

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"Júlio de Mesquita Filho"

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO VAL66MET NO GENE *BDNF*
COM O TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

JULIA MARTINS DOS REIS

PROFA. DRA. IZABEL CRISTINA RODRIGUES DA SILVA

PROF. DR. WELLERSON RODRIGO SCARANO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Instituto de Biotecnologia, Câmpus de Botucatu, UNESP,
para obtenção de Bacharel em Ciências Biomédicas.

BOTUCATU-SP

2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Reis, Julia Martins dos.

Associação do polimorfismo Val66Met no gene BDNF com o transtorno depressivo maior / Julia Martins dos Reis. - Botucatu, 2024

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Ciências Biomédicas) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu

Orientador: Izabel Cristina Rodrigues da Silva

Coorientador: Wellerson Rodrigo Scarano

Capes: 20205007

1. Fator neurotrófico derivado do encéfalo. 2. Técnicas de genotipagem. 3. Polimorfismo (Genética). 4. Reação em cadeia da polimerase.

Palavras-chave: Fator neurotrófico derivado do cérebro; Genotipagem; PCR-RELP.

JULIA MARTINS DOS REIS

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO VAL66MET NO GENE *BDNF* COM O TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado a Universidade Estadual
Paulista, como parte das exigências para a
obtenção do título de Bacharel, do curso de
Graduação em Ciências Biomédicas.

Local, 4 de dezembro de 2024.
(data da defesa)

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **IZABEL CRISTINA RODRIGUES DA SILVA**
Data: 08/12/2024 08:40:10-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Izabel Cristina Rodrigues da Silva
UnB

Documento assinado digitalmente
 **LUIS FERNANDO BARBISAN**
Data: 11/12/2024 15:36:21-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Luís Fernando Barbisan
IBB - UNESP

Documento assinado digitalmente
 **CLAUDIA HELENA PELLIZZON**
Data: 09/12/2024 11:04:31-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Cláudia Helena Pellizzon
IBB - UNESP

AGRADECIMENTOS

A realização desse trabalho é o reflexo de muitos apoios que recebi ao longo da minha jornada acadêmica. Gostaria assim de agradecer a todos de contribuíram nessa longa caminhada.

Agradeço de início pela oportunidade divina de vida, e todas as oportunidades subsequentes, a incluir a chance de fazer um curso superior, diferente da maioria de meus antepassados.

Agradeço meus pais, Iara Gibbin Martins dos Reis e Nercio Martins dos Reis, por terem desde o princípio lutado por mim e pelos meus sonhos. Agradeço meu irmão, Pedro Martins dos Reis, por me mostrar sempre que eu sou capaz de coisas grandes. Agradeço ao meu namorado, Felipe Marques Lima, por ter sido meu maior alicerce nos últimos anos, fonte de força para jamais desistir.

Agradeço à minha orientadora, Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva, por ter me recebido de braços abertos, me apoiado e me guiado com tamanho empenho, partilhado do seu tempo tão valioso, dos seus conhecimentos tão ricos. Obrigada pela confiança que colocou em mim.

Agradeço ao meu coorientador, Wellerson Rodrigo Scarano, e a todos os meus professores da UNESP, por todo o conhecimento que me passaram, foram anos incríveis e inesquecíveis da minha vida, o início de uma caminhada de muito aprendizado.

Agradeço a minha amiga, Elisama Ferreira Guimaraes, por ter me ajudado a me adaptar nessa nova cidade e nova universidade. Obrigada pelo apoio constante e amizade sincera.

Agradeço aos participantes da pesquisa, que possibilitaram o desenvolvimento do trabalho. Agradeço a equipe do CAPS por nos receber e orientar.

Por fim, agradeço pelos financiamentos do Decit/Ministério da Saúde/CNPq, da FAPDF e da CAPES.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	METODOLOGIA.....	8
2.1	Delineamento do estudo e amostra	8
2.2	Procedimentos Técnicos e Laboratoriais.....	9
2.2.1	Análises Bioquímicas e hematológicas	9
2.2.2	Análises de Biologia Molecular	11
2.3	Avaliação da qualidade de vida.....	12
2.4	Análise estatística dos dados.....	13
3	RESULTADOS	15
4	DISCUSSÃO	21
5	CONCLUSÃO	24
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25
7	ANEXOS	28

RESUMO

O aumento dos diagnósticos de transtornos mentais já era uma preocupação antes da pandemia de COVID-19, mas desde 2020 houve um salto ainda maior no número de diagnósticos. O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é caracterizado por tristeza intensa e persistente, falta de interesse em atividades cotidianas e deve durar pelo menos duas semanas para que o diagnóstico seja feito, mas pode incluir outros sintomas também, e está relacionado a um aumento de 60% no risco de morte prematura. A causa do TDM é amplamente debatida, mas sabe-se que fatores genéticos, ambientais, sociais e psicológicos influenciam no risco de desenvolvimento do transtorno. O gene do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) tem sido debatido como possivelmente relevante nos transtornos mentais, já que codifica a mais abundante neurotrofina do cérebro; recentemente uma série de SNPs foram identificados no gene do BDNF, sendo o Val66Met o mais bem caracterizado deles. O objetivo desse estudo piloto foi realizar uma análise caso-controle para examinar a relação entre o polimorfismo Val66Met e o TDM. Foram incluídos 68 participantes, 39 no grupo controle e 29 no grupo TDM; foi feita extração de amostras de sangue venoso e coleta de informações dos pacientes. Realizou-se padronização da análise do polimorfismo e genotipagem através da técnica PCR-RFLP e análise estatística conjunta com as demais informações. Apesar de o grupo controle estar em equilíbrio de Hardy-Weinberg, não foram observadas diferenças significativas nas distribuições genotípicas entre os grupos, nem nos demais parâmetros analisados. Debate-se uma teoria população-específica dos efeitos do polimorfismo BDNF Val66Met e a complexa regulação desse gene, o que pode explicar os achados antagônicos de diversos estudos sobre o tema.

1 INTRODUÇÃO

O aumento no diagnóstico dos transtornos mentais já era uma preocupação anteriormente à pandemia de COVID-19, entretanto a partir de 2020 houve um aumento significativo no número desses diagnósticos. Em seu último relatório sobre o tema, a Organização Mundial de Saúde (OMS) indicou que 970 milhões de pessoas sofriam de algum transtorno mental, mas se estima que esse número já tenha passado de 1 bilhão em 2020 (Santomauro *et al.*, 2021).

O transtorno depressivo maior (TDM) faz parte dos transtornos mentais, sendo uma patologia complexa, multicausal e heterogênea (Otte *et al.*, 2016). Caracteriza-se por uma tristeza grave ou persistente, o suficiente para interferir no funcionamento do indivíduo, diminuindo o interesse e o prazer nas atividades do dia a dia por ao menos duas semanas. Além disso, para que a patologia em questão seja definida como TDM é necessário que o paciente apresente ao menos cinco dos seguintes sintomas: cansaço, sentimento de culpa, sono e apetite desregulados, baixa autoestima e falta de atenção (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-V*). Entretanto, podem estar presentes também dores físicas sem uma causa definida (OPAS, 2018) e ideação suicida, além de estar relacionado com um aumento de até 60% nas chances de morte prematura, segundo o OMS.

A definição de fatores causais para o TDM constitui um assunto ainda em pauta, com diversas discussões a esse respeito no campo da saúde mental. Entretanto, já se entende que há fatores de vulnerabilidade que, se somados a fatores ambientais, sociais e psicológicos propícios, aumentam o risco para o desenvolvimento da patologia. Dentre esses fatores de vulnerabilidade, o *background* genético destaca-se como importante contribuinte (Penner-Goeke, S.; Binder, W., 2019).

Neste contexto, o Fator Neurotrófico derivado do cérebro (*Brain-Derived Neurotrophic Factor* - BDNF) é a neurotrofina mais abundante no cérebro. Trata-se de uma proteína endógena de 27kDa que regula a sobrevivência e plasticidade neuronal, além da função verificou que a BDNF é importante também na função vascular e na angiogênese (Trombetta *et al.*, 2020). Essa neurotrofina é codificada pelo gene de mesmo nome, localizado na posição 11p13; é sinterizado na forma de pró-BDNF e para sua conversão na versão madura é necessário que o Ativador de Plasminogênio tecidual (t-PA) converte o plasminogênio em plasmina, para que essa, por sua vez, converte o pró-BDNF em BDNF madura (Colucci-D'Amato ; Speranza ; Volpicelli, 2020).

Polimorfismos de Nucleotídeo Único (*Single Nucleotide Polymorphism* – SNP) são o tipo de variação mais comum no DNA, sendo que recentemente SNPs têm sido identificados e estudados no gene *BDNF*. Dentre esses SNPs, o Val66Met, também chamado de rs6265, é o mais bem caracterizado, tratando-se de um polimorfismo no nucleotídeo 196, em que há a troca de uma guanina por uma adenina, resultando em substituição de aminoácidos, alterando da típica Valina (Val) por uma Metionina (Met) no códon 66 (Balkaya ; Cho, 2019). Essa alteração ocorre na região de modulação da expressão do BDNF, no pró-domínio; dessa forma, o polimorfismo não altera a conformação e/ou a atividade final da proteína madura, mas sim o seu nível de síntese, diminuindo-o (Finan *et al.*, 2018).

Muitos estudos buscaram estudar a relação desse polimorfismo com transtornos mentais e neurodegenerativos. Há estudos que o relacionam com transtorno bipolar (Nassa *et al.*, 2020), Alzheimer (Lim *et al.*, 2021), entre outros. Em relação ao transtorno depressivo, já se constatou o papel do BDNF como biomarcador no tratamento da depressão (Rana *et al.*, 2021), e estudou-se o aumento no risco de desenvolvimento do transtorno depressivo que a variante Val66Met causa (Youssef *et al.*, 2018). Porém, por outro lado, alguns estudos obtiveram resultados opostos, não encontrando relação entre o polimorfismo no BDNF e a depressão (Froud *et al.* 2019; Rodrigues *et al.*, 2024)

Diante da relevância do BDNF no contexto do TDM e como SNPs em seu gene codificador podem alterar seu funcionamento, e da sua atuação diversa sobre o processo depressivo em diferentes populações, o objetivo desse estudo foi analisar a relação do polimorfismo BDNF Val66Met com o transtorno depressivo maior em uma amostra oriunda do Sistema Único de Saúde (SUS) do Distrito Federal (Brasil).

2 METODOLOGIA

2.1 Delineamento do estudo e amostra

Tratou-se de um estudo piloto de caso-controle com 2 grupos: grupo controle, composto de 39 pacientes, e grupo caso, composto por 29 pacientes, totalizando assim 68 indivíduos. Os critérios de inclusão para o grupo caso foram: ter recebido o diagnóstico de TDM e estar em acompanhamento pelo Centro de Atenção Psicossocial - CAPS III - de Samambaia Sul-DF, ser usuário de medicamentos psicotrópicos por pelos menos 3 meses, além de ter mais de 18 anos. Já os critérios de exclusão foram: possuir menos de 18 anos de idade, ser paciente diagnosticado com TDM, mas que não faziam o uso de medicamentos psicotrópicos ou que faziam o uso por um período menor que 3 meses, não possuir capacidade de livre exercício legal, não desejar participar da pesquisa ou aqueles cujos representantes legais não deram o consentimento para sua participação, possuir transtornos neurológicos, tais como Alzheimer, Parkinson ou Esquizofrenia, entre outros, além de pacientes que apresentam dependências a álcool ou outras substâncias ilícitas e analfabetos.

Para o grupo controle, os critérios de inclusão foram: não ser acometido pelo TDM, ser residente do Distrito Federal e ter mais de 18 anos de idade. Já os critérios de exclusão foram: não possuir capacidade de livre exercício legal, ser parente dos pacientes com diagnóstico de TDM, não desejar participar da pesquisa, analfabetos e além de pacientes que apresentam dependências a álcool ou outras substâncias ilícitas.

O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi elaborado em conformidade com a Resolução nº. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) que dispõe sobre pesquisa com seres humanos, e foi aplicado durante a palestra de explicação sobre a pesquisa. Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional (CEP) da Universidade de Brasília, pela CONEP e pelo CEP da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS) com o número de parecer 3.691.717. O termo de guarda de material biológico foi obtido de todas as participantes do presente estudo. Do qual autoriza ou não o armazenamento de dados e materiais biológicos coletados no âmbito da pesquisa.

Todos os participantes foram informados sobre os objetivos, métodos, benefícios e riscos da participação na pesquisa antes de assinarem o TCLE, concordando em participar como voluntários nas etapas desta pesquisa. Por se tratar de uma coleta de sangue (acesso venoso periférico), os riscos são mínimos, e pode gerar desconforto durante o procedimento

de introdução da agulha na coleta, e eventualmente um pequeno hematoma no local punccionado. Antes de proceder com a coleta foi informado as participantes sobre a possibilidade de haver um pequeno incômodo de dor no momento. Além disto dados foram coletados dos prontuários dos participantes.

2.2 Procedimentos Técnicos e Laboratoriais

2.2.1 Análises Bioquímicas e hematológicas

As amostras, após a coleta, foram encaminhadas para o Humane Lab em Ceilândia-DF, onde eram processadas seguindo as instruções técnicas e analíticas implantadas no laboratório com rigorosa observância de garantia de qualidade analítica e pós-analítica, a Quadro 1 apresenta os equipamentos utilizados nas medições, o exame realizado, a metodologia utilizada e seus respectivos valores de referência.

O transporte das amostras coletadas foi realizado por meio de uma caixa isotérmica com travas de segurança externa, rígida, resistente a rupturas e perfurocortantes, identificada com símbolo de sinalização de material biológico e nome da instituição. Os tubos foram identificados com número de identificação dos participantes. Colocadas em um plástico e vedado com fita adesiva, posteriormente armazenada em um recipiente secundário (pote plástico) com uma etiqueta identificando o material transportado e nome do responsável. Em seguida acondicionado na caixa isotérmica, contendo gelo seco. Todo o transporte de amostras biológicas seguiu as recomendações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

Em análises posteriores algumas das dosagens bioquímicas tiveram seus valores de referência combinados para ter um grupo de normalidade e outro com os valores alterados. Entre eles foi realizada a combinação para o colesterol em normal (ótimo: < 200 mg/dL) e aumentado (limítrofe: 200-239 mg/dL e alto: $\geq$ 240 mg/dL). Triglicérides em normal (Ótimo: < 150 mg/dL) e aumentado (limítrofe: 150-200 mg/dL, alto: 201- 499 mg/dL e muito alto: $\geq$ 500 mg/dL). O colesterol LDL em normal (Ótimo: < 100mg/dL e desejável: 100- 129 mg/dL) e aumentado (limítrofe: 130-159 mg/dL, alto: 160-189 mg/dL e muito alto: $\geq$ 190 mg/dL).

Quadro 1 - Equipamentos, exames, metodologia e valores de referência das análises realizadas no Laboratório Humane Lab, Ceilândia-DF.

Equipamento	Exame	Metodologia	Valor de referência
Labtest Labmax 240 Premium	Glicose	Glicose Oxidase colorimétrico	Normal
	Colesterol	Enzimático colorimétrico	Ótimo <200 mg/dL Limítrofe: 200-239 mg/dL Alto: ≥ 240 mg/dL
	Triglicérides	Enzimático colorimétrico	Ótimo: <150 mg/dL Limítrofe: 150-200 mg/dL Alto: 201-499 mg/dL Muito alto: ≥ 500 mg/dL
	HDL	Enzimático colorimétrico direto sem precipitação	Desejável: >60 mg/dL Baixo: < 40 mg/dL
	LDL	Cálculo segundo fórmula de Friedewald, 1972	Ótimo: <100 mg/dL Desejável: 100-129mg/dL Limítrofe: 130-159 mg/dL Alto: 160-180 mg/dL Muito alto: ≥ 190 mg/dL
	AST	Reitman-Frankel por automação	Até 35U/L
	ALT	Reitman-Frankel por automação	Até 35U/L
	Creatinina	Picrato alcalina automação	0,40-1,30mg/dL
	Ureia	Enzimático Ultravioleta	10 a 50 mg/dL
Bio-Rad-D11	Hemoglobina glicada	HPLC (cromatografia líquida de alta eficiência)	Normal: 5,7% Tolerância a glicose diminuída: 5,7 a 6,5% Diabético: >6,5% Bom controle glicêmico: <7,0%
Roche-Cobas E411	Vitamina D	Eletroquimioluminescência	Suficiência: ≤ 30 ng/mL Insuficiência: 21-29 ng/mL Deficiência: ≥ 20 ng/mL

Hemoglobina glicada em normal (normal: < 5,7%) e aumentado (tolerância a glicose diminuída: 5,7 a 6,5%, diabético: > 6,5% e bom controle glicêmico: < 7,0%). E a vitamina D classificada em grupo controle (suficiência: ≥ 30 ng/mL) e Hipovitaminose D (insuficiência: 21-29 ng/mL e deficiência: ≤ 20 ng/mL).

O estudo hematológico foi executado em contador automatizado, marca Coulter, modelo T-890, sendo analisados os seguintes parâmetros: número absoluto de hemácias (Hm), concentração de hemoglobina (Hb), determinação de hematócrito (Ht), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM).

2.2.2 Análises de Biologia Molecular

A extração do DNA foi realizada no Laboratório de Análises Clínicas - seção de Patologia Molecular, Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia. O DNA foi extraído dos leucócitos segundo as especificações do kit Nucleo Spin Blood Mini Kit (250) (Macherey-Nagel, catálogo 740951.250, lote 2007/002, Alemanha). A integridade do de DNA foi determinada por corrida eletroforética em gel de agarose a 2%, corado com brometo de etídio. A concentração média do DNA obtido foi estimada pelo espectrofotômetro (NanoDrop 2000/2000c - Thermo Fischer Scientific). O rendimento médio foi de 20 ng/ μ L.

Foi feita análise bioinformática para determinação dos oligonucleotídeos a serem utilizados; obteve-se as descrições das sequências referentes às regiões de interesse no programa BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>), essa descrição então foi utilizada para desenhar os oligonucleotídeos no programa Primer 3 Plus (<http://www.bioinformatics.nl/cgi-bin/primer3plus/primer3plus.cgi>). Por fim, utilizou-se o programa Oligo Analyzer da Integrated DNA Technologies (IDT), (<http://www.idtdna.com/analyzer/applications/oligoanalyzer/>) para verificar a formação de dímeros, *hairpin* e ΔG de formação de híbridos. Os oligonucleotídeos definidos para este estudo estão descritos no Quadro 2.

Quadro 2 - Descrição dos oligonucleotídeos utilizados no estudo

Oligonucleotídeo	Sequência (5' --> 3')	Produto estimado
Forward	5'-ATCCCGGTGAAAGAAAGCCCTAAC-3'	674pb
Reverse	5'- CCCCTGCAGCCTTCTTTGTGTAA-3'	

Fonte: autoria própria (2024)

Para a genotipagem foi feita a técnica *PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism* (PCR-RFLP). Inicialmente utilizou-se PCR qualitativa para a genotipagem dos participantes. Em cada reação foram utilizados os seguintes reagentes: 14,4 µL de tampão 10x (10 mM de Tris e 50mM de KCL), 1,26µL de MgCl₂ (Cellco), 1,26µL de dNTPs (2,5mM; LW Biotec), 0,4 µL de Taq-Polimerase (Cellco, 5U/µL), 0,5µL de cada oligonucleotídeos forward e reverse (10µM) e 4,0 µL de DNA genômico em uma concentração média de 15 ng/µL, por fim completou-se com água ultrapura para um volume final de 25µL. Já as condições da termociclagem foram: 6 minutos a 95°C para a desnaturação inicial, seguida de 30 ciclos de desnaturação a 95°C por 30 segundos, anelamento a 60°C por 40 segundos e extensão a 72°C por 40 segundos; por fim, para extensão final utilizou-se 72°C por 4 minutos. Para a termociclagem, foi utilizado o termociclador Techne modelo TC-512. Em seguida foi feito eletroforese para confirmação da amplificação do material genético de interesse nas amostras utilizando gel de agarose na concentração de 2,5%

O próximo passo foi a digestão enzimática dos produtos da PCR. Foi feita nova análise bioinformática, para determinação da enzima a ser utilizada e o tamanho dos fragmentos gerados; utilizou o programa RestrictionMapper (<https://www.restrictionmapper.org/>). Definiu-se a enzima *BsaAI* (New England Biolabs, Inc. USA); o alelo ancestral Valina (Val) determina um sítio de ligação para essa enzima, e o fragmento gerado pela PCR de 674pb é dividido em dois fragmentos de 399pb e 275pb; já quando há a presença do alelo mutado a enzima não encontra esse sítio de ligação, e dessa forma não há clivagem. Para a montagem do sistema de digestão foram utilizados 10,0µL da PCR, 3,0µL de tampão NEBuffer (New England Biolabs), 0,3µL da enzima *BsaAI* (5U/µL) e completou-se com água ultrapura para um volume final de 30µL por reação. Para a visualização da digestão enzimática foi realizada nova eletroforese, com gel de agarose na concentração de 3,5%.

2.3 Avaliação da qualidade de vida

O WHOQOL-BREF é composto de 26 questões, sendo duas questões gerais de qualidade de vida (QV) e as demais 24 representam cada uma das 24 facetas que compõe o instrumento original. Assim, diferente do WHOQOL-100, o original com 100 questões, em que cada uma das 24 facetas é avaliada a partir de 4 questões, no WHOQOL-BREF cada faceta é avaliada por apenas uma questão, compondo por fim 4 domínios. Os dados que deram origem à versão abreviada foram extraídos de testes de campo em 20 centros e em 18 países diferentes.

Estudos diversos por todo mundo indicam que o WHOQOL-BREF oferece um instrumento validado e confiável para a avaliação de perfis de domínio por meio do WHOQOL-100. Demonstrando que o WHOQOL-BREF será mais útil em estudos que requeiram uma breve avaliação da qualidade de vida, e em grandes pesquisas epidemiológicas e ensaios clínicos onde a QV é de interesse. Observa-se ainda que o WHOQOL-BREF pode ser útil para profissionais de saúde na avaliação e na reavaliação da eficácia do tratamento.

As respostas do WHOQOL-BREF são dadas numa escala tipo Likert com as seguintes respostas: (1) nada; (2) muito pouco; (3) médio; (4) muito; (5). Completamente. O score total avalia a percepção de qualidade de vida, em um intervalo de 0 a 100 pontos. O quadro 3 explica cada um dos domínios.

Quadro 3 – Domínios e facetas do WHOQOL-BREF

Domínio	Nomenclatura	Significado
Domínio I	Domínio físico	Composto por sete questões: dor e desconforto; energia e fadiga; sono e repouso; mobilidade; atividades da vida cotidiana; dependência de medicação ou de tratamento, e capacidade para o trabalho.
Domínio II	Domínio psicológico	Composto por seis questões: sentimentos positivos; pensar, aprender, memória e concentração; autoestima; imagem corporal e aparência; sentimentos negativos, e espiritualidade/religião/crenças pessoais.
Domínio III	Domínio relações sociais	Composto por três questões: relações pessoais; suporte (apoio) social, e atividade sexual.
Domínio IV	Domínio meio ambiente	Composto por oito questões: segurança física e proteção; ambiente no lar; recursos financeiros; cuidados de saúde e sociais; oportunidades de adquirir novas informações e habilidades; oportunidades de recreação/lazer; transporte, e ambiente físico (poluição/ruído/trânsito/clima).

Fonte: Própria autora, 2024.

2.4 Análise estatística dos dados

A associação de características clínicas para cada genótipo foi analisada com o teste qui-quadrado e foi adotado o nível de significância de 5%. Quando estas variáveis clínicas eram quantitativas, os testes para comparação de medianas foram executados, dado que os requisitos de normalidade dos dados não foram encontrados (exceto para o instrumento WHOQOL-BREF). O programa estatístico utilizado foi o SPSS (versão 29.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Para comparação dos genótipos as demais características clínicas, foram utilizados o

teste qui quadrado e o teste exato de Fisher. Para o cálculo da repetibilidade, foi executado a análise do alfa de Cronbach. A aderência ao equilíbrio *Hardy-Weinberg* para a frequência genotípica em controles foi analisada pelo teste do qui-quadrado com um grau de liberdade.

3 RESULTADOS

A distribuição da frequência genotípica no grupo controle estava em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($P= 0,669$), entretanto não houve diferença estatística entre os grupos para a distribuição genotípica. No grupo controle a presença do genótipo GA, heterozigoto para o polimorfismo, foi de 12,8% ($N=5$), enquanto no grupo TDM foi de 27,6% ($N=8$). Esses dados estão descritos na tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição genotípica do polimorfismo BDNF Val66Met nos participantes da pesquisa dos grupos TDM e Controle.

		Grupo				P-valor
		TDM		Controle		
		N	%	N	%	
BDNF Val66Met	GG	21	72,40%	34	87,20%	0,126
	GA	8	27,60%	5	12,80%	

Fonte: autoria própria (2024)

*TDM: transtorno depressivo maior

A análise da associação dos dados sociodemográficos e os genótipos do polimorfismo está disponível na tabela 2. Foram analisados os parâmetros de gênero, em que a maioria dos participantes era do gênero feminino; sexo biológico, em que a maioria era do sexo feminino, além de escolaridade, estado civil, religião e residência, cujos resultados estavam mais dispersos. Entretanto não houve diferença estatística entre os grupos genéticos e as variáveis estudadas.

Tabela 2 - Genótipo do polimorfismo BDNF Val66Met nos participantes da pesquisa do grupo TDM de acordo com parâmetros sociodemográficos.

TDM		BDNF Val66Met				P
		GG		GA		
		N	%	N	%	
Gênero	Feminino	19	90,50%	7	87,50%	0,636
	Masculino	2	9,50%	1	12,50%	
Sexo Biológico	Feminino	18	85,70%	6	75,00%	0,425

	Masculino	3	14,30%	2	25,00%	
Escolaridade	Analfabeto	1	4,80%	0	0,00%	0,170
	Ensino Fund. Completo	3	14,30%	0	0,00%	
	Ensino Fund. Incompleto	2	9,50%	4	50,00%	
	Ensino Médio Completo	7	33,30%	1	12,50%	
	Ensino Médio Incompleto	0	0,00%	0	0,00%	
	Ensino Superior Completo	3	14,30%	2	25,00%	
	Ensino Superior Incompleto	5	23,80%	1	12,50%	
	Pós-Graduação	0	0,00%	0	0,00%	
Estado Civil	Solteiro	7	33,30%	3	37,50%	0,474
	Casado	11	52,40%	2	25,00%	
	Divorciado	2	9,50%	2	25,00%	
	Viúvo	1	4,80%	1	12,50%	
Religião	Católico	8	38,10%	4	50,00%	0,739
	Evangélico	7	33,30%	1	12,50%	
	Espírita	0	0,00%	0	0,00%	
	Outros	2	9,50%	1	12,50%	
	Sem religião	4	19,00%	2	25,00%	
Residência	Própria	12	57,10%	4	50,00%	0,903
	Alugada	5	23,80%	2	25,00%	
	Mora de favor	3	14,30%	1	12,50%	
	Invasão	1	4,80%	1	12,50%	

Fonte: autoria própria (2024)

*TDM: transtorno depressivo maior

A tabela 3 descreve a relação do polimorfismo genético e os fatores hematológicos e bioquímicos. Dentre os parâmetros analisados, nenhum diferiu significativamente entre os grupos.

Tabela 3- Genótipo do polimorfismo BDNF Val66Met nos participantes da pesquisa do grupo TDM de acordo com parâmetros hematológicos e bioquímicos.

TDM	BDNF Val66Met		P
	GG	GA	

	P25	Mediana	P75	P25	Mediana	P75	
Eritrócito (milhões/mm ³)	4,55	4,72	4,88	4,58	4,77	4,90	0,720
Hemoglobina (g/dL)	12,90	13,90	14,60	13,55	14,60	14,90	0,200
Hematócrito (%)	38,50	40,50	41,20	39,80	41,05	42,85	0,279
VCM (µm ³)	82,70	84,90	88,80	83,15	84,25	92,90	0,694
HCM (pg)	28,30	29,80	30,70	28,25	30,25	31,95	0,518
CHCM (g/dL)	33,60	34,40	35,10	33,75	34,00	35,55	0,830
RDW (%)	12,90	13,30	13,80	13,20	13,65	14,70	0,273
Leucócitos (/mm ³)	5500,00	6600,00	6900,00	4800,00	6200,00	7100,00	0,649
Bastonetes(%)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,000
Bastonetes(/mm ³)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,000
Segmentados (%)	50,00	59,00	64,00	44,00	57,00	59,00	0,349
Segmentados(/mm ³)	2816,00	3456,00	4070,00	2398,00	3398,00	4303,00	0,793
Eosinófilos (%)	2,00	2,00	5,00	1,00	3,00	5,00	0,684
Eosinófilos(/mm ³)	96,00	132,00	335,00	71,00	96,00	319,00	0,518
Basófilos (%)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,487
Basófilos(/mm ³)	54,00	66,00	72,00	24,00	55,00	69,00	0,324
Linfócitos Típicos (%)	27,00	33,00	38,00	30,00	34,00	45,00	0,429
Linfócitos Típicos(/mm ³)	1632,00	2112,00	2806,00	1843,00	2128,00	2380,00	0,867
Monócitos (%)	6,00	7,00	7,00	5,00	6,00	10,00	0,649
Monócitos(/mm ³)	272,00	427,00	480,00	256,00	329,00	429,00	0,549
Plaquetas (/mm ³)	220000,00	237000,00	291000,00	225000,00	239500,00	261500,00	0,981
VPM (fL)	9,10	10,10	10,70	8,60	9,90	10,10	0,324
Glicose Jejum (mg/dL)	87,00	91,00	99,00	84,00	92,00	174,00	0,905
Glicemia estimada (mg/dL)	94,00	108,00	114,00	101,00	111,00	182,00	0,401
Potássio (mEq/L)	3,80	4,20	4,50	3,90	4,10	4,80	0,830
Sódio (mEq/L)	138,00	139,00	139,00	137,00	139,00	141,00	0,720
TGO/AST (U/L)	16,00	18,00	23,00	16,00	17,00	19,00	0,257
TGP/ALT (U/L)	17,00	20,00	24,00	11,00	15,00	22,00	0,139
Uréia (mg/dL)	20,00	25,00	29,00	18,00	25,00	34,00	0,830
Creatinina (mg/dL)	0,55	0,62	0,74	0,54	0,74	0,80	0,649
Colesterol total (mg/dL)	132,00	170,00	192,00	147,00	166,00	199,00	0,649
Triglicerídeos (mg/dL)	76,00	119,00	148,00	98,00	107,00	135,00	0,981
HDL (mg/dL)	38,00	46,00	47,00	37,00	45,00	55,00	0,684

LDL (mg/dL)	72,00	95,00	129,00	77,00	101,00	126,00	0,515
VLDL (mg/dL)	15,00	24,00	30,00	18,00	21,00	27,00	0,943
Não-HDL (mg/dL)	86,00	130,00	145,00	112,00	121,00	145,00	0,905
T4 livre (ng/dL)	0,90	0,99	1,14	0,88	0,98	1,13	0,981
Ferritina (ng/dL)	81,06	122,97	254,77	74,90	105,26	142,69	0,549
D-dímero (µg/L FEU)	279,00	330,00	386,00	275,00	336,00	588,00	1,000

Fonte: autoria própria (2024)

*TDM: transtorno depressivo maior

Ao analisar-se os hábitos dos pacientes, pode observar-se que uma porcentagem maior de indivíduos não almoça normalmente no grupo do genótipo GA (12,5%) em relação ao grupo GG (0%), e o mesmo ocorre para o hábito do jantar, em que uma porcentagem maior de indivíduos não janta normalmente no grupo GA (37,5%) em relação ao grupo GG (33,3%). Além disso, uma porcentagem também maior de indivíduos bebe frequentemente no grupo do genótipo GA (75%) em comparação com o grupo GG (33,3%). Em relação ao hábito de fumar, uma maior porcentagem de indivíduos do grupo GA possui esse hábito (50%) em relação ao grupo GG (23,8%). Por fim, quanto à prática de atividade física, essa variável apresentou pouca diferença entre os grupos ($P=0.991$), entretanto uma maior porcentagem de indivíduos portadores do genótipo GA possui esse hábito (25%) em relação aos indivíduos portadores do genótipo GG (23,8%). Entretanto, apesar das diferenças apresentadas, não foi possível estabelecer relação estatística para essas variáveis (Tabela 4).

Tabela 4 - Genótipo do polimorfismo BDNF Val66Met nos participantes da pesquisa do grupo TDM de acordo com a presença ou ausência de alguns hábitos.

TDM		BDNF Val66Met				P
		GG		GA		
		N	%	N	%	
Almoça normalmente	Sim	21	100,00%	7	87,50%	0,276
	Não	0	0,00%	1	12,50%	
Janta normalmente	Sim	14	66,70%	5	62,50%	0,580
	Não	7	33,30%	3	37,50%	
Bebe frequentemente	Sim	7	33,30%	6	75,00%	0,067
	Não	13	61,90%	2	25,00%	
	Sim, mas parou	1	4,80%	0	0,00%	

Fuma frequentemente	Sim	5	23,80%	4	50,00%	0,278
	Não	13	61,90%	4	50,00%	
	Sim, mas parou	3	14,30%	0	0,00%	
Pratica Exercício Física	Sim	5	23,80%	2	25,00%	0,991
	Não	13	61,90%	5	62,50%	
	Sim, mas parou	3	14,30%	1	12,50%	

Fonte: autoria própria (2024)

*TDM: transtorno depressivo maior

A tabela 5 descreve achados quanto a demais características clínicas ou sintomas presentes nos pacientes. Uma porcentagem maior de pacientes com o genótipo GA já teve ou tem diabetes (37,5%), hipertensão (62,5%) e pensamento suicida (85,7%) em relação aos pacientes portadores do genótipo GG (14,3%, 38,1% e 76,2%, respectivamente). Já em relação à COVID, o grupo GG apresentou maior porcentagem (57,1%) em relação ao grupo GA (37,5%), sendo que não houve diferença estatística para nenhum desses parâmetros.

Tabela 5 - Genótipo do polimorfismo BDNF Val66Met nos participantes da pesquisa do grupo TDM de acordo com a presença ou ausência de outras características clínicas ou sintomas.

TDM		BDNF Val66Met				P
		GG		GA		
		N	%	N	%	
Diabetes	Sim	3	14,30%	3	37,50%	0,190
	Não	18	85,70%	5	62,50%	
Hipertensão	Sim	8	38,10%	5	62,50%	0,223
	Não	13	61,90%	3	37,50%	
Teve Covid	Sim	12	57,10%	3	37,50%	0,298
	Não	9	42,90%	5	62,50%	
Já teve pensamento suicida	Sim	16	76,20%	6	85,70%	0,522
	Não	5	23,80%	1	14,30%	

Fonte: autoria própria (2024)

*TDM: transtorno depressivo maior

Por fim, estão disponíveis na Tabela 6 os dados de qualidade de vida dos participantes. Foram analisados os parâmetros físico, psicológico, relações sociais, meio ambiente e

autoavaliação da QV, além do parâmetro geral; sendo que em nenhum deles houve diferença estatística entre os grupos.

Tabela 6- Médias, desvios-padrão e P valor da distribuição dos valores mensurados nas características dos participantes.

		BDNF Val66Met				
		GG		GA		P
		Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
WHOQOL-BREF	Físico	53,25	9,25	49,23	8,86	0,524
	Psicológico	32,53	7,25	35,25	9,25	0,733
	Relações Sociais	35,63	10,35	37,75	6,85	0,785
	Meio Ambiente	65,23	5,35	68,57	9,15	0,232
	Autoavaliação da QV	51,15	9,23	56,21	8,25	0,423
	Geral	47,56	8,29	49,40	8,47	0,258

4 DISCUSSÃO

No presente estudo observou-se que o grupo controle se encontrava em equilíbrio de Hardy-Weinberg, porém, apesar da diferença matemática, não houve diferença estatística entre os genótipos do grupo controle e do grupo TDM ($P=0,126$). Esse achado é condizente com o encontrado por Froud *et al.* (2019) em seu estudo abordando o polimorfismo Val66Met, apesar da depressão estar relacionada com uma concentração plasmática alterada do BDNF, não foram encontradas evidências ligando o polimorfismo com essa alteração ou com o quadro depressivo diretamente. Também não foram encontrados indivíduos homozigotos para a mutação, resultado compreensível ao se considerar a sua aparente baixa prevalência, estando presente em apenas 3% da população segundo achados de Yossef *et al.* (2018).

Em relação aos dados pessoais, como gênero, sexo biológico e idade, o BDNF não sofre alteração da sua expressão por esses fatores, e o polimorfismo não se mostrou relacionado com esses fatores no quadro depressivo. Os achados foram condizentes com os de Soblette *et al.* (2008) e Yossef *et al.* (2018), somando-se aqui as análises adicionais que fizemos de escolaridade, estado civil, religião e residência, que também não demonstraram diferença estatisticamente diferentes entre os participantes (Tabela 2).

Os dados bioquímicos e hematológicos dos participantes do grupo caso estão disponíveis na Tabela 4. Não houve diferença significativa nessa análise entre os participantes divididos por genótipo. Poucos estudos trazem essa comparação, sendo que o BDNF não aparenta estar relacionado com variações nesses parâmetros, e, pelos dados obtidos, o polimorfismo não se mostrou capaz de alterar essa estabilidade.

Alguns hábitos, como o fumo e o alcoolismo, já são bem estabelecidos como prejudiciais à saúde. A análise de hábitos dos pacientes está descrita na Tabela 4; o fumo não apresentou relação com o polimorfismo, assim como em outros estudos (Yossef *et al.*, 2018). Foi analisado também se os participantes almoçam e jantam normalmente; a análise estatística desses resultados não apresentou relevância significativa. Também não houve diferença estatística para o consumo de álcool; já é de conhecimento que o consumo frequente dessa substância psicoativa leva a desregulação da concentração plasmática do BDNF, mas não há, até o momento, estudos que relacionem o polimorfismo e o alcoolismo (Peregud *et al.*, 2023; Shafiee *et al.*, 2023). Por fim, em relação à prática de exercícios físicos, é antiga a constatação que a prática frequente de exercícios físicos aumenta os níveis plasmáticos do BDNF (Cotman

e Berchtold, 2002), entretanto, assim como para o álcool, não há estudos que relacionem o polimorfismo, a prática de exercício e a depressão.

O acometimento pela depressão somada a outros quadros clínicos traz uma preocupação ainda maior com o paciente; os dados de demais características clínicas ou sintomas nos pacientes depressivos estão disponíveis na tabela 5. A diabetes é uma doença que acomete mais de 13 milhões de brasileiros (Ministério da Saúde); poucos estudos já foram feitos correlacionando essa doença com o BDNF, sendo um deles o estudo de Choi *et al.* (2022), que trouxe essa relação no contexto da Síndrome Coronariana Aguda (SCA). Tanto a diabetes quanto a depressão estão fortemente associadas à SCA, entretanto não foi encontrada ligação do polimorfismo com o quadro diabético diretamente. A hipertensão acomete 1,3 bilhões de pessoas, segundo relatório de 2023 da OMS, sendo outra doença crônica sobre a qual há poucos estudos que abordem sua relação com o BDNF; um desses poucos estudos é o de Louras *et al.* (2022). Ele traz o polimorfismo Val66Met e a depressão em um contexto de Comprometimento cognitivo leve (CCL); novamente não houve relação estatística entre possuir o alelo Val e ter hipertensão.

Foi analisado também o histórico de infecção e acometimento pela COVID-19, não havendo diferença estatística para os portadores do polimorfismo ou não; alguns estudos relacionam uma concentração sanguínea de BDNF baixa durante a infecção, e até mesmo concentração mais baixa nos pacientes que apresentaram manifestações neurológicas após a infecção, mas não relacionam o polimorfismo com uma maior suscetibilidade à infecção (Asgarzadeh *et al.*, 2022; Demi *et al.* 2023). Por fim, em relação a apresentar pensamento suicida, não foi encontrada relação do polimorfismo entre os pacientes já que tiveram ou não ideação suicida; a meta-análise realizada por González-Castro *et al.* (2017) revelou que, ao se analisar a população em geral não se encontra relação do polimorfismo com a ideação suicida, entretanto, analisando-se as etnias separadamente, esse cenário muda. Isso ressalta a teoria de que o polimorfismo BDNF Val66Met aparenta ter seus efeitos população-específicos, o que também explica os diferentes e opostos resultados encontrados em estudos do polimorfismo.

Além desse aparente efeito população-específico, há também uma complexa rede de regulação do BDNF que pode interferir nos efeitos dos polimorfismos. O gene do BDNF possui 11 éxons e nove promotores alternativos que regulam sua expressão espacial-temporal (Colucci-D'Amato ; Speranza; Volpicelli, 2020); além disso, alguns estudos já indicaram que diferentes miRNAs podem também afetar a síntese do BDNF. (Keifer ; Zheng ; Ambigapathy,

2015). Dessa forma, são necessários mais estudos a respeito do polimorfismo, em especial relacionando-o com a concentração plasmática da neurotrofina e abrangendo uma população amostral de diferentes etnias.

5 CONCLUSÃO

Os dados encontrados apontam que não há relação entre o polimorfismo BDNF Val66Met e a ocorrência do TDM, visto que não houve diferença estatística entre o grupo controle e TDM para a distribuição genotípica ou para os demais parâmetros analisados. Este foi um estudo piloto, deverá ter sua amostra ampliada. Além disto, estudos abordando também a concentração plasmática do BDNF e diferentes etnias são necessários para entender melhor os efeitos do polimorfismo.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

ASGARZADEH, A. *et al.* Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in COVID-19 Patients and its Association with the COVID-19 Manifestations. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 72, n. 9, p. 1820–1830, set. 2022.

BALKAYA, M.; CHO, S. Genetics of stroke recovery: BDNF val66met polymorphism in stroke recovery and its interaction with aging. **Neurobiology of Disease**, v.126, p.36-46, jun. 2019.

CAMPOS, M.C. **O exercício físico e sua relação com o fator neutrófico derivado do cérebro (BDNF) e a plasticidade sináptica: uma revisão bibliográfica**. Tese (Bacharel em Educação Física) – Escola de Educação Física da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, p.38. 2014

CHOI, W. *et al.* Interaction effects of diabetes and brain-derived neurotrophic factor on suicidal ideation in patients with acute coronary syndrome. **Scientific Reports**, v. 12, 22 abr. 2022.

COLUCCI-D'AMATO, L.; SPERANZA, L.; VOLPICELLI, F. Neurotrophic factor bdnf, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v.21, n.20, 21 out. 2020.

DEMIR, B. *et al.* Long-lasting cognitive effects of COVID-19: is there a role of BDNF? **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 273, n. 6, p. 1339–1347, set. 2023.

FINAN, J. D. *et al.* The Influence of the Val66Met Polymorphism of Brain-Derived Neurotrophic Factor on Neurological Function after Traumatic Brain Injury. **Journal of Alzheimer's Disease**, v.65, n.4, p.1055-1064, 2018.

FROUD, A. *et al.* The relationship between dietary quality, serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) level, and the Val66met polymorphism in predicting depression. **Nutritional Neuroscience**, v.22, n.7, p.513-521, 2019.

GELLE, T. *et al.* BDNF and pro-BDNF in serum and exosomes in major depression: Evolution after antidepressant treatment. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 109, 13 jul. 2021.

GONZÁLEZ-CASTRO, T. B. *et al.* Exploring the association between BDNF Val66Met polymorphism and suicidal behavior: Meta-analysis and systematic review. **Journal of Psychiatric Research**, v. 94, p. 208–217, nov. 2017.

Keifer, J. ; Zheng, Z.; Ambigapathy, G. A MicroRNA-BDNF negative feedback signaling loop in brain: Implications for Alzheimer's Disease. **Microrna**, v.4, n.2, p.101-108, 2015.

LAN, M. J. *et al.* Genetic variation in brain-derived neurotrophic factor val66met allele is associated with altered serotonin-1A receptor binding in human brain. **NeuroImage**, v. 94, p. 33–39, 1 jul. 2014.

LIM, Y. Y. *et al.* BDNF VAL66MET polymorphism and memory decline across the spectrum of Alzheimer's disease. **Genes, Brain and Behavior**, v. 20, n. 5, 1 jun. 2021.

LOURAS, P. *et al.* BDNF Val66Met Moderates the Effects of Hypertension on Executive Functioning in Older Adults Diagnosed With aMCI. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v.30, n.11, p.1223-1233, nov. 2022.

MONTEGGIA, L. M. *et al.* Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.101, n.29, p. 10827-10832, 2004

NASSAN, M. *et al.* Methylation of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Val66Met CpG site is associated with early onset bipolar disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 267, p. 96–102, 15 abr. 2020.

OTTE, C. *et al.* Major depressive disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v2, n16065, 15 set. 2016.

PENNER-GOEKE, S.; BINDER, E.B. Epigenetics and depression. **Dialogues in Clinical Neurocience**, v.21, n.4, p. 397-405, dez, 2019.

PEREGUD, D.I. *et al.* Role of BDNF in Neuroplasticity Associated with Alcohol Dependence. **Biochemistry (Mosc)**, v.88, n.3, p.404-416, mar. 2023

RANA, T. *et al.* Unfolding the Role of BDNF as a Biomarker for Treatment of Depression. **Journal of Molecular Neuroscience**, v.71, n.10, p.2008-2021, 1 out. 2021. RODRIGUES, N. B. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and CYP2B6 polymorphisms as predictors for ketamine effectiveness in patients with treatment-resistant depression. **Journal of Psychopharmacology**, v. 38, n. 4, p. 375–381, abr. 2024.

SANTOMAURO, D. F. *et al.* Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. **The Lancet**, v. 398, n. 10312, p. 1700–1712, 6 nov. 2021.

SANTOS, T. *et al.* Associação entre o fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) e o transtorno depressivo: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n.10, 15 ago. 2021.

SHAFIEE, A. *et al.* Effect of alcohol on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) blood levels: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 13, 16 out. 2023.

SHIRAYAMA, Y. *et al.* Brain-Derived Neurotrophic Factor Produces Antidepressant Effects in Behavioral Models of Depression. **The Journal of Neuroscience**, v.22, n.8, p.3251-326, 15 abr. 2002.

SUBLETTE, M. E. *et al.* Effect of BDNF Val66Met Polymorphism on Age-Related Amygdala Volume Changes in Healthy Subjects. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v.32, n.7, p.1652-1655, 1 out. 2008.

SZUHANY, K. L.; OTTO, M. W. Assessing BDNF as a mediator of the effects of exercise on depression. **Journal of Psychiatric Research**, v. 123, p. 114–118, 1 abr. 2020.

TROMBETTA, I. C. *et al.* Serum levels of bdnf in cardiovascular protection and in response to exercise. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n.2, p.263-269, 1 ago. 2020.

World mental health report: transforming mental health for all. **World Health Organization**, Geneva, 2022.

YOUSSEF, M. M. *et al.* Association of BDNF Val66MET polymorphism and brain BDNF levels with major depression and suicide. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 21, n. 6, p. 528–538, 1 jun. 2018.

ZHANG, J.-C.; YAO, W.; HASHIMOTO, K. Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)-TrkB Signaling in Inflammation-related Depression and Potential Therapeutic Targets. **Current Neuropharmacology**, v.14, n.7, p.721-731, 2016.

7 ANEXOS

ANEXO 1 – Aprovação pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS AO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Pesquisador: CAROLINE FERREIRA FRATELLI

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

Versão: 12

CAAE: 22434819.0.0000.8093

Instituição Proponente: Universidade de Brasília Faculdade de Ceilândia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.231.558

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos contendo as Informações Básicas sobre o Projeto de Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2370285_E5.pdf de 24/10/2024) e do Projeto Detalhado.

RESUMO

A depressão é um dos transtornos mentais de grande incapacidade no mundo e de grande preocupação para a saúde pública, pois tem sido vista como um fator de risco para o desenvolvimento do suicídio, o que tem se tornado a segunda causa mais comum de morte entre os jovens. Em relação a sua classificação, essa pode ser dividida em três grupos: Depressão menor, Distimia e Depressão maior, que é o tipo com maior severidade nos sintomas. O presente trabalho tem o objetivo de verificar o background genético dos genes P53, XRCC1, ERCC2/XPD, NOS3, TNFA, PDE, GP1BA, IFNG, PDCD1, CYP-450, SOD, GST, VEGF, BCL2, BRAF, Bax, NIS, KCNJ2, GSK3B, P2RX7, BDNF, NTRK2, SLC6A4, SLC6A3, TPH2, DVL-3, SIRT1, NET, HTR2C, AGT, FGF, miRNAs, KIBRA, FKBP5, NGR1, MTHFR, CRHR1, COMT, SIGMAR1, CHGA, TGFβ, GSK3B interleucinas, apolipoproteínas, MnSOD, Bax, Bcl-2 e KIBRA, por meio das análises do polimorfismo desses genes, em pacientes diagnosticados com depressão maior, em

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 7.231.558

Aprovado

BRASILIA, 27 de Novembro de 2024

Assinado por:
Laís Alves de Souza Bonilha
(Coordenador(a))

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br