Revista UNILUS Ensino e Pesquisa
v. 21, n. 65, out./dez. 2024
ISSN 2318-2083 (eletrônico)

ADRIANE FALCÃO DE ARAÚJO
Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP, Brasil.

CLEIDE BARBIERI DE SOUZA
Centro Universitário Lusíada, UNILUS, Santos, SP, Brasil.

Recebido em dezembro de 2024.
Aprovado em dezembro de 2024.

ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO COMT VAL158MET (RS4680) E O TRANSTORNO DEPRESSIVO

RESUMO

Introdução: O transtorno depressivo é uma doença cuja resposta ao tratamento e a manifestação dos sintomas variam entre os indivíduos. O polimorfismo de COMT Val158Met (rs4680) afeta a atividade enzimática de COMT, responsável pela degradação de catecolaminas. Objetivo: Analisar a influência genética do polimorfismo COMT Val158Met na fisiopatologia do transtorno depressivo. Metodologia: Foi realizado um levantamento bibliográfico abrangendo artigos científicos publicados nas plataformas: Scientific Electronic Library Online (SciELO), MEDLINE (PubMed), Google Acadêmico e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), além de outras fontes confiáveis, em que 55 publicações foram escolhidas para este estudo em português, inglês e espanhol. Resultados: Genótipos homozigotos desse polimorfismo mostram uma associação com a etiologia do transtorno depressivo e influenciam a resposta às terapias farmacológicas.

Palavras-Chave: transtorno depressivo. gene COMT. SNP. rs4680. transtorno de humor.

STUDY OF THE ASSOCIATION BETWEEN THE COMT VAL158MET (RS4680) POLYMORPHISM AND DEPRESSIVE DISORDER

ABSTRACT

Introduction: Depressive disorder is a condition where the response to treatment and the manifestation of symptoms vary between individuals. The COMT Val158Met (rs4680) polymorphism affects the enzymatic activity of COMT, responsible for the degradation of catecholamines. Objective: To analyze the genetic influence of the COMT Val158Met polymorphism on the pathophysiology of depressive disorder. Methodology: A literature review was conducted, covering scientific articles published on platforms such as Scientific Electronic Library Online (SciELO), MEDLINE (PubMed), Google Scholar, Virtual Health Library (BVS), and other reliable sources. Fifty-five publications in Portuguese, English, and Spanish were selected for this study. Results: Homozygous genotypes of the COMT Val158Met polymorphism show an association with the etiology of depressive disorder and influence the response to pharmacological therapies.

Keywords: depressive disorder. COMT gene. SNP. rs4680. mood disorder.

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa
Rua Dr. Armando de Salles Oliveira, 150
Boqueirão - Santos - São Paulo
11050-071
http://revista.lusiada.br/index.php/ruep
revista.unilus@lusiada.br
Fone: +55 (13) 3202-4100

O transtorno depressivo, ou depressão, é uma desordem de humor que acompanha a humanidade desde a antiguidade (NOGUEIRA, 2020). No entanto, foi a partir do século XIX que os estudos passaram a relacionar os sintomas psiquiátricos a possíveis lesões anatômicas, auxiliando a compreensão do conceito atual da doença (JANSSON, 2022). Na atualidade, a depressão se destaca como a principal causa de incapacidade laboral no mundo (NUCCI, 2021). Os dados mais recentes publicados pela Carga Global de Doenças estimam que, em 2019, a prevalência da população mundial de indivíduos com algum transtorno depressivo era de 3,8%. Em números, essa porcentagem significa mais de 300 milhões de casos conhecidos (OPAS, 2022). Contudo, como levantado no *Relatório Mundial de Saúde Mental* (WHO, 2022), a partir da pandemia causada pela COVID-19, estas estimativas se tornam subestimadas aos valores reais, tendo em vista que, logo no primeiro ano, este cenário foi responsável pelo aumento de mais de 25% da prevalência em relação a depressão e ansiedade. As evidências populacionais demonstram que, embora o transtorno depressivo afete uma ampla variedade de indivíduos, certos grupos são mais suscetíveis a serem afetados. Exemplo disso é a taxa de ocorrência em pessoas do sexo feminino que é de até três vezes maiores do que as do sexo masculino a partir da puberdade (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023). Ademais, indivíduos de todas as idades podem ser acometidos por algum tipo de transtorno depressivo (NUCCI, 2021). Inclusive, a apresentação clínica dos sintomas pode variar em relação à faixa etária (WAGNER *et al.*, 2020). Estima-se que quase um bilhão de pessoas são diagnosticáveis para algum transtorno mental e, apesar disso, não têm os cuidados necessários, seja por carência de recursos ou pelo estigma social, que culturalmente afasta o paciente da busca por ajuda (WHO, 2022). Em relação à América Latina, o Brasil é considerado o país de maior prevalência da depressão. Em torno de 11,3% de brasileiros são afetados pela doença (Ministério da Saúde, 2022). No entanto, Bonadiman (2020) relata que há limitações epidemiológicas em áreas de média e baixa renda. Desse modo, é possível que esse número seja consideravelmente maior (WHO, 2022).

Os transtornos depressivos possuem características particulares que determinaram sua classificação. De modo geral, apresentam sintomas em comum de natureza psíquica e fisiológica (FEITOSA, 2014). É caracterizado transtorno depressivo o conjunto de queixas envolvendo a presença de um humor triste, vazio e/ou irritável, juntamente associado a alterações somáticas e cognitivas de modo a comprometer as capacidades funcionais do paciente (NUCCI, 2021). De acordo com a Associação Americana de Psiquiatria (2023), os subtipos da doença se caracterizam pelos aspectos de duração, assim como sua etiologia. A distimia (ou transtorno depressivo persistente) é definida pela cronicidade dos sintomas depressivos (acima de 2 anos para adultos e 1 ano para crianças e adolescentes) e de menor intensidade (MSD MANUAL, 2024). O transtorno depressivo maior (TDM) representa a manifestação clássica da doença, em que um episódio persiste por, no mínimo, 2 semanas, envolvendo mudanças distintas no humor, cognição e funções neurovegetativas, com períodos de remissão entre episódios. Ademais, pode variar entre leve, moderada e grave (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023). O transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) se manifesta em semelhança às características de humor do transtorno pré-menstrual (TPM), mas com sofrimento significativo e prejuízo acentuado na qualidade de vida das mulheres (DILBAZ, ASKAN, 2021). O *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (DSM-5) inclui também neste grupo os transtornos: disruptivo de desregulação do humor, induzido por substância ou medicamento, especificado e não especificado. Alguns pacientes podem apresentar especificadores além dos sinais clínicos supracitados: sofrimento ansioso, mania, atipia, psicose ou catatonia (MSD MANUAL, 2024, Ministério da Saúde, 2022). O conjunto de sintomas, associado a falta de tratamento, ou sua ineficácia, pode resultar na mais grave consequência: o suicídio (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023). A depressão causa, por ano, mais de 700.000 mortes autoinfligidas, sendo a quarta principal causa de óbitos entre jovens de 15 a 29 anos (WHO, 2019).

As causas do transtorno depressivo são reconhecidamente multifatoriais (WANG *et al.*, 2016), envolvendo uma interação complexa de fatores biológicos, psicológicos e sociais. O contexto psicossocial do indivíduo, desempenha um papel importante no desenvolvimento e agravamento da doença, influenciando o bem-estar mental. Além disso, predisposições fisiológicas, como alterações neuroquímicas e genéticas, também contribuem para a vulnerabilidade ao transtorno (FEITOSA, 2014). Os fatores preditivos psicossociais da depressão estão relacionados à forma como o indivíduo interage com o ambiente ao seu redor e em suas relações interpessoais, de modo que as condições socioambientais desfavoráveis podem intensificar o estresse significativamente (REIS, 2021). No organismo, o estresse promove um conjunto de reações de nível celular para manter a homeostase. Essa resposta fisiológica visa a adaptação de um indivíduo de modo que possa sobreviver e enfrentar adversidades potencialmente perigosas. Entretanto, experienciar o estresse de forma crônica ou intensa acarreta em uma carga alostática ao organismo, de consequências físicas e mentais (ROBERTS, KARATSOREOS, 2021). Evidências sugerem que o estresse pode aumentar a probabilidade da ocorrência de episódios depressivos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023; TOSATO *et al.*, 2023).

Também conhecida como teoria das monoaminas, a hipótese monoaminérgica da depressão refere-se ao grupo das aminas biogênicas (serotonina e catecolaminas) e foi uma das primeiras a ser discutida como fisiopatologia da depressão, na década de 1960. Propõe, como mecanismo de ação dos fármacos antidepressivos, a restauração da capacidade de comunicação interneuronal das monoaminas (SCHILDKRAUT, 1965 *apud* MAIA, 2017). Os sintomas depressivos podem ser atribuídos a uma disfunção na sinapse desses neurotransmissores (TOSATO *et al.*, 2023). Embora novas hipóteses tenham surgido para ajudar a desvendar as causas do humor depressivo, a recaptação de monoaminas na fenda sináptica segue como uma das principais abordagens terapêuticas na atualidade (ROSA, 2016). Entretanto, acredita-se que mesmo após um tratamento prolongado, cerca de 30% a 40% dos pacientes não demonstram melhora significativa ao tratamento com antidepressivos de primeira escolha, como no caso dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) (MAIA, 2017). Além disso, foi verificado que cerca de 65% dos pacientes com TDM, não alcançam remissão dos sintomas (HAMON, BLIER, 2013).

A efetividade da ação das monoaminas está condicionada a uma série de fatores como a disponibilidade de aminoácidos precursores dessas aminas e seus cofatores (GOLAN, 2014), a eficiência de enzimas no processo de biossíntese (AIRES, 2018) e a capacidade de interação com os receptores, que estão sujeitos a deformidades a partir de estímulos moduladores (HAMON, BLIER, 2013). Além disso, a regulação adequada das enzimas de degradação, tal qual a COMT (catecol-O-metiltransferase) e MAO (monoamina oxidase), é essencial, uma vez que variações genéticas dessas proteínas potencialmente implicam na velocidade da inativação das monoaminas (WANG *et al.*, 2013; SERRANO-SOSA *et al.*, 2020).

As catecolaminas (dopamina, norepinefrina e epinefrina) são moléculas que atuam como neurotransmissores e hormônios em diversos mecanismos do organismo (HALL, HALL, 2021). No sistema nervoso central, essas aminas desempenham papel modulatório na neurotransmissão de diversos processos que atuam sobre funções mentais fundamentais, como a regulação de humor, resposta ao estresse, autocontrole, motivação, impulsividade e desempenho cognitivo (GOLAN, 2014). Para que estas ações ocorram, é necessário a ativação de receptores específicos para cada função. As catecolaminas agem nos receptores metabotrópicos acoplados à proteína G que, quando ativada, desempenha ação excitatória ou inibitória conforme síntese da AMPc (adenosina monofosfato cíclico) ou a fosfolipase C (AIRES, 2018), atuando como segundos mensageiros (RITTER, 2020), pois as catecolaminas não atravessam facilmente a barreira hematoencefálica (HALL, HALL, 2021). A produção de DA decorre, especialmente, no cérebro, nos neurônios localizados na via nigroestriatal (MARTIN, 2014) e antecede a síntese de NE e epinefrina, geralmente na células cromafins da medula supra renal (MOLINA, 2021), o que destaca a importância do seu bom funcionamento em diversas funções do organismo. Essas aminas, recém-sintetizadas, são armazenadas em vesículas dos neurônios pré-sinápticos (AIRES, 2018),

que são exocitadas para a fenda sináptica para ligação com seus receptores nos neurônios pós-sinápticos (RITTER, 2020) e recaptadas (em 90% de sua quantidade) para o neurônio pré-sináptico, sendo apenas 5% na corrente sanguínea (AIRES, 2018). A modificação do metabolismo dos neurotransmissores é importante para intervenções farmacológicas na sinapse, incluindo a limitação da ação de enzimas de degradação (MAO e COMT) e a inibição da recaptação por DAT e NET. Entre os antidepressivos de primeira escolha, a recaptura de monoaminas representa um mecanismo essencial (MAIA, 2017). A alta especificidade dos transportadores permite desenvolver fármacos seletivos para seus subtipos (GOLAN, 2014).

Conforme a teoria das monoaminas, indivíduos deprimidos apresentam menor concentração de neurotransmissores monoaminérgicos na fenda sináptica, diminuindo sua capacidade de conexão aos receptores específicos dos neurônios pós-sinápticos (FONSECA, 2021). O uso de antidepressivos inibidores de recaptação de monoaminas aumenta a disponibilidade de neurotransmissores disponíveis nesses circuitos, em especial, nas regiões límbica e frontocortical, assemelhando-se com o comportamento normal que ocorre em indivíduos saudáveis, com o objetivo de atenuar sintomas depressivos (MAIA 2017). No entanto, apenas esta hipótese não elucida completamente o mecanismo fisiopatológico do transtorno (RITTER 2020). Alterações morfológicas nos receptores pós-sinápticos também estão sujeitas a comprometer a interação com os neurotransmissores (HAMON, BLIER, 2013), que podem ser provocadas inclusive por tratamentos inadequados (GONÇALVES *et al.*, 2022). Dessa forma, o conjunto de investigações das vias de transdução de sinais, evidencia como a desregulação dos sistemas de neurotransmissores pode impactar regiões cerebrais significativas relacionadas à etiologia da depressão (MAIA, 2017). A degradação das catecolaminas regula sua ação no sistema nervoso, evitando uma ação prolongada e descontrolada da sinapse (AIRES, 2018). Este processo é mediado, principalmente, pelas enzimas MAO e COMT (NUCCI, 2021) e geram metabólitos hidrossolúveis, como ácido homovanílico (HVA), proveniente da dopamina e ácido vanililmandélico (VMA), originado da norepinefrina e epinefrina. Ambos são excretados na urina e sua dosagem geralmente está associada a detecção de tumores que produzem catecolaminas em excesso (MOLINA, 2021). Pacientes que apresentam níveis reduzidos dessas aminas estão sujeitos a sintomas depressivos a partir da diminuição das sinapses em regiões do cérebro importantes para a manutenção do humor, como a via nigroestriatal e a mesolímbica, (MARTIN, 2014; Fonseca, 2021). Além disso, há também a influência pela dessensibilização dos receptores pós sinápticos (NORRIS, 2021), o que potencialmente se relaciona à quantidades excessivas de catecolaminas no espaço sináptico. Esta heterogeneidade no mecanismo explica as diferentes respostas ao tratamento. Diante da relação entre a ação das catecolaminas e o transtorno depressivo, compreender o comportamento da DA e NE é importante para decidir o tratamento mais adequado (HAMON, BLIER, 2013).

Há indícios de que a genética representa um risco maior no desenvolvimento do transtorno depressivo através de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) envolvidos na regulação dos neurotransmissores, resposta ao estresse e função cerebral (ROBERTS, KARATSOEOS, 2021; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023). Parentes de primeiro grau de pessoas com TDM, por exemplo, têm de 2 a 4 vezes mais chances de desenvolver a doença em comparação com a população geral, especialmente em casos de início precoce e de depressão recorrente (HARDER *et al.*, 2022). Além disso, 40% desse risco é atribuído à hereditariedade (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023,; WANG *et al.*, 2016). No entanto, a epigenética amplia a compreensão da fisiopatologia depressiva, ao integrar fatores ambientais, relações sociais e condições físicas à genética no processo de formação de um indivíduo (FARIA JUNIOR, NERIS, OLIVEIRA, 2018). Determina-se epigenética o mecanismo em que a expressão e tradução gênica são afetados, de modo a conferir ao indivíduo novas características, sem alterar a sequência de bases do ácido desoxirribonucleico (DNA). Tais alterações ocorrem por meio da metilação do DNA e pelo remodelamento do material genético pelas histonas (ALJABALI *et al.*, 2024) e podem ser

influenciadas pela interação do indivíduo com o ambiente (FREITAS-SILVA, ORTEGA, 2014; HUMIŃSKA-LISOWSKA, 2024). Um exemplo desse processo é o impacto do estresse no gene do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), em que a liberação de cortisol pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) promove a metilação das histonas, reduzindo a síntese da proteína. O BDNF é essencial para funções como memória e plasticidade cerebral (AMAYA, RESTREPO-CASTRO, 2023) e, quando inibido, compromete a ligação das monoaminas a seus receptores, resultando em sintomas depressivos (MAIA, 2017; SANTOS, 2020). Compreender a interação entre genética e ambiente contribui para esclarecer as causas do transtorno, possibilitando intervenções personalizadas, mais eficazes (KOIKE et al., 2018) e para evitar tratamentos inadequados, que podem levar à depressão refratária (GONÇALVES *et al.*, 2022).

As variações genéticas desempenham um papel importante no funcionamento de proteínas específicas, como a enzima COMT (KWON *et al.*, 2020). A principal função da COMT está na inativação das catecolaminas, especialmente no córtex pré-frontal (COPE *et al.*, 2016). Nesse processo de degradação, destaca-se a isoforma ligada à membrana (MB-COMT), que exerce sua atividade enzimática diretamente no cérebro (WANG *et al.*, 2016) e apresenta maior eficiência em comparação à isoforma solúvel (S-COMT)(CZARNOTA *et al.*, 2016). Acredita-se que o comportamento da COMT está associado a polimorfismos genéticos (WANG *et al.*, 2013). O gene *COMT* é localizado no cromossomo 22q11.21. (SERRANO-SOSA *et al.*, 2020). As variações nesse gene decorrem de um SNP, sendo o de maior importância clínica o *COMT* Val158Met ou rs4680 (PRADO, 2016). Esse SNP é resultado de uma mutação missense em que ocorre a substituição de guanina (G) por adenina (A) no códon 158, promovendo a troca do aminoácido valina (Val) para metionina (Met) e influencia os fenótipos relacionados ao funcionamento da enzima (WANG *et al.*, 2016; GERRA *et al.*, 2024). Os genótipos possíveis dependem da combinação dos dois alelos parentais, caracterizando a homozigose codominante Val/Val (*COMT* Val158Val ou GG), a heterozigose Val/Met (*COMT* Val158Met ou GA) e a homozigose recessiva Met/Met (*COMT* Met158Met ou AA), sendo o alelo A variante e G selvagem (DELFINO, 2022). Respectivamente, os fenótipos dos alelos homozigotos codominantes (Val/Val) apresentam maior atividade enzimática de COMT, enquanto os heterozigotos, intensidade intermediária e homozigotos recessivos (Met/Met), função mais lenta (RECŁAW, R. *et al.*, 2024). A variação Val/Val possui atividade de três a quatro vezes mais rápida em comparação aos homozigotos Met/Met (KANEKO *et al.*, 2018).

Essas diferenças podem influenciar a associação entre a atividade enzimática de COMT e o transtorno depressivo, uma vez que a degradação rápida das catecolaminas (influenciada pelo genótipo Val) diminui sua disponibilidade no espaço interneuronal (TOSATO *et al.*, 2023), enquanto o alelo Met, que possui menor atividade enzimática, aumenta a disponibilidade dos neurotransmissores para a realização de sinapses (DELFINO, 2022), mas que também apresenta quadros depressivos em alguns grupos de indivíduos (WANG *et al.*, 2016). A relação dessas variações e suas contribuições para a manifestação de sintomas depressivos pode explicar diferentes respostas ao tratamento, dependendo do polimorfismo genético (FAWVER *et al.*, 2020). Estudos indicam que o genótipo Val/Val está associado a uma maior suscetibilidade à depressão (LIU *et al.*, 2021), a níveis elevados de cortisol em mulheres (Hill *et al.*, 2021), e a um risco aumentado de suicídio (RAFIKOVA *et al.*, 2021). Por outro lado, o genótipo Met/Met foi relacionado ao comportamento suicida em pacientes coreanos com transtornos de humor (CHOI *et al.*, 2018). Indivíduos heterozigotos (Val/Met) parecem apresentar menor suscetibilidade ao desenvolvimento de depressão e ansiedade em comparação aos homozigotos Met/Met (WANG *et al.*, 2016). Além disso, os impactos do polimorfismo *COMT* Val158Met podem variar entre diferentes etnias, como europeia, leste-asiática e latina. Estudos sugerem que essas diferenças são influenciadas por variações genéticas adicionais e fatores ambientais associados às populações (KEY *et al.*, 2022; SANABRAIS-JIMÉNEZ *et al.*, 2022).

As implicações clínicas de *COMT* Val158Met são significativas na escolha do tratamento antidepressivo para melhorar a resposta terapêutica e reduzir os efeitos

colaterais (KOIKE *et al.*, 2018). Pacientes com os genótipos Val/Val e Val/Met apresentam melhores respostas ao uso de doses elevadas de bupropiona, um inibidor seletivo da recaptação de dopamina e norepinefrina, em comparação aos pacientes com o genótipo Met/Met (FAWVER *et al.*, 2020). A mirtazapina, um antidepressivo tetracíclico, também demonstrou maior eficácia em indivíduos com o alelo Val (Val/Val e Val/Met) em relação aos homozigotos Met/Met (SZEGEDI *et al.*, 2005). Esse medicamento atua através da melhora da neurotransmissão noradrenérgica e serotoninérgica, mediada pela ativação dos receptores 5-HT1 e inibição dos receptores 5-HT2 e 5-HT3 (SANDOZ DO BRASIL, 2020). Os sistemas de serotonina (5-HT), norepinefrina e dopamina interagem de forma complexa, influenciando os mecanismos de regulação do humor. Os receptores 5-HT2A e 5-HT2C exercem um efeito inibitório sobre os sistemas NE e DA, modulando os circuitos neuronais associados a emoções e tomada de decisão (HAMON, BLIER, 2013). Essa interação destaca a necessidade de tratamentos personalizados, que considerem o perfil genético do paciente para otimizar os resultados terapêuticos e minimizar os efeitos colaterais (NASCIMENTO, SILVA, SANTOS, 2021).

DISCUSSÃO

Os aspectos genéticos associados ao transtorno depressivo têm sido amplamente estudados nos últimos anos, destacando-se o SNP *COMT* Val158Met, que determina a variação genética da enzima COMT. Essa variação tem impacto direto no desempenho da enzima, influenciando a velocidade de degradação de neurotransmissores como dopamina e norepinefrina, elementos importantes na regulação do humor (WANG *et al.*, 2013; SERRANO-SOSA *et al.*, 2020).

Liu *et al.* (2021) identificaram em seu estudo que o genótipo Val/Val está relacionado a uma maior suscetibilidade à depressão, autolesão e ideação suicida em adolescentes chineses, particularmente quando combinado com fatores ambientais adversos, como a parentalidade severa. Essa descoberta sugere que esse genótipo pode ser mais sensível ao ambiente. Corroborando essa hipótese, Hill *et al.* (2021) observaram que mulheres com genótipo Val/Val apresentavam níveis elevados de cortisol, indicando maior ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em comparação com indivíduos Met/Met. Além disso, Val/Val também foi considerado um fator de risco para comportamento suicida em estudos como o de Rafikova *et al.* (2021), reforçando sua relevância no contexto do transtorno depressivo maior.

Por outro lado, a variação Met/Met também apresenta associações significativas. Choi *et al.* (2018) sugerem que o genótipo Met/Met pode agravar comportamentos suicidas em pacientes coreanos com transtornos de humor, especialmente em situações de vulnerabilidade psicossocial ou abuso de álcool. Embora o estudo tenha utilizado uma amostra relativamente pequena (216 pacientes), seus resultados complementam achados de pesquisas maiores, como a de Wang *et al.* (2016), que investigaram diferenças genéticas no TDM. Essa diversidade de resultados ressalta a complexidade das interações entre genética e fatores ambientais.

A heterozigosidade (Val/Met) tem sido apontada como um fator protetor em alguns cenários. Amaya e Restrepo-Castro (2023) observaram uma menor suscetibilidade ao desenvolvimento de transtornos de ansiedade e depressão em indivíduos com esse genótipo, possivelmente devido à uma quantidade mais próxima do ideal das catecolaminas sinápticas (XAVIER *et al.*, 2024). Esse resultado sugere que a coexistência dos alelos Val e Met pode oferecer um equilíbrio funcional à atividade enzimática da COMT.

A distribuição de *COMT* Val158Met varia significativamente entre grupos étnicos, influenciando o impacto genético nos transtornos do humor. Resultados relatados por Wang *et al.* (2016) indicam que o alelo Val está associado ao TDM em indivíduos de ascendência europeia, enquanto o alelo Met confere maior risco em populações de origem leste-asiática. Esses dados foram obtidos por meio de uma meta-análise que incluiu 17 estudos e destacaram diferenças importantes na expressão genética entre etnias. Estudos

adicionais, como os de Key *et al.* (2022) e Sanabrais-Jiménez *et al.* (2022), também exploraram a influência étnica, associando populações latinas ao genótipo Met/Met ou Val/Met na etiologia do TDM. Essa variabilidade reforça a necessidade de considerar contextos étnicos e culturais nos estudos genéticos.

Em relação às estratégias terapêuticas, a compreensão das variações genéticas pode orientar tratamentos personalizados. Koike *et al.* (2018) destacam a relevância da farmacogenética na escolha de antidepressivos. Fawver *et al.* (2020) identificaram uma maior eficácia do tratamento com altas doses de bupropiona (>200 mg/dia), um inibidor da recaptação de norepinefrina e dopamina, em pacientes portadores do alelo Val (Val/Val e Val/Met) em comparação com Met/Met. Além disso, Szegedi *et al.* (2005) relataram uma melhor resposta ao tratamento com mirtazapina, um antidepressivo noradrenérgico e serotoninérgico, em indivíduos com alelo Val, enquanto a paroxetina (um inibidor seletivo da recaptação de serotonina) não demonstrou diferenças significativas entre os genótipos.

A mirtazapina é especialmente relevante por atuar nos receptores 5-HT1, enquanto inibe 5-HT2 e 5-HT3, o que melhora a neurotransmissão serotoninérgica de maneira direcionada (SANDOZ, 2020). Como Hamon e Blier (2013) apontam, os sistemas de serotonina modulam negativamente os sistemas de norepinefrina e dopamina por meio dos receptores 5-HT2A e 5-HT2C, destacando a interação complexa entre esses sistemas na regulação do humor. Esses achados reforçam a importância de considerar as especificidades genéticas no desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e menos propensos a efeitos colaterais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados destacam a complexidade dos fatores genéticos envolvidos no transtorno depressivo. Os genótipos homozigotos Val/Val e Met/Met parecem desempenhar papéis relevantes na etiopatogenia da depressão, uma vez que a variação na disponibilidade de catecolaminas pode ocasionar disfunção sináptica. O genótipo Val/Met demonstrou risco menor ao transtorno depressivo, indicando equilíbrio entre a neurotransmissão das catecolaminas. Pesquisas também sugerem que os alelos Val e Met influenciam a resposta à farmacoterapia, com variações nas reações dependendo das classes farmacológicas utilizadas. Esses achados reforçam a importância de considerar os aspectos genéticos no manejo clínico da doença. Contudo, é importante a realização de novos estudos com amostras maiores e análise integrada de fatores genéticos e ambientais para validar esses dados. A investigação desse polimorfismo no contexto do transtorno depressivo permanece em expansão, contribuindo significativamente para a compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes à doença. A personalização de tratamentos com base na genética representa um avanço promissor. A identificação de variações genéticas específicas pode levar à otimização das intervenções terapêuticas, permitindo maior eficácia e menores efeitos adversos.

REFERÊNCIAS

AIRES, M. de M. Fisiologia, 5ª edição . Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. E-book. pág.299. ISBN 9788527734028. Disponível em: https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527734028/. Acesso em: 25 ago. 2024.

ALJABALI, AAA et al. Deciphering depression: epigenetic mechanisms and treatment strategies. Biology (Basel), v. 13, n. 8, p. 638, 20 ago. 2024. DOI: 10.3390/biology13080638. Disponível em: https://doi.org/10.3390/biology13080638. Acesso em: 27 jul. 2024.

AMAYA, L. J. D.; RESTREPO-CASTRO, J. C. Association of polymorphisms rs4680 of the Catechol-O-Methyltransferase gene and rs6265 of the brain derived neurotrophic factor gene with the behavioral inhibition and behavioral activation systems. IBRO Neuroscience Reports, v. 14, p. 320-324, 14 mar. 2023. DOI: 10.1016/j.ibneur.2023.03.005. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2023.03.005. Acesso em: 6 set. 2024.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5-TR: Texto Revisado . 5. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2023. E-book. pág.177-214. ISBN 9786558820949. Disponível em: https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786558820949/. Acesso em: 29 out. 2024.

BONADIMAN, C. S. C. A carga dos transtornos mentais e do suicídio no estudo de Carga Global de Doença no Brasil. 2020. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, 2020. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/37572/1/Tese.vers%C3%A3ofinal.cec%C3%ADlia.pdf. Acesso em: 17 jul. 2024.

CHOI, H.Y. et al. Psychological and genetic risk factors associated with suicidal behavior in Korean patients with mood disorders. J Affect Disord., 2018 Aug 1;235:489-498. doi: 10.1016/j.jad.2018.04.059. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29684863. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.059. Acesso em: 09 set. 2024.

COPE, L.M. et al. Reduced brain activation during inhibitory control in children with COMT Val/Val genotype. Brain Behav., v. 6, n. 12, p. e00577, out. 2016. DOI: 10.1002/brb3.577. PMID: 28032000; PMCID: PMC5167006. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28032000/. Acesso em: 22 ago. 2024.

CZARNOTA, S. et al. 1H, 15N, 13C backbone resonance assignments of human soluble catechol O-methyltransferase in complex with S-adenosyl-L-methionine and 3,5-dinitrocatechol. Biomol NMR Assign., v. 11, n. 1, p. 57-61, abr. 2017. DOI: 10.1007/s12104-016-9720-9. Epub 2016 dez 15. PMID: 27981425; PMCID: PMC5343089. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27981425/. Acesso em: 08 jun. 2024.

DELFINO, H. B. P. Influência de variantes genéticas relacionadas à obesidade e ao Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) no pós-operatório do bypass gástrico. 2022. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Universidade de São Paulo, São Paulo. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17138/tde-11042022-113717/publico/HEITORBERNARDESPEREIRADELFINO.pdf. Acesso em: 10 jun. 2024.

DILBAZ, B.; AKSAN, A. Premenstrual syndrome, a common but underrated entity: review of the clinical literature. Journal of Turkish-German Gynecological Association, v. 22, n. 2, p. 139-148, maio 2021. DOI: 10.4274/jtgga.galenos.2021.2020.0133. Disponível em: https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2021.2020.0133. Acesso em: 08 ago. 2024.

FARIA JUNIOR, A. J. P. F.; NERIS, A. R. M. T.; OLIVEIRA, I. P. Epigenética e Psicologia: uma possibilidade de encontro entre o social e o biológico. Revista Internacional em Língua Portuguesa, [S. l.], n. 34, p. 15-36, 2018. DOI: 10.31492/2184-2043.RILP2018.34/pp.15-36. Disponível em: https://www.rilp-aulp.org/index.php/rilp/article/view/RILP2018.34.1. Acesso em: 20 set. 2024.

FAWVER, J. et al. The association of COMT genotype with buproprion treatment response in the treatment of major depressive disorder. Brain Behav., v. 10, n. 7, jul. 2020. DOI: 10.1002/brb3.1692. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459054/#:~:text=Conclusion%3A%20High%2Ddose%20buproprion%20is,explore%20economic%20and%20clinical%20outcomes. Acesso em: 23 ago. 2024.

FEITOSA, F. B. A depressão pela perspectiva biopsicossocial e a função protetora das habilidades sociais. Psicologia: Ciência e Profissão, v. 34, n. 2, p. 488-499, 2014. DOI: 10.1590/1982-3703000992013. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1982-3703000992013. Acesso em: 22 nov. 2024.

FONSECA, A. M. Introdução à psicofarmacologia e noções de tratamento farmacológico. 1. ed. Guarujá: Editora Científica Digital, 2021. v. 1 ed. 138 p. Disponível em https://repositorio.unifesp.br/items/a205c676-bd49-4bc0-8c03-1f5bcc0eca64 Acesso em 08 mar. 2024.

FREITAS-SILVA, LR; ORTEGA, FJG. A epigenética como nova hipótese etiológica no campo psiquiátrico contemporâneo. Physis [Internet], v. 24, n. 3, p. 765-786, jul. 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0103-73312014000300006. Acesso em: 20 dez. 2024.

GERRA, M. C. et al. The polymorphism Val158Met in the COMT gene: disrupted dopamine system in fibromyalgia patients? Pain, v. 165, n. 12, p. e184-e189, 1 dez. 2024. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000003313. PMID: 38916531. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38916531/. Acesso em: 28 dez. 2024.

GONÇALVES, W. S. et al. Diagnóstico e estratégia terapêutica na depressão resistente ao tratamento. Medicina, Ciência e Arte, Rio de Janeiro, v. 1, n. 3, p. 94-104, jul.-set. 2022. Disponível em: https://www.medicinacienciaearte.com.br/revista/article/view/32/28. Acesso em: 13 ago. 2024.

HALL, J. E.; HALL, M. E. Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica . 14. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2021. E-book. pág.720-757. ISBN 9788595158696. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595158696/. Acesso em: 29 set. 2024.

HAMON, M.; BLIER, P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry, v. 45, p. 54-63, 1 ago. 2013. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.04.009. Epub 2013 abr. 19. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.04.009. Acesso em: 20 jul. 2024.

HARDER, A. et al. Genetics of age-at-onset in major depression. Translational Psychiatry, v. 12, n. 1, p. 124, mar. 2022. DOI: 10.1038/s41398-022-01888-z. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35347114/. Acesso em: 13 ago. 2024.

HUANG, T.L., LIN, C.C. Advances in biomarkers of major depressive disorder. Advances in Clinical Chemistry, 2015;68:177-204. doi: 10.1016/bs.acc.2014.11.003. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25858873. Disponível em: https://doi.org/10.1016/bs.acc.2014.11.003. Acesso em: 12 set. 2024.

HUMIŃSKA-LISOWSKA, K. Dopamine in Sports: A Narrative Review on the Genetic and Epigenetic Factors Shaping Personality and Athletic Performance. International Journal of Molecular Sciences, v. 25, n. 21, p. 11602, 29 out. 2024. DOI: 10.3390/ijms252111602. PMID: 39519153. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39519153/. Acesso em: 28 dez. 2024.

JANSSON, Å. From Melancholia to Depression: Disordered Mood in Nineteenth-Century Psychiatry. History of Psychiatry, v. 33, n. 1, p. 47-64, mar. 2022. DOI: 10.1177/0957154X211062539. Disponível em: https://doi.org/10.1177/0957154X211062539. Acesso em: 22 out. 2024.

KANEKO, H. et al. COMT Val 108/158 Met polymorphism and treatment response to aripiprazole in patients with acute schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat, v. 14, p. 1657-1663, 22 jun. 2018. DOI: 10.2147/NDT.S164647. PMID: 29950847; PMCID: PMC6018926. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29950847/. Acesso em: 11 out. 2024.

KEY, K.V., et al. Experiences of ethnic discrimination and COMT rs4680 polymorphism are associated with depressive symptoms in Latinx adults at risk for cardiovascular disease. Heart Lung., 2022 Sep-Oct;55:77-81. doi: 10.1016/j.hrtlng.2022.04.012. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35490661. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2022.04.012. Acesso em: 01 nov. 2024.

KOIKE, S. et al. Catechol O-methyltransferase (COMT) functional haplotype is associated with recurrence of affective symptoms: a prospective birth cohort study. J Affect Disord, v. 229, p. 437-442, mar. 2018. DOI: 10.1016/j.jad.2017.12.044. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5814675/. Acesso em: 13 ago. 2024.

KWON, A. et al. Interaction between catechol-O-methyltransferase polymorphism and childhood trauma in suicidal ideation of patients with post-traumatic stress disorder. Brain Behav., v. 10, n. 8, p. e01733, ago. 2020. DOI: 10.1002/brb3.1733. Epub 2020 jul. 2. PMID: 32618128; PMCID: PMC7428489. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32618128/. Acesso em: 27 out. 2024.

LIU, J., et al. Harsh parenting and non-suicidal self-injury in adolescence: the mediating effect of depressive symptoms and the moderating effect of the COMT Val158Met polymorphism. Child Adolesc Psychiatry Ment Health., 2021 Nov 23;15(1):70. doi: 10.1186/s13034-021-00423-0. PMID: 34814943; PMCID: PMC8611980. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s13034-021-00423-0. Acesso em: 09 set. 2024.

MAIA, F. Determinação de alterações comportamentais e neuroquímicas do aprepitante no modelo crônico de depressão induzido pela administração repetida de lipopolissacarídeo em camundongos. 2017. Tese (Doutorado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará, [S. l.], 2017. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/28933?mode=full. Acesso em: 18 jul. 2024.

MARTIN, John H. Neuroanatomia . 4.ed. Porto Alegre: ArtMed, 2014. E-book. pág.21. ISBN 9788580552645. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788580552645/. Acesso em: 14 abr. 2024.

MOLINA, Patricia E. Fisiologia endócrina . 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2021. E-book. pág.66. ISBN 9786558040071. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786558040071/. Acesso em: 08 fev. 2024.

MSD MANUAL. Transtornos depressivos. 2024. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/transtornos-psiqui%C3%A1tricos/transtornos-do-humor/transtornos-depressivos?ruleredirectid=762. Acesso em: 17 jul. 2024.

NASCIMENTO, M. V. de M.; SILVA, G. O.; SANTOS, M. S. Fatores genéticos associados à depressão: uma revisão sistemática sobre os genes e polimorfismos associados. Revista Brasileira de Desenvolvimento, [S. l.], v. 8, p. 84703-84718, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n8-603. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/35073. Acesso em: 28 out. 2024.

NOGUEIRA, R. P. A depressão como o mal do século XXI: origens da noção de mal e sua atualidade nas políticas globais de saúde e de regulação de medicamentos. Instituições e desenvolvimento no Brasil: diagnósticos e uma agenda de pesquisas para as políticas públicas. Rio de Janeiro. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), 2020. cap. 7, p. 222. Disponível em: https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/12308/1/Cap7_A_Depress%C3%A3o.pdf. Acesso em 08 ago. 2024

NORRIS, Tommie L. Porth - Fisiopatologia . 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. E-book. p.Capa. ISBN 9788527737876. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527737876/. Acesso em: 29 set. 2024.

NUCCI, Gilberto de. Tratado de Farmacologia Clínica . Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. E-book. pág.632-655. ISBN 9788527737364. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527737364/. Acesso em: 09 dez. 2024.

OPAS. Pandemia de COVID-19 desencadeia aumento de 25% na prevalência de ansiedade e depressão em todo o mundo. 2022. Disponível em: https://www.paho.org/pt/noticias/2-3-2022-pandemia-covid-19-desencadeia-aumento-25-na-prevalencia-ansiedade-e-depressao-em. Acesso em: 13 set. 2024.

PRADO, C. M. Farmacogenética em psiquiatria: busca de marcadores de refratariedade em pacientes deprimidos submetidos à ETC. 2016. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, [S. l.], 2016. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5142/tde-06062016-113945/publico/PradoCM2.pdf. Acesso em: 17 set. 2024.

RAFIKOVA, E. et al. SLC6A3 (DAT1) as a Novel Candidate Biomarker Gene for Suicidal Behavior. Genes (Basel), 2021 Jun 4;12(6):861. doi: 10.3390/genes12060861. PMID: 34199792; PMCID: PMC8227035. Disponível em: https://doi.org/10.3390/genes12060861. Acesso em: 01 nov. 2024.

RECŁAW, R. et al. The Influence of Genetic Polymorphic Variability of the Catechol-O-methyltransferase Gene in a Group of Patients with a Diagnosis of Behavioural Addiction, including Personality Traits. Genes (Basel), v. 15, n. 3, p. 299, 26 fev. 2024. DOI: 10.3390/genes15030299. PMID: 38540358. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38540358/. Acesso em: 28 nov. 2024.

REIS, M. C. dos. Transtornos de ansiedade e depressão e os impactos causados no exercício profissional. 2021. Dissertação (Pós-graduação em Neurociências) - Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas, [S. l.], 2021. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/40370/3/TCC%20Mirela%20Reis%20-%20Ansiedade%20e%20depress%c3%a3o%20e%20os%20impactos%20causados%20no%20exerc%c3%adcio%20profissional%20-%20aprovado.pdf. Acesso em: 18 jul. 2024.

RITTER, James M. Rang & Dale Farmacologia . 9. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2020. E-book. pág.500. ISBN 9788595157255. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595157255/. Acesso em: 17 ago. 2024.

ROBERTS, B. L.; KARATSOREOS, I. N. Brain-body responses to chronic stress: a brief review. Fac Reviews, v. 10, p. 83, 16 dez. 2021. DOI: 10.12703/r/10-83. Disponível em: https://doi.org/10.12703/r/10-83. Acesso em: 20 jul. 2024.

ROSA, P. Efeitos tipo-antidepressivos do ácido ascórbico e da cetamina envolvem a modulação de receptores GABAérgicos. 2016. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Universidade Federal de Santa Catarina, [S. l.], 2016. Disponível em: https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/172789/343629.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 18 jul. 2024.

SANABRAIS-JIMÉNEZ, M.A., et al. Association study of Catechol-O-Methyltransferase (COMT) rs4680 Val158Met gene polymorphism and suicide attempt in Mexican adolescents with major depressive disorder. Nord J Psychiatry, 2022 Apr;76(3):202-206. doi: 10.1080/08039488.2021.1945682. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34342556. Disponível em: https://doi.org/10.1080/08039488.2021.1945682. Acesso em: 01 nov. 2024.

SANDOZ DO BRASIL Indústria Farmacêutica Ltda. Mirtazapina: comprimidos. Responsável técnico Cláudia Larissa S. Montanher. Cambé, PR: Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda, 2020. Bula de remédio. Disponível em: https://sandoz-com-br.cms.sandoz.com/sites/default/files/Media%20Documents/Mirtazapina_Profissional_0.pdf . Acesso em: 17 set. 2024.

SANTOS, B. dos. Guanosina e neuroplasticidade: estudo de proteínas envolvidas na sinaptogênese e na transmissão glutamatérgica e purinérgica. 2020. Dissertação (Mestrado em Neurociências) - Universidade Federal de Santa Catarina, 2020. Disponível em: https://repositorio.ufsc.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/216445/PGNC0323-D.pdf?sequence=-1&isAllowed=y. Acesso em: 21 jul. 2024.

SERRANO-SOSA, M. et al. The importance of identifying functional Val158Met polymorphism in catechol-O-methyltransferase when assessing MRI-based volumetric measurements in major depressive disorder. Brain Imaging and Behavior, v. 14, n. 6, p. 2762-2770, dez. 2020. DOI: 10.1007/s11682-019-00225-1. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31898087/. Acesso em: 08 jun. 2024.

SZEGEDI, A. et al. The catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism affects short-term treatment response to mirtazapine, but not to paroxetine in major depression. Pharmacogenomics Journal, 2005;5(1):49-53. doi: 10.1038/sj.tpj.6500289. PMID: 15520843. Disponível em: https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500289. Acesso em 18 jul. 2024.

TOSATO, S. et al. COMT but not 5HTTLPR gene is associated with depression in first-episode psychosis: the role of stressful life events. Genes (Basel), v. 14, n. 2, p. 350, 29 jan. 2023. DOI: 10.3390/genes14020350. Acesso em 13 set. 2024.

WAGNER, S. et al. Effects of age on depressive symptomatology and response to antidepressant treatment in patients with major depressive disorder aged 18 to 65 years. Comprehensive Psychiatry, v. 99, p. 152170, maio 2020. DOI: 10.1016/j.comppsych.2020.152170. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2020.152170. Acesso em: 30 mar. 2024.

WANG, M. et al. Meta-analysis of the COMT Val158Met polymorphism in major depressive disorder: effect of ethnicity. Journal of Neuroimmune Pharmacology, v. 11, p. 434-445, 2016. DOI: 10.1007/s11481-016-9651-3. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s11481-016-9651-3. Acesso em: 13 set. 2024.

WANG, Y. et al. COMT rs4680 Met is not always the 'smart allele': Val allele is associated with better working memory and larger hippocampal volume in healthy Chinese. Genes, Brain and Behavior, v. 12, n. 3, p. 323-329, abr. 2013. DOI: 10.1111/gbb.12022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23421762/. Acesso em: 20 ago. 2024.

WHO. Mental health and COVID-19: early evidence of the pandemic's impact: scientific brief. Geneva: World Health Organization, 2022. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338. Acesso em: 12 abr. 2024.

XAVIER, J. et al. COMT Val158Met polymorphism protects the impact of a mother's history of childhood trauma on emotional and behavioural problems in preschool children. European Journal of Neuroscience, v. 60, n. 12, p. 7263-7273, dez. 2024. DOI: 10.1111/ejn.16631. PMID: 39631778. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39631778/. Acesso em: 28 dez. 2024.