



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS E BIOLOGIA CELULAR**

DEYVSON DIEGO DE LIMA REIS

**POLIMORFISMOS GÊNICOS DO TIPO INDEL: O PAPEL DA
VULNERABILIDADE GENÉTICA NO DESENVOLVIMENTO DA
NEUROINFLAMAÇÃO E NA FISIOPATOLOGIA DO TRANSTORNO
DEPRESSIVO MAIOR**

Belém – Pará

2017

DEYVSON DIEGO DE LIMA REIS

**POLIMORFISMOS GÊNICOS DO TIPO INDEL: O PAPEL DA
VULNERABILIDADE GENÉTICA NO DESENVOLVIMENTO DA
NEUROINFLAMAÇÃO E NA FISIOPATOLOGIA DO TRANSTORNO
DEPRESSIVO MAIOR**

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Neurociências e Biologia Celular do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção de título de Mestre em Neurociências e Biologia Celular.

Orientadora: Prof^a. Dra. Elizabeth Sumi Yamada

Co-orientador: Prof. Dr. Rommel Mario Rodríguez Burbano

Belém – PA

Julho – 2017

Dados Internacionais de Catalogação- na-Publicação (CIP)
Biblioteca do Instituto de Ciências Biológicas - UFPA

Reis, Deyvson Diego de Lima

Polimorfismos gênicos do tipo INDEL: o papel da vulnerabilidade genética no desenvolvimento da neuroinflamação e na fisiopatologia do transtorno depressivo maior / Deyvson Diego de Lima Reis ; Orientadora, Elizabeth Sumi Yamada ; Co-orientador, Rommel Mario Rodríguez Burbano. - 2017.

80 f.: il.

Inclui bibliografia

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências Biológicas, Programa de Pós-graduação em Neurociências e Biologia Celular, Belém, 2017.

1. Transtorno Depressivo Maior - pesquisa. 2. Polimorfismo (Genética). 3. Genes. 4. Depressão. I. Yamada, Elizabeth Sumi, orientadora. II. Burbano, Rommel Mario Rodríguez, co-orientador. III. Título.

CDD – 22 ed. 362.25072

DEYVSON DIEGO DE LIMA REIS

**POLIMORFISMOS GÊNICOS DO TIPO INDEL: O PAPEL DA
VULNERABILIDADE GENÉTICA NO DESENVOLVIMENTO DA
NEUROINFLAMAÇÃO E NA FISIOPATOLOGIA DO TRANSTORNO
DEPRESSIVO MAIOR**

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Neurociências e Biologia Celular do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção de título de Mestre em Neurociências e Biologia Celular. Área de concentração: Neurociências.

Belém, Pará. 26 de julho de 2017

Banca Examinadora:

Orientadora: Profa. Dra. Elizabeth Sumi Yamada
Universidade Federal do Pará (UFPA)

Avaliadora: Profa. Dra. Gilmara de Nazareth Tavares Bastos
Universidade Federal do Pará (UFPA)

Avaliadora: Profa. Dra. Dielly Catrina Favacho Lopes
Universidade Federal do Pará (UFPA)

Avaliadora Suplente: Prof. Dra. Ândrea Kely Ribeiros dos Santos
Universidade Federal do Pará (UFPA)

INTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

LABORATÓRIO DE NEUROLOGIA EXPERIMENTAL (LaNEx/HUJBB/UFPA)

LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA E MÉDICA (UFPA)

Dedico este trabalho
Aos meus pais, João Reis e Carmen Reis,
E a minha irmã, Deyvianne Reis.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a DEUS.

À Universidade Federal do Pará (UFPA) e ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular (PPNBC).

Especial agradecimento a minha orientadora, Professora Elizabeth Sumi Yamada, pelos ensinamentos, contribuições, compreensão, paciência, comprometimento e dedicação na realização deste projeto.

À Professora Ândrea Ribeiro dos Santos, ao Professor Sidney Santos, ao Professor Rommel Burbano e a toda equipe dos Laboratórios de Genética Humana e Médica e de Neuropatologia Experimental, que contribuíram sempre com muita empatia e disposição a esta pesquisa, sendo fundamentais para a conclusão deste estudo.

Especial agradecimento também aos colegas psiquiatras Raiany Souza e Igor Luz, pelo companheirismo e auxílio na coleta dos dados.

A minha família, meu alicerce!

RESUMO

A fisiopatologia da depressão ainda permanece não totalmente compreendida. E apesar das contribuições da hipótese monoaminérgica para a compreensão de parte dos aspectos neurobiológicos desse transtorno, surgiram estudos com o objetivo de investigar o papel da neuroinflamação, dos polimorfismos em genes que influenciam a atividade inflamatória e as funções dos receptores monoaminérgicos no desenvolvimento do transtorno depressivo maior (TDM). Contudo, são poucas as pesquisas que analisaram o papel de vias inflamatórias *upstream* (como o papel dos genes NFKB1 e PAR1, capazes de influenciar a transcrição gênica de citocinas pró-inflamatórias) e do polimorfismo do gene codificante do receptor alfa 2 adrenérgico (gene ADRA2B) em indivíduos com o diagnóstico de depressão. Portanto, o objetivo deste estudo foi analisar o papel dos polimorfismos do tipo INDEL dos genes NFKB1 (rs28362491), PAR1 (rs11267092) e ADRA2B (rs34667759) no desenvolvimento do transtorno depressivo maior. Doze pacientes com diagnóstico de TDM e 145 controles saudáveis tiveram amostras de sangue coletadas e os polimorfismos dos 3 genes foram genotipados por uma única reação multiplex. Os produtos do PCR multiplex foram separados por eletroforese capilar e os dados analisados no software GeneMapper 3.7 (Applied Biosystems). Esta pesquisa encontrou uma associação estatisticamente significativa entre a variável depressão e os portadores do genótipo Del/Del do gene ADRA2B ($p = 0,002$): esses indivíduos apresentaram uma chance 6,41 vezes maior de desenvolver depressão quando comparados aos portadores dos genótipos Del/Ins e Ins/Ins. Não houve significância estatística entre os polimorfismos INDEL dos genes NFKB1 e PAR1 e o fenótipo depressivo. Nossos resultados sugerem que o marcador INDEL do gene ADRA2B (rs34667759), especificamente o alelo deleção, seja um possível biomarcador genético de vulnerabilidade para o desenvolvimento do TDM.

Palavras-Chave: Depressão, Polimorfismos Gênicos, Genes ADRA2B, PAR-1 e NFKB1, Neuroinflamação.

INDEL POLYMORPHISMS: THE ROLE OF GENETIC VULNERABILITY IN THE DEVELOPMENT OF NEUROINFLAMMATION AND PATHOPHYSIOLOGY OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

ABSTRACT

The pathophysiology of depression still remains not fully understood. And despite the contributions of the monoaminergic hypothesis to the understanding of neurobiological aspects of this disorder, studies have been carried out to investigate the role of neuroinflammation, polymorphisms in genes that influence inflammatory activity and monoaminergic receptor functions in the development of major depressive disorder (MDD). However, few studies have analyzed the role of *upstream* inflammatory pathways (such as the role of NFKB1 and PAR1 genes, which are capable of influencing transcription of proinflammatory cytokines) and of the alpha 2 adrenergic receptor encoding gene's polymorphism (ADRA2B gene) in individuals diagnosed with depression. Therefore, the objective of this study was to analyze the role of the INDEL type polymorphisms of NFKB1 (rs28362491), PAR1 (rs11267092) e ADRA2B (rs34667759) genes in the development of major depressive disorder. Twelve patients diagnosed with MDD and 145 healthy controls had blood samples collected and the INDEL polymorphisms of these 3 genes were genotyped by a single multiplex reaction. The multiplex PCR products were separated by capillary electrophoresis and the data analyzed in GeneMapper 3.7 software (Applied Biosystems). This research found a statistically significant association between depression and Del/Del genotype of the ADRA2B gene ($p = 0.002$): these individuals presented a 6.41 times greater chance of developing depression when compared to Del/Ins and Ins/Ins genotypes. There was no statistical significance between the INDEL polymorphisms of NFKB1 and PAR1 genes and depressive phenotype. Our results suggest that the INDEL marker of the ADRA2B gene (rs34667759), specifically the deletion allele, is a possible genetic biomarker of vulnerability for the development of MDD.

Keywords: Depression, Gene Polymorphisms, ADRA2B, PAR-1 and NFKB1 genes, Neuroinflammation.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Critérios diagnósticos do transtorno depressivo maior segundo o DSM 5....16
- Figura 2** - Via metabólica da quinurenina.....28
- Figura 3** - Gráfico de estimativa da *Odds Ratio* para o desenvolvimento de transtorno depressivo maior com base no polimorfismo do tipo INDEL dos genes NFKB1, PAR1 e ADRA2B.....49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos marcadores investigados.....	44
Tabela 2 - Dados epidemiológicos e clínicos dos indivíduos do grupo TDM.....	45
Tabela 3 - Frequências genótípicas e alélicas dos polimorfismos INDEL dos genes NF κ B1, PAR1 e ADRA2B nos indivíduos do grupo controle e do grupo TDM.....	46
Tabela 4 - Cálculo do Equilíbrio de Hardy-Weinberg para os polimorfismos INDEL dos genes NF κ B1, PAR1 e ADRA2B no grupo controle.....	48
Tabela 5 - Correlação entre o genótipo do gene ADRA2B e a severidade do quadro depressivo.....	49
Tabela 6 - Correlação entre o genótipo do gene ADRA2B e o número de episódios depressivos prévios.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS

AA - Ácido Antranílico

ACTH - Hormônio Adrenocortitrófico

ATCs - Antidepressivos Tricíclicos

BDNF - Fator Neurotrófico Cerebral

BH4 - Tetraidrobiopterina

CID 10 - Classificação Internacional de Doenças

COX-2 - Cicloxigenase-2

CRH - Hormônio Liberador de Corticotrofina

DALY - Disability-adjusted life year

DSM - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

3HAA - Ácido 3-Hidroxiantranílico

3HK - 3-Hidroxiquinurenina

EAAT - Transportador de Aminoácidos Excitatórios

GDS - Geriatric Depression Scale

GR - Receptores de Glicocorticoides

HHA - Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

IDO - Indoleamina 2,3-dioxigenase

IMAOs - Inibidores da Monoaminoxidase

INDEL - Insertion/Deletion

ISRSs - Inibidores da Recaptação da Serotonina

KAT - Quinurenina Aminotransferase

KMO - Quinurenina-3-Monoxigenase

KYNA - Ácido Quinurênico

LPS - Lipolissacarídeos

NFKB - *Nuclear* Factor Kappa B

NO - Óxido Nítrico

PGE 2 - Prostaglandinas E2

QUINA - Ácido Quinolínico

SNC - Sistema nervoso central

SNPs - Single Nucleotide Polymorphisms

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TDAH - Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

TDM - Transtorno depressivo maior

VMAT 2 - Transportador Vesicular de Monoamina 2

VNTRs - Variable Numbers of Tandem Repeat

WHO - World Health Organization

YLD - Years lived with disability

YLL - Years of life lost

Sumário

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 - TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: UM GRAVE PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA.....	14
1.2 - PSICOPATOLOGIA, NEUROCIÊNCIAS E MONOAMINAS.....	17
1.3 - A HIPÓTESE DA NEUROINFLAMAÇÃO (<i>CYTOKINE HIPOTHESIS</i>).....	21
1.3.1 - A hipótese evolutiva: um diálogo com a hipótese neuroinflamatória.....	23
1.3.2 - A via da quinurenina e a neuroinflamação.....	25
1.3.3 - O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e a hipótese neuroinflamatória.....	28
1.3.4 - A hipótese da neuroplasticidade e a neuroinflamação.....	29
1.4 - POLIMORFISMOS GENÉTICOS E A NEUROIMUNOLOGIA DA DEPRESSÃO MAIOR.....	30
1.4.1 - O papel do gene NFKB1 no desenvolvimento da neuroinflamação e na fisiopatologia do TDM.....	32
1.4.2 - O papel do gene PAR1 no desenvolvimento da neuroinflamação e na fisiopatologia do TDM.....	34
1.4.3 - O papel da variabilidade genética do gene ADRA2B no desenvolvimento do TDM.....	35
1.5 - CONSIDERAÇÕES SOBRE A IMPORTÂNCIA DA NEUROCIÊNCIA PARA A CONFIABILIDADE E VALIDADE DO DIAGNÓSTICO EM PSIQUIATRIA.....	37
2. OBJETIVOS	39
2.1 - OBJETIVO GERAL.....	39
2.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	39
3. MATERIAIS E MÉTODOS	40
3.1 - ASPECTOS ÉTICOS.....	40
3.2 - MODELO DE ESTUDO.....	40
3.3 - POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	40
3.4 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	40

3.5 - RECRUTAMENTO, ATENDIMENTO E ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES.....	41
3.6 - PROCEDIMENTO DA COLETA DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS.....	42
3.7 - ANÁLISE LABORATORIAL DOS POLIMORFISMOS GÊNICOS DO TIPO INDEL.....	42
3.8 - ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS DE GENOTIPAGEM.....	43
3.8.1 - Frequências genotípicas e alélicas.....	43
3.8.2 - Análise de Equilíbrio de Hardy-Weinberg.....	43
3.8.3 - Análise de associação caso-controle.....	43
4. RESULTADOS.....	45
4.1 - CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICAS DO GRUPO TDM....	45
4.2 - FREQUÊNCIAS ALÉLICAS E GENOTÍPICAS DOS POLIMORFISMOS DO TIPO INDEL DOS GENES NFKB1, PAR1 E ADRA2B.....	46
4.3 - EQUILÍBRIO DE HARDY-WEINBERG.....	47
4.4 - ESTIMATIVA DA <i>ODDS RATIO</i>	48
4.5 - CORRELAÇÃO ENTRE GENÓTIPO, SEVERIDADE DO QUADRO DEPRESSIVO E EPISÓDIOS PRÉVIOS.....	49
5. DISCUSSÃO.....	51
6. CONCLUSÃO.....	57
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58
APÊNDICE A.....	74
ANEXOS.....	76

1. INTRODUÇÃO

1.1 - TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: UM GRAVE PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

O transtorno depressivo maior (TDM) é um grave problema de saúde pública, pois é uma entidade nosológica de curso crônico e recorrente, que se manifesta principalmente em adultos jovens e que está associada à significativa morbimortalidade. É o mais frequente entre os transtornos psiquiátricos, afetando mais de 300 milhões de pessoas, com uma prevalência de 17% ao longo da vida, sendo considerado atualmente pela Organização Mundial de Saúde como a principal causa de incapacidade no mundo, um indicador medido através dos anos vividos com incapacidade (YLD – *years lived with disability*). Até 2030 deverá ser a causa principal de carga global de doença (6,2%), um índice calculado através dos anos de vida ajustados para a incapacidade (DALY – *disability-adjusted life year*) e que representa a soma dos anos de vida perdidos por morte prematura (YLL – *years of life lost*) com os anos vividos com incapacidade - YLD (WHO, 2017).

Segundo dados da mesma fonte (WHO, 2017), em 2004 o TDM já figurava como a terceira maior causa de carga global de doença (4,3%), ficando a frente das duas principais causas globais de mortalidade, as doenças isquêmicas do coração e as doenças cerebrovasculares, que ocupavam o quarto e sexto lugar, respectivamente. Uma revisão sistemática publicada recente no *The Lancet* (MOKDAD et al., 2016), que levou em consideração pesquisas realizadas em 188 países, coloca a depressão como a segunda maior causa de incapacidade em 2013, perdendo apenas para a dor lombar. Portanto, o TDM tem um efeito negativo significativo sobre o trabalho, interações sociais e qualidade de vida, além de causar um custo elevado para a sociedade, tanto em dias perdidos de trabalho, quanto em custo direto aos sistemas de saúde (WHO, 2017).

No Brasil, conforme dados do *Institute for Health Metrics and Evaluation* (MOKDAD et al., 2016), o TDM aparece em 2013 como a sexta maior causa de carga de doença, com uma taxa de aumento superior a 20% em relação à década de 90, e a

segunda causa mais comum de incapacidade, ficando atrás apenas da dorsalgia e cervicalgia.

Silva *et al.* (2014) selecionaram 27 estudos que avaliaram a prevalência de depressão em adultos no Brasil, os quais utilizaram como ferramenta de rastreamento 11 diferentes escalas para avaliação de sintomas depressivos e incluíram um total de 464.734 indivíduos. Esta metanálise concluiu que a prevalência de sintomas depressivos na população adulta brasileira é de 14%, de transtorno depressivo maior ao longo da vida de 17% e de 8% ao longo de um ano, com taxas maiores em mulheres do que em homens, resultados semelhantes ao cenário epidemiológico mundial.

Dos 27 estudos incluídos nessa metanálise, 6 avaliaram a prevalência de TDM em todo o território nacional, 9 na região Sudeste, 8 na região Sul, 2 na região Nordeste e 1 na região Centro-Oeste. A região Norte não foi incluída devido à carência de estudos de prevalência locais sobre depressão com um bom desenho metodológico, o que aponta para a necessidade de estudos sobre essa morbidade na população dessa região do país.

Apesar de todo esse grande destaque no cenário mundial e de seu grande peso como problema de saúde pública, sua etiopatogênese permanece não totalmente compreendida e carece ainda de diagnóstico e tratamento adequados. Segundo a Organização Mundial de Saúde (2017), até 50% dos pacientes com depressão não têm acesso ao tratamento, ou por falta de informação ou por carência de profissionais treinados. Por exemplo, em países como a Etiópia existem apenas 26 psiquiatras para uma população de cerca de 80 milhões de pessoas (WHO, 2017).

Essa condição médica inclui sintomas como humor deprimido, anedonia, alterações psicomotoras, do apetite, distúrbios do sono, fadiga, diminuição da concentração, sentimentos de menos-valia, de culpa e pensamentos relacionados à morte (*AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*, 2014). Existem algumas classificações-padrão que podem ser utilizadas para embasar o diagnóstico categorial do TDM: incluem o Manual de Estatística e Diagnóstico (DSM 5), na quinta edição, da Associação Psiquiátrica Americana e a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), na décima edição. O DSM IV foi atualizado para a 5ª edição em 2013, mas os principais critérios diagnósticos e a exigência de duração dos sintomas de pelo menos 2

semanas para TDM permaneceram inalterados. Para o diagnóstico, alterações em quatro principais domínios devem estar normalmente presentes: alterações de humor, psicomotoras, cognitivas e neurovegetativas (**Figura 1**) (*AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014*).



Figura 1: Critérios diagnósticos do transtorno depressivo maior segundo o DSM 5 (adaptado de Stahl, 2014).

A idade de início dos sintomas costuma ser entre 20 e 30 anos, com uma prevalência 2 a 3 vezes maior em mulheres (WHO, 2017). O risco de recorrência é de cerca de 50% para quem teve um episódio, aumenta para 75% para quem teve dois episódios e para 90% para quem teve três ou mais episódios depressivos. Cerca de 80% dos pacientes que receberam tratamento para um episódio depressivo terão um segundo episódio ao longo de suas vidas, sendo quatro a média de episódios ao longo da vida (ANDERSON et al., 2000). Os fatores genéticos contribuem em cerca de 30% a 40% para a etiologia do TDM, com o aumento da incidência em 2 a 3 vezes naqueles que apresentam histórico familiar (WILDE et al., 2014).

O tratamento atual para o TDM envolve uma combinação de psicoterapia, medicação antidepressiva e mudanças no estilo de vida. O tratamento farmacológico de primeira linha são os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) pela melhor tolerabilidade de possíveis efeitos colaterais, podendo ser acompanhado de

terapia cognitivo-comportamental ou psicodinâmica. Outras alternativas incluem a substituição dos ISRSs pelos inibidores de recaptação de noradrenalina e serotonina (IRSNs), tais como venlafaxina e duloxetina, ou a associação dos inibidores de recaptação de norepinefrina e dopamina (IRNDs), como a bupropiona, aos ISRSs ou aos IRSNs. Os antidepressivos tricíclicos e inibidores de monoaminoxidase (IMAOs) ainda têm um lugar em pacientes que não respondem aos tratamentos mais bem tolerados (casos refratários e de depressão atípica), não sendo considerados tratamentos de primeira linha devido aos seus perfis de efeitos colaterais (FORLENZA e MIGUEL, 2012).

1.2 - PSICOPATOLOGIA, NEUROCIÊNCIAS E MONOAMINAS

Apesar de décadas de intensa pesquisa científica, a etiopatogenia da depressão ainda não é completamente conhecida. Supõe-se uma origem multifatorial. Fatores biológicos, psicológicos e sociais parecem afetar de forma conjunta a homeostase do sistema nervoso central (SNC). Características fisiopatológicas consideradas incluem além da depleção de monoaminas, a exposição crônica a níveis elevados de citocinas inflamatórias, a resistência aumentada dos receptores de glicocorticoides, excesso de atividade glutamatérgica, elevação dos níveis séricos de cortisol e hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (MULLER et al., 2006; FELGER e LOTRICH, 2013). Entretanto a hipótese monoaminérgica, que atribui a depressão à escassez de aminas biogênicas na fenda sináptica (como noradrenalina, serotonina e dopamina), continua sendo essencial para a compreensão de sua fisiopatologia, uma vez que o mecanismo de ação mais conhecido das drogas antidepressivas consiste na inibição da recaptação desses neurotransmissores na fenda sináptica (DALE et al., 2015).

Por exemplo, postula-se que o humor deprimido esteja associado à atividade disfuncional da amígdala e do córtex pré-frontal ventromedial, ambos inervados por projeções serotoninérgicas, dopaminérgicas e noradrenérgicas de núcleos do tronco encefálico (núcleos da rafe, substância negra e locus ceruleus/sistema tegmentar lateral, respectivamente). O processamento disfuncional de informações em regiões encefálicas que recebem projeções serotoninérgicas associa-se hipoteticamente a um

conjunto diferente de sintomas na depressão, como: distúrbios do sono, por um processamento ineficiente das informações no hipotálamo, no tálamo, no prosencéfalo basal e difusamente no córtex pré-frontal; alterações do peso e/ou apetite, relacionadas com o controle serotoninérgico do hipotálamo; ideação suicida, relacionada a um processamento disfuncional em regiões como amígdala, córtices pré-frontal ventromedial e orbital frontal; e sentimentos de culpa ou menos valia, associados a um processamento ineficiente de informações também no córtex pré-frontal ventromedial e amígdala (STAHL, 2014).

A dopamina é um neurotransmissor que está associado aos sintomas neuropsicomotores do transtorno depressivo maior, como a fadiga, avolição e lentificação motora, principalmente a fadiga, que é um sintoma residual frequente mesmo após a terapia com antidepressivos inibidores da recombinação da serotonina (ISRSs) (CAPURON et al., 2009). A hipótese dopaminérgica para a depressão é reforçada por evidências de que a fadiga é um sintoma proeminente na depressão induzida por citocinas e de que há alterações na atividade dos núcleos da base tanto de pacientes com um episódio depressivo idiopático quanto naqueles com depressão induzida por interferon (CAPURON et al., 2012).

A dopamina é um neurotransmissor derivado do metabolismo da tirosina e que, tal como a serotonina e a noradrenalina, necessita da atividade da tetraidrobiopterina (BH4) como cofator para sua síntese. Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio geradas a partir da atividade de citocinas inflamatórias são capazes de oxidar esse composto e, portanto, diminuir a síntese de dopamina (FELGER e LOTRICH, 2013). Também existem evidências que apontam para uma correlação negativa entre a concentração de citocinas inflamatórias e a expressão e atividade do transportador vesicular de monoamina 2 (VMAT 2), cuja função é empacotar as monoaminas em vesículas para sua posterior liberação na fenda sináptica. A diminuição da atividade do VMAT 2, seguida do aumento da dopamina no citosol pode levar à auto-oxidação da dopamina e formação de radicais livres de oxigênio. Portanto, a diminuição da expressão ou da função do VMAT 2 por citocinas inflamatórias pode não somente afetar a quantidade de dopamina liberada na fenda sináptica, mas também contribuir

para a formação de radicais livres de oxigênio e diminuir a viabilidade de BH4, necessária para a síntese desse neurotransmissor (GUILLOT e MILLER, 2009).

A noradrenalina também é alvo da terapia antidepressiva há décadas através da ação dos antidepressivos tricíclicos, como a nortriptilina, ou dos mais recentes inibidores duais da recaptação de serotonina e noradrenalina, como a venlafaxina e duloxetina. Existem evidências consistentes de que a noradrenalina diminui a atividade inflamatória no sistema nervoso central por meio da supressão da expressão de genes envolvidos na inflamação através do aumento da expressão das proteínas IKB alfa e beta (FEINSTEIN et al., 2016), que mantêm em estado inativo no citoplasma o fator de transcrição NFkB, um complexo proteico que regula a expressão de vários genes, dentre os quais, os de citocinas pró-inflamatórias (ALBERTS, 2017). Portanto, a depleção de noradrenalina na fenda sináptica de pacientes com depressão, aumentaria a atividade neuroinflamatória (FEINSTEIN et al., 2016), que por sua vez levaria a mais depleção de monoaminas, dentre elas a noradrenalina (FELGER e LOTRICH, 2013), cuja diminuição da biodisponibilidade levaria ao incremento do processo neuroinflamatório, criando-se assim uma alça de retroalimentação positiva que perpetuaria este processo.

Apesar de a literatura destacar que muitos dos sinais e sintomas depressivos seriam consequências da hipoatividade noradrenérgica em circuitos do córtex pré-frontal ventromedial, hipotálamo, tálamo, prosencéfalo basal, córtex pré-frontal dorsolateral, e cerebelo, postula-se que o papel da atividade noradrenérgica no desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos obedeça a uma curva em forma de sino, na qual o déficit de atividade estaria associado ao comprometimento do funcionamento do sistema nervoso central e conduziria à neuroinflamação e a sintomas depressivos, enquanto que, o excesso de atividade seria capaz de causar neurotoxicidade e neurodegeneração (ATZORI et al., 2016). Alguns estudos, então, propuseram-se a investigar de que forma a hiperatividade e não a hipoatividade noradrenérgica contribuiria para o desenvolvimento de transtornos mentais (WILKER et al., 2014).

Sabe-se que os neurônios dos núcleos noradrenérgicos no tegmento lateral do tronco encefálico projetam-se para a amígdala, que é uma estrutura fundamental na

formação de memórias com conteúdo emocional, cujo conceito relaciona-se à utilização da memória para avaliar uma situação ou objeto e assim permitir ao organismo reagir de forma adaptativa (KANDEL, 2014).

Evidências na literatura sugerem que a memória emocional desempenha um papel importante na fisiopatologia de alguns transtornos mentais, como o TDM (TODD et al., 2011), pois a noradrenalina modula a atividade da amígdala para aumentar a consolidação da memória emocional em indivíduos submetidos ao estresse agudo (COUSIJN et al., 2010; LI et al., 2015), um fator fortemente associado ao curso e desenvolvimento da depressão (SLAVICH et al., 2014). Por exemplo, indivíduos portadores de uma variação gênica no gene ADRA2B e que leva à perda de 3 resíduos de ácido glutâmico (resíduos 301-303) na terceira alça intracelular do autorreceptor alfa 2 adrenérgico perdem a capacidade de cessar a liberação adicional de noradrenalina (SMALL et al., 2001) e, por consequência, são mais fortemente afetados por eventos estressantes de vida por apresentarem maior atividade fásica da amígdala diante de eventos negativos (COUSIJN et al., 2010; URNER et al., 2011). Esse grupo de receptores está localizado pré-sinápticamente no neurônio noradrenérgico e é responsável pela regulação de uma alça de retroalimentação negativa que modula a liberação de noradrenalina pelo terminal axonal (KANDEL, 2014).

Apesar de todo o exposto, existe uma fragilidade da hipótese monoaminérgica para explicar a fisiopatologia da depressão e que surge a partir da observação de que a ação inibitória dos antidepressivos sobre a recaptação de monoaminas já acontece após a administração da primeira dose da medicação, entretanto, na prática são necessários de 10 a 14 dias para observar-se uma redução dos sintomas do TDM. Para tentar explicar essa latência de tempo de resposta aos antidepressivos, diversas hipóteses são levantadas, como o papel da neuroinflamação e de polimorfismos gênicos que influenciem a atividade inflamatória e as funções monoaminérgicas e de seus receptores na circuitaria encefálica (KANDEL, 2014).

1.3 - A HIPÓTESE DA NEUROINFLAMAÇÃO (CYTOKINE HIPOTHESIS)

A área de pesquisa que recentemente vem destacando-se na compreensão neurobiológica da depressão é o estudo de mecanismos neuroinflamatórios envolvidos na sua fisiopatologia. É possível que existam tipos distintos de endofenótipos depressivos e que pacientes com níveis de citocinas inflamatórias elevados constituam um subtipo diagnóstico categorial. Por exemplo, Rudolf *et al.* (2014) encontraram níveis significativamente elevados de IL-6 em pacientes com depressão atípica quando comparados àqueles com sintomas depressivos típicos.

Porém, o papel desempenhado pelas citocinas no transtorno depressivo maior ainda não foi completamente compreendido. Parecem ter um efeito significativo na biossíntese (produção e degradação) da serotonina, na ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e indução de insensibilidade aos glicocorticoides. A ativação do processo de poda sináptica e morte neuronal por apoptose é induzida pela liberação de TNF-alfa (fator de necrose tumoral alfa) e IL-1 beta (interleucina 1-beta), o que pode ser prejudicial para a função encefálica (PARK e BOWERS, 2010; PARADISE *et al.*, 2012; WEITZ e TOWN, 2012; STERTZ *et al.*, 2013). As citocinas parecem também ativar a micróglia, que conduz à poda sináptica patológica, induzindo alterações estruturais e funcionais no encéfalo e a alterações de humor (PARK e BOWERS, 2010; KRAFT e HARRY, 2011; EKDAHL, 2012; PARADISE *et al.*, 2012; WEITZ e TOWN, 2012; STERTZ *et al.*, 2013).

Diversas evidências demonstram que a administração aguda ou crônica de citocinas pró-inflamatórias podem causar sintomas neuropsiquiátricos semelhantes aos encontrados em um episódio depressivo maior (CAPURON *et al.*, 2009; EISENBERGER *et al.*, 2009). Concentrações elevadas de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 (interleucina 6), IL-1beta e TNF-alfa estão entre as alterações encontradas em pacientes com TDM (HOWREN *et al.*, 2009; DOWLATI *et al.*, 2010), o que reforça a ideia de que fatores imunoinflamatórios possam estar envolvidos na fisiopatologia da depressão (CAPURON *et al.*, 2009; CAPURON *et al.*, 2012; RAWDIN *et al.*, 2013).

Estudos clínicos demonstram uma associação positiva entre esses marcadores e sintomas depressivos como fadiga, disfunção cognitiva e distúrbio do sono (DHABHAR

et al., 2009). Por exemplo, pacientes com hepatite C que foram submetidos cronicamente à terapia com IFN-alfa apresentaram níveis mais elevados de TNF-alfa e foram considerados mais suscetíveis ao desenvolvimento de sintomas depressivos (RAISON et al., 2010). Além disso, a administração de anticorpos anti-TNF-alfa, como etanercept e inflixmab, a pacientes portadores de doenças crônicas autoimunes como psoríase, doença de Crohn e artrite reumatoide correlacionou-se com uma melhora do fenótipo humor deprimido (PERSSONS et al., 2005; TYRING et al., 2006; UGUZ et al., 2009).

Biesmans *et al.* (2016) demonstraram que a administração de lipopolissacarídeo em camundongos pode gerar sintomas depressivos semelhantes aos observados em seres humanos, como a anedonia. Entretanto, existem pesquisas do mesmo autor, em modelos animais, que não foram capazes de demonstrar o desenvolvimento de comportamento tipo depressão (*depressive-like behaviour*) e distingui-lo de alterações neurovegetativas (*sickness behaviour*) típicas de processos inflamatórios, como redução da locomoção, da ingestão de fluido e perda de peso, desenvolvidas após a administração intraperitoneal de TNF-alfa em camundongos (BIESMANS et al., 2015).

Uma revisão sistemática de Cataneo *et al.* (2014) aponta o trauma na infância como fonte de estresse e de liberação de glicocorticoides e citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 beta, TNF-alfa, INF-alfa, IL-6 e PCR (proteína C reativa), e o associa à vulnerabilidade para o desenvolvimento de episódio depressivo durante a vida adulta através de alterações epigenéticas (metilação, acetilação e micro-RNAs) que se acumulam ao longo dos anos. Portanto, aponta o maior nível sérico de citocinas pró-inflamatórias desenvolvidas após a exposição a um evento traumático na infância, como um preditor para o desenvolvimento de TDM na idade adulta.

A depressão está associada, de forma consistente, a numerosas condições médicas em que há um processo inflamatório crônico vigente, como doença cardiovascular e aterosclerótica, diabetes mellitus, artrite reumatóide, doença renal crônica e neoplasias (DANTZER et al., 2008; BĂDESCU et al., 2016). A prevalência de TDM em pacientes após infarto agudo do miocárdio (IAM) chega a cerca de 20% (THOMBS et al., 2006) e níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias no 3º e 5º dia pós-IAM estiveram associados a maior risco de desenvolvimento de depressão, com

especial papel desempenhado pela IL-17a (WILKOWSKA et al., 2015). Mitchel *et al.* (2011) descreveram uma prevalência de 21% de episódio depressivo em pacientes diagnosticados com câncer.

Diversas metanálises têm encontrado aumento da atividade inflamatória em pacientes com depressão quando comparados a indivíduos controles saudáveis, como a elevação dos níveis de IL-6, IL-1 beta, TNF-alfa e de proteína C reativa (HOWREN et al., 2009; DOWLATI et al., 2010; HILES et al., 2012; LIU et al., 2012; VALKANOVA et al., 2013; HAAPAKOSKI et al., 2015). Dhabhar *et al.* (2009) demonstraram que além do aumento da concentração sérica de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, também ocorre a diminuição de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10, no curso de um episódio depressivo, diferentemente do equilíbrio que ocorre entre as atividades pró- e anti-inflamatórias em indivíduos saudáveis.

1.3.1 - A hipótese evolutiva: um diálogo com a hipótese neuroinflamatória

A relação entre transtorno mental e inflamação foi primeiramente descrita em 1887 por Julius Wagner-Jauregg da Universidade de Vienna, Áustria, o que lhe deu a oportunidade de ser o primeiro psiquiatra a ganhar um prêmio Nobel, em 1927 (RAJU, 1998). No entanto, esse papel da inflamação na etiopatogênese dos transtornos neuropsiquiátricos foi esquecido com o advento dos antidepressivos tricíclicos (ATCs), dos inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) e dos inibidores da recaptação de serotonina (ISRSs) (LÓPEZ - MUÑOZ et al., 2009). E por mais de três décadas, as bases biológicas do transtorno depressivo foram explicadas por meio da hipótese monoaminérgica da depressão (STAHL, 2014).

A teoria monoaminérgica, porém, deixa sem resposta uma série de questões, tais como “quais as causas das alterações monoaminérgicas?”, “como explicar uma taxa de refratariedade de 30% ao tratamento com antidepressivos e uma taxa de recaída de até 50% após o primeiro episódio?”, “por que o efeito antidepressivo demora mais de 14 dias para ser iniciado?” “e por que apenas um terço dos casos apresenta remissão completa dos sinais e sintomas?” (STAHL, 2014). Os interesses pelo sistema imunoinflamatório só retornaram recentemente com o objetivo de encontrar novos alvos

terapêuticos e biomarcadores de um episódio depressivo maior. Sendo assim, outras teorias têm sido propostas, entre elas, aquelas que enfocam as participações do sistema imune (HAAPAKOSKI et al., 2015) e seu papel do ponto de vista da evolução (ANDERS et al., 2013; RAISON et al., 2013).

Segundo a hipótese imunoinflamatória (*citokine hypothesis*), as citocinas plasmáticas podem ter acesso ao SNC e aumentar a produção local de mediadores inflamatórios, como a cicloxigenase-2 (COX-2), prostaglandinas E2 (PGE2), óxido nítrico (NO) e de outras citocinas pelas células endoteliais, macrófagos perivasculares e micróglia. As citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa e IL- 1 beta) estão associadas à diminuição da ramificação dendrítica, perda de sinapses e morte neuronal por apoptose (PARK e BOWERS, 2010; KRAFT e HARRY, 2011; EKDAHL, 2012; PARADISE et al., 2012; WEITZ e TOWN, 2012; STERTZ et al., 2013; DALE et al., 2015). A IL-1 beta também é capaz de diminuir a expressão de BDNF (*fator neurotrófico cerebral*) e a neurogênese hipocampal. Fatores já sabidamente associados ao desenvolvimento de sintomas depressivos (BANASR e DUMAN, 2011).

Do ponto de vista evolutivo, a inflamação seria um processo vantajoso que foi selecionado por séculos de exposição a processos inflamatórios de todo o tipo (ABBAS et al., 2012). Por outro lado, as alterações neurovegetativas e do humor que acompanham o processo inflamatório, em muitas circunstâncias seriam desvantajosas do ponto de vista evolutivo. Portanto, questiona-se qual seria a importância desses sintomas permanecerem ao longo de centenas de séculos de evolução, já que aumentam a taxa de morbidade, de carga global de doença e de mortalidade, indireta ou diretamente, como nos casos de morte por suicídio em pacientes deprimidos (MYKLETUN et al., 2007; ANDERS et al., 2013), além de diminuir a taxa de fertilidade e, portanto, impactarem a reprodução (TONDO et al., 2011; ANDERS et al., 2013).

Quem primeiro descreveu uma razão evolutiva para a hipótese imunoinflamatória da depressão foi Hart (1988). Ele postulou que homens e animais seriam beneficiados por alguns sintomas neurovegetativos, como letargia, diminuição do apetite, hipersonia, diminuição do interesse em atividades, oscilação do humor e diminuição da atividade sexual, por estas alterações permitirem o organismo conservar energia para o processo

de cura e proteção contra futuros ataques (HART, 1988). Esses sintomas neurovegetativos (*sickness behaviour*) também seriam importantes para evitar a interação dos sujeitos doentes com o restante da população e assim prevenir a propagação da infecção (*infection-defense hypothesis*) (ANDERS et al., 2013). No entanto, em processos inflamatórios crônicos, esses sintomas são prejudiciais e assemelham-se as de um episódio depressivo - *depressive-like behaviour* (RAISON et al., 2013).

1.3.2 - A via da quinurenina e a neuroinflamação

Estudos clínicos e modelos animais demonstram que a via da quinurenina pode desempenhar um papel importante na gênese de doenças neurodegenerativas e dos transtornos mentais por relacionar-se à regulação do sistema monoaminérgico e glutamatérgico e, portanto, contribuir para a fisiopatologia da depressão, esquizofrenia, TDAH, demência na doença de Alzheimer, doença de Huntington, Parkinson, epilepsia, esclerose múltipla e do comprometimento cognitivo em vigência de infecção por HIV (CAMPBELL et al., 2015). A regulação dessa via por mediadores inflamatórios tem sido o foco de diversas pesquisas (CAMPBELL et al., 2015; JO et al., 2015).

Sob a estimulação de citocinas pró-inflamatórias, o aminoácido triptofano, precursor da serotonina e melatonina, sofre desvio do seu metabolismo em direção à via da quinurenina, o que contribui para a depleção de serotonina no SNC, ou seja, essa via é capaz de correlacionar a hipótese monoaminérgica da depressão com a hipótese neuroinflamatória. A via da quinurenina, por sua vez, é dividida em duas vias metabólicas, uma neurotóxica e outra neuroprotetora, que são reguladas pelas enzimas quinurenina-3-monoxigenase (KMO) e quinurenina aminotransferase (KAT), respectivamente. A IDO (indoleamina 2,3-dioxigenase) é a primeira enzima da via metabólica da quinurenina e cujas enzimas estão localizadas tanto em células periféricas, como no fígado e nos rins, quanto em células do SNC (FELGER e LOTRICH, 2013; CAMPBELL et al., 2015; JO et al., 2015)

O metabolismo da quinurenina pode ocorrer em qualquer célula do SNC, com predominância da via neurotóxica nas células da micróglia e da via neuroprotetora nos

astrócitos, onde predominam as atividades enzimáticas da quinurenina-3-monooxigenase (KMO) e da quinurenina aminotransferase (KAT), respectivamente. AIDO sofre indução enzimática preferencialmente por interferons e indutores de interferons, como lipopolissacarídeos (LPS) e vírus. O IFN-gama, pertencente à classe II de interferon, é o principal responsável pela indução da atividade da IDO. Em seres humanos, a expressão da IDO também pode ser induzida pela classe I de interferons, como o IFN-alfa e o IFN-beta, porém em menor intensidade (FELGER e LOTRICH, 2013; CAMPBELL et al., 2015; JO et al., 2015).

Dantzer *et al.* (2008) demonstraram que administração de lipopolissacarídeos induziu a expressão da IDO em áreas do SNC de camundongos, como o hipocampo e córtex, o que foi acompanhado de um significativo aumento da concentração de TNF-alfa e IL-6 no sistema nervoso central e somente uma elevação modesta dos níveis de IFN-gama, o que sugere que o IFN-gama pode não ser necessário para a expressão da IDO quando esta é induzida por LPS (DANTZER et al., 2008). Uma outra pesquisa anterior a de Dantzer *et al.* (2008), realizada *in vitro*, com células da linhagem monocítica de células humanas, demonstrou que a expressão da IDO induzida por LPS pode ocorrer de forma independente à mediação por IFN-gama e que envolve efeitos sinérgicos das atividades das citocinas pró-inflamatórias IL-6, TNF-alfa e IL-1 beta (FUJIGAKI et al., 2006).

Há estudos que também avaliaram os efeitos de citocinas anti-inflamatórias sobre a expressão da IDO, porém ainda são poucos e com resultados conflitantes. Por exemplo, uma pesquisa demonstrou que a IL-10 foi capaz de diminuir a expressão da IDO após exposição de células dendríticas derivadas da medula óssea de ratos a lipopolissacarídeos e de aumentar a expressão dessa mesma enzima após a exposição ao IFN-gama (JUNG et al., 2009; YANAGAWA et al., 2009). De forma semelhante, achados conflitantes também foram encontrados com a IL-4, cujos resultados sugerem que a alteração na expressão da IDO após a exposição a essas citocinas anti-inflamatórias é diferente entre as células da micróglia e as da linhagem mielocítica (YADAV et al., 2007).

O primeiro passo da rota da quinurenina no SNC é a conversão do triptofano em N-formilquinurenina pela IDO. A N-formilquinurenina é então rapidamente convertida à

quinurenina. A quinurenina, por sua vez, pode sofrer catalisação pela enzima quinurenina 3-hidroxilase e formar o metabólito 3-hidroxiquinurenina (3HK), ou ser metabolizada pela quinurenina transaminase em ácido quinurênico (KYNA), ou ainda convertida pela quinureninase a ácido antranílico (AA). A quinureninase também pode oxidar a 3-hidroxiquinurenina (3HK) e transformá-la em ácido 3-hidroxiantranílico (3HAA). O metabólito 3HK também pode sofrer transaminação pela quinurenina aminotransferase e originar o ácido xanturênico. Por fim, o ácido 3-hidroxiantranílico (3HAA) pode ser oxidado pelo ácido 3-OH-antranílico oxidase e formar o ácido quinolínico (QUINA). A taxa de entrada de triptofano dentro desta rota oxidativa é limitada pela atividade da IDO, a qual, conforme descrito em parágrafos anteriores, pode ser induzida por mediadores inflamatórios, como interferons alfa, beta e gama, interleucinas 6 e 1-beta e fator de necrose tumoral alfa (**Figura 2**) (CAMPBELL et al., 2015).

O acúmulo de ácido quinolínico (QUINA) pode causar toxicidade neuronal porque aumenta a liberação de glutamato, diminui sua recaptação pelos astrócitos por meio da inibição do Transportador de Aminoácidos Excitatórios (EAAT) e atua como agonista glutamatérgico em receptores ionotrópicos do tipo NMDA. Em contraste, o ácido quinurênico (KYNA) atua como neuroprotetor por antagonizar os mesmos receptores e também os receptores glutamatérgicos do tipo AMPA (FELGER e LOTRICH, 2013; CAMPBELL et al., 2015; JO et al., 2015).

Evidências recentes da eficácia de drogas antagonistas dos receptores glutamatérgicos, como a Quetamina, em reduzir de forma rápida os sintomas depressivos, têm direcionado maior atenção ao papel do glutamato na fisiopatologia da depressão e sua correlação com o sistema imune e a neuroinflamação dentro da neurocircuitaria encefálica (SANACORA et al., 2012; SCHEUING et al., 2015).

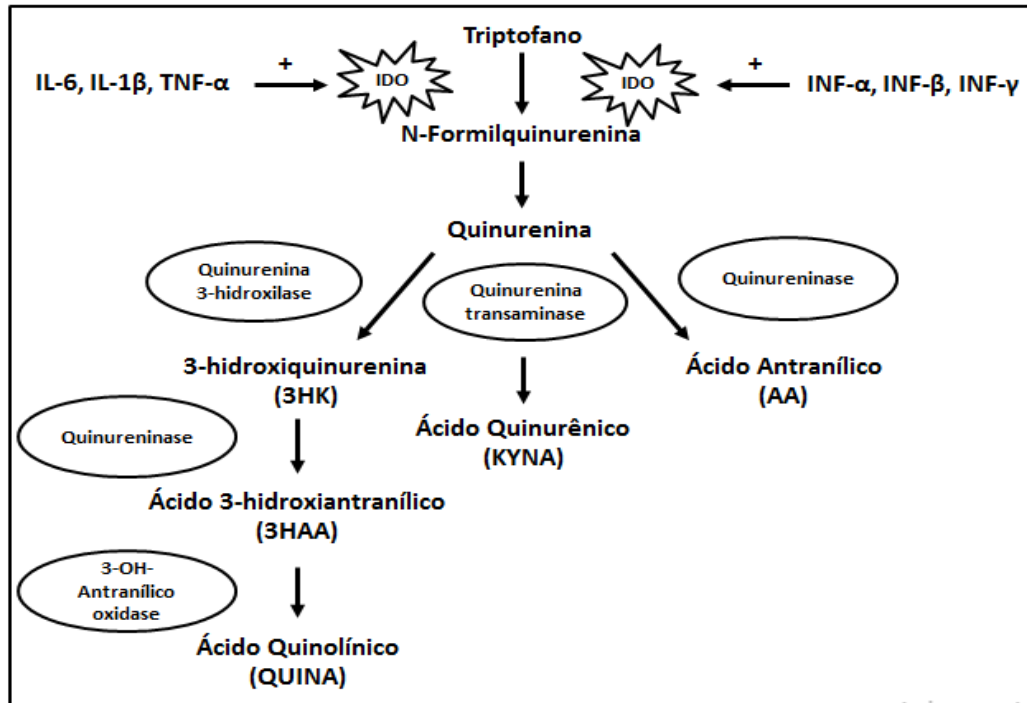


Figura 2: Via metabólica da quinurenina. Fonte: Elaborado pelo autor utilizando o Microsoft PowerPoint 2010.

1.3.3 - O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e a hipótese neuroinflamatória

A hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HAA), sistema neuroendócrino que regula a resposta fisiológica ao estresse, é uma das alterações neurobiológicas mais consistentes e bem documentadas na fisiopatologia da depressão (DUNN, 2000; DU e PANG, 2015). A atividade desse sistema é influenciada pela ação de mediadores inflamatórios, como demonstrado após a administração de IL-1, IL-6 e TNF-alfa em animais e cujo resultado foi o aumento da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, especialmente após a administração de IL-1 (DUNN, 2000). Além disso, a indução de sintomas depressivos após administração de INF-alfa, associou-se à diminuição do cortisol diurno e à elevação dos níveis de cortisol noturno (RAISON et al., 2010).

A hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) deve-se ao estímulo à liberação de CRH (*hormônio liberador de corticotrofina*) pela ação de mediadores inflamatórios (BESEDOLVSKY e REY, 1996). O CRH, por sua vez, estimula a síntese e liberação de ACTH (*hormônio adrenocortitrófico*) pela hipófise anterior, o que funciona

como gatilho para a síntese e liberação de glicocorticoides, cujos receptores (GR) são inibidos pela ação das citocinas IL-1 alfa, TNF-alfa e IFN-alfa. Portanto as citocinas pró-inflamatórias são capazes de mediar a resistência aos glicocorticoides (VAN BOGAERT et al., 2011) e impedi-los de exercerem sua ação antiinflamatória. De forma complementar, dentro de uma alça de retroalimentação negativa, a resistência aos glicocorticoides promove a hiperativação do eixo HHA, característica neurobiológica já evidente no TDM (ANACKER et al., 2011).

1.3.4 - A hipótese da neuroplasticidade e a neuroinflamação

O mecanismo de neuroplasticidade, cujo conceito refere-se à capacidade que o neurônio tem de adaptar-se e responder às diversas mudanças induzidas por estímulos internos e externos, tem associado alterações estruturais no SNC com o TDM, como achados de diversas pesquisas reunidas em uma metanálise e que indicam uma redução significativa na substância cinzenta dos córtices límbico e pré-frontal de pacientes depressivos (ZHAO et al., 2014).

A hipótese da neuroplasticidade para depressão faz uma correlação com a hipótese glutamatérgica e com a da neuroinflamação (*cytokine hypothesis*). Uma revisão sistemática que discorre sobre os mecanismos e tratamentos emergentes para a depressão além do clássico uso dos ISRSs e IRSNs refere que a depressão está associada ao comprometimento da plasticidade de conexões e circuitos neuronais através da redução da neurogênese hipocampal e da ramificação dendrítica, além da perda de sinapses (DALE et al., 2015), mecanismos que são mediados pela ativação da micróglia por meio da ação de citocinas pró-inflamatórias como TNF-alfa e IL-1 beta (PARK e BOWERS, 2010; KRAFT e HARRY, 2011; EKDAHL, 2012; PARADISE et al., 2012; WEITZ e TOWN, 2012; STERTZ et al., 2013). Essa mesma revisão sistemática (DALE et al., 2015) aponta estudos que demonstram a associação de baixos níveis plasmáticos de BDNF com o TDM e sua elevação em resposta ao tratamento antidepressivo.

Duman (2014), pesquisador do Departamento de Psiquiatria da *Yale University*, com base em uma revisão de literatura sobre o tema, cujo foco centraliza-se no sistema

glutamatérgico e seu papel na fisiopatologia do TDM e sua correlação com a plasticidade neuronal e o estresse, cita estudos que evidenciaram o aumento da formação sináptica e a redução da atrofia de regiões do córtex pré-frontal e hipocampo em pacientes deprimidos após o tratamento com quetamina, droga que sabidamente tem ação sobre o sistema glutamatérgico. Postula-se, então, que uma associação entre alterações nas vias glutamatérgica, da neuroinflamação e da neuroplasticidade desempenhe um papel importante na neurobiologia da depressão através da regulação de vias de sinalização intracelulares relacionadas à sinaptogênese, com especial destaque para o fator de transcrição NFKB (*Nuclear Factor Kappa B*), descrito adiante. Em suporte a essa ideia existem evidências já consistentes da ação da micróglia, induzida por ativação de citocinas pró-inflamatórias, no processo de poda sináptica (PAOLICELLI et al., 2011).

A hipótese da neuroplasticidade pode ser também mais uma explicação para o tempo necessário de até 2 semanas para o início de ação dos clássicos antidepressivos ISRSs e IRSNs, já que estes mostraram apenas a capacidade de aumentar a expressão de BDNF e não de promover a imediata liberação deste fator neurotrófico, como ocorre pela administração de quetamina em pacientes com depressão refratária e que está associada a uma rápida resposta antidepressiva (LICZNERSKI e DUMAN, 2013).

1.4 - POLIMORFISMOS GENÉTICOS E A NEUROIMUNOLOGIA DA DEPRESSÃO MAIOR

Polimorfismos gênicos são variações que ocorrem nas unidades fundamentais da informação genética (os genes). Essas variações (alelos) dos genes são tecnicamente chamadas de polimorfismos quando a segunda forma mais comum possuir frequência igual ou superior a 1% na população. Esses tipos de polimorfismos não são considerados mutações patogênicas por não produzirem alterações significativas nas funções das proteínas, mas podem alterar a susceptibilidade a determinados agentes ambientais, funcionando como promotores ou protetores de determinada patologia, no caso, de determinado transtorno mental. Esses

polimorfismos podem ser do tipo SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms – Polimorfismos Únicos de Nucleotídeos*), que são variações de uma única base na sequência de um alelo no cromossomo, VNTRs (*Variable Numbers of Tandem Repeat*), que são sequências repetidas de 1 a 4 nucleotídeos ao longo do genoma ou INDELs (*Insertion/Deletion*), que são inserções ou deleções de um determinado número de nucleotídeos (SNUSTAD e SIMMONS, 2013).

Conforme a revisão sistemática de Barnes *et al.* (2016), os polimorfismos gênicos mais extensivamente pesquisados na literatura em sua correlação com o transtorno depressivo maior são os do tipo SNPs: IL-1 beta rs16944, IL-6 rs1800795, IL-10 -1082 A e TNF-alfa rs1800629. E como acima mencionado e extensivamente discutido, sabe-se que as citocinas podem fortemente influenciar o sistema de neurotransmissão monoaminérgico, que é a hipótese fisiopatológica para qual converge todas as alterações neuroimunológicas que culminam na expressão fenotípica do transtorno depressivo maior (DOWLATI *et al.*, 2010; LIU *et al.*, 2012; VALKANNOVA *et al.*, 2013).

Porém os achados reunidos nessa revisão (BARNES *et al.*, 2016) são conflitantes. Por exemplo, existem alelos de polimorfismos SNPs que estão associadas à produção significativamente menor de citocinas inflamatórias (IL-1 beta, IL-6 e TNF-alfa) e, no entanto, correlacionaram-se a uma maior predisposição para o desenvolvimento de depressão e a uma maior severidade dos sintomas depressivos (POCIOT *et al.*, 1992; CERRI *et al.*, 2009; CLERICI *et al.*, 2009; TARTTER *et al.*, 2015; KOVÁCS *et al.*, 2016). Resultados em consonância com a hipótese neuroinflamatória também foram encontrados: alelos associados a uma maior produção dessas mesmas citocinas correlacionaram-se com uma maior incidência e severidade do TDM (FISHMAN *et al.*, 1998; JUN *et al.*, 2003; MCCULLEY *et al.*, 2004; ROSA *et al.*, 2004; BULL *et al.*, 2009; UDINA *et al.*, 2013; KIM *et al.*, 2011). Estes achados conflitantes na literatura podem ser explicados pela extensa heterogeneidade fenotípica deste transtorno mental e pela diferença entre os grupos populacionais estudados, pois as influências alélicas de genes de citocinas são muito influenciadas pela diversidade étnica (VAN DYKE *et al.*, 2009).

1.4.1 - O papel do gene *NFKB1* no desenvolvimento da neuroinflamação e na fisiopatologia do TDM

O *NFKB* (Nuclear Factor Kappa B) é um complexo proteico homo ou heterodimérico constituído pela combinação de subunidades proteicas e que atua como fator de transcrição regulando a expressão gênica de vários genes, dentre eles os das citocinas pró-inflamatórias. Existem 5 proteínas *NFKB*: p65 (ou *RelA*), *RelB*, c-*Rel*, p52 (ou *NFKB2*) e p50 (ou *NFKB1*). Os genes que codificam essas proteínas são denominados de *RelA*, *RelB*, *RelC*, *NFKB2* e *NFKB1*, respectivamente. Existem diferentes tipos de combinações dessas subunidades. O *NFKB1* tipicamente forma heterodímeros com *RelA* ou c-*Rel*, sendo a principal forma o heterodímero com as subunidades p65/*RelA* (ALBERTS, 2017). O gene que codifica a proteína *NFKB1* (ou p50) encontra-se na região q23-q24 do braço longo do cromossomo 4 e apresenta um polimorfismo funcional do tipo INDEL, que se localiza na região promotora do gene (-94 indel ATTG, rs28362491) e cujo alelo de inserção associa-se com o aumento da atividade promotora e, conseqüentemente, da síntese proteica (LI et al., 2013).

Portanto, esse fator de transcrição desempenha um papel importante na fisiopatologia de processos que envolvem a inflamação, como o transtorno depressivo maior (MIKLOWITZ et al., 2016). No entanto, poucos estudos até o momento analisaram os mecanismos de sinalização inflamatória *upstream* à ação periférica de citocinas, apesar da evidência da ativação desse fator por estresse agudo (BIERHAUS et al., 2003) e pela perda de sono (IRWIN et al., 2008), que são eventos fortemente associados ao curso da depressão e que influenciam no processo de remissão e recaída desse transtorno (SLAVICH et al., 2014). Miklowitz *et al.* (2016) avaliaram adolescentes com diagnóstico de Depressão Maior e encontraram maiores níveis plasmáticos de *NFKB* nesse grupo em comparação a controles saudáveis, após estimulação de monócitos do sangue periférico com TNF-alfa e, uma correlação positiva entre os níveis séricos desse fator de transcrição com a severidade dos sintomas depressivos.

Existem variados estímulos que ativam este fator de transcrição, como proteínas neurotóxicas (tais como a beta-amiloide), neurotransmissores (como o glutamato, via

receptores AMPA/KA e NMDA), citocinas (como a IL-1 e TNF), estresse oxidativo, lesão tecidual isquêmica e produtos derivados de vírus e bactérias e, diversos fenômenos nos quais sua ativação está envolvida, tais como neuroplasticidade, apoptose, proliferação e defesa celular. É um dos fatores de transcrição mais importantes do SNC e encontra-se nos neurônios e células da glia (O'NEILL et al., 1997). A sua ativação por neurotransmissores, como o glutamato, e por citocinas, como a IL-1 e TNF, e o seu envolvimento com o fenômeno da neuroplasticidade reforçam o seu possível papel na etiopatogenia do transtorno depressivo maior.

Em seu estado inativo, o NF κ B encontra-se no citoplasma ligado a uma proteína inibitória pertencente à família I κ B, que impede o seu transporte até o núcleo e, conseqüentemente, sua ligação à sequência regulatória GGGACTTTCC junto à região promotora do gene alvo. Quando as células do SNC são expostas a estímulos extracelulares citados no parágrafo anterior, a proteína inibitória I κ B sofre fosforilação por proteínas quinases específicas, o que permite sua ubiquitinação pela ação da ubiquitina ligase e posterior degradação pelo complexo proteossoma 26S. Existem citocinas antiinflamatórias, como a IL-10, IL-4 e TGF-Beta, que inibem a atividade do NF κ B no SNC. Postula-se que essa inibição ocorra através do aumento da transcrição da proteína inibitória I κ B (KALTSCHMIDT et al., 2005), sendo possível realizar uma associação entre a diminuição dessas citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10, no curso de um episódio depressivo (DHABHAR et al., 2009) e a maior atividade desse fator de transcrição e, por conseqüência, maior produção de citocinas pró-inflamatórias, morte neuronal e sintomas de alterações do humor (PARK e BOWERS, 2010; KRAFT e HARRY, 2011; EKDAHL, 2012; PARADISE et al., 2012; WEITZ e TOWN, 2012; STERTZ et al., 2013; DALE et al., 2015).

Sob condições fisiológicas, o NF κ B protege as células do SNC contra a apoptose através da ativação de genes anti-apoptóticos. Porém sob condições patológicas, a subunidade p65 do heterodímero sofre modificações pós-traducionais que alteram a função deste fator de transcrição, o qual deixa de ativar a expressão de genes anti-apoptóticos e, conseqüentemente, resulta na morte celular (CAMPBELL et al., 2004; KALTSCHMIDT et al., 2005).

O NF κ B é encontrado em uma forma ativada-constitutiva em muitos neurônios e o seu estado de ativação fisiológico é mantido através de uma alça autorregulatória de retroalimentação, cuja perturbação pode levar a uma hipo ou hiperativação desse fator de transcrição e ambas alterações podem levar à morte neuronal. O nível constitutivo basal ótimo nos neurônios é mantido pela atividade sináptica: a estimulação de baixa frequência induz um aumento nos níveis do RNA mensageiro das duas principais subunidades proteicas que constituem este fator de transcrição (p50 e p65/RelA). Conclui-se que o NF κ B é capaz de ser um transdutor de sinal, transmitindo informação a partir de sinapses ativas para o núcleo celular, desta maneira transduzindo um sinal sináptico para um evento transcricional e, assim, envolvendo-se com os fenômenos de neuroplasticidade, memória e aprendizagem (CAMPBELL et al., 2004; KALTSCHMIDT et al., 2005).

1.4.2 - O papel do gene PAR1 no desenvolvimento da neuroinflamação e na fisiopatologia do TDM

Os receptores ativados por protease (*Protease Activated Receptor – PAR*) são uma família de receptores acoplados à proteína G e que compreendem 4 subtipos (PAR1-4). O gene do receptor PAR1 localiza-se no braço longo do cromossomo 5, na região q11.2-q13.3 e cuja variante do tipo INDEL (rs11267092) nessa região relaciona-se à regulação da transcrição gênica (ARNAUD et al., 2000). A ativação ocorre a partir da clivagem do domínio N-terminal extracelular por uma protease e, como estão acoplados à proteína G, desencadeiam a ativação de segundos mensageiros intracelulares (MERCER et al., 2014). São altamente expressos em plaquetas e também em células endoteliais, miócitos e células do sistema nervoso central, como em neurônios e, especialmente em astrócitos (HAN et al., 2011). São um grupo de receptores que participam de diversas atividades fisiológicas como hemostase, trombose, controle do tônus vascular e inflamação, através da modulação da liberação de citocinas pró-inflamatórias.

A ativação dos receptores PAR1 em macrófagos, células epiteliais e endoteliais promove a liberação de mediadores inflamatórios, como as citocinas TNF, IL-1 Beta e

IL-6 (MERCER et al., 2014), que foram consistentemente discutidas em metanálises e revisões sistemáticas e associadas à fisiopatologia do transtorno depressivo maior por meio da inibição da tetraidrobiopterina (BH4), co-fator essencial para a síntese de monoaminas, e, por meio do desvio do metabolismo do triptofano para a via da quinurenina, além do envolvimento no processo de apoptose neuronal e poda sináptica patológica (DOWLATI et al., 2010; LIU et al., 2012; VALKANNOVA et al., 2013). A IL-1 beta também é capaz de diminuir a expressão do fator neurotrófico cerebral (BDNF) e a neurogênese hipocampal em adultos, fatores que estão ligados à susceptibilidade para o desenvolvimento de sintomas depressivos (BANASR e DUMAN, 2011) e também é uma potente reguladora da atividade da proteína transportadora de serotonina (SERT) (ZHU et al., 2010, IWATA et al., 2013). Além disso, o PAR1 é expresso em regiões do sistema nervoso central que são envolvidas com o processamento de reações emocionais, como a amígdala e o hipocampo, sendo este último componente do circuito de Papez (FEDORIUK et al., 2017).

1.4.3 - O papel da variabilidade genética do gene ADRA2B no desenvolvimento do TDM

Além do interesse na pesquisa de polimorfismos de genes envolvidos diretamente na expressão gênica de mediadores inflamatórios no contexto do transtorno depressivo maior, nos últimos anos as pesquisas também voltaram sua atenção para o gene ADRA2B (TODD et al., 2014; LI et al., 2005), localizado no braço longo do cromossomo 2, na região 2q11.2, e que codifica o autorreceptor alfa 2 adrenérgico, de localização pré-sináptica, dos neurônios noradrenérgicos (LOMASNEY et al., 1990). Esse autorreceptor tem como função a regulação da liberação de noradrenalina na fenda sináptica por meio de uma alça autorregulatória de retroalimentação negativa e pertence à classe dos receptores ligados à proteína G. O receptor alfa 2 encontra-se acoplado a uma proteína G inibitória. Sua ativação, pela ligação da noradrenalina, causa inibição da atividade da adenilato ciclase e consequente redução dos níveis de AMPc, não ocorrendo, portanto, a abertura de canais de cálcio necessários para a liberação adicional do neurotransmissor (KANDEL, 2014; STAHL, 2014).

A atividade deste receptor também está associada à modulação da resposta inflamatória no sistema nervoso central, pois a ativação dos receptores adrenérgicos alfa 2 é capaz de inibir a resposta da micróglia (GYONEVA et al., 2013; LEE, 2013), que são células da glia reponsáveis pela mediação da resposta imunológica por meio da secreção de mediadores inflamatórios (HANISCH et al., 2007). Além da secreção de citocinas pró-inflamatórias, que consistentemente estão relacionadas a uma maior prevalência de depressão em portadores de processos inflamatórios crônicos (DANTZER et al., 2008; BĂDESCU et al., 2016), a micróglia pode levar à poda sináptica patológica, outro evento que também foi relacionado com a fisiopatologia do transtorno depressivo maior (PARADISE et al., 2012).

Os receptores adrenérgicos alfa 2 inibem a atividade neuroinflamatória quando a micróglia em seu estado ativo os expressa em sua superfície na vigência de um processo inflamatório, permitindo a ligação da noradrenalina, que então exerce um efeito neuromodulador antiinflamatório devido os receptores alfa 2 estarem acoplados a uma proteína G inibitória. A disfuncionalidade deste receptor, portanto, relaciona-se com uma maior atividade inflamatória no sistema nervoso central pelo comprometimento desse mecanismo inibitório sobre as células da microglia (GYONEVA et al., 2013; LEE, 2013). A disfuncionalidade do receptor alfa 2 explica-se pela perda de três resíduos de ácido glutâmico na terceira alça intracelular desse receptor nos portadores da variante deleção do gene ADRA2B (SMALL et al., 2001).

Outra explicação para o papel do polimorfismo do tipo INDEL do gene ADRA2B (rs34667759) no desenvolvimento da depressão seria que os portadores do alelo deleção estariam inclinados a uma maior percepção de estímulos com valência negativa e, por consequência, uma maior lembrança de memórias traumáticas (TODD et al., 2014) devido a uma maior atividade fásica da amígdala, que se encontra sob a influência de uma atividade noradrenérgica excessiva a partir de áreas de projeções do tronco encefálico em consequência da perda ou diminuição da regulação do sistema de retroalimentação negativa (COUSIJIN et al., 2010; LI et al., 2015).

Os estudos de Cousijin *et al.* (2010), Gibbs *et al.* (2013), Todd *et al.* (2014) e Li *et al.* (2015) sobre a correlação do polimorfismo do gene ADRA2B com a memória emocional foram realizados com indivíduos saudáveis. No entanto, carece-se de

estudos que avaliem o papel desse polimorfismo em indivíduos com o diagnóstico de transtorno depressivo maior para dar maior embasamento sobre a influência da variabilidade gênica no desenvolvimento de transtornos mentais, como a depressão, posto que há muito tempo já se sabe que a maneira particular através da qual cada pessoa interpreta e rememora eventos ambientais influencia no desenvolvimento ou não do quadro depressivo (CLAK et al., 1999).

1.5 - CONSIDERAÇÕES SOBRE A IMPORTÂNCIA DA NEUROCIÊNCIA PARA A CONFIABILIDADE E VALIDADE DO DIAGNÓSTICO EM PSIQUIATRIA

Ao atentar para a baixa confiabilidade dos diagnósticos em psiquiatria devido à idiossincrasia na detecção de sintomas psicopatológicos e para os poucos estudos vigentes que investigaram vias *upstream* à ação de mediadores inflamatórios em células do sistema nervoso central e o papel do polimorfismo INDEL do gene que codifica o receptor alfa 2 adrenérgico na fisiopatologia da depressão, surgiu o interesse de tentar incorporar achados biológicos que possam conferir maior validade à etiologia dos transtornos mentais através da investigação do papel de polimorfismos gênicos dos genes *NFKB1*, *PAR1* e *ADRA2B* no desenvolvimento do Transtorno Depressivo Maior, dado os avanços em neurociências, genética e neuroimunofisiologia. Assim, pretende-se contribuir para a construção de uma nosologia psiquiátrica mais sólida, sem, no entanto, substituir a psicopatologia e o estudo fenomenológico das experiências subjetivas pela neurociência clínica na formulação do diagnóstico em psiquiatria, mas sim, construir uma interlocução entre essas duas ciências (DALGALARRONDO, 2008; FORLENZA e MIGUEL, 2012).

E dado os resultados controversos encontrados na literatura em relação à associação de polimorfismos gênicos do tipo SNPs (*Polimorfismos Únicos de Nucleotídeos*) com o transtorno depressivo maior, que podem ser justificados pela diferença inter-étnica entre as populações investigadas nos diversos estudos, uma vez que as influências alélicas de genes de citocinas são muito influenciadas pela diversidade étnica (VAN DYKE et al., 2009), surgiu o interesse de analisar a associação entre o transtorno depressivo maior e as variantes do tipo INDEL dos genes *NFKB1*,

PAR1 e ADRA2B dado o potencial desses genes de afetar a expressão de mediadores inflamatórios, direta ou indiretamente, e a funcionalidade do receptor alfa 2 adrenérgico, e conseqüentemente, de aumentar a vulnerabilidade à depressão. Esse potencial de gerar doenças poderia ocorrer pela alteração na expressão gênica, quando ocorrem inserções/deleções na região reguladora do gene, ou pela alteração direta na seqüência de aminoácidos (ZHANG et al., 2014; ZHANG et al., 2015).

O interesse em investigar esta associação justifica-se também pelas seguintes razões: i) as variantes do tipo INDEL são abundantes e distribuídas por todo o genoma humano, ii) se o número de nucleotídeos que sofrerem inserção/deleção for três ou múltiplo de três, ocorrerá apenas a adição ou eliminação pontual de aminoácidos, enquanto que, se o número de nucleotídeos não for três ou seu múltiplo, a inserção/deleção modificará toda a matriz de leitura do DNA e, por conseqüência, resultará em um produto gênico completamente distinto do original, diferentemente das alterações resultantes de um polimorfismo SNP (ZHANG et al., 2015), iii) o tempo necessário para a análise de vários marcadores é relativamente pequeno, iv) existe um artigo na literatura que analisou a distribuição das frequências genótípicas e alélicas dos genes do NFKB1 e PAR1 na população brasileira, cujos resultados podem reduzir interpretações falso-positivas ou falso-negativas para este grupo populacional, pois por meio desses resultados já se conhece a distribuição desses polimorfismos na população da região Norte do Brasil (AMADOR et al., 2016) e v) esse será o primeiro trabalho na literatura mundial a correlacionar a variante INDEL dos genes NFKB1 e PAR1 com o transtorno depressivo maior, que sabidamente é um transtorno neuropsiquiátrico cuja fisiopatologia está consistentemente associada a alterações neuroimunológicas que culminam na expressão fenotípica do construto depressivo (DOWLATI et al., 2010; LIU et al., 2012; VALKANNOVA et al., 2013).

Desta forma, o presente trabalho foi desenvolvido para testar as hipóteses de que portadores do genótipo Del/Del do gene ADRA2B e do alelo inserção dos genes NFKB1 e PAR1 apresentam um risco maior de desenvolver depressão.

2. OBJETIVOS

2.1 - OBJETIVO GERAL

Analisar o papel dos polimorfismos do tipo INDEL dos genes *NFKB1*, *PAR1* e *ADRA2B* no desenvolvimento do transtorno depressivo maior.

2.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Descrever o perfil de distribuição alélica e genotípica dos polimorfismos do tipo INDEL dos genes *NFKB1*, *PAR1* e *ADRA2B* entre os pacientes com o diagnóstico de depressão e entre os controles;

b) Verificar se algum genótipo está associado ao diagnóstico de depressão, à severidade do quadro depressivo ou ao número de episódios depressivos prévios.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 - ASPECTOS ÉTICOS

Todos os sujeitos da presente pesquisa foram estudados segundo os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitadas as normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Nº 466/12) do Conselho Nacional de Saúde mediante aprovação de anteprojeto pelo Núcleo de Pesquisa e Extensão de Medicina e Comissão de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna - FHCGV (ANEXO B) e da autorização do diretor (a) desta Fundação e dos pacientes ou responsáveis dos pacientes estudados, por meio de termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE (APÊNDICE A).

3.2 - MODELO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo transversal, caracterizado como um estudo de caso controle.

3.3 - POPULAÇÃO DE ESTUDO

Pacientes diagnosticados com depressão e atendidos no ambulatório de psiquiatria da Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna, referenciados a partir de diversos níveis de assistência, na cidade de Belém do Pará, com uma amostra composta de 12 pacientes com diagnóstico de transtorno depressivo maior e um grupo controle de 145 sujeitos saudáveis clinicamente.

3.4 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

As informações foram obtidas por meio de entrevista psiquiátrica realizada nos ambulatórios da FHCGV, utilizando-se como critérios de inclusão: (1) preenchimento dos critérios operacionais clínicos para transtorno depressivo maior segundo o DSM-5

(Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 5ª edição), (2) pontuação maior ou igual a 14 no Inventário de Depressão de Beck (ANEXO A), (3) não apresentar comorbidade clínica, (4) exames laboratoriais sem alterações (hemograma, eletrólitos, funções renal, hepática e tireoideana), (5) idade entre 18 e 60 anos, (6) assinatura do TCLE. Foram excluídos da pesquisa os sujeitos que apresentaram: (1) gravidez, (2) comorbidades clínicas (por exemplo, doenças autoimunes, diabetes, HIV, doenças endócrinas, hepatite, câncer ou infecções crônicas) (3) febre maior ou igual a 37,8° C, (4) preenchimento de critérios operacionais do DSM-5 para qualquer outro Transtorno Mental que não depressão, como psicose, Transtorno do Humor Bipolar, Transtorno de Estresse Pós-Traumático, Transtornos de Ansiedade e Abuso/Dependência de Álcool ou outras Drogas.

3.5 - RECRUTAMENTO, ATENDIMENTO E ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES

Todos os sujeitos da pesquisa foram submetidos a uma avaliação clínica para avaliação diagnóstica através da aplicação de uma entrevista psiquiátrica e de uma escala de auto-avaliação para depressão, o Inventário de Depressão Beck (BDI, ANEXO A), um instrumento composto de 21 itens e com alto valor preditivo na detecção de sintomas depressivos, que também foi utilizado como instrumento de mensuração da gravidade dos sintomas depressivos à admissão e ao longo do tratamento.

Os indivíduos que participaram da pesquisa, após anuência e assinatura do TCLE, foram submetidos inicialmente ao tratamento com um antidepressivo pertencente à classe dos inibidores da recaptção de serotonina (ISRSs), como Sertralina, Escitalopram ou Paroxetina. Aqueles com queixa de insônia receberam tratamento com Zolpidem, um hipnoindutor não benzodiazepínico, na dose de 5 a 10 mg/noite até o período de remissão do distúrbio do sono. As medicações foram distribuídas gratuitamente e na quantidade exata para os períodos de interconsulta, que foram quinzenais nas primeiras 6 semanas e, posteriormente, mensais. Os pacientes que não responderam ao tratamento inicial com o ISRS continuaram na pesquisa e seguiram acompanhamento conforme algoritmo de tratamento para transtorno depressivo maior na literatura.

Para fins de pesquisa, os pacientes foram avaliados ao longo de 12 semanas, porém ao final desse período, os mesmos ainda continuaram sendo acompanhados por 12 meses e, posteriormente, encaminhados para serviços especializados mais próximos as suas residências, como os Centros de Atenção Psicossocial e em Saúde Mental (CAPS), caso ainda necessitassem de acompanhamento especializado. Aqueles que não apresentaram alguma melhora no período de 4 semanas, foram direcionados para a troca ou associação de antidepressivos conforme protocolo das diretrizes do estudo STAR D, mas ainda sim permaneceram na pesquisa, porém pertencentes ao subgrupo de pacientes refratários à primeira tentativa de tratamento com antidepressivo. Os pacientes que compareceram a apenas 1 ou 2 consultas e abandonaram o tratamento por motivos diversos, mas tiveram amostras de sangue coletadas na primeira consulta, constituíram também o n amostral da pesquisa. Nenhum paciente da pesquisa evoluiu com piora da psicopatologia e necessidade de indicação de internação.

3.6 - PROCEDIMENTO DA COLETA DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS

Aqueles que se adequaram aos critérios e aceitaram participar da pesquisa mediante anuência e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido tiveram amostra de sangue coletada ao término da primeira entrevista e foram encaminhados na manhã do dia seguinte ao laboratório da UFPA, no Instituto de Ciências Biológicas, e submetidos à coleta de sangue, por meio de punção venosa, as 8:00 horas da manhã, após um jejum de 12 horas, para realização de hemograma, eletrólitos, funções hepática, renal, tireoideana, Beta-HCG e glicemia de jejum. E aqueles que consentiram, foram submetidos à coleta de material para realização de sorologias para HIV, hepatites B e C.

3.7 - ANÁLISE LABORATORIAL DOS POLIMORFISMOS GÊNICOS DO TIPO INDEL

Três polimorfismos foram genotipados por uma única reação multiplex por meio de um Kit disponível comercialmente, o Master Mix QIAGEN Multiplex PCR (Qiagen,

Hilden, Alemanha), e pelos primers (iniciadores) marcados com fluorescência, descritos na Tabela 1. Os produtos do PCR multiplex foram separados e analisados por eletroforese capilar no sequenciador ABI 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems), utilizando o GS-500 LIZ como um padrão de peso molecular (Applied Biosystems), a matriz de filtro virtual G5 e o POP7 (Applied Biosystems). Após a coleta de dados, as amostras foram analisadas no software GeneMapper 3.7 (Applied Biosystems).

3.8 - ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS DE GENOTIPAGEM

3.8.1 - Frequências genotípicas e alélicas

As frequências genotípicas e alélicas foram obtidas por contagem direta dos genótipos e alelos e posteriormente confirmadas com o auxílio do software Biostat 5.0.

3.8.2 - Análise de Equilíbrio de Hardy-Weinberg

Com o objetivo de verificar se a distribuição dos dados do grupo controle referente às frequências alélicas e genotípicas se ajustavam a uma distribuição esperada, os polimorfismos desse grupo foram submetidos à análise de equilíbrio de Hardy-Weinberg, a qual afirma que as frequências alélicas e genotípicas permanecerão constante ao longo das gerações se não ocorrer seleção, mutação ou migração (CALLEGARI-JACQUES, 2003). Os valores de p foram estimados pelo software Biostat 5.0 através do teste qui-quadrado, sendo o valor de p maior ou igual a 0,05 considerado em Equilíbrio de Hardy-Weinberg.

3.8.3 - Análise de associação caso-controle

O efeito das mutações investigadas sobre a predisposição para o desenvolvimento de depressão foi avaliado por regressão logística. O teste estimou a *Odds Ratio* (fórmula abaixo) para o desenvolvimento de depressão associada a cada

uma das mutações pesquisadas. Para cada mutação foram investigados os modelos de efeito genético: recessivo, dominante e log-aditivo, optando-se pelo modelo com o melhor ajuste de acordo com o BIC (*Bayesian-Information-Criteria*). Um valor de $p \leq 0,05$ foi considerado como significativo. Todos os cálculos foram feitos com o programa ESTATÍSTICO R.

$$\text{Odds Ratio} = \frac{\text{Odds da exposição dos casos}}{\text{Odds da exposição dos controles}}$$

Tabela 1: Características dos marcadores investigados.

Gene	rs	Sequências Iniciadoras (5'-3')	Polimorfismo	Amplicon (bp)	Fluorocromo
NFKB1	28362491	F-TATGGACCGCATGACTCTATCA R-GGCTCTGGCTTCCTAGCAG	INDEL – 4pb	156-160	6-FAM
PAR1	11267092	F-AAAACTGAACTTTGCCGGTGT R-GGGCCTAGAAGTCCAAATGAG	INDEL – 13pb	265-277	HEX
ADRA2B	34667759	F-GGCATCTCCAGAGGATGAAG R-CCACTGCCACCTATAGCAC	INDEL – 9pb	187-196	6-FAM

4. RESULTADOS

4.1 - CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E CLÍNICAS DO GRUPO TDM

A tabela 2 apresenta as características clínicas e epidemiológicas do grupo TDM (pacientes com diagnóstico de transtorno depressivo maior). A maioria dos casos de depressão foi do gênero feminino (83,3%). A faixa etária mais prevalente ao diagnóstico foi de 20 a 39 anos (75%). Em metade dos casos (50%) houve relato de episódio depressivo prévio: 33,3% relataram histórico de 1 episódio depressivo; 8,3%, de 2 episódios depressivos e 8,3%, de 3 episódios depressivos. Quanto à severidade do quadro depressivo ao diagnóstico, a maioria (41,6%) apresentou um quadro depressivo grave; 25%, um quadro depressivo moderado e 33,3%, um quadro depressivo leve, conforme o escore total de pontuação no Inventário de Depressão Beck.

Tabela 2: Dados epidemiológicos e clínicos dos indivíduos do grupo TDM.

Número total de indivíduos, <i>n</i> (%)	12 (100,0)
Masculino	2 (16,6)
Feminino	10 (83,3)
Idade, <i>n</i> (%)	
0 a 19 anos	1 (8,3)
20 a 39 anos	9 (75)
40 ou mais anos	2 (16,6)
Severidade do quadro depressivo, <i>n</i> (%)	
Leve	4 (33,3)
Moderado	3 (25)
Grave	5 (41,6)
Histórico de episódio depressivo prévio, <i>n</i> (%)	
Sim	6 (50,0)
Não	6 (50,0)
Número de episódios depressivos prévios, <i>n</i> (%)	
Nenhum episódio	6 (50,0)
1 episódio	4 (33,3)
2 episódios	1 (8,3)
3 episódios	1 (8,3)
4 ou mais episódios	0 (0,0)

4.2 - FREQUÊNCIAS ALÉLICAS E GENOTÍPICAS DOS POLIMORFISMOS DO TIPO INDEL DOS GENES NFKB1, PAR1 E ADRA2B

Com base na fluorescência emitida pelos primers (iniciadores) marcados com fluorocromos, foi efetuada a discriminação alélica de cada uma das amostras do grupo controle e do grupo com diagnóstico de TDM. A tabela 3 demonstra as frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos INDEL dos três genes investigados tanto no grupo controle quanto no grupo de pacientes diagnosticados com TDM.

Tabela 3: Frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos INDEL dos genes NFKB1, PAR1 e ADRA2B nos indivíduos do grupo controle e do grupo TDM.

Polimorfismo	Frequência Genotípica			Frequência Alélica	
	Del/Del	Del/Ins	Ins/Ins	Del	Ins
rs28362491 (NFKB1)					
Controle (n=145)	36 (25%)	67 (46,53%)	41 (28,47%)	139 (48,26%)	149 (51,74%)
TDM (n=12)	6 (50%)	4 (33,33%)	2 (16,67%)	16 (66,67%)	8 (33,33%)
rs11267092 (PAR1)					
Controle (n=145)	71 (48,97%)	60 (41,38%)	14 (9,66%)	202 (69,66%)	88 (30,34%)
TDM (n=12)	8 (66,67%)	4 (33,33%)	0 (0%)	20 (83,33%)	4 (16,67%)
rs34667759 (ADRA2B)					
Controle (n=145)	15 (10,34%)	63 (43,45%)	67 (46,21%)	93 (32,07%)	197 (67,93%)
TDM (n=12)	5 (41,67%)	4 (33,33%)	3 (25%)	14 (58,33%)	10 (41,67%)

O polimorfismo rs28362491 do gene NFKB1 é um polimorfismo do tipo INDEL localizado na região promotora do gene (-94 indel ATTG rs28362491) e representa a inserção (Ins) ou deleção (Del) de 4 pares de base nessa região. Na amostra analisada, foram genotipados 12 casos e 145 controles. O genótipo Del/Del foi encontrado em 50% do grupo TDM e em 25% do grupo controle. O genótipo Del/Ins foi encontrado em 33,3% do grupo TDM e em 46,53% do grupo controle. Por sua vez, o genótipo Ins/Ins foi encontrado em 16,67% do grupo TDM e em 28,47% do grupo controle. A frequência do alelo deleção foi de 66,67% no grupo TDM e 48,26% no

grupo controle. Enquanto que a frequência do alelo inserção foi de 33,33% no grupo TDM e 51,74% no grupo controle.

O polimorfismo rs11267092 do gene PAR1 é um polimorfismo do tipo INDEL localizado na região q11.2-q11.3 do cromossomo 5 e consiste na inserção (Ins) ou deleção (Del) de 13 pares de base nessa região. Na amostra analisada, foram genotipados 12 casos e 145 controles. O genótipo Del/Del foi encontrado em 66,67% do grupo TDM e em 48,97% do grupo controle. O genótipo Del/Ins foi encontrado em 33,3% do grupo TDM e em 41,38% do grupo controle. O genótipo Ins/Ins não foi encontrado em nenhum caso do grupo TDM, sendo encontrado em 9,66% do grupo controle. A frequência do alelo deleção foi de 83,33% no grupo TDM e 69,66% no grupo controle. Enquanto que a frequência do alelo inserção foi de 30,34% no grupo controle e 16,67% no grupo TDM.

O polimorfismo rs34667759 do gene ADRA2B é um polimorfismo do tipo INDEL localizado na região na região 2q11.2 do cromossomo 2 e consiste na inserção (Ins) ou deleção (Del) de 9 pares de base nessa região. Na amostra analisada, foram genotipados 12 casos e 145 controles. O genótipo Del/Del foi encontrado em 41,67% do grupo TDM e em 10,34% do grupo controle. O genótipo Del/Ins foi encontrado em 33,3% do grupo TDM e em 43,45% do grupo controle. Por sua vez, o genótipo Ins/Ins foi encontrado em 25% do grupo TDM e em 46,21% do grupo controle. A frequência do alelo deleção foi de 58,33% no grupo TDM e 32,07% no grupo controle. Enquanto que a frequência do alelo inserção foi de 41,67% no grupo TDM e 67,93% no grupo controle.

4.3 - EQUILÍBRIO DE HARDY-WEINBERG

Foi realizado o teste de qui-quadrado para analisar o Equilíbrio de Hardy-Weinberg a partir dos genótipos do grupo controle. Conforme os dados da tabela 4, o teste demonstrou que os polimorfismos rs28362491 ($p = 0,41$), rs11267092 ($p = 0,79$) e rs 34667759 ($p = 0,97$) estavam em Equilíbrio de Hardy-Weinberg e, portanto, permaneceram na pesquisa.

Tabela 4: Cálculo do Equilíbrio de Hardy-Weinberg para os polimorfismos INDEL dos genes NFKB1, PAR1 e ADRA2B no grupo controle.

Polimorfismo	Genótipo	Heterozigosidade observada	Heterozigosidade esperada	<i>p</i> -valor ^a
rs28362491 (NFKB1)	Del/Del; Del/Ins; Ins/Ins	0,4653	0,4994	0,4123
rs11267092 (PAR1)	Del/Del; Del/Ins; Ins/Ins	0,4138	0,4227	0,799
rs34667759 (ADRA2B)	Del/Del; Del/Ins; Ins/Ins	0,4345	0,4357	0,9733

^a Considera-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg se *p*-valor for igual ou maior que 0,05. Dados gerados pelo programa Biostat 5.0.

4.4 - ESTIMATIVA DA ODDS RATIO

Conforme representado na figura 1, foi investigado o efeito dos polimorfismos do tipo INDEL dos genes NFKB1, PAR1 e ADRA2B sobre a predisposição para o desenvolvimento de depressão. Para cada polimorfismo foram investigados os modelos de efeito genético, optando-se pelo modelo com o melhor ajuste de acordo com o BIC (Bayesian-Information-Criteria): recessivo para o gene ADRA2B (genótipo Del/Del *versus* genótipos Del/Ins e Ins/Ins) e log-aditivo (genótipo Ins/Ins < genótipo Del/Ins < Del/Del) para os genes NFKB1 e PAR1. Os portadores do genótipo Del/Del do gene ADRA2B apresentaram uma chance 6,41 vezes maior de desenvolver depressão quando comparados aos portadores dos genótipos Del/Ins e Ins/Ins, um resultado estatisticamente significativo (OR = 6,416; IC95% 1,987 - 20,714; *p* = 0,002). Enquanto que, a presença do alelo deleção na região promotora do gene NFKB1 (-94 indel ATTG) (OR = 1,865; IC95% 0,845 - 4,120; *p* = 0,123) e na região q11.2-q11.3 (cromossomo 5) do gene PAR1 (OR = 2,215; IC95% 0,792 - 6,191; *p* = 0,130) comportou-se hora como fator promotor de risco (OR > 1) para o desenvolvimento de depressão e hora como fator protetor contra o desenvolvimento do fenótipo depressivo (OR < 1), portanto sem significância estatística.

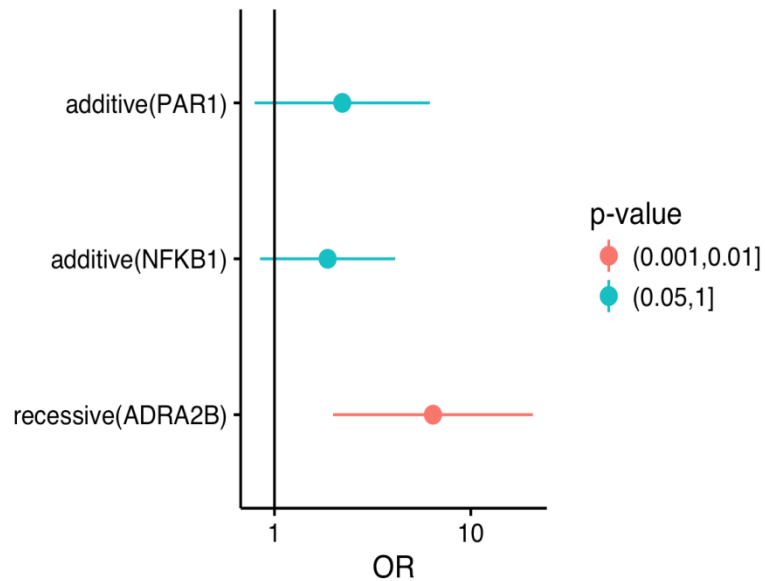


Figura 3: Gráfico de estimativa da *Odds Ratio* para o desenvolvimento de transtorno depressivo maior com base no polimorfismo do tipo INDEL dos genes NFKB1, PAR1 e ADRA2B.

4.5 - CORRELAÇÃO ENTRE GENÓTIPO, SEVERIDADE DO QUADRO DEPRESSIVO E EPISÓDIOS PRÉVIOS

Conforme representado na tabela 5, dos cinco pacientes portadores do genótipo Del/Del do grupo TDM (41,66%), 80% apresentaram depressão leve ou moderada ao diagnóstico e 20% depressão grave. Sete pacientes do grupo TDM eram portadores do genótipo Del/Ins ou Ins/Ins (58,33%) e destes, 42,85% apresentaram depressão leve ou moderada ao diagnóstico e 57,14% depressão grave. Não houve significância estatística na correlação do genótipo do gene ADRA2B com a severidade do quadro depressivo ($p = 0,2163$).

Tabela 5: Correlação entre o genótipo do gene ADRA2B e a severidade do quadro depressivo.

Genótipo do gene ADRA2B n (%)	Depressão leve ou moderada n (%)	Depressão grave n (%)	p -valor
5 Del/Del (41,66%)	4 (80%)	1 (20%)	0,2163
7 Del/Ins ou Ins/Ins (58,33%)	3 (42,85%)	4 (57,14%)	

Conforme representado na tabela 6, dos cinco pacientes portadores do genótipo Del/Del do grupo TDM (41,66%), 60% apresentaram histórico prévio de depressão (um, dois ou até 3 episódios prévios) e 40% nenhum episódio anterior. Sete pacientes do grupo TDM eram portadores do genótipo Del/Ins ou Ins/Ins (58,33%) e destes, 42,85% apresentaram histórico prévio, enquanto 57,14% não apresentaram. Não houve significância estatística na correlação do genótipo do gene ADRA2B com o histórico de episódios depressivos prévios ($p = 0,4424$).

Tabela 6: Correlação entre o genótipo do gene ADRA2B e o número de episódios depressivos prévios.

Genótipo do gene ADRA2B n (%)	Nenhum episódio n (%)	Um, dois ou três episódios n (%)	p-valor
5 Del/Del (41,66%)	2 (40%)	3 (60%)	0,4424
7 Del/Ins ou Ins/Ins (58,33%)	4 (57,14%)	3 (42,85%)	

5. DISCUSSÃO

A análise dos dados epidemiológicos deste estudo constatou que a faixa etária de maior prevalência de depressão situou-se entre 20 e 39 anos (75%), resultado semelhante à epidemiologia da Organização Mundial de Saúde, que destaca que a idade de início dos sintomas costuma ser entre 20 e 30 anos, com uma tendência de aumento entre os mais jovens, ou seja, antes dos 20 anos (WHO, 2017). Essa tendência de início do primeiro episódio depressivo na faixa etária mais jovem também foi percebida neste estudo, pois 50% dos pacientes com diagnóstico de depressão já haviam apresentado ao menos 1 episódio depressivo prévio até 10 anos antes do diagnóstico atual.

Em relação ao gênero, evidenciou-se que a maioria dos casos pertencia ao sexo feminino (83,3%), um resultado que encontra reforço na literatura, porém esta estima uma prevalência 2 a 3 vezes maior em mulheres (WHO, 2017) e o presente estudo encontrou uma prevalência 5 vezes maior. Quanto à severidade do episódio depressivo, a maioria (66,6%) apresentou um episódio depressivo moderado a grave ao diagnóstico, achado que pode refletir uma latência maior de tempo entre o início dos primeiros sintomas e a busca por atendimento especializado, uma característica comum de ocorrer em países em desenvolvimento (WHO, 2017) ou mesmo refletir uma tendência genética de desenvolver episódios mais graves (STAHL, 2014).

Neste trabalho estudamos a associação de polimorfismos gênicos do tipo INDEL dos genes *NFKB1* (rs28362491), *PAR1* (rs11267092) e *ADRA2B* (rs34667759) com o diagnóstico de transtorno depressivo maior, que são genes cujos produtos estão envolvidos, direta ou indiretamente, na regulação da atividade inflamatória no sistema nervoso central e na funcionalidade dos receptores alfa 2 adrenérgicos (GYONEVA et al., 2013; LEE, 2013; KANDEL, 2014; MERCER et al., 2014; ALBERTS, 2017). E devido suas variações alélicas (deleção *versus* inserção) e genotípicas (deleção/deleção, deleção/inserção e inserção/inserção) poderem comportar-se como promotoras ou protetoras de determinadas patologias, estes genes podem estar envolvidos na fisiopatologia da depressão.

Sabe-se que o NF κ B é um fator de transcrição envolvido na ativação de linfócitos, na sobrevivência de células por meio da promoção da transcrição de genes anti-apoptóticos e na formação de órgãos linfoides secundários e que desempenha um papel importante na regulação da resposta inflamatória do sistema imune. O heterodímero p50/RelA, cuja subunidade proteica p50 também é chamada de NF κ B1, é o heterodímero mais amplamente distribuído entre os diversos tipos celulares (ALBERTS, 2017), encontrado tanto em neurônios quanto em células da glia, onde induz a transcrição de interleucinas, como TNF, IL-1 e IL-6 (MÉMET, 2006) e que, portanto, pode estar envolvido na fisiopatologia dos sintomas depressivos.

Por essa convergência entre a hipótese neuroinflamatória do TDM, corroborada por diversas metanálises (HOWREN et al., 2009; DOWLATI et al., 2010; HILES et al., 2012; LIU et al., 2012; VALKANOVA et al., 2013; HAAPAKOSKI et al., 2015), e a atividade do NF κ B, em especial do heterodímero p50 (NF κ B1)/RelA (p65), postulou-se que ser portador do alelo inserção do gene NF κ B1 (rs28362491) seria um fator de risco para o desenvolvimento de depressão, pois esta variação está associada ao aumento da atividade promotora e da síntese proteica (LI et al., 2013) e, por consequência, hipoteticamente a um maior risco de desenvolvimento de TDM por aumentar a transcrição de citocinas pró-inflamatórias, como TNF, IL-1 e IL-6 (MÉMET, 2006).

No entanto, os resultados deste trabalho não encontraram uma correlação entre o polimorfismo INDEL do gene NF κ B1 (rs28362491) e o desenvolvimento de sinais e sintomas depressivos quando se comparou os resultados da análise do polimorfismo das amostras dos 12 pacientes desta pesquisa com o grupo controle (OR = 1,865; IC95% 0,845 – 4,120; p = 0,123): a presença do alelo deleção na região promotora do gene NF κ B1 (-94 indel ATTG) comportou-se ora como fator promotor de risco (OR > 1) para o desenvolvimento de depressão e ora como fator protetor contra o desenvolvimento do fenótipo depressivo (OR < 1). É possível justificar-se tal achado pelo n pequeno de pacientes que compuseram a amostra e que talvez a extensão do n amostral consiga demonstrar que os portadores do alelo inserção deste gene apresentem um risco maior para o desenvolvimento de depressão, pois há dados robustos na literatura que descrevem maior prevalência de TDM em indivíduos que

sofrem de processos inflamatórios crônicos (RAISON et al., 2010; MITCHEL et al., 2011).

Outro ponto importante a destacar é que talvez os polimorfismos do tipo INDEL de outros genes da família NF κ B, não analisados nesta pesquisa, como os genes que codificam as subunidades c-Rel (gene *RelC*) e p52 (gene NF κ B2), possam influenciar o risco de desenvolvimento de um episódio depressivo, pois a subunidade c-Rel participa da transcrição de genes anti-apoptóticos em linfócitos, células pancreáticas e neurônios, e portanto, é fundamental na sobrevivência neuronal (MOKHTARI et al., 2009). Além disso, o heterodímero RelA/p52 demonstra ter um efeito neuroprotetor sobre neurônios dopaminérgicos (CAO et al., 2013), cuja disfunção em circuitos do córtex pré-frontal, nucleus accumbens e estriado (STAHL, 2014), associa-se ao desenvolvimento de sintomas neuropsicomotores do TDM, como a fadiga, avolição e lentificação motora (CAPURON et al., 2009).

Além do gene NF κ B1, também foi analisada a contribuição do polimorfismo INDEL do gene PAR1 (rs11267092) para o desenvolvimento do fenótipo depressivo, pois é um gene que se relaciona à transcrição de mediadores inflamatórios, como as citocinas TNF, IL-1 beta e IL-6, quando da ativação dos receptores PAR1 em macrófagos, plaquetas, miócitos, células endoteliais e do sistema nervoso central, especialmente em astrócitos (HAN et al., 2011; MERCER et al., 2014). Como anteriormente já exposto, essas citocinas pró-inflamatórias implicam na depleção de tetraidrobiopterina (BH4), no desvio do metabolismo do triptofano para a via da quinurenina e consequente produção do ácido quinolínico (neurotóxico), na morte neuronal por apoptose e poda sináptica patológica (DOWLATI et al., 2010; LIU et al., 2012; VALKANNOVA et al., 2013), além da IL-1 beta também diminuir a expressão de BDNF e a neurogênese hipocampal, fatores estes relacionados à fisiopatologia da depressão (BANASR e DUMAN, 2011).

Dada as evidências da contribuição da neuroinflamação para o desenvolvimento do transtorno depressivo maior (HOWREN et al., 2009; DOWLATI et al., 2010; HILES et al., 2012; LIU et al., 2012; VALKANNOVA et al., 2013; HAAPAKOSKI et al., 2015), levantou-se a hipótese de uma correlação entre o polimorfismo INDEL do gene PAR1 (rs11267092) e uma propensão ao desenvolvimento do fenótipo depressivo, porém tal

associação não foi estatisticamente significativa no presente estudo (OR = 2,215; IC95% 0,792 – 6,191; $p = 0,130$) quando se comparou o grupo de pacientes deprimidos com o grupo controle: o alelo deleção na região q11.2-q11.3 (cromossomo 5) do gene PAR1 comportou-se hora como fator promotor de risco (OR > 1) para o desenvolvimento de depressão e hora como fator protetor contra o desenvolvimento do fenótipo depressivo (OR < 1).

Além da análise do polimorfismo de genes relacionados à atividade neuroinflamatória, esta pesquisa também avaliou a influência do polimorfismo INDEL do gene ADRA2B (rs34667759) no desenvolvimento do transtorno depressivo maior. Como o gene ADRA2B codifica o autorreceptor alfa-2 adrenérgico, localizado no neurônio noradrenérgico pré-sináptico, o qual se projeta do tegmento lateral do tronco encefálico para a amígdala, estrutura encefálica que contribui para o processamento das emoções e para a formação de memórias com conteúdo emocional e este autorreceptor é responsável por regular uma alça de retroalimentação negativa envolvendo a atividade da noradrenalina (KANDEL, 2014), postulou-se que ser portador do alelo deleção desse polimorfismo seria um fator de risco para o desenvolvimento de depressão, pois pesquisas na literatura associam os portadores desse alelo como propensos a dar um destaque maior a eventos emocionalmente relevantes, especialmente eventos de vida com valência negativa, apresentando uma maior atividade fásica da amígdala quando exposto a estes tipos de evento (COUSIJIN et al., 2010).

Esta pesquisa encontrou uma associação estatisticamente significativa entre a variável depressão e os portadores do genótipo Del/Del do gene ADRA2B (rs34667759): os portadores desse genótipo apresentaram uma chance 6,41 vezes maior de desenvolver depressão quando comparados aos portadores dos genótipos Del/Ins e Ins/Ins (OR = 6,416; IC95% 1,987 - 20,714; $p = 0,002$).

Os portadores do genótipo Del/Del codificam um receptor alfa 2 adrenérgico disfuncional devido à perda de três resíduos de ácido glutâmico na terceira alça intracelular desse receptor, o que leva à perda de sua função (SMALL et al., 2001). Esses receptores além de localizarem-se no neurônio pré-sináptico, localizam-se também na superfície de células da micróglia em seu estado ativo durante o processo

de neuroinflamação, inibindo o excesso de atividade inflamatória, que é prejudicial à homeostase do sistema nervoso central (GYONEVA et al., 2013; LEE, 2013). Portanto os portadores do genótipo Del/Del apresentariam um comprometimento da capacidade de modular a atividade neuroinflamatória, contribuindo para o desenvolvimento do transtorno depressivo maior.

A não funcionalidade desse receptor como regulador de uma alça de retroalimentação negativa leva a um aumento na biodisponibilidade de noradrenalina a partir das regiões do tronco encefálico que fazem projeções para a amígdala, potencializando a atividade noradrenérgica nessa estrutura cerebral (aumento da resposta fásica) diante de estímulos emocionais estressantes, o que aumentaria a capacidade de formação de memória com conteúdo emocional diante de eventos adversos de vida e conseqüente revivência dessas experiências traumáticas (COUSIJIN et al., 2010; LI et al., 2015), o que por sua vez contribuiria para o desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos em que o estresse é um preditor de risco bem documentado (BIERHAUS et al., 2003), como o transtorno depressivo maior.

Apesar do genótipo Del/Del ter sido associado a uma chance 6,41 vezes maior de desenvolver depressão, a correlação desse genótipo com a severidade do quadro depressivo dos pacientes ao diagnóstico e com o número de episódios prévios não demonstrou significância estatística, possivelmente pelo tamanho pequeno do grupo TDM (n = 12).

O resultado desta pesquisa é capaz de demonstrar a importância e o papel da interação entre a vulnerabilidade genética e fatores estressantes ambientais para o desenvolvimento de transtornos do humor, especificamente do transtorno depressivo maior, reforçando a complexa etiopatogenia multifatorial dos transtornos neuropsiquiátricos (FELGER e LOTRICH, 2013): a vivência de experiências de eventos adversos de vida é capaz de revelar profundas diferenças interindividuais, nas quais alguns indivíduos estão inclinados para a resiliência, enquanto outros para o desenvolvimento de sofrimento psíquico e de transtornos mentais (FEDER et al., 2009), sendo que a heterogeneidade dessas respostas pode, portanto, ser explicada pelo papel de fatores genéticos em modular as influências do ambiente (CLAESSENS et al., 2011), como demonstrado na presente pesquisa. No entanto, não se pode deixar de

destacar que o inverso também é verdadeiro, pois estudos com gêmeos monozigóticos apresentam concordâncias significativamente inferiores a 100% para a maioria dos transtornos mentais, o que corrobora também para a influência do meio e da epigenética sobre os fatores genéticos (HANNAN, 2013).

As limitações do presente estudo também devem ser destacadas: o tamanho amostral dos pacientes (n = 12) estudados nesta pesquisa foi pequeno, o que impede conclusões definitivas sobre o significado desses achados, mas não inviabiliza considerar o alelo deleção como possível marcador de risco para o desenvolvimento de depressão, pois na maioria dos casos, uma associação consistente revela-se mesmo com uma amostra pequena. Por outro lado, também não se pode descartar uma possível associação entre os marcadores INDEL dos genes *NFKB1* e *PAR 1* com o transtorno depressivo maior. Portanto, com a intenção de reforçar os dados aqui encontrados e aceitar-se ou rejeitar-se a hipótese de associação entre os marcadores INDEL dos genes *NFKB1* e *PAR1* com o construto depressão, pesquisas adicionais devem ser conduzidas com uma amostragem maior.

6. CONCLUSÃO

Considerando a ampla interação do sistema nervoso central com o sistema imune e o potencial deste de influenciar os processos cognitivos, emocionais e comportamentais; e o modelo emergente de depressão, que enfatiza a contínua interação entre genes, ambiente e estresse, esta pesquisa buscou compreender como as variações genéticas do tipo INDEL poderiam influenciar o desenvolvimento do transtorno depressivo maior com o objetivo de identificar indivíduos geneticamente vulneráveis. Nossos resultados sugerem que o marcador INDEL do gene ADRA2B (rs34667759), especificamente o alelo deleção seja um possível biomarcador genético de vulnerabilidade para o desenvolvimento do fenótipo depressivo, pois os portadores do genótipo Del/Del apresentaram uma tendência 6,41 vezes maior de desenvolver sintomas depressivos quando comparados aos portadores dos genótipos Del/Ins e Ins/Ins.

A nossa análise não encontrou correlação entre a presença do alelo inserção dos genes NFKB1(rs28362491) e PAR1 (rs11267092) e o maior risco para o desenvolvimento de transtorno depressivo maior. Entretanto, faz-se necessário aumentar o n amostral para melhor esclarecer possíveis associações entre esses marcadores e o transtorno depressivo maior.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS Abul K.; LICHTMAN, Andrew HH; PILLAI, Shiv. **Cellular and molecular immunology**. 7 ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2012.

ALBERTS, Bruce; JOHNSON, Alexander; LEWIS, Julian; RAFF, Martin; ROBERTS, Keith; WALTER, Peter. **Biologia molecular da célula**. 6ª Edição. Porto Alegre. Artmed, 2017.

AMADOR, Marcos AT et al. Distribution of allelic and genotypic frequencies of IL1A, IL4, NFKB1 and PAR1 variants in Native American, African, European and Brazilian populations. **BMC research notes**, v. 9, n. 1, p. 101, 2016.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-5**: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ANACKER, Christoph et al. The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment?. **Psychoneuroendocrinology**, v. 36, n. 3, p. 415-425, 2011.

ANDERS, Sherry; TANAKA, Midori; KINNEY, Dennis K. Depression as an evolutionary strategy for defense against infection. **Brain, behavior, and immunity**, v. 31, p. 9-22, 2013.

ANDERSON, I. M.; NUTT, D. J.; DEAKIN, J. F. W. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. **Journal of Psychopharmacology**, v. 14, n. 1, p. 3-20, 2000.

ARNAUD, Emmanuel et al. Protective effect of a thrombin receptor (protease-activated receptor 1) gene polymorphism toward venous thromboembolism. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 20, n. 2, p. 585-592, 2000.

ATZORI, Marco et al. Locus ceruleus norepinephrine release: a central regulator of CNS spatio-temporal activation?. **Frontiers in synaptic neuroscience**, v. 8, 2016.

BĂDESCU, S. V. et al. The association between Diabetes mellitus and Depression. **Journal of Medicine & Life**, v. 9, n. 2, 2016.

BANASR, M.; DUMAN, R. S. Cell growth and survival in the pathophysiology and treatment of depression. **Curr Opin Mol Cell Neurosci**, v. 91, p. 333-338, 2011.

BARNES, Jacob; MONDELLI, Valeria; PARIANTE, Carmine M. Genetic Contributions of Inflammation to Depression. **Neuropsychopharmacology**, 2016.

BAUNE, Bernhard T. et al. The interleukin 1 beta (IL1B) gene is associated with failure to achieve remission and impaired emotion processing in major depression. **Biological psychiatry**, v. 67, n. 6, p. 543-549, 2010.

BESEDOVSKY, Hugo Oscar; REY, Adriana Del. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. **Endocrine reviews**, v. 17, n. 1, p. 64-102, 1996.

BIERHAUS, Angelika et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 4, p. 1920-1925, 2003.

BIESMANS, Steven et al. Peripheral Administration of Tumor Necrosis Factor-Alpha Induces Neuroinflammation and Sickness but Not Depressive-Like Behavior in Mice. **BioMed research international**, v. 2015, 2015.

BIESMANS, Steven et al. Systematic Analysis of the Cytokine and Anhedonia Response to Peripheral Lipopolysaccharide Administration in Rats. **BioMed Research International**, v. 2016, 2016.

BULL, S. J. et al. Functional polymorphisms in the interleukin-6 and serotonin transporter genes, and depression and fatigue induced by interferon- α and ribavirin treatment. **Molecular psychiatry**, v. 14, n. 12, p. 1095-1104, 2009.

CALLEGARI-JACQUES, S. M. **Testes não-paramétricos. Bioestatística: princípios e Aplicações**. Porto Alegre: Artmed, 2003.

CAMPBELL, K. J.; PERKINS, N. D. Post-translational modification of RelA (p65) NF- κ B. 2004

CAMPBELL, Brian M. et al. Kynurenines in CNS disease: regulation by inflammatory cytokines. **Brain-immune interactions in health and disease**, p. 44, 2015.

CAO, Jun Ping et al. NF- κ B p65/p52 plays a role in GDNF up-regulating Bcl-2 and Bcl-w expression in 6-OHDA-induced apoptosis of MN9D cell. **International Journal of Neuroscience**, v. 123, n. 10, p. 705-710, 2013.

CAPURON, Lucile et al. Does cytokine-induced depression differ from idiopathic major depression in medically healthy individuals?. **Journal of affective disorders**, v. 119, n. 1, p. 181-185, 2009.

CAPURON, Lucile et al. Dopaminergic mechanisms of reduced basal ganglia responses to hedonic reward during interferon alfa administration. **Archives of general psychiatry**, v. 69, n. 10, p. 1044-1053, 2012.

CATTANEO, Annamaria et al. Inflammation and neuronal plasticity: a link between childhood trauma and depression pathogenesis. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 9, p. 40-40, 2014

CERRI, A. P. et al. -308 (G/A) TNF- α gene polymorphism and risk of depression late in the life. **Archives of gerontology and geriatrics**, v. 49, p. 29-34, 2009.

CLAESSENS, Sanne EF et al. Development of individual differences in stress responsiveness: an overview of factors mediating the outcome of early life experiences. **Psychopharmacology**, v. 214, n. 1, p. 141-154, 2011.

CLAK, David A.; BECK, Aaron T. **Scientific foundations of cognitive theory and therapy of depression**. John Wiley & Sons, 1999.

CLERICI, Mario et al. Cytokine polymorphisms in the pathophysiology of mood disorders. **CNS spectrums**, v. 14, n. 08, p. 419-425, 2009.

COUSIJN, Helena et al. Acute stress modulates genotype effects on amygdala processing in humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 21, p. 9867-9872, 2010.

DALE, Elena; BANG-ANDERSEN, Benny; SÁNCHEZ, Connie. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. **Biochemical pharmacology**, v. 95, n. 2, p. 81-97, 2015.

DALGALARRONDO, Paulo. **Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

DANTZER, Robert et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. **Nature reviews neuroscience**, v. 9, n. 1, p. 46-56, 2008.

DHABHAR, Firdaus S. et al. Low serum IL-10 concentrations and loss of regulatory association between IL-6 and IL-10 in adults with major depression. **Journal of psychiatric research**, v. 43, n. 11, p. 962-969, 2009.

DOWLATI, Yekta et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. **Biological psychiatry**, v. 67, n. 5, p. 446-457, 2010.

DUMAN, Ronald S. Pathophysiology of depression and innovative treatments: remodeling glutamatergic synaptic connections. **Dialogues Clin Neurosci**, v. 16, n. 1, p. 11-27, 2014.

DUNN, Adrian J. Cytokine activation of the HPA axis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 917, n. 1, p. 608-617, 2000.

DU, Xin; PANG, Terence Y. Is dysregulation of the HPA-axis a core pathophysiology mediating co-morbid depression in neurodegenerative diseases? **Frontiers in psychiatry**, v. 6, p. 32, 2015.

EISENBERGER, Naomi I. et al. An fMRI study of cytokine-induced depressed mood and social pain: the role of sex differences. **Neuroimage**, v. 47, n. 3, p. 881-890, 2009.

EKDAHL, Christine T. Microglial activation—tuning and pruning adult neurogenesis. **Front Pharmacol**, v. 3, p. 41, 2012.

FEDER, Adriana; NESTLER, Eric J.; CHARNEY, Dennis S. Psychobiology and molecular genetics of resilience. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 6, p. 446-457, 2009.

FEDORIUK, Mihail et al. Effects of protease-activated receptor 1 inhibition on anxiety and fear following status epilepticus. **Epilepsy & Behavior**, v. 67, p. 66-69, 2017.

FEINSTEIN, Douglas L.; KALININ, Sergey; BRAUN, David. Causes, consequences, and cures for neuroinflammation mediated via the locus coeruleus: noradrenergic signaling system. **Journal of neurochemistry**, v. 139, n. S2, p. 154-178, 2016.

FELGER, Jennifer C.; LOTRICH, Francis E. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. **Neuroscience**, v. 246, p. 199-229, 2013.

FISHMAN, Daniel et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. **Journal of Clinical Investigation**, v. 102, n. 7, p. 1369, 1998.

FORLENZA, Orestes V.; MIGUEL, Euripides C. **Compêndio de Clínica Psiquiátrica**. 1ed. Barueri: Manole, 2012.

FUJIGAKI, Hidetsugu et al. The signal transducer and activator of transcription 1 α and interferon regulatory factor 1 are not essential for the induction of indoleamine 2, 3-dioxygenase by lipopolysaccharide: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- κ B pathways, and synergistic effect of several proinflammatory cytokines. **Journal of Biochemistry**, v. 139, n. 4, p. 655-662, 2006.

GIBBS, Ayana A. et al. Alpha 2B adrenoceptor genotype moderates effect of reboxetine on negative emotional memory bias in healthy volunteers. **Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 43, p. 17023-17028, 2013.

GUILLOT, Thomas S.; MILLER, Gary W. Protective actions of the vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) in monoaminergic neurons. **Molecular neurobiology**, v. 39, n. 2, p. 149-170, 2009.

GYONEVA, Stefka; TRAYNELIS, Stephen F. Norepinephrine modulates the motility of resting and activated microglia via different adrenergic receptors. **Journal of Biological Chemistry**, v. 288, n. 21, p. 15291-15302, 2013.

HAAPAKOSKI, Rita et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. **Brain, behavior, and immunity**, v. 49, p. 206-215, 2015.

HANNAN, Anthony J. Nature, nurture and neurobiology: Gene-environment interactions in neuropsychiatric disorders. 2013.

HAN, Kyung-Seok et al. Activation of protease activated receptor 1 increases the excitability of the dentate granule neurons of hippocampus. **Molecular brain**, v. 4, n. 1, p. 32, 2011.

HANISCH, Uwe-Karsten; KETTENMANN, Helmut. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. **Nature neuroscience**, v. 10, n. 11, p. 1387, 2007.

HART, Benjamin L. Biological basis of the behavior of sick animals. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 12, n. 2, p. 123-137, 1988.

HILES, Sarah A. et al. A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression: exploring the causes of heterogeneity. **Brain, behavior, and immunity**, v. 26, n. 7, p. 1180-1188, 2012.

HOWREN, M. Bryant; LAMKIN, Donald M.; SULS, Jerry. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. **Psychosomatic medicine**, v. 71, n. 2, p. 171-186, 2009.

IRWIN, Michael R. et al. Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. **Biological psychiatry**, v. 64, n. 6, p. 538-540, 2008.

IWATA, Masaaki; OTA, Kristie T.; DUMAN, Ronald S. The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. **Brain, behavior, and immunity**, v. 31, p. 105-114, 2013

JO, Wendy K. et al. Glia in the cytokine-mediated onset of depression: fine tuning the immune response. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 9, 2015.

JUNG, In Duk et al. Blockade of indoleamine 2, 3-dioxygenase protects mice against lipopolysaccharide-induced endotoxin shock. **The Journal of Immunology**, v. 182, n. 5, p. 3146-3154, 2009.

JUN, Tae-Youn et al. Possible association between G308A tumour necrosis factor- α gene polymorphism and major depressive disorder in the Korean population. **Psychiatric genetics**, v. 13, n. 3, p. 179-181, 2003.

KALTSCHMIDT, Barbara; WIDERA, Darius; KALTSCHMIDT, Christian. Signaling via NF- κ B in the nervous system. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research**, v. 1745, n. 3, p. 287-299, 2005.

KANDEL, E.; SCHWARTZ, J.; JESSEL, T.M.; SIEGELBAUM, S. & HUDSPETH, A.J. **Princípios de Neurociências**. 5ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KIM, Jae-Min et al. Associations of cytokine gene polymorphisms with post-stroke depression. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 13, n. 8, p. 579-587, 2011.

KOVACS, David et al. Interleukin-6 promoter polymorphism interacts with pain and life stress influencing depression phenotypes. **Journal of Neural Transmission**, v. 123, n. 5, p. 541-548, 2016.

KRAFT, Andrew D.; HARRY, G. Jean. Features of microglia and neuroinflammation relevant to environmental exposure and neurotoxicity. **International journal of environmental research and public health**, v. 8, n. 7, p. 2980-3018, 2011.

LEE, Moonhee. Neurotransmitters and microglial-mediated neuroinflammation. **Current Protein and Peptide Science**, v. 14, n. 1, p. 21-32, 2013.

LICZNERSKI, Pawel; DUMAN, Ronald S. Remodeling of axo-spinous synapses in the pathophysiology and treatment of depression. **Neuroscience**, v. 251, p. 33-50, 2013.

LI, Pengchao et al. Functional promoter-94 ins/del ATTG polymorphism in NFKB1 gene is associated with bladder cancer risk in a Chinese population. **PloS one**, v. 8, n. 8, p. e71604, 2013.

LI, Shijia et al. ADRA2B genotype differentially modulates stress-induced neural activity in the amygdala and hippocampus during emotional memory retrieval. **Psychopharmacology**, v. 232, n. 4, p. 755-764, 2015.

LIU, Yang; HO, Roger Chun-Man; MAK, Anselm. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. **Journal of affective disorders**, v. 139, n. 3, p. 230-239, 2012.

LOMASNEY, Jon W. et al. Expansion of the alpha 2-adrenergic receptor family: cloning and characterization of a human alpha 2-adrenergic receptor subtype, the gene for which is located on chromosome 2. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 87, n. 13, p. 5094-5098, 1990.

LÓPEZ-MUÑOZ, Francisco; ALAMO, Cecilio. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. **Current pharmaceutical design**, v. 15, n. 14, p. 1563-1586, 2009.

MCCULLEY, Michelle C.; DAY, Ian NM; HOLMES, Clive. Association between interleukin 1- β promoter (- 511) polymorphism and depressive symptoms in Alzheimer's disease. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 124, n. 1, p. 50-53, 2004.

MÉMET, Sylvie. NF- κ B functions in the nervous system: from development to disease. **Biochemical pharmacology**, v. 72, n. 9, p. 1180-1195, 2006.

MERCER, Paul F. et al. Proteinase-activated receptor-1, CCL2, and CCL7 regulate acute neutrophilic lung inflammation. **American journal of respiratory cell and molecular biology**, v. 50, n. 1, p. 144-157, 2014.

MIKLOWITZ, David J. et al. Inflammatory cytokines and nuclear factor-kappa B activation in adolescents with bipolar and major depressive disorders. **Psychiatry research**, v. 241, p. 315-322, 2016.

MITCHELL, Alex J. et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. **The lancet oncology**, v. 12, n. 2, p. 160-174, 2011.

MOKDAD, Ali H. et al. Global burden of diseases, injuries, and risk factors for young people's health during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, v. 387, n. 10036, p. 2383-2401, 2016.

MOKHTARI, Dariush et al. Overexpression of the nuclear factor- κ B subunit c-Rel protects against human islet cell death in vitro. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 297, n. 5, p. E1067-E1077, 2009.

MÜLLER, N. et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. **Molecular psychiatry**, v. 11, n. 7, p. 680-684, 2006.

MYKLETUN, Arnstein et al. Anxiety, depression, and cause-specific mortality: the HUNT study. **Psychosomatic medicine**, v. 69, n. 4, p. 323-331, 2007.

O'CONNOR, Jason C. et al. Interferon- γ and tumor necrosis factor- α mediate the upregulation of indoleamine 2, 3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guérin. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 13, p. 4200-4209, 2009.

O'NEILL, Luke AJ; KALTSCHMIDT, Christian. NF- κ B: a crucial transcription factor for glial and neuronal cell function. **Trends in neurosciences**, v. 20, n. 6, p. 252-258, 1997.

PAOLICELLI, Rosa C. et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. **Science**, v. 333, n. 6048, p. 1456-1458, 2011.

PARADISE, Matt Bennett et al. The role of glia in late-life depression. **International Psychogeriatrics**, v. 24, n. 12, p. 1878-1890, 2012.

PARK, Keigan M.; BOWERS, William J. Tumor necrosis factor-alpha mediated signaling in neuronal homeostasis and dysfunction. **Cellular signalling**, v. 22, n. 7, p. 977-983, 2010.

PERSOONS, Philippe et al. The impact of major depressive disorder on the short-and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 22, n. 2, p. 101-110, 2005.

POCIOT, F. et al. A TaqI polymorphism in the human interleukin-1 β (IL-1 β) gene correlates with IL-1 β secretion in vitro. **European journal of clinical investigation**, v. 22, n. 6, p. 396-402, 1992.

RAISON, Charles L. et al. Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. **Biological psychiatry**, v. 65, n. 4, p. 296-303, 2009.

RAISON, Charles L. et al. Interferon- α effects on diurnal hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity: relationship with proinflammatory cytokines and behavior. **Molecular psychiatry**, v. 15, n. 5, p. 535-547, 2010.

RAISON, Charles L.; MILLER, A. H. The evolutionary significance of depression in Pathogen Host Defense (PATHOS-D). **Molecular psychiatry**, v. 18, n. 1, p. 15-37, 2013.

RAJU, TN. The nobel chronicles. 1927: Julius Wagner-Jauregg (1857–1940). **The Lancet**, v. 352, n. 9141, p. 1714, 1998.

RAWDIN, B. J. et al. Dysregulated relationship of inflammation and oxidative stress in major depression. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 31, p. 143-152, 2013.

ROSA, Araceli et al. Interleukin-1 β (IL-1 β) gene and increased risk for the depressive symptom-dimension in schizophrenia spectrum disorders. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 124, n. 1, p. 10-14, 2004.

RUDOLF, Sebastian et al. Elevated IL-6 levels in patients with atypical depression but not in patients with typical depression. **Psychiatry research**, v. 217, n. 1, p. 34-38, 2014.

SANACORA, Gerard; TRECCANI, Giulia; POPOLI, Maurizio. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. **Neuropharmacology**, v. 62, n. 1, p. 63-77, 2012.

SCHEUING, Lisa et al. Antidepressant mechanism of ketamine: perspective from preclinical studies. **Frontiers in neuroscience**, v. 9, 2015.

SILVA, Marcus T. et al. Prevalence of depression morbidity among Brazilian adults: a systematic review and meta-analysis. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 36, n. 3, p. 262-270, 2014.

SLAVICH, George M.; IRWIN, Michael R. From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression. **Psychological bulletin**, v. 140, n. 3, p. 774, 2014.

SMALL, Kersten M. et al. Polymorphic deletion of three intracellular acidic residues of the $\alpha 2B$ -adrenergic receptor decreases G protein-coupled receptor kinase-mediated phosphorylation and desensitization. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 7, p. 4917-4922, 2001.

STAHL, Stephen M. **Psicofarmacologia Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

STERTZ, Laura; MAGALHÃES, Pedro VS; KAPCZINSKI, Flávio. Is bipolar disorder an inflammatory condition? The relevance of microglial activation. **Current opinion in psychiatry**, v. 26, n. 1, p. 19-26, 2013.

SNUSTAD, D. Peter; SIMMONS, Michael J. **Fundamentos de Genética**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

TARTTER, Margaret et al. Effects of chronic interpersonal stress exposure on depressive symptoms are moderated by genetic variation at IL6 and IL1 β in youth. **Brain, behavior, and immunity**, v. 46, p. 104-111, 2015.

THOMBS, Brett D. et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. **Journal of general internal medicine**, v. 21, n. 1, p. 30-38, 2006.

TODD, Rebecca M. et al. Genetic differences in emotionally enhanced memory. **Neuropsychologia**, v. 49, n. 4, p. 734-744, 2011.

TODD, R. M. et al. Deletion variant in the ADRA2B gene increases coupling between emotional responses at encoding and later retrieval of emotional memories. **Neurobiology of learning and memory**, v. 112, p. 222-229, 2014.

TONDO, L.; LEPRI, B.; BALDESSARINI, R. J. Reproduction among 1975 Sardinian women and men diagnosed with major mood disorders. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 123, n. 4, p. 283-289, 2011.

TYRING, Stephen et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. **The Lancet**, v. 367, n. 9504, p. 29-35, 2006.

UDINA, Marc et al. Serotonin and interleukin-6: the role of genetic polymorphisms in IFN-induced neuropsychiatric symptoms. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 9, p. 1803-1813, 2013.

UGUZ, Faruk et al. Anti-tumor necrosis factor- α therapy is associated with less frequent mood and anxiety disorders in patients with rheumatoid arthritis. **Psychiatry and clinical neurosciences**, v. 63, n. 1, p. 50-55, 2009.

URNER, Maren et al. Genetic variation of the α 2b-adrenoceptor affects neural correlates of successful emotional memory formation. **Human brain mapping**, v. 32, n. 12, p. 2096-2103, 2011.

VALKANOVA, Vyara; EBMEIER, Klaus P.; ALLAN, Charlotte L. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Journal of affective disorders**, v. 150, n. 3, p. 736-744, 2013.

VAN DYKE, Alison L. et al. Cytokine SNPs: comparison of allele frequencies by race and implications for future studies. **Cytokine**, v. 46, n. 2, p. 236-244, 2009.

VAN BOGAERT, Tom et al. Tumor necrosis factor Inhibits glucocorticoid receptor function in mice a strong signal toward lethal shock. **Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 30, p. 26555-26567, 2011.

WEITZ, Tara M.; TOWN, Terrence. Microglia in Alzheimer's disease: it's all about context. **International journal of Alzheimer's disease**, v. 2012, 2012.

WILKER, Sarah; ELBERT, Thomas; KOLASSA, Iris-Tatjana. The downside of strong emotional memories: How human memory-related genes influence the risk for posttraumatic stress disorder—A selective review. **Neurobiology of learning and memory**, v. 112, p. 75-86, 2014.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Depression (2017). Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>> Acessado em: 13 mar. 2017, 17: 53:16.

WILDE, A. et al. A meta-analysis of the risk of major affective disorder in relatives of individuals affected by major depressive disorder or bipolar disorder. **Journal of affective disorders**, v. 158, p. 37-47, 2014.

WILKOWSKA, Alina et al. Increased plasma pro-inflammatory cytokine concentrations after myocardial infarction and the presence of depression during next 6-months. **Psychiatr. Pol**, v. 49, n. 3, p. 455-464, 2015.

YADAV, Manisha C. et al. IFN- γ -induced IDO and WRS expression in microglia is differentially regulated by IL-4. **Glia**, v. 55, n. 13, p. 1385-1396, 2007.

YANAGAWA, Yoshiki; IWABUCHI, Kazuya; ONOÉ, Kazunori. Co-operative action of interleukin-10 and interferon- γ to regulate dendritic cell functions. **Immunology**, v. 127, n. 3, p. 345-353, 2009.

ZHANG, Xinjun et al. Impact of human pathogenic micro-insertions and micro-deletions on post-transcriptional regulation. **Human molecular genetics**, p. ddu019, 2014.

ZHANG, Ning; HUANG, Tao; CAI, Yu-Dong. Discriminating between deleterious and neutral non-frameshifting indels based on protein interaction networks and hybrid properties. **Molecular genetics and genomics**, v. 290, n. 1, p. 343-352, 2015.

ZHAO, Y.-J. et al. Brain grey matter abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder: a meta-analysis. **Psychological medicine**, v. 44, n. 14, p. 2927-2937, 2014.

ZHU, Chong-Bin et al. Interleukin-1 receptor activation by systemic lipopolysaccharide induces behavioral despair linked to MAPK regulation of CNS serotonin transporters. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 13, p. 2510-2520, 2010.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa de cunho acadêmico do Curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Neurociências e Biologia Celular da Universidade Federal do Pará, que acontecerá via Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna, intitulada: **Perfil biológico e de estilo de vida no transtorno depressivo e sua influência no desfecho do tratamento antidepressivo**. E que tem como objetivo compreender que fatores biológicos estão relacionados ao desenvolvimento do episódio depressivo. E com isso oferecer maior validade ao diagnóstico psiquiátrico. O tema escolhido justifica-se pela alta gravidade e frequência desta patologia. O trabalho está sendo realizado pelo médico psiquiatra Deyvson Diego de Lima Reis, sob a supervisão da orientadora Prof^ª. Dra. Elizabeth Sumi Yamada e do co-orientador Prof. Dr. Rommel Mario Rodríguez Burbano. Para alcançar os objetivos do estudo será realizada uma consulta médica com entrevista individual, de duração aproximada de 120 minutos, na qual você irá responder a questionários padronizados e exame físico médico-padrão. E será submetido (a) à coleta de sangue ao término da primeira consulta. Os dados de identificação serão confidenciais e os nomes reservados. Os dados obtidos serão utilizados somente para este estudo, sendo os mesmos armazenados pelo pesquisador principal durante 5 (cinco) anos e após este período serão totalmente destruídos (conforme preconiza a Resolução 196/96).

Os participantes poderão apresentar algum constrangimento no momento de fornecer alguma informação pessoal durante a entrevista ou preenchimento dos questionários, o que poderá ser evitado com a informação ao paciente sobre a garantia do sigilo médico e o esclarecimento dos motivos da pesquisa. O estudo poderá aumentar o conhecimento sobre a saúde mental do paciente e incentivar maneiras de preservá-la, além do benefício que trará à comunidade científica sobre o maior esclarecimento da fisiopatologia da depressão.

EU,, recebi as informações sobre os objetivos e a importância desta pesquisa de forma clara e concordo em participar do estudo.

Declaro que também fui informado: • Da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento acerca dos assuntos relacionados a esta pesquisa. • De que minha participação é voluntária e terei a liberdade de retirar o meu consentimento, a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo para a minha vida pessoal e nem para o atendimento prestado a mim. • Da garantia que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações serão utilizadas somente para fins científicos do presente projeto de pesquisa. • Sobre o projeto de pesquisa e a forma como será conduzido e que em caso de dúvida ou novas perguntas poderei entrar em contato com o pesquisador: Deyvson Diego de Lima Reis, telefone (91) 982931763, e-mail: di.reis@bol.com.br e endereço: Av. Senador Lemos, nº 4275. Bairro Sacramenta – Belém Pará • Também que, se houve dúvidas quanto a questões éticas, poderei entrar em contato com Saul Rassy

Carneiro, Coordenador-geral do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas pelo telefone 4005-2676, endereço Tv. Alferes Costa s/n, 1º andar.

Declaro que recebi cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, ficando outra via com o pesquisador.

.....
(Assinatura do entrevistado)

.....
(Assinatura do pesquisador)

Belém, de de 20

Obs: em caso de paciente que não saiba ou não consiga ler:
Este formulário foi lido para: (nome do paciente),
pelo pesquisador, enquanto
eu,....., estava presente.
Em / /

.....
(assinatura da testemunha)

ANEXO A - INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK - BDI

Nome: _____ Idade: _____
 Data: ____ / ____ / ____

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome cuidado de ler todas as afirmações, antes de fazer sua escolha.**

1 0 Não me sinto triste 1 Eu me sinto triste 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar	7 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo 1 Estou decepcionado comigo mesmo 2 Estou enojado de mim 3 Eu me odeio
2 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro 2 Acho que nada tenho a esperar 3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar	8 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece
3 0 Não me sinto um fracasso 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum 2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso	9 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria 2 Gostaria de me matar 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade
4 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes 2 Não encontro um prazer real em mais nada 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo	10 0 Não choro mais que o habitual 1 Choro mais agora do que costumava 2 Agora, choro o tempo todo 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queria
5 0 Não me sinto especialmente culpado 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo 3 Eu me sinto sempre culpado	11 0 Não sou mais irritado agora do que já fui 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo 3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar
6 0 Não acho que esteja sendo punido 1 Acho que posso ser punido 2 Creio que vou ser punido 3 Acho que estou sendo punido	12 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas

13	<p>0 Tomo decisões tão bem quanto antes</p> <p>1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava</p> <p>2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes</p> <p>3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões</p>	18	<p>0 O meu apetite não está pior do que o habitual</p> <p>1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser</p> <p>2 Meu apetite é muito pior agora</p> <p>3 Absolutamente não tenho mais apetite</p>
14	<p>0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes</p> <p>1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo</p> <p>2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo</p> <p>3 Acredito que pareço feio</p>	19	<p>0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente</p> <p>1 Perdi mais do que 2 quilos e meio</p> <p>2 Perdi mais do que 5 quilos</p> <p>3 Perdi mais do que 7 quilos</p> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____</p>
15	<p>0 Posso trabalhar tão bem quanto antes</p> <p>1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa</p> <p>2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa</p> <p>3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho</p>	20	<p>0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual</p> <p>1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação</p> <p>2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa</p> <p>3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa</p>
16	<p>0 Consigo dormir tão bem como o habitual</p> <p>1 Não durmo tão bem como costumava</p> <p>2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir</p> <p>3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir</p>	21	<p>0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo</p> <p>1 Estou menos interessado por sexo do que costumava</p> <p>2 Estou muito menos interessado por sexo agora</p> <p>3 Perdi completamente o interesse por sexo</p>
17	<p>0 Não fico mais cansado do que o habitual</p> <p>1 Fico cansado mais facilmente do que costumava</p> <p>2 Fico cansado em fazer qualquer coisa</p> <p>3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa</p>		

ANEXO B - APROVAÇÃO EM COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

FUNDAÇÃO PÚBLICA
ESTADUAL HOSPITAL DE
CLÍNICAS GASPAR VIANNA

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Perfil biológico e de estilo de vida no transtorno depressivo e sua influência no desfecho do tratamento antidepressivo.

Pesquisadora responsável: RAIANY SILVA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 41291515.0.0000.0016

Instituição Proponente: Fundação Pública Estadual Hospital das Clínicas Gaspar Vianna

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.006.107

Data da Relatoria: 26/03/2015

Apresentação do Projeto:

O Projeto pretende avaliar o perfil biológico e de estilo de vida de pacientes com transtorno depressivo maior e sua influência no desfecho do tratamento antidepressivo. Serão avaliados 40 pacientes diagnosticados com Depressão no ambulatório do Hospital de Clínicas Gaspar Vianna, os quais passarão por avaliação minuciosa por escalas e inventários diagnósticos, avaliação da Ingestão alimentar, avaliação antropométrica, procedimento de coleta de amostras biológicas, análise da atividade da telomerase, análise do perfil de mediadores inflamatórios e imunes no sangue periférico, medida dos mediadores Inflamatórios/Imunes, análise e determinação do MiRnoma de sangue periférico e exames de rotina; e serão acompanhados por até 12 meses após o início da avaliação.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o perfil de parâmetros bioquímicos, celulares e epigenéticos em pacientes portadores de transtorno depressivo maior.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos e desconfortos potenciais deste estudo podem ocorrer no momento da coleta de sangue.

Endereço: Travessa Alferes Costa s/n

Bairro: Bairro Pedreira

CEP: 66.087-660

UF: PA **Município:**

BELEM

Telefone: (91) 3276-1770

Fax: (91) 3276-1770

E-mail: comiteticafehg@yaho.com.br

FUNDAÇÃO PÚBLICA
ESTADUAL HOSPITAL DE
CLÍNICAS GASPAR VIANNA



Continuação do Parecer: 1.006.107

Podendo haver alguma dor decorrente da punção da pele. Isto porque, as complicações de coleta de sangue são raras e geralmente, de pequeno porte. Se houver pequena perda de sangue da veia no local da punção, há um pequeno desconforto, que normalmente desaparece em poucos dias. Para diminuir tais riscos, as coletas de sangue serão realizadas por pessoal especializado e com material estéril e descartável. Apesar da segurança bem estabelecida do Cloridrato de Sertralina, como todo medicamento, ele também pode ter efeitos colaterais, sendo os mais comuns os seguintes: boca seca, cefaleia, diarreia, retardo ejaculatório, náuseas, insônia, sonolência e tonturas. Tais efeitos colaterais, quando ocorrem, tendem a ser transitórios e, por isso, bem tolerados. Caso o paciente não se sinta bem com o uso deste medicamento, poderá procurar o Ambulatório de pesquisa no Hospital de Clínicas Gaspar Vianna no horário de atendimento ou contatar a pesquisadora principal pelos meios especificados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Caso o uso do medicamento se torne intolerável, o mesmo será suspenso e o paciente retirado do grupo de pesquisa e encaminhado para continuidade de seu tratamento em outros ambulatórios de psiquiatria do próprio Hospital de Clínicas Gaspar Vianna ou para outros serviços de Saúde Mental da Rede de Saúde Mental de Belém e do Estado do Pará.

Benefícios:

O principal mérito da proposta é a abrangência dos fatores a serem investigados condizentes com as atuais hipóteses sugeridas para o transtorno depressivo maior e a possibilidade de iniciar o primeiro ambulatório especializado em depressão de toda região Norte do Brasil. Ambulatório este que poderá ser continuado mesmo após o término do estudo. A proposta certamente é inédita nesta região e a abordagem multidisciplinar envolvendo simultaneamente a caracterização do telômero/telomerase, de um painel completo de citocinas, miRNoma, e aspectos relacionados ao estilo de vida no mesmo grupo de pacientes é inédita também na literatura internacional. As análises isoladas já serão importantes para conhecermos o perfil demográfico e biológico de pacientes com transtorno depressivo maior que buscam a FHCGV, hospital de referência em psiquiatria em uma das principais cidades da Região Norte do Brasil.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de grande importância médica e científica, e com total viabilidade metodológica para realização após os ajustes éticos realizados nos riscos aos participantes e no TCLE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE e demais documentos foram anexados, e TCLE foi refeito de acordo às recomendações deste Comitê, estando todos em acordo à Legislação vigente.

Endereço: Travessa Alferes Costa s/n

Bairro: Bairro Pedreira

CEP: 66.087-660

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91) 3276-1770

Fax: (91) 3276-1770

E-mail: comiteticafhegv@yahoo.com.br

FUNDAÇÃO PÚBLICA
ESTADUAL HOSPITAL DE
CLÍNICAS GASPAR VIANNA



Continuação do Parecer: 1.006.107

Recomendações:

Estudo com viabilidade e grande relevância do ponto de vista científico, apto a ser executado após as modificações atendidas em aspectos éticos e TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa apta a ser executada, do ponto de vista ético.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

BELEM, 31 de Março de 2015

Assinado por:
SAUL RASSY CARNEIRO
(Coordenador)

Dra. Aldair Guterres
Coordenadora do CEP
FHCGV

Endereço: Travessa Alferes Costa s/n

Bairro: Bairro Pedreira

CEP: 66.087-660

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91) 3276-1770

Fax: (91) 3276-1770

E-mail: comiteticafhegv@yahoo.com.br