

# Análise das bases genéticas e neurobiológicas da Ansiedade e Depressão: um painel de genes candidatos

## **ANA PAULA PIMENTEL COSTA**

Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil.

*E-mail:* appcosta@mackenzie.br

## **ANA PAULA PEREIRA ALVES**

Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil.

*E-mail:* alvesanapaulapereira@yahoo.com.br

## **Resumo**

Atualmente, a Ansiedade e a Depressão são os dois transtornos psiquiátricos mais prevalentes em todo o mundo, afetando cerca de 30% e 16,6% das pessoas, respectivamente. Fatores genéticos têm um papel essencial na responsabilidade desses transtornos, com as estimativas de herdabilidade entre 30% e 40% para ansiedade e depressão. Ainda que as causas desses transtornos não sejam totalmente conhecidas, muitos estudos procuram desvendar suas bases genéticas. Nesse contexto, este estudo, por meio de uma revisão da literatura, procurou traçar um panorama dos transtornos mentais ansiedade e depressão, e um painel com enfoque na relação genética, apresentando possíveis genes candidatos associados a ambos os transtornos. Foram utilizadas as bases bibliográficas PubMed/Medline, Lilacs, Scientific Electronic Library Online, além da literatura obtida pela análise de genes no GenBank, EMBL-EBI e Europe PubMed Central. Aplicados os critérios de elegibilidade, elencaram-se 27 artigos com enfoque na etiologia, bases neurobiológicas e genéticas desses transtornos. Foram descritos 35 potenciais genes candidatos. A partir da identificação de nove fenótipos comuns e relevantes em ambos os transtornos, foi analisada a correlação entre os genes e os fenótipos, resultando em uma discussão de 20 genes. Entre os resultados, destacamos: os genes NOTCH1, BDNF e FKBP5, que estão relacionados ao desenvolvimento da ansiedade e da depressão em pessoas expostas ao estresse precoce; variantes dos genes SLC6A4, OXTR e COMT, que podem levar ao prejuízo funcional cerebral e ao aumento do

Recebido em: 07/11/2022

Aprovado em: 15/03/2023



Este artigo está licenciado com uma Licença Creative Commons – Atribuição-NãoComercial 4.0 Internacional

risco de ansiedade e depressão diante de ambientes psicossociais adversos; e alelos de alta atividade do gene MAOA, que também influenciam o funcionamento adequado das monoaminas. Esses dados demonstraram a importância das abordagens genéticas e neurobiológicas associadas para elucidar a etiologia desses transtornos mentais, auxiliando assim em medidas que possam prever o risco, permitir o diagnóstico precoce e promover estratégias de tratamento mais eficazes.

### Palavras-chave

Ansiedade. Depressão. Genética. Neurobiologia. Etiologia.

## Analysis of the genetic and neurobiological bases of Anxiety and Depression: a panel of candidate genes

### Abstract

Anxiety and Depression are currently the two most prevalent psychiatric disorders worldwide, affecting around 30% and 16,6% of people, respectively. Genetic factors play a key role in the responsibility for these disorders, with heritability estimates ranging from 30% to 40% for anxiety and depression. Although the causes of these disorders are not fully known, many studies seek to unravel their genetic bases. In this context, this study, through a literature review, sought to outline an overview of mental disorders, anxiety and depression, and a panel focusing on the genetic relationship, presenting possible candidate genes associated with both disorders. The bibliographic databases PubMed/Medline, Lilacs, Scientific Electronic Library Online were used, in addition to the literature obtained by gene analysis in GenBank, EMBL-EBI and Europe PubMed Central. After applying the eligibility criteria, 27 articles focusing on the etiology, neurobiological and genetic bases of these disorders were selected. Thereby, 35 potential candidate genes have been described. From the identification of 9 common phenotypes, most relevant in anxiety and depression disorders, the correlation between candidate genes and phenotypes was analyzed, resulting in a discussion of 20 genes. Among the results, we have highlighted: the *NOTCH1*, *BDNF* and *FKBP5* genes, that are related to the development of anxiety and depression in people exposed to early stress; variants of the *SLC6A4*, *OXTR* and *COMT* genes, that can lead to brain function impairment and the increase of risk of anxiety and depression in adverse psychosocial environments; and high activity alleles of the *MAOA* gene, that also present

high influence on the adequate functioning of monoamines. This data shows the importance of the associated neurobiological and genetic approach to elucidate the etiology of these mental disorders, therefore assisting in measures that can prevent risk, enable early diagnosis and promote more effective treatment strategies.

### Keywords

Anxiety. Depression. Genetics. Neurobiology. Etiology.

## **Análisis de las bases genéticas y neurobiológicas de la Ansiedad y Depresión: un panel de genes candidatos**

### Resumen

La Ansiedad y la Depresión son actualmente los dos trastornos psiquiátricos más prevalentes en todo el mundo, afectando alrededor del 30% y el 16,6% de las personas, respectivamente. Los factores genéticos son esenciales en la explicación de estos trastornos, con estimaciones de heredabilidad entre el 30% y el 40% para la ansiedad y la depresión. Aunque las causas de estos trastornos no se conocen del todo, muchos estudios buscan desentrañar sus bases genéticas. Siendo así, este estudio, a través de una revisión bibliográfica, buscó esbozar un panorama de los trastornos mentales, ansiedad y depresión, y un panel centrado en la relación genética, presentando posibles genes candidatos asociados a ambos. Se utilizaron las bases bibliográficas PubMed/Medline, Lilacs, Scientific Electronic Library Online, además de literatura obtenida por análisis de genes en GenBank, EMBL-EBI y Europe PubMed Central. Luego, fueron enumerados 27 artículos centrados en la etiología y bases neurobiológicas y genéticas de estos trastornos. Se describieron 35 posibles genes candidatos. A partir de la identificación de 9 fenotipos comunes, que se presentaron más relevantes en los trastornos ya mencionados, se analizó la correlación entre los genes candidatos y los fenotipos, resultando en una discusión de 20 genes. Entre ellos resaltamos: genes *NOTCH1*, *BDNF* y *FKBP5* que se relacionan al desarrollo de ansiedad y depresión en personas expuestas a estrés precoces; variantes de genes *SLC6A4*, *OXTR* y *COMT* que pueden ocasionar daño funcional cerebral y aumento del riesgo de ansiedad y depresión, ante ambientes psicosociales adversos; y alelos de alta actividad del gen *MAOA* que también influencia en el funcionamiento adecuado de las monoaminas. Dichos datos demostraron lo importante que es el abordaje neurobiológico y las genéticas

asociadas para elucidar la etiología de estos trastornos, ayudando en medidas que predigan riesgos, permitiendo el diagnóstico precoces y promoviendo estrategias de tratamiento más eficaces.

## Palabras Claves

Ansiedad. Depresión. Genética. Neurobiología. Etiología.

## INTRODUÇÃO

Atualmente, a ansiedade e a depressão são os dois transtornos psiquiátricos mais prevalentes na sociedade, sendo responsáveis por mais de 10% dos anos vividos com incapacidades derivadas dos transtornos em todo o mundo, incluindo nessa porcentagem o próprio processo de adoecimento e os motivos secundários desses (THORP *et al.*, 2021). São os transtornos mentais mais comuns, e ambos com uma probabilidade maior de serem apresentados nas mulheres do que nos homens. A ansiedade afeta quase 30% dos adultos e a depressão, 16,6% das pessoas em algum momento de suas vidas (MUSKIN, 2021; TORRES, 2020).

Para fins analíticos, primeiramente, é preciso diferenciarmos ansiedade e transtorno de ansiedade. A ansiedade se refere à antecipação de uma preocupação futura. Já o transtorno de ansiedade envolve características de medo, ansiedade excessiva e perturbações comportamentais associadas (DSM-5), de modo que o indivíduo evita situações que desencadeiem ou piorem seus sintomas e, por consequência, que seu desempenho no trabalho, na escola e nos relacionamentos pessoais seja afetado. A depressão, por sua vez, é caracterizada pela presença do humor triste, vazio ou irritável (DSM-5). É uma doença que causa perda de interesse nas atividades, afetando negativamente como a pessoa se sente, pensa e age, podendo levá-la a uma variedade de problemas emocionais, físicos, além da diminuição de sua capacidade funcional.

Os transtornos mentais surgem a partir de inter-relações dimensionais, complexas, em múltiplos níveis (POLANCZYK, 2009) e, ainda que as causas da ansiedade e da depressão não sejam totalmente conhecidas (BARNHILL, 2020; CORYELL, 2020), é possível afirmar que tais transtornos ocorrem devido a fatores de risco distintos e semelhantes, os quais propiciam o desenvolvimento desses (THORP *et al.*, 2021). De maneira ampla, os fatores podem ser

divididos em: fatores ambientais (história de vida, cuidado parental, relacionamento interpessoal, eventos estressantes, traumas, frustrações, vícios e estilo de vida) e fatores biológicos (características específicas do indivíduo, outras patologias, alterações fisiológicas, hormonais, bioquímicas, faixa etária, sexo biológico e um grande determinante genético) (RAPEE, 2012; TELES, 2019).

Fatores genéticos têm um papel essencial na responsabilidade desses transtornos, com as estimativas de herdabilidade entre 30% e 40% para ansiedade e depressão (THORP *et al.*, 2021), que, junto aos fatores estressores ambientais, resultam em que o indivíduo desencadeie o processo doentio (SMOLLER, 2016).

Estudos com gêmeos e famílias sugerem que a comorbidade entre os distúrbios é amplamente explicada por fatores de risco genéticos compartilhados (THORP *et al.*, 2021), analisando-se, dessa forma, o potencial de sobreposição genética, os fatores latentes e os componentes poligênicos, a fim de elucidar os mecanismos biológicos subjacentes à comorbidade entre os transtornos (DEMIRKAN *et al.*, 2011; THORP *et al.*, 2021). Por meio desses genes, também é possível observar a correlação genética entre os distúrbios, os quais têm como principal causa o fenômeno da pleiotropia, um efeito altamente associado a variantes em transtornos causados pelo estresse (SMOLLER, 2016) e aos transtornos psiquiátricos em geral (THORP *et al.*, 2021).

É possível notar que ambos os transtornos, mesmo que distintos, possuem a semelhança de serem causados por eventos e situações estressantes em diferentes níveis (APÓSTOLO *et al.*, 2011; SMOLLER, 2016). Ambos também são altamente relacionados a comorbidades, como TDAH (ROHDE *et al.*, 2000), esquizofrenia (EQZ) (GABÍNIO *et al.*, 2018), neuroticismo (ITO; GOBITTA; GUZZO, 2007), doença de Alzheimer e de Parkinson (DA) e (DP) (REZENDE; FONSECA, 2013), deficiência intelectual (DI) (WHITE *et al.*, 2005), distúrbio do sono (COELHO *et al.*, 2010), doenças cardiovasculares (DCV) (NASSER *et al.*, 2016), ativação imunológica levando à resposta inflamatória (GUIMARÃES, 2011), tremor (TE) (DE SANTANA; DIAS, 2020), fobia social (FS) (ITO *et al.*, 2008), distúrbio do ritmo circadiano (MONTEIRO *et al.*, 2020), obesidade (CASSELLI *et al.*, 2021), dependência de nicotina (ABDELRAHMAN *et al.*, 2021), alcoolismo (IZÍDIO, 2009), entre outras. Os transtornos têm altas taxas de serem comórbidos entre si (DEMIRKAN *et al.*, 2011; RICHTER *et al.*, 2020) e cerca de três quartos das pessoas com transtorno de ansiedade também atendem aos critérios diagnósticos para transtorno depressivo (THORP *et al.*, 2021).

Os avanços das neurociências, a concretização do Projeto Genoma Humano (MOURA; BABILÔNIA; CAVALCANTE, 2019) e a expansão das técnicas de pesquisa genética aumentaram a possibilidade de encontrar eventuais genes responsáveis pelo desenvolvimento de determinado transtorno mental (FREITAS-SILVA; ORTEGA, 2016), auxiliando, assim, na geração de medidas que poderiam prever o risco, permitir o diagnóstico precoce e promover estratégias de tratamento mais efetivas (SIMPSON; CABALLERO, 2009).

Hoje temos cada vez mais informações sobre quais genes estão relacionados aos transtornos, porém, o papel de cada um ainda não é totalmente esclarecido, demonstrando a extrema relevância dos estudos sobre as bases genéticas associadas a eles. Nesse contexto, este estudo procurou traçar um panorama dos transtornos de ansiedade e depressão, com enfoque na relação genética e possíveis genes candidatos, fornecendo assim um painel informativo de genes associados às principais características fenotípicas apresentadas nesses transtornos.

## MÉTODO

Para este estudo, inicialmente, foi realizada uma pesquisa prévia em livros e artigos sobre a etiologia, bases neurobiológicas e genéticas, e os fenótipos característicos de cada transtorno. Em seguida, para o levantamento de estudos, foram utilizadas as bases de dados PubMed/Medline, Lilacs e Scientific Electronic Library Online.

Uma série de combinações de palavras-chave, em português e em inglês, foram utilizadas: Transtornos mentais; Ansiedade; Depressão; Etiologia da ansiedade; Bases genéticas e neurobiológicas da ansiedade; Fatores ambientais da ansiedade; Etiologia da depressão; Bases genéticas e neurobiológicas da depressão; Fatores ambientais da depressão; Fatores ambientais da ansiedade e depressão; Fatores genéticos da ansiedade e depressão.

Como estratégia para buscas específicas dos genes selecionados foram consultados os bancos de dados GenBank, EMBL-EBI e Europe PubMed Central.

Foram definidos como critérios de elegibilidade: (1) estudos realizados apenas em humanos que avaliaram associações entre genes e os fenótipos relacionados aos transtornos de ansiedade e depressão; (2) estudos em que o texto completo estava disponível; (3) estudos publicados em língua inglesa, portuguesa ou espanhola; (4) estudos publicados nos últimos 15 anos. Foram

excluídos, após a leitura do título ou resumo, os artigos que não atendiam aos requisitos necessários para o desenvolvimento do trabalho, artigos repetidos ou que apresentaram associação com apenas um dos transtornos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este trabalho teve como objetivo elaborar um panorama dos transtornos de ansiedade e depressão, com enfoque na relação genética entre eles, e de possíveis genes candidatos, fornecendo, assim, um painel informativo de genes associados às principais características fenotípicas comumente apresentadas nesses transtornos.

Inicialmente foi realizado um levantamento sobre definição, classificação, semiologia, etiologia, bases genéticas e neurobiológicas, e os fenótipos característicos da ansiedade e da depressão. Com fundamento nesta pesquisa, os dados apresentados no Quadro 1 permitem traçar um panorama geral, evidenciando os principais aspectos de cada transtorno. Essas informações foram importantes para embasar a pesquisa sobre os genes candidatos associados aos fenótipos comumente apresentados em ambos os transtornos.

**Quadro 1** Aspectos gerais e características fenotípicas da Ansiedade e da Depressão

	<b>Ansiedade</b>	<b>Depressão</b>
Definição	Desregulação do sistema, de maneira que o medo surja de forma equivocada, exagerada e desproporcional em relação ao estímulo, gerando sofrimento excessivo e diversas modificações.	Desarranjo mental, com indícios de mau funcionamento cerebral, que devem perdurar por certo tempo, gerando, conforme sua intensidade, grande impacto na qualidade de vida.
Classificação do transtorno mental de acordo com o CID-10	Transtorno caracterizado essencialmente pela presença de manifestações ansiosas que não são desencadeadas exclusivamente pela exposição a uma situação determinada.	Transtorno caracterizado pela ocorrência repetida de episódios depressivos, na ausência de todo antecedente de episódios independentes de exaltação de humor e de aumento de energia.

(continua)

**Quadro 1** Aspectos gerais e características fenotípicas da Ansiedade e da Depressão *(continuação)*

	<b>Ansiedade</b>	<b>Depressão</b>
Exemplos do transtorno	Transtorno de Ansiedade de Separação (TAS), Mutismo Seletivo (MS), Fobia Específica (FE), Fobia Social (FS), Transtorno de Pânico (TP), Agorafobia (AGF), Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) e Transtorno de ansiedade induzido por substância/medicamento. Condições relacionadas: Transtorno de Estresse Pós-Traumático (PTSD), Transtorno de Estresse Agudo (TEA), Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) e Desordem de Ajustamento (TA).	Transtorno Disruptivo de Desregulação do Humor (TDDH), Transtorno Depressivo Maior (TDM), Transtorno Depressivo Persistente (Distímia) (TDP), Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM), Transtorno depressivo induzido por substância/medicamento. Condições relacionadas: Depressão Periparto (pós-parto) (DPP), Transtorno Afetivo Sazonal (SAD) e Transtornos Bipolares (TB).
Sintomas	<b>Psíquicos</b> (emocional): sofrimento antecipado, amplificação do estresse, medo, insegurança, intolerância, irritabilidade, angústia e a sensação de urgência. <b>Físicos</b> (corpo): estado de hiperalerta como taquicardia, respiração ofegante, tremores e sudorese, distúrbio do sono, perturbação do apetite, inquietação e alteração do ritmo de fala. <b>Cognitivos</b> (mente): desatenção, problemas de memória, pensamentos intrusivos e baixa criatividade.	<b>Psíquicos</b> (emocional): tristeza patológica, falta de motivação, dificuldade de sentir prazer, sensação de frustração e culpa, desesperança, pessimismo e redução da autoestima. <b>Físicos</b> (corpo): sensação de desconforto no peito, fadigas, distúrbio do sono, perturbação do apetite, problemas de pele, queda de cabelo, unhas frágeis, descuido do próprio corpo e mau gerenciamento das funções vitais. <b>Cognitivos</b> (mente): esquecimento, desatenção, dificuldade de gerar empatia e de tomar decisões.

*(continua)*



**Quadro 1** Aspectos gerais e características fenotípicas da Ansiedade e da Depressão *(continuação)*

	<b>Ansiedade</b>	<b>Depressão</b>
Bases neurobiológicas	<p>A interação de diversas regiões cerebrais, conhecido como sistema límbico, o qual agrupa as regiões corticais e subcorticais, é responsável pelo comportamento e memória emocional. Dessa forma, as estruturas mais estudadas desse sistema nos transtornos de ansiedade são:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Córtex pré-frontal – relacionado à capacidade de reflexão e de antecipação à eventos futuros e, assim, sua alta atividade produz reações de preocupações excessivas e injustificadas de eventuais perigos.</li> <li>• Hipocampo – associado às emoções e à memória, e, com isso, sua inflamação faz com que sejam frequentes as perdas de memória, os problemas de concentração e o estresse.</li> <li>• Amígdala – é o centro identificador do perigo, de maneira que, quando lesionada, aumenta o estado de alerta à ameaça, resultando no medo, no aumento do estresse e prejudicando a memória emocional.</li> </ul>	<p>Erros na interconectividade de várias regiões cerebrais (especialmente límbicas) são considerados. Assim, as regiões mais estudadas nos transtornos depressivos são:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Córtex cingulado anterior – monitoriza os comportamentos em “pré-concepções” de aspecto emocional, assim, ao ser afetado, menor é a atividade e maior a gravidade da depressão.</li> <li>• Hipocampo – vulnerável ao estresse, modulador do humor e fundamental na formação de novas memórias, de forma que sua lesão leva a sensibilidade ao estresse excessivo, tendência suicida e problemas de memória.</li> <li>• Amígdala – gerencia a tristeza e o prazer, além da relação com certos aprendizados, de modo que, quando inflamada, gera instabilidade emocional e comportamental.</li> </ul>
Neurotransmissores relevantes	Serotonina, GABA, Dopamina.	Serotonina, Dopamina, Noradrenalina.

*(continua)*

**Quadro 1** Aspectos gerais e características fenotípicas da Ansiedade e da Depressão (continuação)

	<b>Ansiedade</b>	<b>Depressão</b>
Bases genéticas	O início dos estudos para determinar se os transtornos de ansiedade eram familiares e, assim, estimar sua herdabilidade, pode comprovar, a partir das análises com famílias e gêmeos, que uma parte do risco de desenvolver esse tipo de perturbação pode ser atribuída a fatores genéticos, muitas vezes, associados aos riscos poligênicos, identificando possíveis predisposições dos traços complexos das variantes, com uma herdabilidade entre 20% e 40%.	O início das buscas para evidenciar a existência de algum componente genético nos transtornos depressivos, devido à observação da concentração em determinadas famílias, possibilitou, a partir dos estudos de famílias, gêmeos e adoção, a confirmação dos fatores genéticos na origem desses, e, ainda, a consideração de uma forte poligenicidade e de uma provável predisposição genética, com uma herdabilidade entre 30% e 50%.
Primeiros genes relacionados	<i>Prozac</i> – produz uma proteína relacionada ao neurotransmissor serotonina; <i>COMT</i> – codifica e regula uma das enzimas responsáveis pela degradação do neurotransmissor dopamina.	<i>SLC6A4</i> – codificador de um transportador de serotonina; <i>SLC6A3</i> – codificador de um transportador de dopamina; <i>SLC6A2</i> – codificador de um transportador de noradrenalina.
Fatores externos	Estresse, situações de exposições, críticas aos acontecimentos, velocidade e quantidade intensas de informação, poucas válvulas de escape, falta de projetos pessoais e exagerado grau de cobrança.	Luto, eventos estressores e emocionais marcantes, <i>bullying</i> , desemprego, relações familiares, tabagismo, dependência de álcool, problemas com peso e uso de certos medicamentos.

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Com essas informações, foi possível identificar características fenotípicas comuns nos transtornos de ansiedade e de depressão. São elas: estresse, estabilidade emocional, distúrbios do ritmo circadiano, obesidade, transtornos afetivos, ideação suicida, risco aos transtornos psiquiátricos, comportamento tipo depressivo e ansioso e alterações de neurotransmissores.

Diferentes genes estão associados a esses fenótipos. Sabe-se hoje que esses são influenciados não somente por um, mas sim por um conjunto de genes, contribuindo cada um com um pequeno percentual para o cenário completo dos transtornos (OLIVEIRA, 2018).

Dessa forma, uma segunda busca de artigos foi executada, a fim de realizar uma análise sugestiva de possíveis genes relacionados aos fenótipos apresentados tanto na ansiedade quanto na depressão. Por meio do levantamento bibliográfico, 50 artigos foram inicialmente selecionados. Após os critérios de elegibilidade, 23 foram descartados. Com base nesses 27 trabalhos, foi realizada uma seleção inicial de genes associados a ambos os transtornos. Entre esses artigos, destaca-se o de Thorp *et al.* (2021), que apresentou uma modelagem em nível de sintoma, desvendando a arquitetura genética compartilhada de ansiedade e depressão, apresentando um amplo conjunto de genes.

Com fundamento na leitura dos artigos selecionados, 35 genes são demonstrados no Quadro 2 – Genes candidatos associados aos fenótipos comumente apresentados tanto na Ansiedade quanto na Depressão. Além da listagem de genes, estão incluídas no quadro informações: *link* de referência no GenBank, localização cromossômica, produto gênico, fenótipo associado e o artigo de referência.

**Quadro 2** Genes candidatos associados aos fenótipos comumente apresentados tanto na Ansiedade quanto na Depressão

Gene	Lócus gênico	Produto gênico	Fenótipos	Artigos relacionados
<i>PHF8</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23133	Xp11.22	Enzima envolvida na desmetilação de histonas.	Modulador de comportamentos semelhantes à ansiedade e à depressão.	(WALSH <i>et al.</i> , 2017)
<i>NOTCH1</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4851	9q34.3	Proteína transmembrana da família NOTCH envolvida no desenvolvimento de diferentes tecidos e tipos celulares.	Associado com a suscetibilidade à ansiedade e à depressão sobre as consequências do estresse.	(STEINE <i>et al.</i> , 2016)

(continua)

**Quadro 2** Genes candidatos associados aos fenótipos comumente apresentados tanto na Ansiedade quanto na Depressão (continuação)

Gene	Lócus gênico	Produto gênico	Fenótipos	Artigos relacionados
<i>AVPR1B</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/553	1q32.1	Proteína receptora 1B da vasopressina.	Interação com eventos estressantes relacionados a depressão e ansiedade em tentativas de suicídio.	(BEN-EFRAIM <i>et al.</i> , 2013)
<i>CRHR1</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1394	17q21.31	Um receptor acoplado à proteína G que se liga a neuropeptídeos da família do hormônio liberador de corticotropina.	Variação associada ao aumento do risco à ansiedade e à depressão, refletindo nos transtornos afetivos.	(ROGERS <i>et al.</i> , 2013)
<i>DISC1</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/27185	1q42.2	Proteína com múltiplos domínios, envolvida no crescimento de neuritos.	Associação entre SNPs e traços de personalidade, neuroticismo, ansiedade e depressão.	(HARRIS <i>et al.</i> , 2010)
<i>SLC6A4</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6532	17q11.2	Proteína transportadora de serotonina.	Variação envolvida nos distúrbios de ansiedade, depressão e estresse.	(PEREIRA, 2015)
<i>BDNF</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/627	11p14.1	Fator neurotrófico derivado do cérebro.	A interação gene-estresse prediz a experiência de sintomas de depressão e ansiedade.	(GATT <i>et al.</i> , 2009)
<i>FKBP5</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2289	6p21.31	Membro da família de proteínas imunofilinas.	Associado ao risco de transtornos relacionados ao estresse.	(SMOLLER, 2016)

(continua)

**Quadro 2** Genes candidatos associados aos fenótipos comumente apresentados tanto na Ansiedade quanto na Depressão (continuação)

Gene	Lócus gênico	Produto gênico	Fenótipos	Artigos relacionados
<i>OXTR</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5021	3p25.3	Proteína receptora de ocitocina, acoplada à proteína G.	A variação implica o risco de ansiedade, depressão e aspectos de estresse relacionados.	(MYERS <i>et al.</i> , 2014)
<i>NR3C1</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2908	5q31.3	Proteína receptora de glicocorticoides.	Aumento da metilação associado às respostas ao estresse e humor deprimido/ansioso.	(OBERLANDER <i>et al.</i> , 2008)
<i>CACNA1C</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/775	12p13.33	Subunidade alfa-1 C de canal de cálcio dependente de voltagem.	Variações associadas ao risco de transtornos psiquiátricos.	(MOON <i>et al.</i> , 2018)
<i>SKA2</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/348235	17q22	Proteína 2 associada à formação do fuso e ao cinetócoro.	Variações influenciam o grau de cortisol em resposta ao estresse e a manifestação à ideação suicida.	(BOTEGA, 2015)
<i>MAOA</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4128	Xp11.3	Enzima monoamina oxidase A (MAO-A).	Alelos de alta atividade foram associados aos transtornos psiquiátricos.	(NISHIOKA <i>et al.</i> , 2011)
<i>GDNF</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2668	5p13.2	Fator neurotrófico derivado da linhagem de células gliais.	Expressão reduzida com o estresse crônico, gerando comportamentos semelhantes aos de ansiedade e depressão.	(BROWN; FIORI; TURECKI, 2019)

(continua)

**Quadro 2** | Genes candidatos associados aos fenótipos comumente apresentados tanto na Ansiedade quanto na Depressão (continuação)

Gene	Lócus gênico	Produto gênico	Fenótipos	Artigos relacionados
<i>MAD1L1</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8379	7p22.3	Proteína associada à verificação da montagem do fuso mitótico.	Vulnerabilidade genética em vários transtornos psiquiátricos.	(LEVEY <i>et al.</i> , 2020)
<i>RGS2</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5997	1q31.2	Proteína reguladora da sinalização da proteína G 2.	Relacionado ao risco de desenvolver uma série de transtornos psiquiátricos.	(ASSELMANN <i>et al.</i> , 2018)
<i>COMT</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1312	22q11.21	Uma das principais enzimas responsáveis pela degradação das catecolaminas.	Gene relacionado à degradação da dopamina e envolvido na patogênese do transtorno depressivo maior e ansiedade.	(GONG <i>et al.</i> , 2017; FERREIRA, 2013)
<i>CLOCK</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9575	4q12	Proteína com função central na regulação do ritmo circadiano.	O distúrbio do ritmo circadiano implica uma variedade de transtornos psiquiátricos, incluindo depressão e ansiedade.	(MONTEIRO <i>et al.</i> , 2020)
<i>PER1</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5187	17p13.1	Proteína homóloga 1 da proteína do período circadiano em humanos.	O distúrbio do ritmo circadiano implica uma variedade de transtornos psiquiátricos, incluindo depressão e ansiedade.	(MONTEIRO <i>et al.</i> , 2020)

(continua)

**Quadro 2** Genes candidatos associados aos fenótipos comumente apresentados tanto na Ansiedade quanto na Depressão *(continuação)*

Gene	Lócus gênico	Produto gênico	Fenótipos	Artigos relacionados
<p><i>PER2</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8864</p>	2q37.3	Proteína homóloga 2 da proteína do período circadiano em humanos.	O distúrbio do ritmo circadiano implica uma variedade de transtornos psiquiátricos, incluindo depressão e ansiedade.	(MONTEIRO <i>et al.</i> , 2020)
<p><i>PER3</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8863</p>	1p36.23	Proteína homóloga 3 da proteína do período circadiano em humanos.	O distúrbio do ritmo circadiano implica uma variedade de transtornos psiquiátricos, incluindo depressão e ansiedade.	(MONTEIRO <i>et al.</i> , 2020)
<p><i>CRY1</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1407</p>	12q23.3	Proteína citocromo 1 reguladora do ritmo circadiano.	O distúrbio do ritmo circadiano implica uma variedade de transtornos psiquiátricos, incluindo depressão e ansiedade.	(MONTEIRO <i>et al.</i> , 2020)
<p><i>CRY2</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1408</p>	11p11.2	Proteína citocromo 2 reguladora do ritmo circadiano.	O distúrbio do ritmo circadiano implica uma variedade de transtornos psiquiátricos, incluindo depressão e ansiedade.	(MONTEIRO <i>et al.</i> , 2020)
<p><i>NPAS2</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4862</p>	2q11.2	Um membro da família de fatores de transcrição PAS.	O distúrbio do ritmo circadiano implica uma variedade de transtornos psiquiátricos, incluindo depressão e ansiedade.	(MONTEIRO <i>et al.</i> , 2020)

*(continua)*

**Quadro 2** Genes candidatos associados aos fenótipos comumente apresentados tanto na Ansiedade quanto na Depressão (continuação)

Gene	Lócus gênico	Produto gênico	Fenótipos	Artigos relacionados
<i>HTR1A</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3350	5q12.3	Proteína receptora 1A de 5-hidroxitriptamina (serotonina), acoplada à proteína G.	Alterações no processo de neurotransmissão inibitória relacionam-se à depressão e à ansiedade.	(QUINSANI, 2014)
<i>ACVR1C</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/130399	2q24.1	Receptor de ativina A tipo 1C para a família de moléculas de sinalização TGFB.	Gene necessário para mecanismos homeostáticos da atividade cerebral geral, incluindo estresse, transtornos de ansiedade e depressão.	(BUGA <i>et al.</i> , 2012)
<i>CORT</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1325	1p36.22	Um neuropeptídeo de estrutura semelhante à somatostatina.	Gene necessário para mecanismos homeostáticos da atividade cerebral geral, incluindo estresse, transtornos de ansiedade e depressão.	(BUGA <i>et al.</i> , 2012)
<i>HTR2B</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3357	2q37.1	Proteína receptora 2B de 5-hidroxitriptamina (serotonina), acoplada à proteína G.	Gene necessário para mecanismos homeostáticos da atividade cerebral geral, incluindo estresse, transtornos de ansiedade e depressão.	(BUGA <i>et al.</i> , 2012)

(continua)



**Quadro 2** Genes candidatos associados aos fenótipos comumente apresentados tanto na Ansiedade quanto na Depressão (continuação)

Gene	Lócus gênico	Produto gênico	Fenótipos	Artigos relacionados
<i>PNOC</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5368	8p21.1	Um membro da família das prepronociceptinas.	Gene necessário para mecanismos homeostáticos da atividade cerebral geral, incluindo estresse, transtornos de ansiedade e depressão.	(BUGA <i>et al.</i> , 2012)
<i>MC4R</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/17202	18; 18 E1	Um membro da família de receptores de melanocortina.	A sinalização GABAérgica nesse gene modula a ansiedade e a depressão.	(XIA <i>et al.</i> , 2021)
<i>POMC</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5443	2p23.3	Proteína precursora da proopiomelanocortina.	Associado com comportamento depressivo/ansioso.	(XU <i>et al.</i> , 2021)
<i>TCF7L2</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6934	10q25.2-q25.3	Um fator de transcrição associado à sensibilidade do organismo aos carboidratos e às gorduras saturadas.	Associado com comportamento depressivo/ansioso.	(XU <i>et al.</i> , 2021)
<i>CD38</i> www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/952	4p15.32	Glicoproteína transmembrana envolvida na adesão celular, transdução de sinal e vias sinalizadoras de cálcio.	Relacionado ao estresse interpessoal, gerando maior ansiedade social e sintomas depressivos.	(TABAK <i>et al.</i> , 2016)

(continua)

**Quadro 2** Genes candidatos associados aos fenótipos comumente apresentados tanto na Ansiedade quanto na Depressão (continuação)

Gene	Lócus gênico	Produto gênico	Fenótipos	Artigos relacionados
SLC25A1 www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6576	22q11.21	Proteína da família de genes transportadores mitocondriais.	A regulação pode ser uma resposta ao estresse crônico, induzindo o desenvolvimento de distúrbios neurológicos e psicoemocionais.	(BABENKO <i>et al.</i> , 2018)
P2RX7 www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5027	12q24.31	Um receptor da família dos purinoceptores para ATP.	Relevante aos transtornos ansiosos, bipolares, unipolares e afetivos.	(ERHARDT <i>et al.</i> , 2007)

Fonte: Elaborado pelas autoras.

A partir da identificação dos nove fenótipos comuns mais relevantes a ambos os transtornos e da seleção de genes candidatos, foi realizada a correlação entre os fenótipos e os genes apresentados, conforme descrito a seguir.

## Estresse

Nesse fenótipo, podem ser incluídos como mais relevantes os genes NOTCH1, BDNF e FKBP5. O gene NOTCH1 pode ser considerado pelos seus importantes papéis regulatórios na neurogênese hipocampal, além de ser influenciado por glicocorticoides e hormônios elevados na resposta ao estresse. Dessa forma, seu fenótipo reflete na implicação de ser um gene candidato para o desenvolvimento da ansiedade e da depressão, em pessoas expostas ao estresse precoce (STEINE *et al.*, 2016). Já o gene BDNF codifica um membro do fator de crescimento nervoso familiar de proteínas, impactando diretamente na plasticidade das redes fronto-hipocampal e da amígdala. Além disso, verifica-se que o estresse exacerba os efeitos da redução do gene em redes hipocampais, e também aumenta a excitação autônoma, resultando na atrofia dos neurônios locais. Ademais, as interações entre o polimorfismo e o estresse precoce da vida predizem caminhos cerebrais e de excitação para a depressão e para a ansiedade (GATT *et al.*, 2009). Ainda nesse fenótipo, podemos citar

o gene FKBP5, o qual atua como co-chaperone no complexo receptor de esteroídes e inibe a atividade do receptor de glicocorticoide. A interação com adversidades precoces e traumas induz a expressão excessiva desse gene no hipocampo, resultando em níveis sustentados de cortisol, o que aumenta o risco dos transtornos relacionados ao estresse, além de o efeito pleiotrópico de suas variantes também ter sido associado a estes (SMOLLER, 2016).

## **Estabilidade emocional**

Associado a este fenótipo, temos o gene DISC1, o qual codifica uma proteína com múltiplas estruturas conhecidas como motifs, e apresenta em seu fenótipo uma associação aos traços de personalidade (estabilidade emocional/neuroticismo), sendo, dessa forma, um endofenótipo potencial para doença mental e, conseqüentemente, leva ao aumento da ansiedade e da depressão (HARRIS *et al.*, 2010).

## **Distúrbios do ritmo circadiano**

Associados a este fenótipo, os genes mais relevantes são: CLOCK, PER1 e NPAS2, os quais, prioritariamente, possuem funções de regulação dos ritmos circadianos. Dessa forma, possíveis variações nesses genes aumentam o risco de causar os distúrbios do ritmo circadiano, que têm sido implicados em uma variedade de transtornos psiquiátricos, incluindo ansiedade e depressão (MONTEIRO *et al.*, 2020).

## **Obesidade**

Neste fenótipo, temos o gene MC4R, que codifica um membro da família receptor de melanocortina, o qual está envolvido na regulação do ganho de peso mentalmente associado, recebendo projeções GABAérgicas de neurônios hipotalâmicos. Uma dieta rica em gordura promove a diminuição significativa da sensibilização dos neurônios em resposta à fome, à ansiedade, a estímulos semelhantes à depressão, e reduz as saídas GABAérgicas dos neurônios hipotalâmicos, resultando em uma severa desregulação mental (XIA *et al.*, 2021).

## **Transtornos afetivos**

Neste fenótipo, temos o gene CRHR1, sendo este envolvido no sistema de liberação de corticotrofina (CRH), que integra a resposta ao estresse. Desse

modo, os efeitos precoces da variação genética dentro do gene do receptor 1 do CRH podem resultar em sua função alterada, a qual pode ser associada à psicopatologia relacionada ao estresse, particularmente ansiedade e transtornos depressivos, afetando o risco de transtornos afetivos ao influenciar o aumento da atividade do circuito neuronal subjacente, incluindo o hipocampo e a amígdala (ROGERS *et al.*, 2013).

## Ideação suicida

Associados a este fenótipo estão os genes AVPR1B e SKA2. O gene AVPR1B está relacionado à resposta do cortisol ao estresse psicossocial, que pode se tornar desregulada nos transtornos relacionados ao estresse, sendo potencializado pela secreção hipofisária do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que é, em parte, regulado pelo gene. Assim, suas variantes apresentam associação no papel na etiologia do suicídio (BEN-EFRAIM *et al.*, 2013). Também podemos citar o gene SKA2, o qual apresenta variações que podem modular a ativação de receptores de glicocorticoides e acabar influenciando o grau de supressão do cortisol, refletindo, dessa forma, na resposta ao estresse e na progressão da ideação suicida para tentativa de suicídio (BOTEGA, 2015).

## Risco aos transtornos psiquiátricos

Neste fenótipo, as associações mais relevantes são encontradas nos genes CACNA1C, MAOA e RGS2. O gene CACNA1C codifica a subunidade alfa1 C do canal de tensão de cálcio, que tem um papel proeminente no controle da expressão genética, por meio da despolarização da membrana de acoplamento com a fosforilação da proteína de ligação, que, por si só, já foi funcionalmente implicada em um amplo espectro de síndromes neuropsiquiátricas. Tendo em vista essa funcionalidade, uma variação genética pode aumentar o risco de transtornos psiquiátricos como ansiedade e depressão (MOON *et al.*, 2018). Já o gene MAOA codifica uma enzima monoamina oxidase A (MAO-A), sendo essa uma enzima da membrana mitocondrial externa que catalisa a degradação de diversas aminas, incluindo os neurotransmissores serotonina, noradrenalina e dopamina. Assim, polimorfismos no gene modificam a atividade da proteína ou os seus níveis de expressão e atrapalham a degradação desses neurotransmissores, refletindo em seu fenótipo uma associação com transtorno de personalidade antissocial e transtorno de conduta, sendo estes associados à depressão, ansiedade e neuroticismo (NISHIOKA *et al.*, 2011).

Ainda podemos citar o gene *RGS2*, o qual codifica o regulador da sinalização da proteína G2. Uma variação no gene apresenta o risco de desenvolver uma série de transtornos psiquiátricos, incluindo ansiedade e depressão, após as adversidades da infância, sendo, dessa forma, um padrão de risco complexo de genótipo, nos fatores ambientais e ansiedade preexistente, contribuintes para o desenvolvimento subsequente da depressão (ASSELMANN *et al.*, 2018).

## Comportamento tipo depressivo e ansioso

Associados ao comportamento de ambos, temos os genes *PHF8*, *POMC* e *TCF7L2*. O gene *PHF8* codifica uma histona lisina desmetilase e tem especificidade para modificações repressivas. Ao conferir uma má regulação da sinalização de serotonina dentro do córtex pré-frontal em deficientes desse gene, é possível associá-lo como modulador de comportamentos semelhantes à ansiedade e à depressão (WALSH *et al.*, 2017). Já os genes *POMC* e *TCF7L2* participam de uma das vias de sinalização metabólica-gene, a via de sinalização insulina-*POMC*-*MEK*-*TCF7L2*, a qual foi associada ao comportamento depressivo/ansioso induzido pelo monossacarídeo D-ribose e pelo prejuízo da memória espacial, uma vez que os distúrbios neuropsiquiátricos estão ligados a alterações no metabolismo da glicose (XU *et al.*, 2021).

## Alteração de neurotransmissores

Aqui, podem ser associados os genes que possuem alguma influência nos neurotransmissores envolvidos nos transtornos, sendo eles o *SLC6A4*, *OXTR* e *COMT*. O gene *SLC6A4* codifica uma proteína de membrana integral que transporta o neurotransmissor serotonina de espaços sinápticos para neurônios pré-sinápticos. Variantes alélicas são responsáveis pela diminuição dos níveis de expressão do gene e influência na redução da velocidade de adaptação dos neurônios serotoninérgicos em resposta a estímulos ambientais geradores de estresse. Dessa forma, essas variantes podem contribuir para o aumento do risco individual para a depressão e a ansiedade em ambientes psicossociais adversos (PEREIRA, 2015). O gene *OXTR*, receptor de ocitocina, codifica uma proteína da família receptora acoplada à proteína G. Sendo a ocitocina um neuropeptídeo que está envolvido na regulação do humor, ansiedade e biologia social, variações genéticas nesse gene têm sido refletidas em seu fenótipo na ansiedade, na depressão e em fenótipos de estresse relacionados (MYERS

*et al.*, 2014). Ainda nesse conjunto de genes, podemos citar o gene COMT, que codifica uma das enzimas que degradam as catecolaminas. Dessa forma, está relacionado à degradação da dopamina e tem sido sugerido estar envolvido na patogênese do transtorno depressivo por conta de uma modulação não linear no gene (GONG *et al.*, 2017). Seu polimorfismo funcional gera uma mutação que cataboliza a dopamina em até quatro vezes, resultando em níveis significativamente inferiores de dopamina sináptica, além de um relativo prejuízo funcional da região cerebral, podendo desencadear a ansiedade (FERREIRA, 2013).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho apresentou um panorama dos transtornos de ansiedade e depressão, e um painel correlacionando os principais genes candidatos aos fenótipos comumente associados a esses. Assim, ainda que as causas da ansiedade e da depressão não sejam totalmente esclarecidas, é possível considerar que o desenvolvimento e progresso desses transtornos podem ocorrer devido a vários fatores de risco distintos e semelhantes.

Sabe-se hoje que, assim como a maioria das características humanas, esses transtornos mentais são de natureza poligênica e multifatorial, surgindo a partir de inter-relações dimensionais, complexas e em diferentes níveis. Dessa maneira, temos conhecimento de que não somente múltiplos genes podem estar envolvidos com um determinado fenótipo (sintoma), indicando assim caráter poligênico, mas que também há uma possível vulnerabilidade biológica hereditária do indivíduo, além da grande influência do ambiente onde ele está inserido, podendo torná-lo mais suscetível às alterações determinadas pela epigenética. Esses fatores, junto a certos eventos, desencadeiam os efeitos psíquicos, físicos e cognitivos, insuportáveis por qualquer ser humano.

Há muitos anos, os aspectos mais estudados causadores dos transtornos de ansiedade e de depressão estão relacionados aos fatores de desequilíbrio químico cerebral, porém, já é conhecido que, talvez, esse não seja o único fator. Isso reflete na grande diversidade de tratamentos e medicamentos existentes para esses transtornos, e nas diferenças das respostas individuais.

Os dados apresentados neste estudo demonstram a importância de abordagens genéticas e neurobiológicas associadas para elucidar a etiologia dos transtornos mentais, auxiliando, assim, na geração de medidas que possam prever o risco e permitir o diagnóstico precoce.

É essencial que o estudo e o reconhecimento dos possíveis conjuntos de genes influenciadores sejam considerados no progresso da medicina personalizada, na farmacogenética e farmacogenômica, promovendo, dessa forma, o avanço no desenvolvimento de futuros tratamentos e medicamentos mais eficientes, para que, assim, salvem muito mais vidas.

## REFERÊNCIAS

AAN HET ROT, M.; MATHEW, S. J.; CHARNEY, D. S. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *Cmaj*, v. 180, n. 3, p. 305-313, 2009. DOI 10.1503/cmaj.080697

ABDELRAHMAN, A. A. *et al.* A double-blind randomized clinical trial of high frequency rTMS over the DLPFC on nicotine dependence, anxiety and depression. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1640, p. 1-10, 2021. DOI 10.1038/s41598-020-80927-5

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5 [Recurso eletrônico]. 5. ed. Tradução M. I. C. Nascimento. Porto Alegre, RS: Artmed, 2014.

APÓSTOLO, J. L. A. *et al.* Depressão, ansiedade e estresse em usuários de cuidados primários de saúde. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, Ribeirão Preto, v. 19, n. 2, p. 348-353, 2011. DOI 10.1590/S0104-11692011000200017

ARAÚJO, L. da. C. *As representações sociais dos estudantes acerca do bullying no contexto escolar*. 2011. 141 f. Dissertação (Mestrado em Psicologia Social) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2011. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/tede/6889/1/arquivototal.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2021.

ARRUDA, M. C. da. C. *A modificação comportamental da ansiedade de universitários em situações de exposições orais*. 2006. 55 f. Monografia (Graduação em Psicologia) – Uniceub, Brasília, 2006. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/185253571.pdf>. Acesso em: 14 set. 2021.

ASSELMANN, E. *et al.* Interplay between RGS2 and childhood adversities in predicting anxiety and depressive disorders: Findings from a general population sample. *Depression and Anxiety*, v. 35, n. 11, p. 1104-1113, 2018. DOI 10.1002/da.22812

AZAR, B. Searching for genes that explain our personalities. *American Psychological Association*, v. 33, n. 8, p. 44-48, 2002. Disponível em: <https://www.apa.org/monitor/sep02/genes>. Acesso em: 18 out. 2021.

BABENKO, V. N. *et al.* Altered *Slc25* family gene expression as markers of mitochondrial dysfunction in brain regions under experimental mixed anxiety/depression-like disorder. *BMC Neuroscience*, v. 19, p. 1-11, 2018. DOI 10.1186/s12868-018-0480-6

BALDINI, I. *Uma perspectiva da associação entre depressão e obesidade no sexo feminino: revisão sistematizada da literatura*. 2019. 41 f. Monografia (Graduação em Psicologia) – Universidade Federal de São Paulo, Santos, 2019. Disponível em: [https://repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/51925/TCC\\_Baldini\\_09\\_12\\_2019.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/51925/TCC_Baldini_09_12_2019.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Acesso em: 27 out. 2021.

BARNHILL, J. W. *Considerações gerais sobre transtornos de ansiedade*. Kenilworth, NJ: Manual MSD, 2020. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-de-sa%C3%BAde-mental/ansiedade-e-transtornos-relacionados-ao-estresse/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-transtornos-de-ansiedade#>. Acesso em: 21 set. 2021.

BECK, C. L. C.; LEOPARDI, M. T. Da banalização do sofrimento à sua ressignificação ética na organização do trabalho. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 55, n. 5, p. 601-604, 2002. DOI 10.1590/S0034-71672002000500021

BEN-EFRAIM, Y. J. *et al.* Family-based study of *AVPR1B* association and interaction with stressful life events on depression and anxiety in suicide attempts. *Neuropsychopharmacology*, v. 38, p. 1504-1511, 2013. DOI 10.1038/npp.2013.49

BEZERRA, M. G. C. E.; GUSMÃO, J. E. de L. S. de; FERMOSELI, A. F. de O. A importância da emoção no processo de consolidação da memória e da aprendizagem. *Caderno de Graduação – Ciências Biológicas e da Saúde*, Unit, Alagoas, v. 4, n. 2, p. 57-68, 2017.

BOTEGA, N. J. *Crise suicida: avaliação e manejo*. Porto Alegre: Artmed, 2015.

BRITO, S. C.; RODRIGUES, E. P. O estresse e a ansiedade na sociedade do século XXI: um olhar cognitivo-comportamental. *Revista FSA*, Teresina, v. 5, n. 8, p. 307-321, 2011.

BROWN, A.; FIORI, L. M.; TURECKI, G. Bridging basic and clinical research in early life adversity, DNA methylation, and major depressive disorder. *Frontiers in Genetics*, v. 10, p. 1-10, 2019. DOI 10.3389/fgene.2019.00229

BUGA, A.-M. *et al.* Identification of new therapeutic targets by genome-wide analysis of gene expression in the ipsilateral cortex of aged rats after stroke. *PLoS One*, v. 7, n. 12, p. 1-14, 2012. DOI 10.1371/journal.pone.0050985

CASSELLI, D. D. N. *et al.* Comorbidade entre depressão, ansiedade e obesidade e complicações no tratamento. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 1, p. 1-10, 2021. DOI 10.33448/rsd-v10i1.11489

CASTILLO, A. R. G. L. *et al.* Transtornos de ansiedade. *Brazilian Journal of Psychiatry*, São Paulo, v. 22, supl. 2, p. 20-23, 2000. DOI 10.1590/S1516-44462000000600006

CERVENKA, S. *et al.* Changes in dopamine D2-receptor binding are associated to symptom reduction after psychotherapy in social anxiety disorder. *Translational Psychiatry*, v. 2, p. 1-7, 2012. DOI 10.1038/tp.2012.40



COELHO, A. T. *et al.* Qualidade de sono, depressão e ansiedade em universitários dos últimos semestres de cursos da área da saúde. *Neurobiologia*, Recife, v. 73, n. 1, p. 35-39, 2010.

CORYELL, W. *Depressão*. Kenilworth, NJ: Manual MSD, 2020. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-de-sa%C3%BAde-mental/trans-tornos-do-humor/depress%C3%A3o?query=depress%C3%A3o>. Acesso em: 21 set. 2021.

COSTA, T. *Ansiedade de informação: estudo com universitários de enfermagem*. 2019. 84 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2019. Disponível em: [https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/18941/1/T%c3%a2melaCosta\\_Dissert.pdf](https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/18941/1/T%c3%a2melaCosta_Dissert.pdf). Acesso em: 27 out. 2021.

CUNHA, K. Entenda a relação entre noradrenalina e as perturbações depressivas. *Dr<sup>a</sup> Karine Cunha Psiquiatra*, São Paulo, 2020. Disponível em: <https://www.psiquiatria-drakarinecunha.com.br/entenda-a-relacao-entre-noradrenalina-e-as-perturbacoes-depressivas/>. Acesso em: 29 out. 2021.

DAVIS, L. *et al.* Major depression and comorbid substance use disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, v. 21, n. 1, p. 14-18, 2008. DOI 10.1097/YCO.0b013e3282f32408

DE SANTANA, A. N.; DIAS, J. G. R. Tremor essencial e aspectos psicológicos: considerações sobre estudos insuficientes associados. *Revista Psicologia e Saúde*, v. 12, n. 4, p. 81-94, 2020. DOI 10.20435/pssa.vi.990

DEMIRKAN, A. *et al.* Genetic risk profiles for depression and anxiety in adult and elderly cohorts. *Molecular Psychiatry*, v. 16, p. 773-783, 2011. DOI 10.1038/mp.2010.65

DOUGHER, M. J.; HACKBERT, L. Uma explicação analítico-comportamental da depressão e o relato de um caso utilizando procedimentos baseados na aceitação. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva*, v. 5, n. 2, p. 167-184, 2003. DOI 10.31505/rbtcc.v5i2.79

ERHARDT, A. *et al.* Association of polymorphisms in P2RX7 and CaMKKb with anxiety disorders. *Journal of Affective Disorders*, v. 101, n. 1-3, p. 159-168, 2007. DOI 10.1016/j.jad.2006.11.016

FERREIRA, A. *Temperamentos afetivos: aspectos genéticos, familiaridade e aplicação na clínica dos transtornos de humor*. 2013. 99 p. Tese (Doutorado em Neurociências) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013. Disponível em: [https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUBD-9EFH39/1/texto\\_\\_\\_tese\\_alexandre\\_aguiar.pdf](https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUBD-9EFH39/1/texto___tese_alexandre_aguiar.pdf). Acesso em: 8 set. 2021.

FREITAS-SILVA, L. R.; ORTEGA, F. A determinação biológica dos transtornos mentais: uma discussão a partir de teses neurocientíficas recentes. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 32, n. 8, p. 1-11, 2016. DOI 10.1590/0102-311X00168115

GABÍNIO, T. *et al.* Early trauma, attachment experiences and comorbidities in schizophrenia. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, v. 40, n. 3, p. 179-184, 2018. DOI 10.1590/2237-6089-2017-0005

GATT, J. M. *et al.* Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Molecular Psychiatry*, v. 14, p. 681-695, 2009. DOI 10.1038/mp.2008.143

GONG, L. *et al.* Nonlinear modulation of interacting between COMT and depression on brain function. *European Psychiatry*, v. 45, n. 1, p. 6-13, 2017. DOI 10.1016/j.eurpsy.2017.05.024

GUIMARÃES, P. M. Q. *Perfil de comorbidade psiquiátrica em pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV, HTLV e Doença de Chagas acompanhados em um ambulatório de psiquiatria*. 2011. 156 f. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: [https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/11961/1/patricia\\_guimaraes\\_ini\\_mest\\_2011.pdf](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/11961/1/patricia_guimaraes_ini_mest_2011.pdf). Acesso em: 25 out. 2021.

HARRIS, S. E. *et al.* Variation in DISC1 is associated with anxiety, depression and emotional stability in elderly women. *Molecular Psychiatry*, v. 15, p. 232-234, 2010. DOI 10.1038/mp.2009.88

HETTEMA, J. M.; NEALE, M. C.; KENDLER, K. S. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*, v. 158, n. 10, p. 1568-1578, 2001. DOI 10.1176/appi.ajp.158.10.1568

ITO, L. M. *et al.* Terapia cognitivo-comportamental da fobia social. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 30, Supl. 2, p. 96-101, 2008.

ITO, P. do C. P.; GOBITTA, M.; GUZZO, R. S. L. Temperamento, neuroticismo e auto-estima: estudo preliminar. *Estudos de Psicologia*, Campinas, v. 24, n. 2, p. 143-153, 2007. DOI 10.1590/S0103-166X2007000200001

IZÍDIO, G. de S. *Análise de QTL com estudo de genes candidatos para comportamentos relacionados à emocionalidade e ao consumo de etanol usando um modelo genético composto pelas linhagens de ratos Lewis e SHR*. 2009. 213 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2009. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/30373299.pdf>. Acesso em: 19 out. 2021.

JIMENEZ, J. C. *et al.* Anxiety cells in a hippocampal-hypothalamic circuit. *Neuron*, v. 97, n. 3, p. 670-683. e6, 2018. DOI 10.1016/j.neuron.2018.01.016

KENDALL, K. M. *et al.* The genetic basis of major depression. *Psychological Medicine*, v. 51, n. 13, p. 2217-2230, 2021. DOI 10.1017/S0033291721000441

KONKIEWITZ, E. C. (org.). *Tópicos de neurociência clínica*. Dourados, MS: Editora UFGD, 2010. (Coleção Cadernos Acadêmicos).

LAFER, B.; VALLADA FILHO, H. P. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 21, supl. 1, p. 12-17, 1999. DOI 10.1590/S1516-44461999000500004

LAGE, J. T. *Neurobiologia da depressão*. 2010. 28 f. Dissertação (Mestrado em Psiquiatria) – Universidade do Porto, Porto, 2010. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/53466/2/Neurobiologia%20da%20Depresso.pdf>. Acesso em: 8 set. 2021.

LANDEIRA-FERNANDEZ, J. Neurobiologia dos transtornos de ansiedade. In: RANGÉ, B. et al. *Psicoterapias cognitivo-comportamentais: um diálogo com a psiquiatria*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. p. 68-81.

LEVEY, D. F. et al. Reproducible genetic risk loci for anxiety: results from ~200,000 participants in the Million Veteran Program. *American Journal of Psychiatry*, v. 177, n. 3, p. 223-232, 2020. DOI 10.1176/appi.ajp.2019.19030256

LIMA, A. F. B. da. S.; FLECK, M. P. de. A. Qualidade de vida e depressão: uma revisão da literatura. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, v. 31, n. 3, p. 1-12, 2009. DOI 10.1590/S0101-81082009000400002

LIMA, F. S. *Aplicação terapêutica dos probióticos nos transtornos depressivos: uma revisão sistemática*. 2021. 35 f. Monografia (Graduação em Nutrição) – Faculdade Maria Milza, Governador Mangabeira, 2021. Disponível em: <http://famamportal.com.br:8082/jspui/bitstream/123456789/2308/1/NUTRI%c3%87%c3%83O%20-%20FL%c3%81VIA%20SANTANA%20LIMA.pdf>. Acesso em: 22 out. 2021.

LOHOFF, F. W. Overview of the genetics of major depressive disorder. *Current Psychiatry Reports*, v. 12, p. 539-546, 2010. DOI 10.1007/s11920-010-0150-6

LUCCHESI, F.; MACEDO, P. C. M.; MARCO, M. A. de. Saúde mental na unidade de terapia intensiva. *Revista da SBPH*, v. 11, n. 1, p. 19-30, 2008. DOI 10.57167/Rev-SBPH.11.174

MARTINS, B. G. et al. Escala de depressão, ansiedade e estresse: propriedades psicométricas e prevalência das afetividades. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 68, n. 1, p. 32-41, 2019. DOI 10.1590/0047-2085000000222

MERCOLA, J. GABA (ácido gama-aminobutírico): para dormir. *Mercola.com*, [S.l.], 2019. Disponível em: <https://portuguese.mercola.com/sites/articles/archive/2019/04/04/gaba-para-dormir.aspx>. Acesso em: 21 jun. 2021.

MIGOTT, A. M. B. *Um estudo do polimorfismo 5HT2A como elo entre tabagismo e depressão*. 2007. 154 f. Tese (Doutorado em Medicina e Ciências da Saúde) – Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007. Disponível em: <http://tede2.pucrs.br/tede2/bitstream/tede/1806/1/390393.pdf>. Acesso em: 21 out. 2021.

MONTAG, C. *et al.* COMT genetic variation affects fear processing: psychophysiological evidence. *Behavioral Neuroscience*, v. 122, n. 4, p. 901-909, 2008. DOI 10.1037/0735-7044.122.4.901

MONTEIRO, C. *et al.* Regulação molecular do ritmo circadiano e transtornos psiquiátricos: uma revisão sistemática. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 69, n. 1, p. 57-72, 2020. DOI 10.1590/0047-2085000000258

MOON, A. L. *et al.* CACNA1C: association with psychiatric disorders, behavior, and neurogenesis. *Schizophrenia Bulletin*, v. 44, n. 5, p. 958-965, 2018. DOI 10.1093/schbul/sby096

MOURA, J. S.; BABILÔNIA, L.; CAVALCANTE, M. A. Neurociências e educação científica: um estudo bibliográfico. In: Encontro Nacional de Pesquisa em Educação em Ciências, 12., 2019, Natal. *Anais [...]*. Natal: Abrapec, 2019. Disponível em: <http://abrapecnet.org.br/enpec/xii-enpec/anais/resumos/1/R1869-1.pdf>. Acesso em: 30 set. 2021.

MUSKIN, P. R. What are anxiety disorders? American Psychiatric Association, Washington, DC, 2021. Disponível em: <https://www.psychiatry.org/patients-families/anxiety-disorders/what-are-anxiety-disorders>. Acesso em: 30 set. 2021.

MYERS, A. J. *et al.* Variation in the oxytocin receptor gene is associated with increased risk for anxiety, stress and depression in individuals with a history of exposure to early life stress. *Journal of Psychiatric Research*, v. 59, p. 93-100, 2014. DOI 10.1016/j.jpsychires.2014.08.021

NASSER, F. J. *et al.* Doenças psiquiátricas e o sistema cardiovascular: interação cérebro e coração. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, v. 29, n. 1, p. 65-75, 2016. DOI 10.5935/2359-4802.20160003

NISHIOKA, S. A. *et al.* O papel do polimorfismo funcional VNTR da região promotora do gene MAOA nos transtornos psiquiátricos. *Archives of Clinical Psychiatry*, São Paulo, v. 38, n. 1, p. 34-42, 2011. DOI 10.1590/S0101-60832011000100008

OBERLANDER, T. F. *et al.* Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*, v. 3, n. 2, p. 97-106, 2008. DOI 10.4161/epi.3.2.6034

OLIVEIRA, S. Não consegue controlar a ansiedade? A resposta pode estar nos seus genes. *Revista Galileu*, 8 set. 2018. Disponível em: <https://revistagalileu.globo.com/Ciencia/noticia/2018/09/nao-consegue-controlar-ansiedade-resposta-pode-estar-nos-seus-genes.html>. Acesso em: 17 ago. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *CID-10 – Classificação internacional de doenças*. Décima versão. Genebra: OMS, 1992.

PEREIRA, P. P. *Ansiedade, depressão e stress: estudo dos polimorfismos funcionais 5-HTTLPR e rs25531 do gene SLC6A4, numa amostra de jovens adultos de nacionalidade portuguesa*. 2015. 125 f. Dissertação (Mestrado em Evolução e Biologia Humana) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015. Disponível em: <https://eg.uc.pt/bitstream/10316/35164/1/Ansiedade%2C%20Depress%C3%A3o%20e%20Stress%20estudo%20dos%20polimorfismos%20funcionais%205-HTTLPR%20e.pdf>. Acesso em: 27 set. 2021.

PINHEIRO, R. P. de. S. *Perspectiva genética nas perturbações de ansiedade*. 2012. 41 f. Dissertação (Mestrado em Psiquiatria) – Universidade do Porto, Porto, 2012. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/72370/2/29188.pdf>. Acesso em: 13 ago. 2021.

POLANCZYK, G. V. Em busca das origens desenvolvimentais dos transtornos mentais. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, v. 31, n. 1, p. 6-12, 2009. DOI 10.1590/S0101-81082009000100005

QUINSANI, D. A. *Evolução molecular dos genes de receptores de serotonina em humanos e outros primatas*. 2014. 34 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/109772/000949298.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 19 nov. 2021.

RAPEE, R. M. Anxiety disorders in children and adolescents: Nature, development, treatment and prevention. In: REY, J. M. (Ed.), *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, 2012. p. 1-19. ISBN 978-06-4657-440-0.

REZENDE, A. L. R. A.; FONSECA, L. C. Doença de Alzheimer e de Parkinson: depressão e ansiedade. In: Encontro de Iniciação Científica, 18.; Encontro de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação, 3., 2013, Campinas. *Anais [...]*. Campinas, 2013. Disponível em: <https://scholar.google.com/url=https://www.puc-campinas.edu.br/websist/Rep/Sic08/Resumo/2013>. Acesso em: 28 out. 2021.

RICHTER, T. *et al.* Using machine learning-based analysis for behavioral differentiation between anxiety and depression. *Scientific Reports*, v. 10, p. 1-12, 2020. DOI 10.1038/s41598-020-72289-9

ROGERS, J. *et al.* CRHR1 genotypes, neural circuits and the diathesis for anxiety and depression. *Molecular Psychiatry*, v. 18, n. 6, p. 700-707, 2013. DOI 10.1038/mp.2012.152

ROHDE, L. A. *et al.* Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 22, Supl. 2, p. 7-11, 2000. DOI 10.1590/S1516-44462000000600003

ROZENTHAL, M.; LAKS, J.; ENGELHARDT, E. Aspectos neuropsicológicos da depressão. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, v. 26, n. 2, p. 204-212, 2004. DOI 10.1590/S0101-81082004000200010

SANTANA, D. de. M.; LANINI, P. V.; MAYNARD, D. da. C. *A importância da modulação intestinal na depressão*. 2021. 28 f. Tese (Doutorado em Nutrição) – Uniceub, Brasília, 2021. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/15378/1/21805410%20e%2021801480.pdf>. Acesso em: 28 out. 2021.

SANTOS, J. F. *A influência da serotonina na fisiologia da depressão*. 2016. 90 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, [S.I.], 2016. Disponível em: [https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/17615/1/Santos\\_Joana\\_Ferreira.pdf](https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/17615/1/Santos_Joana_Ferreira.pdf). Acesso em: 17 out. 2021.

SHADRINA, M.; BONDARENKO, E. A.; SLOMINSKY, P. A. Genetics factors in major depression disease. *Frontiers in Psychiatry*, v. 9, p. 1-18, 2018. DOI 10.3389/fpsy-2018.00334

SIMPSON, A. J. G.; CABALLERO, O. L. Projeto genoma humano e suas implicações para a saúde humana: visão geral e contribuição brasileira para o projeto. *Revista Bioética*, v. 8, n. 1, p. 89-96, 2009.

SMOLLER, J. W. The genetics of stress-related disorders: PTSD, depression, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology*, v. 41, p. 297-319, 2016. DOI 10.1038/npp.2015.266

STEINE, I. M. *et al.* Implication of NOTCH1 gene in susceptibility to anxiety and depression among sexual abuse victims. *Translational Psychiatry*, v. 6, n. 12, p. 977-985, 2016. DOI 10.1038/tp.2016.248

TABAK, B. A. *et al.* Interaction of CD38 variant and chronic interpersonal stress prospectively predicts social anxiety and depression symptoms over 6 years. *Clinical Psychological Science*, v. 4, n. 1, p. 17-27, 2016. DOI 10.1177/2167702615577470

TELES, L. *Depressão não é fraqueza: como reconhecer, prevenir e enfrentar a doença mais incapacitante do cérebro*. São Paulo: Alaúde Editorial, 2019.

TELES, L. *O cérebro ansioso: aprenda a reconhecer, prevenir e tratar o maior transtorno moderno*. São Paulo: Alaúde Editorial, 2018. ISBN 978-85-7881-530-1

THORP, J. G. *et al.* Symptom-level modelling unravels the shared genetic architecture of anxiety and depression. *Nature Human Behaviour*, v. 5, p. 1432-1442, 2021. DOI 10.1038/s41562-021-01094-9

TORRAS, M. G.; PORTELL, I. C.; MORGADO-BERNAL, I. La amígdala: implicaciones funcionales. *Revista de Neurologia*, v. 33, n. 5, p. 471-476, 2001. DOI 10.33588/rn.3305.2001125

TORRES, F. What is depression? American Psychiatric Association, Washington, DC, 2020. Disponível em: <https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression>. Acesso em: 30 set. 2021.

WALSH, R. M. *et al.* Phf8 loss confers resistance to depression-like and anxiety-like behaviors in mice. *Nature Communications*, v. 8, p. 1-11, 2017. DOI 10.1038/ncomms15142

WHITE, P. *et al.* Prevalence of intellectual disability and comorbid mental illness in an Australian community sample. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, v. 39, n. 5, p. 395-400, 2005. DOI 10.1080/j.1440-1614.2005.01587.x

XIA, G. *et al.* Reciprocal control of obesity and anxiety-depressive disorder via a GABA and serotonin neural circuit. *Molecular Psychiatry*, v. 26, p. 2837-2853, 2021. DOI 10.1038/s41380-021-01053-w

XU, K. *et al.* Chronic d-ribose and d-mannose overload induce depressive/anxiety-like behavior and spatial memory impairment in mice. *Translational Psychiatry*, v. 11, p. 1-14, 2021. DOI 10.1038/s41398-020-01126-4