

UMA REVISÃO INTEGRATIVA DO PAPEL DO POLIMORFISMO 5-HTTLPR NA PREDISPOSIÇÃO À DEPRESSÃO

Recebido em: 24/06/2024

Aceito em: 18/12/2024

DOI: 10.25110/arqsaude.v28i3.2024-11378



Rafaela Serra de Castro ¹

Beatriz Fernanda de Souza ²

Marcela Funaki dos Reis ³

Marielle Priscila de Paula Silva Lalucci ⁴

RESUMO: A depressão é um transtorno afetivo caracterizado por intensa angústia e sentimentos de abatimento persistentes por períodos prolongados. Embora sua etiologia seja amplamente reconhecida como multifatorial, os papéis específicos de fatores genéticos e ambientais permanecem pouco explorados. Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa para identificar o impacto do polimorfismo genético 5-HTTLPR na predisposição à depressão, bem como sua interação com fatores ambientais. Foi adotada uma metodologia pré-definida e sistemática com publicações de 2016 a 2024 nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola disponíveis nas bases de dados: PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scielo e Google Acadêmico, culminando na seleção de 17 artigos que embasaram a análise e a discussão, organizadas em três categorias: Classe 1 - O polimorfismo 5-HTTLPR como fator puramente genético na predisposição à depressão; Classe 2 - Fatores puramente ambientais; Classe 3 - Herança multifatorial envolvendo o polimorfismo e fatores ambientais. Os resultados indicam que a depressão possui etiologia multifatorial, envolvendo a associação entre o polimorfismo 5-HTTLPR e situações de estresse ambiental. Apesar de esta relação não depender exclusivamente dos genótipos do polimorfismo, observa-se que o alelo S possui maior influência, uma vez que reduz o transporte e a absorção da serotonina.

PALAVRAS-CHAVE: Depressão; Serotonina; Genética; Saúde Mental.

AN INTEGRATIVE REVIEW OF THE ROLE OF THE 5-HTTLPR POLYMORPHISM IN PREDISPOSITION TO DEPRESSION

ABSTRACT: Depression is an affective disorder characterized by intense distress and feelings of gloom persisting for prolonged periods. Although its etiology is widely recognized as multifactorial, the specific roles of genetic and environmental factors remain poorly explored. This study aims to carry out an integrative review to identify the impact of the 5-HTTLPR genetic polymorphism on predisposition to depression, as well

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Cesumar - Unicesumar-PR.

E-mail: rafaelaacastro@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7128-1280>

² Biomédica no Laboratório MercoLab Diagnósticos - Palhoça- SC

E-mail: beatriz2nanda@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7664-1658>

³ Doutora em Biologia Comparada pela Universidade Estadual de Maringá (UEM).

E-mail: marcelafunaki@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6962-2591>

⁴ Doutora em Promoção da saúde- Docente do curso de Biomedicina da Universidade Cesumar - Unicesumar-PR.

E-mail: mariellepriscila@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0671-1893>

as its interaction with environmental factors. A pre-defined and systematic methodology was adopted with publications from 2016 to 2024 in English, Portuguese and Spanish available in the following databases: PubMed, Virtual Health Library (VHL), Scielo and Google Scholar, culminating in the selection of 17 articles that formed the basis for the analysis and discussion, organized into three categories: Class 1 - The 5-HTTLPR polymorphism as a purely genetic factor in predisposition to depression; Class 2 - Purely environmental factors; Class 3 - Multifactorial inheritance involving the polymorphism and environmental factors. The results indicate that depression has a multifactorial etiology, involving the association between the 5-HTTLPR polymorphism and environmental stress situations. Although this relationship does not depend exclusively on the genotypes of the polymorphism, it was observed that the S allele has a greater influence, since it reduces the transport and absorption of serotonin.

KEYWORDS: Depression; Serotonin; Genetics; Mental Health.

UNA REVISIÓN INTEGRADORA DEL PAPEL DEL POLIMORFISMO 5-HTTLPR EN LA PREDISPOSICIÓN A LA DEPRESIÓN

RESUMEN: La depresión es un trastorno afectivo caracterizado por una intensa angustia y sentimientos de abatimiento que persisten durante periodos prolongados. Aunque su etiología está ampliamente reconocida como multifactorial, el papel específico de los factores genéticos y ambientales sigue estando poco explorado. Este estudio pretende realizar una revisión integradora para identificar el impacto del polimorfismo genético 5-HTTLPR en la predisposición a la depresión, así como su interacción con factores ambientales. Se adoptó una metodología predefinida y sistemática con publicaciones de 2016 a 2024 en inglés, portugués y español disponibles en las siguientes bases de datos: PubMed, Biblioteca Virtual de Salud (BVS), Scielo y Google Scholar, culminando con la selección de 17 artículos que constituyeron la base del análisis y discusión, organizados en tres categorías: Clase 1 - El polimorfismo 5-HTTLPR como factor puramente genético en la predisposición a la depresión; Clase 2 - Factores puramente ambientales; Clase 3 - Herencia multifactorial que involucra el polimorfismo y factores ambientales. Los resultados indican que la depresión tiene una etiología multifactorial, que implica la asociación entre el polimorfismo 5-HTTLPR y situaciones de estrés ambiental. Aunque esta relación no depende exclusivamente de los genotipos del polimorfismo, se observó que el alelo S tiene una mayor influencia, ya que reduce el transporte y la absorción de serotonina.

PALABRAS CLAVE: Depresión; Serotonina; Genética; Salud mental.

1. INTRODUÇÃO

A depressão ou Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um transtorno crônico, multifatorial e social que pode ser fatal. Sua ocorrência está associada a uma interação complexa de fatores genéticos, ambientais e psicológicos que afeta pessoas de todas as idades, gêneros, raças e classes sociais (STRINGARIS, 2017). Os sintomas depressivos podem variar de grau e intensidade entre as pessoas fazendo com que o indivíduo afetado sinta humor vulnerável, pensamentos negativos e desesperançosos, profunda tristeza,

alteração de apetite e sono e mudança no comportamento diante de situações que poderiam anteriormente ser consideradas normais e anedonia crônica e marcante (LELIS *et al.*, 2020).

O TDM se expressa por meio da diminuição na liberação de neurotransmissores como a serotonina e noradrenalina. Estes neurotransmissores são moléculas que amplificam, transmitem e convertem sinais nas células, são produzidos pelos neurônios e liberados na fenda pré-sináptica (TELEANU *et al.*, 2022). Portanto, a depressão está frequentemente associada a disfunções nos sistemas de neurotransmissores, na qual a baixa síntese de serotonina e a anormalidade na função dos receptores são fatores chave na fisiopatologia da doença (JIANG *et al.*, 2022).

A Serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) é produzida em células especializadas a partir do aminoácido triptofano e liberada em todo o cérebro e atua como um dos principais neurotransmissores envolvidos no comportamento, apetite, humor, gênese e desenvolvimento da depressão. Para o desempenho de sua função, a serotonina precisa de um transportador (5-HTT) dependente de sódio localizado na membrana plasmática das células realizando o transporte deste neurotransmissor da fenda sináptica para os neurônios pré-sinápticos. Dessa forma, o 5-HTT controla a neurotransmissão serotoninérgica ao conduzir a serotonina para outros sistemas (KENNA *et al.*, 2012).

No entanto, o gene que codifica o transportador 5-HTT apresenta polimorfismo, gerando a variante 5-HTTLPR localizado no cromossomo 17q11.2, que consiste em uma deleção no alelo curto (S) e uma inserção no alelo longo (L). O alelo S demonstra ter menor atividade transcricional do que o alelo L, resultando na redução de 5-HTT na membrana celular na presença do alelo curto, que diminui a efetividade de transcrição do gene promotor do 5-HTT o que culmina na diminuição entre a ligação do transportador de serotonina e sua absorção. Assim, a presença dessa variante predispõe o indivíduo a uma maior suscetibilidade ou risco de transtornos psiquiátricos (ZHANG *et al.*, 2020; JIANG *et al.*, 2022).

Logo, os questionamentos desta pesquisa são: a depressão tem etiologia apenas na predisposição genética decorrente da presença da variante 5-HTTLPR? Ou ainda, a depressão sendo multifatorial depende de algum fator ambiental para desencadear o transtorno além da presença da variante 5-HTTLPR?

Nesse sentido, o tema pesquisado está relacionado ao polimorfismo do gene 5-HTTLPR e sua provável relação com o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos e

que estas suscetibilidades genéticas podem persuadir os sintomas depressivos. O presente estudo aborda o polimorfismo 5-HTTLPR e sua possível influência na predisposição à depressão, investigando como fatores genéticos e ambientais interagem para modular o risco.

2. MÉTODO

As análises dos artigos selecionados foram feitas a partir de uma adaptação do protocolo para revisões sistemáticas *Preferred Reporting Systems for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) (PAGE *et al.*, 2021).

Este estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa, desenvolvida em cinco etapas: (1) identificação do tema e formulação do problema; (2) busca dos estudos na literatura; (3) avaliação dos critérios de inclusão e exclusão; (4) análise sistemática e categorização dos dados; e (5) apresentação e interpretação dos resultados. As informações foram coletadas, analisadas e organizadas de forma sistemática, originando três classes de estudo: (a) fatores puramente genéticos (polimorfismo 5-HTTLPR); (b) fatores puramente ambientais; e (c) herança multifatorial.

O processo de busca foi realizado em abril de 2024 utilizando o PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scielo e Google Acadêmico. Como descritores foram utilizados os termos: polimorfismo 5-HTTLPR e fatores na predisposição à depressão. Estes descritores foram pesquisados na língua portuguesa, inglesa e espanhola.

Como critérios de inclusão foram delimitados três fundamentos norteadores (MIRANDA; SANOMIA; REIS; 2021). Primeiramente foi avaliado o período de publicação compreendido entre 2016 a 2024, o idioma e o título dos artigos. Em um segundo momento, foi realizada a caracterização dos estudos incluindo análise do resumo do artigo, informações do estudo, metodologia e resultados primordiais.

Como critérios de exclusão foram delimitados os seguintes parâmetros para análise dos artigos: estudos duplicados, estudos que não atendem ao objetivo, estudos abordam outros transtornos mentais, estudos que não envolvem a interação entre o polimorfismo 5-HTTLPR e a depressão, estudo que relaciona outros fatores ligados à depressão, teses, dissertações, trabalhos de conclusão de curso, resumo de anais e resumos simples e expandidos.

Ao final, os artigos que foram selecionados, são aqueles que após analisados corresponderam às hipóteses desta pesquisa e foram utilizados para redação do trabalho.

3. RESULTADO E DISCUSSÃO

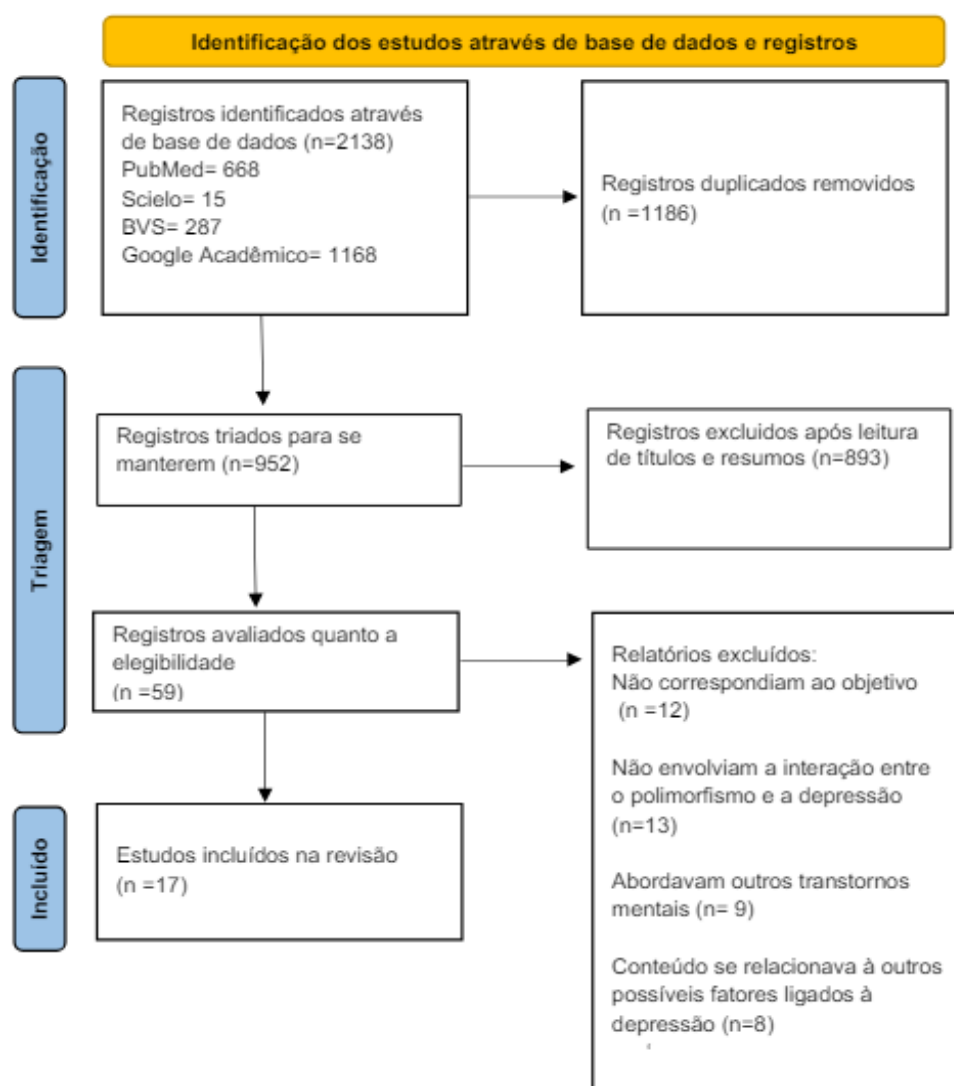


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos estudos a partir da adaptação do modelo PRISMA (PAGE *et al.*, 2021)

O processo de pesquisa é mostrado na figura 1. Foram encontrados 2138 registros na fase de identificação do estudo: PubMed (n=668), Scielo (n=15), BVS (n=287) e Google Acadêmico (n=1168). Na fase de triagem foram excluídos estudos duplicados (n=1186) e triados 952 para se manterem, após a leitura de títulos e resumos foram retirados 893 registros. Analisou-se 59 estudos em texto completo, sendo 12 excluídos por não atenderem ao objetivo da revisão, 13 estudos não envolviam a interação entre o polimorfismo 5-HTTLPR com a depressão, 9 por serem estudos que abordavam outros transtornos mentais e 8 estudos foram excluídos por relacionar outros possíveis fatores ligados à depressão. Restando 17 estudos que atenderam a todos os critérios de seleção.

A vista disso, os artigos selecionados após leitura foram classificados em três grupos: fator puramente genético (polimorfismo 5-HTTLPR), fatores puramente ambientais e herança multifatorial (Tabela 1).

Tabela 1: Síntese dos estudos para a revisão integrativa.

AUTOR	TÍTULO DO ARTIGO	PERIÓDICO	ANO	IDIOMA
SIMONYTE <i>et al.</i>	Associations of serotonin transporter gene polymorphism, 5-HTTLPR and adverse life events with late-life depression in the elderly population of Lithuania.	Scientific Reports	2023	Inglês
DELLI COLLI <i>et al.</i>	Time moderates the interaction between 5-HTTLPR and stress in the risk of depression: gene x environment interaction as a dynamic process.	Translational Psychiatry	2022	Inglês
MEYER <i>et al.</i>	Length polymorphism in the Angiotensin I- converting enzyme gene and serotonin-transporter-linked polymorphic region constitute a risk haplotype for depression in patients with coronary artery disease.	Biochemical Genetics	2020	Inglês
ZHANG <i>et al.</i>	The important effect of 5-HTTLPR polymorphism on the risk of depression in patients with coronary heart disease: a meta-analysis.	BMC Cardiovascular Disorders	2020	Inglês
FRATELLI <i>et al.</i>	5HTTLPR Genetic Variant and Major Depressive Disorder: A review.	Genes	2020	Inglês
BONK <i>et al.</i>	Vitamin D moderates the interaction between 5-HTTLPR and childhood abuse in depressive Disorders.	Scientific Reports	2020	Inglês
COSTA <i>et al.</i>	Growing in the shadows of suicide.	Birth and Growth Medical Journal	2020	Inglês
WANG <i>et al.</i>	Meta-analysis of 5-hydroxytryptamine transporter gene promoter region polymorphism and post-stroke depression	Journal of International Medical Research	2020	Inglês
LI <i>et al.</i>	5-HTTLPR polymorphism and postpartum depression risk: A meta-analysis.	Medicine	2020	Inglês
DA SILVA RATO <i>et al.</i>	Relação entre microbiota intestinal e depressão.	Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento	2020	Português

SARMIENTO HENÁNDEZ <i>et al.</i>	Asociación entre Polimorfismo 5-HTTLPR, intento de suicidio y comorbilidad em Adolescentes mexicanos con trastorno Mayor Depressivo.	Atos Espanhois de Psquitria	2019	Espanhol
BLEYS <i>et al.</i>	Gene- environment interactions between stress and 5HTTLPR in depression: a meta-analytic update.	Journal of Affective Disorders	2018	Inglês
ZHAO <i>et al.</i>	Meta-analysis of the interaction between serotoninina transporter promoter variant, stress, and posttraumatic stress disorder.	Scientific Reports	2017	Inglês
PEARSON <i>et al.</i>	Additive genetic contribution to symptom dimensions in Major depressive disorder.	Journal of Abnormal Psychology	2016	Inglês
PELUSO <i>et al.</i>	Transtornos ansiosos e depressivos em idosos com tontura crônica de origem vestibular.	Jornal Brasileiro de Otorrinolaringologia	2016	Português
HABERSTICK <i>et al.</i>	Depression, stressful life events, and the impact of variation in the serotonin transporter	PloS One	2016	Inglês
PÉREZ-OLMOS <i>et al.</i>	Polimorfismo do gene transportador de serotonina (5-HTT) e transtorno depressivo maior em pacientes em Bogotá, Colômbia	Biomedicina	2016	Espanhol

Fonte: autores.

3.1 CLASSE 1: polimorfismo 5-HTTLPR como fator puramente genético na predisposição à depressão

Dentre os artigos selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, os artigos que contemplavam o fator genético de variação do gene transportador da serotonina com a depressão:

A depressão está intimamente relacionada ao processo de neurotransmissão, no qual neurotransmissores como a serotonina (5-HT) desempenham papéis cruciais na comunicação entre células nervosas (JIANG *et al.*, 2022). Dentre as substâncias responsáveis pela neurotransmissão a serotonina (5-HT) participa e regula ativamente de várias biossinalizações, por meio do seu transportador 5-HTT (WANG *et al.*, 2020). Este transportador apresenta uma variação genética (polimorfismo) denominada 5-HTTLPR encontrada na região promotora do gene transportador de serotonina *SLC6A4* localizado no cromossomo 17q11.1-q12 (CULVERHOUSE *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2020). 5-HTTLPR é uma das variantes de polimorfismo bialélico com uma inserção/deleção de 44 pb que

dá origem a dois alelos diferentes: um alelo longo (*Long*, L), que contém a inserção; e um alelo curto (*Short*, S), que contém a deleção (WANG *et al.*, 2020).

Localizado na membrana plasmática, desempenha um papel essencial na neurotransmissão serotoninérgica ao recapturar a serotonina da fenda sináptica para os neurônios pré-sinápticos. Portanto, o 5-HTT está envolvido na regulação da neurotransmissão serotoninérgica ao mediar a disponibilidade da serotonina para outros sistemas serotoninérgicos. Assim, os diferentes genótipos resultantes do polimorfismo podem alterar o transporte normal da serotonina. E foi observado que a presença do alelo S e a eficiência transcricional do gene promotor 5-HTT é diminuída resultando em uma menor ligação do transportador à serotonina e sua absorção, conduzindo à depressão (HABERSTICK *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2020).

Sarmiento-Hernández *et al.* (2019) abordou que o gene transportador da serotonina (5-HTT) é um dos genes fundamentais na transmissão serotoninérgica e possui variantes longas (L) e curtas (S). Descobriu-se que indivíduos com a variante curta eram mais propensos a exibir comportamento depressivo, agressividade e impulsividade. O estudo analisou a frequência de suicídio em diferentes países e encontraram uma interação baseada na etnia entre as taxas nacionais de suicídio e a frequência do alelo 5-HTTLPR, com o alelo S atuando como um fator de proteção em populações caucasianas e como um fator de risco em populações não caucasianas.

Péres-Olmos *et al.* (2016) verificou que o polimorfismo resulta em duas variações alélicas com tamanhos e atividades diferentes: um alelo longo (L) com 16 repetições, e um alelo curto (S), com 14. Nas células humanas, o alelo S reduz a atividade do transportador, o que diminui os níveis de RNA mensageiro e a expressão do 5-HTT pré-sináptico, células LL podem produzir níveis de RNA mensageiro para 5-HTT de 1,4 a 1,7 vezes maiores que os do alelo curto. O alelo curto desse polimorfismo produz níveis mais baixos de transcrição do transportador, o que o associa a um maior risco de transtornos de humor.

Pearson *et al.* (2016) realizaram estudos de associação ampla de genes candidatos e do genoma (GWAS) que avaliou polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) juntamente com a análise de probabilidade máxima restrita de matriz de parentesco genômico (GREML). Neste caso o estudo quantificou a contribuição relativa de SNPs em indivíduos que preencheram os critérios do DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) para transtorno depressivo maior não psicótico entre 18 e 75 anos

de idade. O estudo também considerou covariáveis como idade e sexo para contabilizar a estratificação da população potencial. Os resultados indicaram que essas dimensões do sintoma de depressão têm herdabilidade baseada no SNPs diferencial entre os indivíduos diagnosticados com depressão. Especificamente, a depressão central e as dimensões dos sintomas de ansiedade tinham herdabilidade SNPs relativamente baixa (14% e 5%, respectivamente), enquanto as dimensões de insônia e apetite tinham herdabilidade SNPs relativamente maior (30% para ambos). Esses achados enfatizam a importância de considerar as dimensões heterogêneas dos sintomas que constituem a depressão particularmente para estudos sobre a etiologia genética.

Assim, embora o polimorfismo 5-HTTLPR tenha participação genética de predisposição a depressão, é reconhecido que a condição é multifatorial, ou seja, a presença de genótipos de predisposição é dependente de fatores ambientais para que o limiar seja ultrapassado. Assim, é necessária a análise dos fatores ambientais e a relação com o polimorfismo 5-HTTLPR para o entendimento da depressão ao nível populacional e de etnias.

3.2 CLASSE 2: Fatores puramente ambientais na predisposição a depressão.

Nesta classe foram analisados artigos que estavam de acordo somente com a predisposição de origem puramente ambiental, ou seja, não analisaram o polimorfismo 5-HTTLPR e sua relação com a depressão. Assim, os fatores puramente ambientais são todos aqueles que não estão relacionados a algum fator genético e incluem fatores endógenos e exógenos ao indivíduo, mas que de algum modo influenciam nas funções biológicas.

Costa *et al.* (2020) estudaram o impacto do suicídio de um responsável por uma criança e a predisposição a depressão. Os autores afirmam que na prática clínica se observa que filhos de pais suicidas estão propensos a desenvolver diversos problemas psicopatológicos como a depressão, além de também virem a se tornarem suicidas. Nesse estudo avaliou-se que crianças cujos pais se suicidaram ou que possuem histórico de tentativas de suicídio apresentam um risco maior de cometer, ou tentar o suicídio, do que filhos cujos pais morreram de outra causa ou que estão vivos. Os autores concluem que crianças pequenas têm elevada dependência dos pais, e precisam deles para conseguir seguir estratégias cognitivas e emocionais para internalizar a morte e gerenciar os sentimentos de perda. Assim, em perdas por suicídio a criança é exposta a elevados níveis

de estresse que afetam desenvolvimento normal do cérebro e como consequência predispõe a depressão tanto na infância quanto na vida adulta.

O estudo realizado por Bonk *et al.* (2020), apontou que a depressão possui herdabilidade estimada de 31-42%, indicando a contribuição dos fatores ambientais. Os autores associaram a interação da vitamina D com o abuso infantil e o sistema serotoninérgico. Para os autores a vitamina D estimula a expressão do gene da enzima limitadora da taxa de triptofano hidroxilase 2 nas células cerebrais humanas, o que contribui para a síntese de serotonina, portanto, a associação da vitamina D e transtornos depressivos foi confirmada. Assim, a vitamina D dentro dos valores de referência amenizaria os sintomas depressivos, e abaixo poderia contribuir com os sintomas de depressão atuais. Para os autores, os baixos níveis de vitamina D podem intensificar os sintomas depressivos, já que isso pode acarretar em taxas de expressão mais baixas da enzima limitadora na síntese de serotonina, aumentando ainda mais a deficiência pré-sináptica da serotonina disponível, entretanto, um indivíduo não desenvolverá a doença apenas por conter baixos níveis séricos da vitamina. Os autores reforçam ao final do estudo que a depressão tem etiologia multifatorial.

Peluso *et al.* (2016) analisaram ansiedade e os transtornos depressivos em idosos com tontura crônica. A tontura é o principal sintoma das doenças vestibulares, sendo ainda frequentemente encontrada entre idosos. Os autores explicam que a tontura pode ser intensa conduzindo a quedas e desequilíbrio, e geralmente são acompanhadas de sintomas neurovegetativos e auditivos que causam sofrimento emocional, ansiedade e depressão. A tontura restringe o idoso no desenvolvimento de atividades físicas e socialização afetando acentuadamente sua qualidade de vida. Neste estudo os autores avaliaram 44 pacientes com idade igual ou superior a 60 anos com queixas de tontura durante os últimos meses e diagnóstico de vestibulopatia. Foi constatado que os indivíduos analisados apresentavam transtorno de ansiedade generalizada, fobias específicas e depressão. Os pacientes idosos do estudo apresentaram fatores que são considerados de risco para o desenvolvimento de depressão e ansiedade, como a baixa escolaridade, gênero feminino, aposentadoria e presença de doenças crônicas.

Da Silva Ratto *et al.* (2020) analisaram a relação entre a microbiota intestinal e a depressão. Os autores apontaram que alterações na composição da microbiota intestinal motivadas por estresse podem afetar o cérebro e o comportamento, induzindo a liberação de citocinas inflamatórias que perturbam a neuroquímica deste órgão, tornando os

indivíduos vulneráveis à ansiedade depressão. As disfunções da microbiota intestinal são um dos fatores que podem causar os distúrbios depressivos ou agravar seus sintomas. O aumento de algumas patologias como alergias, doenças inflamatórias, mudanças de humor e hormonais, além da dieta que pode ter uma relação direta com a predisposição à depressão.

Nesse sentido, os estudos com foco restrito a etiologia ambiental, reforçam que este fator isoladamente não predispõe à depressão, assim como os estudos com foco puramente genético no polimorfismo 5-HTTLPR também mencionam que a presença deste genótipo não pode ser o determinante na condição. Assim, os estudos sugerem que a depressão é uma condição de etiologia multifatorial.

3.3 CLASSE 3: Herança multifatorial como fator de predisposição à depressão.

Wang *et al.* (2020) perscrutou uma meta-análise para investigar o polimorfismo 5-HTTLPR associado à depressão após acidente vascular cerebral (AVC). No estudo, os pesquisadores encontraram associação justificada pelo fato do genótipo LL aumentar a tensão vascular no decorrer de acontecimentos estressantes resultando em isquemia. Os resultados mostraram uma intensa correlação entre o polimorfismo do gene 5-HTTLPR e a depressão após o AVC, no entanto com uma diferença relevante entre os modelos genéticos dos alelos dominantes, recessivos, homozigotos e heterozigotos. As análises realizadas no estudo indicaram que o polimorfismo do gene 5-HTTLPR estava associado com AVC, e que o alelo L era um fator protetor para o AVC. Os resultados confirmaram que o polimorfismo do gene 5-HTTLPR foi associado ao acidente vascular cerebral, e os genótipos LL e LS conferem proteção em comparação com o genótipo SS em populações asiáticas e caucasianos.

Na meta-análise realizada por Zhao *et al.* (2017) foi averiguada a interação entre 5-HTTLPR, estresse e o transtorno depressivo pós-traumático e suas interrelações. Os autores indicaram que os portadores do polimorfismo 5-HTTLPR apresentam maior reatividade e influência na relação entre estresse e transtorno depressivo pós-traumático com o alelo S menos frequentemente associado ao aumento da sensibilidade ao estresse.

Bleys *et al.* (2018) realizou uma pesquisa sistemática com a finalidade de investigar a interação entre 5-HTTLPR com o estresse. No entanto, observaram uma associação pequena, mas significativa e concluíram que a relação entre a depressão e o

estresse pode não depender apenas da presença do polimorfismo 5-HTTLPR, mas da interação de genes múltiplos em múltiplas vias neuronais e da interação Gene x Ambiente.

Haberstick *et al* (2016) avaliaram por meio de regressão que o risco de desenvolver depressão em função da presença do genótipo 5-HTTLPR aumenta proporcionalmente ao número de eventos estressantes vivenciados ao longo da vida. Embora, o risco de depressão pareça aumentar abruptamente para os portadores de um ou mais dos alelos curtos no seu genótipo, os autores também observaram que na ausência de eventos estressantes na vida as taxas de desenvolvimento de depressão são semelhantes entre os diferentes genótipos. Essa observação no estudo indicou que em níveis baixos de estresse o genótipo 5-HTTLPR não estava relacionado ao risco de depressão, ou seja, o polimorfismo é dependente de um fator ambiental para ultrapassar o limiar indicando a condição multifatorial da depressão.

No estudo de Fratelli *et al.* (2020) os autores relacionaram as interações biológicas, psicológicas e sociais no desenvolvimento da depressão, e consideraram que o alelo S de 5-HTTLPR aumenta o risco de depressão apenas em indivíduos que passaram por eventos de estresse, no entanto apontam que esta observação apresenta variações, ou seja, a depressão é dependente de outros fatores além do polimorfismo e dos eventos de estresse. Assim, os autores também apontam a necessidade de estudos amplos aplicados a diferentes populações associando o polimorfismo a múltiplos fatores ambientais de modo que as informações resultantes do estudo possam contribuir para o entendimento dos modos de desenvolvimento da depressão e como consequência, conduza a prevenção e tratamento na busca por melhoria na qualidade de vida.

Li *et al.* (2020) correlacionam em estudo o polimorfismo 5-HTTLPR e a depressão pós-parto (DPP), os autores explicam que o sistema de serotonina (5-HTT) está envolvido na patogênese da depressão e a concentração de serotonina na fenda sináptica e a funcionalidade do seu receptor possuem um papel importante para que o processo patológico da depressão aconteça, porém se isso tem uma relevância alta ou baixa para se manifestar de fato, é inconclusivo segundo os pesquisadores. Os autores explicaram que diferenças raciais pode ser um dos fatores que influenciam na relação do polimorfismo 5-HTTLPR com a DPP, a análise da pesquisa com base na etnia demonstrou que houve uma associação significativa entre a alteração e DPP apenas na população asiática, e apenas um estudo foi feito em população caucasiana, e para obter a confirmação desse resultado, seria necessário um número maior de indivíduos de etnias diferentes no futuro. Além de

que, fatores como psicologia, fisiologia e ambiente social deveriam ser considerados ao se falar de DPP. Os autores apoiam que modelos alélicos e dominantes do polimorfismo 5-HTTLPR poderiam ser na verdade um fator de proteção para a depressão pós-parto na Ásia, entretanto, seria necessário estudos de caso-controle com um número maior de amostra para confirmar os resultados (LI *et al.*, 2020).

No estudo descrito por Wang *et al.* (2020) os autores avaliaram o polimorfismo 5-HTTLPR e sua relação com a depressão pós AVC. Após acidentes agudos, 40% dos pacientes desenvolveram algum grau de depressão. Esse estudo sustenta que a depressão pós-AVC está associada com uma combinação de neurologia e neuropsiquiatria. Os principais mecanismos neurobiológicos envolvidos estariam relacionados a neurotransmissores, déficits funcionais, neuroendocrinologia, estado nutricional e neuropeptídeos. A depressão primária possui múltiplas origens em sua patogênese, porém a diminuição do neurotransmissor 5-HT é uma das causas mais reconhecidas. Foi descoberto que o 5-HTTLPR está associado a uma resposta vascular, em que o genótipo LL apresentou elevar a tensão vascular em situações de estresse, o que resulta em isquemia. As análises que os autores fizeram para compor a pesquisa mostraram que o polimorfismo 5-HTTLPR do gene SLC6A4, está associado com a depressão pós acidente vascular cerebral, e que o alelo L seria um fator de proteção para o transtorno. Por fim, os resultados obtidos por Wang *et al.* (2020) revelaram que o polimorfismo 5-HTTLPR e depressão pós AVC possuem relação, porém com diferenças significativas nos modelos genéticos: dominante, recessivo, homozigoto e heterozigoto. Os genótipos LL, LS + LL, LS, e o alelo L tiveram efeitos protetores, enquanto o genótipo SS não.

O artigo descrito por Zhang *et al.* (2020), expõe o efeito do 5-HTTLPR e o risco de depressão em pacientes com doença arterial coronariana (DAC), já que a depressão assumiu um papel fundamental na contribuição para a doença cardíaca coronária (DCC). O 5-HT é considerado um bom comunicador entre o sistema nervoso central e o sistema nervoso periférico, segundo os autores, o alelo S apresentou ter menor atividade de transcrição do que o alelo L, que resulta na redução de transportadores (5-HTT) na membrana celular. Com menos transportadores 5-HTT disponíveis nas membranas dos neurônios ocorre o desequilíbrio da concentração e função do 5-HT, e isso é o que se acredita ser uma das causas mais importantes da depressão, o que também acelera o processo da DAC.

Os resultados de Zhang *et al.* (2020) foram associados a uma notável relação entre o polimorfismo 5-HTTLPR com o risco de depressão em pacientes com DAC, incluindo todos os modelos genéticos. Pacientes com DAC que possuem o alelo S do polimorfismo 5-HTTLPR, apresentam redução da expressão de transportadores 5-HTT, diminuindo a recaptação de 5-HT, e com isso, se dá a instalação dos sintomas depressivos. A pesquisa concluiu que os pacientes com DAC que possuem o alelo S estão mais vulneráveis a depressão, entretanto ainda precisam de mais evidências para comprovar sua sensibilidade e especificidade. Outro ponto observado no estudo foi de que o risco de depressão é maior nas pessoas com duas cópias do alelo S, comparado com indivíduos que possuem apenas uma cópia.

Meyer *et al.* (2020) pesquisaram o risco do gene da enzima conversora de Angiotensina I e a região polimórfica do transportador de 5-HT, constituírem um haplótipo de risco para depressão em pacientes com DAC. Esse estudo trouxe a informação de que indivíduos com uma, ou duas cópias do alelo curto (S), apresentam mais sintomas depressivos e comportamento suicidas do que homozigotos para o alelo L, assim como vimos em estudos anteriores. A conclusão dos autores foi de que o haplótipo ACE D/D, 5-HTTLPR I/I, estão associados a sintomas depressivos em pacientes com DAC. Porém, segundo os autores, esse achado requer mais investigações clínicas e experimentais para agregar no conhecimento da contribuição sinérgica do sistema renina-angiotensina e o sistema serotoninérgico no desenvolvimento da depressão.

Delli Colli *et al.* (2022) verificou o efeito da interação 5-HTTLPR x estresse no risco de depressão. O estudo identificou o tempo como um fator moderador e que os fatores temporais contribuem para o resultado da interação. A temporalidade inicial que influenciou a relação entre 5-HTTLPR e estresse foi o período de tempo durante o qual o estresse ocorreu.

Ao estratificar entre estresse crônico e agudo, observou-se uma diferença significativa nos subgrupos, demonstrando um efeito forte da interação entre o polimorfismo e o estresse crônico, declarando uma maior implicação do estresse crônico no risco de depressão. Outro fator temporal que moderou a interação 5-HTTLPR x estresse foi a duração do intervalo de tempo entre o final do estresse e a avaliação da depressão. Ao estratificar por intervalo de tempo, uma interação robusta entre o polimorfismo e o estresse surgiu apenas em intervalos menores ou iguais a 1 ano. A relevância do tempo na moderação da interação 5-HTTLPR x estresse emergiu ainda mais

claramente ao considerar ambos os fatores temporais: duração do estresse e intervalo de tempo. O estudo apoiou a hipótese de interação 5-HTTLPR x estresse e mostrou que o efeito da interação no risco de depressão é significativamente moderado pelo tempo (DELLI COLLI *et al.*, 2022).

A depressão tardia (DT) é um transtorno multifatorial, com suscetibilidade e vulnerabilidade potencialmente influenciadas pela interação gene x ambiente. O objetivo do estudo de Simonyte *et al.* (2023) foi investigar se o polimorfismo 5-HTTLPR está associado à DT, a investigação contou com 353 participantes de idade igual ou superior a 65 anos. Os sintomas depressivos foram apurados através da escala EURO-D e aplicaram O Questionário de Lista de Eventos Ameaçadores para identificar eventos estressantes que aconteceram nos últimos 6 meses e durante a vida. Esta interação foi indicada por maiores chances de depressão naqueles com genótipo s/s que experimentaram alto estresse em comparação com portadores l/l com estresse baixo ou médio, enquanto a análise de interação entre 5-HTTLPR e eventos estressantes atuais revelou que portadores de uma ou duas cópias do alelo s apresentavam maior probabilidade de sintomas depressivos associados ao estresse em comparação com participantes com genótipo l/l não expostos a situações estressantes. Os achados demonstraram que eventos estressantes ao longo da vida ou atuais e sua modificação pelo genótipo 5-HTTLPR são fatores de risco para depressão tardia.

A depressão pode ter como principais fatores ambientais variadas situações de estresse, situações clínicas ou patológicas, associadas ao polimorfismo 5-HTTLPR e aos diferentes genótipos possíveis, os estudos aqui analisados direcionam a sugestão de que a depressão tem etiologia multifatorial. O polimorfismo 5-HTTLPR gera a formação dos alelos L e S, que por sua vez podem se combinar em diferentes genótipos homozigotos e heterozigotos no indivíduo. Embora, alguns dos estudos analisados apontam que o alelo S possua maior influência na predisposição à depressão já que este atua de modo a diminuir a expressão do transportador de serotonina e como consequência reduzir o transporte e absorção deste neurotransmissor intimamente relacionado a condição depressiva.

De acordo com as pesquisas já realizadas, podemos observar que o polimorfismo 5-HTTLPR, pode ter efeitos diferentes em determinadas raças, porém, mais pesquisas devem ser feitas para concretizar essa hipótese. Outro fato, que permaneceu constantes em diversos estudos analisados, foi a diferença do alelo curto (S) e o longo (L), acredita-

se, que indivíduos que possuem, uma, ou duas cópias do alelo S, possuem mais suscetibilidade de desenvolver sintomas depressivos e o transtorno em si, do que portadores do alelo L, devido a taxa de transcrição da proteína transportadora de serotonina. É de suma importância esse assunto, já que a depressão está presente em diversas ocasiões como visto acima, visando melhorar a qualidade de vida e promovendo o bem-estar mental.

4. CONCLUSÃO

A revisão integrativa realizada permitiu concluir que há uma interação significativa entre o polimorfismo 5-HTTLPR e o desenvolvimento da depressão. Além disso, fatores ambientais desempenham um papel relevante ao modular a suscetibilidade dos indivíduos portadores do polimorfismo, especialmente em situações de estresse. O alelo S do 5-HTTLPR foi identificado como mais fortemente associado à predisposição ao transtorno depressivo em comparação ao alelo L, corroborando sua influência na diminuição da recaptação de serotonina. Espera-se que estudos futuros aprofundem o conhecimento sobre essa interação genética e ambiental, oferecendo uma base mais sólida para a formulação de medidas preventivas e intervenções terapêuticas que promovam a saúde mental e a qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

BLEYS, Dries *et al.* Gene-environment interactions between stress and 5-HTTLPR in depression: A meta-analytic update. **Journal of Affective Disorders**, v. 226, p. 339-345, 2018.

BONK, Sarah *et al.* Vitamin D moderates the interaction between 5-HTTLPR and childhood abuse in depressive disorders. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-9, 2020.

COSTA, Ana Vera *et al.* Growing in the shadows of suicide. **Birth and Growth Medical Journal**, v. 29, n. 2, p. 101-107, 2020.

CULVERHOUSE, Robert C. *et al.* Collaborative meta-analysis finds no evidence of a strong interaction between stress and 5-HTTLPR genotype contributing to the development of depression. **Molecular psychiatry**, v. 23, n. 1, p. 133-142, 2018.

DA SILVA RATTO, Rafaela *et al.* Relação entre microbiota intestinal e depressão. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 9, n. 12, p. e42191211158-e42191211158, 2020.

DELLI COLLI, Cláudia *et al.* Time moderates the interaction between 5-HTTLPR and stress in the risk of depression: gene x environment interaction as a dynamic process. **Translational Psychiatry**, v. 12, n. 1, p. 274, 2022.

FRATELLI, Caroline *et al.* 5HTTLPR Genetic Variant and Major Depressive Disorder: A Review. **Genes**, v. 11, n. 11, p. 1260, 2020.

HABERSTICK, Brett C. *et al.* Depression, stressful life events, and the impact of variation in the serotonin transporter: Findings from the National Longitudinal Study of Adolescent to Adult Health (Add Health). **PloS one**, v. 11, n. 3, p. e0148373, 2016.

JIANG, Yao *et al.* Monoamine neurotransmitters control basic emotions and affect major depressive disorders. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 10, p. 1203, 2022.

KENNA, George A. *et al.* Association of the 5-HTT gene-linked promoter region polymorphism (5-HTTLPR) with psychiatric disorders: a review of psychopathology and pharmacotherapy. **Pharmacogenomics and Personalized Medicine**, p. 19-35, 2012.

LELIS, Karen de Cássia Gomes *et al.* Symptoms of depression, anxiety, and medication use in college students. **Portuguese Journal of Mental Health Nursing**, n. 23, p. 9-14, 2020.

LI, Jianming *et al.* 5HTTLPR polymorphism and postpartum depression risk: A meta-analysis. **Medicine**, v. 99, n. 39, 2020.

MEYER, Thomas *et al.* Length polymorphisms in the angiotensin I-converting enzyme gene and the serotonin-transporter-linked polymorphic region constitute a risk haplotype for depression in patients with coronary artery disease. **Biochemical genetics**, v. 58, n. 4, p. 631-648, 2020.

MIRANDA, M.L.S.; SANOMIA, M.S.; REIS, M.F. Aspectos genéticos da doença de Hirschsprung: uma revisão integrativa dos genes confirmados e candidatos a patogenia. **Temas em Saúde**, v.21, n.1, p.37-62, 2021.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. **British Medical Journal**, v. 372, n. 71, 2021.

PEARSON, Rahel *et al.* Additive genetic contribution to symptom dimensions in major depressive disorder. **Journal of abnormal psychology**, v. 125, n. 4, p. 495, 2016.

PELUSO, Érica Toledo Piza; QUINTANA, Maria Inês; GANANÇA, Fernando Freitas. Transtornos ansiosos e depressivos em idosos com tontura crônica de origem vestibular. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 82, p. 209-214, 2016.

PÉREZ-OLMOS, *et al.* Polimorfismo do gene transportador de serotonina (5-HTT) e transtorno depressivo maior em pacientes em Bogotá, Colômbia. **Biomedicina**, v. 36, não. 2 P. 285-294, 2016.

SARMIENTO-HERNÁNDEZ, Emmanuel *et al.* Associação entre polimorfismo 5-HTTLPR, tentativa de suicídio e comorbidade em adolescentes mexicanos com transtorno depressivo maior. **Atos Espanhóis de Psiquiatria**, v. 47, pág. 1-6, 2019.

SIMONYTE, Sandrita *et al.* Associations of serotonin transporter gene polymorphism, 5-HTTLPR and adverse life events with late-life depression in the elderly population of Lithuania. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 12920, 2023.

STRINGARIS, Argyris. What is depression? **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 58, n. 12, p. 1287-1289, 2017.

TELEANU, Raluca Ioana *et al.* Neurotransmitters - key factors in neurological and neurodegenerative disorders of the central nervous system. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 11, p. 5954, 2022.

WANG, Yukai *et al.* Meta-analysis of 5-hydroxytryptamine transporter gene promoter region polymorphism and post-stroke depression. **Journal of International Medical Research**, v. 48, n. 6, p. 0300060520925943, 2020.

ZHANG, Li-Jun *et al.* The important effect of 5-HTTLPR polymorphism on the risk of depression in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. **BMC cardiovascular disorders**, v. 20, n. 1, p. 1-8, 2020.

ZHAO, Mingzhe *et al.* Meta-analysis of the interaction between serotonin transporter promoter variant, stress, and posttraumatic stress disorder. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2017.

CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA

Rafaela Serra de Castro: Concepção e desenvolvimento da pesquisa; análise dos dados, redação do artigo.

Beatriz Fernanda de Souza: Concepção e desenvolvimento da pesquisa; análise dos dados, redação do artigo.

Marcela Funaki dos Reis: Concepção e desenvolvimento da pesquisa; análise dos dados, análise crítica do artigo.

Marielle Priscila de Paula Silva Lalucci: Análise dos dados e análise crítica do artigo.