que me incentivaram e deram total apoio antes mesmo de entrar na Universidade com palavras e ações, meus mais profundo obrigado. Vocês são as grades amigas que carrego para a vida: Priscila, Manoel, Eunice, Isis e Halanna Kimberly.

Agradeço a Universidade de Brasília e as pessoas que lá conheci, em especial a Larissa Lauanda, minha grande companheira de vida que está comigo sempre me incentivando a dar o melhor e a continuar em frente.

As grandes amigas que fiz ao longo da graduação que ao lado de vocês deixou a graduação mais “fácil” e prazerosa de se fazer, obrigados amigos. No entanto, devo um agradecimento em especial a família que a UnB me deu: Giovanna Brito, Arthur Pinho, Vanessa Hack, Mayumi Yamamoto, João Pedro e Isadora Celestino.

Devo grande parte da minha formação social e política a grupos e as pessoas ali inseridas no qual participei e pude auxiliar a comunidade acadêmica e a sociedade diretamente ou indiretamente, que foram o Centro Acadêmico de Farmácia (CAFARMA) “[...]Farmácia mi, Farmácia Mi [...]”, e a Associação Acadêmica Atlética

de Saúde (ALUCINADA-UnB) “[...] quando começou eu estava lá, pra sempre vou estar [...]”.

Sou extremamente feliz e agradecido a UnB/FCE, e a todo o corpo docente, administrativo e aos terceirizados que está atuando ali pois, trabalharam em conjunto para a minha formação. Em especial a prof.<sup>a</sup> Claire Lunardi e ao prof. Anderson Jesus que me acolheram em seu projeto de pesquisa e me ensinaram os primeiros caminhos da pesquisa científica. A Prof.<sup>a</sup> Izabel Cristina que me ensinou sobre o universo da patologia molecular, além de me acolher no seu grupo de pesquisa e ser mais que uma docente, com seu coração enorme, agiu como mãe, obrigado por tudo.

Agradeço ao meu orientador prof. Eduardo Antônio que esteve presente comigo nesse momento tão tenso e crítico que é a reta final da graduação pelo apoio e ensinamentos prestados.

A minha coorientadora e uma grande amiga Caroline Fratelli, obrigado pelos ensinamentos dados, e por todo o apoio que tive durante todo o percurso, umas das peças fundamentais em minha formação.

E agradeço a banca examinadora por dedicar um tempo a ler essa monografia, e colaborar com a minha formação.



## SUMÁRIO

<b>RESUMO .....</b>	<b>11</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>12</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>13</b>
<b>Lista de Tabelas .....</b>	<b>14</b>
TABELA .....	14
<b>Lista de Figuras .....</b>	<b>15</b>
<b>CAPÍTULO I.....</b>	<b>16</b>
1. INTRODUÇÃO .....	17
2. REFERENCIAL TEÓRICO .....	19
2.1. Transtorno Depressivo .....	19
2.2. Epidemiologia Do Transtorno Depressivo e Transtorno Depressivo Maior ..	19
2.3. Serotonina.....	20
2.3.1. A serotonina e o seu papel no transtorno depressivo.....	21
2.4. Variante Genética (SNP e VNTR) .....	22
3. JUSTIFICATIVA .....	25
4. OBJETIVOS.....	26
4.1. Objetivo geral .....	26
4.2. Objetivos Específicos .....	26
5. REFERÊNCIAS .....	27
<b>CAPITULO II.....</b>	<b>32</b>
Abstract: .....	34
1. INTRODUCTION.....	35
2. MATERIALS AND METHODS.....	36
2.1. Search Strategy .....	36
2.2. Filters, Inclusion, and Exclusion Criteria .....	36
2.3. Data Extraction .....	37
3. RESULTS .....	37
4. DISCUSSION.....	48
4.1. 5- HTTLPR Variant Genotypic Distribution in the Population .....	48
4.2. 5-HTTLPR Variant and the Nervous System .....	50
4.3. 5-HTTLPR variant and MDD risk factors.....	52
4.4. 5-HTTLPR Variant and Pharmacotherapy .....	55

4.5. Limitations and Recommendations .....	57
5. CONCLUSIONS.....	58
6. REFERENCES .....	59
<b>CAPITULO III.....</b>	<b>67</b>
Resumo .....	69
Abstract .....	70
1. INTRODUÇÃO.....	71
2. MATERIAL E MÉTODOS .....	72
2.1. Comitê de Ética .....	72
2.2. Desenho e Análise dos Primes.....	72
2.3. Coleta das Amostras.....	73
2.4. Extração do DNA.....	74
2.5. Amplificação do DNA pela PCR .....	74
2.6. Ciclos de Amplificação.....	75
2.7. Eletroforese do Produto Amplificado .....	75
3. RESULTADOS.....	75
4. DISCUSSÃO .....	76
5. CONCLUSÃO.....	77
6. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	79
<b>Anexo 1 – Artigo publicado na revista Genes, 2020 .....</b>	<b>81</b>
<b>Anexo 2 – Lista de verificação da declaração GRIPS nos artigos.....</b>	<b>82</b>
<b>Anexo 3. Normas da revista científica de escolha para publicação - Revista de Divulgação Científica Sena Aires (REVISA) .....</b>	<b>87</b>
<b>Anexo 4- Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS) da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF).....</b>	<b>101</b>
<b>Anexo 5- Comissão de Ética em Pesquisa Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília (CEP-FCE/UNB). .....</b>	<b>111</b>
<b>Anexo 6- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). .....</b>	<b>119</b>
<b>Anexo 7- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). .....</b>	<b>129</b>

## RESUMO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma psicopatologia que envolve interações biológicas, psicológicas e de convívio social. De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), 10,2% da população brasileira com 18 ou mais anos de idade foi diagnosticada com depressão por um profissional de saúde mental no ano de 2019. Nesse sentido, a genética vem sendo discutida como um fator fundamental no desenvolvimento da doença. O Transportador de Serotonina (5-HTT) influencia a regulação da neurotransmissão serotoninérgica, sendo esse um neurotransmissor ligado ao humor e a emoção. Para tanto, o objetivo deste estudo foi realizar uma busca na literatura, por meio de uma revisão sistemática sobre a flutuação genotípica da variante genética *5HTTLPR* (VNTR e o SNP *rs25531*) no TDM. Além disso, buscou-se realizar a padronização da estratégia de genotipagem na detecção da variante genética *5-HTTLPR* (*rs25531*). O estudo literário demonstrou que essa variante genética modula um maior risco ao desenvolvimento da psicopatologia, na qual portadores do alelo *S* (*short*) possuem uma predisposição maior aos sintomas depressivos, pelo fato desse alelo reduzir a expressão funcional do transportador 5-HTT. Em relação à pesquisa de genotipagem na detecção da variante genética *5HTTLPR* (*rs25531*) resultados satisfatórios foram encontrados, no qual foi possível a amplificação do material genético. O estudo sobre o TDM e a sua padronização genética apresentaram resultados satisfatórios, contudo há necessidade de estudos complementares para auxiliar em uma melhor compreensão da influência genética no TDM.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo Maior, Variante genética, 5-HTTLPR.

## ABSTRACT

Major Depressive Disorder (MDD) is a psychopathology that involves biological, psychological and social interactions. According to the National Health Survey (PNS), 10.2% of the Brazilian population aged 18 or over was diagnosed with depression by a mental health professional in 2019. In this sense, genetics has been discussed as a fundamental factor in the development of the disease. The Serotonin Transporter (5-HTT) influences the regulation of serotonergic neurotransmission, which is a neurotransmitter linked to mood and emotion. To this end, the objective of this study was to conduct a literature search, through a systematic review of the genotypic fluctuation of the genetic variant 5HTTLPR (VNTR and SNP rs25531) in TDM. In addition, we sought to standardize the genotyping strategy in detecting the genetic variant 5-HTTLPR (rs25531). The literary study demonstrated that this genetic variant modulates a greater risk for the development of psychopathology, in which carriers of the S (short) allele have a greater predisposition to depressive symptoms, due to the fact that this allele reduces the functional expression of the 5-HTT transporter. In relation to the genotyping research in the detection of the genetic variant 5HTTLPR (rs25531) satisfactory results were found, in which it was possible to amplify the genetic material. The study on TDM and its genetic standardization showed satisfactory results, however there is a need for further studies to assist in a better understanding of the genetic influence on TDM.

Keywords: Major Depressive Disorder, Genetic variant, 5-HTTLPR.

## LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT	<i>5-hydroxytryptamine</i> , Serotonina
5-HTT	Transportador de Serotonina
5-HTTLPR	Região polimórfica ligada ao gene do transportador de serotonina
5-HTP	5-hidroxitriptofano
17q11.1-q12	Braço longo do cromossomo 17, da banda 11 sub-banda 1 até a banda 12
A	Adenina
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
COVID-19	<i>Corona Virus Disease 2019</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DSM-V	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ª edition</i>
G	Guanina
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
L	Alelo Longo ( <i>long</i> )
L <sub>A</sub>	Alelo Longo ( <i>long</i> ) selvagem contendo adenina
L <sub>G</sub>	Alelo Longo ( <i>long</i> ) selvagem contendo guanina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PB	Pares de Base
PCR	Reação de Polimerização em Cadeia
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
RFLP	<i>Restriction fragment length polymorphism</i>
SLC6A4	<i>Solute Carrier Family 6 Member 4</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
S	Alelo curto ( <i>short</i> )
rs25531	Código do SNP A→G
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TGI	Trato Gastrointestinal
TPH	Enzima Triptofano Hidroxilase
VNTR	<i>Variable Number of Tandem Repeats</i>

## Lista de Tabelas

### TABELA

Tabela 1. Comparação de diferentes estudos relacionados a variante genética 5- <i>HTTLPR</i> e o Transtorno Depressivo Maior (TDM). .....	39
Tabela 1. Primers de PCR desenhados utilizando o programa <i>Primer3Plus</i> .....	74
Tabela 2. Sistema de reação.....	75

## Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos .....	38
Figura 2. Número de artigos por continente.....	39
Figura 3. Distribuição genotípica de acordo com o número de artigos encontrados.	49
Figura 1. Detecção do PCR utilizando os primers.....	76

## **CAPÍTULO I**

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



## 1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), saúde é definida como “um estado de completo bem estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doenças ou enfermidades” (OPAS, 2016). A saúde mental por sua vez é definida como “um estado de bem estar no qual o indivíduo é capaz de usar suas próprias habilidades, recuperar-se do estresse rotineiro, ser produtivo e contribuir para sua comunidade” (PRUNEDA, 1950)

O transtorno depressivo é um transtorno mental comum, caracterizado pela tristeza, falta de interesse ou prazer, sentimento de culpa ou baixa autoestima, sono e apetite alterados, cansaço ou falta de concentração. Nos piores casos, o indivíduo pode vir a cometer o suicídio (OPAS, 2018).

Dentre os transtornos que engloba a depressão, destaca-se o Transtorno Depressivo Maior (TDM), caracterizado por episódios de alterações no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas, e remissões interepisódicas com duração de duas semanas, sendo possível o diagnóstico baseado em um único episódio (NASCIMENTO, 2013). Ressalta-se que os fatores sociais e ambientais são importantes para o desenvolvimento dessa patologia, e aliados ao fator genético, podem potencializar o risco de desenvolvimento do transtorno (SHADRINA, et al. 2018).

Essa psicopatologia afeta ambos os sexos, entretanto há evidências científicas que comprovam que o sexo feminino tem sido mais susceptível a desenvolver esse transtorno quando comparado ao sexo masculino. Com isso, possíveis explicações têm sido teorizada para tais diferenças, na qual destacam-se os fatores hormonais, fatores genéticos, de neurotransmissores e da resposta imunitária (ALMEIDA et al., 2019; SHADRINA, et al. 2018; SANTOS, 2016).

Estudos indicam que o transtorno depressivo é influenciado pela insuficiência de neuromediadores de monoaminas (serotonina, norepinefrina e dopamina) em estruturas definidas do sistema nervoso central (SNC) (CAI et al., 2013; VEDOVATO et al., 2014). Em acordo com a teoria da monoamina, a síntese, o transporte vesicular e receptores neuromediadores de monoaminas desempenham uma função importante no aparecimento do transtorno depressivo (SHADRINA, et al. 2018).

O Transportador 5-Hidroxitriptamina (5-HTT), é codificado pelo *Solute Carrier Family 6 Member 4 (SLC6A4)* e está envolvido na regulação da neurotransmissão serotoninérgica (CHEN et al., 2019). O gene *SLC6A4* possui diversas variantes genéticas, dentre elas o gene da Região Promotora Ligada ao Transportador de Serotonina (*5-HTTLPR*). Localizado no cromossomo humano 17q11.2, essa variante genética consiste na inserção ou deleção de 44 pares de bases na região flanqueadora 5', região promotora do gene, dando origem a dois diferentes alelos: um longo (*Long; L*) e um curto (*Short; S*); (LESCH et al., 1996; MING et al., 2015).

A variante genética *5-HTTLPR* pode apresentar duas possíveis conjunturas, um *Variable Number of Tandem Repeats (VNTR)* - ou *Single Nucleotide Polymorphism (SNP)*, no qual se destaca o *rs25531*, que implementa uma nova variação na frequência alélica e contribui para a alteração da funcionalidade da proteína. A alteração se dá pela região promotora em que cada um desses polimorfismo pode apresentar e o seu comprimento (CAMARENA et al.,2019; BANSAL et al.,2016; HAHN et al.,2008).

Pesquisas indicam que dentre os alelos da variante genética *5-HTTLPR-VNTR*, o alelo *S (Short)* modula um maior risco para depressão (ANCELIN et al., 2017; LESCH et al., 1996). Esse alelo está associado a menor expressão e diminuição da eficiência transcricional do Transportador 5-Hidroxitriptamina (5-HTT), o qual resulta na redução do retorno e captação da serotonina (BASU et al., 2015). Pacientes portadores do TDM e que possuem pelo menos um alelo *S*, da variante genética *5-HTTLPR*, apresentam sintomas depressivos, além de depressão diagnosticável quando comparados à indivíduos homocigotos para o alelo *L* (BANSAL et al., 2016).

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1. Transtorno Depressivo

O transtorno depressivo é uma doença psiquiátrica crônica, recorrente e de elevada prevalência. O *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ª edition (DSM-V)*, incluiu no capítulo dos transtornos depressivos: o Transtorno Depressivo Maior (TDM); o transtorno depressivo induzido por substâncias/medicamento; o transtorno depressivo devido a outra condição médica; outro transtorno depressivo especificado; o transtorno depressivo não especificado (APA,2013).

Dentre esses transtornos descritos destaca-se o TDM por representar a condição clássica desse grupo de transtornos. Esse transtorno é caracterizado por pelo menos duas semanas de depressão que esteja presente na maior parte das situações, com um registro de alterações afetivas, cognitivas e neurovegetativas, na qual pode ocorrer apenas um episódio, mas majoritariamente é um transtorno recorrente (APA,2013; OPAS, 2018).

O TDM é uma doença com causas multifatoriais, tendo como coadjuvantes para o seu desenvolvimento fatores ambientais e genéticos. Diversos estudos acerca da relação dos fatores contribuintes para o aparecimento da patologia tais como, trauma na infância, estresse e ansiedade, têm sido encontrados e esses buscam conhecer tais fatores e auxiliar na busca de uma melhor compreensão frente a doença (ANCELIN et al., 2017).

### 2.2. Epidemiologia Do Transtorno Depressivo e Transtorno Depressivo Maior

A depressão é uma doença comum com mais de 264 milhões de pessoas afetadas em todo o mundo (KASSEBAUM et al., 2017). De acordo com a OMS, houve um aumento mundial no número de casos de depressão em cerca de 18,4% na quantidade de novos casos de TDM, entre os anos de 2005 e 2015 (OMS,2015). Em concordância com a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), no Brasil, 10,2% de sua

população com 18 anos ou mais de idade foi diagnosticado com depressão por um profissional de saúde mental no ano de 2019 (IBGE,2020).

Além disso, esta patologia tem sido mais prevalente entre a população adulta, principalmente a população idosa, que representam entre 5 a 30% dos pacientes adultos com depressão (BRANCO et al., 2015), e tem, dentre os principais fatores para o desenvolvimento da doença, a solidão. Além disso a idade avançada, a dependência financeira, o desemprego e a iliteracia predispõem a depressão no idoso (MEHTA et al., 2016)

Estudos publicados recentemente permitem perceber um aumento, em 2020, no número de casos de transtornos depressivos. O fator determinante para esse acréscimo é dado principalmente pela pandemia de *Corona Virus Disease 2019*. P (COVID-19). Pesquisas realizada têm reportado prevalência elevadas dessa psicopatologia no conjunto da população estudada, especialmente em grupos específicos, como nos trabalhadores do setor da saúde. No Brasil, durante o período da pandemia e distanciamento social 40,4% dos brasileiros sentiam-se tristes ou deprimidos muitas vezes ou quase sempre (BARROS et al., 2020).

### **2.3. Serotonina**

A serotonina (5-HT, *5-hydroxytryptamine*) é uma monoamina, produto da hidroxilação e carboxilação do aminoácido L-triptofano. Na seguinte sequência bioquímica, o precursor triptofano é hidroxilado pela enzima triptofano hidroxilase (TPH), sendo convertido em 5-hidroxitriptofano (5-HTP). Posteriormente, ocorre a descarboxilação pela ação da enzima DOPA-decarboxilase, e por fim tem-se a serotonina (VELOSO et al., 2018).

Esta molécula está distribuída por todo o corpo humano. No sistema nervoso central (SNC) é um neurotransmissor responsável pela transmissão eletroquímica sináptica através da ligação com receptores específicos, chamados serotoninérgicos, abundantes no SNC. No trato gastrointestinal (TGI), as células enterocromafins são as responsáveis por sua produção, cerca de 90% de toda a produção do corpo humano, que tem como função uma ação de contração muscular (VEDOVATO et al., 2014). Na periferia, a serotonina encontra-se em grande

circulação nas plaquetas circulantes, desempenhando um papel importante na homeostase (SILVA et al.,2008).

Além disso, a serotonina influencia diversos processos fisiológicos tais como regulação hidroeletrólítica, modulando a sede e o apetite, ingestão de alimentos e regulação da emoção e processos do controle comportamental (GOODMAN; GILMAN, 2018).

O neurotransmissor, 5-HT (serotonina), é responsável pela regulação do humor e da ansiedade. Quando é liberada na fenda sináptica, se liga a seus receptores, localizados na fibra pré-sináptica, e promove a abertura dos canais de  $Ca^{2+}$  relacionados a essas proteínas. Estudos revelam que não existe um receptor específico, mas uma superfamília de 15 receptores serotoninérgicos, com funções e localizações específicas nas áreas pré-sinápticas (SILVA et al.,2008).

### **2.3.1. A serotonina e o seu papel no transtorno depressivo**

Em indivíduos saudáveis, os neurotransmissores monoaminérgicos são liberados pelo neurônio pré-sináptico e podem se ligar a receptores específicos no neurônio pós-sináptico. Já em indivíduos com transtorno depressivo há uma redução na concentração de monoaminas na fenda sináptica. Tal hipótese é conhecida como teoria monoaminérgica. Entretanto, esta teoria não explica completamente as bases fisiológicas da depressão, principalmente quanto à sua origem (BASTOS, 2018; SPERNER,et al., 2014).

A serotonina tem influência na plasticidade neural, alterações da quantidade e qualidade das sinapses, com efeito neurotrófico, e influência no desenvolvimento do cérebro. Estudos revelaram que o receptor 5-HT<sub>7</sub> está envolvido na plasticidade sináptica, o que sustenta as evidências que a serotonina está envolvida em processos cognitivos e desordens neuropsiquiátricas. Além disso, o aumento da serotonina (5-HT) na fenda sináptica, está associado a melhora dos sintomas depressivos (COWEN e BROWNIN,2015).

O transportador de serotonina (5-HTT), localizado na porção terminal do axônio e no corpo do neurônio, possui um notório papel na função dos neurônios

serotoninérgicos, com sua atividade serotoninérgica regulada por alguns de seus receptores e transportadores. Ao estimular o neurônio, a serotonina é liberada de seus terminais e ativa os receptores que podem estar disponíveis, para regular essa estimulação do neurônio, alguns mecanismos de *feedback*, agem modulando a atividade do neurônio. O 5-HTT nos neurônios leva a serotonina de volta para dentro do neurônio, via mecanismo de captação, denominado recaptação de serotonina (OLIVER et al., 2005). A duração e a magnitude das ações biológicas da serotonina dependem amplamente do seu transportador (5-HTT), com a função de regulação no ajuste da sinalização da 5-HT (IURESCIA et al., 2016).

#### **2.4. Variante Genética (SNP e VNTR)**

Os polimorfismos são variantes genéticas que aparecem em consequência de mutações, que representam diferentes formas de sequência do DNA (*deoxyribonucleic acid*) e possui diferentes classificações, de acordo com a mutação original. O polimorfismo de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphism* - SNP) é uma das maneiras mais frequente e constante nas variações genéticas no DNA genômico humano. Os marcadores SNP tem como base as alterações na molécula de DNA, ou seja, mutações em bases únicas da cadeia de bases nitrogenadas (CAETANO et al., 2009).

Outra possível classificação do polimorfismo é conhecida como repetição em tandem de número variável (*variable number of tandem repeats* - VNTR), ou também chamados de minissatélites, e exibem uma enorme variabilidade e são constituídos de 9 à 100 pares de bases repetidos sequencialmente em loci cromossômicos (GÓES et al., 2005).

O estudo dessas variações tem várias aplicações no desenvolvimento de investigações biológicas e evolutiva, além do campo da medicina. A partir dos dados gerados dos estudos das variantes genéticas tem-se compreendido parcialmente ou totalmente mecanismos de susceptibilidade a certas doenças (CAETANO et al., 2009).

## 2.5. Variante genética 5-HTTLPR-VNTR e 5-HTTLPR (rs25531)

O 5-HTT (Transportador de Serotonina) é codificado pelo *Solute Carrier Family 6 Member 4* (SLC6A4), localizado no *locus* 17q11.2 e pode ser expresso no sistema nervoso central (SNC), plaquetas sanguíneas, linfoblastos e células enterocromafins do trato gastrointestinal (TGI). Estudos tem demonstrado que variações genéticas no locus *SLC6A4* contribuem para a variação na recaptção de serotonina. Dentre essas variações destaca a 5-HTTLPR (Região Promotora Ligada ao Transportador de Serotonina) que está localizada na região promotora do gene *SLC6A4* (IURESCIA et al., 2016).

A variante genética 5-HTTLPR-VNTR é caracterizada por ser bialélica, e possui uma inserção/deleção de 44 pares de base (pb), na região flanqueadora 5' do gene. Essa alteração origina dois alelos diferentes dois alelos, o curto (*Short* -S) e o longo (*Long*-L), no qual o alelo S pode modular o risco para depressão (NCBI, 2019). Estudos genéticos populacionais têm demonstrado que a presença do alelo S (*short*) diminui a eficiência transcricional do gene promotor de 5-HTT, o que resulta em uma menor ligação do transportador de serotonina e a captação desse neurotransmissor. Assim, é possível que essa alteração genética possa aumentar o risco a suscetibilidade a distúrbios psiquiátricos, como o Transtorno Depressivo Maior, além de apresentarem sintomas depressivos mais evidentes ao se comparar à indivíduos homocigotos para o alelo L (*Long*) (Won and Ham, 2016).

Assim como o 5HTTLPR-VNTR é amplamente estudado, o 5HTTLPR-rs25531, visto como um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), se refere ao mesmo nucleotídeo localizado na região promotora (5HTTLPR). Esse também é amplamente pesquisado e consiste em adicionar uma nova variante na frequência alélica contribuindo assim na expressão da proteína (IURESCIA et al., 2016).

O SNP *rs25531* implementa uma nova variação alélica, influenciando na modificação da funcionalidade da proteína (IURESCIA et al., 2016). Esse SNP sofre uma troca nucleotídica de Adenina por Guanina (A/G) no sexto nucleotídeo dentro da primeira, de duas repetições extras de 20 a 23 pb, no alelo *Long* (L) da variante 5-HTTLPR-VNTR, assim tem-se o aparecimento dos subtipos alélicos: *La* e *Lg*, que em conjunto com o alelo *Short* (S) cria-se um polimorfismo trialélico (TANAHASHI et al., 2020). A troca da base nucleotídica (A/G) influencia a funcionalidade do regulador

transcricional AP2 (proteína de ativação 2) que normalmente atua como ativador ou repressor da transcrição. No alelo G (Lg), este SNP cria um sítio de ligação AP2 que exerce um papel repressivo na atividade do promotor *SLC6A4*, suprimindo a sua transcrição (HU et al., 2006; KRAFT et al., 2005; TANAHASHI et al., 2020).

Isso evidencia-se, ao analisar a forma curta (*short*, S), bem como a variante Lg e La, que foram associadas ao risco de depressão, pois restringem a atividade transcricional do promotor, resultando em baixa expressão funcional de *SLC6A4* e, portanto, reduzida recaptção de serotonina (FLEURKENS et al., 2018).



### 3. JUSTIFICATIVA

O transtorno depressivo é um sério problema de saúde pública que afeta milhões de pessoas por todo o mundo, e acarreta diversos prejuízos funcionais e ocupacionais para a sociedade. Essa psicopatologia é de alta relevância, que não afeta somente um indivíduo, mas também a família e a sociedade (BASTOS, 2018).

Pesquisadores das mais diversas áreas de atuação têm buscado estabelecer uma correlação entre as variantes genéticas das monoaminas, e uma melhor compreensão, e seus efeitos no Transtorno Depressivo Maior (CAMARENA et al., 2019; SARMIENTO-HERNÁNDEZ et al., 2019).

Portanto, a compreensão da associação entre a variante genética *5-HTTLPR* e as manifestações clínicas do TDM pode auxiliar a identificação de fatores de risco, em determinada população, e assim contribuir no melhor diagnóstico, tratamento e prognóstico do transtorno, garantindo assim, uma qualidade de vida aos pacientes e a aqueles que o acompanham.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. Objetivo geral

Avaliar uma possível associação entre a variante genética *5-HTTLPR-VNTR* e *5HTTLPR-rs25531* com o Transtorno Depressivo Maior (TDM) e realizar uma estratégia de biologia molecular de padronização da variante genética *5HTTLPR-rs25531*.

### 4.2. Objetivos Específicos

- a) Realizar um levantamento bibliográfico sobre a variante genética *5-HTTLPR* e sua relação com o desenvolvimento do Transtorno Depressivo Maior (TDM);
- b) Padronizar a estratégia de genotipagem, por Reação de Polimerização em Cadeia (PCR) para estudo da variante genética *5-HTTLPR-rs25531*.

## 5. REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Eliana dos Santos. **Influência da imunoinflamação na depressão: dimorfismo de gênero**. 2019. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.
- American Psychiatric Association. (2013). **Transtornos Depressivos - DSM – 5º Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM - V (5ª ed.)**. Porto Alegre: Artmed.
- ANCELIN, Marie-Laure et al. The effect of an adverse psychological environment on salivary cortisol levels in the elderly differs by 5-HTTLPR genotype. **Neurobiology of stress**, v. 7, p. 38-46, 2017
- BANSAL, R. et al. Serotonin Signaling Modulates the Effects of Familial Risk for Depression on Cortical Thickness. **Psychiatry research**, v. 248, p. 83–93, fev. 2016.
- BARROS, Marilisa Berti de Azevedo et al. Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, p. e2020427, 2020.
- BASTOS, SARAH VIANA BARRETO. **NEUROQUÍMICA DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) –Faculdade Nova Esperança de Mossoró, 2020.**
- BASU, A. et al. Association of serotonin transporter (SLC6A4) and receptor (5HTR1A, 5HTR2A) polymorphisms with response to treatment with escitalopram in patients with major depressive disorder: A preliminary study. **Indian J Med Res**, v. 142, n. 1, p. 40–45, 2015.
- BRANCO, Jeronimo Costa et al. Physical benefits and reduction of depressive symptoms among the elderly: Results from the Portuguese" National Walking Program". **Ciência & saúde coletiva**, v. 20, p. 789-795, 2015.
- BRUNTON, Laurence L.; HILAL-DANDAN, Randa; KNOLLMANN, Björn C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman-13**. Artmed Editora, 2018.

CAI, Xiang et al. Local potentiation of excitatory synapses by serotonin and its alteration in rodent models of depression. **Nature neuroscience**, v. 16, n. 4, p. 464-472, 2013.

CAETANO, Alexandre Rodrigues. Marcadores SNP: conceitos básicos, aplicações no manejo e no melhoramento animal e perspectivas para o futuro. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 38, n. SPE, p. 64-71, 2009.

CAMARENA, B. et al. Association study between serotonin transporter gene and fluoxetine response in mexican patients with major depressive disorder. **Clinical Neuropharmacology**, v. 42, n. 1, p. 9–13, 2019.

CHEN, F. et al. Serotonin transporter-linked polymorphic region genotypes in relation to stress conditions among patients with papillary thyroid carcinoma. v. 12, n. 3, p. 968–977, 2019. **Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates**.

COWEN, Philip J.; BROWNING, Michael. What has serotonin to do with depression? **World Psychiatry**, v. 14, n. 2, p. 158, 2015.

FLEURKENS, P. et al. Automatic approach-avoidance tendencies as a candidate intermediate phenotype for depression: Associations with childhood trauma and the 5-HTTLPR transporter polymorphism. **PLoS One**, v. 13, n. 3, p. e0193787–e0193787, 2018.

GÓES, A. C. S. Análise de regiões polimórficas do DNA com o objetivo de estabelecer vínculos genéticos, identificar restos mortais ou realizar perícias criminais. **Revista do Biomédico**, v. 65, p. 22-23, 2005.

HAHN, M. K. et al. Multivariate permutation analysis associates' multiple polymorphisms with subphenotypes of major depression. **Genes, Brain and Behavior**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 487–495, 2008.

HU, X. et al. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. **Am J Hum Genet**, [s. l.], v. 78, n. 815–826, 2006.

IBGE, I. B. de E. e G. **Programa Nacional de Saúde**. [S. l.], 2020. Available at: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/29471-pns-2019-cai-o-consumo-de-tabaco-mas-aumenta-o-de-bebida-alcoolica>. Acesso at: 20 Feb. 2021.

IURESCIA, S.; SERIPA, D.; RINALDI, M. Role of the 5-HTTLPR and SNP Promoter Polymorphisms on Serotonin Transporter Gene Expression: a Closer

Look at Genetic Architecture and In Vitro Functional Studies of Common and Uncommon Allelic Variants. **Molecular Neurobiology**, v. 53, n. 8, p. 5510–5526, 2016.

KASSEBAUM, Nicholas J. et al. Global, regional, and national prevalence, incidence, and disability-adjusted life years for oral conditions for 195 countries, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of diseases, injuries, and risk factors. **Journal of dental research**, v. 96, n. 4, p. 380-387, 2017.

KAO, W.-T.; CHANG, C.-L.; LUNG, F.-W. 5-HTT mRNA level as a potential biomarker of treatment response in patients with major depression in a clinical trial. **Journal of affective disorders**, v. 238, p. 597–608, out. 2018.

KOSTIC, M. et al. A pilot study on predictors of brainstem raphe abnormality in patients with major depressive disorder. **J Affect Disord**, v. 209, p. 66–70, 2017.

KRAFT, J. et al. Sequence analysis of the serotonin transporter and associations with antidepressant response. **Biol Psychiatry**, [s. l.], v. 58, p. 374–381, 2005.

LESCH, Klaus-Peter et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. **Science**, v. 274, n. 5292, p. 1527-1531, 1996.

MANOHARAN, A. et al. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphisms are associated with response to fluoxetine in south Indian major depressive disorder patients. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 72, n. 10, p. 1215–1220, 2016.

MENDONÇA, M. S. et al. Epigenetic variation at the SLC6A4 gene promoter in mother–child pairs with major depressive disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 245, p. 716–723, 2019.

MEHTA, Charchit P. et al. Economic Dependency and Depression in Elderly. **Journal of Krishna Institute of Medical Sciences (JKIMSU)**, v. 5, n. 1, 2016.

MING, Q. et al. Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) L allele interacts with stress to increase anxiety symptoms in Chinese adolescents: a multiwave longitudinal study. **BMC Psychiatry**, p. 1–8, 2015.

NCBI. **SLC6A2 solute carrier family 6 member 2[homo sapeins (human)]**. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6530>>.

OLIVIER, Berend; VAN OORSCHOT, Ruud. 5-HT1B receptors and aggression: a review. **European journal of pharmacology**, v. 526, n. 1-3, p. 207-217, 2005.

**OMS. Prevención del suicidio: un instrumento para docentes y demás personal institucional.** Disponível em:

<<https://apps.who.int/iris/handle/10665/66802>>.

**OPAS.** Disponível em:

<[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=1095](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=1095)>. acesso em 13 de janeiro de 2021.

**OPAS.** 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](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.

ÖZÇÜRÜMEZ, G. et al. No Interaction Between Childhood Maltreatment and Serotonin Transporter Gene in Recurrent Major Depressive Disorder: A Clinical Sample. **Noro Psikiyatr Ars**, v. 56, n. 2, p. 110–114, 2019.

PRUNEDA, A. La organización Mundial de la Salud. **Medicina**, v. 30, n. 617, p. 175–178, 1950.

RAMASUBBU, Rajamannar et al. Amygdala responses to quetiapine XR and citalopram treatment in major depression: the role of 5-HTTLPR-S/Lg polymorphisms. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, v. 31, n. 2, p. 144-155, 2016.

SANTOS, Joana Ferreira. **A influência da serotonina na fisiologia da depressão**. 2016. Tese de Doutorado.

SARMIENTO-HERNÁNDEZ, E. I. et al. Asociación entre el polimorfismo 5-HTTLPR, el intento suicida y la comorbilidad en adolescentes mexicanos con trastorno depresivo mayor TT - Association between 5-HTTLPR polymorphism, suicide attempt and comorbidity in Mexican adolescents with major depr. **Actas esp. psiquiatr**, v. 47, n. 1, p. 1–6, 2019.

SCHNECK, N. et al. Relationship of the serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) genotype and serotonin transporter binding to neural processing of negative emotional stimuli. **Journal of Affective Disorders**, v. 190, p. 494–498, jan. 2016.

SCHNEIDER, I. et al. Association of Serotonin Transporter Gene AluJb Methylation with Major Depression, Amygdala Responsiveness, 5-

- HTTLPR/rs25531 Polymorphism, and Stress. **Neuropsychopharmacology**, v. 43, n. 6, p. 1308–1316, 2018.
- SHADRINA, M.; BONDARENKO, E. A.; SLOMINSKY, P. A. Genetics factors in major depression disease. **Frontiers in Psychiatry**, v. 9, n. JUL, p. 1–18, 2018.
- SILVA, Diana Klanovicz; ANDRADE, Fabiana Michelsen de. Farmacogenética de inibidores seletivos de recaptção de serotonina: uma revisão. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 1, p. 0-0, 2008.
- SPERNER-UNTERWEGER, Barbara; KOHL, Claudia; FUCHS, Dietmar. Immune changes and neurotransmitters: possible interactions in depression? **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 48, p. 268-276, 2014.
- SUN, N. et al. Effects of polymorphisms of serotonin transporter promoter (5-HTTLPR) and brain derived neurotrophic factor gene (G196A rs6265) on the risk of major depressive disorder in the Chinese Han population. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 20, n. 9, p. 1852–1859, 2016.
- TALATI, A. et al. Associations between serotonin transporter and behavioral traits and diagnoses related to anxiety. **Psychiatry research**, v. 253, p. 211–219, jul. 2017.
- TANAHASHI, Shunsuke et al. Association of Serotonin Transporter Gene (5-HTTLPR/rs25531) Polymorphism with Comorbidities of Panic Disorder. **Neuropsychobiology**, p. 1-9, 2020.
- VEDOVATO, Kleber et al. O eixo intestino-cérebro e o papel da serotonina. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 18, n. 1, 2014.
- VELOSO, Leticia Oliveira et al. **Serotonina N-Acetiltransferase: Um estudo bioinformático**. 2018.
- WON, E. S. et al. Association between serotonin transporter-linked polymorphic region and escitalopram antidepressant treatment response in Korean patients with major depressive disorder. **Neuropsychobiology**, [s. l.], v. 66, n. 4, p. 221–229, 2012.
- WON, Eunsoo; HAM, Byung-Joo. Imaging genetics studies on monoaminergic genes in major depressive disorder. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 64, p. 311-319, 2016.

## **CAPITULO II**

**Artigo submetido à revista Genes no ano de 2020  
Edição Especial**



## ARTIGO 1

**Title:** 5-HTTLPR Genetic Variant and Major Depressive Disorder: A Review

**Authors:** Caroline Fratelli<sup>1</sup>, Jhon Siqueira<sup>2</sup>, Calliandra Silva<sup>2</sup>, Eduardo Ferreira<sup>2</sup> and Izabel Silva<sup>2\*</sup>

**Affiliations:**

1. Postgraduate Program in Health Sciences and Technologies, Campus Faculty of Ceilandia, University of Brasilia, Brasilia 72220-275, Brazil;
2. Department of Pharmacy, Campus Faculty of Ceilandia, University of Brasilia, Brasilia 72220-275, Brazil;

**\*Author Correspondence:** Izabel Silva

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

**Phone:** +55-(61) 3107-8400

**E-mail:** belbiomedica@gmail.com

**Abstract:**

Major Depressive Disorder (MDD) is a disease that involves biological, psychological, and social interactions. Studies have shown the importance of genetics contribution to MDD development. The SCL6A4 protein (5-HTTLPR) functions transporting serotonin, a neurotransmitter linked to mood and emotion, to the synaptic cleft. Hence, this study seeks, through a literature review, a better comprehension of the 5-HTTLPR genetic variant association with MDD. For this purpose, a search was performed on the Virtual Health Library Portal for articles that related 5-HTTLPR to MDD. Most of the articles found were conducted in the American continent, with one (1) study implemented in Brazil. 5-HTTLPR associations were found regarding changes in the risk factors seen in MDD patients. When verifying the allelic distribution, the S allele had a higher frequency in most of the studies analyzed. Despite not finding a commonality in the different studies, the tremendous genetic variation found demonstrates the MDD complexity. For this reason, further studies in diverse populations should be conducted to assist in the understanding and treatment of the disease.

Keywords: genetic polymorphism; 5-HTTLPR; risk-factor; major depressive disorder

## 1. INTRODUCTION

Characterized by sadness, loss of interest or pleasure, feelings of guilt or low self-esteem, altered sleep and appetite, tiredness or lack of concentration, depression is a common mental disorder and one of the foremost causes of disability worldwide [1–4]. It tends to affect more women than men and may lead to suicide [1].

The causes of Major Depressive Disorder (MDD) are compound and far from being understood, as it involves biological, psychological, and social interactions. The genetic contribution to MDD is approximately 35%, with heredity having the highest percentage. These findings suggest that different genetic variables may contribute to the risk of developing MDD [5–8].

The 5-hydroxytryptamine transporter (5HTT), encoded by SLC6A4 (solute carrier family 6, member4), also known as sodium-dependent serotonin transporter, is found in the plasmatic membrane and transports the neurotransmitter serotonin from the synaptic cleft into presynaptic neurons for recycling, thus terminating its action [9,10]. Hence, 5HTT is involved in the serotonergic neurotransmission regulation by mediating the serotonin availability to other serotonergic systems [9,10].

5-HTTLPR-VNTR is one of the described genetic variants of the SLC6A4 gene. Located on human chromosome 17q11.2, this polymorphism is biallelic with a 44 bp insertion/deletion flanking the 5' promoter region of the gene that gives rise to two different alleles: a long allele (Long, L), which contain the insertion, and a short allele (Short, S), which contain the deletion [9,11,12]. Population genetic studies have shown that the S allele presence decreases the 5HTT promoter gene's transcriptional efficiency, resulting in a lower serotonin transporter binding and its uptake [13]. Accordingly, this genetic alteration may increase the risk of susceptibility to psychiatric disorders, such as MDD [13].

Along with the extensively studied 5-HTTLPR-VNTR, the single nucleotide polymorphisms (SNP) *rs25531* and *rs25532*, which refer to the same nucleotide located within the promoter region (5-HTTLPR), implements a new variation into the allelic frequency and contributes to the alteration of the protein functionality [14]. The SNP *rs25531* can modify the S allele and the L allele of the 5-HTTLPR-VNTR variant leading to the appearance of allelic subtypes: Sa, SL, La, Lg. The substitution of the nucleotide base (A/G) influences the transcriptional regulator AP2 (activation protein

2) functionality that normally acts as an activator or repressor of transcription. In the S, La, and Lg alleles, this SNP creates an AP2 binding site that exerts a repressive role on the SLC6A4 promoter activity, hence suppressing SLC6A4 transcription [14–16].

Thus, this study seeks, through a literature review, a better comprehension of the 5-HTTLPR (*VNTR* or *rs25531*) genetic variant association with Major Depressive Disorder.

## **2. MATERIALS AND METHODS**

### **2.1. Search Strategy**

The research was performed on 26 March 2020, through the Virtual Health Library (VHL) Portal for studies that referred to the 5-HTTLPR genetic variant and Major Depressive Disorder (MDD) association. For this, the following descriptors were used: 5-HTTLPR polymorphism AND major depressive disorder.

The findings were selected by reviewers, ensuring that all were within the established criteria.

### **2.2. Filters, Inclusion, and Exclusion Criteria**

The selected articles must have been published between 2016 and 2020, in the languages English or Spanish.

The inclusion criteria were: (1) studies should relate in some way to a genetic variant of 5-HTTLPR and MDD; (2) present the laboratory methods used; (3) be original articles.

Articles were excluded if they: (1) presented incomplete data, including statistical data; (2) was not focused just on MDD; (3) were systematic reviews or meta-analysis; (4) were duplicated.

### 2.3. Data Extraction

Data were extracted from articles in accordance with pre-established criteria. For each study, the following data were obtained: author, study title, objective, year of publication, the country in which the study was conducted, type of genetic variant (SNP or VNTR), sample size, laboratory methodology, main result, p-value, and genotypic frequency.

### 3. RESULTS

In summary, the literature search resulted in 31 articles, and after the application of the established inclusion and exclusion criteria, a total of 19 original articles remained, as described in Figure 1.

As shown in Figure 2, most of the selected articles were from the American continent, followed by the Asian and European continents. Only one Brazilian article was found; this study was conducted in Minas Gerais and published in 2018 (Table 1).

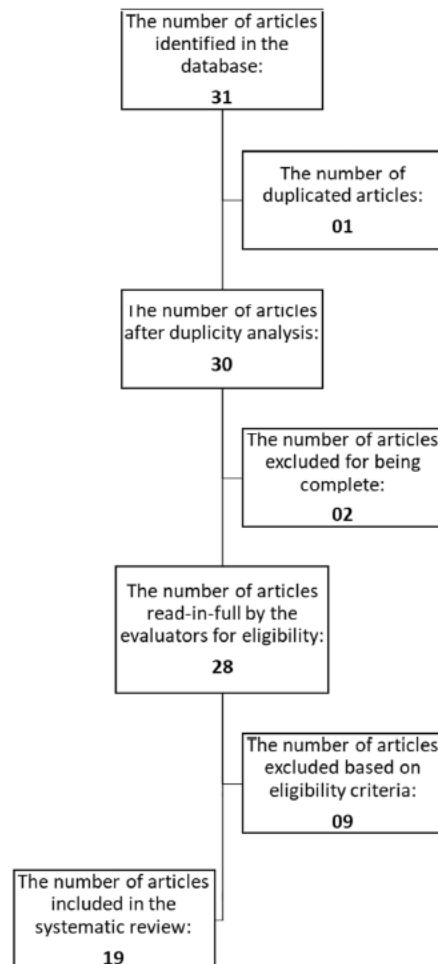
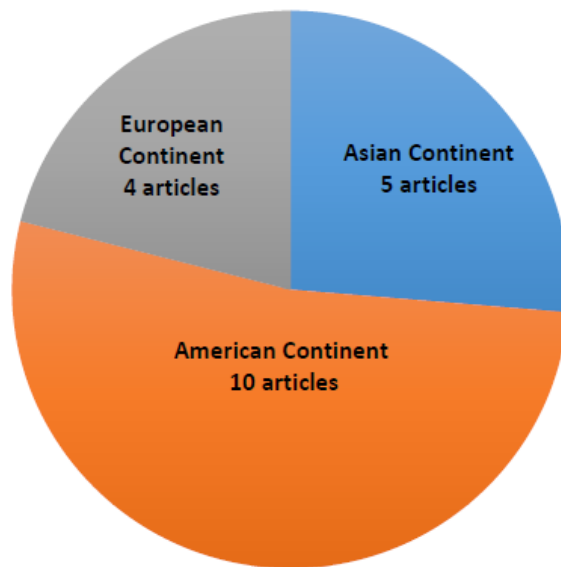


Figure 2. Article selection flowchart



**Figure 2.** Number of articles per continent.

**Table 1.** Comparison of different studies relating to the 5-HTTLPR genetic Variant and Major Depressive Disorder (MDD).

Autor	Title	Objective	Year	Country	Sample (N)	Genetic variant	Laboratory Tests	Results	P-value	Genotypic Frequency
Basu et al.	A preliminary association study between serotonin transporter (5-HTTLPR), receptor polymorphisms (5-HTR1A, 5-HTR2A) and depression symptom-clusters in a north Indian population suffering from Major Depressive Disorder (MDD)	Detect associations between any factorial structure and the serotonin transporter (5HTTLPR) and the receptor (5HTR1A, 5HTR2A) polymorphisms in the northern Indian population.	2019	India	80	VNTR SNP (rs6295) SNP (rs6311) SNP (rs6313)	Sequencing and MALDI-TOF	The studied population had a frequency of 72% in the S allele and no LL genotype. Despite finding a significant association between the L allele and the "detachment" factor, definite conclusions cannot be drawn.	Polymorphism x Psychic Anxiety = 0.96 Polymorphism x Detachment = 0.07 Polymorphism x vegetative function = 0.42 Polymorphism x Pessimistic humor = 0.31	VNTR = LS
Camarena et al.	Association Study Between Serotonin Transporter Gene and Fluoxetine Response in Mexican Patients with Major Depressive Disorder.	Analyze the association between 5HTTLPR clinical polymorphism and the response to fluoxetine in Mexican patients with MDD.	2019	Mexico	150	SNP (rs25531)	PCR	There was an increased frequency of low activity (S, Lg) alleles in patients who did not respond to fluoxetine when compared to those who did. Nonetheless, there was no statistical difference between allelic analyzes.	Genotypic = 0.165 Allelic = 0.0637	S/La

Author	Title	Objective	Year	Country	Sample (N)	Genetic variant	Laboratory Tests	Results	P-value	Genotypic Frequency
Mendonça et al.	Epigenetic variation at the SLC6A4 gene promoter in mother-child pairs with major depressive disorder	Investigate the association of the 5HTTLPR polymorphism and the CpG (5mC) DNA methylation levels of the AluJb repeat element in the SLC6A4 promoting region of mother and child exposed to maternal depression.	2019	Brazil	40	VNTR	PCR, sequencing and real-time	Most participants (mothers and children) had the SS genotype (53.4%). In the findings, approximately 70% of children living with depressed mothers exhibited a psychiatric disorder, such as depression, generalized anxiety disorder, and attention deficit hyperactivity disorder. Differences in methylation levels appear to be influenced by the S allele.	Polymorphism x Mother and child = <0.999	SS
Sarmiento-Hernández et al.	Association between 5-HTTLPR polymorphism, suicide attempt and comorbidity in Mexican adolescents with major depressive disorder.	Determine the association of polymorphic variants of the serotonin transporter gene in Mexican adolescents with MDD and attempted suicide and its comorbid disorders.	2019	Mexico	200	VNTR	PCR	There was an allelic statistical difference between the case and control groups. The S allele (251) frequency, in the case group, is higher than the L allele (149). Moreover, the findings support the hypothesis that the increase in genotypic frequency contributes to suicidal behavior in people with depression.	Genotypic = 0.004 * Allelic = 0.0009 *	LS



Author	Title	Objective	Year	Country	Sample (N)	Genetic variant	Laboratory Tests	Results	P-value	Genotypic Frequency
Ozçurumez et al.	No Interaction Between Childhood Maltreatment and Serotonin Transporter Gene in Recurrent Major Depressive Disorder: A Clinical Sample	Investigate the interaction between specific forms of childhood mistreatment and the 5HTTLPR polymorphism in recurrent MDD in a clinical sample.	2019	Turkey	70	VNTR	PCR	Most participants with recurrent MDD had the SL genotype (47.1%); this was mainly seen in the case group (43.4%). There was no interaction between child abuse and the 5HTTLPR polymorphism in relation to recurrent MDD.	Polymorphism x Heredity = <0.001 * Mistreatment x Polymorphism = 0.28	LS
Fleurkens et al.	Automatic approach-avoidance tendencies as a candidate intermediate phenotype for depression: Associations with childhood trauma and the 5-HTTLPR transporter polymorphism	Investigate the role of the automatic influence of approach-avoidance trends as an intermediate phenotype candidate for depression, in the context of genes (5-HTTLPR polymorphism) and childhood trauma.	2018	Netherlands	209	SNP (rs25531)	PCR	The group with S/Lg genotype carriers and no childhood trauma had most of the research participants (94 individuals). S/Lg heterozygous patients (higher of risk of depression) and suffered childhood trauma, avoid sad facial expressions more than those with the LaLa genotype and who suffered trauma. Additionally, the automatic approach-avoidance trends may be an intermediate candidate phenotype for depression.	Polymorphism x Adversity in childhood = 0.128	La/Lg

Author	Title	Objective	Year	Country	Sample (N)	Genetic variant	Laboratory Tests	Results	P-value	Genotypic Frequency
Han et al.	The effects of 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms on neurostructural changes in major depressive disorder	Investigate the effects of the 5-HTTLPR and BDNF Val66Met genetic variants polymorphisms and their interactions with MDD on the cortical volume and white matter integrity.	2018	Republic of Korea	95	VNTR	Magnetic resonance and genotypic analyzes, according to the protocols of Han et al. (2); Smits et al. (3); Wang et al. (4)	Of the 95 MDD participants, the most (54 individuals) had the SS genotype. Significant effects of the LL + LS genotypes were observed, when compared to the SS genotype, on the cortical volume in the right anterior midcingulate gyrus and left anterior midcingulate gyrus.	L Allele x Volume in the right anterior midcingulate gyrus = 0.001 *  L Allele x Cortical volume = 0.001 *	SS
Kao et al.	5-HTT mRNA level as a potential biomarker of treatment response in patients with major depression in a clinical trial	Investigate whether the serotonin transporter mRNA level (5-HTT or SERT or SLC6A4) may be used as a biomarker of treatment response in MDD patients treated with different antidepressants while controlling related factors.	2018	China	119	VNTR (Stin2)  SNP (rs25531)	PCR, RFLP, RNA extraction, real-time	Among the research participants, the majority of MDD patients treated with duloxetine or paroxetine had the SS genotype (72.2% and 66.2%, respectively). The increase in the 5HTT mRNA level correlated with the response to treatment.	Polymorphism x Fluoxetine = 0.042 *	VNTR = SS  rs 25531= S'S' (Lg/Lg+Lg/S+SS)

Author	Title	Objective	Year	Country	Sample (N)	Genetic variant	Laboratory Tests	Results	P-value	Genotypic Frequency
Schneider et al.	Association of Serotonin Transporter Gene AluJb Methylation with Major Depression, Amygdala Responsiveness, 5-HTTLPR/ rs25531 Polymorphism, and Stress	Investigate whether AluJb methylation on the SLC6A4 promoter is associated with MDD, amygdala reactivity to emotional faces, 5HTTLPR/rs25531 polymorphism, and recent stress.	2018	Germany	122	SNP (rs25531)	Sequencing and Magnetic Resonance	Most of the research participants in the MDD group had the LaSa genotype (48 individuals). People with two alleles with inherent risk appear to have lower AluJb methylation compared to carriers of an allele without risk.	AluJb polymorphism = 0.003*	La/Sa
Bansal et al.	Serotonin Signaling Modulates the Effects of Familial Risk for Depression on Cortical Thickness	Assess whether the effects of family risk were modulated by the polymorphic action linked to the serotonin transporter region (5-HTTLPR).	2017	United States	129	VNTR	Magnetic Resonance and PCR	The S allele frequency was higher in the high-risk of MDD developing group (40.8%) than in the low-risk group (34.9%).The 5-HTTLPR polymorphism modulated the effects of familial risk of depression on the cortex, probably due to its modulation of brain plasticity.	S Allele = 0.3390	LS

Author	Title	Objective	Year	Country	Sample (N)	Genetic variant	Laboratory Tests	Results	P-value	Genotypic Frequency
Schneck et al.	Relationship of the serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) genotype and serotonin transporter binding to neural processing of negative emotional stimuli	Examine the relationship between the 5HTTLPR genotype and the in vivo 5HTT binding quantified by PET with the amygdala reactive to negative emotional stimulation.	2017	United States	21	SNP (rs25531)	Genotyping per Parsey et al. (5) functional magnetic resonance imaging, and positron emission computed tomography (PET)	Among the research participants, 10 had the LS genotype. The S allele presence did not correlate with the current severity of depression nor the number of depressive episodes throughout life. As for the amygdala reactivity, the 5HTTLPR gene was not associated.	S allele x Depression severity = 0.72 S allele x Depressive episodes = 0.09	L'S'
Kostić et al	A pilot study on predictors of brainstem raphe abnormality in patients with major depressive disorder	Analyze the possible association of <b>brainstem raphe</b> abnormal echogenicity in MDD patients compared to healthy individuals as well as evaluate MDD clinical and genetic correlates.	2017	Serbia	53	SNP (rs25531)	PCR, RFLP, and transcranial ultrasound	There was no statistical difference between depressed participants with abnormalities in the raphe nucleus of the brain stem compared to the depressed group without abnormalities. However, the short allele (S) homozygote prevalence was significantly higher in depressed patients with abnormalities in the raphe nucleus. The LS genotype was the most prevalent in geral.	Polymorphism x With or without Rafhe abnormality = 0.048*	SL

Author	Title	Objective	Year	Country	Sample (N)	Genetic variant	Laboratory Tests	Results	P-value	Genotypic Frequency
Talati et al.	Associations between serotonin transporter and behavioral traits and diagnoses related to anxiety	Examine the correlation between 5HTTLPR variant and the anxiety and depression associated behavioral characteristics, verify this association with the clinical diagnosis, and explore whether the behavioral characteristics mediate the association between 5HTTLPR and anxiety/MDD.	2017	United States	203	SNP (rs25531)	PCR	The majority of the participants with at least some disorder had the SL genotype (116 participants, 57%). The same occurred in MDD participants (60 participants). In high-risk participants, the 5HTTLPR variant was associated with panic disorder and phobias.	Polymorphism x impulsivity = 0.0013 * Polymorphism x hostility = 0.017 * Polymorphism x neuroticism = 0.013 *	SL
Jaworska et al.	The influence of 5-HTTLPR and Val66Met polymorphisms on cortical thickness and volume in limbic and paralimbic regions in depression: a preliminary study	Evaluate the influence of 5-HTTLPR and Val66Met polymorphisms on cortical thickness in the cingulate, frontal, and parahippocampal regions, and the insula (areas modulated more consistently by these polymorphisms).	2016	Canada	43	SNP (rs25531)	Magnetic Resonance and PCR	Most MDD participants were S/La heterozygous (20 participants). In the MDD group, more significant volumes in the left thalamus and putamen were observed in the LA/LA homozygotes.	Polymorphism x Volume in putamen = 0.004 * Polymorphism x Volume in the thalamus = 0.005 *	S/La

Author	Title	Objective	Year	Country	Sample (N)	Genetic variant	Laboratory Tests	Results	P-value	Genotypic Frequency
Ramasubb et al.	Amygdala responses to quetiapine XR and citalopram treatment in major depression: the role of 5-HTTLPR-S/Lg polymorphisms.	Examine the impact of two antidepressants with differential actions on the serotonin transporter and the 5-HTTLPR polymorphisms on tonsil responses in MDD.	2016	Canada	57	SNP (rs25531)	PCR and RFLP	The La/Sa genotype was the most frequent in the groups. Citalopram did not affect amygdala responses in MDD patients with S or Lg alleles at weeks 1 and 8 compared to baseline. In contrast, Quetiapine decreased amygdala responses in MDD patients with S or Lg alleles, and changes in amygdala responses at week 8 correlated with a reduction in depression scores. The effectiveness of both treatments was comparable.	Medications in S/Lg genotype x Score HAM-A = 0.07 * Drugs in S/Lg genotype x Score HDRS = 0.11	La/Sa
Tatham et al.	The 5-HTTLPR and BDNF polymorphisms moderate the association between uncinate fasciculus connectivity and antidepressants treatment response in major depression	Assess whether the white matter integrity indices linked to 5-HTTLPR serotonin transport and Val66Met brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphisms predict the magnitude of change in depressive symptoms after treatment with antidepressants.	2016	Canada	46	SNP	Magnetic Resonance, PCR, and RFLP	Most of the MDD participants (45.95%) had the SL genotype. When evaluating the effect of medication and the 5-HTTLPR genotype, it was noted that most patients with remission had SL genotype. Moreover, combined measures of white matter integrity and genetic factors may contribute to the prediction of improvement in depressive symptoms after antidepressant treatment.	Treatment x Polymorphism = 0.55	L'S (La/Lg or La/Sa)

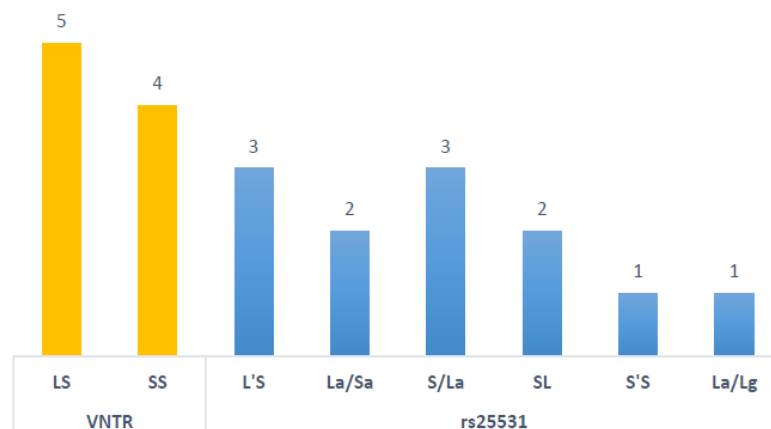
Author	Title	Objective	Year	Country	Sample (N)	Genetic variant	Laboratory Tests	Results	P-value	Genotypic Frequency
Tatham et al.	White matter integrity in major depressive disorder: Implications of childhood trauma, 5-HTTLPR and BDNF polymorphisms	Evaluate the influence of childhood trauma, 5-HTTLPR and BDNF polymorphisms on myelin integrity in the brain in MDD.	2016	Canada	55	SNP	PCR, RFLP, and imaging exams	Most participants in the MDD group had the heterozygous SL genotype (49%). The SS genotype was not associated with reports of severe trauma when compared to the LL genotype. The results suggest that the frontal and limbic regions were affected by depression and influenced by childhood traumatic experiences and genetic risk factors.	Polymorphism x Trauma = 0.574	L'S (La/Lg or La/Sa)

\* P <0.05; VNTR = 5HTTLPR-VNTR; SNP = is not quoted by RefSeq; TDM = Major Depressive Disorder

## 4. DISCUSSION

### 4.1.5- HTTLPR Variant Genotypic Distribution in the Population

Genetic variants may change according to the studied population. Accordingly, when analyzing the 5-HTTLPR-VNTR variant in the selected articles, the S allele had a higher genotypic frequency. Whereas in the *5-HTTLPR-rs25531* variant, the heterozygous LS genotype was the most frequent (Figure 3). As the *5-HTTLPR-rs25531* variant can be present in the 5-HTTLPR-VNTR variant, the authors grouped the variants to facilitate comprehension. According to Tatham et al. [40], the L'L' group represents LA/LA; L'S' represents a long allele and an efficient transcription (La/Lg or La/Sa) allele; and S'S' represents two alleles with low transcriptional efficiency (Sa/Sa; Lg/Sa or Lg/Lg). While, Kao et al. [27] classified the variants as: S'S' (Lg/Lg + Lg/S + S/S); L'S' (La/Lg + Lg/S); L'L' (La/La). SL will be for *5-HTTLPR-rs25531* and LS for 5-HTTLPR-VNTR to facilitate the readers' understanding.



**Figure 3.** Genotypic distribution according to the number of articles found

In general, the S allele is present in 42% of Caucasians and 79% of Asians, while the L allele is much more frequent in Western populations than in Asian populations<sup>[14]</sup>. A Caucasian population study with 46 MDD patients and ages between 19 to 58 years has shown that the S allele of the 5-HTTLPR-VNTR variant may be



related to the increased risk of depression by negatively affecting the serotonin reuptake rate due to its low expression [39]. Mendonça et al. [19], in a study developed in Brazil, had the S allele as the most frequent in their sample, a result similar to Murdoch et al. [41] study in an Asian population, in which more than 60% of the MMD samples had the present allele. Hence, the S allele may be related to the depressive risk, plausibly due to its adverse effects on the serotonin reuptake rate [14]. Nevertheless, Kao et al. [27] found no correlation between the S allele and the risk of developing depression.

According to Sun et al. [35], the combination of the short and long allele of 5-HTTLPR-VNTR in heterozygous individuals has a statistically higher chance of MDD development (OR = 1.42,  $p = 0.02$ ) than those with homozygous genotype. Similar results were found in Turkish [21], Mexican [20], and Indian [36] populations.

On the other hand, the *5-HTTLPR-rs25531* variant expression is highly diversified among the distinct populations, as different genotypic frequencies may be detected within the same geographic region. These differing genotypic frequencies have been observed in studies in the North American population (Canada, United States of America, and Mexico) that demonstrated a variation in the SL genotypic domain [30,33], though this might also be due to the ethnicity variation in these regions.

The 5-HTTLPR-rs25531 S/La genotype was the most prominent in a study by Camarena et al. [18] with Mexican individuals (53 research participants). Jaworska et al. [34], in a study with a Canadian population, obtained an equivalent result but with a sample size of 20 participants. In two separate studies, Tatham et al. [39,40] found the L'S' domain, representing one high and one low transcriptionally efficient alleles, in most of their studied population (La/Lg ou La/Sa). A comparable result was attained by Ramasubb et al. [38], in which the La/Sa genotype was also more frequent.

In Asia, a variety of genetic domains are seen within the same population. Basu et al. [17] found the 5-HTTLPR-rs25531 SL genotype in MDD individuals from India. Whereas Manoharan et al. [36] found a higher frequency of 5-HTTLPR-rs25531 S/La genotype in the Indian population. Nonetheless, in a study with Chinese individuals, most research participants had the *5-HTTLPR-rs25531* S'S' genotype (Lg/Lg + Lg/S + SS). This S'S' genotype, according to Kao et al. [27], had not been found in previous studies and was classified as a new genotypic domain.

European studies are similar to the others, as they also found a higher frequency of the SL genotype [32]. By analyzing Dutch individuals' genotypes, Fleurkens et al.

[22] noted that 52% (n = 109) of the research participants had the La/Lg genotype. In another German study by Schneider et al. [28], however, had the La/Sa genotype, a result similar to the study conducted in a Canadian population [39,40]. Thus, it can be inferred that these genotypes are found more frequently in those of European ancestry.

The tremendous genetic variability seen in these studies attests that the world population's genetic dissimilarity. Hence, research into allelic variations in different populations' genetic background is critical in understanding the existing diseases and assisting in their prevention and treatment in each society.

#### **4.2. 5-HTTLPR Variant and the Nervous System**

The nervous system is responsible for coordinating actions in the human body through chemical (neurotransmitter) and electrical signals between its cells. Among the more than fifty neurotransmitters described, serotonin (5-HT) stands out, as it is responsible for regulating sleep and mood [42,43].

According to Han et al. [23], L allele carriers, in the 5HTTLPR-VNTR variant, obtained a significant reduction in the right anterior midcingulate gyrus ( $p = 0.001$ ) and the cortical ( $p = 0.001$ ) volume, in comparison to S allele homozygous individuals. Through a surgical cut of both lateral bundles of this rotation, it is possible to interrupt the neural Papez circuit communication and reduce the level of pre-existing nervous depression and anxiety; it can also aid with obsessive-compulsive disorder (OCD) treatment, chemical addiction, and chronic pain [44]. Therefore, this volume reduction in the patient with the L allele is considered a "protective factor" [23]. In contrast, the SS homozygous depressed patients' hippocampal volumes were smaller than healthy controls in both hemispheres [23]. The effects of the 5-HTTLPR on hippocampal volumes were also detected in OCD patients [45].

Ancelin et al. [46] demonstrated that a lifetime of MDD was associated with persistent volume reductions in the deep nuclei, insular, thalamus, ventral diencephalon, pallidum, and nucleus accumbens and with a broader pericalcarine region in both men and women, and other gender and age-related changes. In regards to 5-HTTLPR genotype, Ancelin et al. [46] study found no significant volumetric differences according to 5-HTTLPR within the groups with or without lifetime MDD but

did find that the lifetime MDD and LL genotypes participants had smaller thalamus while the lifetime MDD and SL genotypes participants had larger pericalcarine and lingual volumes compared with their non-MDD counterparts. Though these results should be taken into careful consideration as in younger populations, the S allele is perceived as a risk factor for mental and physical distress, whereas in older adults, the LL genotype appears to be a risk factor for those highly exposed to chronic disorders and severe stressors [47].

Tatham et al. [40], in separate studies, evaluated the integrity of the brain white matter and reported increased lesions in 5HTTLPR-VNTR S'L' heterozygous patients, when compared to SS and LL homozygous. Furthermore, the interaction between fractional anisotropy in the uncinated fascicle on the right and 5-HTTLPR altered the percentage in the severity of depression [40]. Additionally, the putamen and left thalamus region in the La/La homozygotes of the 5HTTLPR-rs25531 variant had a higher volume than the SS homozygotes and La/S heterozygotes, which could negatively relate to behavior, complex and sequential motor planning, learning, cognitive and motivational direction and in some cases, surgery is needed [34].

The binding level of monoamine serotonin to the 5-HTT receptor is related to emotional processing, where a lower serotonin transporter binding is associated with psychiatric symptoms [30,48-50]. In a study coordinated by Schneck et al. [30], a higher reactivity of the right amygdala was associated with lower binding to the 5-HTT raphe nucleus, but not to the 5-HTTLPR gene genotype. Research on SLC6A4 AluJb methylation in MDD and amygdala reactivity, in addition to its associations with 5HTTLPR-rs25531 and stress, in depressed patients revealed that individuals with low methylation, in conjunction with a shorter MDD history and lower amygdala reactivity, may present an epigenetic process more adaptable to stress [13,14,28,51]. *SLC6A4* hypermethylation has typically been described as independently associated with early stress and depressive disorders; though, very few studies address whether methylation can mediate the interaction between stress and 5-HTTLPR in predicting psychopathological risk [13]. When assessing the association of abnormal echogenicity of the raphe nuclei in the brainstem of MDD patients, Kotisc et al. [32] detected a frequency of 66% of abnormality in MDD individuals.

In synthesis, the 5-HTTLPR genetic variant, be it VNTR or rs25531, has some role in the Nervous System in patients with Major Depressive Disorder.

### 4.3. 5-HTTLPR variant and MDD risk factors

Major Depressive Disorder (MDD) is a disease of complex etiology that depends on the association of genetic and environmental factors for its development. 5HTTLPR variant studies with biological and cognitive factors underlying depression, such as childhood trauma, attempted suicide, stress, and anxiety, have been reported in different populations, thus contributing to a better understanding of the disease. The S allele of 5-HTTLPR increases the risk of depression only in stressed individuals; therefore, it should not be widely generalizable, only observable in limited situations and modest sample size [52,54,55]. On the other hand, the increased transcriptional activity of the L allele is considered protective against depression, yet it has been associated with suicide, nicotine dependence, and attention deficit hyperactivity disorder [54,55].

In order to verify facial expressions in Dutch depressive patients in a context of 5HTTLPR-rs25531 gene polymorphism and childhood trauma, Fleurkens et al. [22] found that more than 60% of the studied sample had no trauma in childhood, which may be seen as a confounding factor since the information was obtained by self-report. Although not finding a genotypic association of the present gene with childhood adversity ( $p = 0.128$ ), depressed S/Lg genotype patients with childhood trauma, compared to those with the La/La genotype, avoided sad facial expressions, even after having their depressive and anxiety symptoms controlled. Furthermore, the S/Lg heterozygous group had less emotional and psychological resilience than the La/La homozygous group; that is, they were less able to deal with their problems, overcome obstacles and resist pressure, whether emotional or psychological [22].

Similar to the study by Fleurkens et al. [22], other studies have failed to find a statistical association between the 5HTTLPR polymorphism and childhood trauma [21,40,56,57]. A Canadian study with the 5HTTLPR-VNTR variant, of 55 MDD carriers analyzed, the SS genotype was not significantly associated with childhood trauma when compared to those of LL genotype ( $p > 0.05$ ) [40]. Özçürümez et al. [21] also did not find an interaction between childhood trauma and the 5HTTLPR-VNTR variant in MDD patients residing in Turkey ( $p = 0.28$ ). Despite not detecting this interaction, S allele carriers showed a higher risk of developing depressive symptoms in response to

adversity in childhood than individuals with the L allele, which corroborates with similar results found in the literature [53,58]. Moreover, they believe that the risk of developing depression depends on the amount of adversity suffered in childhood. This hypothesis agrees with epidemiological studies [59], that states that people who suffer abuse in childhood are twice as likely to develop depression [21].

Despite these findings, it is essential to highlight a significant limitation found by the authors: the reliability in the participants' memory [21,22]. Depressed adults tend to remember more the negative points experienced in childhood than the positive ones, which can influence the studies' results. Nonetheless, according to Özçürümez et al. [21], the consideration of childhood mistreatment history may lead to a richer comprehension of the clinical differences, genetic foundations, biological correlates, and studies' results linked to MDD.

Suicide is another MDD associated comorbidity that generates a considerable public health concern. To determine the association of the 5HTTLPR-VNTR variant with the suicide attempt and its comorbid disorders, Sarmiento-Hernández et al. [20] researched 200 Mexican adolescents (11 to 18 years of age) with depression and that had attempted suicide in the last six months prior to the survey. Their most commonly used suicide techniques were nonviolent methods, such as drug overdose [60-62] however, cutting and hanging were also described by the participants [20].

Analyzing the genetic aspect of the Sarmiento-Hernández et al. [20] study, the results support the association between the S allele, or the SS genotype, and suicide. Patients with low-expression 5-HTTLPR genotypes and childhood trauma have an increased risk of suicidal behavior [63]. Some studies support an increased risk of suicide attempts in depressed patients with S allele [64-66], though other studies have not found this association [67-71]. Sarmiento-Hernández et al. [20] conclude that the higher frequency of the S allele in the studied population reinforces the hypothesis that the 5HTTLPR gene plays an essential role in the development of suicidal behavior in depressed adolescents, regardless of the presence of another psychiatric comorbidity [20].

Depression is a disease with a higher hereditary prevalence compared to the rest of the population [29]. The presence of S allele as risk factor was statistically associated with depression in a study that analyzed the 5HTTLPR-VNTR variant in Turkey ( $p < 0.001$ ), in which more than 70% of depressed patients had the S allele [21].

In a 30-year longitudinal study of Caucasian biological descendants conducted in the United States, the participants had moderate to severe depression with no history of life adversity or any other psychiatric problem reported in the eight years that preceded the research [72,73]. Bansal et al. [29] sought to assess whether the 5HTTLPR-VNTR variant modulates the heritable risk and the S allele frequency between the high heritable risk (HHR) and low heritable risk (LHR) groups was not statistically significant ( $p = 0.3390$ ). Analyzing the cerebral cortex, the LHR group had the S allele associated with a thinning of the cortex, unlike the HHR group, which had the S allele associated with a thickening of the cortex. Therefore, the 5HTTLPR-VNTR variant may accentuate the effects of heritable depressive risk on the cortex by probably modulating brain plasticity [29].

Talati et al. [33], in an epigenetic study carried out in the United States with 203 research participants, demonstrated that 64% of the studied family members had a high risk for depression. These high-risk participants had two copies of the S allele in the 5HTTLPR-rs2553 polymorphism, as well as: higher impulsiveness ( $p = 0.0013$ ), hostility ( $p = 0.017$ ) and neuroticism ( $p = 0.013$ ). In other words, the people who acted hastily, without thinking or analyzing the situation, are contrary and estranged, and tend to experience bad occurrences in normal life situations (envy, anger), had a high frequency of the SS genotype. Furthermore, these participants noticed higher rates of fear-based anxiety disorder, but not in the other diagnoses [13,14,51].

Although a Brazilian study, conducted by Mendonça et al. [19], showed that approximately 70% of the children studied ( $n = 40$ ) who live with depressed mothers ( $n = 40$ ), exhibited some psychiatric disorder, be it depression, generalized anxiety or Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Moreover, of the 40 depressed mothers studied, half had a family history of depression. In a study investigating the association of the 5HTTLPR polymorphism and the CpG (5mC) DNA methylation levels of the AluJb repeat element in the SLC6A4 promoting region (5HTTLPR) of a mother-child exposed to maternal depression, no correlation was found between S allele and the pattern of occurrence of depression between mother and child ( $p < 0.999$ ); even though this association was seen in other studies [17,33,74].

The high S allele frequency found in the Mendonça et al. [19] study is not common in the Brazilian population [41], in which more than 60% of the sample had the S allele. Consequently, the authors believe that, although the high frequency may be a risk factor for the development of depression in the Brazilian population, it is not sufficient

to cause depression in groups of depressed mothers and children or just depressed mothers [19].

Regarding DNA methylation, depressed mothers and children had a reduction in these levels. This decrease was more pronounced when only the S allele carriers were analyzed. As a hypothesis, lower levels of AluJb methylation may be considered an epigenetic marker for depression in children exposed to maternal depression [19]. However, this should be analyzed only as part of the molecular context that contributes to the diagnosis of childhood depression, since other factors, not characterized in the study, may contribute to the AluJb methylation [13,19].

Thus, in addition to AluJb methylation being considered a possible potent epigenetic marker for depression in children from depressed mothers [19], a German study has shown a possible association of AluJb methylation with recent stress in 122 research participants MDD carriers [28]. When verifying the association of AluJb methylation in the 5HTTLPR-rs25531 gene and recent stress, Schneider et al. [28] found an interaction of gene vs. environment when associated with methylation. Confronted with recent stressful experiences, carriers of the risk allele (S/Lg) showed lower AluJb methylation compared to LaLa homozygotes ( $p = 0.003$ ). Furthermore, Yeh et al. [75] suggest that lower AluJb methylation may inhibit 5HTTLPR gene expression.

#### **4.4. 5-HTTLPR Variant and Pharmacotherapy**

The therapeutic response can be seen as an aggregated factor, with genetics as one of its variables. Experimental evidence has demonstrated the relationship between 5-HTTLPR genetic variant and the pharmacotherapy used by MDD patients [27,36]. The strong relationship of the L allele with a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) has been seen in studies of different populations [18,36,38,76], as well as the S allele relationship with SSRIs [25,77-80].

In a study by Manoharan et al. [36], the LL genotype of the 5-HTTLPR-VNTR variant demonstrated a strong association with the response to fluoxetine in MDD patients in South India ( $p = 0.0066$ ). Carriers of this genotype had a reduction in the score on the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), when compared to genotypes that had at least one S allele, confirming that S allele carriers are less likely

to respond to the drug. The same finding was detected in Indian [81], Chinese [82] and Caucasian studies [83-85], in which the LL genotype provides a better response to SSRI treatment.

Notwithstanding, in a Thai study, Kao et al. [27] observed a significant association between the gene polymorphism and the pharmacological treatment (reduction of the HAM-D score). Depressive participants with the LL genotype ( $p = 0.042$ ) had a weak response to treatment with Duloxetine or Paroxetine, both SSRIs, i.e., there was no reduction in the HAM-D score. Whereas, Asian studies have shown a high frequency of the S allele in patients who have had a good therapeutic response [18]. In the Caucasian study conducted by Tatham et al. [39], there was a positive response in the association of pharmacological treatment with the reduction of the HAM-D score ( $p < 0.0001$ ), but it was not related to the genetic variant.

Ivanets et al. [78], in a Russian study, sought to verify the influence of the 5HTTLPR-VNTR variant in determining depressive disorder remission levels and the risk of developing side effects during the use of SSRIs. In this study, SS genotype participants had an inadequate response to the treatment compared to the other genotypes of this variant ( $p = 0.11$ ), their MDD remission level was significantly worse ( $p = 0.05$ ), and developed the most severe side effects ( $p = 0.02$ ) [78,80]. In another study [77], the S allele presence in the 5-HTTLPR-VNTR variant was associated with the low efficacy of antidepressants in depressed women in comparison to men and, although they sought to find answers to this difference in clinical and demographic characteristics, no data could explain the low drug efficacy. Thus, they believe that the drug efficacy difference between the genders is related to the 5HTTLPR-VNTR variant genotypes [25,77,79].

By assessing the correlation between Fluoxetine response and 5-HTTLPR-rs25531 variant, Manoharan et al. [36] found no statistically significant association ( $p = 0.0818$ ), though their sample size may justify this. The same rationale was used to explain the same lack of correlation study in depressed Mexican patients [18].

In this Mexican study, when evaluating the HAM-D score in response to the drug administered, a high frequency in the low activity (S) alleles was observed in patients that did not respond to fluoxetine ( $p = 0.0102$ ), which may be related to low sample size. Moreover, as the therapeutic response has a complex phenotype, the difference in results may be due to this heterogeneity. Accordingly, if heterogeneity is reduced, it increases the possibility of identifying the genetic variants involved in the



pharmacotherapeutic response. For this reason, multicenter studies should be taken into account [18]. However, this finding must be verified in other studies, given that more than 70% of the studied sample was female, a percentage no different from other studies [27,36,39].

In addition to Fluoxetine, Paroxetine, and Duloxetine, Ramasubbu et al. [38] decided to study Quetiapine XR (atypical antipsychotic) and Citalopram (SSRI) in Caucasian research participants with MDD to examine the impact of the two drugs, with differentiated mechanism action, on the serotonin transporter and evaluate the response of the 5HTTLPR-rs25531 polymorphism in the tonsil (amygdala) of MDD patients. The two treatments resulted in brain changes of different patterns in patients with the S/Lg genotype, despite a similar clinical improvement level. These differential responses may reflect an interaction between the genotype and the pharmacological effects. S/Lg patients treated with Quetiapine appear to have suppressed responses in the amygdala, which mediated their antidepressant effects. Regarding Citalopram, 5HTTLPR may modify SSRI drugs' effect in the tonsil responses to emotions considered negative. Hence, it is assumed that amygdala suppression is sufficient for a positive response to MDD treatment [38].

#### **4.5. Limitations and Recommendations**

With the promise of a comprehensive human genome sequencing and the success of polymorphism and gene–disease association research, the interest in genetics in the health area has increased in the following years. Whether genetic or environmental, understanding risk factors may help direct diagnostics and interventions, preventive or therapeutic, in complex disorders like MDD. These risk factors complement each other, and to implement any prediction of a disease's risk also requires a comprehensive assessment of genetic risk [86–88].

Thus, research on new genetic markers that may assess a disease's risk in different populations appears more frequently in literature. Information, such as study design, variables definition, sample calculation, statistical methods, participants selection, is essential in any study and brings quality to the report. Therefore, insufficient information diminishes the quality of the research report. It precludes an accurate

assessment of research strengths and weaknesses, making it difficult to replicate the study in other populations, a situation that is strongly recommended in gene association studies [86,89–91].

Guidelines that assist in the quality of a scientific project have been published for several research projects, such as Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) and Genetic Risk Prediction Studies (GRIPS) [86,92]. In this context, our group applied the 22 GRIPS items to evaluate the 19 selected articles from Table 1. Of these, 89.5% of the articles did not comply with at least 6 of the 22 items—percentage adequacy below 75%. The primary non-compliance was the lack of a clear description of the sample size or the sampling strategy. However, 89% of the selected articles selected described their study's limitations, including the sampling itself (see Table S1 in Anexo).

Regarding sampling, the sample size is vital as small sample size decreases the study's power and limits generalizability; large sample sizes are similarly at a disadvantage because of the inherent heterogeneity due to population stratification. The selection of the study's participants

is likewise essential for choosing participants free of other psychiatric and medical comorbidities avoids confounders.

## **5. CONCLUSIONS**

Major Depressive Disorder (MDD) is a compound disease involving genetic and environmental factors. Several studies have been conducted in different populations aiming to comprehend the biological, environmental, pathophysiological, and pharmacogenomic mechanisms involved in the development of this disease that has a significant impact on public health.

The 5-HTTLPR genetic variants are involved with several aspects of this disorder; however, not all findings generate a universal agreement in the scientific community. Therefore, genetic studies with different populations associated with multiple environmental factors are recommended to contribute to the understanding and treatment of the disease and may provide MDD patients with a better quality of life.

## 6. REFERENCES

1. 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 1 October 2020).
2. Iancu, S.C.; Wong, Y.M.; Rhebergen, D.; Van Balkom, A.J.L.M.; Batelaan, N.M. Long-term disability in major depressive disorder: A 6-year follow-up study. *Psychol. Med.* **2019**, *50*, 1644–1652. [CrossRef] [PubMed]
3. Ferrari, A.J.; Charlson, F.J.; Norman, R.E.; Patten, S.B.; Freedman, G.D.; Murray, C.J.; Vos, T.; Whiteford, H.A. Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS Med.* **2013**, *10*, e1001547. [CrossRef]
4. Wang, H.; Naghavi, M.; Allen, C.; Barber, R.M.; Bhutta, Z.A.; Carter, A.; Casey, D.C.; Charlson, F.J.; Chen, A.Z.; Coates, M.M.; et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* **2016**, *388*, 1459–1544. [CrossRef]
5. Flint, J.; Kendler, K.S. The Genetics of Major Depression. *Neuron* **2014**, *81*, 484–503. [CrossRef] [PubMed]
6. Otte, C.; Gold, S.M.; Penninx, B.W.; Pariante, C.M.; Etkin, A.; Fava, M.; Mohr, D.C.; Schatzberg, A.F. Major depressive disorder. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **2016**, *2*, 16066. [CrossRef]
7. Howard, D.M.; Adams, M.J.; Clarke, T.-K.; Harty, J.D.; Gibson, J.; Shirali, M.; Coleman, J.R.I.; Hagenaars, S.P.; Ward, J.; Wigmore, E.M.; et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat. Neurosci.* **2019**, *22*, 343–352. [CrossRef]
8. Shadrina, M.; Bondarenko, E.A.; Slominsky, P.A. Genetics Factors in Major Depression Disease. *Front. Psychiatry* **2018**, *9*, 334. [CrossRef] [PubMed]
9. NCBI. SLC6A4 Solute Carrier Family 6 Member 4 [Homo Sapiens (Human)] [Internet]. 2019. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6532> (accessed on 10 June 2020).
10. Chen, F.-X.; Chen, X.-S.; Guo, J.-C.; Zheng, B.-A.; Guo, M. Serotonin transporter-linked polymorphic region genotypes in relation to stress conditions among patients with papillary thyroid carcinoma. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* **2019**, *12*, 968–977.
11. Lesch, K.-P.; Bengel, D.; Heils, A.; Sabol, S.Z.; Greenberg, B.D.; Petri, S.; Benjamin, J.; Müller, C.R.; Hamer, D.; Murphy, D.L. Association of Anxiety-Related Traits with a Polymorphism in the Serotonin Transporter Gene Regulatory Region. *Science* **1996**, *274*, 1527–1531. [CrossRef]
12. Ming, Q.; Zhang, Y.; Yi, J.; Wang, X.; Zhu, X.; Yao, S. Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) L allele interacts with stress to increase

- anxiety symptoms in Chinese adolescents: A multiwave longitudinal study. *BMC Psychiatry* **2015**, *15*, 1–8. [CrossRef]
13. Palma-Gudiel, H.; Fañanás, L. An integrative review of methylation at the serotonin transporter gene and its dialogue with environmental risk factors, psychopathology and 5-HTTLPR. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2017**, *72*, 190–209. [CrossRef] [PubMed]
  14. Iurescia, S.; Seripa, D.; Rinaldi, M. Role of the 5-HTTLPR and SNP Promoter Polymorphisms on Serotonin Transporter Gene Expression: A Closer Look at Genetic Architecture and In Vitro Functional Studies of Common and Uncommon Allelic Variants. *Mol. Neurobiol.* **2015**, *53*, 5510–5526. [CrossRef]
  15. Hu, X.-Z.; Lipsky, R.H.; Zhu, G.; Akhtar, L.A.; Taubman, J.; Greenberg, B.D.; Xu, K.; Arnold, P.D.; Richter, M.A.; Kennedy, J.L.; et al. Serotonin Transporter Promoter Gain-of-Function Genotypes Are Linked to Obsessive-Compulsive Disorder. *Am. J. Hum. Genet.* **2006**, *78*, 815–826. [CrossRef]
  16. Kraft, J.B.; Slager, S.L.; McGrath, P.J.; Hamilton, S.P. Sequence Analysis of the Serotonin Transporter and Associations with Antidepressant Response. *Biol. Psychiatry* **2005**, *58*, 374–381. [CrossRef]
  17. Basu, A.; Chadda, R.; Sood, M.; Kaur, H.; Kukreti, R. A preliminary association study between serotonin transporter (5-HTTLPR), receptor polymorphisms (5-HTT1A, 5-HTT2A) and depression symptom-clusters in a north Indian population suffering from Major Depressive Disorder (MDD). *Asian J. Psychiatry* **2019**, *43*, 184–188. [CrossRef] [PubMed]
  18. Camarena, B.; Álvarez-Icaza, D.; Hernández, S.; Aguilar, A.; Münch, L.; Martínez, C.; Becerra-Palars, C. Association Study Between Serotonin Transporter Gene and Fluoxetine Response in Mexican Patients with Major Depressive Disorder. *Clin. Neuropharmacol.* **2019**, *42*, 9–13. [CrossRef]
  19. Mendonça, M.; Mangiavacchi, P.; Ferreira, P.D.S.; Crippa, J.; Mendes, A.; Loureiro, S.; Martín-Santos, R.; Quirino, C.; Kanashiro, M.; Rios, A. Epigenetic variation at the SLC6A4 gene promoter in mother–child pairs with major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* **2019**, *245*, 716–723. [CrossRef]
  20. Sarmiento-Hernández, E.I.; Ulloa-Flores, R.E.; Camarena-Medellín, B.; Sanabrais-Jiménez, M.; Aguilar-García, A.; Hernández-Muñoz, S. Association between 5-HTTLPR polymorphism, suicide attempt and comorbidity in Mexican adolescents with major depressive disorder. *Actas Espanolas de Psiquiatria* **2019**, *47*, 1–6.
  21. Ozcurumez, G.; Yurdakul, H.T.; Terzi, Y.; Direk, N.; Essizoglu, A.; Sahin, F. No Interaction Between Childhood Maltreatment and Serotonin Transporter Gene in Recurrent Major Depressive Disorder: A Clinical Sample. *Arch. Neuropsychiatry* **2019**, *56*, 110–114. [CrossRef]
  22. Fleurkens, P.; Van Minnen, A.; Becker, E.S.; Van Oostrom, I.; Speckens, A.; Rinck, M.; Vrijzen, J.N. Automatic approach-avoidance tendencies as a candidate intermediate phenotype for depression: Associations with childhood trauma and the 5-HTTLPR transporter polymorphism. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0193787. [CrossRef] [PubMed]
  23. Han, K.-M.; Choi, S.; Kim, A.; Kang, J.; Won, E.; Tae, W.S.; Kim, Y.-K.; Lee, M.-S.; Ham, B.-J. The effects of 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms on neurostructural changes in major depressive disorder. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **2018**, *273*, 25–34. [CrossRef] [PubMed]
  24. Han, E.-J.; Kim, Y.-K.; Hwang, J.-A.; Kim, S.-H.; Lee, H.-J.; Yoon, H.-K.; Na, K.-S. Evidence for Association between the Brain-Derived Neurotrophic Factor

- Gene and Panic Disorder: A Novel Haplotype Analysis. *Psychiatry Investig.* **2015**, *12*, 112–117. [CrossRef]
25. Smits, K.M.; Smits, L.J.; Peeters, F.P.; Schouten, J.S.; Janssen, R.G.; Smeets, H.J.; Van Os, J.; Prins, M.H. The influence of 5-HTTLPR and STin2 polymorphisms in the serotonin transporter gene on treatment effect of selective serotonin reuptake inhibitors in depressive patients. *Psychiatr. Genet.* **2008**, *18*, 184–190. [CrossRef] [PubMed]
  26. Wang, S.-K.; Lee, Y.-H.; Kim, J.L.; Chee, I.S. No Effect on Body Dissatisfaction of an Interaction between 5-HTTLPR Genotype and Neuroticism in a Young Adult Korean Population. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* **2014**, *12*, 229–234. [CrossRef] [PubMed]
  27. Kao, W.-T.; Chang, C.-L.; Lung, F.-W. 5-HTT mRNA level as a potential biomarker of treatment response in patients with major depression in a clinical trial. *J. Affect. Disord.* **2018**, *238*, 597–608. [CrossRef]
  28. Schneider, I.; Kugel, H.; Redlich, R.; Grotegerd, D.; Bürger, C.; Bürkner, P.-C.; Opel, N.; Dohm, K.; Zaremba, D.; Meinert, S.; et al. Association of Serotonin Transporter Gene AluJb Methylation with Major Depression, Amygdala Responsiveness, 5-HTTLPR/rs25531 Polymorphism, and Stress. *Neuropsychopharmacology* **2017**, *43*, 1308–1316. [CrossRef] [PubMed]
  29. Bansal, R.; Peterson, B.S.; Gingrich, J.A.; Hao, X.; Odgerel, Z.; Warner, V.; Wickramaratne, P.J.; Talati, A.; Ansorge, M.S.; Brown, A.S.; et al. Serotonin signaling modulates the effects of familial risk for depression on cortical thickness. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **2016**, *248*, 83–93. [CrossRef]
  30. Schneck, N.; Mann, J.J.; DeLorenzo, C.; Kikuchi, T.; Sublette, M.E.; Oquendo, M.A.; Mann, J.J.; Parsey, R.V. Relationship of the serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) genotype and serotonin transporter binding to neural processing of negative emotional stimuli. *J. Affect. Disord.* **2015**, *190*, 494–498. [CrossRef]
  31. Parsey, R.V.; Hastings, R.S.; Oquendo, M.A.; Hu, X.; Goldman, D.; Huang, Y.-Y.; Simpson, N.; Arcement, J.; Huang, Y.; Ogden, R.T.; et al. Effect of a Triallelic Functional Polymorphism of the Serotonin-Transporter-Linked Promoter Region on Expression of Serotonin Transporter in the Human Brain. *Am. J. Psychiatry* **2006**, *163*, 48–51. [CrossRef]
  32. Kostić, M.; Munjiza, A.; Pesic, D.; Peljto, A.; Novakovic, I.; Dobricic, V.; Tosevski, D.L.; Mijajlovic, M. A pilot study on predictors of brainstem raphe abnormality in patients with major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* **2017**, *209*, 66–70. [CrossRef]
  33. Talati, A.; Odgerel, Z.; Wickramaratne, P.J.; Norcini-Pala, A.; Skipper, J.L.; Gingrich, J.A.; Weissman, M.M. Associations between serotonin transporter and behavioral traits and diagnoses related to anxiety. *Psychiatry Res.* **2017**, *253*, 211–219. [CrossRef]
  34. Jaworska, N.; MacMaster, F.P.; Foster, J.A.; Ramasubbu, R. The influence of 5-HTTLPR and Val66Met polymorphisms on cortical thickness and volume in limbic and paralimbic regions in depression: A preliminary study. *BMC Psychiatry* **2016**, *16*, 61. [CrossRef] [PubMed]
  35. Sun, N.; Yang, C.-X.; Liu, Z.-F.; Li, X.-R.; Xu, Y.; Zhang, K. Effects of polymorphisms of serotonin transporter promoter (5-HTTLPR) and brain derived neurotrophic factor gene (G196A/rs6265) on the risk of major depressive

- disorder in the Chinese Han population. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2016**, *20*, 1852–1859. [PubMed]
36. Manoharan, A.; Shewade, D.G.; Rajkumar, R.P.; Chandrasekaran, A. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphisms are associated with response to fluoxetine in south Indian major depressive disorder patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2016**, *72*, 1215–1220. [CrossRef]
  37. Kaiser, R.; Müller-Oerlinghausen, B.; Filler, D.; Tremblay, P.-B.; Berghöfer, A.; Roots, I.; Brockmüller, J. Correlation between serotonin uptake in human blood platelets with the 44-bp polymorphism and the 17-bp variable number of tandem repeat of the serotonin transporter. *Am. J. Med Genet.* **2002**, *114*, 323–328. [CrossRef]
  38. Ramasubbu, R.; Burgess, A.; Gaxiola-Valdez, I.; Cortese, F.; Clark, D.; Kemp, A.; Goodyear, B.; MacQueen, G.; Bech-Hansen, N.T.; Foster, J.; et al. Amygdala responses to quetiapine XR and citalopram treatment in major depression: The role of 5-HTTLPR-S/Lg polymorphisms. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* **2016**, *31*, 144–155. [CrossRef] [PubMed]
  39. Tatham, E.L.; Hall, G.B.C.; Clark, D.; Foster, J.; Ramasubbu, R. The 5-HTTLPR and BDNF polymorphisms moderate the association between uncinate fasciculus connectivity and antidepressants treatment response in major depression. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2016**, *267*, 135–147. [CrossRef]
  40. Tatham, E.L.; Ramasubbu, R.; Gaxiola-Valdez, I.; Cortese, F.; Clark, D.; Goodyear, B.; Foster, J.; Hall, G.B. White matter integrity in major depressive disorder: Implications of childhood trauma, 5-HTTLPR and BDNF polymorphisms. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **2016**, *253*, 15–25. [CrossRef] [PubMed]
  41. Murdoch, J.D.; Speed, W.C.; Pakstis, A.J.; He\_elfinger, C.E.; Kidd, K.K. Worldwide Population Variation and Haplotype Analysis at the Serotonin Transporter Gene SLC6A4 and Implications for Association Studies. *Biol. Psychiatry* **2013**, *74*, 879–889. [CrossRef]
  42. Sun, X.; Li, C.; Zhong, X.; Dong, D.; Ming, Q.; Gao, Y.; Xiong, G.; Cheng, C.; Zhao, H.; Wang, X.; et al. Influence of psychosocial stress on activation in human brain regions: Moderation by the 5-HTTLPR genetic locus. *Physiol. Behav.* **2020**, *220*, 112876. [CrossRef]
  43. Eker, M.; Kitis, O.; Okur, H.; Eker, O.D.; Ozan, E.; Isikli, S.; Akarsu, N.; Gonul, A.S. Smaller Hippocampus Volume Is Associated with Short Variant of 5-HTTLPR Polymorphism in Medication-Free Major Depressive Disorder Patients. *Neuropsychobiology* **2011**, *63*, 22–28. [CrossRef] [PubMed]
  44. Wilkinson, H.A.; Davidson, K.M.; Davidson, R.I. Bilateral anterior cingulotomy for chronic noncancer pain. *Neurosurgery* **1999**, *45*, 1129–1136. [CrossRef]
  45. Honda, S.; Nakao, T.; Mitsuyasu, H.; Okada, K.; Gotoh, L.; Tomita, M.; Sanematsu, H.; Murayama, K.; Ikari, K.; Kuwano, M.; et al. A pilot study exploring the association of morphological changes with 5-HTTLPR polymorphism in OCD patients. *Ann. Gen. Psychiatry* **2017**, *16*, 2. [CrossRef] [PubMed]
  46. Ancelin, M.-L.; Carrière, I.; Artero, S.; Maller, J.; Meslin, C.; Ritchie, K.; Ryan, J.; Chaudieu, I. Lifetime major depression and grey-matter volume. *J. Psychiatry Neurosci.* **2019**, *44*, 45–53. [CrossRef] [PubMed]

47. Grabe, H.J.; Schwahn, C.; Appel, K.; Mahler, J.; Schulz, A.; Spitzer, C.; Barnow, S.; John, U.; Freyberger, H.J.; Roszkopf, D.; et al. Update on the 2005 paper: Moderation of mental and physical distress by polymorphisms in the 5-HT transporter gene by interacting with social stressors and chronic disease burden. *Mol. Psychiatry* **2010**, *16*, 354–356. [CrossRef]
48. Zoons, E.; Booij, J.; Speelman, J.D.; Dreissen, Y.E.M.; Smit, M.; Tijssen, M.A.J. Lower serotonin transporter binding in patients with cervical dystonia is associated with psychiatric symptoms. *EJNMMI Res.* **2017**, *7*, 1–7. [CrossRef]
49. Mann, J.J.; Kinnally, E.L.; Ogden, R.T.; Oquendo, M.A.; Mann, J.J.; Parsey, R.V. Reported childhood abuse is associated with low serotonin transporter binding in vivo in major depressive disorder. *Synapse* **2009**, *63*, 565–573. [CrossRef]
50. Lindström, M.B.; Ryding, E.; Bosson, P.; Ahnide, J.A.; Rosén, I.; Träskman-Bendz, L. Impulsivity related to brain serotonin transporter binding capacity in suicide attempters. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2004**, *14*, 295–300.
51. Bleys, D.; Luyten, P.; Soenens, B.; Claes, S. Gene-environment interactions between stress and 5-HTTLPR in depression: A meta-analytic update. *J. Affect. Disord.* **2018**, *226*, 339–345. [CrossRef]
52. Li, S.; Tang, J.; Gao, Y.; Thiel, C.M.; Wolf, O.T. The serotonin transporter gene variants modulate acute stress-induced hippocampus and dorsomedial prefrontal cortex activity during memory retrieval. *PsyCh J.* **2019**, *8*, 363–377. [CrossRef]
53. Caspi, A.; Sugden, K.; Moffitt, T.E.; Taylor, A.; Craig, I.W.; Harrington, H.; McClay, J.; Mill, J.; Martin, J.; Braithwaite, A.; et al. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science* **2003**, *301*, 386–389. [CrossRef] [PubMed]
54. Culverhouse, R.C.; Saccone, N.L.; Horton, A.C.; Ma, Y.; Anstey, K.J.; Banaschewski, T.; Burmeister, M.; Cohen-Woods, S.; Etain, B.; Fisher, H.L.; et al. Collaborative meta-analysis finds no evidence of a strong interaction between stress and 5-HTTLPR genotype contributing to the development of depression. *Mol. Psychiatry* **2017**, *23*, 133–142. [CrossRef]
55. Kenna, G.A. Association of the 5-HTT gene-linked promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with psychiatric disorders: Review of psychopathology and pharmacotherapy. *Pharmacogenom. Pers. Med.* **2012**, *5*, 19–35. [CrossRef] [PubMed]
56. Schiele, M.A.; Ziegler, C.; Holitschke, K.; Schartner, C.; Schmidt, B.; Weber, H.; Reif, A.; Romanos, M.; Pauli, P.; Zwanzger, P.; et al. Influence of 5-HTT variation, childhood trauma and self-efficacy on anxiety traits: A gene-environment-coping interaction study. *J. Neural Transm.* **2016**, *123*, 895–904. [CrossRef]
57. Stoltenberg, S.F.; Lehmann, M.K.; Anderson, C.; Nag, P.; Anagnopoulos, C. Serotonin Transporter (5-HTTLPR) Genotype and Childhood Trauma are Associated with Individual Differences in Decision Making. *Front. Genet.* **2011**, *2*. [CrossRef] [PubMed]
58. Harkness, K.L.; Strauss, J.; Bagby, R.M.; Stewart, J.G.; Larocque, C.; Mazurka, R.; Ravindran, A.; Wynne-Edwards, K.E.; Rector, N.A.; Kennedy, J. Interactions between childhood maltreatment and brain-derived neurotrophic factor and serotonin transporter polymorphisms on depression symptoms. *Psychiatry Res.* **2015**, *229*, 609–612. [CrossRef] [PubMed]

59. Suija, K.; Aluoja, A.; Kalda, R.; Maaros, H.-I. Factors associated with recurrent depression: A prospective study in family practice. *Fam. Pract.* **2010**, *28*, 22–28. [CrossRef]
60. Guo, L.; Xu, Y.; Deng, J.; Huang, J.; Huang, G.; Gao, X.; Wu, H.; Pan, S.; Zhang, W.-H.; Lu, C. Association Between Nonmedical Use of Prescription Drugs and Suicidal Behavior Among Adolescents. *JAMA Pediatr.* **2016**, *170*, 971–978. [CrossRef]
61. Kposowa, A.J.; McElvain, J.P. Gender, place, and method of suicide. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* **2006**, *41*, 435–443. [CrossRef]
62. Tsirigotis, K.; Gruszczynski, W.; Tsirigotis-Woloszczak, M. Gender differentiation in methods of suicide attempts. *Med. Sci. Monit.* **2011**, *17*, PH65–PH70. [CrossRef]
63. Roy, A.; Hu, X.-Z.; Janal, M.N.; Goldman, D. Interaction between Childhood Trauma and Serotonin Transporter Gene Variation in Suicide. *Neuropsychopharmacology* **2007**, *32*, 2046–2052. [CrossRef] [PubMed]
64. Li, J.J.; Berk, M.S.; Lee, S.S. Differential susceptibility in longitudinal models of gene–environment interaction for adolescent depression. *Dev. Psychopathol.* **2013**, *25*, 991–1003. [CrossRef] [PubMed]
65. Bokor, J.; Gonda, X.; Dome, P.; Faludi, G.; Dinya, E.; Laszik, A. 5-HTTLPR shows association with younger age at suicide: Preliminary results from the Hungarian suicide biobank. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2017**, *27*, S581. [CrossRef]
66. Bondy, B.; Erfurth, A.; De Jonge, S.; Krüger, M.; Meyer, H. Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide. *Mol. Psychiatry* **2000**, *5*, 193–195. [CrossRef] [PubMed]
67. Daray, F.M.; Arena, Á.R.; Armesto, A.R.; Rodante, D.E.; Puppo, S.; Vidjen, P.; Portela, A.; Grendas, L.N.; Errasti, A.E. Serotonin transporter gene polymorphism as a predictor of short-term risk of suicide reattempts. *Eur. Psychiatry* **2018**, *54*, 19–26. [CrossRef] [PubMed]
68. Cicchetti, D.; Rogosch, F.A.; Sturge-Apple, M.; Toth, S.L. Interaction of Child Maltreatment and 5-HTT Polymorphisms: Suicidal Ideation among Children from low-SES Backgrounds. *J. Pediatr. Psychol.* **2009**, *35*, 536–546. [CrossRef]
69. Zalsman, G.; Anderson, G.M.; Peskin, M.; Frisch, A.; King, R.A.; Vekslerchik, M.; Sommerfeld, E.; Michaelovsky, E.; Sher, L.; Weizman, A.; et al. Relationships between serotonin transporter promoter polymorphism, platelet serotonin transporter binding and clinical phenotype in suicidal and non-suicidal adolescent inpatients. *J. Neural Transm.* **2005**, *112*, 309–315. [CrossRef]
70. De Luca, V.; Tharmalingam, S.; King, N.; Strauss, J.; Bulgin, N.; Kennedy, J.L. Association study of a novel functional polymorphism of the serotonin transporter gene in bipolar disorder and suicidal behaviour. *Psychopharmacology* **2005**, *182*, 128–131. [CrossRef]
71. Akar, T.; Sayın, A.; Bakkaloglu, Z.; Çabuk, D.K.; Küçükyıldırım, S.; Demirel, B.; Candansayar, S.; Ozsoy, E.D.; Mergen, H. Investigation of Serotonin Transporter Gene Promoter (5-HTTLPR) and Intron 2 (Variable Number of Tandem Repeats) Polymorphisms with Suicidal Behavior in a Turkish Population. *DNA Cell Biol.* **2010**, *29*, 429–434. [CrossRef]
72. Weissman, M.M.; Wickramaratne, P.; Nomura, Y.; Warner, V.; Pilowsky, D.; Verdelli, H. Offspring of Depressed Parents: 20 Years Later. *Am. J. Psychiatry* **2006**, *163*, 1001. [CrossRef]



73. Weissman, M.M.; Wickramaratne, P.; Nomura, Y.; Warner, V.; Verdeli, H.; Pilowsky, D.J.; Grillon, C.; Bruder, G. Families at High and Low Risk for Depression. *Arch. Gen. Psychiatry* **2005**, *62*, 29–36. [CrossRef] [PubMed]
74. Iga, J.-I.; Watanabe, S.; Numata, S.; Umehara, H.; Nishi, A.; Kinoshita, M.; Inoshita, M.; Shimodera, S.; Fujita, H.; Ohmori, T. Association study of polymorphism in the serotonin transporter gene promoter, methylation profiles, and expression in patients with major depressive disorder. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* **2016**, *31*, 193–199. [CrossRef] [PubMed]
75. Yeh, Y.-W.; Ho, P.-S.; Chen, C.-Y.; Kuo, S.-C.; Liang, C.-S.; Ma, K.-H.; Shiue, C.-Y.; Huang, W.-S.; Cheng, C.-Y.; Wang, T.-Y.; et al. Incongruent Reduction of Serotonin Transporter Associated with Suicide Attempts in Patients with Major Depressive Disorder: A Positron Emission Tomography Study with 4-[18F]-ADAM. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2015**, *18*. [CrossRef] [PubMed]
76. Porcelli, S.; Fabbri, C.; Serretti, A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2012**, *22*, 239–258. [CrossRef]
77. Gressier, F.; Bouaziz, E.; Verstuyft, C.; Hardy, P.; Becquemont, L.; Corruble, E. 5-HTTLPR modulates antidepressant efficacy in depressed women. *Psychiatr. Genet.* **2009**, *19*, 195–200. [CrossRef]
78. Ivanets, N.N.; Kinkul’Kina, M.A.; Tikhonova, Y.G.; Avdeeva, T.I.; Ragimov, A.A.; Dashkova, N.G.; Kuznetsov, O.E.; Matveev, A.V.; Izyumina, T.A.; Orlov, S.V. Association between the 5-HTTLPR Polymorphism of the Serotonin Transporter Gene with the Efficacy and Tolerability of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Neurosci. Behav. Physiol.* **2017**, *47*, 386–392. [CrossRef]
79. Perna, G.; Favaron, E.; Di Bella, D.; Bussi, R.; Bellodi, L. Antipanic Efficacy of Paroxetine and Polymorphism within the Promoter of the Serotonin Transporter Gene. *Neuropsychopharmacology* **2005**, *30*, 2230–2235. [CrossRef]
80. Zhu, J.; Klein-Fedyshin, M.; Stevenson, J.M. Serotonin Transporter Gene Polymorphisms and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Tolerability: Review of Pharmacogenetic Evidence. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* **2017**, *37*, 1089–1104. [CrossRef]
81. Margoob, M.A.; Mushtaq, D.; Murtza, I.; Mushtaq, H.; Ali, A. Serotonin transporter gene polymorphism and treatment response to serotonin reuptake inhibitor (escitalopram) in depression: An open pilot study. *Indian J. Psychiatry* **2008**, *50*, 47–50. [CrossRef]
82. Yu, Y.W.-Y.; Tsai, S.-J.; Chen, T.-J.; Lin, C.-H.; Hong, C. Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. *Mol. Psychiatry* **2002**, *7*, 1115–1119. [CrossRef]
83. Arias, B.; Catalán, R.; Gastó, C.; Gutiérrez, B.; Fañanás, L. 5-HTTLPR Polymorphism of the Serotonin Transporter Gene Predicts Non-Remission in Major Depression Patients Treated with Citalopram in a 12-Weeks Follow Up Study. *J. Clin. Psychopharmacol.* **2003**, *23*, 563–567. [CrossRef] [PubMed]
84. Peters, E.J.; Slager, S.L.; McGrath, P.J.; Knowles, J.A.; Hamilton, S.P. Investigation of serotonin-related genes in antidepressant response. *Mol. Psychiatry* **2004**, *9*, 879–889. [CrossRef] [PubMed]
85. Zanardi, R.; Benedetti, F.; Di Bella, D.; Catalano, M.; Smeraldi, E. Efficacy of Paroxetine in Depression Is Influenced by a Functional Polymorphism within the

- Promoter of the Serotonin Transporter Gene. *J. Clin. Psychopharmacol.* **2000**, 20, 105–107. [CrossRef] [PubMed]
86. Janssens, A.C.J.W.; Ioannidis, J.P.A.; van Duijn, C.M.; Little, J.; Khoury, M.J. Strengthening the Reporting of Genetic Risk Prediction Studies: The GRIPS Statement. *PLoS Med.* **2011**, 15, e1000420.
87. Khoury, M.J.; Gwinn, M.; Yoon, P.W.; Dowling, N.; Moore, C.A.; Bradley, L. The continuum of translation research in genomic medicine: How can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genet. Med.* **2007**, 9, 665–674. [CrossRef]
88. Da Silva, R.C.B. Esquizofrenia: Uma revisão. *Psicol. USP* **2006**, 17, 263–285. [CrossRef]
89. Kyzas, P.A.; Denaxa-Kyza, D.; Ioannidis, J.P.A. Quality of Reporting of Cancer Prognostic Marker Studies: Association with Reported Prognostic Effect. *J. Natl. Cancer Inst.* **2007**, 99, 236–243. [CrossRef]
90. Kyzas, P.A.; Loizou, K.T.; Ioannidis, J.P.A. Selective Reporting Biases in Cancer Prognostic Factor Studies. *J. Natl. Cancer Inst.* **2005**, 97, 1043–1055. [CrossRef]
91. McShane, L.M.; Altman, D.G.; Sauerbrei, W.; Taube, S.E.; Clark, G.M. Reporting recommendations for tumor MARKer prognostic studies (REMARK). *Nat. Clin. Pract. Urol.* **2005**, 2, 416–422. [CrossRef]
92. Malta, M.; Cardoso, L.O.; Bastos, F.I.; Magnanini, M.M.F.; Silva, C.M.F.P.D. STROBE initiative: Guidelines on reporting observational studies. *Revista Saúde Pública* **2010**, 44, 1–5.

### **CAPITULO III**

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

## ARTIGO 2

**Título:** Padronização da estratégia de genotipagem na detecção da variante genética 5-HTTPLPR (*rs-25531*).

**Autores:** Jhon Siqueira<sup>1</sup> Caroline F. Fratelli<sup>2</sup>; Jonathan D. Lima<sup>1</sup>; Izabel Cristina R. da Silva<sup>1</sup>. Eduardo Ferreira<sup>1</sup>

**Afiliações:**

1. Departamento de Farmácia, Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília 72220-275, Brasil;
2. Programa de Pós Graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde, Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, 72220-275, Brasil;

**\*Autor correspondente:**

Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

Email: [belbiomedica@gmail.com](mailto:belbiomedica@gmail.com)

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

## Resumo

**Objetivo:** O objetivo desse estudo foi a padronização da estratégia de genotipagem, através da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), para a identificação da variante genética *5HTTLPR-rs25531*, utilizando *primers* previamente desenhados e analisados por um programa de bioinformática.

**Métodos:** Foram utilizados pares de *primers* desenhados e analisados utilizando os programas de interface web, para a análise de amostra de DNA extraída de sangue de pacientes controle, no processo de amplificação de DNA utilizou-se um mix de PCR, para a reação. Após a preparação da reação, à amplificação foi realizada no termociclador, para *amplicons* dos fragmentos do gene 5-HTTLPR (*rs25531*) foi feito um gel de agarose na concentração 3,0%.

**Resultados:** Os resultados obtidos foram satisfatórios, pois as amostras analisadas tiveram o DNA amplificado com os *primers* previamente desenhados.

**Conclusão:** Pretende-se dar sequência nos estudos, e realizar a PCR-RFLP (*Restriction fragmente length polymorphism*), que utiliza enzimas de restrição para assim conseguir um melhor estudo da variante genética.

Palavras chave: 5-HTTLPR, Variante genética, Reação em Cadeia da Polimerase

**Abstract**

**Objective:** The objective of this study was to standardize the genotyping strategy, using the Polymerase Chain Reaction (PCR) technique, to identify the genetic variant 5HTTLPR-rs25531, using primers previously designed and analyzed by a bioinformatics program.

**Methods:** Primer pairs designed and analyzed using the web interface programs were used for the analysis of DNA samples extracted from blood of control patients. In the DNA amplification process, a PCR mix was used for the reaction. After the preparation of the reaction, amplification was carried out in the thermocycler, for amplicons of the fragments of the 5-HTTLPR gene (rs25531), an agarose gel at a concentration of 3.0% was made.

**Results:** The results obtained were satisfactory, since the analyzed samples had the DNA amplified in the primers previously designed.

**Conclusion:** It is intended to continue the studies and perform PCR-RFLP (Restriction fragment length polymorphism), which uses restriction enzymes to achieve a better study of the genetic variant.

Keywords: 5-HTTLPR, Genetic variant, Polymerase Chain Reaction

## 1. INTRODUÇÃO

O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), *5-HTTLPR - rs25531*, implementa uma nova variação alélica, na qual influencia a modificação da funcionalidade da proteína. A troca da base de nucleotídeos Adenina por Guanina (A/G), no alelo *Long* (L) da variante *5-HTTLPR VNTR* dá origem aos subtipos alélicos *La* e *Lg*, e em associação ao alelo *Short* (S) da origem a um polimorfismo trialélico(6). Essa troca nos pares de base (A/G) interfere na regulação da proteína de ativação 2 (AP-2), que atua como regulador transcricional. Em sua função normal, essa atua como ativador ou repressor da transcrição do gene transportador de serotonina (*SLC6A4*) (6).

O transportador de serotonina (5-HTT) é uma proteína, localizada no cromossomo humano 17q11.2, que é codificada pelo gene *Solute Carrier Family 6 Member 4 (SLC6A4)*, no qual, a sua variação genética tem sido associada ao desenvolvimento de doenças psiquiátrica. Isso se evidencia, ao analisar o transtorno depressivo, cujo a forma da variante *Lg* foi associada ao risco do desenvolvimento dessa psicopatologia, uma vez que restringe a atividade transcricional do promotor, resultando em baixa expressão funcional de *SLC6A4* e, portanto, reduz a recaptção de serotonina na fenda pré-sináptica (7,8).

Alguns estudos relatam uma ligação entre *5-HTTLPR* e a ansiedade ou traços de personalidade relacionados a eles, como neuroticismo, assim como muitos outros relatos de desassociações, ou associações apenas na presença de estressores específicos do início da vida. Embora não seja uma resposta direta à psicopatologia, os traços comportamentais podem fornecer uma abordagem complementar para ajudar a identificar as sequelas clínicas apresentadas por fatores de risco genéticos (9).

As variantes genéticas aparecem em consequência de mutações, o estudo dessas variações gênicas tem tido várias aplicações no desenvolvimento de investigações biológicas e evolutivas, além do auxílio no campo da medicina. Com os estudos das variantes genéticas tem-se uma

maior compreensão, quase que total, de mecanismos de susceptibilidade a certas patologias (10).

A reação de polimerização em cadeia (PCR) é uma técnica que permite à amplificação de regiões do genoma, a partir de pequenas quantidades de DNA (*deoxyribonucleic acid*). Pesquisar *primers* diferentes para a identificação de uma determinada variante genética, e que seja replicável a outros cientistas pode possibilitar a aplicação da pesquisa em outros estudos, no auxílio ao diagnóstico, estudos populacionais e na autenticação de genes. (11)

Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi a padronização da estratégia de genotipagem, através da técnica de PCR, visando a identificação eficiente da variante genética *5-HTTLPR - rs25531*, testando *primers* previamente desenhados e analisados por um programa de bioinformática.

## **2. MATERIAL E MÉTODOS**

### **2.1. Comitê de Ética**

Os experimentos foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia (Brasil). Este trabalho foi aprovado pelo o qual foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS) da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF) (Anexo 4), Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília (Anexo 5), e à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (Anexo 6) e aprovado com número do parecer: 22434819.0.3001.5553.

### **2.2. Desenho e Análise dos Primes**



Inicialmente foi realizado a busca pela sequência *FASTA* para o gene 5-*HTTLPR* (*rs25531*), no Banco de Dados de Genomas (*GeneBank*) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>).

Os pares de *primers* foram desenhados e analisados utilizando os programas de interface web *Primer3Plus 4.0*, *OligoAnalyzer 3.1* e *Primer-BLAST*. A análise dos sítios de restrição foi realizada por intermédio do programa de interface web *NEBcutter V2.0*.

Tais instrumentos analíticos permitem definir temperatura de *melting*, proporção de bases de nucleotídeo, possibilidade de ampliações inespecíficas, *self-dimer* e *hairpin*. Nesse sentido, foram escolhidas as sequências que melhor atendiam aos requisitos.

A Tabela 1. apresenta os *primers* desenhados e que foram utilizados na padronização da estratégia de genotipagem, através da técnica de PCR.

<b>Primer</b>	<b>Sequência</b>	<b>Produto amplificado (bp)</b>
5-HTTLPR_rs25531_F	5'- TACTGGTAGGGTGCAAGGAG-3'	415
5-HTTLPR_rs25531_R	5'-CAAGCTTGTGGGGATTCTC- 3'	

**Tabela 1.** *Primers* de PCR desenhados utilizando o programa *Primer3Plus*

### **2.3. Coleta das Amostras**

Os participantes da pesquisa receberam as informações necessárias e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 6). Após a aceitação foram submetidos à coleta, de aproximadamente 10 mL de sangue venoso, por meio de punção de veia periférica. Para essa etapa materiais novos e descartáveis foram utilizados. Esse foi distribuído em um tubo evacuado com EDTA, como anticoagulante, conforme requisitado na norma H1-A3 do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI).

## 2.4. Extração do DNA

Extraíu-se o DNA de amostras de sangue com o kit *Invisorb Spin Blood Minikit* (250) da empresa Invitex® (catálogo #CA10-0005, lote #1031100300, Alemanha). Foram acrescentados 20 µL de Proteinase S, em seguida 200 µL de sangue total 200 µL e 200 µL de tampão lise HLT; seguiu-se incubação em banho maria a 56°C, por três horas. Em sequência deu continuidade na extração seguindo o manual como é preconizado no manual do fabricante

Para verificar a qualidade do DNA, utilizou o espectrofotômetro NanoDrop® 2000 da *Thermo Scientific*.

## 2.5. Amplificação do DNA pela PCR

Para a Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), uma reação de amplificação, foi preparado um mix de PCR, com volume final de 50 µL, no qual apresentava as concentrações finais descritas na Tabela 2. Para essa PCR foi testado um par de *primers*, sendo o *Forward* 5'-TACTGGTAGGGTGCAAGGAG-3' e o *Reverse* 5'-CAAGCTTGTTGGGGATTCTC-3' específicos para o SNP *rs-25531*, que amplifica um segmento de 415 pares de base na sequência a variante genética *5-HTTLPR (rs25531)*.

Reagente estoque	Concentração Final
Tampão de reação 10X	1X
MgCl <sub>2</sub>	1,5mM
dNTP 25 mM (cada)/8525	200 µM
<i>Primer Forward</i>	0,2 µM
<i>Prime Reverse</i>	0,2 µM
<i>Taq</i> DNA polimerase 5U/µL	1U

**Tabela 2.** Sistema de reação

## 2.6. Ciclos de Amplificação

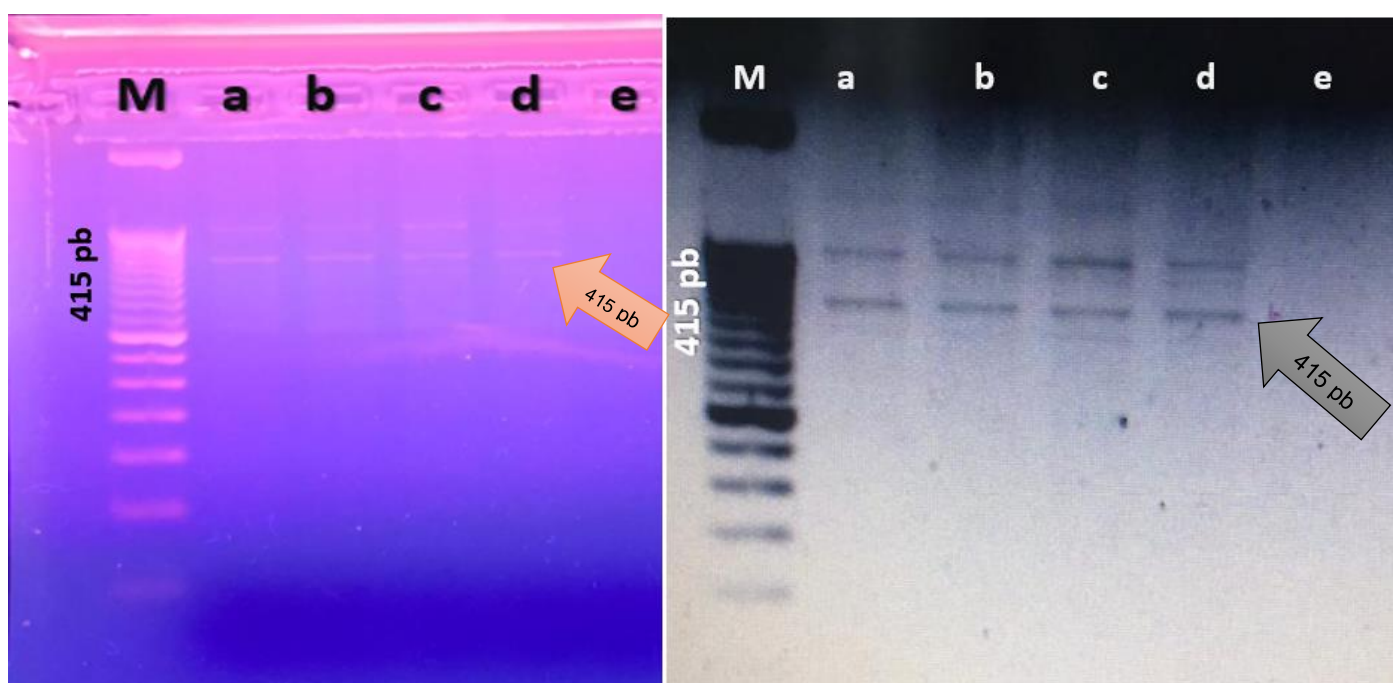
Após a preparação da reação, à amplificação foi realizada no termociclador *LifeTouch Thermal Cycler*<sup>®</sup>, Modelo TC-96/G/H (b)B. Para a variante genética 5-HTTLPR (rs25531) foi programado para 30 ciclos. As temperaturas e os tempos utilizados para desnaturação, anelamento e extensão foram, respectivamente, 94 °C por sessenta segundos, 54°C por sessenta segundos e 72°C sessenta segundos, acrescidos de desnaturação inicial 94 °C sessenta segundos e extensão final de 72°C por oito minutos.

## 2.7. Eletroforese do Produto Amplificado

Para *amplicons* dos fragmentos do gene 5-HTTLPR (rs25531) foi feito um gel de agarose na concentração 3,0% (p/v), com diluição feita em TBE 1X por aquecimento em forno micro-ondas. Após atingir temperatura de 37 °C a mistura foi corada com brometo de etídio. As corridas eletroforeticas foram realizadas a 80-120V por 60-90 minutos em tampão TBE 0,5X.

## 3. RESULTADOS

Para a variante 5-HTTLPR (rs25531) utilizou-se os pares de *primers*, desenhador por um programa de bioinformática descrito anteriormente. A visualização do produto de PCR se deu em corrida de gel de agarose 3% (p/v). As bandas foram analisadas por comparação com um marcador de tamanho molecular de 50pb (pares de base). O padrão de bandas está sendo mostrado na Figura 1.



**Figura 1.** Detecção do PCR utilizando os *primers*.

A letra M) corresponde ao Marcador de 50 pb, e as letras a), b), c), d) amostras de pacientes controle e a letra e) controle negativo.

#### 4. DISCUSSÃO

As variantes genéticas são comuns dentro do genoma humano. Essas variações gênicas podem ser oriundas de uma repetição em tandem de número variável (VNTR) ou um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP)(12).

O SNP é uma das maneiras mais frequentes e constantes nas variações gênicas e caracterizam-se por ter como base as alterações mais elementares da molécula de DNA (ácido desoxirribonucleico), ou seja, mutações em bases únicas da cadeia de bases nitrogenadas. Com os estudos das variantes

genéticas SNP tem-se uma maior compreensão, de mecanismos biológicos e de susceptibilidade a certas patologias (10).

Atualmente, com o advento da biologia molecular, é concebível determinar de forma precisa e confiável, as variantes alélicas nos SNPs utilizando técnicas baseadas em PCR. Entretanto, falhas na detecção dessas mudanças são possíveis, sendo as causas mais frequentes: erros humanos durante a manipulação de amostras, reagentes ou equipamento; contaminações; ou amplificação de bandas inespecíficas. O aparecimento de bandas inespecíficas pode ser causado devido à ciclagem incorreta, com baixa temperatura de anelamento ou elevado número de ciclos, construção de *primers* ineficientes ou alta concentração de  $MgCl_2$  (13). Com o intuito de minimizar esses possíveis erros, durante todo o processo de análise foi feito por dois pesquisadores, no qual um conduzia a parte experimental e o outro observava se a execução estava sendo feita de forma correta, além de dar um *duplo check* durante a execução da análise.

Os dados alcançados demonstram que a técnica proposta foi eficiente para a amplificação da variante genética *5-HTTLPR (rs-25531)*. Logo, pode-se observar que todas as amostras tiveram seu DNA amplificado, pois ao comparar o marcador (M) as amostras (a,b,c,d), todas estavam na região previamente estudada para o desenho dos *primers* (415 pares de bases).

A associação de SNPs com doenças humanas tem um grande potencial para a direta aplicação clínica, por prover novos e mais acurados marcadores genéticos para o diagnóstico e prognóstico e, possivelmente, para novos alvos terapêuticos.

## 5. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos sugerem que foi possível à amplificação utilizando a técnica de PCR para a variante genética *5-HTTLPR (rs25531)*. Em sequência, pretende-se realizar a PCR-RFLP (*Restriction fragment length polymorphism*), que utiliza enzimas de restrição para assim conseguir um melhor estudo da

variante genética e, por fim, prover um estudo de genética populacional a ser aplicado em um grupo portador do Transtorno Depressivo Maior.

## 6. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. IBGE IB de E e G. Programa Nacional de Saúde [Internet]. 18/11/2020. 2020 [cited 2021 Feb 20]. p. 1–1. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/29471-pns-2019-cai-o-consumo-de-tabaco-mas-aumentao-de-bebida-alcoolica>
2. Han EJ, Kim YK, Hwang JA, Kim SH, Lee HJ, Yoon HK, et al. Evidence for association between the brain-derived neurotrophic factor gene and panic disorder: A novel haplotype analysis. *Psychiatry Investigation*. 2015;12(1):112–7.
3. Smits KM, Smits LJM, Peeters FPML, Schouten JSAG, Janssen RGJH, Smeets HJM, et al. The influence of 5-HTTLPR and STin2 polymorphisms in the serotonin transporter gene on treatment effect of selective serotonin reuptake inhibitors in depressive patients. *Psychiatric Genetics*. 2008;18(4):184–90.
4. Wang SK, Lee YH, Kim JL, Chee IS. No effect on body dissatisfaction of an interaction between 5-HTTLPR genotype and neuroticism in a young adult Korean population. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2014;12(3):229–34.
5. Parsey R V., Hastings RS, Oquendo MA, Hu X, Goldman D, Huang YY, et al. Effect of a triallelic functional polymorphism of the serotonin- transporter-linked promoter region on expression of serotonin transporter in the human brain. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163(1):48–51.
6. Tanahashi S, Tanii H, Konishi Y, Otowa T, Sasaki T, Tochigi M, et al. Association of serotonin transporter gene (5-HTTLPR/rs25531) polymorphism with comorbidities of panic disorder. *Neuropsychobiology*. 2020;
7. Vedovato K, Trevizan AR, Zucoloto CN, Bernardi MDL, Zanoni JN, Martins JVCP. O EIXO INTESTINO-CÉREBRO E O PAPEL DA SEROTONINA. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*. 2015 Jul 9;18(1).
8. Fleurkens P, van Minnen A, Becker ES, van Oostrom I, Speckens A, Rinck M, et al. Automatic approach-avoidance tendencies as a candidate intermediate phenotype for depression: Associations with childhood trauma and the 5-HTTLPR transporter polymorphism. *PLoS One* [Internet]. 2018;13(3):e0193787–e0193787. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0193787>
9. Talati A, Odgerel Z, Wickramaratne PJ, Norcini-Pala A, Skipper JL, Gingrich JA, et al. Associations between serotonin transporter and behavioral traits and diagnoses related to anxiety. *Psychiatry research* [Internet]. 2017 Jul;253:211–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.03.033>
10. Rodrigues Caetano A. Revista Brasileira de Zootecnia Marcadores SNP: conceitos básicos, aplicações no manejo e no melhoramento animal e perspectivas para o futuro. 2009; Available from: [www.sbz.org.br](http://www.sbz.org.br)

11. Barea JA, Inês M, Pardini MC, Gushiken T. Methods of DNA extraction from archived materials and rare sources for utilization in polymer chain reaction. Vol. 26, Rev. bras. hematol. hemoter. 2004.
12. Franceschi DAS, Viel DO, Sell AM, Tsuneto LT, Visentainer JEL. Otimização de metodologia PCR-SSP para identificação de polimorfismos genéticos de tnf e IL2. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2009 Jul;31(4):241–6.
13. Burkardt H-J. Standardization and Quality Control of PCR Analyses Clin Chem Lab Med 2000; 38(2):87-91 © 2000 by Walter de Gruyter · Berlin · New York. 2000.



## Anexo 1 – Artigo publicado na revista Genes, 2020



Review

## 5HTTLPR Genetic Variant and Major Depressive Disorder: A Review

Caroline Fratelli <sup>1</sup>, Jhon Siqueira <sup>2</sup>, Calliandra Silva <sup>2</sup>, Eduardo Ferreira <sup>2</sup> and Izabel Silva <sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> Postgraduate Program in Health Sciences and Technologies, Campus Faculty of Ceilandia, University of Brasilia, Brasilia 72220-275, Brazil; carolfratelli@gmail.com

<sup>2</sup> Department of Pharmacy, Campus Faculty of Ceilandia, University of Brasilia, Brasilia 72220-275, Brazil; jwillatan@gmail.com (J.S.); cdssilva@gmail.com (C.S.); eduardoantonioferreira@gmail.com (E.F.)

\* Correspondence: belbiomedica@gmail.com; Tel.: +55-(61)-3107-8400

Received: 26 August 2020; Accepted: 16 October 2020; Published: 26 October 2020



**Abstract:** Major Depressive Disorder (MDD) is a disease that involves biological, psychological, and social interactions. Studies have shown the importance of genetics contribution to MDD development. The SCL6A4 protein (5HTTLPR) functions transporting serotonin, a neurotransmitter linked to mood and emotion, to the synaptic cleft. Hence, this study seeks, through a literature review, a better comprehension of the 5HTTLPR genetic variant association with MDD. For this purpose, a search was performed on the Virtual Health Library Portal for articles that related 5HTTLPR to MDD. Most of the articles found were conducted in the American continent, with one (1) study implemented in Brazil. 5HTTLPR associations were found regarding changes in the nervous system, pharmacology, and risk factors seen in MDD patients. When verifying the allelic distribution, the S allele had a higher frequency in most of the studies analyzed. Despite not finding a commonality in the different studies, the tremendous genetic variation found demonstrates the MDD complexity. For this reason, further studies in diverse populations should be conducted to assist in the understanding and treatment of the disease.

**Keywords:** genetic polymorphism; 5HTTLPR; risk-factors; nervous system; pharmacogenomics; major depressive disorder

### 1. Introduction

Characterized by sadness, loss of interest or pleasure, feelings of guilt or low self-esteem, altered sleep and appetite, tiredness or lack of concentration, depression is a common mental disorder and one of the foremost causes of disability worldwide [1–4]. It tends to affect more women than men and may lead to suicide [1].

The causes of Major Depressive Disorder (MDD) are compound and far from being understood, as it involves biological, psychological, and social interactions. The genetic contribution to MDD is approximately 35%, with heredity having the highest percentage. These findings suggest that different genetic variables may contribute to the risk of developing MDD [5–8].

The 5-hydroxytryptamine transporter (5HTT), encoded by SLC6A4 (solute carrier family 6, member 4), also known as sodium-dependent serotonin transporter, is found in the plasmatic membrane and transports the neurotransmitter serotonin from the synaptic cleft into presynaptic neurons for recycling, thus terminating its action [9,10]. Hence, 5HTT is involved in the serotonergic neurotransmission regulation by mediating the serotonin availability to other serotonergic systems [9,10].

5HTTLPR-VNTR is one of the described genetic variants of the SLC6A4 gene. Located on human chromosome 17q11.2, this polymorphism is biallelic with a 44 bp insertion/deletion flanking the 5'







	Recommendation	Basu et al. [12]	Camarena et al. [13]	Mendonça et al. [14]	Sarmiento Hernández et al. [15]	Ozgunmez et al. [16]	Fleurkens et al. [17]	Han et al. [18]	Kao et al. [22]	Schneider et al. [23]	Bansal et al. [24]	Schneck et al. [25]	Kostic et al. [27]	Talati et al. [28]	Jaworska et al. [29]	Sun et al. [30]	Manohann et al. [31]	Ramasubb et al. [33]	Tatham et al. [34]	Tatham et al. [35]
	Describe any methods used to examine subgroups and interactions	X	X				X	X	X	X	X		X	X	X	X	X		X	X
	Analysis: Missing data								X	X			X							
	Other analyses																			
	Describe any sensitivity analyses						X	X	X	X	X	X	X							
<b>Results</b>																				
	(s) Report the numbers of individuals at each stage of the study. Give reasons for nonparticipation at each stage.																			
	Report the number of participants not genotyped, and reasons why they were not genotyped.	X	X	X	X		X				X		X				X	X	X	X

	Basu et al. [12]	Camarena et al. [13]	Mendonça et al. [14]	Sarmiento Hernández et al. [15]	Ozçurmez et al. [16]	Fleurkens et al. [17]	Han et al. [18]	Kao et al. [22]	Schneider et al. [23]	Bansal et al. [24]	Schneck et al. [25]	Kostic et al. [27]	Talati et al. [28]	Javorska et al. [29]	Sun et al. [30]	Manoharan et al. [31]	Ramasubb et al. [33]	Tatham et al. [34]	Tatham et al. [35]
<b>Discussion</b>																			
<b>Limitations</b>	Discuss limitations and assumptions of the study, particularly those concerning study design, selection of participants, and measurements and analyses, and discuss their impact on the results of the study.																		
	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X
<b>Interpretation</b>	Give an overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence.																		
	X	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Generalizability</b>	Discuss the generalizability and, if pertinent, the health care relevance of the study results.																		
	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

X = Presence.

### **Anexo 3.** Normas da revista científica de escolha para publicação - Revista de Divulgação Científica Sena Aires (REVISA)

#### **Diretrizes para autores**

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

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

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

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

Os artigos serão submetidos a consultores escolhidos dentro da especialidade e serão aceitos somente após o parecer dos mesmos, em procedimento sigiloso quanto à identidade tanto dos autores quanto dos relatores (avaliação em pares de caráter duplo-cego). Os consultores poderão solicitar alterações textuais, se necessário. Os

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

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

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

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



Conflitos de interesses devem ser reconhecidos e mencionados pelo(s) autor(es) durante o processo de submissão do artigo. Quando presentes, serão descritos no manuscrito publicado. Entre essas situações, menciona-se a participação societária nas empresas produtoras das drogas ou equipamentos citados ou utilizados no trabalho, assim como em concorrentes da mesma. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as relações de subordinação no trabalho, consultorias etc. A citação eventual de produtos e marcas comerciais não expressa recomendação do seu uso pela Revista.

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

### **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 coautoria 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).

## **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** (*Descriptoros*)/*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.

### **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.

### **Estratégias de qualificação dos artigos**

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

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

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

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

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

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

## **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.

## **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

## Referências

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

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

## Modelos de Referências

- 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

- Sem indicação de autoria

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

- 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>



- Instituição como Autor

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

- Volume com suplemento

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

- **Livros**

- Indivíduo como autor

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

- 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>.

**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.

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".

O arquivo da submissão está em formato Microsoft Word, OpenOffice ou RTF.

URLs para as referências foram informadas quando possível.

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.

O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Diretrizes para Autores, na página Sobre a Revista.

Em caso de submissão a uma seção com avaliação pelos pares (ex.: artigos), as instruções disponíveis em Assegurando a avaliação pelos pares cega foram seguidas.

### **Declaração de Direito Autoral**

#### DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE E CESSÃO DE DIREITOS AUTORAIS

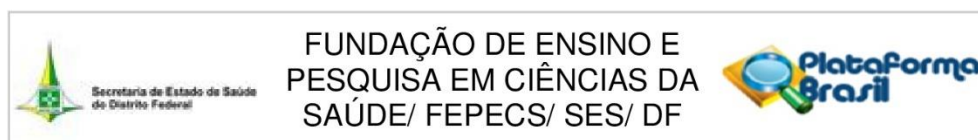
Declaro que o presente artigo é original, não tendo sido submetido à publicação em qualquer outro periódico nacional ou internacional, quer seja em parte ou em sua totalidade. Declaro, ainda, que uma vez publicado na REVISA - Revista de Divulgação Científica Sena Aires, editada pela Faculdade de Ciências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

Download

## **Política de Privacidade**

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

**Anexo 4-** Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS) da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF).



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS AO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

**Pesquisador:** CAROLINE FERREIRA FRATELLI

**Área Temática:** Genética Humana:  
(Trata-se de pesquisa em genética do comportamento.);

**Versão:** 1

**CAAE:** 22434819.0.3001.5553

**Instituição Proponente:** DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE SAUDE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.841.843

**Apresentação do Projeto:**

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas das Informações Básicas da Pesquisa, arquivo PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1403811.pdf, e/ou do Projeto Detalhado (Projeto\_Polimorfismos\_Geneticos\_Associados\_ao\_Transtorno\_Depressivo\_Maior.docx, de 01/11/2019).

**INTRODUÇÃO**

A depressão é um dos transtornos mentais de grande incapacidade no mundo e de grande preocupação para a saúde pública, pois tem sido vista como um fator de risco para o desenvolvimento do suicídio, o que tem se tornado a segunda causa mais comum de morte entre os jovens. Em relação a sua classificação, essa pode ser dividida em três grupos: Depressão menor, Distamina e Depressão maior, que é o tipo com maior severidade nos sintomas.

O presente trabalho tem o objetivo de verificar o background genético dos genes P53, XRCC1,

**Endereço:** SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

**Bairro:** ASA NORTE

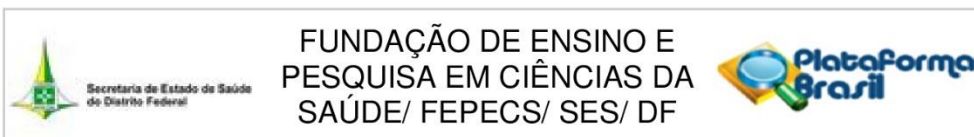
**CEP:** 70.710-904

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)2017-2127

**E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.841.843

ERCC2/XPD, NOS3, TNFA, PDE, GP1BA, IFNG, PDCD1, CYP-450, SOD, GST, VEGF, BCL2, BRAF, Bax, NIS, KCNJ2, GSK3B, P2RX7, BDNF, NTRK2, SLC6A4, SLC6A3, TPH2, DVL-3, SIRT1, NET, HTR2C, AGT, FGF, miRNAs, KIBRA, FKBP5, NGR1, MTHFR, CRHR1, COMT, SIGMAR1, CHGA, TGF, GSK3B interleucinas, apolipoproteínas, MnSOD, Bax, Bcl-2 e KIBRA, por meio das análises do polimorfismo desses genes, em pacientes diagnosticados com depressão maior, em uma população brasileira através de um estudo caso controle.

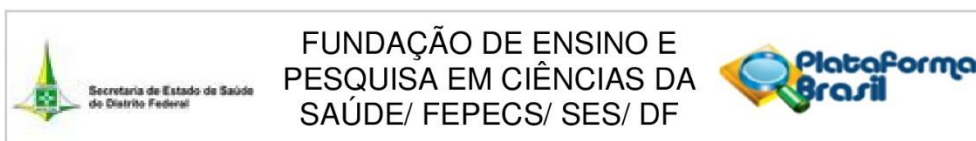
Este estudo irá analisar 294 pacientes portadores do diagnóstico transtorno depressivo maior e 300 pacientes considerados saudáveis.

Os participantes irão responder o instrumento Escala de Depressão de Beck, Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton e o WHOQOL-bref. Com isso, espera-se no final, após todas as análises clínicas e estatísticas, estabeleça-se relações entre os polimorfismos estudados, as características avaliadas nos instrumentos utilizados e a patologia, transtorno depressivo maior.

#### HIPÓTESE

Estudos com bases genéticas têm sido comumente encontrados no universo da pesquisa científica. A depressão é um transtorno mental que necessita de um melhor entendimento no ponto psicológico, etiológico e farmacológico, caracterizando assim, como uma patologia de grande complexidade. A depressão pode ser desencadeada por fatores ambientais e genéticos, sendo que o último fator é altamente significativo no desenvolvimento de um quadro depressivo. Sendo assim, muitos genes têm sido citados como candidatos participantes do transtorno depressivo maior, mas para que se comprove essa participação efetiva são necessários novos estudos em diferentes populações. Estes estudos contribuem para o melhor entendimento da doença, novas formas de diagnóstico precoce e tratamento, elevando assim

**Endereço:** SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS  
**Bairro:** ASA NORTE **CEP:** 70.710-904  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)2017-2127 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.841.843

a qualidade de vida do paciente.

#### METODOLOGIA

O sangue coletado do participante será distribuído em tubos evacuados com EDTA como anticoagulante e em tubos evacuados com ativador de coagulação + gel, conforme requisitado na norma H1-A3 do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Quando o material biológico for estocado no laboratório de análises clínicas da Universidade de Brasília/Faculdade de Ceilândia (UnB/FCE), terá como destinação o procedimento de extração do material genético. O DNA genômico será extraído de leucócitos presentes no sangue utilizando o método Salting Out através de Kit comercial (Illustra™ Blood genomicPrep Mini Spin, GE Healthcare, Buckinghamshire, UK) seguindo as recomendações do fabricante. A quantidade de DNA genômico será determinada através do equipamento Nanovue Plus (GE Healthcare, UK) por meio de leitura espectrofotométrica nas densidades óticas (DO) 260 e 280nm. A pureza do material genômico será considerada adequada quando a razão destas densidades óticas (A260/A280) for maior ou igual a 1,8. O DNA genômico de cada paciente será armazenado em microtubo de 1,5 mL

estéril e congelado à -20°C. Realizado o procedimento acima, o DNA extraído será descongelado para se proceder com os exames de polimorfismo genético, que será realizado pelo método PCR (Reação em cadeia da Polimerase). Qualitativo. Em seguida, a análise de polimorfismo se dará com uso de enzimas de restrição, a depender da região gênica a ser analisada. A mensuração das interleucinas e dos níveis plasmáticos de BDNF será realizada pelo método ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), de acordo com as especificações do kit específico para cada um, nas amostras de sangue. Será determinado

**Endereço:** SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

**Bairro:** ASA NORTE

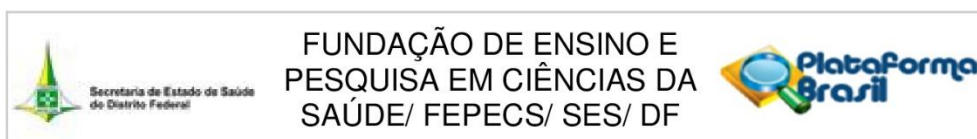
**CEP:** 70.710-904

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)2017-2127

**E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.841.843

O coeficiente de variação intraensaio (CV) e a sensibilidade. As medidas serão realizadas em triplicata, sendo reportados os valores médios. Os valores de referência descritos serão os determinados pelo fabricante. Além do sangue utilizado para as análises genéticas, outra parte dessa amostra coletada será utilizada para promover as análises bioquímicas, como Creatinina, Ureia, T4 Livre, Colesterol Total, Triglicérides, LDL, HDL, Glicose, Sódio e Potássio. Essas análises serão feitas em um laboratório de análises clínicas contratado (Art-Lab Laboratório), em forma de cortesia. O sigilo dos pacientes será mantido, sendo assim, somente a pesquisadora responsável saberá do resultado, exceto em casos que seja de interesse do participante.

#### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Critérios de inclusão de grupo caso:

Indivíduos de ambos os sexos;

Maiores de 18 anos de idade;

Indivíduos com capacidade de livre exercício legal;

Indivíduos diagnosticados com o Transtorno Depressivo Maior e que sejam acompanhados pelo CAPS III de Samambaia Sul - DF, há pelo menos 3 meses.

- Critérios de inclusão de grupo controle:

Indivíduos de ambos os sexos;

Maiores de 18 anos de idade;

Indivíduos com capacidade de livre exercício legal; Indivíduos que não possuem diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior ou qualquer outro problema neurológico (Alzheimer, Parkinson, Esquizofrenia, Demência Vascular, outros).

#### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Critérios de exclusão de grupo caso:

**Endereço:** SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

**Bairro:** ASA NORTE

**CEP:** 70.710-904

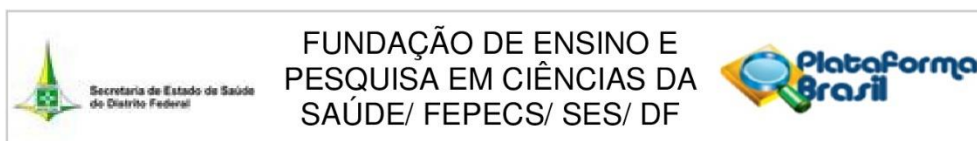
**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)2017-2127

**E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com





Continuação do Parecer: 3.841.843

- Menores de 18 anos de idade;
- Indivíduos que não possuem capacidade de livre exercício legal;
- Indivíduos que não desejarem participar da pesquisa ou representantes legais que não consentirem e participar;
- Pacientes com problemas neurológicos (Alzheimer, Parkinson, Esquizofrenia, Demência Vascular, outros);
- Pacientes diagnosticados com o transtorno depressivo maior mas que não fazem uso de medicamentos ou que fazem em um período menor de 3 meses;
- Pacientes que fazem a utilização abusiva de álcool e outras drogas ilícitas.
- Critérios de exclusão de grupo controle:
  - Menores de 18 anos de idade;
  - Indivíduos que não possuem capacidade de livre exercício legal;
  - Parentes dos pacientes portadores do Transtorno Depressivo Maior;
  - Indivíduos que não desejarem participar da pesquisa;
  - Participantes que fazem a utilização abusiva de álcool e outras drogas ilícitas

#### **Objetivo da Pesquisa:**

##### **OBJETIVO PRIMÁRIO:**

Determinar a prevalência de polimorfismos genéticos, dosar a concentração sérica de proteínas e verificar o acompanhamento terapêutico desses pacientes portadores do transtorno depressivo maior. Além disso, comparar esse grupo de participantes de pesquisa com um grupo sadio no diagnóstico e tratamento em um estudo transversal, descritivo e de caso-controle.

##### **OBJETIVO SECUNDÁRIO:**

- Avaliar a influência entre o polimorfismo dos genes P53, XRCC1, ERCC2/XPD, NOS3, TNFA, PDE, GP1BA, IFNG, PDCD1, CYP-450, SOD, GST, VEGF, BCL2, Bax, NIS, KCNJ2, GSK3B, P2RX7, BDNF, NTRK2, SLC6A4, SLC6A3, TPH2, DVL-3, SIRT1, NET, HTR2C, AGT, FGF, miRNAs, KIBRA, FKBP5, NGR1, MTHFR, CRHR1, COMT, SIGMAR1, CHGA TGF, interleucinas, apolipoproteínas no Transtorno Depressão Maior;
- Comparar as concentrações plasmáticas de Interleucinas e BDNF entre os participantes da

**Endereço:** SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

**Bairro:** ASA NORTE

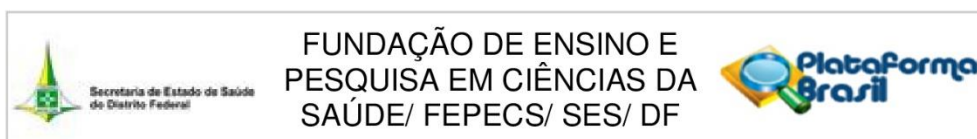
**CEP:** 70.710-904

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)2017-2127

**E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.841.843

pesquisa

(grupo caso) com indivíduos sadios (grupo controle) e associar as concentrações plasmáticas de Colesterol total, Triglicérides, LDL, HDL, TSH, T3, T4, glicose sérica, hemoglobina glicada, sódio, potássio, além do hemograma completo, com a patologia em questão.

- Avaliar a influência do tratamento medicamentoso nos genes e proteínas citados anteriormente, como por exemplo CYP-450;
- Verificar a qualidade de vida e bem estar-social dos pacientes portadores do Transtorno Depressivo Maior.

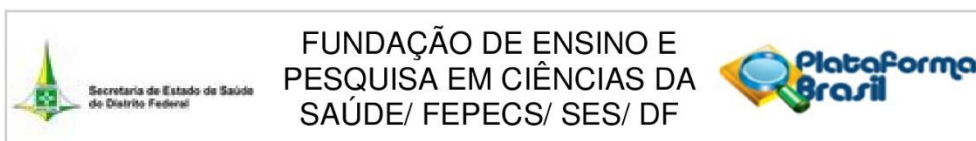
#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

##### **RISCOS**

A recomendação da sequência dos tubos é baseada na (CLSI H3-A6, Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipunctures; Approved Standard, 6th ed) e deve ser respeitada, para que não ocorra contaminação por aditivos nos tubos subsequentes (contaminação cruzada dos aditivos), quando há necessidade da coleta para diversos analitos de um mesmo paciente. As medidas de segurança visam evitar injúrias tanto aos participantes como aos profissionais que farão o procedimento de coleta. Antes da coleta, o paciente será tranquilizado, agindo-se com honestidade, explicando passo-a-passo do procedimento, desde os equipamentos necessários até um possível desconforto no momento da coleta. Os critérios de avaliações de riscos e benefícios foram privados das Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML - 2014): coleta e preparo da amostra biológica para Coleta de sangue venoso, descritos a seguir: \* Formação hematoma; \* Punção arterial acidental; \* Infecção; \* Lesão Nervosa; \* Dor; \* Constrangimento ao responder os questionários.

##### **BENEFÍCIOS**

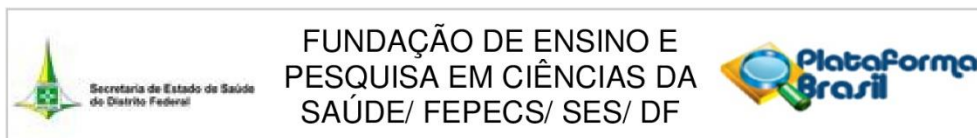
**Endereço:** SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS  
**Bairro:** ASA NORTE **CEP:** 70.710-904  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)2017-2127 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.841.843

Por se tratar de apenas uma coleta de sangue, através de punção de veia periferia, procedimento usual na prática clínica, os riscos referentes ao trabalho são mínimos. O anonimato dos pacientes é assegurado, pois o estudo tem enfoque nos dados e não nos pacientes individualmente. Os dados genéticos resultantes somente serão acessíveis aos pesquisadores do presente estudo e não serão dissociados dos indivíduos. Os benefícios do uso de dados genéticos humanos coletados no âmbito da pesquisa serão compartilhados entre a comunidade envolvida sob forma de publicação de artigos científico sobre o assunto. Será oferecida a possibilidade de contato eletrônico (e-mail) a todos os participantes que desejarem, para que as possíveis descobertas de informações sejam repassadas, em forma de artigos científicos (modo como serão divulgados os resultados da presente pesquisa). Os benefícios deste estudo são a obtenção de maior conhecimento sobre os aspectos fisiopatológicos, diagnóstico e tratamento da doença transtorno depressivo maior. Será oferecida a possibilidade de retorno das informações obtidas, bem como a descrição dos achados referentes aos polimorfismos genéticos de cada indivíduo analisado. Os participantes de pesquisa ou representantes legais terão acesso aos resultados da pesquisa e dos exames laboratoriais mediante a sua solicitação à pesquisadora responsável, a qualquer momento, desde que as amostras já tenham sido processadas e analisadas. Esta solicitação poderá ser feita durante a assinatura do TCLE, por e-mail ou telefone, presentes no TCLE, e a pesquisadora agendará uma reunião para a entrega do resultado. Os resultados do presente estudo ficarão disponíveis aos participantes de pesquisa e aos profissionais de

**Endereço:** SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS  
**Bairro:** ASA NORTE **CEP:** 70.710-904  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)2017-2127 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.841.843

saúde do CAPS III de Samambaia Sul - DF.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de pesquisa para obtenção do título de mestre junto ao Programa de Pós Graduação em Ciência e Tecnologia em Saúde (PPGCTS) da Universidade de Brasília (UnB), Campus Ceilândia (FCE). O presente projeto foi avaliado e aprovado pelos CEP UnB-Faculdade Ceilândia, e CONEP (pareceres consubstanciados 3.691.717 e 3.790.558 respectivamente.) O cenário a ser utilizado será o CAPS III de Samambaia Sul. Recrutará um total de 594 participantes, sendo que 294 farão parte do grupo "controle" e 300 farão parte do grupo "caso".

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O Termo de Anuência institucional deve explicitar todos os procedimentos a serem executados no CAPS, em todos os grupos de participantes de pesquisa, bem como o atendimento às possíveis complicações decorrentes da pesquisa.

O TCLE não incluiu os dados referentes ao CEP FEPECS.

**Recomendações:**

Em TCLE, incluir os dados do CEP FEPECS, logo após os dados do CEP UnB FCE.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1494114.pdf	29/01/2020 11:10:53		Aceito
Outros	Termo_de_co_participante.pdf	29/01/2020 11:01:16	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso.pdf	27/01/2020 11:37:05	CAROLINE FERREIRA	Aceito

**Endereço:** SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

**Bairro:** ASA NORTE

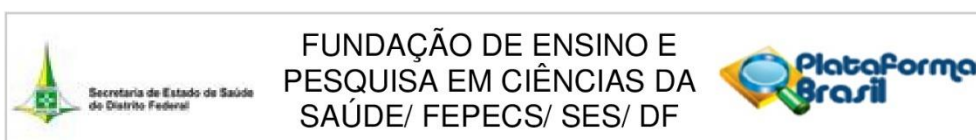
**CEP:** 70.710-904

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)2017-2127

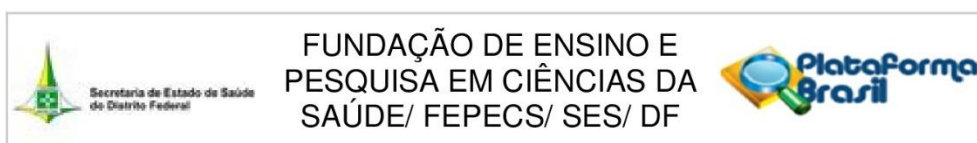
**E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.841.843

Outros	Carta_de_encaminhamento.pdf	27/01/2020 11:36:27	CAROLINE FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_controle.doc	16/12/2019 16:08:06	CAROLINE FERREIRA FRATELLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_caso.doc	16/12/2019 16:07:51	CAROLINE FERREIRA FRATELLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	LIMPO_TCLE_controle.doc	16/12/2019 16:07:43	CAROLINE FERREIRA FRATELLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	LIMPO_TCLE_caso.doc	16/12/2019 16:07:34	CAROLINE FERREIRA FRATELLI	Aceito
Parecer Anterior	carta_para_encaminhamento_de_pendencias_CONEP.doc	16/12/2019 16:06:42	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento_de_pendencias_pdf_com_assinatura.pdf	04/11/2019 16:44:26	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	carta_para_encaminhamento_de_pendencias.doc	04/11/2019 16:43:57	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Termo_de_Guarda_de_Material_Biologico.docx	04/11/2019 16:40:20	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Polimorfismos_Geneticos_Associados_ao_Transorno_Depressivo_Maior.docx	01/11/2019 22:42:27	CAROLINE FERREIRA FRATELLI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	LIMPO_Projeto_Polimorfismos_Geneticos_Associados_ao_Transorno_Depressivo_Maior.docx	01/11/2019 22:41:53	CAROLINE FERREIRA FRATELLI	Aceito
Outros	Lattes_Rosiberton_Pereira_da_Cruz.pdf	24/09/2019 09:26:27	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Lattes_Maria_Carmen_de_Sousa_Freitas.pdf	24/09/2019 09:26:10	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Lattes_Jose_Eduardo_Pandossio.pdf	24/09/2019 09:25:56	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Lattes_Joanilson_Cabral_Martins_dos_Santos_Junior.pdf	24/09/2019 09:25:25	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Lattes_Izabel_Cristina_Rodrigues_da_Silva.pdf	24/09/2019 09:25:10	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Lattes_Geisa_Izetti_Luna.pdf	24/09/2019 09:24:33	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Lattes_Caroline_Ferreira_Fratelli.pdf	24/09/2019 09:23:34	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Lattes_Alexandre_Sampaio_Rodrigue	24/09/2019	CAROLINE	Aceito

**Endereço:** SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS**Bairro:** ASA NORTE**CEP:** 70.710-904**UF:** DF**Município:** BRASILIA**Telefone:** (61)2017-2127**E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.841.843

Outros	s_Pereira.pdf	09:23:06	FERREIRA	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento_ao_CEP_F CE e FEPECS.pdf	23/09/2019 15:41:04	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Termo_de_concordancia_de_Instituicao Co_participante.pdf	19/09/2019 09:53:11	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Termo_de_Compromisso_do_pesquisad or.pdf	19/09/2019 09:50:05	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Rosiberton_Pereira_da_Cruz. doc	19/09/2019 09:48:55	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Maria_Carmen_de_Sousa_Fr eitas.doc	19/09/2019 09:48:39	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Jose_Eduardo_Pandossio.doc	19/09/2019 09:48:21	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Joanilson_Cabral_Martins_do s_Santos_Junior.doc	19/09/2019 09:47:45	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Izabel_Cristina_Rodrigues_da Silva.doc	19/09/2019 09:47:31	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Geisa_Izetti_Luna.doc	19/09/2019 09:47:15	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Caroline_Ferreira_Fratelli.doc	19/09/2019 09:46:38	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Alexandre_Sampaio_Rodrigue s_Pereira.doc	19/09/2019 09:46:22	CAROLINE FERREIRA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BRASILIA, 17 de Fevereiro de 2020

Assinado por:  
**Maria Cristina de Paula Scandiuzzi**  
 (Coordenador(a))

**Endereço:** SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS  
**Bairro:** ASA NORTE **CEP:** 70.710-904  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)2017-2127 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com

**Anexo 5- Comissão de Ética em Pesquisa Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília (CEP-FCE/UNB).**

UNB - FACULDADE DE  
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS AO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

**Pesquisador:** CAROLINE FERREIRA FRATELLI

**Área Temática:** Genética Humana:  
(Trata-se de pesquisa em genética do comportamento.);

**Versão:** 2

**CAAE:** 22434819.0.0000.8093

**Instituição Proponente:** Universidade de Brasília Faculdade de Ceilândia

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.691.717

**Apresentação do Projeto:**

Segundo os autores, "A depressão é um dos transtornos mentais de grande incapacidade no mundo e de grande preocupação para a saúde pública, pois tem sido vista como um fator de risco para o desenvolvimento do suicídio, o que tem se tornado a segunda causa mais comum de morte entre os jovens. Em relação a sua classificação, essa pode ser dividida em três grupos: Depressão menor, Distâmina e Depressão maior, que é o tipo com maior severidade nos sintomas. O presente trabalho tem o objetivo de verificar o background genético dos genes P53, XRCC1, ERCC2/XPD, NOS3, TNFA, PDE, GP1BA, IFNG, PDCD1, CYP-450, SOD, GST, VEGF, BCL2, BRAF, Bax, NIS, KCNJ2, GSK3B, P2RX7, BDNF, NTRK2, SLC6A4, SLC6A3, TPH2, DVL-3, SIRT1, NET, HTR2C, AGT, FGF, miRNAs, KIBRA, FKBP5, NGR1, MTHFR, CRHR1, COMT, SIGMAR1, CHGA, TGF beta, GSK3B interleucinas, apolipoproteínas, MnSOD, Bax, Bcl-2 e KIBRA, por meio das análises do polimorfismo desses genes, em pacientes diagnosticados com depressão maior, em uma população brasileira através de um estudo caso controle. Este estudo irá analisar 294 pacientes portadores do diagnóstico transtorno depressivo maior e 300 pacientes considerados saudáveis. Os participantes irão responder o instrumento Escala de Depressão de Beck, Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton e o WHOQOL-bref. Com isso, espera-se no final, após todas as análises clínicas e estatísticas, estabeleça-se relações entre os polimorfismos estudados, as características avaliadas nos instrumentos utilizados e a patologia, transtorno depressivo maior."

**Endereço:** UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66  
**Bairro:** CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA) **CEP:** 72.220-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

UNB - FACULDADE DE  
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.691.717

**GRUPO CASO:**

"Critérios de inclusão:

- Indivíduos de ambos os sexos;
- Maiores de 18 anos de idade;
- Indivíduos com capacidade de livre exercício legal;
- Indivíduos diagnosticados com o Transtorno Depressivo Maior e que sejam acompanhados pelo CAPS III de Samambaia Sul - DF, há pelo menos 3 meses. "

"Critérios de exclusão:

- Menores de 18 anos de idade;
- Indivíduos que não possuem capacidade de livre exercício legal;
- Indivíduos que não desejarem participar da pesquisa ou representantes legais que não consentirem e participar;
- Pacientes com problemas neurológicos (Alzheimer, Parkinson, Esquizofrenia, Demência Vascular, outros);
- Pacientes diagnosticados com o transtorno depressivo maior mas que não fazem uso de medicamentos ou que fazem em um período menor de 3 meses;
- Pacientes que fazem a utilização abusiva de álcool e outras drogas ilícitas."

**GRUPO CONTROLE:**

"Critérios de inclusão:

- Indivíduos de ambos os sexos;
- Maiores de 18 anos de idade;
- Indivíduos com capacidade de livre exercício legal;
- Indivíduos que não possuem diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior ou qualquer outro problema neurológico (Alzheimer, Parkinson, Esquizofrenia, Demência Vascular, outros)."

"Critérios de exclusão:

- Menores de 18 anos de idade;
- Indivíduos que não possuem capacidade de livre exercício legal;
- Parentes dos pacientes portadores do Transtorno Depressivo Maior;
- Indivíduos que não desejarem participar da pesquisa;

**Endereço:** UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66  
**Bairro:** CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA) **CEP:** 72.220-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com



UNB - FACULDADE DE  
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.691.717

- Participantes que fazem a utilização abusiva de álcool e outras drogas ilícitas."

**Objetivo da Pesquisa:**

O objetivo geral da pesquisa é "determinar a prevalência de polimorfismos genéticos, dosar a concentração sérica de proteínas e verificar o acompanhamento terapêutico desses pacientes portadores do transtorno depressivo maior. Além disso, comparar esse grupo de participantes de pesquisa com um grupo sadio no diagnóstico e tratamento em um estudo transversal, descritivo e de caso-controle".

Os objetivos específicos são:

- "• Avaliar a influência entre o polimorfismo dos genes P53, XRCC1, ERCC2/XPD, NOS3, TNFA, PDE, GP1BA, IFNG, PDCD1, CYP-450, SOD, GST, VEGF, BCL2, Bax, NIS, KCNJ2, GSK3B, P2RX7, BDNF, NTRK2, SLC6A4, SLC6A3, TPH2, DVL-3, SIRT1, NET, HTR2C, AGT, FGF, miRNAs, KIBRA, FKBP5, NGR1, MTHFR, CRHR1, COMT, SIGMAR1, CHGA TGF, interleucinas, apolipoproteínas no Transtorno Depressão Maior;
- Comparar as concentrações plasmáticas de Interleucinas e BDNF entre os participantes da pesquisa (grupo caso) com indivíduos sadios (grupo controle) e associar as concentrações plasmáticas de Colesterol total, Triglicérides, LDL, HDL, TSH, T3, T4, glicose sérica, hemoglobina glicada, sódio, potássio, além do hemograma completo, com a patologia em questão.
- Avaliar a influência do tratamento medicamentoso nos genes e proteínas citados anteriormente, como por exemplo CYP-450;
- Verificar a qualidade de vida e bem estar-social dos pacientes portadores do Transtorno Depressivo Maior."

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

RISCOS:

"A recomendação da sequência dos tubos é baseada na (CLSI H3-A6, Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipunctures; Approved Standart, 6thed) e deve ser respeitada, para que não ocorra contaminação por aditivos nos tubos subsequentes (contaminação cruzada dos aditivos), quando há necessidade da coleta para diversos analitos de um mesmo paciente. As medidas de segurança visam evitar injúrias tanto aos participantes como aos profissionais que farão o procedimento de coleta. Antes da coleta, o paciente será tranquilizado, agindo-se com honestidade, explicando passo-a-passo do procedimento, desde os equipamentos necessários até um possível desconforto no momento da coleta. Os critérios de avaliações de riscos e benefícios foram privados das Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina

**Endereço:** UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66  
**Bairro:** CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA) **CEP:** 72.220-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

UNB - FACULDADE DE  
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.691.717

Laboratorial (SBPC/ML - 2014): coleta e preparo da amostra biológica para Coleta de sangue venoso, descritos a seguir:

- **Formação de hematoma:** No momento da antes e após a coleta, existem alguns riscos e possíveis complicações, que poderão vir acontecer. A formação de hematoma é a complicação mais comum em processos de punção venosa. É acometido devido à extravasamento do sangue para o tecido. Esse processo pode ocorrer durante ou após a punção. Quando acontece, o paciente pode sentir dor no local, e em alguns casos, a compressão de algum ramo nervoso.
- **Punção acidental arterial:** A punção acidental de uma artéria é outro risco. Porém, é um fato considerado raro, sabendo que a escolha do local e habilidade do profissional é preponderante para que isso seja evitado. A punção acidental arterial está associada principalmente à punções na veia basílica, pelo fato de estar proximamente localizada a artéria braquial. Caso ocorra, é necessário realizar uma pressão na região afetada, por pelo menos 5 minutos, além de obstruir o local da punção com maior eficiência.
- **Infecção:** Embora raro, existe a possibilidade da punção venosa de gerar alguma infecção no paciente, por isso, não deve ser desprezada. Por isso, é importante que antes da punção, haja a assepsia no ponto de aplicação. O uso de algodão embebido em álcool etílico comercial, álcool iodado ou antissépticos à base de iodo, são recomendados para tal. Quando mais rápido for desde o momento da assepsia até o momento da punção na pele do paciente, menor será o risco de infecções. Um adesivo curativo deverá ser colocado após a punção, permanecendo no paciente durante no mínimo 15 minutos.
- **Lesão nervosa:** Caso não ocorra sucesso na primeira tentativa de punção, a agulha deverá ser retirada, para que assim, uma segunda tentativa seja realizada. Isso evita que ocorra lesões em ramos nervosos próximos ao local da punção. Outra medida para que isso não ocorra, é orientar ao paciente, antes e durante a coleta, a não realizar movimentos bruscos.
- **Dor:** Geralmente, a dor gerada pela punção e retirada da agulha, é de fraca intensidade e suportável. Para que isso seja minimizado, acalmar e orientar o paciente antes e durante a coleta é adequado."

**Endereço:** UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66  
**Bairro:** CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA) **CEP:** 72.220-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

UNB - FACULDADE DE  
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.691.717

**BENEFÍCIOS:**

"Os benefícios do uso de dados genéticos humanos coletados no âmbito da pesquisa serão compartilhados entre a comunidade envolvida sob forma de publicação de artigos científico sobre o assunto. Será oferecida a possibilidade de contato eletrônico (e-mail) a todos os participantes que desejarem, para que as possíveis descobertas de informações sejam repassadas, em forma de artigos científicos (modo como serão divulgados os resultados da presente pesquisa). Os benefícios deste estudo são a obtenção de maior conhecimento sobre os aspectos fisiopatológicos, diagnóstico e tratamento da doença transtorno depressivo maior.

Será oferecida a possibilidade de retorno das informações obtidas, bem como a descrição dos achados referentes aos polimorfismos genéticos de cada indivíduo analisado. Os participantes de pesquisa ou representantes legais terão acesso aos resultados da pesquisa e dos exames laboratoriais mediante a sua solicitação à pesquisadora responsável, a qualquer momento, desde que as amostras já tenham sido processadas e analisadas. Esta solicitação poderá ser feita durante a assinatura do TCLE, por e-mail ou telefone, presentes no TCLE, e a pesquisadora agendará uma reunião para a entrega do resultado. Os resultados do presente estudo ficarão disponíveis aos participantes de pesquisa e aos profissionais de saúde do CAPS III de Samambaia Sul - DF."

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Esta pesquisa faz parte do projeto de Mestrado do Programa de Pós Graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde da Universidade de Brasília/ Faculdade de Ceilândia da aluna Caroline Ferreira Fratelli sob orientação da professora Izabel Cristina Rodrigues da Silva.

Colaboradores da pesquisa: Joaílson Cabral Martins Dos Santos Junior, Geisa Izetti Luna, Rosiberton Pereira da Cruz, Maria Carmen de Sousa Freitas, Alexandre Sampaio Rodrigues Pereira e José Eduardo Pandossio.

Número de participantes: 594, sendo que 294 farão parte do grupo "controle" e 300 farão parte do grupo "caso".

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os documentos foram apresentados.

**Recomendações:**

Recomenda-se corrigir a numeração dos Anexos no projeto escrito (Projeto\_Polimorfismos\_Geneticos\_Associados\_ao\_Transtorno\_Depressivo\_Maior.docx, postado em

**Endereço:** UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66  
**Bairro:** CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA) **CEP:** 72.220-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

UNB - FACULDADE DE  
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.691.717

01/11/2019).

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Todas as pendências foram sanadas.

Projeto aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Protocolo de pesquisa em consonância com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Cabe ressaltar que compete ao pesquisador responsável: desenvolver o projeto conforme delineado; elaborar e apresentar os relatórios parciais e final; apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa; encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1403811.pdf	04/11/2019 16:45:37		Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento_de_pendências_pdf_com_assinatura.pdf	04/11/2019 16:44:26	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	carta_para_encaminhamento_de_pendências.doc	04/11/2019 16:43:57	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Termo_de_Guarda_de_Material_Biologico.docx	04/11/2019 16:40:20	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Polimorfismos_Geneticos_Associados_ao_Transtorno_Depressivo_Maior.docx	01/11/2019 22:42:27	CAROLINE FERREIRA FRATELLI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	LIMPO_Projeto_Polimorfismos_Geneticos_Associados_ao_Transtorno_Depressivo_Maior.docx	01/11/2019 22:41:53	CAROLINE FERREIRA FRATELLI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_de_concordancia_da_preponente.pdf	01/11/2019 22:17:57	CAROLINE FERREIRA FRATELLI	Aceito
Orçamento	Orcamento.doc	01/11/2019 22:16:58	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Cronograma	Cronograma.doc	01/11/2019 22:16:50	CAROLINE FERREIRA	Aceito

**Endereço:** UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66  
**Bairro:** CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA) **CEP:** 72.220-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

UNB - FACULDADE DE  
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.691.717

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_controle.doc	01/11/2019 22:16:35	CAROLINE FERREIRA FRATELLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_caso.doc	01/11/2019 22:16:27	CAROLINE FERREIRA FRATELLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	LIMPO_TCLE_controle.doc	01/11/2019 22:16:16	CAROLINE FERREIRA FRATELLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	LIMPO_TCLE_caso.doc	01/11/2019 22:16:07	CAROLINE FERREIRA FRATELLI	Aceito
Outros	Lattes_Rosiberton_Pereira_da_Cruz.pdf	24/09/2019 09:26:27	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Lattes_Maria_Carmen_de_Sousa_Freitas.pdf	24/09/2019 09:26:10	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Lattes_Jose_Eduardo_Pandossio.pdf	24/09/2019 09:25:56	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Lattes_Joanilson_Cabral_Martins_dos_Santos_Junior.pdf	24/09/2019 09:25:25	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Lattes_Izabel_Cristina_Rodrigues_da_Silva.pdf	24/09/2019 09:25:10	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Lattes_Geisa_Izetti_Luna.pdf	24/09/2019 09:24:33	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Lattes_Caroline_Ferreira_Fratelli.pdf	24/09/2019 09:23:34	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Lattes_Alexandre_Sampaio_Rodrigues_Pereira.pdf	24/09/2019 09:23:06	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento_ao_CEP_FCE_e_FEPECS.pdf	23/09/2019 15:41:04	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Termo_de_concordancia_de_Instituicao_Co_participante.pdf	19/09/2019 09:53:11	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Termo_de_Compromisso_do_pesquisador.pdf	19/09/2019 09:50:05	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Rosiberton_Pereira_da_Cruz.doc	19/09/2019 09:48:55	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Maria_Carmen_de_Sousa_Freitas.doc	19/09/2019 09:48:39	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Jose_Eduardo_Pandossio.doc	19/09/2019 09:48:21	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Joanilson_Cabral_Martins_dos_Santos_Junior.doc	19/09/2019 09:47:45	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Izabel_Cristina_Rodrigues_	19/09/2019	CAROLINE	Aceito

**Endereço:** UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66  
**Bairro:** CEILÂNDIA SUL (CEILÂNDIA) **CEP:** 72.220-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

UNB - FACULDADE DE  
CEILÂNDIA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.691.717

Outros	da_Silva.doc	09:47:31	FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Geisa_Izetti_Luna.doc	19/09/2019 09:47:15	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Caroline_Ferreira_Fratelli.doc	19/09/2019 09:46:38	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Alexandre_Sampaio_Rodrigues_Pereira.doc	19/09/2019 09:46:22	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	19/09/2019 09:40:39	CAROLINE FERREIRA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Sim

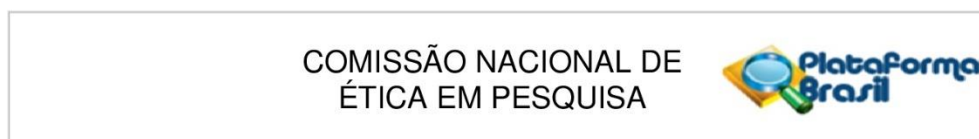
BRASILIA, 07 de Novembro de 2019

---

**Assinado por:**  
**Danielle Kaiser de Souza**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** UNB - Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED), Centro Metropolitano, conj. A, lote 01, Sala AT07/66  
**Bairro:** CEILANDIA SUL (CEILANDIA) **CEP:** 72.220-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-8434 **E-mail:** cep.fce@gmail.com

## Anexo 6- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).



### PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS AO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

**Pesquisador:** CAROLINE FERREIRA FRATELLI

**Área Temática:** Genética Humana:  
(Trata-se de pesquisa em genética do comportamento.);

**Versão:** 3

**CAAE:** 22434819.0.0000.8093

**Instituição Proponente:** Universidade de Brasília Faculdade de Ceilândia

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.790.558

#### Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas das Informações Básicas da Pesquisa, arquivo PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1403811.pdf, e/ou do Projeto Detalhado (Projeto\_Polimorfismos\_Geneticos\_Associados\_ao\_Transtorno\_Depressivo\_Maior.docx, de 01/11/2019).

#### INTRODUÇÃO

A depressão é um dos transtornos mentais de grande incapacidade no mundo e de grande preocupação para a saúde pública, pois tem sido vista como um fator de risco para o desenvolvimento do suicídio, o que tem se tornado a segunda causa mais comum de morte entre os jovens. Em relação a sua classificação, essa pode ser dividida em três grupos: Depressão menor, Distâmina e Depressão maior, que é o tipo com maior severidade nos sintomas.

O presente trabalho tem o objetivo de verificar o background genético dos genes P53, XRCC1, ERCC2/XPD, NOS3, TNFA, PDE, GP1BA, IFNG, PDCD1, CYP-450, SOD, GST, VEGF, BCL2, BRAF, Bax, NIS, KCNJ2, GSK3B, P2RX7, BDNF, NTRK2, SLC6A4, SLC6A3, TPH2, DVL-3, SIRT1, NET, HTR2C, AGT, FGF, miRNAs, KIBRA, FKBP5, NGR1, MTHFR, CRHR1, COMT, SIGMAR1, CHGA, TGF, GSK3B interleucinas, apolipoproteínas, MnSOD, Bax, Bcl-2 e KIBRA, por meio das análises do

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.790.558

polimorfismo desses genes, em pacientes diagnosticados com depressão maior, em uma população brasileira através de um estudo caso controle.

Este estudo irá analisar 294 pacientes portadores do diagnóstico transtorno depressivo maior e 300 pacientes considerados saudáveis.

Os participantes irão responder o instrumento Escala de Depressão de Beck, Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton e o WHOQOL-bref. Com isso, espera-se no final, após todas as análises clínicas e estatísticas, estabeleça-se relações entre os polimorfismos estudados, as características avaliadas nos instrumentos utilizados e a patologia, transtorno depressivo maior.

### HIPÓTESE

Estudos com bases genéticas têm sido comumente encontrados no universo da pesquisa científica. A depressão é um transtorno mental que necessita de um melhor entendimento no ponto psicológico, etiológico e farmacológico, caracterizando assim, como uma patologia de grande complexidade.

A depressão pode ser desencadeada por fatores ambientais e genéticos, sendo que o último fator é altamente significativo no desenvolvimento de um quadro depressivo. Sendo assim, muitos genes têm sido citados como candidatos participantes do transtorno depressivo maior, mas para que se comprove essa participação efetiva são necessários novos estudos em diferentes populações. Estes estudos contribuem para o melhor entendimento da doença, novas formas de diagnóstico precoce e tratamento, elevando assim a qualidade de vida do paciente.

### METODOLOGIA

O sangue coletado do participante será distribuído em tubos evacuados com EDTA como anticoagulante e em tubos evacuados com ativador de coagulação + gel, conforme requisitado na norma H1-A3 do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Quando o material biológico for estocado no laboratório de análises clínicas da Universidade de Brasília/Faculdade de Ceilândia (UnB/FCE), terá como destinação o procedimento de extração do material genético. O DNA genômico será extraído de leucócitos presentes no sangue utilizando o método Salting Out através de Kit comercial (Illustra™ Blood genomicPrep Mini Spin, GE Healthcare, Buckinghamshire, UK) seguindo as recomendações do fabricante. A quantidade de DNA genômico será determinada através do equipamento Nanovue Plus (GE Healthcare, UK) por meio de leitura espectrofotométrica nas densidades óticas (DO) 260 e 280nm. A pureza do material genômico será considerada adequada quando a razão destas densidades óticas (A260/A280) for maior ou igual a 1,8. O DNA genômico de cada paciente será armazenado em microtubo de 1,5 mL

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br



## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.790.558

estéril e congelado à -20°C. Realizado o procedimento acima, o DNA extraído será descongelado para se proceder com os exames de polimorfismo genético, que será realizado pelo método PCR (Reação em cadeia da Polimerase). Qualitativo. Em seguida, a análise de polimorfismo se dará com uso de enzimas de restrição, a depender da região gênica a ser analisada. A mensuração das interleucinas e dos níveis plasmáticos de BDNF será realizada pelo método ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), de acordo com as especificações do kit específico para cada um, nas amostras de sangue. Será determinado o coeficiente de variação intraensaio (CV) e a sensibilidade. As medidas serão realizadas em triplicata, sendo reportados os valores médios. Os valores de referência descritos serão os determinados pelo fabricante. Além do sangue utilizado para as análises genéticas, outra parte dessa amostra coletada será utilizada para promover as análises bioquímicas, como Creatinina, Ureia, T4 Livre, Colesterol Total, Triglicérides, LDL, HDL, Glicose, Sódio e Potássio. Essas análises serão feitas em um laboratório de análises clínicas contratado (Art-Lab Laboratório), em forma de cortesia. O sigilo dos pacientes será mantido, sendo assim, somente a pesquisadora responsável saberá do resultado, exceto em casos que seja de interesse do participante.

### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Critérios de inclusão de grupo caso:

Indivíduos de ambos os sexos;

Maiores de 18 anos de idade;

Indivíduos com capacidade de livre exercício legal;

Indivíduos diagnosticados com o Transtorno Depressivo Maior e que sejam acompanhados pelo CAPS III de Samambaia Sul - DF, há pelo menos 3 meses.

- Critérios de inclusão de grupo controle:

Indivíduos de ambos os sexos;

Maiores de 18 anos de idade;

Indivíduos com capacidade de livre exercício legal; Indivíduos que não possuem diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior ou qualquer outro problema neurológico (Alzheimer, Parkinson, Esquizofrenia, Demência Vasculare, outros).

### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Critérios de exclusão de grupo caso:

Menores de 18 anos de idade;

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.790.558

Indivíduos que não possuem capacidade de livre exercício legal;  
 Indivíduos que não desejarem participar da pesquisa ou representantes legais que não consentirem e participar;  
 Pacientes com problemas neurológicos (Alzheimer, Parkinson, Esquizofrenia, Demência Vascular, outros);  
 Pacientes diagnosticados com o transtorno depressivo maior mas que não fazem uso de medicamentos ou que fazem em um período menor de 3 meses;  
 Pacientes que fazem a utilização abusiva de álcool e outras drogas ilícitas.

- Critérios de exclusão de grupo controle:
  - Menores de 18 anos de idade;
  - Indivíduos que não possuem capacidade de livre exercício legal;
  - Parentes dos pacientes portadores do Transtorno Depressivo Maior;
  - Indivíduos que não desejarem participar da pesquisa;
  - Participantes que fazem a utilização abusiva de álcool e outras drogas ilícitas.

### Objetivo da Pesquisa:

#### OBJETIVO PRIMÁRIO:

Determinar a prevalência de polimorfismos genéticos, dosar a concentração sérica de proteínas e verificar o acompanhamento terapêutico desses pacientes portadores do transtorno depressivo maior. Além disso, comparar esse grupo de participantes de pesquisa com um grupo sadio no diagnóstico e tratamento em um estudo transversal, descritivo e de caso-controle.

#### OBJETIVO SECUNDÁRIO:

- Avaliar a influência entre o polimorfismo dos genes P53, XRCC1, ERCC2/XPD, NOS3, TNFA, PDE, GP1BA, IFNG, PDCD1, CYP-450, SOD, GST, VEGF, BCL2, Bax, NIS, KCNJ2, GSK3B, P2RX7, BDNF, NTRK2, SLC6A4, SLC6A3, TPH2, DVL-3, SIRT1, NET, HTR2C, AGT, FGF, miRNAs, KIBRA, FKBP5, NGR1, MTHFR, CRHR1, COMT, SIGMAR1, CHGA TGF, interleucinas, apolipoproteínas no Transtorno Depressão Maior;
- Comparar as concentrações plasmáticas de Interleucinas e BDNF entre os participantes da pesquisa (grupo caso) com indivíduos sadios (grupo controle) e associar as concentrações plasmáticas de Colesterol total, Triglicérides, LDL, HDL, TSH, T3, T4, glicose sérica, hemoglobina glicada, sódio, potássio, além do hemograma completo, com a patologia em questão.
- Avaliar a influência do tratamento medicamentoso nos genes e proteínas citados anteriormente,

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.790.558

como por exemplo CYP-450;

- Verificar a qualidade de vida e bem estar-social dos pacientes portadores do Transtorno Depressivo Maior.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

#### RISCOS

A recomendação da sequência dos tubos é baseada na (CLSI H3-A6, Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipunctures; Approved Standart, 6th ed) e deve ser respeitada, para que não ocorra contaminação por aditivos nos tubos subsequentes (contaminação cruzada dos aditivos), quando há necessidade da coleta para diversos analitos de um mesmo paciente. As medidas de segurança visam evitar injúrias tanto aos participantes como aos profissionais que farão o procedimento de coleta. Antes da coleta, o paciente será tranquilizado, agindo-se com honestidade, explicando passo-a-passo do procedimento, desde os equipamentos necessários até um possível desconforto no momento da coleta. Os critérios de avaliações de riscos e benefícios foram privados das Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML - 2014): coleta e preparo da amostra biológica para Coleta de sangue venoso, descritos a seguir: \* Formação hematoma; \* Punção arterial acidental; \* Infecção; \* Lesão Nervosa; \* Dor; \* Constrangimento ao responder os questionários.

#### BENEFÍCIOS

Por se tratar de apenas uma coleta de sangue, através de punção de veia periferia, procedimento usual na prática clínica, os riscos referentes ao trabalho são mínimos. O anonimato dos pacientes é assegurado, pois o estudo tem enfoque nos dados e não nos pacientes individualmente. Os dados genéticos resultantes somente serão acessíveis aos pesquisadores do presente estudo e não serão dissociados dos indivíduos. Os benefícios do uso de dados genéticos humanos coletados no âmbito da pesquisa serão compartilhados entre a comunidade envolvida sob forma de publicação de artigos científico sobre o assunto. Será oferecida a possibilidade de contato eletrônico (e-mail) a todos os participantes que desejarem, para que as possíveis descobertas de informações sejam repassadas, em forma de artigos científicos (modo como serão divulgados os resultados da presente pesquisa). Os benefícios deste estudo são a obtenção de maior conhecimento sobre os aspectos fisiopatológicos, diagnóstico e tratamento da doença transtorno depressivo maior. Será oferecida a possibilidade de retorno das informações obtidas, bem como a descrição dos achados referentes aos polimorfismos genéticos de cada indivíduo analisado. Os participantes de pesquisa

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.790.558

ou representantes legais terão acesso aos resultados da pesquisa e dos exames laboratoriais mediante a sua solicitação à pesquisadora responsável, a qualquer momento, desde que as amostras já tenham sido processadas e analisadas. Esta solicitação poderá ser feita durante a assinatura do TCLE, por e-mail ou telefone, presentes no TCLE, e a pesquisadora agendará uma reunião para a entrega do resultado. Os resultados do presente estudo ficarão disponíveis aos participantes de pesquisa e aos profissionais de saúde do CAPS III de Samambaia Sul - DF.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de pesquisa científica, acadêmica (mestrado), nacional unicêntrica, transversal, descritivo e de caso-controle para determinar a prevalência de polimorfismos genéticos, dosar a concentração sérica de proteínas e verificar o acompanhamento terapêutico desses pacientes portadores do transtorno depressivo maior e, comparar esse grupo de participantes de pesquisa com um grupo sadio no diagnóstico e tratamento em um estudo transversal, descritivo e de caso-controle. Número de participantes incluídos: 594

Participarão os seguintes centros de pesquisa no Brasil: Distrito Federal  
Secretaria de Saúde.

Haverá armazenamento de amostras em banco de material biológico: Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília.

Previsão de início do estudo: 01/11/2019

Previsão de encerramento do estudo: 15/04/2025

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Recomendações:**

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Trata-se de análise de respostas ao parecer pendente nº 3.746.637 emitido pela Conep em 13/12/2019:

1. Quanto ao termo de consentimento livre e esclarecido, referente ao arquivo "TCLE\_caso.doc",

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.790.558

postado na Plataforma Brasil em 01/11/2019:

1.1. Ao participante de pesquisa cabe autorizar ou não o armazenamento de dados genéticos no âmbito da pesquisa. Sendo assim, é necessário REQUERER A AUTORIZAÇÃO do participante da pesquisa para armazenar os dados genéticos do estudo, informando o local (nome e país) em que os dados serão armazenados (Resolução CNS nº 340 de 2004, item III.6). Ressalta-se que esta informação poderá ser escrita em forma de alternativas excludentes entre si a serem assinaladas pelo participante.

RESPOSTA: Afim de se adequar ao parecer emitido, foi adicionado ao último parágrafo do TCLE\_caso, em sua primeira página, a seguinte sentença: "Além disso, seus dados genéticos serão armazenados em um banco de dados criado no computador da pesquisadora responsável pelo estudo, no qual ficará sob guarda da pesquisadora responsável e pela Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva. As informações contidas nesse banco serão sigilosas e não serão transferidas para qualquer outra pessoa. Porém, se o (a) senhor (a) tiver interesse em saber sobre as suas informações genéticas, poderá solicitar este à pesquisadora responsável. Vale ressaltar que, segundo a Resolução CNS nº 340 de 2004, item III.6, o (a) senhor (a) deve autorizar a guarda da informação genética".

Além disso, seguindo a sugestão dada por este comitê, na última página (4), foi implementado o sistema de alternativas excludentes, para que o participante de pesquisa possa assinalar a opção no qual ele autoriza ou não a guarda de seu material biológico e de seus dados genéticos para futuras pesquisas.

Todas as alterações estão grifadas em amarelo no arquivo TCLE\_caso.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.2. Solicita-se que os campos de assinatura ao final do TCLE constem da mesma página de assinatura, de forma integrada ao restante do texto (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.5.d).

RESPOSTA: A presente solicitação foi adequada ao texto.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Quanto ao termo de consentimento livre e esclarecido, referente ao arquivo "TCLE\_controle.doc", postado na Plataforma Brasil em 01/11/2019:

2.1. Ao participante de pesquisa cabe autorizar ou não o armazenamento de dados genéticos no

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.790.558

âmbito da pesquisa. Sendo assim, é necessário REQUERER A AUTORIZAÇÃO do participante da pesquisa para armazenar os dados genéticos do estudo, informando o local (nome e país) em que os dados serão armazenados (Resolução CNS nº 340 de 2004, item III.6). Ressalta-se que esta informação poderá ser escrita em forma de alternativas excludentes entre si a serem assinaladas pelo participante.

RESPOSTA: As mesmas mudanças realizadas no arquivo TCLE\_caso, foram realizadas no arquivo TCLE\_controle, afim de se adequar ao pedido deste comitê.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.2. Solicita-se que os campos de assinatura ao final do TCLE constem da mesma página de assinatura, de forma integrada ao restante do texto (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.5.d).

RESPOSTA: A presente solicitação foi adequada no texto.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

**Considerações Finais a critério da CONEP:**

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1403811.pdf	16/12/2019 16:08:35		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_controle.doc	16/12/2019 16:08:06	CAROLINE FERREIRA FRATELLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_caso.doc	16/12/2019 16:07:51	CAROLINE FERREIRA FRATELLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	LIMPO_TCLE_controle.doc	16/12/2019 16:07:43	CAROLINE FERREIRA	Aceito

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.790.558

Justificativa de Ausência	LIMPO_TCLE_controle.doc	16/12/2019 16:07:43	CAROLINE FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	LIMPO_TCLE_caso.doc	16/12/2019 16:07:34	CAROLINE FERREIRA FRATELLI	Aceito
Parecer Anterior	carta_para_encaminhamento_de_pendencias_CONEP.doc	16/12/2019 16:06:42	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento_de_pendencias_pdf_com_assinatura.pdf	04/11/2019 16:44:26	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	carta_para_encaminhamento_de_pendencias.doc	04/11/2019 16:43:57	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Termo_de_Guarda_de_Material_Biologico.docx	04/11/2019 16:40:20	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Polimorfismos_Geneticos_Associados_ao_Transtorno_Depressivo_Maior.docx	01/11/2019 22:42:27	CAROLINE FERREIRA FRATELLI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	LIMPO_Projeto_Polimorfismos_Geneticos_Associados_ao_Transtorno_Depressivo_Maior.docx	01/11/2019 22:41:53	CAROLINE FERREIRA FRATELLI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_de_concordancia_da_preponente.pdf	01/11/2019 22:17:57	CAROLINE FERREIRA FRATELLI	Aceito
Orçamento	Orcamento.doc	01/11/2019 22:16:58	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Cronograma	Cronograma.doc	01/11/2019 22:16:50	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Lattes_Rosiberton_Pereira_da_Cruz.pdf	24/09/2019 09:26:27	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Lattes_Maria_Carmen_de_Sousa_Freitas.pdf	24/09/2019 09:26:10	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Lattes_Jose_Eduardo_Pandossio.pdf	24/09/2019 09:25:56	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Lattes_Joanilson_Cabral_Martins_dos_Santos_Junior.pdf	24/09/2019 09:25:25	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Lattes_Izabel_Cristina_Rodrigues_da_Silva.pdf	24/09/2019 09:25:10	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Lattes_Geisa_Izetti_Luna.pdf	24/09/2019 09:24:33	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Lattes_Caroline_Ferreira_Fratelli.pdf	24/09/2019 09:23:34	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Lattes_Alexandre_Sampaio_Rodrigues_Pereira.pdf	24/09/2019 09:23:06	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento_ao_CEP_FCE_e_FEPECS.pdf	23/09/2019 15:41:04	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Termo_de_concordancia_de_Instituicao_Co_participante.pdf	19/09/2019 09:53:11	CAROLINE FERREIRA	Aceito

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.790.558

Outros	Termo_de_Compromisso_do_pesquisador.pdf	19/09/2019 09:50:05	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Rosiberton_Pereira_da_Cruz.doc	19/09/2019 09:48:55	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Maria_Carmen_de_Sousa_Freitas.doc	19/09/2019 09:48:39	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Jose_Eduardo_Pandossio.doc	19/09/2019 09:48:21	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Joanilson_Cabral_Martins_dos_Santos_Junior.doc	19/09/2019 09:47:45	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Izabel_Cristina_Rodrigues_da_Silva.doc	19/09/2019 09:47:31	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Geisa_Izetti_Luna.doc	19/09/2019 09:47:15	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Caroline_Ferreira_Fratelli.doc	19/09/2019 09:46:38	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Outros	Curriculo_Alexandre_Sampaio_Rodrigues_Pereira.doc	19/09/2019 09:46:22	CAROLINE FERREIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	19/09/2019 09:40:39	CAROLINE FERREIRA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

BRASILIA, 26 de Dezembro de 2019

Assinado por:  
**Jorge Alves de Almeida Venancio**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF





**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br



## Anexo 7- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

	<p>GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde</p>	 Universidade de Brasília	1 de 4
 <b>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</b>			
<b>Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Grupo Controle)</b>			
<p>O (a) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto <b>Polimorfismos genéticos associados ao Transtorno Depressivo Maior</b>, como grupo controle, sob a responsabilidade da pesquisadora Caroline Ferreira Fratelli.</p>			
<p>O nosso objetivo é verificar o perfil genético na depressão, podendo essa descoberta ajudar no entendimento da doença e auxiliar outras pesquisas que procurem melhorar a qualidade de vida dos pacientes que possuem depressão. Sendo assim, pretendemos avaliar a influência de alterações genéticas, hematológicas, bioquímicas e imunológicas no sangue em participantes de pesquisa diagnosticados com depressão, pois outros estudos têm demonstrado que fatores genéticos, juntamente com fatores ambientais, contribuem para o desenvolvimento de doenças. Para tanto, genes relacionados a inflamação, ao desenvolvimento e função do cérebro, aparecimento do câncer, resposta a medicamentos e a absorção de nutrientes e vitaminas serão verificados. Além disso, temos o interesse de compreender a influência de alterações genéticas quando relacionados aos medicamentos utilizados na doença a ser estudada, além de observar essa influência com as reações adversas causadas pela terapia medicamentosa.</p>			
<p>O (a) senhor (a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não será divulgado, sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a), pois para nós o enfoque são somente os dados, e não a identificação do participante. Os dados genéticos resultantes serão somente acessíveis aos pesquisadores do presente estudo e não serão dissociados dos indivíduos. Além disso, os resultados da pesquisa serão compartilhados entre a comunidade através de publicação de artigos sobre o assunto. Caso o(a) senhor (a) queira saber o resultado individual da análise genética, poderá solicitar este à pesquisadora responsável.</p>			
<p>Vale lembrar que o (a) senhor (a) pode se recusar a responder, ou participar de qualquer procedimento e de qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento, sem nenhum prejuízo para o (a) senhor (a). O (a) senhor (a), também poderá solicitar a retirada da sua amostra de sangue do banco de amostras a qualquer momento, sem nenhum prejuízo. A retirada do consentimento de guarda do sangue deverá ser solicitada por escrito e assinada, e será válido a partir da data da comunicação da sua decisão, conforme a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 441 de 2011, item 10.I.</p>			
<p>Além disso, seus dados genéticos serão armazenados em um banco de dados criado no computador da pesquisadora responsável pelo estudo, no qual ficará sob guarda da pesquisadora responsável e pela Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva. As informações contidas nesse banco serão sigilosas e não serão transferidas para qualquer outra pessoa. Porém, se o (a) senhor (a) tiver interesse em saber sobre as suas informações genéticas, poderá solicitar este à pesquisadora responsável. Vale ressaltar que, segundo a Resolução CNS nº 340 de 2004, item III.6, o (a) senhor (a) deve autorizar a guarda da informação genética.</p>			
<p>Se o (a) senhor (a) aceitar participar, estará contribuindo para o entendimento da doença, além de contribuir com outras pesquisas que procurem formas de melhorar a qualidade de vida do paciente com depressão.</p>			
<p>Comitê de Ética em Pesquisa - CEP / FEPECS E-mail: <a href="mailto:comitedeetica.secretaria@gmail.com">comitedeetica.secretaria@gmail.com</a></p>			 (61) 2017 1145 ramal 6878



A sua participação se iniciará por meio da assinatura deste termo e do Termo de Guarda de Material Biológico. Após a realização desta fase, o (a) senhor(a) será encaminhado para uma entrevista, composta por algumas perguntas, que serão feitas por um médico psiquiatra e um psicólogo. Com essa fase concluída, será coletada do(a) senhor(a) 10mL de sangue venoso com um material de coleta adequado, novo e descartável. Essa coleta será feita por um profissional devidamente treinado. Este encontro durará um tempo estimado de 40 minutos e será realizado somente uma vez no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB).

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são formações de hematomas (manchas roxas) ou dor no local da coleta de sangue. Para evitar e minimizar estes riscos ou incômodo, medidas serão tomadas, como: utilização de materiais novos e descartáveis que sejam adequados ao procedimento; a sala de coleta será única e exclusiva para essa finalidade, além de estar totalmente higienizada, permanecendo no local somente o participante de pesquisa e o profissional devidamente treinado que irá coletar, com exceções em situações em que participantes necessitam da presença de algum acompanhante. Caso ocorra alguma contaminação, o local será imediatamente desinfetado/limpo, comunicando ao superior imediato do acidente ocorrido.

Além disso, é possível que haja uma quebra acidental do sigilo, sendo este considerado um risco de pesquisa. Para tanto, será assegurado ao participante de pesquisa que seu nome não aparecerá na identificação da amostra (sangue coletado), sendo substituído por números e mantidos no mais rigoroso sigilo. Os nomes e os respectivos códigos numéricos estarão em uma planilha, cujo o acesso será restrito ao pesquisador principal e a Prof. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva.

Um outro possível risco que pode acontecer é em relação ao constrangimento que as perguntas da entrevista podem gerar. Para essa situação, o(a) senhor (a) estará em um local que contará somente com a presença do médico psiquiatra e um psicólogo, profissionais devidamente treinados, com exceção de casos no qual o participante necessita da presença de um acompanhante.

Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação nessa pesquisa, o (a) senhor (a) receberá assistência integral e gratuita, pelo tempo que for necessário, obedecendo os dispositivos legais vigentes no Brasil. Caso o senhor(a) sinta algum desconforto relacionado aos procedimentos adotados durante a pesquisa, o senhor(a) pode procurar o serviço de assistência médica da Secretaria de Saúde, a médica psiquiátrica e o psicólogo do CAPS III.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo a coleta da amostra do sangue venoso, a realização das técnicas genéticas e a realização dos exames bioquímicos, como hemograma. Para tanto, será oferecido, ao participante da pesquisa, os resultados de todos os exames realizados, os achados genéticos e o acompanhamento clínico gratuito. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação, que será voluntária.

A amostra de sangue coletada ficará sob guarda da pesquisadora responsável Caroline Ferreira Fratelli e pela Prof. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva. Essas amostras ficarão guardadas no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília, por um período de até cinco anos, e serão utilizadas única e exclusivamente com o objetivo de pesquisa.





GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde



Universidade de Brasília

3 de 4

Após o término da pesquisa as amostras serão incineradas. Os resultados da pesquisa serão divulgados pela Universidade de Brasília (UnB)/Faculdade de Ceilândia (FCE) podendo ser publicados posteriormente.

A presente amostra poderá ainda ser utilizada em projeto futuros, sendo que para isso uma nova solicitação deverá ser feita ao Comitê de Ética em Pesquisa/ Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/CONEP). Caso isso ocorra o (a) senhor (a) será informado e estará condicionado a assinatura de um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O presente estudo poderá ser interrompido mediante aprovação prévia do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), ou quando for necessário, para que seja mantido a segurança do participante da pesquisa. Neste último caso, o CEP será comunicado logo após o primeiro ocorrido.

Se o(a) senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Caroline Ferreira Fratelli ((61)98223-0768) e Izabel Cristina Rodrigues da Silva ((61)98221-1974), Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ceilândia (CEP/FCE) no telefone (61) 3107-8434, disponível inclusive para ligação a cobrar, ou por e-mail cep.fce@gmail.com, Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF, no telefone (61) 3325-4955, ou pelo e-mail comitedeetica.secretaria@gmail.com.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ceilândia (CEP/FCE) da Universidade de Brasília. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem também serem esclarecidos, por este CEP, pelo telefone (61) 3107-8434 ou do e-mail cep.fce@gmail.com, horário de atendimento das 14h:00 às 18h:00, de segunda a sexta-feira. O CEP/FCE se localiza na Faculdade de Ceilândia, Sala AT07/66 – Prédio da Unidade de Ensino e Docência (UED) – Universidade de Brasília - Centro Metropolitano, conjunto A, lote 01, Brasília - DF. CEP: 72220-900.

Além disso, este projeto foi aprovado também pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FEPECS-SES/DF. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 2017 2132 ramal 6878 ou e-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com.

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) também aprovou o presente projeto. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou dos direitos do participante podem ser retirados pelo telefone (61) 33155877 ou pelo e-mail conep@saude.gov.br, horário de atendimento das 08h:00 às 18h:00 de segunda à sexta-feira. A CONEP se localiza SRTV 701, Via W5 Norte, lote D – Edifício PO 700 - 3o andar, Brasília-DF.

Caso concorde em participar, pedimos que o (a) senhor (a) marque uma das opções abaixo:

**Concordo** com guarda do meu material biológico e dos meus dados genéticos para futuras pesquisas. Estou ciente de que eles ficarão sob guarda da pesquisadora responsável Caroline Ferreira Fratelli e Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva, e que será mantido o mais rigoroso sigilo, quando se fala da minha identificação.

**Não** concordo com a guarda do meu material biológico e nem de meus dados genéticos para futuras pesquisas. Concordo somente de que os meus dados serão utilizados para a pesquisa de “Polimorfismos genéticos associados ao Transtorno Depressivo Maior”, sob responsabilidade da pesquisadora responsável Caroline Ferreira Fratelli.



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde



Universidade de Brasília

4 de 4

Após ter marcado uma opção, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, sendo que uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o (a) senhor (a). Além disso, este TCLE é composto por 4 páginas numeradas no cabeçalho, solicita-se por gentileza a rubrica do participante e do pesquisador em todas as páginas deste termo.

Nome do participante de pesquisa: \_\_\_\_\_

Assinatura do participante de pesquisa: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Caroline Ferreira Fratelli  
Pesquisadora Responsável

Brasília, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.