

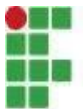
INSTITUTO FEDERAL DO PARANÁ

GUILHERME NASCIMENTO BRAGA

**INTERAÇÃO ENTRE O GENE 5-HTTLPR, TRAUMA NA  
INFÂNCIA E SINTOMAS DEPRESSIVOS: REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

LONDRINA

2018



INSTITUTO FEDERAL DO PARANÁ

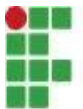
GUILHERME NASCIMENTO BRAGA

**INTERAÇÃO ENTRE O GENE 5-HTTLPR, TRAUMA NA INFÂNCIA E  
SINTOMAS DEPRESSIVOS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso,  
modalidade Revisão Bibliográfica,  
apresentado ao curso Técnico em  
Biotecnologia Integrado ao Ensino  
Médio do Instituto Federal do  
Paraná.

LONDRINA

2018



## FOLHA DE APROVAÇÃO

GUILHERME NASCIMENTO BRAGA

### INTERAÇÃO ENTRE O GENE 5-HTTLPR, TRAUMA NA INFÂNCIA E SÍNTOMAS DEPRESSIVOS: REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso, modalidade Revisão Bibliográfica, apresentado ao Curso Técnico em Biotecnologia Integrado ao Ensino Médio do Instituto Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Técnico em Biotecnologia.

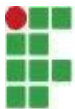
Orientador: \_\_\_\_\_

Profa. Orientadora Doutora Ariela  
Oliveira Holanda

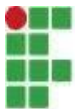
\_\_\_\_\_  
Prof. Doutor Omar Arafat Kdudsi  
Khalil

\_\_\_\_\_  
Prof. Doutor Daniel Meneghello  
Limeira

Londrina, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2018.



Dedico esse trabalho a ao acaso, que rege a trama que chamamos de universo e, em sua regência, compôs esta pessoa e este trabalho.



## **AGRADECIMENTOS**

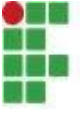
Agradeço à minha orientadora, que me proporcionou discussões incríveis e guiou-me por todo esse processo para que eu não ficasse à deriva.

Agradeço aos 4 anos na instituição e a todos que nela atuam, por me propiciarem uma experiência de ensino médio única, de um amadurecimento que eu jamais imaginaria.

Agradeço a todos que na instituição estudam, literalmente. Sempre considerei as pessoas deste lugar únicas, no melhor dos sentidos possíveis – e elas são.

Agradeço à minha namorada, por estar comigo há tempo o suficiente para ter me visto amadurecer e mudar, e ainda assim manter-se ao meu lado e em meu peito.

Agradeço a todos que não foram agradecidos até então, pois sem eles, sabe-se lá quem ou o que seria.



*Pois então, decidi andar,  
até que me cansasse e parasse para apreciar a vista  
foi então que percebi, ó deus, que o caminho não era uma linha  
o caminho se estendia a todas as direções  
por extensões infinitas  
num multi-color sem fim  
e onde eu me encontrava, no meio de isso tudo?  
No exato ponto de onde parti.*



## RESUMO

A depressão é um transtorno psíquico caracterizado por sintomas fisiológicos, neurológicos e comportamentais, além de ser uma das principais causas atuais de aposentadoria por invalidez. Há diversas evidências de que a hereditariedade esteja relacionada com o transtorno, além de casos de maus-tratos durante a infância serem apontados como um grande fator de risco. Recentemente, uma região de polimorfismo de nucleotídeo único em nosso genoma denominada 5-HTTLPR e responsável pela codificação da proteína que realiza o transporte do neurotransmissor serotonina em nosso cérebro vem sendo investigada em uma possível interação com maus-tratos infantis no desenvolvimento de depressão. A região apresenta dois alelos: um curto, denominado *s*, e um longo, denominado *l*. O efeito do genótipo 5-HTTLPR tem sido altamente estudado em sua interação com fatores ambientais e diversos transtornos psíquicos, apesar de grande parte dos estudos ainda apresentarem conclusões divergentes. Diante dos resultados inconclusivos, propõe-se com este trabalho uma revisão sistemática de artigos que investiguem a interação entre o genótipo 5-HTTLPR, maus-tratos na infância e depressão. O trabalho utiliza o método PRISMA para garantia de qualidade de revisões sistemáticas e meta-análises. Após realizadas buscas em bases de dados por artigos que abordassem a interação, foram considerados elegíveis 5 artigos. Estes, em sua maioria, apresentaram evidências de uma interação gene x ambiente entre o alelo *s* do 5-HTTLPR, depressão e ao menos uma dimensão de abuso infantil. Interações com outro gene, o BDNF, mostraram-se inconsistentes. A observação de que a interação entre o 5-HTTLPR, maus-tratos infantis e depressão poderia ser exclusiva de casos de depressão persistente mostrou-se promissora, e necessita de mais replicações.

**Palavras-chave:** 5-HTTLPR, maus-tratos infantis, depressão, revisão sistemática, interação gene x ambiente

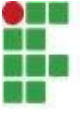


## ABSTRACT

*Depression is a psychic disorder characterized by physiological, neurological and behavioral symptoms, as well as currently being one of the main causes of disability. There is ample evidence that heredity is related to the disorder, and cases of childhood maltreatment are cited as a major risk factor. Recently, a single-nucleotide polymorphism region in our genome named 5-HTTLPR and responsible for encoding the protein that carries the neurotransmitter serotonin in our brain has been investigated in a possible interaction with childhood maltreatment in the development of depression. The region has two alleles: a short, denominated s, and a long, named l. The effect of the 5-HTTLPR genotype has been highly studied in its interaction with environmental factors and several psychic disorders, although many of the studies still present divergent conclusions. Given the inconclusive results, a systematic review of articles investigating the interaction between the 5-HTTLPR genotype, maltreatment in childhood and depression is proposed. This study uses the PRISMA method for quality assurance of systematic reviews and meta-analyzes. After searching databases for articles that addressed the interaction, 5 articles were considered eligible. These, for the most part, presented evidence of a gene x environment interaction between the s allele of 5-HTTLPR, depression and at least one dimension of child abuse. Interactions with another gene, BDNF, were shown to be inconsistent. The observation that the interaction between 5-HTTLPR, childhood maltreatment and depression could be unique to cases of persistent depression has shown promise, and requires further replication.*

**Key-words:** *5-HTTLPR, childhood maltreatment, depression, systematic review, gene x environment interaction*





## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – Dunedin, Persistent depression

GRÁFICO 2 – E-Risk, Persistent depression

GRÁFICO 3 – Dunedin, Single episode depression

GRÁFICO 4 – E-Risk, Single episode depression

GRÁFICO 5 – BDNF: Met-allele

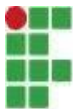
GRÁFICO 6 – BDNF: Val/Val

GRÁFICO 7 – Effect size of the impact of CSA on adult depressive symptoms

GRÁFICO 8 – Effect size of the impact of CSA on adult depressive symptoms

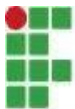
GRÁFICO 9 – Dunedin, Single episode depression

GRÁFICO 10 – 5-HTTLPR genotype and childhood maltreatment effect on resilience and depression



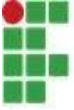
## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- 5-HTT – Transportador da serotonina
- 5-HTTLPR – Polimorfismo de nucleotídeo único do gene SCL6A4
- ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas BN – Biblioteca Nacional
- BDI-II – Beck Depression Inventory-II
- 5-HT – Serotonina
- BDNF – Brain-derived Neurotrophic Factor
- CD-RISC – Connor-Davidson Resilience Scale
- CID-10 – Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
- CTQ - Childhood Trauma Questionnaire
- DeCC – Depression Case-Control
- DIS – Diagnostic Interview Schedule
- DNA – Ácido desoxirribonucleico
- DSM-5 – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- EMBASE – Excerpta Medica dataBASE
- HRSD – Hamilton Rating Scale for Depression
- IFPR – Instituto Federal do Paraná
- LDB – Lei de Diretrizes e Bases da Educação
- LTE-Q – List of Threatening Experiences Questionnaire
- MAO – Monoamina oxidase
- MEDLINE – Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
- MeSH – Medical Subject Headings
- NE – Noradrenalina
- PRISMA – Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises
- QUORUM – Qualidade dos Relatos de Meta-análises
- SCL-90-R – Symptom Check List
- SNRI – Inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
1.1 Depressão: sistemas monoaminérgicos. ....	1
1.2. Interações gene-ambiente e o 5-HTTLPR:.....	2
1.3. Estresse como fator de risco para o desenvolvimento de transtornos depressivos .....	4
1.4. Método PRISMA como meio de garantir a qualidade de revisões sistemáticas e meta-análises.....	4
1.5 Objetivo do estudo .....	6
<b>2. MÉTODOS</b> .....	<b>7</b>
2.1 Estratégia de busca .....	7
2.2 Seleção dos estudos.....	8
<b>3. RESULTADOS</b> .....	<b>10</b>
<b>4. DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>18</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>19</b>



## 1. INTRODUÇÃO

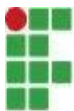
Atualmente, os transtornos depressivos estão entre os transtornos mentais que mais atingem a população mundial. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 300 milhões de pessoas no mundo são afetadas pela depressão. Ainda assim, pouco se sabe sobre os fatores que podem influenciar no desenvolvimento do transtorno, principalmente no que se refere aos fatores genéticos. Portanto, a necessidade de produzir e sistematizar conhecimento acerca desse transtorno justifica a realização deste estudo. O entendimento sobre como determinadas variáveis podem influenciar a ocorrência da depressão poderá contribuir para a proposição de estratégias, cada vez mais efetivas, tanto de tratamento como de prevenção do transtorno.

### 1.1 Depressão: sistemas monoaminérgicos.

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5, 2014), as síndromes depressivas têm como elementos comuns e mais salientes o humor triste e o desânimo. A depressão é em geral caracterizada pela presença de diversos sintomas afetivos, cognitivos, motivacionais, físicos e comportamentais, além de complexas relações entre fatores genéticos e ambientais. Em alguns quadros graves, apresenta determinados sintomas como sintomas psicóticos (delírios e/ou alucinações), marcante alteração psicomotora (lentificação e estupor) e fenômenos biológicos (neurais ou neuroendócrinos) podem estar associados. Além da diversidade de sintomas que podem acometer o paciente com depressão, o conceito da palavra depressão também é abrangente, podendo aparecer como sintoma, nos mais variados quadros clínicos, síndrome ou doença.

Embora tenha evoluído no que se refere aos critérios diagnósticos, o conhecimento dos processos fisiológicos e neurológicos que envolvem a depressão é recente. Foi a observação e a investigação dos efeitos dos antidepressivos que possibilitaram uma maior compreensão sobre os processos monoaminérgicos e suas relações com o transtorno. Entre os tipos de antidepressivos utilizados, estão os inibidores de monoaminoxidase (MAO), os tricíclicos e os inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina (SNRI) (LAFER, FILHO, 1999).

Os inibidores da MAO foram o primeiro tipo de antidepressivo a ser utilizado



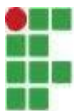
para o tratamento do transtorno depressivo. Como o próprio nome anuncia, seus mecanismos de ação envolvem a inibição da monoaminoxidase, uma enzima cerebral envolvida no processo de catabolização de neurotransmissores, como a serotonina (5-HT) e a noradrenalina (NE), resultando em maior concentração desses neurotransmissores no espaço sináptico. A serotonina é um neurotransmissor atuante nas sinapses cerebrais, fortemente associada às sensações de felicidade e bem-estar (YOUNG, 2007). O entendimento desse mecanismo de ação foi responsável pela formulação da teoria de que a serotonina e a noradrenalina estariam envolvidas no desenvolvimento do quadro depressivo (LAFER, FILHO, 1999).

As hipóteses noradrenérgica e serotoninérgica como fator patogênico nos transtornos depressivos foram e ainda são alvos de pesquisas e testes (YOUNG, 2007), com outros fármacos envolvidos na concentração desses neurotransmissores sendo desenvolvidos após a descoberta do efeito dos inibidores da MAO. Com o avanço dos estudos realizados, observou-se que, apesar de os antidepressivos aumentarem os níveis de NE e 5-HT após algumas horas de uso, o efeito terapêutico desses fármacos poderia demorar de 2 a 3 semanas para acontecer (LAFER, FILHO 1999).

Mais recentemente, voltou-se atenção para o estudo dos neurorreceptores. Estes são proteínas com a missão de receber mensagens químicas enviadas a partir de um neurotransmissor e traduzi-las nos neurônios pós-sinápticos, sendo, portanto, essenciais para o processo sináptico (PORTO, 1999). Após a observação de que mudanças na transmissão sináptica aconteciam sem alterações na quantidade de neurotransmissores, foi desenvolvida a hipótese de dessensibilização dos receptores. Tal hipótese previa que os neurorreceptores poderiam ser sensibilizados conforme o uso/desuso, e que esse processo de ressensibilização explicaria a latência entre o início do tratamento terapêutico e os primeiros indícios de melhora. Atualmente, os dados não se mostram suficientes para afirmar que a dessensibilização seja a única responsável pelo mecanismo terapêutico (LAFER, FILHO, 1999).

## **1.2. Interações gene-ambiente e o 5-HTTLPR:**

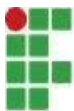
A interação gene-ambiente (gene-environment interaction em inglês, ou GxE)



se dá quando dois genótipos diferentes respondem a variações ambientais de maneiras diferentes (KREBS, 2012). Essas interações são de interesse de epidemiologistas genéticos por predizerem taxas de doenças e auxiliarem na elaboração de métodos de prevenção. Conseqüentemente, o entendimento dessas interações contribuem, em última instância, para a formulação de políticas mais efetivas de saúde pública. A investigação das interações entre os genótipos e os fatores do ambiente é realizada por meios estatísticos. Para a genética do desenvolvimento, que estuda o papel dos genes no desenvolvimento de organismos, uma interação causal costuma ser suficiente para confirmar interações gene-ambiente (TABERY, GRIFFITHS, 2010).

Os métodos de análise dessas interações incluem: estudos de adoção (por permitirem a comparação entre indivíduos similares expostos a ambientes diferenciados); estudos com gêmeos monozigóticos (com o mesmo material genético) para mensura dos efeitos de diferentes ambientes em genótipos idênticos; interação com genes singulares, em que se realiza estudos de correlação entre fatores do ambiente binários e um polimorfismo de nucleotídeo único (variação na sequência de DNA que afeta somente uma base na sequência do genoma); e interações com múltiplos genes, já que um mesmo fator ambiental pode interagir com múltiplos genes (ASSARY, VINCENT, KEERS, PLUESS, 2018).

Entre os diferentes fatores associados ao desenvolvimento da depressão, está a expressão do gene SLC6A4, que codifica a proteína 5-HTT ou SERT, responsável pelo transporte da serotonina da fenda sináptica para o espaço pré-sináptico. Atualmente, acredita-se que a região degenerada do gene em que ocorre um polimorfismo de alelos comumente separados entre 's' e 'l', denominada 5-HTTLPR, possa ser um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de sintomas depressivos (KARG et al, 2011). Não se sabe, porém, se a interação de risco seria devido a um papel dominante ou recessivo do alelo s, ou seja, se apenas um dos alelos s é necessário para que a interação ocorra ou ambos. Desde a descoberta e a identificação deste gene e região, muitos estudos procuram estabelecer uma relação entre sua expressão alélica e o aparecimento de transtornos mentais e afetivos em humanos. Frequentemente, esses estudos o fazem ao verificar a existência de correlação entre a expressão do gene, e a incidência dos sintomas de um transtorno em uma determinada amostra de indivíduos, descrevendo uma interação de duas vias entre o genótipo e um fator ambiental qualquer. No caso da depressão, os



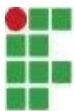
resultados se mostraram inconclusivos. Diferenças de sexo dos participantes, especificidades sobre os métodos de mensura dos fatores analisados ou a interação de outros genes com o mesmo fator ambiental podem ser responsáveis pelos casos em que não é encontrada correlação (DISORD, 2016).

### **1.3. Estresse como fator de risco para o desenvolvimento de transtornos depressivos**

Experiências adversas na infância foram apontadas como um dos principais fatores de risco ambientais para depressão na fase adulta (KENDLER et al, 1993, 2004). Em 2003, Caspi et al, diante dos resultados inconclusivos do estudo de uma interação de duas vias, entre a depressão e a expressão alélica do 5-HTTLPR, levantaram novas hipóteses - entre elas, a de uma interação de duas vias entre os sintomas depressivos, o alelo curto da região 5-HTTLPR e o número e a intensidade de experiências estressantes/traumáticas na infância. Isto é, na presença do alelo s do 5-HTTLPR, a intensidade e o número de experiências estressantes/traumáticas na infância vividas pela pessoa aumenta suas chances de apresentação de sintomas depressivos. Portanto, a presença do gene, por si só, ou de experiências traumáticas leves ou pouco numerosas não produziu aumentos significativos nas chances de manifestação do transtorno depressivo. Em 2009, Risch et al. publicaram uma meta-análise incluindo 14 estudos que investigavam essa interação (entre o 5-HTTLPR, o desenvolvimento de depressão e os maus-tratos durante a infância). Os autores concluíram que a interação não pôde ser observada. Em janeiro de 2018, Bleys et al publicaram uma nova meta-análise investigando a mesma interação de duas vias. Em seu estudo, os autores identificaram um pequeno, mas significativo efeito do genótipo do 5-HTTLPR na interação com o estresse e o aparecimento de sintomas depressivos, além de encontrar evidência de que estudos adotando um método categórico de entrevistas (baseado em sintomas e características descritas pelos participantes) para avaliar o estresse dos participantes relatam maior interação gene-ambiente do que os baseados em questionários autoavaliativos.

### **1.4. Método PRISMA como meio de garantir a qualidade de revisões sistemáticas e meta-análises**

A divergência e a variedade de resultados nas investigações de possíveis



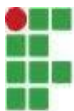
relações entre fatores ambientais e o 5-HTTLPR pode ser devido à tentativa de se estabelecer uma correlação entre um fator objetivo, como o genético-proteico, e fatores subjetivos, como estresse e depressão. Além disso, o transtorno depressivo possui diversas causas que não somente as investigadas nos estudos sobre o 5-HTTLPR. Portanto, a inconsistência entre os resultados é esperada, pois os estudos trabalham com muitas variáveis, que não podem ser completamente isoladas.

As revisões sistemáticas e meta-análises buscam, segundo o livro “Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados”, realizar “uma síntese de evidências que avalia criticamente e interpreta todas as pesquisas relevantes disponíveis para uma questão particular, área do conhecimento ou fenômeno de interesse” (Ministério da Saúde, 2012, p. 13) Dessa maneira, elas devem possuir uma metodologia confiável, rigorosa e auditável, que tenha sido desenvolvida e rediscutida em diversos momentos.

Em 1987, Sacks et al. avaliaram a qualidade de 83 meta-análises, usando um método de pontuação que considerava 23 itens em seis grandes áreas: delineamento do estudo, combinabilidade, controle de viés, análise estatística, análise de sensibilidade e aplicação de resultados. Os resultados dessa pesquisa mostraram que os relatos eram, em geral, pobres; e apontaram uma necessidade urgente de métodos aprimorados para busca em literatura, qualidade na avaliação dos testes, e síntese dos resultados.

Em 1996, um grupo internacional de 30 epidemiologistas clínicos, estatísticos, editores e pesquisadores desenvolveu o guia QUORUM (Qualidade dos Relatos de Meta-análises), cujo foco era os relatos de meta-análises de ensaios clínicos randomizados. O guia era composto por uma checklist e um fluxograma que descrevia a maneira adequada de se apresentar o resumo, a introdução, os métodos, os resultados e a discussão de uma revisão sistemática ou de uma meta-análise. Em 2009, o QUORUM foi atualizado para abordar diversos avanços conceituais e práticos na ciência de revisões sistemáticas e foi renomeado para PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises). Este, por sua vez, consiste em um protocolo que descreve as etapas necessárias à realização, tanto de revisões sistemáticas quanto de meta-análises. O cumprimento do protocolo garante que um mínimo de vieses estará presente no estudo. Para garantir a objetividade na coleta e na análise dos dados, este estudo, utilizou as diretrizes do PRISMA.





## 1.5 Objetivo do estudo

Passados 11 anos da publicação da meta-análise de Risch et al (2009), e com novos estudos sendo publicados desde então, investigando a interação entre a expressão alélica do 5-HTTLPR, os maus-tratos na infância e os sintomas depressivos, a realização de uma revisão sistemática acerca dos resultados produzidos desde então poderá lançar luz à compreensão de como a experiência com situações adversas poderá interagir com a expressão do 5-HTTLPR, influenciando no desenvolvimento do transtorno depressivo, ao providenciar atualização e possível replicabilidade dos resultados encontrados anteriormente. Além disso, vários são os fatores que podem influenciar nessa interação. Interferência de outros genes, severidade do episódio estressor vivido e duração dos sintomas depressivos são exemplos de fatores que vêm sendo estudados recentemente (GRABE et al., 2011, UHER et al., 2011). Portanto, o objetivo geral deste estudo é investigar a possível interação entre o 5-HTTLPR, experiências estressoras e o surgimento de sintomas depressivos, por meio da análise da literatura publicada na área. Como objetivos específicos, este estudo buscou: (a) reunir a literatura que trata da interação gene (5-HTTLPR) x ambiente (fatores estressores) x transtorno depressivo; (b) verificar possíveis indícios de procedimentos metodológicos que possam ter levado a resultados contraditórios; e (c) identificar os instrumentos de medidas utilizados nos estudos analisados.

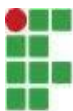


## 2. MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática de estudos realizados com pacientes humanos sobre possíveis relações entre a expressão da região gênica 5-HTTLPR e o trauma, no desenvolvimento de depressão. Esta revisão foi feita com base em algumas das recomendações do protocolo PRISMA, (LIBERATI et al., 2009). A busca de estudos, bem como a triagem de títulos e resumos e a decisão final de elegibilidade de acordo com os critérios de inclusão e exclusão após a leitura dos estudos na íntegra foram feitas apenas pelo autor.

### 2.1 Estratégia de busca

Conduziu-se uma busca sistemática por artigos nas seguintes bases de dados: Science Direct, PubMed/MEDLINE e EMBASE. Foram utilizados os descritores indicados no MeSH (Medical Subject Headings) para os termos "environment-gene interaction" e "depression". Os descritores indicados para "trauma" não foram utilizados, pois os termos MeSH equivalentes se referiam a traumas físicos e lesões corporais, que não são objeto de análise do presente trabalho. Os termos foram combinados, por meio do uso dos operadores booleanos, da seguinte forma: ("environment-gene interaction" OR "gene-environment interaction") AND ("depression" OR "depressive symptoms" OR "emotional depression") AND ("interaction") AND ("5-httlpr") AND ("trauma"). Essa combinação foi utilizada em todas as bases de dados. As estratégias de busca utilizadas em cada base de dados, bem como o número de artigos encontrados, são apresentadas na Tabela 1. Na Science Direct, foi selecionado o filtro "Research Articles", que filtra os resultados encontrados para apenas artigos de pesquisa, excluindo, por exemplo, livros ou revisões, para que fossem apenas coletados artigos de pesquisa. Foram encontrados 11 artigos na base PubMed/MEDLINE; 89 na Science Direct; e nenhum artigo na EMBASE.



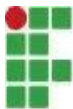
**TABELA 1 – PESQUISA NAS BASES DE DADOS**

BASE DE DADOS	Nº DE ESTUDOS ENCONTRADOS	TERMO DE ENTRADA
PubMed/MEDLINE	11	(((((environment-gene interaction) OR gene-environment interaction)) AND (((Depression) OR depressive symptoms) OR emotional depression)))) AND interaction) AND 5-httlpr) AND trauma))
Science Direct	89	(((((environment-gene interaction) OR gene-environment interaction)) AND (((Depression) OR depressive symptoms) OR emotional depression)))) AND interaction) AND 5-httlpr) AND trauma))
EMBASE	0	(((((environment-gene interaction) OR gene-environment interaction)) AND (((Depression) OR depressive symptoms) OR emotional depression)))) AND interaction) AND 5-httlpr) AND trauma))

Fonte: Autor.

## 2.2 Seleção dos estudos

Foram incluídos estudos originais disponibilizados nas bases de dados pesquisadas em inglês. Incluíram-se estudos com humanos, que analisassem a depressão como um dos possíveis transtornos relacionados à expressão do



polimorfismo 5-HTTLPR e à sua possível interação com situações de estresse traumáticas. Apenas estudos que descreveram o método psicométrico utilizado para a mensuração ou detecção dos sintomas depressivos foram incluídos nesta revisão. Isto é, apenas os estudos que explicitaram o protocolo e/ou inventário utilizado na identificação dos sintomas depressivos. Além disso, para ser incluído, o estudo deveria explicitar o método utilizado para definição do estressor como trauma. Foram excluídos estudos sobre: (a) resposta a e interação de antidepressivos; e (b) estudos que analisaram apenas um sintoma depressivo (como comportamento suicida ou reconhecimento de expressões faciais), pois a análise de variáveis específicas não compreende o objetivo do presente estudo.

Foram excluídos 5 estudos por duplicata. Após essa exclusão, foi realizada a triagem do título e do resumo dos 95 estudos restantes. Desses, 11 foram lidos na íntegra para os critérios de elegibilidade, isto é, para verificar o atendimento aos critérios de inclusão e exclusão elaborados para o estudo. Após a leitura, 6 foram excluídos por analisar sintomas relacionados à depressão, mas que não poderiam caracterizar o transtorno em si, restando disponíveis para análise 5 estudos. O fluxograma de inclusão e exclusão de estudos nesta revisão é apresentado na Figura 1.

A partir da leitura de cada estudo, foram extraídos: (a) os instrumentos de avaliação de cada um dos estudos (e.g., Childhood Trauma Questionnaire – CTQ, para maus-tratos infantis); (b) o número e quais variáveis estavam sendo testadas no estudo; (c) o acesso aos alelos (quaisquer) como dominante, recessivo, ou ambos; (d) primeiro autor, ano de publicação e tamanho da amostra estudada (N), sempre que disponíveis.

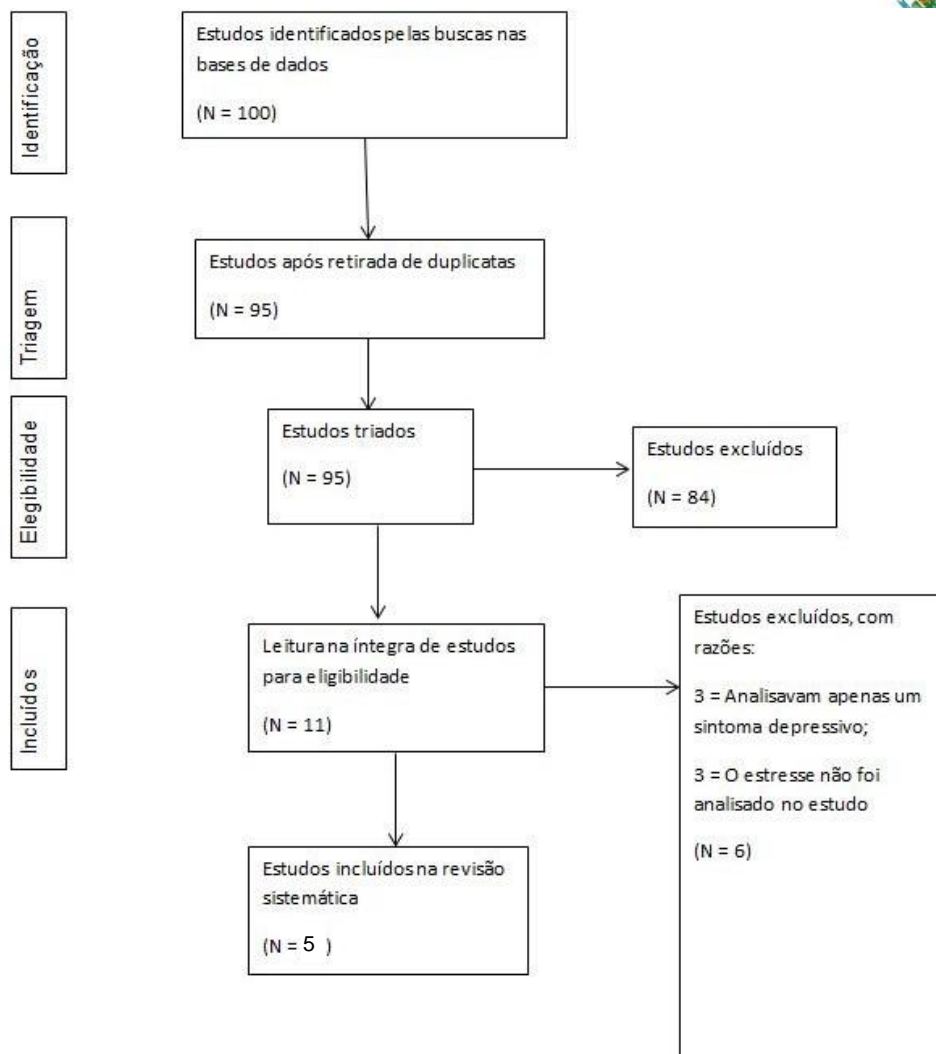
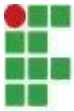


Figura 1 - Fluxograma PRISMA. Fonte: autor

### 3. RESULTADOS

Cinco estudos (UHER et al., 2011; POWER et. al., 2013; AGUILERA et al., 2009; GRABE et al., 2012; CARLI et al., 2011) atenderam aos critérios de elegibilidade para inclusão neste estudo.

Apesar de as evidências apontarem para uma real interação entre a expressão do 5-HTTLPR, trauma infantil e depressão, inconsistências entre estudos ainda são encontradas. Uher et al. (2011) sugerem que a causa da inconsistência pode estar na forma como os estudos mensuram a depressão. Grande parte dos estudos que investigam a correlação entre a expressão do 5-HTTLPR, os maus-tratos infantis e a depressão, até o momento, determinam a presença do transtorno depressivo em seus participantes em apenas uma avaliação, sendo raros estudos longitudinais. Com base nisso, os autores argumentam que, nesses estudos, casos de depressão



episódica se misturariam a casos de depressão persistente. Portanto, os alelos s do 5-HTTLPR estariam envolvidos com o risco de depressão mediante maus-tratos na infância apenas em casos persistentes do transtorno, e não em casos de episódio único.

Para testar essa hipótese, os autores diagnosticaram a depressão de dois grupos distintos em quatro anos diferentes, utilizando o Diagnostic Interview Schedule (DIS) para diagnóstico em ambos os grupos. O primeiro Grupo, Dunedin (N = 847), foi composto por homens e mulheres nascidos entre abril de 1972 e março de 1973 do Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study, um estudo longitudinal de saúde, desenvolvimento e bem-estar de uma amostra de Nova-zelandeses. O segundo Grupo, E-Risk (N = 1116), foi composto por mães de gêmeos do estudo Environmental Risk Longitudinal Twin Study, um estudo sobre como fatores de risco ambientais podem contribuir para a emergência de comportamento disruptivo em uma amostra de famílias do Reino Unido. Para a avaliação da presença e da intensidade dos maus-tratos infantis, foi aplicado o Childhood Trauma Questionnaire no Grupo E-Risk. No Grupo Dunedin, maus-tratos infantis foram medidos a partir de cinco fontes, cada uma considerada um indicador, sendo três fontes prospectivas: (a) observações dos pesquisadores de interações de rejeição entre mãe-criança aos 3 anos; (b) relatos parentais de disciplina dura aplicada às crianças de idades 7 e 9 anos; e (c) múltiplas mudanças dos cuidadores primários da criança na primeira década de vida. Duas fontes foram retrospectivas: relatos dos membros do estudo na fase adulta de abuso (d) físico e (e) sexual. Um índice de exposição cumulativa foi derivado do número de experiências de maus-tratos durante a primeira década de vida. Vinte e sete por cento experienciou prováveis maus-tratos (1 indicador) e 9% sofreu maus-tratos definitivos (2 ou mais indicadores). No estudo, foram classificados como depressão persistente os casos em que a depressão foi diagnosticada em duas ou mais ocasiões.

Não houve associação consistente entre a expressão do 5-HTTLPR e a depressão persistente, somente, em ambos os grupos. Em contraste, maus-tratos infantis estavam altamente associados com depressão persistente em ambos os grupos. Em ambos os grupos, os portadores de dois alelos curtos (s/s) apresentaram risco consideravelmente maior para depressão persistente do que para depressão de episódio único. Portadores dos outros alelos não apresentaram tão alta



correlação entre os maus-tratos infantis e depressão persistente ou episódica. Os resultados são ilustrados nos gráficos 1, 2, 3 e 4.

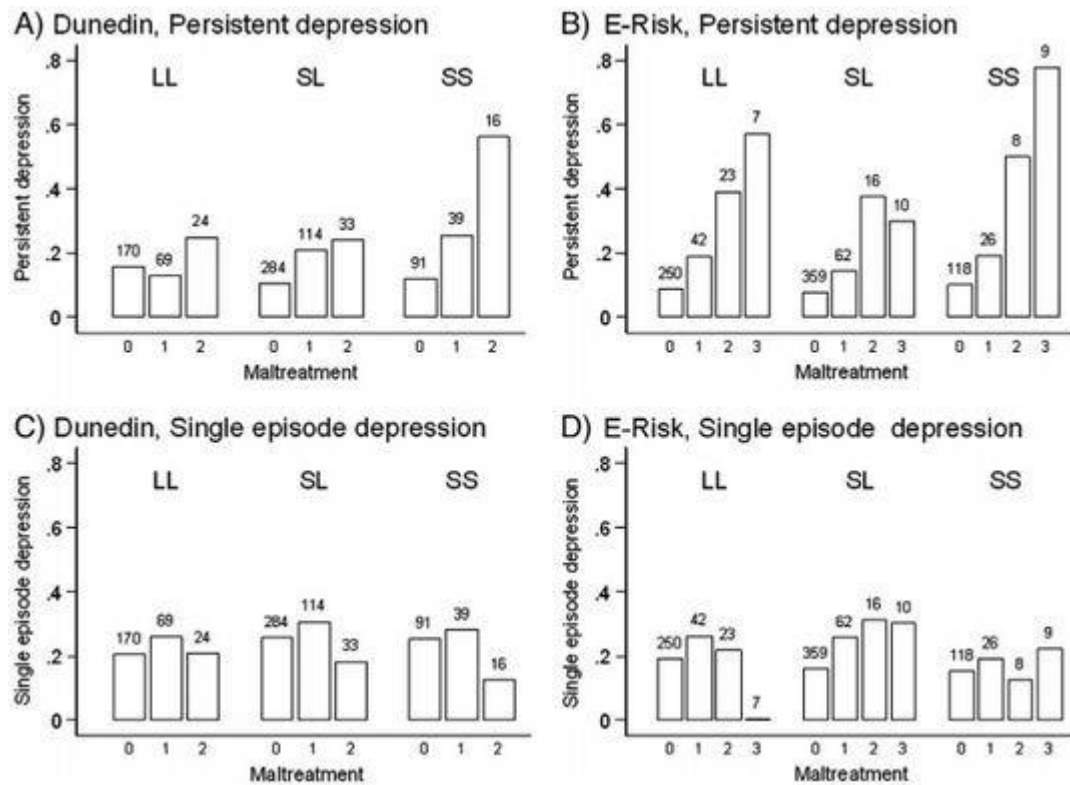
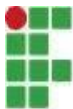


FIGURA 2 - Gráficos 1, 2, 3 e 4 representando os resultados do estudo de R. Uher et al., os gráficos (A) e (C) representam a correlação entre maus-tratos infantis, a expressão genética do 5-HTTLPR, e depressão persistente (A) e episódica (C) no grupo Dunedin. Os gráficos B e D representam a mesma correlação no grupo E-Risk. No grupo Dunedin, os maus-tratos foram medidos entre 0, 1 e 2 indicadores, enquanto o CTQ, utilizado no grupo E-Risk, gradua os maus-tratos em intensidade entre 0, 1, 2 e 3 (definido pela média pontuação em cada um dos tipos de maus-tratos mensurados pelo teste). Fonte: UHER et al, 2011.

Já Power et. al. (2013) investigaram, além da interação entre o polimorfismo, o estresse e a depressão, duas hipóteses de como o estresse age nessa interação. Tais hipóteses seriam a do estresse cumulativo e a da incompatibilidade. De acordo com a hipótese da incompatibilidade, prevê-se que os indivíduos sofram um tipo de programação durante as fases iniciais de desenvolvimento, e que a depressão seria mais incidente nos indivíduos cujo ambiente não corresponde a essa programação estabelecida (FRANKENHIUS e DEL GIUDUCE, 2012). Por exemplo, um indivíduo adaptado para altos níveis de estresse poderia apresentar ansiedade ou paranoia quando em um ambiente sem tantos estressores. Já a teoria do estresse cumulativo afirma que o risco para uma doença aumenta conforme as adversidades se



acumulam durante a vida, consistindo em um modelo mais tradicional com evidências consideráveis (KENDLER et al., 2004).

Para testar a hipótese, a equipe de pesquisadores mediu os maus-tratos durante a infância dos participantes por meio do CTQ, que contém 28 itens, e a recorrência de eventos estressantes durante a fase adulta por meio do List of Threatening Experiences Questionnaire (LTE-Q). Para a determinação de maus-tratos na infância, uma variável dicotômica foi utilizada para diferenciar aqueles que experienciaram abuso ou negligência daqueles que não experienciaram. Foi atribuída uma nota de corte de 8 ou mais para abuso sexual, físico ou negligência; uma nota de corte de 10 para abuso emocional; e uma nota de corte de 15 para a subescala de negligência emocional, com todas as pontuações sendo referentes ao CTQ. Se a pontuação de um indivíduo excedia qualquer uma dessas notas de corte, ele era considerado como sofredor de maus-tratos infantis. Para a mensura dos eventos estressores, também foi criada uma variável dicotômica, com os participantes sendo divididos entre aqueles que sofreram algum evento estressor severo (de pontuação 3 numa escala de 0 a 3 no LTE) e aqueles que não sofreram. Os participantes foram escolhidos dos Cardiff e London sites of Depression Case-Control (DeCC) multi-centre study, um estudo sobre os mecanismos envolvidos com o desenvolvimento de depressão. Os participantes deveriam ter experienciado pelo menos dois episódios de depressão de severidade, no mínimo, moderada, conforme definido pelo DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) e/ou o CID-10 (World Health Organisation, 1993). Todos os participantes tinham 18 anos ou mais.

Maus-tratos na infância foram associados com depressão nos participantes com ou sem eventos de vida estressores, mas eventos de vida estressores só apresentaram alta correlação com depressão quando combinados com os maus-tratos na infância. Além disso, a razão de correlação destas variáveis foi muito maior quando os indivíduos relataram tanto os estressores na fase infantil quanto na fase adulta, em vez de maus-tratos somente durante a infância.

Nos indivíduos portadores do alelo *s*, os maus-tratos sofridos na infância aumentaram aproximadamente quatro vezes o risco de depressão na fase adulta em relação aos indivíduos portadores do alelo *l*. Quando levados em conta tanto maus-tratos na infância quanto eventos estressores na fase adulta, o risco para portadores





do alelo *s* mostrou-se apenas duas vezes maior.

Os estudos de Aguilera et al. (2009) e de Grabe et al. (2012) também encontraram, em suas respectivas análises, níveis maiores de depressão em portadores do alelo *s* do 5-HTTLPR. O objetivo de ambos os estudos era de investigar a possibilidade de um segundo polimorfismo, o Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), também investigado em sua relação com comportamento depressivo, agir na interação entre o 5-HTTLPR, maus-tratos na infância e depressão na fase adulta. O BDNF possui dois alelos, denominados *Val* e *Met*, dos quais o alelo *Met* seria considerado de risco para o transtorno depressivo, apesar de estudos mostrarem resultados inconsistentes ao investigar tal possibilidade (VERGAHEN et al., 2010). Ambos os estudos utilizaram o CTQ para mensura dos maus-tratos durante a infância. O estudo de Grabe et al. (2012) (n = 2035) utilizou o Beck Depression Inventory-II, um questionário de 21 itens para a avaliação da presença de sintomas depressivos, enquanto o estudo de Aguilera et al. (n = 534) utilizou o Symptom Check List (SCL-90-R; DEROGATIS & MELISARATOS, 1983) para o acesso aos sintomas depressivos.

Na pesquisa de Grabe et al (2012), porém, o impacto do genótipo *s/s* no desenvolvimento de sintomas depressivos após abuso infantil ocorreu apenas na presença do genótipo BDNF *Val/Val*. Sob a presença do alelo *met*, o genótipo *ll* se tornou fator de risco para o desenvolvimento de sintomas depressivos. O estudo de Aguilera et al. relatou maior impacto de abuso sexual infantil em portadores do alelo *Met* do que no grupo *Val/Val*, o que trás inconsistências para a hipótese de uma interação Gene x gene x ambiente entre o 5-HTTLPR, o BDNF, maus-tratos na infância e depressão na fase adulta. Os resultados de ambos estudos estão representados nos gráficos 5 e 6

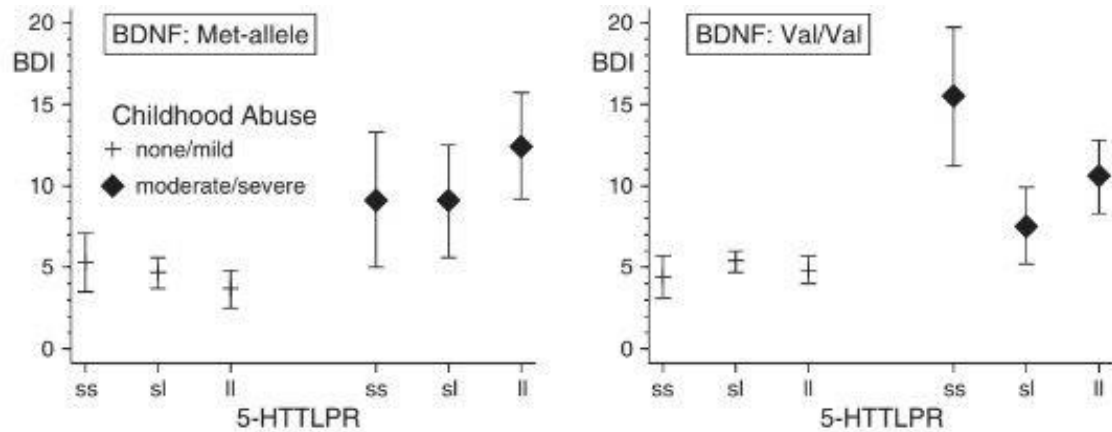
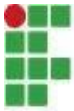


FIGURA 3 - Gráficos 5 e 6 representando a correlação entre os alelos do 5-HTTLPR dos participantes do estudo de Grabe et al., suas pontuações no BDI-II e a gravidade do abuso infantil sofrido (+ = nenhum/suave; ◆ = moderado/severo). O gráfico à esquerda representa esses fatores nos participantes portadores do alelo *Met*. À direita, dos portadores dos alelos *Val/Val*. Fonte: GRABE et al, 2011.

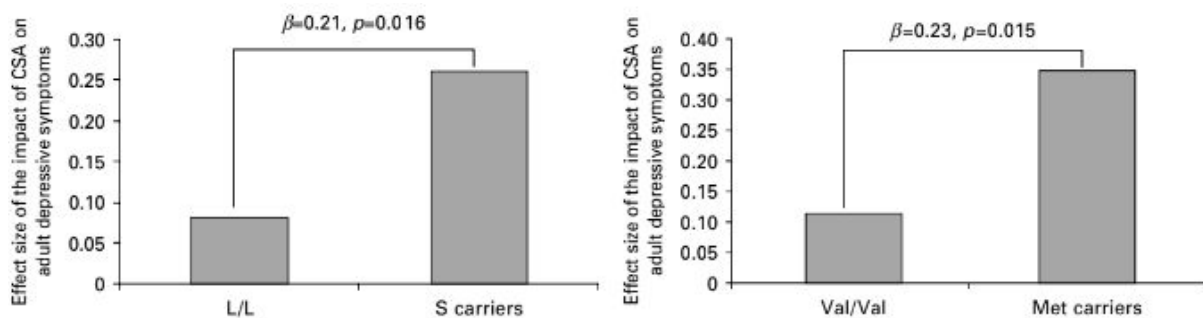
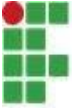


FIGURA 4 - Gráficos 7 e 8 representando Impacto de abuso sexual infantil em sintomas depressivos em portadores dos alelos *ll* e *s* do 5-HTTLPR (esq.) e em portadores dos alelos *Val/Val* e *Met* (dir.). Fonte: AGUILERA et al., 2009.

O estudo de Carli et al. (2011) (n = 763) foi o único a apresentar um resultado contrário aos esperados quanto ao genótipo do 5-HTTLPR, maus-tratos infantis e intensidade da depressão. Entre os portadores do alelo longo 'l' expostos a trauma infantil severo, houve maior número de indivíduos com depressão severa em comparação com os homozigotos s/s. O estudo teve como participantes exclusivamente prisioneiros do sexo masculino detidos em cadeias do Distrito de Abruzzo-Molise (Itália). Além da influência do gene investigado em casos depressivos, o estudo também investigava se os alelos do gene teriam influência na resiliência de seus participantes.

Enquanto para a física o conceito de resiliência é usado para descrever a



capacidade de um material de retornar ao equilíbrio após um deslocamento, para a psicologia trata-se de um processo dinâmico derivado de interações complexas entre fatores neurobiológicos, sociais e pessoais. De maneira geral, resiliência é a capacidade positiva de um indivíduo lidar com estressores e adversidade, uma forma de resistência aos efeitos destes. No estudo, ela foi mensurada através do Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC), um questionário de 25 itens em que o resultado é expresso em um número entre 0 e 100, sendo 100 a pontuação equivalente à maior resiliência e 0 à menor.. Os níveis de depressão foram medidos através do Hamilton Depression Rating Scale (HDRS).

Quanto à resiliência, o estudo apresentou um resultado surpreendente: enquanto os indivíduos com genótipo // e s/ apresentaram queda na pontuação no CD-RISC quanto maior a pontuação de maus-tratos infantis, os indivíduos com genótipo s/s mantiveram altos níveis de resiliência independente do quão severos foram os maus-tratos sofridos.

Os gráficos 9 e 10, a seguir, representam a correlação encontrada entre os níveis de resiliência e depressão, o genótipo, e a pontuação obtida no CTQ.

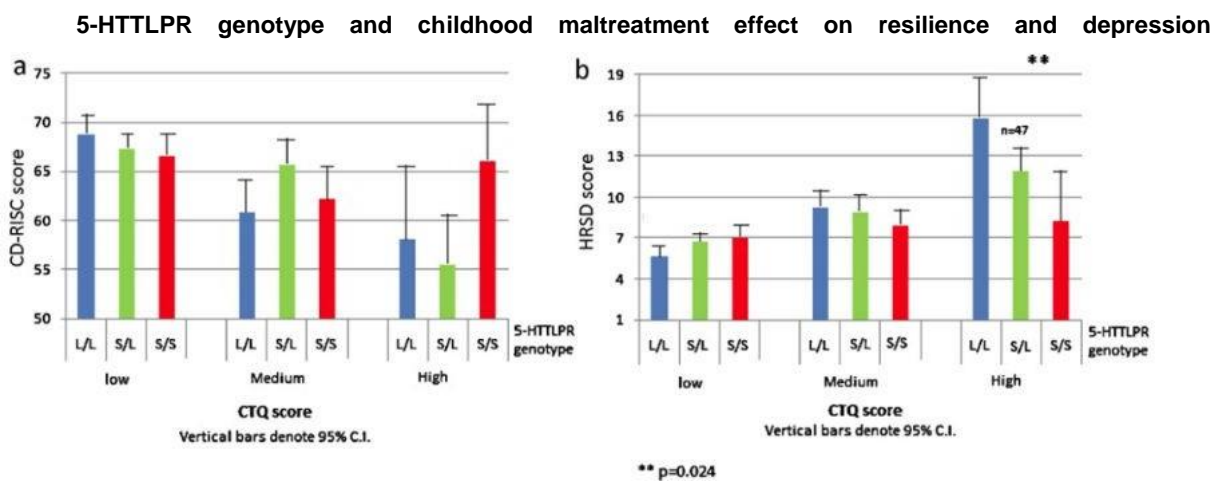


FIGURA 5 – Gráficos 9 e 10 representando a correlação entre o genótipo, a pontuação obtida no Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (ambos no eixo x), e a pontuação obtida no CD-RISC para resiliência (a) e HDRS para depressão (b) (ambos no eixo y). Fonte: V. Carli et al., 2011

A tabela a seguir apresenta, de maneira resumida, os resultados encontrados de cada estudo, além dos instrumentos utilizados para aferição das variáveis fenotípicas.

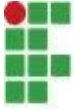
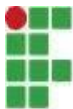


Tabela 2 – Resumo dos principais resultados encontrados

Autor e ano do estudo	Carli et al., 2011	Grabe et al., 2011	Aguilera et al., 2009	Power et al., 2009	Uher et al., 2011
<b>Instrumento para aferição de trauma</b>	Childhood Questionnaire	Trauma Questionnaire	Childhood Trauma Questionnaire	Childhood Trauma Questionnaire	Childhood Trauma Questionnaire
<b>Como foi mensurada depressão</b>	Hamilton Depression Rating Scale	Beck-Depression Inventory	Symptom Check List	Os participantes já possuíam história de depressão conforme DSM-V ou ICD-10.	Diagnostic Interview Schedule
<b>Resumo dos principais resultados do estudo</b>	Portadores do alelo s menor risco para o alelo l. Oportadores do alelo s após maus-tratos infantis com o alelo l. Oportadores do alelo s/s maior resiliência quando o mesmo fator.	O alelo s mostrou-se apenas na depressão do alelo l. Oportadores do alelo l/val quando a mesma gene, oCTQ era acima da média. l/ maior risco.	Em indivíduos com maus-tratos infantis, o efeito de abuso sexual infantil em sintomas de depressão foi maior. Aveses maus-tratos infantis somente quando apresentados a maus-tratos quando a exposição a maus-tratos não persistiu, mas não para de episódio único.	Indivíduos com maus-tratos infantis apresentaram risco de depressão quando apresentados a maus-tratos quando a exposição a maus-tratos não persistiu, mas não para de episódio único.	Em ambos os grupos, indivíduos com maus-tratos infantis apresentaram risco de depressão quando apresentados a maus-tratos quando a exposição a maus-tratos não persistiu, mas não para de episódio único.



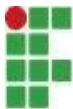
#### 4. DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo reafirma o genótipo s/s como fator de risco para o desenvolvimento de depressão durante a fase adulta após o portador ser exposto a maus-tratos infantis (POWER et al., 2009; UHER et al., 2011; AGUILERA et al., 2009; GRABE et al., 2012). Em todos os estudos, foi possível observar maior evidência de uma interação gene x ambiente principalmente em níveis mais severos de maus-tratos infantis, com o estudo de Aguilera et al. (2009) encontrando interação significativa apenas para abuso sexual infantil.

A hipótese de o 5-HTTLPR oferecer risco apenas para o desenvolvimento de depressão persistente (ou crônica) durante a fase adulta, que se confirmou no estudo de R. Uher et al. (2011), mostrou-se muito interessante e necessita de replicações, uma vez que, durante a mensura e diagnóstico da depressão em estudos como estes, é de se esperar que, entre os dados, casos de depressão episódica e persistente se misturem. Uma saída seria a realização de estudos longitudinais, que realizem duas ou mais avaliações separadas por um intervalo considerável de tempo.

Outros fatores, como sexo, podem ter influência nos resultados dos estudos. A única pesquisa, de Carli et al. (2011), que não apresentou o alelo s como fator de risco possuía somente participantes do sexo masculino. Ao final da pesquisa, o autor hipotetiza uma vulnerabilidade maior ao estresse na fase adulta associada ao alelo longo do 5-HTTLPR em indivíduos expostos a estresse durante as fases primárias de vida, porém tal hipótese mostrou-se inconsistente com os resultados encontrados por Power et al. (2009), que não encontraram tal interação em sua pesquisa. Ainda assim, o próprio estudo de Power et al. (2009) possui limitações ao investigar tal hipótese, uma vez que o estudo somente teve acesso aos eventos estressores da fase adulta de participantes que ocorreram antes do episódio depressivo mais severo, e talvez encontraria resultados diferentes caso tivesse acesso a eventos anteriores ao aparecimento da depressão em seus participantes.

A hipótese de uma interação gene x gene x ambiente envolvendo o gene Brain Derived Neurotrophic Factor investigada nos estudos de Grabe et al. (2012), e Aguilera et al. (2009), também necessita de mais replicações antes de ser confirmada. Apesar de o transtorno depressivo maior está associado com menor



atividade do BDNF, que possui funcionalidade nos processos de aprendizagem e memória, ainda há divergência entre o alelo de risco associado, caso exista um. Antes de compreender a interação entre genes, é necessário maior entendimento de como o BDNF, em si, influencia em diversas atividades cerebrais.

Além, disso, estudos como o de Power et al. (2009) e Aguilera et al. (2009) relatam a presença de um único alelo s para a ocorrência da interação, ao invés de ambos, como nos estudos de Grabe et al. (2012) e Uher et al. (2011). Isso mostra inconsistência para a definição de, caso a interação entre o 5-HTTLPR, maus-tratos infantis e depressão exista, uma relação de recessão ou dominância deste alelo. Uma revisão sistemática ou meta-análise que reunisse um número maior de estudos com o foco de investigar este fator lançaria luz sobre essa questão..

Em geral, foram obtidos poucos estudos nesta revisão, sendo essa sua principal limitação. O uso do termo “trauma”, ao invés de “childhood maltreatment” (maus-tratos infantis) nas buscas nas bases de dados pode ser a explicação para tal, uma vez que os artigos obtidos utilizavam este termo e mensuravam essa variável. Ainda assim, em testes como o Childhood Trauma Questionnaire, pontuações altas são fortemente associadas a traumas infantis persistentes (PENNEBAKER, SUSMAN, 1988), então o efeito ainda pôde ser observado. Ainda assim, são necessários mais estudos para a compreensão dos fatores envolvidos na interação.

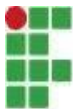
Desta forma, a interação entre o 5-HTTLPR, maus-tratos infantis e depressão continua sendo complexa e pouco compreendida, apesar de haver grandes indícios para o alelo curto s como fator de risco. Ainda assim, a descoberta, isolamento e investigação da influência de outros fatores nessa complexa interação abre caminho para novas hipóteses que nos ajudam a lapidar nossos conhecimentos sobre a estrutura, causa, e fatores de risco de um transtorno altamente complexo.

## REFERÊNCIAS

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Folha informativa - Depressão.**

Disponível em:

<[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=822](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=822)>. Acesso em: 22 jun. 2018.



AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-IV. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. Porto Alegre: ARTMED, 2002, 4a. ed.

LAFER, B.; FILHO, H. P. V. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.], v. 21, n. 1, p.12-17, maio 1999. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44461999000500004>.

ROT, M. A. H.; MOSKOWITZ, D. S.; YOUNG, S.n.. Exposure to bright light is associated with positive social interaction and good mood over short time periods: A naturalistic study in mildly seasonal people. **Journal Of Psychiatric Research**, [s.l.], v. 42, n. 4, p.311-319, mar. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.11.010>.

BAHLS, S.-c. Depressão: uma breve revisão dos fundamentos biológicos e cognitivos. **Interação em Psicologia**, [s.l.], v. 3, n. 1, p.49-60, 31 dez. 1999. Universidade Federal do Paraná. <http://dx.doi.org/10.5380/psi.v3i1.7660>.

DAVIES, N. B.; KREBS, J. R.; WEST, S. A.. **An Introduction to Behavioural Ecology**. 4. ed. Oxford: Wiley-blackwell, 2012.

TABERY, J; GRIFFITHS, P. E.. Historical and Philosophical Perspectives on Behavioral Genetics and Developmental Science. **Handbook Of Developmental Science, Behavior, And Genetics**, [s.l.], p.39-60, 13 ago. 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/9781444327632.ch3>.

ASSARY, E. et al. Gene-environment interaction and psychiatric disorders: Review and future directions. **Seminars In Cell & Developmental Biology**, [s.l.], v. 77, p.133-143, maio 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.10.016>.

KARG, K. et al. The Serotonin Transporter Promoter Variant (5-HTTLPR), Stress, and Depression Meta-analysis Revisited: Evidence of Genetic Moderation. **Arch Gen Psychiatry**, [s.l.], v. 68, n. 5, p.444-454, 2 maio 2011.





GRESSIER, F.; CALATI, R.; SERRETTI, A.. 5-HTTLPR and gender differences in affective disorders: A systematic review. **Journal Of Affective Disorders**, [s.l.], v. 190, p.193-207, jan. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.027>.

SULLIVAN, P. F.; NEALE, M. C.; KENDLER, K. S.. Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. **Am J Psychiatry**, [s.l.], v. 157, n. 10, p.1552-1562, out. 2000.

CASPI, A.. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. **Science**, [s.l.], v. 301, n. 5631, p.386-389, 18 jul. 2003. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1083968>.

RISCH, N et al. Interaction Between the Serotonin Transporter Gene (5-HTTLPR), Stressful Life Events, and Risk of Depression. **Jama**, [s.l.], v. 301, n. 23, p.2462-2479, 17 jun. 2009. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.878>.

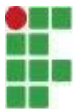
BRASÍLIA - DF. MINISTÉRIO DA SAÚDE. . **DIRETRIZES METODOLÓGICAS:** elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Brasília, 2012.

BLEYS, D et al. Gene-environment interactions between stress and 5-HTTLPR in depression: A meta-analytic update. **Journal Of Affective Disorders**, [s.l.], v. 226, p.339-345, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.050>.

SACKS, H. S. et al. Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 316, n. 8, p.450-455, 19 fev. 1987. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejm198702193160806>.

MOHER, David et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. **The Lancet**, [s.l.], v. 354, n. 9193, p.1896-1900, nov. 1999. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/s0140->





6736(99)04149-5.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. **Plos Medicine**, [s.l.], v. 6, n. 7, p.1-28, 21 jul. 2009. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>.

GRABE, H. J. et al. Genetic epistasis between the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and the 5-HTT promoter polymorphism moderates the susceptibility to depressive disorders after childhood abuse. **Progress In Neuro-psychopharmacology And Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 36, n. 2, p.264-270, mar. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.09.010>.

UHER, R. et al. Serotonin transporter gene moderates childhood maltreatment's effects on persistent but not single-episode depression: Replications and implications for resolving inconsistent results. **Journal Of Affective Disorders**, [s.l.], v. 135, n. 1-3, p.56-65, dez. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.010>.

POWER, R. A. et al. The interaction between child maltreatment, adult stressful life events and the 5-HTTLPR in major depression. **Journal Of Psychiatric Research**, [s.l.], v. 47, n. 8, p.1032-1035, ago. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.03.017>.

AGUILERA, M. et al. Early adversity and 5-HTT/BDNF genes: new evidence of gene–environment interactions on depressive symptoms in a general population. **Psychological Medicine**, [s.l.], v. 39, n. 09, p.1425-1432, 12 fev. 2009. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0033291709005248>.

CARLI, V. et al. A protective genetic variant for adverse environments? The role of childhood traumas and serotonin transporter gene on resilience and depressive severity in a high-risk population. **European Psychiatry**, [s.l.], v. 26, n. 8, p.471-478, nov. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.04.008>.

LIBERATI, M. D. et al. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e



Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s.l.], v. 24, n. 2, p.335-342, jun. 2015. Instituto Evandro Chagas.  
<http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742015000200017>.