

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

PAULO VICTOR BORGES

Polimorfismos genéticos de nucleotídeo único relacionados a sintomas depressivos em pacientes oncológicos: uma scoping review

RIBEIRÃO PRETO

2021

PAULO VICTOR BORGES

Polimorfismos genéticos de nucleotídeo único relacionados a sintomas depressivos em pacientes oncológicos: uma scoping review

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem em Saúde Pública.

Linha de pesquisa: Processo saúde-doença e epidemiologia

Orientador: Milena Jorge Simões Flória Lima Santos

RIBEIRÃO PRETO

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo na publicação
Serviço de Biblioteca e Documentação
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo

Borges, Paulo Victor

Polimorfismos genéticos de nucleotídeo único relacionados a sintomas depressivos em pacientes oncológicos: uma scoping review. Ribeirão Preto, 2021.

63 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem em Saúde Pública.

Orientador: Milena Jorge Simões Flória Lima Santos

1. Polimorfismo de Nucleotídeo Único. 2. SNPs. 3. Sintomas Depressivos. 4. Câncer. 5. Revisão.

BORGES, Paulo Victor

Polimorfismos genéticos de nucleotídeo único relacionados a sintomas depressivos em pacientes oncológicos: uma scoping review

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem em Saúde Pública.

Aprovado em / /

Presidente

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Comissão Julgadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Prof^a Milena pelo acolhimento imediato, por me apresentar o vasto mundo de possibilidades da genética e genômica no cuidado à saúde, pela disponibilização de seu tempo, paciência, dedicação, sabedoria e reflexões, as quais sempre transpassaram os ensinamentos acadêmicos e que com certeza levarei para a vida com muito orgulho e carinho. Muito obrigado por essa experiência excepcional!

À Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto por me possibilitar tantos momentos de aprendizagem e aperfeiçoamento profissional e pessoal. Agradeço especialmente à equipe de funcionários, sempre dispostos a ajudar em todas as circunstâncias.

Aos amigos integrantes do nosso querido e impecável grupo de estudos GEPEG. Alan, Bruna, Mustafa e Thalita, é imensurável o sentimento de gratidão e irmandade que sinto por vocês. Muito obrigado por cada conhecimento compartilhado, risada, apoio incondicional nas adversidades, por cada café partilhado em meio a muita ciência e vivência e por demonstrar na prática o significado de uma parceria.

Aos queridos amigos Rafaele, Francine e Luiz, pessoas e profissionais incríveis, que tornaram esse período mais fácil e agradável em cada troca de experiências, aprendizados e risadas. E claro, cada discussão enriquecedora sobre saúde pública!

À minha família e amigos por toda dedicação, carinho e acolhimento, os quais são absolutamente necessários nessa fase da vida de qualquer pós-graduando. Em especial agradeço aos meus pais Ana Paula e Almir, e irmão Artur, por sempre me apoiar, ajudar, entender e compreender os tantos momentos de ausência; e que em cada breve retorno me proporcionam uma recarga completa de baterias. À minha avó Dona Maria e minha tia Márcia, agradeço especialmente por serem desde sempre duas de minhas maiores apoiadoras e incentivadoras para que eu trilhasse o caminho dos estudos e educação.

À Fernanda Mazoni, minha parceira na ciência e na vida, que foi essencial em cada passo dessa jornada e que por sua vez me ensinou o verdadeiro significado de companheirismo e lealdade. Que compartilhemos todos os nossos anos na ciência e na vida juntos!

Na melhor interpretação da obra de Guimarães Rosa nasceu a expressão “é junto dos bão que a gente fica mió”, e a cada indivíduo citado nesses agradecimentos eu afirmo: junto de vocês eu me sinto incrível. Obrigado por tanto!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

BORGES, P. V. **Polimorfismos genéticos de nucleotídeo único relacionados a sintomas depressivos em pacientes oncológicos: uma *scoping review***. 2021. 63f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Trata-se de uma revisão de escopo que objetivou relatar as evidências científicas reportadas na literatura referentes a polimorfismos genéticos de nucleotídeo único (SNPs) e a sua relação com o desenvolvimento de sintomas depressivos em pessoas com câncer. A pergunta de pesquisa que norteou esta revisão foi: "Quais polimorfismos genéticos de nucleotídeo único estão relacionados ao desenvolvimento de sintomas depressivos em pacientes oncológicos?". Para a sua condução foi utilizado o referencial teórico proposto por Arksey & O'Malley (2005), acrescido de ampliações de Levac, Colquhoun & O'Brien (2010) e Colquhoun, Levac & O'Brien (2014). Realizou-se buscas sistematizadas nas seguintes bases de dados: PubMed, Embase, PsychInfo, Web of Science e Scopus. Encontrou-se 1946 referências únicas e, após rigorosa seleção, 10 artigos atenderam aos três critérios de inclusão propostos: (1) estudos clínicos conduzidos com pacientes oncológicos; (2) apresentar relação entre SNPs e o desenvolvimento de sintomas depressivos; (3) publicados em português, inglês ou espanhol. Dos 10 artigos incluídos na amostra final, 70% tratava-se de estudos longitudinais, a maioria produzidos nos Estados Unidos (40%), com publicação predominante entre os anos 2012-2014 (60%). A população predominantemente estudada foram mulheres acometidas por câncer de mama (60%) e os sintomas depressivos foram, em sua maioria, avaliados por intermédio de instrumentos validados cientificamente (80%). Os SNPs relacionados aos sintomas depressivos foram encontrados, sobretudo, em genes da via inflamatória (6/11, 54,5%), e o polimorfismo mais estudado foi o rs6265 do gene *BDNF*, da via de transdução de sinais (4/11, 36,3%). Os principais achados dessa revisão, demonstram que portadores do genótipo Met-*BDNF* tendem a apresentar maior risco de desenvolvimento e agravamento dos sintomas depressivos. Além disso, os SNPs de genes da via da inflamação, especialmente aqueles relacionados à produção de citocinas pró-inflamatórias, podem desempenhar um importante papel preditivo de sintomas depressivos, na referida população. Portanto, pode-se concluir que as evidências disponíveis na literatura apontam que o polimorfismo do gene *BDNF* Val66Met (rs6265) e SNPs do sistema imunológico, em especial da via inflamatória, despontam como potenciais marcadores biológicos, no contexto do desenvolvimento de sintomas depressivos em pacientes oncológicos.

Palavras-chave: Polimorfismo de Nucleotídeo Único, SNPs, Sintomas Depressivos, Câncer, Revisão.

ABSTRACT

BORGES, P. V. **Polimorfismos genéticos de nucleotídeo único relacionados a sintomas depressivos em pacientes oncológicos: uma *scoping review***. 2021. 63f. Dissertation (Master in Sciences) – Ribeirão Preto School of Nursing, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

This is a scoping review that aimed to report the scientific evidence reported in the literature regarding single nucleotide genetic polymorphisms (SNPs) and their relation with the development of depressive symptoms in people with cancer. The research question that guided this review was: "Which single nucleotide genetic polymorphisms are related to the development of depressive symptoms in cancer patients?". The theoretical reference proposed by Arksey & O'Malley (2005) was used to conduct it, plus extensions by Levac, Colquhoun & O'Brien (2010) and Colquhoun, Levac & O'Brien (2014). Systematic searches were carried out in the following databases: PubMed, Embase, PsychInfo, Web of Science, and Scopus. 1946 unique references were found and, after rigorous selection, 10 articles met the three proposed inclusion criteria: (1) clinical studies conducted with cancer patients; (2) presenting a relation between SNPs and the development of depressive symptoms; (3) published in Portuguese, English or Spanish. Of the 10 articles included in the final sample, 70% were longitudinal studies, most of them produced in the United States (40%), with a predominant publication between the years 2012-2014 (60%). The predominantly studied population were women affected by breast cancer (60%) and the depressive symptoms were mostly evaluated using scientifically validated instruments (80%). SNPs related to depressive symptoms were found, mainly, in genes of the inflammatory pathway (6/11, 54.5%), and the most studied polymorphism was the rs6265 of the *BDNF* gene, of the signal transduction pathway (4/11, 36.3%). The main findings of this review demonstrate that patients with the Met-*BDNF* genotype tend to have a higher risk of developing and worsening depressive symptoms. In addition, the SNPs of genes in the inflammation pathway, especially those related to the production of pro-inflammatory cytokines, can play an important predictive role of depressive symptoms in this population. Therefore, it can be concluded that the evidence available in the literature indicates that the polymorphism of the *BDNF* gene Val66Met (rs6265) and SNPs of the immune system, especially of the inflammatory pathway, emerge as potential biological markers, in the context of the development of depressive symptoms in oncological patients.

Keywords: Single Nucleotide Polymorphism, SNPs, Depressive Symptoms, Cancer, Review.

RESUMEN

BORGES, P. V. **Polimorfismos genéticos de nucleótidos únicos relacionados a los síntomas depresivos en pacientes oncológicos: un *scoping review***. 2021. 63f. Disertación (Maestría en Ciencias) – Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Se trata de una revisión de la literatura que objetivó relatar evidencias científicas reportadas con respecto a los polimorfismos genéticos (SNPs) y su relación con el desarrollo de síntomas depresivos en personas con cáncer. La pregunta de investigación que ha norteado esta revisión fue: “cuales polimorfismos genéticos de nucleótido único están relacionados al desarrollo de síntomas depresivos en pacientes oncológicos?”. Para su conducción, se utilizó el referencial teórico propuesto por Arksey y O’Malley (2005), con las ampliaciones hechas por Levac, Colquhoun y O’Brien (2010) y Colquhoun, Levac y O’Brien (2014). Se ha realizado búsquedas sistematizadas en las siguientes bases de datos: PubMed, Embase, PsychInfo, Web of Science y Scopus. Fueran encontradas 1946 referencias únicas y, después de rigurosa selección, 10 artículos atendieron a los tres criterios de selección propuestos: (1) estudios clínicos conducidos con pacientes oncológicos; (2) presentar relación entre SNPs y el desarrollo de síntomas depresivos; (3) publicados en lengua portuguesa, inglesa o española. De los 10 artículos de la muestra final, 70 % eran estudios longitudinales, la mayoría producida en los Estados Unidos (40%), con publicación predominantemente en los años de 2012-2014 (60%). La población predominantemente estudiada fue la de mujeres afectadas por el cáncer de mama (60%) y los síntomas depresivos fueron, en la mayor parte, evaluados por intermedio de instrumentos validados científicamente (80%). Los SNPs relacionados a los síntomas depresivos se han encontrado, especialmente, en genes de vía inflamatoria (6/11, 54,5%) y el polimorfismo más estudiado fue el rs6264 del gene BDNF de la vía de transducción de señales (4/11, 36,3%). Los principales datos encontrados en esta revisión demuestran que los portadores del genotipo Met-BDNF tienden a presentar mayor riesgo de desarrollo y agravamiento de los síntomas depresivos. Además, los SNPs de genes de la vía de la inflamación, especialmente aquellos relacionados a la producción de citocinas proinflamatorias, pueden desempeñar un importante papel predictivo de síntomas depresivos en la referida población. Por lo tanto, fue posible concluir que las evidencias disponibles en la literatura apuntan que el polimorfismo del gene BDNF Val66Met (rs6265) y SNPs del sistema inmunológico, en especial de vía inflamatoria, despuntan como potenciales marcadores biológicos, en el contexto de lo desarrollo de síntomas depresivos en pacientes oncológicos.

Palabras llave: Polimorfismo de Nucleótido Único; SNPs; Síntomas Depresivos; Cáncer; Revisión.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 OBJETIVO.....	17
2.1 Objetivos específicos.....	17
3 MÉTODO.....	18
3.1 Caracterização do estudo e etapas do método.....	18
3.2 Desenvolvimento das etapas do método.....	19
3.2.1 Etapa 1 - Identificação da questão de pesquisa.....	19
3.2.2 Etapa 2 - Identificação dos estudos relevantes.....	19
3.2.2.1 Bases eletrônicas de dados.....	19
3.2.2.2 Estratégias de busca.....	21
3.2.3 Etapa 3 - Seleção dos estudos.....	23
3.2.3.1 Identificação e Triagem.....	23
3.2.3.2 Elegibilidade e Inclusão.....	23
3.2.4 Etapa 4 - Mapeamento de dados.....	24
3.2.5 Etapa 5 - Agrupamento, síntese e apresentação dos resultados.....	24
3.3 Avaliação crítica das fontes de evidência.....	25
4 RESULTADO.....	26
4.1 Resultados da pesquisa.....	26
4.2 Características gerais dos estudos.....	27
4.3 Polimorfismos genéticos relacionados a sintomas depressivos.....	32
4.4 Avaliação crítica das fontes de evidência.....	40
5 DISCUSSÃO.....	42
6 CONCLUSÃO.....	48
REFERÊNCIAS.....	49
APÊNDICE A.....	59
APÊNDICE B.....	60
ANEXO A.....	61

1 INTRODUÇÃO

Os transtornos depressivos são definidos pelo “Manual Diagnóstico e Estatístico de transtornos Mentais (DSM-V)”, como sendo uma série de condições psiquiátricas, que incluem diversas manifestações clínicas e incluem o transtorno disruptivo da regulação do humor, o transtorno depressivo maior, o transtorno depressivo persistente (distímia), que têm em comum os sintomas depressivos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Os sintomas depressivos se caracterizam pela presença de angústia, perda de interesse e prazer, sensações de culpa ou baixa autoestima, distúrbios de sono e de apetite, fadiga ou falta de concentração, sendo estes, geralmente, acompanhados de alterações somáticas e cognitivas, que afetam, significativamente, a qualidade de vida e as capacidades funcionais dos indivíduos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Em geral, os transtornos depressivos são as condições mentais mais comuns entre as patologias psiquiátricas (PARIS, 2014; HRYN et al., 2021), afetam, aproximadamente, 5% da população como um todo (WANG et al., 2020). No Brasil, Barros et al., (2017) avaliaram por intermédio de uma escala psicométrica denominada *Patient Health Questionnaire–9* (PHQ-9), sendo um instrumento composto por nove questões que avaliam a frequência de sintomas depressivos. O trabalho analisou uma amostra de 49,025 indivíduos adultos, para comportamentos e sintomas depressivos, no qual 13,6% dos participantes apresentaram desordens depressivas e, ainda, que outros 21% possuíam sintomas depressivos.

O diagnóstico clínico de desordens depressivas comumente é realizado com base na presença desses sintomas específicos (APA, 2013), principalmente por intermédio de entrevistas clínicas e questionários de autorrelato, que podem ser específicos para sintomas depressivos, ou associados a outros fatores comuns, como fadiga, desordens cognitivas, distúrbios de sono e ansiedade (DAUCHY; DOLBEAULT; REICH, 2013).

Já em pacientes com câncer, essa prevalência é pelo menos quatro vezes maior, com uma incidência em torno de 20 a 38% para transtornos depressivos e até 58% para sintomas depressivos, no geral, conforme apontados nos resultados de diversos estudos (BOTTOMLEY, 1998; CHOCHINOV, 2001; SNYDERMAN & WYNN, 2009; HINZ et al., 2019; WANG et al., 2020).

A estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 no Brasil, indica que podem ocorrer 625 mil novos casos de neoplasias malignas na população (INCA, 2020). Ao ser diagnosticado com câncer o paciente passa por um dos momentos mais desafiadores de sua vida, que pode

mobilizar a possibilidade de sofrimentos físicos e psíquicos, além da incerteza em relação ao próprio futuro. Logo, o câncer pode ser considerado um fator de risco para o desenvolvimento de transtornos depressivos (RAISON & MILLER, 2003).

Neste contexto oncológico, Carvalho et al., (2015) analisaram a prevalência de transtornos depressivos, em um grupo de mulheres brasileiras acometidas por neoplasias da mama. Os resultados relataram que 5,9% das pacientes apresentaram transtorno depressivo maior, enquanto 22% apresentaram algum tipo de sintoma depressivo.

Recentemente, um estudo foi realizado com pacientes de câncer de mama, onde foi analisada a presença de sintomas depressivos em uma amostra de 181 mulheres brasileiras em tratamento oncológico. Foi demonstrado que ao menos 49% das pacientes analisadas apresentaram algum nível de sintomas depressivos, sendo sintomas leves (56%), sintomas moderados (30%) e sintomas considerados severos (13,5%) (BOING et al., 2019).

Dessa maneira, existe a pressuposição, até mesmo por profissionais da saúde, de que o surgimento de sintomas depressivos é uma reação compreensível e típica frente ao diagnóstico oncológico (RAISON & MILLER, 2003; YOUNG et al., 2017). No entanto, necessita-se de cuidado ao apontar a depressão como uma reação natural ao câncer, uma vez que ainda urge a necessidade de se avaliar, com precisão os fatores ligados ao surgimento dessa comorbidade no contexto da doença neoplásica (OTTE et al., 2016; LIU et al., 2019).

Os fatores biológicos envolvidos na etiologia dos sintomas depressivos são complexos e ainda não foram completamente elucidados pela comunidade científica, o que dificulta a elaboração de uma ferramenta específica para a determinação de um diagnóstico preciso das desordens depressivas (ORMEL; HARTMAN; SNIEDER, 2019; FRATELLI et al., 2020).

A variabilidade observada na persistência e na severidade dos sintomas depressivos, têm conduzido a investigações cujo enfoque está centrado na contribuição dos fatores genéticos relacionados a estressores psicossociais, no processo da doença e à terapêutica (ANNA et al., 2018). Sabe-se que estes fatores podem representar um papel significativo no desenvolvimento dos sintomas depressivos, e assim, desempenhar uma importante função como marcadores biológicos (Quadro 1) para um diagnóstico mais assertivo dos sintomas depressivos (WRAY et al., 2018).

Quadro 1. Classificação dos marcadores biológicos:

Biomarcadores de diagnóstico	Biomarcadores preditivos	Biomarcadores de tratamento
Permitem confirmar a presença ou ausência de uma doença.	Permitem prever incidências futuras de doenças específicas	Permitem aferir a resposta a um recurso terapêutico específico e assim, otimizar a intervenção

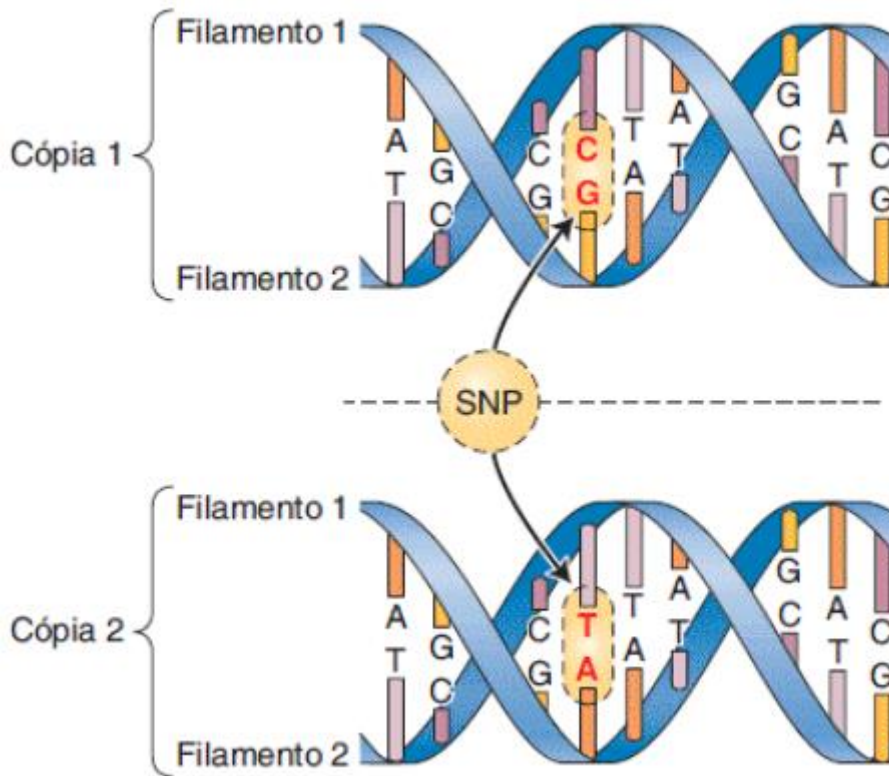
Fonte: Adaptado de Schmidt, Shelton e Duman (2011).

São vários os benefícios proporcionados pelo conhecimento de biomarcadores validados, para o manejo e enfrentamento de doenças, tais como as desordens depressivas. Dentre os benefícios, destacam-se o auxílio na previsão da probabilidade de acometimento de sintomas e estratificações de acordo com a severidade; a indicação de um prognóstico confiável; e o monitoramento de respostas a intervenções terapêuticas (GURURAJAN et al., 2016).

Um dos principais marcadores biológicos de interesse em pesquisas relacionadas à ciência dos sintomas, em especial no contexto das desordens depressivas, são os SNPs (do inglês *single nucleotide polymorphism*, ou polimorfismo de nucleotídeo único, em tradução livre). Os SNP's são investigados em estudos de associação genômica ampla como os GWAS (*Genome-Wide Association Studies*), que têm como objetivo analisar até milhares de polimorfismos genéticos ao mesmo tempo, que possibilitam a identificação de caracteres fenotípicos de interesse (HEK et al., 2013; CAI et al., 2019; MULLINS et al., 2019; ORMEL; HARTMAN; SNIEDER, 2019).

Os SNP são um tipo de variação genética na sequência do genoma, na qual ocorre uma diferença entre duas cópias do mesmo gene, em um único sítio de nucleotídeo, independente de qual seja (Figura 1) (GRIFFITHS et al., 2016). Esse tipo de variação no material genético constitui, aproximadamente, 90% de todas as variações genômicas do ser humano e devem ocorrer em ao menos 1% de uma determinada população para serem consideradas um SNP (GIBSON & MUSE, 2009).

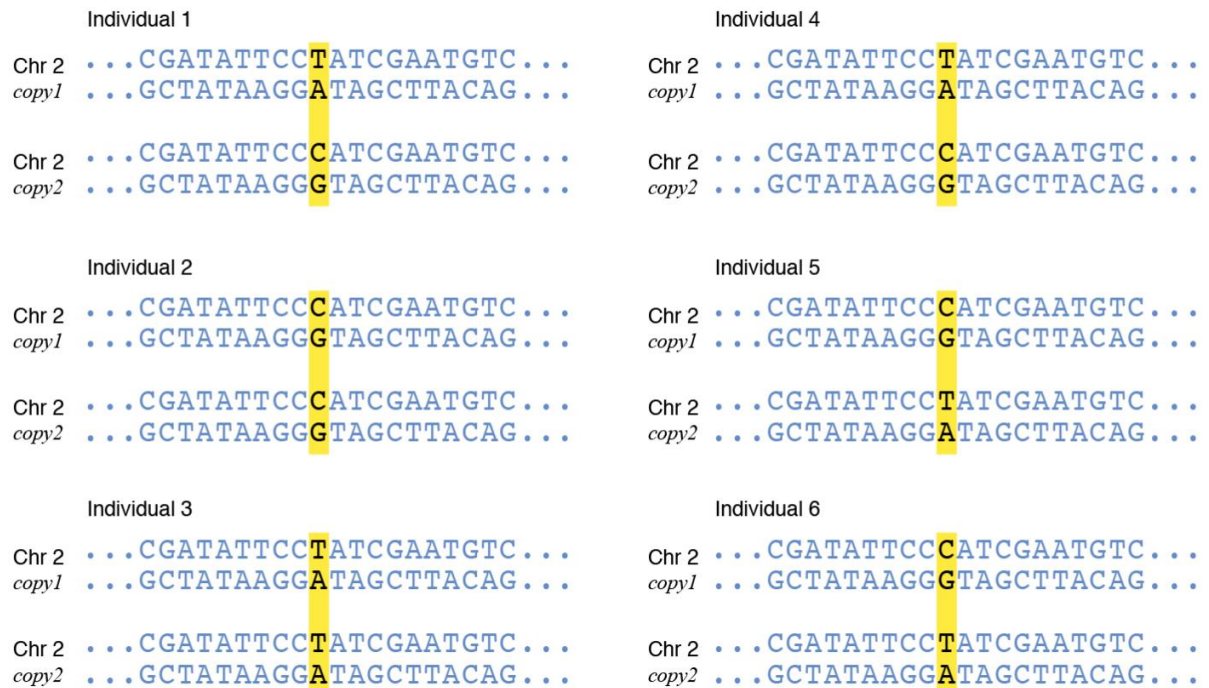
Figura 1 – Polimorfismo de nucleotídeo único (SNP)



Fonte: Griffiths e Gelbart (2016)

Cada SNP possui um código identificador composto pelo prefixo *rs* (referência a sigla em inglês *SNP reference*) e um número serial de identidade (ex. rs948854). Estas e outras características específicas de cada polimorfismo conhecido são disponibilizados em bancos de dados de acesso público como o dbSNP do *National Center for Biotechnology Information* e o domínio *Genecards.org* (NCBI, NLM, 2021; GENECARDS, 2021).

A região genômica em que um SNP se localiza e a troca nucleotídica ocorrida podem modificar a expressão de um gene de diversas maneiras, como por exemplo, alterações nos sítios de ligação de fatores de transcrição da região promotora; da região codificante de maneira deletéria ou sinônima; e nos seus mecanismos de regulação, influenciando na resposta dos diferentes indivíduos a doenças e intervenções terapêuticas (Figura 2) (BUSH; MOORE, 2012).

Figura 2 – Ilustração da variação de um SNP em indivíduos diferentes

Fonte: *National Human Genome Research Institute* (2021).

Foram descritos polimorfismos genéticos associados a diversas manifestações clínicas comuns em pacientes oncológicos, dentre eles os sintomas depressivos (YANG et al., 2019). Um total de 54 polimorfismos de nucleotídeo único e haplótipos, significativamente associados com sintomas neuropsicológicos, foram identificados. Aproximadamente, 50% desses polimorfismos foram associados com o aumento da gravidade dos sintomas (YANG et al., 2019).

No que concerne ao campo das ciências dos sintomas, pesquisadores e especialistas têm empenhado esforços na busca da elucidação de informações validadas sobre a associação entre polimorfismos genéticos e manifestações clínicas comuns, relacionadas ao câncer, a exemplo da fadiga (SALIGAN et al., 2015; TARIMAN; DHORAJIWALA, 2016; WANG et al., 2017), da dor (SUBRAMANIAM; YEHYA; OON, et al., 2019) e distúrbios cognitivos (LANGE et al., 2019).

Um estudo longitudinal avaliou a associação entre polimorfismos de genes envolvidos no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e um agrupamento de sintomas psicológicos em 184 mulheres acometidas por câncer de mama. Os resultados demonstraram que os polimorfismos dos genes *FKBP5* (rs9394309), *NR3C2* (rs5525) e *CRHR1* (rs12944712) foram associados a mulheres pertencentes a um grupo com alta prevalência de sintomas depressivos, fadiga e ansiedade, indicando que tais polimorfismos podem ser preditivos do risco de

desenvolvimento desses sintomas (LI et al., 2020).

A correlação entre dois SNPs do gene *SLC6A4* (*rs25531* e *rs956304*) e o sintoma fadiga, foi investigada por um estudo de coorte com 568 indivíduos acometidos por câncer colorretal, tendo como resultado a indicação de que indivíduos portadores do alelo G (genótipos GG e GA) apresentaram, aproximadamente, duas vezes mais risco de desenvolverem fadiga do que indivíduos homozigotos AA (OUYANG et al., 2018).

Inúmeros estudos evidenciam que variantes genéticas comuns e vias de expressão gênica estão envolvidos na ativação imunológica da depressão. Os SNPs que apresentaram maior quantidade de estudos e relevância foram encontrados nos genes *IL1B*, *IL10*, *TNF*, além do gene da proteína C-Reativa (MILLER; RAISON, 2016; BARNES et al., 2017; CRAWFORD et al., 2018; MUSKER; LICINIO; WONG, 2018). Os dados que apoiam o papel da inflamação na depressão mostram que pacientes com transtornos depressivos apresentam as características cardinais da resposta inflamatória, especialmente, a expressão aumentada de citocinas pró-inflamatórias (MILLER; RAISON, 2016).

Em um estudo longitudinal relatou-se que os indivíduos portadores do polimorfismo *IL1B*-511 (*rs16944*) mostraram-se aproximadamente três vezes mais propensos a apresentarem maior fadiga, enquanto aqueles com o polimorfismo em *IL10* (*rs3024496*) apresentaram uma redução significativa na probabilidade de apresentarem o sintoma (KOBBER et al., 2016).

Se tratando de dor relacionada ao câncer, Cajanus et al., (2016) demonstraram que SNPs do gene *FAAH*, que está envolvido no metabolismo de endocanabinoides, desempenharam um papel importante na analgesia endógena através de testes de sensibilidade à dor pelo frio em uma coorte de 900 mulheres finlandesas acometidas por câncer de mama antes de realizarem cirurgias conservadoras ou mastectomias. Em seus resultados, foi elucidado que pacientes homozigotas para o alelo menor nos polimorfismos *rs3766246*, *rs324420*, *rs4660928* e *rs1571138* apresentaram significativamente menor sensibilidade à dor pelo frio.

Associações entre as variações de genes de citocinas e a severidade de dores persistentes em mulheres com câncer de mama, após passarem por procedimentos cirúrgicos, foram investigadas e os achados demonstraram que o polimorfismo de nucleotídeo único *IL1R2* *rs11674595*, em indivíduos homozigotos para o raro alelo " C " tiveram um aumento de 36,1 vezes nas chances de apresentarem dores intensas na mama. Tais resultados, sugerem que as citocinas desempenham um papel de destaque no desenvolvimento da dor pós-cirúrgica persistente (STEPHENS et al., 2014).

Polimorfismos do gene *BDNF* (Fator Neutrótico Derivado do Cérebro), possuem relação direta com aspectos da saúde mental e com sintomas neuropsicológicos e é citado por

pesquisadores, especialistas na área das ciências dos sintomas, como potencial alvo para se estudar sobre tais transtornos (OTOWA et al., 2016). Uma de suas principais funções está relacionada com a diferenciação neuronal durante o desenvolvimento do cérebro, funcionamento da sinapse nervosa e manutenção dos neurônios na vida adulta (THOENEN, 1995). Existe uma variação fenotípica muito estudada desse gene, rs6265 sendo um polimorfismo de nucleotídeo único, que ocasiona a substituição de uma valina por uma metionina no códon 66 (Val66Met), na região promotora, que em estudos recentes apresentou associação com distúrbios neuropsiquiátricos (YAP et al., 2020).

Esses apontamentos podem ser baseados no estudo de Ng et al., (2016) que objetivaram avaliar a predisposição do SNP (rs6265) do gene *BDNF* sendo associado ao comprometimento cognitivo em 145 pacientes com câncer de mama, em tratamento quimioterápico. Como resultados, encontraram que as pacientes com o genótipo homozigoto Met/Met demonstraram chances significativamente menores de desenvolverem comprometimento cognitivo, além disso, o genótipo heterozigoto Met/Val tiveram melhor desempenho na fluência verbal e capacidade multitarefa em comparação com aquelas com o genótipo Val/Val, demonstrando, assim, que a presença do alelo Met pode ser um fator protetivo para evitar perdas cognitivas durante a terapia oncológica (NG et al., 2016).

Apesar de representarem uma importante condição relacionada ao contexto oncológico, os sintomas depressivos ainda são subdiagnosticados devido a sua complexidade e, consequentemente, tratados de maneira inadequada (CHENG et al., 2019). Este fato pode causar sérias implicações, como por exemplo, a piora da qualidade de vida a longo prazo, dificuldades de aderência ao tratamento, maior tempo de estadia no hospital, piores prognósticos e aumento na taxa de mortalidade (WAKEFIELD et al., 2015; BORTOLATO et al., 2017; NASER et al., 2021).

Em revisões recentes da literatura sobre as desordens psicológicas, foram evidenciados importantes marcadores e mecanismos biológicos que podem estar envolvidos no desenvolvimento dos sintomas depressivos, entre eles: o sistema inflamatório, neurotrófico e o metabólico (STRAWBRIDGE; YOUNG; CLEARE, 2017; KENNIS et al., 2020; IVANETS et al., 2021). Contudo, em nenhum desses materiais referidos foram encontrados dados substanciais que corroborem os SNPs como potenciais biomarcadores preditivos para desenvolvimentos de sintomas depressivos, sobretudo no contexto oncológico.

Portanto, faz-se necessário a identificação de trabalhos com biomarcadores que estejam associados ao desenvolvimento de sintomas depressivos, especialmente na população acometida por neoplasias malignas. Ressalta-se que a taxa de prevalência é alta na referida

população, portanto, o presente estudo buscou por evidências existentes na literatura para elucidar a relação entre os SNPs, como possíveis biomarcadores para sintomas depressivos em pacientes oncológicos

2 OBJETIVO

Relatar as evidências científicas reportadas na literatura referentes a polimorfismos genéticos de nucleotídeo único e a sua relação com o desenvolvimento de sintomas depressivos em pacientes oncológicos.

2.1 Objetivos específicos

- Caracterizar os polimorfismos genéticos encontrados, de acordo com os genes e suas vias biológicas.
- Descrever o desenho experimental dos estudos incluídos.
- Descrever os métodos de genotipagem e plataformas utilizadas para os ensaios apresentados nos artigos selecionados.
- Descrever os instrumentos de acesso aos sintomas depressivos utilizados pelos pesquisadores.

3 MÉTODO

Essa dissertação possui caráter descritivo e foi realizada por meio de uma revisão de escopo.

3.1 Caracterização do estudo e etapas do método

Em busca de responder à pergunta de pesquisa, foi realizada uma revisão da literatura do tipo *Scoping Review*, por meio do referencial teórico proposto por Arksey & O'Malley (2005), ampliado por Levac, Colquhoun & O'Brien (2010) e, posteriormente, por Colquhoun, Levac & O'Brien (2014).

A revisão de escopo é especialmente indicada como uma ferramenta de mapeamento de dados disponíveis na literatura, possibilitando uma avaliação global das evidências de uma determinada área ou tema, para que ocorra a identificação de possíveis lacunas existentes no repertório científico (ARKSEY & O'MALLEY, 2005).

Pode ser realizada, anteriormente, a uma revisão sistemática, de forma a apontar e esclarecer os questionamentos em pauta, além de estabelecer critérios de inclusão mais bem definidos e adequados. Para sua realização os autores supramencionados estabeleceram um protocolo metodológico composto por cinco etapas: (1) identificação da questão de pesquisa; (2) identificação dos estudos relevantes; (3) seleção dos estudos; (4) mapeamento de dados; e (5) agrupamento, síntese e apresentação dos resultados. O protocolo sugere ainda que uma sexta etapa optativa pode ser incluída, caso ocorra a necessidade de consultoria a um profissional com expertise na área da pesquisa (ARKSEY & O'MALLEY, 2005; LEVAC, COLQUHOUN & O'BRIEN, 2010; COLQUHOUN, LEVAC & O'BRIEN, 2014).

Esta pesquisa seguiu, ainda, as recomendações da diretriz para relatórios de revisões de escopo *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR)* (TRICCO et al., 2018), conforme explicitado no ANEXO A.

Abaixo, segue o detalhamento das etapas metodológicas realizadas nesta proposta de investigação científica.

3.2 Desenvolvimento das etapas do método

3.2.1 Etapa 1 - Identificação da questão de pesquisa

A questão norteadora foi proposta pelo pesquisador principal e discutida entre os revisores auxiliares, até que houvesse consenso sobre uma pergunta que proporcionasse a amplitude necessária, porém clareza e objetividade, quanto às particularidades da pesquisa, de forma que a construção das estratégias de busca, assim como a seleção de artigos, que fossem norteados e amparados pela mesma.

Para tal identificação foram utilizados os elementos da estratégia PCC (acrônimo de população, conceito e contexto), com o intuito de que o rastreamento das palavras-chave e descritores pertinentes fossem facilitados, conforme apresenta o quadro 2.

Quadro 2: Elementos da estratégia PCC utilizados para a elaboração da questão de pesquisa.

	População (P)	Conceito (C)	Contexto (C)
Elementos da questão de pesquisa	Pacientes oncológicos	Polimorfismos genéticos de nucleotídeo único	Desenvolvimento de sintomas depressivos

Assim, a seguinte questão norteadora da pesquisa foi proposta: “Quais polimorfismos genéticos de nucleotídeo único estão relacionados ao desenvolvimento de sintomas depressivos em pacientes oncológicos?”

3.2.2 Etapa 2 - Identificação dos estudos relevantes

3.2.2.1 Bases eletrônicas de dados

O rastreamento e identificação dos estudos pertinentes a pesquisa, se deu por intermédio de bases eletrônicas de dados, as quais foram escolhidas de acordo com sua funcionalidade e qualificação, para a recuperação de informações da área biomédica com conteúdo confiável. Na sequência estão descritas as bases selecionadas.

PubMed®: é uma base de dados de livre acesso desenvolvida e mantida pelo *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), para a recuperação de literatura revisada por

pares, das ciências biomédicas e da vida, possibilitando o alcance a mais de 30 milhões de citações, resumos e referências (NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2021).

Fazem parte do seu subconjunto de dados os periódicos indexados ao PMC® (*PubMed central*, um arquivo digital gratuito de artigos completos das áreas biomédicas e ciências da vida) e ao MEDLINE® (base de dados da *U.S. National Library of Medicine* - NLM), que possui enorme valor agregado pelo uso da ferramenta de vocabulário controlado MeSH® (*Medical Subject Headings*), utilizado para indexar, catalogar e pesquisar informações biomédicas de maneira controlada e hierarquizada (NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2021).

EMBASE®: é uma base de dados versátil com vasta abrangência da literatura biomédica, onde é possível a recuperação de periódicos desde 1947 até os dias atuais. Possui mais de 31 milhões de registros e mais de 8.500 periódicos indexados, incluindo títulos da MEDLINE, contudo, mais de 30% dos títulos de periódicos do Embase são exclusivos (ELSEVIER, EMBASE 2021).

Todos os registros da plataforma se encontram indexados pelo glossário Emtree® da *Elsevier Life Science*, um vocabulário abrangente e controlado com estrutura hierárquica, que fornece informações consistentes acerca da área biomédica. De acordo com a plataforma, o tesouro Emtree é um dos mais abrangentes para a pesquisa de informações sobre as ciências da vida, com foco especial em medicamentos, dispositivos médicos e conceitos biomédicos, com três vezes mais termos listados do que o MeSH (ELSEVIER, EMBASE 2021).

PsycInfo®: é uma base de dados que compõe o acervo da *American Psychological Association* (APA), a qual abrange pesquisas revisadas por pares em formato digital das ciências comportamentais e sociais, com uma cobertura de aproximadamente 2500 periódicos (AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION, 2021).

A plataforma possui acesso a mais de 9.600 termos padronizados e referências cruzadas através do *Thesaurus of Psychological Index Terms*®, uma ferramenta de vocabulário controlado de um dicionário de sinônimos que possibilita estruturar um determinado assunto de forma consistente ao acesso de diferentes usuários (AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION, 2021).

Web of Science™: é um banco de dados multidisciplinar de citações da ©2020 *Clarivate Analytics*, que abrange mais de 1,7 bilhão de referências citadas, mais de 159 milhões de registros e uma cobertura de mais de 34.000 periódicos em diversas áreas do conhecimento. A plataforma disponibiliza também, ferramentas que permitem análises bibliométricas mais acuradas como análises de citações, referências e índice h (CLARIVATE, 2021).

Entre os índices que compõe a coleção principal da Web of Science, se encontram: Índice de Citação Científica Expandido (SCIE); Índice de Citações em Ciências Sociais (SSCI); Índice de Citações em Artes e Humanidades (AHCI); Índice de Citações de Fontes Emergentes (ESCI); Índice de Citações em Procedimentos para Conferências (CPCI); Índice de Citações de Livros (BKCI) e Índice Chemicus™ (CLARIVATE, 2021).

Scopus®: intitulada como a maior base de dados de literatura revisada por pares, a Scopus é o banco de referencial da editora Elsevier, que contempla, atualmente, mais de 75 milhões de registros e apresenta como uma de suas diretrizes ajudar a combater a publicação predatória e proteger a integridade do registro acadêmico (ELSEVIER, SCOPUS 2021).

Indexa periódicos científicos, livros, títulos de acesso livre, anais de conferência e publicações comerciais. Além de seu vasto acervo que cobre as áreas das Ciências da Vida, Ciências da Saúde, Ciências Físicas e Ciências Sociais, possui funcionalidades de apoio à análise de resultados como identificação de autores e filiações, análise de citações, análise de publicações e índice H (ELSEVIER, SCOPUS 2021).

3.2.2.2 Estratégias de busca

As estratégias de busca foram desenvolvidas de acordo com a questão norteadora, assim como a especificidade de cada base de dados da área da saúde. Para isso, realizou-se ampla investigação da literatura quanto à terminologia aplicada sobre os elementos da questão de pesquisa, com vistas a uma busca que traduzisse um resultado abrangente e confiável.

Para tal construção, foram utilizadas palavras-chave e vocabulário controlado (MeSH, tesouro Emtree e tesouro da APA) de acordo com cada base eletrônica de dados (Quadro 3), em associação com os operadores booleanos *AND* e *OR*, uma vez que *AND* faz o cruzamento entre termos e *OR* realiza a somatória dos mesmos. As estratégias de busca se encontram detalhadas no apêndice A.

Quadro 3 - Palavras-chave e vocabulário controlado utilizados na construção das estratégias de busca

Palavras-chave	#1 genes, genetic variant, genetic variation, SNP, single nucleotide polymorphism, genetic polymorphism, polymorphism #2 depression, depressive symptoms, depressive disorder, major depressive disorder, emotional distress #3 cancer, tumor, neoplasm
Vocabulário controlado MESH	#1 “Polymorphism, Genetic”[Mesh] #2 “Depression”[Mesh]; “Depressive Disorder, Major”[Mesh] #3 “Neoplasm”[Mesh]
Vocabulário controlado Emtree	#1 'genetic polymorphism'/exp #2 'depression'/exp #3 'neoplasm'/exp
Vocabulário controlado APA	#1 {Polymorphism} #2 {Major Depression} #3 {Neoplasms}

Fonte: Elaborado pelos autores.

As buscas foram realizadas por dois pesquisadores independentes, os quais passaram por treinamento, sob a supervisão de profissionais com vasta experiência em pesquisa bibliográfica, atuantes na Universidade de São Paulo, *Campus* Ribeirão Preto.

A pesquisa foi realizada durante o segundo semestre de 2020, com a finalização das buscas em 31 de dezembro de 2020 e nenhuma prorrogação de prazo de consulta foi utilizada. Foram aplicados filtros para os idiomas: português, inglês e espanhol, além de pesquisa científica com humanos e não animais. Não foi utilizado filtro de restrição de tempo, a fim de manter a amplitude da busca e recomendações metodológicas de revisões de escopo.

Após a seleção dos estudos, foram conduzidas buscas manuais em suas referências, com a finalidade de localizar trabalhos potencialmente relevantes, que pudessem agregar à amostra final desta revisão.

3.2.3 Etapa 3 - Seleção dos estudos

3.2.3.1 Identificação e Triagem

Na fase de identificação os dados recuperados foram importados para o software Rayyan QCRI (*Qatar Computing Research Institute*), um software como objetivo de auxiliar na realização de revisões sistematizadas, o qual possibilita o armazenamento, a identificação e a remoção de duplicatas, além de proporcionar uma redução no tempo de realização de processos, antes realizados manualmente (OUZZANI et al., 2016).

Após importação e filtragem dos dados para exclusão de duplicatas, procedeu-se com a triagem dos estudos potencialmente elegíveis, por meio da leitura atenta e minuciosa dos títulos e resumos dos mesmos. A leitura e triagem dos arquivos foi realizada por uma equipe de cinco profissionais da área da saúde, sendo o pesquisador principal deste estudo e quatro revisores auxiliares (uma mestrandia, dois mestres e um doutorando em Ciências da Saúde).

A fim de aumentar a confiabilidade e a congruência no processo de seleção, foi realizada uma rodada teste, na qual todos os revisores avaliaram, conjuntamente, uma seleção de 50 resumos. Após a avaliação, os resultados foram discutidos entre todos, para que fosse obtido um consenso dos critérios de seleção e, conseqüentemente do guia de extração de dados.

Em seqüência, procedeu-se a efetiva triagem por título e resumo dos estudos selecionados, a qual foi realizada em modo cego pelos revisores e categorizada na plataforma Rayyan QCRI. Com os resultados em mãos, uma nova reunião foi realizada para a resolução de divergências de escolha e estabelecimento de consenso entre as partes. Sendo finalizado esse processo, as referências foram exportadas para um banco de dados construído pelo pesquisador principal no Microsoft Excel 2016, além do gerenciador de referências Mendeley.

3.2.3.2 Elegibilidade e Inclusão

Os critérios de elegibilidade dos estudos foram amplamente discutidos entre os revisores com o objetivo de aumentar a confiabilidade e congruência no processo de seleção e diminuir a possibilidade de viés durante o processo de seleção dos trabalhos completos. Foram considerados, portanto, os seguintes critérios de inclusão: (a) estudos clínicos que compreenderam pacientes com diagnóstico de câncer; (b) apresentar relação entre

polimorfismos de nucleotídeo único e o desenvolvimento de sintomas depressivos; (c) escritos em português, inglês ou espanhol.

Não foram incluídos na amostra final dessa revisão estudos que utilizaram de modelos animais, estudos com experimentos *in vitro*, estudos qualitativos, relatos de caso, cartas, editoriais, resumos de conferências, revisões da literatura, teses e dissertações.

3.2.4 Etapa 4 - Mapeamento de dados

Ao decorrer dessa etapa foi realizado o mapeamento das informações pertinentes a esta revisão, coleta dos dados e síntese dos mesmos. Com o objetivo de auxiliar e otimizar o trabalho, foi elaborado um instrumento (APÊNDICE B) para guiar a extração de conteúdo com as variáveis pertinentes aos objetivos da pesquisa, conforme as características: autor, ano, país de publicação, desenho do estudo, objetivo do estudo, população, tipo de câncer, tipo de tratamento de câncer, instrumento de acesso à sintomas depressivos, tipo de amostra, método de genotipagem, número de amostras genotipadas, gene, SNP rsID, troca nucleotídica, relação fenótipo/sintoma, via biológica.

Os dados extraídos foram sintetizados e armazenados em banco de dados do Microsoft Excel 2016 para a construção dos resultados.

3.2.5 Etapa 5 - Agrupamento, síntese e apresentação dos resultados

Foi realizada uma análise descritiva dos dados conforme as variáveis supracitadas, com o objetivo de se identificar as principais características das evidências encontradas. Dessa forma, foram identificadas três categorias para o agrupamento, síntese e apresentação dos resultados, sendo elas: (a) números da pesquisa (número total das fontes de evidência, número de publicações por localidade, número de publicações por período de tempo); (b) características gerais dos estudos (tipo de estudo, identificação da população e tipo de instrumento de acesso aos sintomas depressivos); (c) polimorfismos genéticos de nucleotídeo único relacionados aos sintomas depressivos (tipo de amostra biológica, metodologia de genotipagem, número amostral e genes por via biológica).

Os resultados estão apresentados em uma abordagem de síntese narrativa conforme os agrupamentos planejados e os dados discutidos, a fim de que a questão de pesquisa proposta seja respondida e futuros direcionamentos sejam concebidos.

3.3 Avaliação crítica das fontes de evidência

Conforme explicitado pela diretriz *PRISMA-ScR*, a avaliação crítica das fontes de evidência é opcional para revisões de escopo, uma vez que essa metodologia possui o objetivo de fornecer uma visão geral das evidências existentes, independente da qualidade metodológica e risco de viés (TRICCO et al., 2018; ARKSEY & O'MALLEY, 2005). No entanto, estudos genéticos estão susceptíveis à ocorrência de erros no método de genotipagem por falha de equipamentos ou equívocos humanos. Portanto, o relato inadequado desses resultados pode interferir na integridade das evidências (LITTLE et al., 2010).

Para avaliar a qualidade metodológica das fontes individuais dos estudos genéticos, foram seguidas as diretrizes e recomendações do *STrengthening the REporting of Genetic Association (STREGA)* (LITTLE et al., 2010), inspirado na metodologia adotada por Yang et al., (2019), na qual um total de nove itens foram analisados. Após esse processo, foi atribuído um ponto para cada item identificado e ao final a pontuação foi calculada com o objetivo de comparação entre a qualidade das fontes de evidências individuais.

Os itens avaliados conforme a diretriz *STREGA* foram: metodologia e plataformas utilizadas para a genotipagem; as taxas de erro; identificação do laboratório ou centro, onde a genotipagem foi realizada; se a genotipagem foi realizada de forma simultânea ou em pequenos lotes; qual o número de participantes que foram genotipados com sucesso; estratificação da população; variação de haplótipos; equilíbrio de Hardy-Weinberg e a declaração que aponta o artigo como o primeiro relato de uma associação genética ou uma replicação.

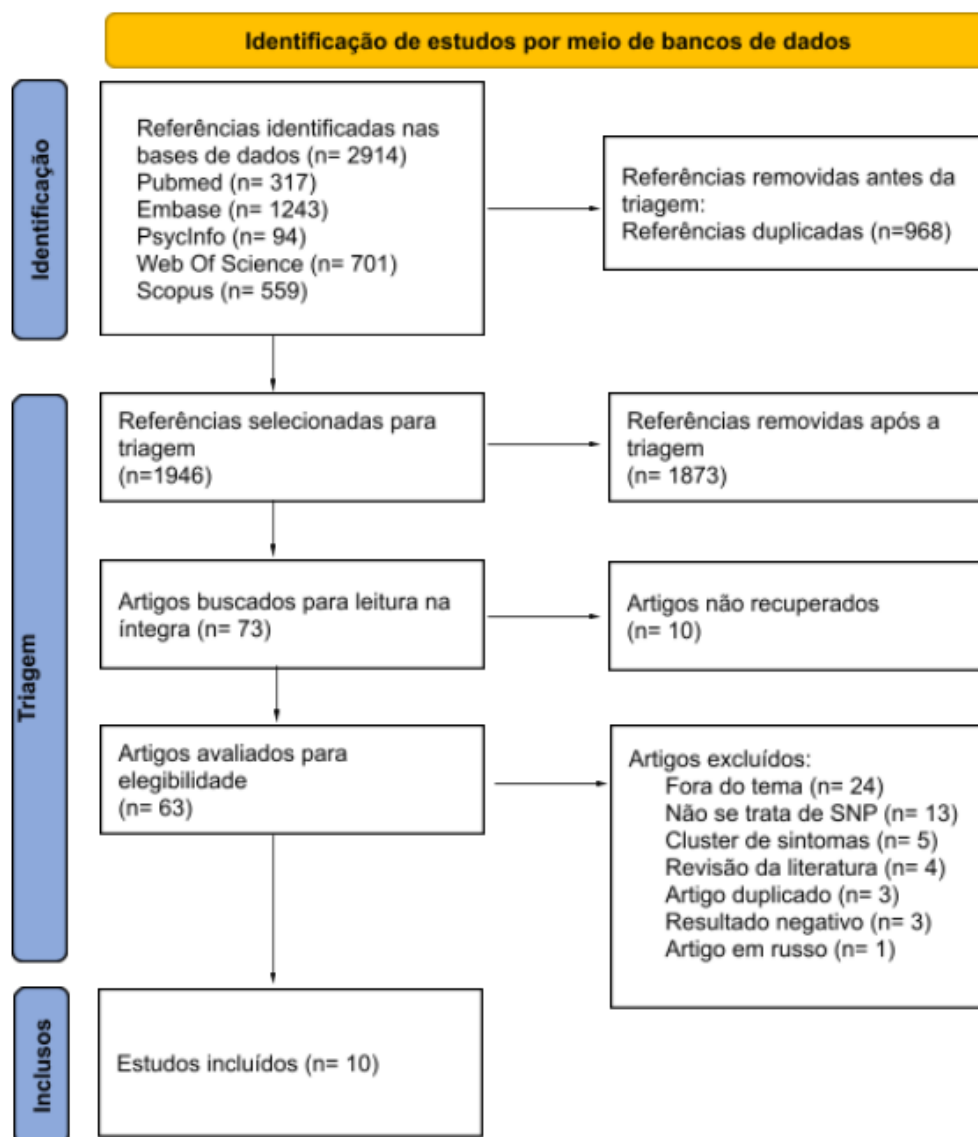
4 RESULTADO

4.1 Resultados da pesquisa

As buscas na literatura resultaram em um total de 2.914 referências recuperadas das bases de dados eletrônicos (figura 3), das quais destas 968 se tratava de duplicações entre os trabalhos selecionados. Após a remoção das duplicatas, as 1946 referências restantes foram triadas pela equipe de revisores por meio da leitura dos títulos e resumos e restaram 73 artigos, que atenderam aos critérios de inclusão e foram lidos integralmente. Ao todo, 1873 referências foram excluídas, sendo 1617 por atenderem tais critérios, 97 por se tratarem de pesquisas *in vitro* e 159 por terem utilizado modelo animal para as análises.

Dentre os 73 artigos selecionados para leitura na íntegra, 63 foram desqualificados e excluídos, pois 24 estavam fora do tema; 13 não analisaram polimorfismos de nucleotídeo único; cinco investigaram agrupamento de sintomas, o que impossibilitou a identificação de uma relação direta entre o SNP e os sintomas depressivos; quatro eram revisões da literatura; três artigos se tratavam de duplicações de outros trabalhos; outros três não demonstraram em seus resultados qualquer relação entre os SNPs e sintomas depressivos e, por fim, um artigo estava redigido em língua russa. Ademais, 10 referências não puderam ser recuperadas para leitura na íntegra. Por fim, os 10 estudos restantes foram incluídos na amostra final dessa da revisão.

Figura 3: Fluxograma PRISMA do processo de busca da literatura



Fonte: Page, Mckenzie e Bossuyt (2021)

4.2 Características gerais dos estudos

Os trabalhos foram produzidos em sua maioria por pesquisadores dos Estados Unidos (40%) (ROMANOWICZ et al., 2012; BOWER et al., 2013; SAAD et al., 2014; DOOLEY et al., 2016), seguidos pela Coreia do Sul (30%) (KANG et al., 2012; KIM et al., 2012; KIM et al., 2013), enquanto os trabalhos restantes foram realizados por autores da Austrália (CAMERON et al., 2020), Canadá (PETRYKEY et al., 2019) e Israel (AZOULAY et al., 2019).

No que diz respeito ao período de publicação, dos 10 artigos incluídos na amostra final, 60% foram publicados entre os anos 2012-2014 e os outros 40% entre os anos 2015-2020. Em

relação aos métodos dos estudos, mais da metade são de caráter longitudinal (7/10, 70%), dois transversais (20%) e um retrospectivo (10%).

A maioria dos trabalhos foram realizados com participantes mulheres adultas acometidas por câncer de mama (6/10, 60%), três artigos utilizaram participantes adultos de ambos os sexos (3/10, 30%), nos quais as populações clínicas estudadas incluíam as neoplasias: Adenocarcinoma de estômago, Mieloma múltiplo, Linfoma não-Hodgkin e Leucemia aguda. Apenas um trabalho (10%) utilizou público jovem, de ambos os sexos, com idades entre 12 e 19 anos, acometidos por Leucemia linfoblástica aguda.

Os sintomas depressivos foram avaliados em cada estudo, principalmente, por intermédio de questionários de auto-relato (8/10, 80%), incluindo uma variedade de instrumentos conforme relatados a seguir: *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9), *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II), *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (MINI), *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D), *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), *Beck Youth Inventory* (BYI) e o *Brief Symptom Inventory-18* (BSI-18). Apenas dois estudos utilizaram como ferramenta de diagnóstico entrevistas de avaliação psicológica. As informações detalhadas sobre os estudos se encontram resumidas na tabela 1.

Tabela 1 - Identificação e características gerais dos estudos

Autores, ano	País	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População	Tipo de câncer	Tratamento do câncer	Instrumento de acesso aos sintomas depressivos
Azoulay et al., 2019	Israel	Longitudinal	Avaliou o polimorfismo Val66Met e os níveis séricos de <i>BDNF</i> como potenciais biomarcadores para o reconhecimento de neuropatias	Indivíduos entre 18-70 anos	Mieloma múltiplo e Linfoma não Hodgkin	Quimioterapia	Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)
Dooley et al., 2016	EUA	Transversal	Estudou se o alelo <i>BDNF</i> -Met é um fator de vulnerabilidade para sintomas depressivos	Mulheres entre 21-65 anos	Câncer de mama	Cirurgia, radioterapia, quimioterapia	Beck Depression Inventory-II (BDI-II)
Kim et al., 2012	Coréia do Sul	Longitudinal	Investigou se SNP do gene <i>BDNF</i> está associado à depressão	Mulheres entre 25-80 anos	Câncer de mama	Cirurgia	Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI)
Romanowicz et al., 2012	EUA	Retrospectivo	Investigou se os portadores dos SNPs dos genes <i>BDNF</i> , <i>FKBP5</i> , <i>CRHR1</i> e <i>5-HTTLPR</i> são mais vulneráveis ao desenvolvimento de sofrimento psicológico	Indivíduos entre 18-70 anos	Leucemia aguda	Transplante de células tronco, radioterapia e quimioterapia	Entrevista de avaliação psicológica

Continua...

Tabela 1 – (Continuação)

Autores, ano	País	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População	Tipo de câncer	Tratamento do câncer	Instrumento de acesso aos sintomas depressivos
Kang et al., 2012	Coréia do Sul	Longitudinal	Avaliou a influência do polimorfismo do gene da proteína FK506 (<i>FKBP5</i>) nos níveis de sofrimento psicológico	Indivíduos entre 18-60 anos	Adenocarcinoma de estômago	Quimioterapia	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
Cameron et al., 2020	Austrália	Longitudinal	Investigou as relações entre os SNPs de genes codificadores de citocinas em diversos sintomas neuropsicológicos	Mulheres, acima de 18 anos	Câncer de mama	Cirurgia, quimioterapia, radioterapia	Somatic and Psychological Health Report (SPHERE) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30)
Kim et al., 2013	Coréia do Sul	Longitudinal	Examinou se os SNPs dos genes codificadores de citocinas estão associados à depressão	Mulheres entre 25-80 anos	Câncer de mama	Cirurgia	Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)

Continua...

Tabela 1 – (Continuação)

Autores, ano	País	Desenho do estudo	Objetivo do estudo	População	Tipo de câncer	Tratamento do câncer	Instrumento de acesso aos sintomas depressivos
Saad et al., 2014	EUA	Longitudinal	Estudou as relações entre as variações nos genes codificadores de citocinas e sintomas depressivos	Mulheres, acima de 18 anos de idade	Câncer de mama	Cirurgia	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)
Bower et al., 2013	EUA	Transversal	Testou a hipótese de que SNPs de genes codificadores de citocinas podem prever a fadiga	Mulheres entre 21-65 anos	Câncer de mama	Radioterapia e quimioterapia	Beck Depression Inventory-II (BDI-II)
Petrykey et al., 2019	Canadá	Longitudinal	Averiguou o papel de fatores genéticos em deficiências neurocognitivas, ansiedade e sintomas depressivos por meio do perfil genotípico de 459 genes	Indivíduos >12 e < 38 anos	Leucemia linfoblástica aguda	Quimioterapia	Beck Youth Inventory Brief Symptom (Inventory-18)

4.3 Polimorfismos genéticos relacionados a sintomas depressivos

Com base nos dados encontrados, 100% dos estudos utilizaram amostras de sangue periférico para a extração do material genético. A genotipagem foi conduzida por intermédio de vários métodos, sendo 50% deles baseados em reação em cadeia de polimerase (PCR) (KIM et al., 2012; KIM et al., 2013; BOWER et al., 2013; DOOLEY et al., 2016; AZOULAY et al., 2019). Dois trabalhos (20%) aplicaram técnicas de eletroforese capilar (KANG et al., 2012; ROMANOWICZ et al., 2012) e os trabalhos restantes realizaram metodologia de sequenciamento completo do exoma (10%) (PETRYKEY et al., 2019), *MassArray* (10%) (CAMERON et al., 2020) e *BeadArray* (10%) (SAAD et al., 2014).

Em relação ao número das amostras, apenas o estudo realizado por Saad et al., (2014) obteve uma maior que 300 indivíduos. Dois trabalhos realizaram análises com material extraído de uma população de 200 a 300 participantes (KIM et al., 2012; KIM et al., 2013); quatro compuseram-na entre 100 e 200 sujeitos (BOWER et al., 2013; DOOLEY et al., 2016; PETRYKEY et al., 2019; CAMERON et al., 2020) e três utilizaram amostras menores que 100 indivíduos (KANG et al., 2012; ROMANOWICZ et al., 2012; AZOULAY et al., 2019). As informações detalhadas sobre os estudos se encontram sintetizadas na tabela 2.

Tabela 2 – Polimorfismos genéticos relacionados ao desenvolvimento de sintomas depressivos

Gene	SNP rsID	Troca nucleotídica	Via biológica	Relação fenótipo/sintoma	Tipo de amostra	Amostras (n)	Método de genotipagem	Referência
<i>BDNF</i>	rs6265	C>T (Val66Met)	Transdução de sinais	Pacientes portadores do alelo Met- <i>BDNF</i> apresentaram uma significativa correlação na pontuação máxima dos instrumentos PHQ-9 and TNSr, indicando que os sintomas de depressão estão associados ao alelo Met- <i>BDNF</i>	Sangue	45	PCR e sequenciamento de Sanger	Azoulay et al., 2019
<i>BDNF</i>	rs6265	C>T (Val66Met)	Transdução de sinais	O polimorfismo interagiu significativamente com a PCR, e a PCR mais alta foi relacionada a mais sintomas depressivos entre os portadores do alelo Met, mas não entre os homozigotos Val/Val.	Sangue	112	PCR em tempo real (TaqMan SNP genotyping assay)	Dooley et al., 2016
<i>BDNF</i>	rs6265	C>T (Val66Met)	Transdução de sinais	Pacientes com sintomas de depressão prevalente no início do estudo tiveram frequência significativamente maior do alelo <i>BDNF</i> -Met em comparação com aqueles sem depressão no início do estudo. O grupo de depressão persistente também teve frequência significativamente maior do alelo <i>BDNF</i> -Met em comparação com aqueles sem depressão no início do estudo ou acompanhamento.	Sangue	244	PCR-RFLP (Polimorfismo de Comprimento dos Fragmentos de Restrição)	Kim et al., 2012
<i>BDNF</i>	rs6265	C>T (Val66Met)	Transdução de sinais	O SNP foi relacionado aos pacientes sobreviventes de leucemia aguda com sintomas depressivos.	Sangue	92	Eletroforese capilar (Applied Biosystems DNA Analyzer)	Romanowicz et al., 2012

Continua...

Tabela 2 - (Continuação)

Gene	SNP rsID	Troca nucleotídica	Via biológica	Relação fenótipo/sintoma	Tipo de amostra	Amostras (n)	Método de genotipagem	Referência
<i>FKBP5</i>	rs9470080	T>A / T>C	Transdução de sinais	<i>FKBP5</i> rs9470080 e rs9296158 mostraram uma interação grupo por tempo para HADS-ansiedade e HADS-depressão. Ambos também demonstraram significativo efeito do tempo na análise de ANOVA, indicando que podem ser preditores de sintomas depressivos em pacientes de câncer expostos a estresse/sofrimento prolongado.	Sangue	93	Eletroforese capilar (Applied Biosystems ABI PRISM® SNaPshot™ Multiplex Kit)	Kang et al., 2012
	rs9296158	A>C / A>G / A>T						
<i>IL10</i>	rs1800896	G>A	Sistema imune	Indivíduos homocigotos para o alelo A do de <i>IL10</i> -1082 apresentaram maior risco de experimentar sintomas depressivos. <i>IL1B</i> -511 G/A foi associado com aumento da susceptibilidade à sintomas depressivos graves.	Sangue	111	MassARRAY (Sequenom)	Cameron et al., 2020
<i>IL1B</i>	rs16944	C>T	Sistema imune					
<i>IL1B</i>	rs16944	C>T	Sistema imune	Pacientes com o genótipo T/T foram mais susceptíveis a depressão 1 semana após a cirurgia e apresentaram persistência após um ano.	Sangue	244	PCR- RFLP (Polimorfismo de Comprimento dos Fragmentos de Restrição)	Kim et al., 2013

Continua...

Tabela 2 - (Continuação)

Gene	SNP rsID	Troca nucleotídica	Via biológica	Relação fenótipo/sintoma	Tipo de amostra	Amostras (n)	Método de genotipagem	Referência
<i>IFNGR1</i>	rs9376268	G>A	Sistema imune	Para pacientes homocigotos ou heterocigotos do alelo A em <i>IFNGR1</i> rs9376268 foi associado a um aumento de 1,9 vezes nas chances de pertencer à classe subsindrômica.	Sangue	302	BeadArray (GoldenGate® Illumina)	Saad et al., 2014
<i>IL6</i>	rs2069840	C>G	Sistema imune	Indivíduos homocigotos para o alelo G em <i>IL6</i> rs2069840 tiveram um aumento de 3,6 vezes nas chances de pertencer à classe subsindrômica.				
<i>IL6</i>	rs1800795	G>C	Sistema imune	O SNP <i>IL6</i> -174 foi significativamente associado à gravidade dos sintomas depressivos (P=.024), com níveis mais elevados de sintomas depressivos no genótipo G/G em comparação com G/C ou C/C.	Sangue	171	PCR em tempo real (TaqMan SNP genotyping assay)	Bower et al., 2013
<i>TNF</i>	rs1800629	G>A	Sistema imune	Sintomas depressivos foram levemente piores no genótipo G/G do SNP <i>TNF</i> -308				
<i>EPHA5</i>	rs33932471	T>G	Desenvolvimento do sistema nervoso	Pacientes portadores do alelo menor C em <i>EPHA</i> rs33932471 apresentaram maior risco de desenvolvimento de sintomas depressivos.	Sangue	191	Sequenciamento completo do exoma	Petrykey et al., 2019
<i>SLCO1B1</i>	rs4149056	T>C	Metabolismo	Pacientes portadores do alelo menor G em <i>SLCO1B1</i> rs4149056 apresentaram maior risco de desenvolvimento de sintomas depressivos moderados a severos entre os pacientes que receberam quimioterapia.				

Ao todo 11 polimorfismos de nucleotídeo único foram relacionados à sintomas depressivos em pacientes oncológicos. Com o auxílio das plataformas *Reactome* (REACTOME, 2021) e *GeneCards* (GENECARDS, 2021), os SNPs encontrados foram identificados, de acordo com os genes e suas vias biológicas, e se encontram sumarizados no quadro 4.

Quadro 4 – SNPs de acordo com seus respectivos genes e vias biológicas

Gene	SNP	Referência
Transdução de sinais		
<i>BDNF</i>	Val66Met (rs6265)	Kim et al., 2012; Romanowicz et al., 2012 Dooley et al., 2016; Azoulay et al., 2019;
<i>FKBP5</i>	rs9470080 rs9296158	Kang et al., 2012
Sistema imune		
<i>IL1B</i>	rs16944	Kim et al., 2013; Cameron et al., 2020
<i>IL6</i>	rs1800795	Bower et al., 2013
	rs2069840	Saad et al., 2014
<i>TNF</i>	rs1800629	Bower et al., 2013
<i>IL10</i>	rs1800896	Cameron et al., 2020
<i>IFNGR1</i>	rs9376268	Saad et al., 2014
Desenvolvimento do sistema nervoso		
<i>EPHA5</i>	rs33932471	Petrykey et al., 2019
Metabolismo		
<i>SLCO1B1</i>	rs4149056	Petrykey et al., 2019

Fonte: Elaborado pelos autores

O polimorfismo Val66Met (rs6265) do gene *BDNF*, da via de transdução de sinais, foi avaliado em 40% dos estudos (4/10), sendo dois realizados com uma população de mulheres acometidas por câncer de mama (KIM et al., 2012; DOOLEY et al., 2016). Um outro estudo fez suas análises a partir de pacientes com linfoma não-Hodgkin e mieloma múltiplo

(AZOULAY et al. 2019) e por fim Romanowicz et al., (2012), trabalharam com amostras obtidas de uma população de indivíduos com Leucemia aguda.

A pesquisa de Dooley et al., (2016) examinou a possibilidade do alelo Met do gene *BDNF* ser um fator de vulnerabilidade para o desenvolvimento de sintomas depressivos, em mulheres em tratamento para neoplasias mamárias. No intuito de avaliar a presença e a gravidade dos sintomas depressivos experienciados, os questionários foram aplicados antes do início da terapia endócrina, seis meses após o início dos tratamentos e após decorrido 12 meses. O resultado das análises demonstrou que o polimorfismo Val66met relacionou-se, significativamente, com a proteína C reativa na previsão de sintomas depressivos, de modo que os níveis elevados da proteína foram relacionados a maiores manifestações dos sintomas estudados, entre os portadores do alelo Met/Met, contudo, não entre os homozigotos Val/Val. (DOOLEY et al., 2016)

O desfecho do trabalho de Kim et al., 2012 apresentou indicação semelhante ao avaliarem os sintomas depressivos em mulheres que passaram por mastectomia, em dois períodos (uma semana após a cirurgia e um ano após o procedimento). As mulheres que apresentaram sintomas depressivos prevalentes, na primeira avaliação, tiveram frequência significativamente maior do alelo Met-*BDNF* em comparação com aquelas não acometidas por esses sintomas no mesmo período. O grupo de mulheres com sintomas depressivos persistentes um ano após a realização do procedimento cirúrgico também apresentou uma frequência significativamente maior do alelo Met-*BDNF* em comparação com aquelas que não manifestaram os sintomas ao início das avaliações (KIM et al., 2012).

A pesquisa realizada por Azoulay et al., (2019), analisou indivíduos com linfoma não-Hodgkin e mieloma múltiplo, no intuito de determinar a associação entre neuropatias comumente relatadas durante o tratamento neoplásico e os níveis da proteína BDNF em pacientes portadores de diferentes genótipos. A princípio, a investigação psicológica sucedeu-se antes que qualquer intervenção médica fosse feita nos pacientes. Depois, a escala foi administrada, novamente, ao final do terceiro ciclo quimioterápico, e finalmente, ao término de todo o protocolo estabelecido. (AZOULAY et al., 2019). Os resultados encontrados demonstraram que portadores do alelo Met-*BDNF* apresentaram uma significativa correlação na pontuação máxima dos instrumentos de mensuração de sintomas depressivos e de neuropatias, o que indica que, provavelmente, os sintomas depressivos estão associados a esse alelo (AZOULAY et al., 2019).

Por sua vez, Romanowicz et al., (2012) avaliaram se pacientes com leucemia aguda carreadores do polimorfismo Val66Met estariam mais susceptíveis ao desenvolvimento de

sintomas depressivos. A avaliação psicológica dos participantes envolveu dois profissionais habilitados, cegos para o perfil genético dos pacientes, que realizavam entrevistas diagnósticas com duração de 90 minutos, 1–3 semanas antes do transplante de medula óssea. Os resultados demonstraram que os portadores do alelo mutado, apresentaram maior prevalência de sintomas depressivos do que aqueles com alelos não mutados, e conseqüentemente, uma maior vulnerabilidade para a progressão do sofrimento psicológico frente ao diagnóstico e tratamento da doença neoplásica. Possivelmente, o genótipo Met-*BDNF* demonstrou maior tendência a influenciar o desenvolvimento e a gravidade de sintomas depressivos quando comparado com o genótipo Val-*BDNF*.

No que diz respeito à via do sistema imune, os dados encontrados relataram a presença de sete SNPs em quatro genes, conforme explicitado a seguir. O polimorfismo *IL1B*-511 (rs16944) foi associado a sintomas depressivos em dois diferentes estudos (KIM et al., 2013; CAMERON et al., 2020). Kim et al., (2013) investigaram se alelos relacionados à produção de citocinas pró ou anti-inflamatórias estariam envolvidos no surgimento de sintomas depressivos em mulheres com câncer de mama. As mulheres que apresentaram sintomas depressivos prevalentes, na primeira avaliação após a cirurgia, tiveram frequência significativamente maior do alelo homozigoto T/T do referido polimorfismo, em comparação com aquelas não acometidas por esses sintomas no mesmo período. O grupo de mulheres com sintomas depressivos persistentes um ano após a realização do procedimento cirúrgico também apresentaram uma frequência significativamente maior do alelo homozigoto T/T em comparação com aquelas que não manifestaram os sintomas ao início das avaliações (KIM et al., 2012).

Cameron et al. (2020), também, investigaram SNPs de genes de citocinas relacionados aos sintomas associados ao câncer, entre esses, os sintomas depressivos. A população analisada por eles compunha-se de mulheres sobreviventes, após o término do tratamento de neoplasias mamárias. As avaliações foram feitas trimestralmente, ao longo de 12 meses. Os resultados obtidos pelo grupo relataram que o genótipo G/A de *IL1B*-511 foi relacionado ao aumento da susceptibilidade para o desenvolvimento de sintomas depressivos severos, ao longo do período analisado. Nesse mesmo trabalho foi analisado o polimorfismo *IL10*-1082 (rs1800896), que por sua vez demonstrou que aquelas mulheres com genótipo homozigoto para o alelo A de *IL10*-1082 apresentaram maiores riscos de experienciar sintomas depressivos ao longo do tempo.

Saad et al. (2014), também, analisaram a relação de SNPs e sintomas depressivos em mulheres com câncer de mama, antes da realização de mastectomia total e após o procedimento cirúrgico, por um período de seis meses. Os resultados demonstraram que os polimorfismos dos

genes da *IL6* (rs2069840) e do gene *INFGRI* (rs9376268) aumentaram a possibilidade de surgimento de sintomas depressivos. As pacientes homozigotas para o alelo G em *IL6* (rs2069840), considerado raro, apresentaram um aumento de 3,06 vezes na probabilidade de desenvolverem sintomas depressivos (SAAD et al., 2014). Relação semelhante foi encontrada nas mulheres homo ou heterozigotas para o alelo A em *INFGRI* (rs9376268), que demonstrou haver um aumento de 1,9 vezes nas chances de manifestarem sintomas depressivos ao longo do tempo.

O grupo de Bower et al., (2013) analisou polimorfismos em genes de citocinas pró-inflamatórias relacionadas à fadiga em mulheres sobreviventes ao tratamento para o câncer de mama, além de avaliações que mensuraram os níveis de sintomas depressivos nessa população. Os genes estudados foram os das citocinas *IL6* e *TNF*, e os SNPs *IL6*-174 (rs1800795) e *TNF*-308 (rs1800629), respectivamente. Os resultados demonstram que o genótipo homozigoto G/G para o SNP *IL6*-174 foi significativamente associado a manifestações mais graves dos sintomas depressivos, em comparação com os G/C ou C/C. Já para o SNP *TNF*-308, os sintomas depressivos foram ligeiramente mais acentuados, também, no genótipo G/G.

Diante do exposto, os genes da via da inflamação, especialmente aqueles relacionados à produção de citocinas pró-inflamatórias, aparentam desempenhar um importante papel preditivo de sintomas depressivos em pacientes oncológicos.

No que diz respeito aos demais estudos, Kang et al., (2012) investigou a influência de dois polimorfismos do gene *FKBP5*, nos níveis de sofrimento individual de pacientes com câncer gástrico avançado e não passível de ressecção cirúrgica. As avaliações psicológicas foram colhidas um mês após o diagnóstico da neoplasia, uma semana antes do primeiro ciclo de quimioterapia e após a realização completa de dois ciclos do tratamento (seis semanas). Os resultados indicaram que os polimorfismos rs9470080 e rs9296158 foram associados à vulnerabilidade para o surgimento de sintomas depressivos, principalmente após seis semanas de tratamento, indicando que, ambos os SNPs, também, podem ser preditores de depressão em pacientes oncológicos expostos a sofrimentos prolongados. Segundo as inferências apontadas pelos autores, esse achado indica que tais variáveis genéticas podem apresentar um papel importante nas repostas crônicas ao estresse nesses indivíduos (KANG et al., 2012).

A pesquisa de Petrykey et al., (2019) avaliou o papel de diferentes fatores genéticos, entre eles os do gene *SLCO1B1* (via metabólica) e os do gene *EPHA* (importante mediador no desenvolvimento do sistema nervoso), nas deficiências neurocognitivas, assim como na ansiedade e nos sintomas depressivos, em pacientes oncológicos com leucemia aguda e idades entre 12 e 38 anos. Como resultado, observaram que os indivíduos portadores do alelo G em

SLCO1B1 rs4149056, e realizaram tratamento quimioterápico, apresentaram maiores riscos de desenvolvimento de sintomas depressivos, que variaram de moderados a severos. Além disso, também encontraram que pacientes portadores do alelo menor C em *EPHA* rs33932471 apresentaram maiores riscos de manifestarem depressão moderada a severa, principalmente nas participantes mulheres (PETRYKEY et al., 2019).

4.4 Avaliação crítica das fontes de evidência

A avaliação da qualidade dos estudos foi determinada pela diretriz STREGA, por intermédio da qual foi verificado que todos os estudos informaram os métodos e plataformas utilizados para genotipagem das amostras e 8 de 10 estudos declararam que o equilíbrio de Hardy-Weinberg foi considerado (80%). Apenas dois estudos reportaram taxas de erros (2/10, 20%), e apenas um estudo informou se a genotipagem foi realizada de forma simultânea ou em pequenos lotes.

A maioria dos estudos avaliados alcançou uma pontuação igual ou acima de cinco em nove itens, sendo três estudos receberam uma pontuação de cinco pontos (KIM et al., 2012; KIM et al., 2013; DOOLEY et al., 2016) e outros três trabalhos foram pontuados em 6 (SAAD et al., 2014; PETRYKEY et al., 2019; CAMERON et al., 2020). Dois estudos foram pontuados em apenas dois itens (BOWER et al., 2013; AZOULAY et al., 2019) e nenhum estudo incluso nesse trabalho apresentou pontuação total. Os detalhes da pontuação de cada estudo avaliado se encontram sumarizados na tabela 3.

Tabela 3 – Avaliação crítica das fontes de evidência

Autores, ano	Descrição de métodos e erros de genotipagem					Descrição do modelo de estratificação da população	Descrição do modelo de variação de haplótipos	Declaração de que o equilíbrio de Hardy-Weinberg foi considerado	Declara se o primeiro a reportar uma associação genética ou é uma replicação	Pontuação Total
	Informa métodos e plataformas de genotipagem	Informa taxas de erro	Informa o Laboratório ou Centro onde a genotipagem foi realizada	Informa se a genotipagem foi realizada simultaneamente ou em pequenos lotes	Informa o número de indivíduos genotipados com sucesso					
Azoulay et al., 2019	●	-	-	-	●	-	-	-	-	2
Dooley et al., 2016	●	-	-	●	-	●	●	●	-	5
Kim et al., 2012	●	-	-	-	-	●	●	●	●	5
Romanowicz et al., 2012	●	-	●	-	●	-	-	-	●	4
Kang et al., 2012	●	-	-	-	-	●	-	●	-	3
Cameron et al., 2020	●	●	●	-	●	●	-	●	-	6
Kim et al., 2013	●	-	-	-	-	●	●	●	●	5
Saad et al., 2014	●	●	-	-	-	●	●	●	●	6
Bower et al., 2013	●	-	-	-	-	-	-	●	-	2
Petrykey et al., 2019	●	-	●	-	●	●	●	●	-	6

5 DISCUSSÃO

Estudos com pessoas acometidas por doenças neoplásicas foram analisados por intermédio desta revisão, que objetivou identificar SNPs que possam desempenhar um papel preditivo de sintomas depressivos na referida população.

É interessante notar que a maioria dos trabalhos foram publicados entre os anos de 2012-2016 (7/10, 70%), sendo originados nos Estados Unidos (4/10, 40%). Isso pode indicar que pesquisadores norte-americanos foram os principais responsáveis pela publicação dessa temática no período supracitado. Nos resultados desta revisão de escopo, apenas três trabalhos realizados nos últimos anos (2019-2020) foram encontrados, contudo, é notável que o campo das ciências dos sintomas está em pleno desenvolvimento, fato que descortina um cenário promissor para novas pesquisas em todo o mundo (DORSEY et al., 2019).

O desenvolvimento de sintomas depressivos foi avaliado em algumas doenças neoplásicas, como adenocarcinoma de estômago, mieloma múltiplo, linfoma não-Hodgkin e leucemia aguda, no entanto, os resultados demonstraram que a neoplasia mais estudada em relação ao desenvolvimento de sintomas depressivos foi o câncer de mama, abordado em 60% dos estudos (6/10). Tal achado, pode ser explicado devido à alta incidência desse tipo de neoplasia em mulheres. Dados atuais do Instituto Nacional do Câncer, relataram que apenas no Brasil no ano de 2020, foram reportados 66.280 novos casos de câncer de mama, que representam, aproximadamente, 30% do número total de casos (INCA, 2021).

Contudo, no que diz respeito ao sexo das pessoas que compuseram as amostras dos trabalhos selecionados, nota-se a lacuna referente aos indivíduos do sexo masculino e de estudos que envolvam o tumor específico dessa população, isto é, o câncer de próstata, referido como a neoplasia em maior prevalência em indivíduos do sexo masculino. Os dados do Instituto Nacional do Câncer, relataram que no Brasil no ano de 2020, sua prevalência foi semelhante ao câncer de mama em pacientes mulheres, em um total de 65.840 casos, ou 29,2% do número de casos totais (INCA, 2021).

Dentre os estudos identificados, apenas um (PETRYKEY et al., 2019) avaliou as implicações de fatores genéticos no desenvolvimento de sintomas depressivos durante a infância e a adolescência, em casos de leucemia linfoblástica aguda (WARD et al., 2014; RODGERS et al., 2019).

Kunin-Batson et al., (2016), realizaram um estudo longitudinal que objetivou examinar a prevalência e os preditores dos sintomas depressivos em jovens acometidos por leucemia linfoblástica aguda, durante um, seis e 12 meses após o diagnóstico e, novamente, após três

meses depois da conclusão da quimioterapia. Como resultados, puderam notar que nos três primeiros meses após o término do tratamento, 28% dos jovens apresentaram escores elevados de sintomas depressivos, o que foi significativamente mais alto do que na população em geral.

A adolescência é um período de mudanças físicas e emocionais significativas durante o desenvolvimento humano e um diagnóstico como o de uma leucemia durante esse período, tende a impactar de forma significativa o desenvolvimento psicológico desses jovens (TREMOLADA et al., 2020). A taxa de sobrevivência de crianças e adolescentes para leucemia linfoblástica aguda, agora excede a 90%, portanto, deve-se acompanhar com atenção o desenvolvimento emocional e o bem-estar dessas pessoas, após o diagnóstico, durante e depois da conclusão do tratamento (KUNIN-BATSON, et al., 2016).

Os sintomas depressivos por sua vez, foram avaliados, em sua maioria (8/10, 80%), por intermédio de questionários de autorrelato validados e considerados de alto padrão para o estudo desse sintoma. Os instrumentos utilizados foram: Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) (KROENKE; SPITZER; WILLIAMS, 2001; GILDBOY et al., 2007), Beck Depression Inventory-II (BDI-II) (BECK; STEER; BROWN, 1996), Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) (SHEEHAN et al., 1998), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) (RADLOFF, 1977), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (ZIGMOND; SNAITH, 1983), Beck Youth Inventory (BYI) (BECK; JOLLY, 2005) e o Brief Symptom Inventory-18 (BSI-18) (DEROGATIS, 2000).

A utilização desses instrumentos de pesquisa na área da ciência dos sintomas, pode auxiliar não apenas na avaliação, mas também no monitoramento e evolução dos pacientes, como por exemplo, em estudos com metodologias de caráter longitudinal (PIERCE et al., 2018; HSIAO et al., 2019; MISSAILIDIS et al., 2020). Esse tipo de estudo esteve presente em 70% (7/10) das análises selecionadas para esta revisão. Tal escolha, se deve ao fato deste método viabilizar a ocorrência de diversos períodos de coleta, o que possibilita o acompanhamento e monitoramento da evolução dos sintomas.

Um total de onze SNPs, encontrados em nove genes, foram relacionados à sintomas depressivos em indivíduos acometidos por doenças neoplásicas. A maioria dos estudos apresentaram uma relação entre os polimorfismos e a susceptibilidade a desenvolver sintomas depressivos (8/10, 80%), e dois estudos demonstraram, ainda, a possibilidade de agravamento e severidade dos mesmos (2/10, 20%).

Quatro estudos analisaram a relação do polimorfismo Val66Met (rs6265) do gene BDNF com os sintomas depressivos, sendo, portanto, o polimorfismo mais estudado (4/10, 40%). Os fatores neurotróficos cerebrais são classificados como moléculas sinalizadoras

neuronal, que desempenham um importante papel no desenvolvimento cerebral, memória e cognição, além de aumentar a sobrevivência neuronal, alterar o fenótipo da glia e promover regeneração axonal (SALIGAN et al., 2016; HODGETTS & HARVEY, 2017), sendo o BDNF uma neurotrofina envolvida no crescimento, sobrevivência e diferenciação celular, que regula a plasticidade sináptica e a neurogênese (COSTA et al. 2011, CASTRÉN & ANTILA, 2017). O gene BDNF codificador da referida proteína, parece desempenhar ainda, um papel fundamental na regulação da resposta ao estresse e na biologia das desordens de humor e no desenvolvimento e funcionamento cerebral (GENECARDS, 2021). Dada sua importância, diversos estudos têm sido concebidos a fim de elucidar a possível relação desse gene com diversas enfermidades que podem estar associadas ao surgimento de sintomas depressivos (KIM et al. 2020; RAHMANI et al. 2020; RAMEZANI et al. 2020; RYU et al. 2021; TIAN et al. 2021).

O polimorfismo Val66Met (rs6265) do gene BDNF por sua vez, é resultante de uma mutação na qual ocorre a troca da sequência de aminoácidos da valina (val) por metionina (met) (ESHLAG et al., 2017). Os resultados obtidos por intermédio desta revisão de escopo, demonstram que o genótipo Met-BDNF pode apresentar maior tendência a influenciar o desenvolvimento e a gravidade de sintomas depressivos em pacientes acometidos por câncer (DOOLEY et al., 2016; KIM et al., 2012; AZOULAY et al. 2019; ROMANOWICZ et al., 2012), conjectura corroborada por diversos estudos em pacientes com depressão (SUN et al., 2016; YOUSSEF et al., 2018; ZHAO et al., 2018; PEI et al. 2012; RYU et al. 2021; VERHAGEN et al. 2010; HOSANG et al. 2014).

A baixa concentração sérica de BDNF também têm sido associadas à etiologia de depressão, onde os níveis séricos da neurotrofina têm sido diretamente relacionados à presença do polimorfismo Val66Met (rs6265) (LOTRICH; ALBUSAYSI; FERRELL, 2013; COLLE et al., 2017; CALDIERARO et al., 2018; DELL'OSSO et al. 2010; LEE & KIM, 2009; OZAN et al., 2010). Dentre esses, dois estudos que consideraram tal hipótese, foi demonstrado que decrescentes níveis séricos dessa neurotrofina estavam correlacionados com a progressão dos sintomas depressivos, e que, em ambos os casos, a maioria dos pacientes carregavam o alelo da metionina, sugerindo assim que o polimorfismo Val66Met exerce um efeito causal na redução dos níveis séricos de BDNF (LOTRICH; ALBUSAYSI; FERRELL, 2013; OZAN et al., 2010). Além disso, algumas metanálises confirmam a associação do polimorfismo Val66Met (rs6265) com o aumento da susceptibilidade ao desenvolvimento de depressão (KISHI et al. 2018; MOLENDIJK et al. 2014; POLYAKOVA et al. 2016).

Os genes da via inflamatória, por sua vez, têm obtido destaque nos resultados, como sendo importantes responsáveis pelo desenvolvimento de depressão em pacientes com câncer, especialmente em relação à gravidade dos sintomas. Diversos estudos já relataram o possível envolvimento de genes da via inflamatória no aparecimento de desordens depressivas (CALDIERARO et al., 2018; LIU et al. 2012; KOVACS et al. 2016; MIHAILOVA et al. 2016; MCQUAID et al. 2019).

A metanálise desenvolvida por Liu et al. (2012) demonstrou que os níveis de IL6 e TNFA foram significativamente maiores em pacientes com transtorno depressivo maior do que nos indivíduos controle saudáveis. Reyes-Gibby et al. (2013) encontrou que alguns genes da resposta imunológica como o *IL1B*, foram preditivos para um agrupamento de sintomas, que incluiu sintomas depressivos em pacientes com câncer de pulmão.

O importante papel preditivo de genes da via inflamatória para o desenvolvimento de sintomas relacionados ao câncer pode ser observado em diversos estudos, os quais têm demonstrado que alterações nos níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias podem estar diretamente associadas ao desenvolvimento, variabilidade e severidade de sintomas relacionados ao câncer, incluindo a depressão (DUNN et al. 2013; DOONG et al. 2013; MIASKOWSKI et al. 2017; MIASKOWSKI et al. 2012).

No que diz respeito aos outros três genes encontrados nessa revisão, polimorfismos e haplótipos do gene *FKBP5* foram relacionados ao risco de acometimento por depressão, em pacientes com doenças coronárias (BRANDT et al. 2020; WANG et al. 2020). No entanto, a recente metanálise realizada por Fan et al., (2021), analisou a possível relação entre variantes de *FKBP5* e susceptibilidade ao desenvolvimento de depressão, e não encontrou nenhuma associação entre a doença e os polimorfismos rs9470080 e rs9296158. Não foram recuperadas na literatura resultados que suportem o envolvimento de polimorfismos dos genes *EPHA5* e *SLCO1B1* no desenvolvimento de depressão em pacientes com câncer ou mesmo outras populações.

No que concerne aos estudos de associação genética, se faz de suma importância o relato detalhado dos resultados, assim como dos métodos e procedimentos laboratoriais utilizados pelos pesquisadores, uma vez que erros de genotipagem podem ocorrer com frequência e essas informações detalhadas auxiliam na verificação da validade do desenho do estudo (POMPANON et al., 2005). Dentre algumas das causas mais frequentes de erros de genotipagem se encontram a baixa quantidade ou qualidade do material genético, baixa qualidade de reagentes bioquímicos, falhas nos equipamentos utilizados, além de fatores

relacionados à manipulação humana como erros no delineamento experimental e na manipulação inadequada da amostra (POMPANON et al., 2005)

Os resultados apresentados nessa revisão demonstraram que apenas dois estudos informaram taxas de erros (SAAD et al., 2014; CAMERON et al., 2020), apenas três informaram o local onde a genotipagem foi realizada (ROMANOWICZ et al., 2012; PETRYKEY et al., 2019; CAMERON et al., 2020), e apenas um informou se a genotipagem foi realizada em lotes ou simultaneamente (DOOLEY et al., 2016). A falta ou omissão dessas informações, muitas vezes, podem estar relacionadas a erros de método, equipamento ou falhas humanas que não devem ser subestimadas (BONIN et al., 2004).

O sucesso dos estudos de associação genética, para detectar genes relacionados às causas de doenças complexas humanas, está diretamente ligado a uma amostra com poder estatístico suficiente para tal determinação, especialmente em genótipos raros, que em pequenos grupos, podem não fornecer inferências válidas sobre possíveis associações (HONG & PARK, 2012; YANG et al., 2019). Nessa análise a maioria dos estudos utilizaram amostras menores que 200 indivíduos (7/10, 70%), sendo que dentre estes, três utilizaram amostras menores que 100 indivíduos (3/10, 30%), portanto, seus resultados devem ser analisados com cautela, e suas conclusões podem requerer confirmação por estudos maiores para a generalização da associação dos SNPs avaliados ao desenvolvimento de sintomas depressivos (YANG et al., 2019).

Até onde se tem conhecimento, essa é a primeira revisão da literatura a sintetizar estudos que examinaram a relação entre polimorfismos de nucleotídeo único e sintomas depressivos em pacientes oncológicos. Os resultados nos trazem um reconhecimento geral da área condizente ao encontrado na literatura e aponta um importante direcionamento para pesquisas futuras.

Contudo, cabe destacar limitações deste trabalho, pois apesar do rigor metodológico, com o qual a revisão do escopo foi conduzida e os resultados sumarizados, acredita-se que possam existir vieses ao longo do caminho e que haja pontos importantes que precisam ser considerados no refinamento de pesquisas futuras. Em relação à lista de palavras-chave relacionadas aos polimorfismos, a mesma poderia ter sido otimizada, o que teria tornado o trabalho mais fluido. A utilização do termo “genes” na estratégia de busca culminou em um número demasiado alto de estudos não relacionados diretamente ao tema.

Houve a preocupação em manter uma busca abrangente que minimizasse o risco de perda de estudos relevantes, que induziu o pesquisador principal a optar por manter a referida palavra-chave dentre os termos de busca. Todavia, acredita-se que a partir da triagem e

múltiplas leituras realizadas pelo time de revisores, que a ausência do termo em questão não teria influenciado no resultado final.

O foco da pesquisa bibliográfica se concentrou nas principais bases de dados da área biomédica, com ênfase em trabalhos com revisão por pares. Dessa forma, não foram incluídos na amostra trabalhos caracterizados como literatura cinzenta, embora se tenha ciência da possibilidade de sua existência e relevância.

A utilização de termos apenas na língua inglesa também pode se apresentar como uma limitação, assim como a falta de competência técnica para entendimento de diferentes idiomas. Embora uma grande parte do corpo da literatura científica esteja reportada em inglês, não se descarta a possibilidade de as buscas terem perdido estudos descritos em outros idiomas que pudessem ser avaliados.

Entende-se que a homogeneidade de paridade de população seja um fator importante na pesquisa científica, sobretudo no estudo genético de populações e comportamentos. Dito isto, o fato desta revisão de escopo não ter sido voltada para uma população ou tipo de neoplasia maligna específica, pode ser considerado um viés metodológico. Contudo, o principal objetivo desta revisão de escopo foi identificar e triar, na literatura especializada, todos os estudos associados a polimorfismos genéticos relacionados a sintomas depressivos em pacientes com câncer, apresentando um mapeamento não apenas dos resultados relevantes encontrados, mas também oportunidades e lacunas da referida área.

6 CONCLUSÃO

A presente revisão de escopo analisou resultados de estudos que tinham por objetivo investigar a possível associação entre polimorfismos genéticos de nucleotídeo único e o desenvolvimento de sintomas depressivos em pacientes com câncer. Destacam-se nas evidências atuais que polimorfismos do sistema imunológico, em especial, das vias inflamatórias e polimorfismos do gene *BDNF*, podem ser fatores importantes no desenvolvimento dos sintomas depressivos, especialmente em tal população. No entanto, é clara a necessidade de maiores estudos, com amostras robustas e metodologias bem delineadas para o esclarecimento e validação desses resultados.

Para pesquisas futuras recomenda-se a consideração de métodos longitudinais, que permitam o acompanhamento dos participantes e possibilitem a caracterização detalhada de fenótipos dos sintomas depressivos. É digno de nota que os estudos, em sua maioria, analisaram mulheres acometidas por câncer de mama, o que apresenta uma oportunidade para a realização de trabalhos em outros contextos oncológicos, que possam viabilizar materiais para análises gerais, comparações e generalização dos resultados.

Os desfechos dessa revisão fornecem evidências que poderão auxiliar na elucidação dos mecanismos biológicos multifatoriais envolvidos na etiologia de sintomas depressivos, particularmente, em indivíduos acometidos por doença neoplásica maligna.

Almeja-se que tais resultados ensejem a produção de conhecimentos teórico-científicos que possam subsidiar o desenvolvimento de terapias personalizadas para o enfrentamento e redução de sintomas depressivos, com vistas a uma melhoria na qualidade de vida dessa população.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. Artmed Editora, 2014.
- AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION, 2021. Disponível em: <<https://www.apa.org/pubs/databases/psycinfo>>. Acesso em 15/01/2021.
- ARKSEY, H; O'MALLEY, L. Scoping studies: towards a methodological framework. **International journal of social research methodology**. n. 1. v. 8. 2005. p. 19-32. DOI: 10.1080/1364557032000119616
- AZOULAY, D; GIRYES, S; NASSER, R. et al. Prediction of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with lymphoma and myeloma: the roles of brain-derived neurotrophic factor protein levels and a gene polymorphism. **Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)**. n. 4. v. 15. 2019. p. 511. DOI: 10.3988/jcn.2019.15.4.511
- BECK, Aaron T.; STEER, Robert A.; BROWN, Gregory. Beck depression inventory–II. **Psychological Assessment**, 1996.
- BARNES, J; MONDELLI, V; PARIANTE, C. M. Genetic contributions of inflammation to depression. **Neuropsychopharmacology**. n. 1. v. 42. 2017. p. 81-98. DOI: 10.1038/npp.2016.169
- BARROS, M. B. A; LIMA, M. G; AZEVEDO, R. C. S. et al. Depressão e comportamentos de saúde em adultos brasileiros–PNS 2013. **Revista de Saúde Pública**. v. 51. 2017. p. 8s. DOI: 10.1590/s1518-8787.2017051000084
- BECK, J. S; JOLLY, J.B; STEER, R.A. Beck Youth Inventories-Second Edition for children and adolescent's manual. San Antonio, TX: **PsychCorp**; 2005
- BOING, L; PEREIRA, G. S; ARAÚJO, C. C. R. et al. Factors associated with depression symptoms in women after breast cancer. **Revista de saude publica**. v. 53. 2019. p. 30. DOI: 10.11606/s1518-8787.2019053000786
- BONIN, A. et al. How to track and assess genotyping errors in population genetics studies. **Molecular ecology**, v. 13, n. 11, p. 3261-3273, 2004.
- BOWER, J. E; GANZ, P. A; IRWIN, M. R. et al. Cytokine genetic variations and fatigue among patients with breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**. n. 13. v. 31. 2013. p. 1656. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.2143
- BRANDT, J.; WARNKE, K.; JÖRGENS, S. et al. Association of FKBP5 genotype with depressive symptoms in patients with coronary heart disease: a prospective study. **Journal of Neural Transmission**. n. 12. v. 127. 2020. p. 1651-1662. DOI: 10.1007/s00702-020-02243-6
- BUSH, W. S; MOORE, J. H. Genome-wide association studies. **PLoS Comput Biol**. n. 12. v. 8. 2012. p. e1002822. DOI: doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002822
- CAI, N; REVEZ, J. A; ADAMS, M. J. et al. Minimal phenotyping yields GWAS hits of reduced specificity for major depression. **BioRxiv**. v. 52. 2020. p. 440735. DOI: 10.1038/s41588-020-0594-5

- CAJANUS, K; HOLMSTRÖM, E. J; WESSMAN, M; ANTTILA, V. et al. Effect of endocannabinoid degradation on pain: role of: FAAH: polymorphisms in experimental and postoperative pain in women treated for breast cancer. **Pain**. N. 2. V. 157. 2016. p. 361-369. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000398
- CALDIERARO, M. A; MCKEE, M; LEISTNER-SEGAL, S. et al. Val66Met polymorphism association with serum BDNF and inflammatory biomarkers in major depression. **The World Journal of Biological Psychiatry**. n. 5. v. 19. 2018. p. 402-409. DOI: 10.1080/15622975.2017.1347713
- CAMERON, B; WEBBER, K; LI, H. et al. Genetic associations of fatigue and other symptoms following breast cancer treatment: A prospective study. **Brain, Behavior, & Immunity-Health**. v. 10. 2021. p. 100189. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100189
- CARVALHO, S. M. F; BEZERRA, I. M. P; FREITAS, T. H. et al. Prevalência de depressão maior em pacientes com câncer de mama. **Rev. bras. crescimento desenvolv. hum.** n. 1. v. 25. 2015. p. 68-74. DOI:10.7322/JHGD.96770
- CASTRÉN, E; ANTTILA, H. Neuronal plasticity and neurotrophic factors in drug responses. **Molecular psychiatry**. n. 8. v. 22. 2017. p. 1085-1095.
- CHENG P, KALMBACH DA, TALLENT G. et al. Depression prevention via digital cognitive behavioral therapy for insomnia: a randomized controlled trial. **Sleep**. N. 10. V. 42. 2019. p. zsz150. DOI: 10.1093/sleep/zsz150.
- CHOCHINOV, H. M. Depression in cancer patients. **Lancet Oncol**. n. 8. v. 2. 2001. p. 499-505. DOI: 10.1016/S1470-2045(01)00456-9.
- CLARIVATE, 2021. Disponível em:
<<https://clarivate.com/webofsciencegroup/solutions/web-of-science/>>. Acesso em 15/01/2021.
- COLLE, R; TRABADO, S; DAVID, D. et al. Plasma BDNF level in major depression: biomarker of the Val66Met BDNF polymorphism and of the clinical course in Met Carrier patients. **Neuropsychobiology**. n. 1. v. 75. 2017. p. 39-45. DOI: 10.1159/000478862
- COLQUHOUN, H. L; LEVAC D; O'BRIEN, K. K. et al. Scoping reviews: time for clarity in definition, methods, and reporting. **Journal of clinical epidemiology**. n. 12. v. 67. 2014. p. 1291-1294. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2014.03.013
- COSTA, M. A; GIRARD, M; DALMAY, F. et al. Brain-derived neurotrophic factor serum levels in alcohol-dependent subjects 6 months after alcohol withdrawal. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**. n. 11. v. 35. 2011. p. 1966-1973. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2011.01548.x
- CRAWFORD, B; CRAIG, Z; MANSELL, G. et al. DNA methylation and inflammation marker profiles associated with a history of depression. **Human molecular genetics**. n. 16. v. 27. 2018. p. 2840-2850. DOI: 10.1093/hmg/ddy199
- DAUCHY, S; DOLBEAULT, S; REICH, M. Depression in cancer patients. **EJC Supplements**. n. 2. v. 11. 2013. p. 205. DOI: 10.1016/j.ejcsup.2013.07.006
- DELL'OSSO, L; DEBBIO, A. D; VELTRI, A. et al. Associations between brain-derived neurotrophic factor plasma levels and severity of the illness, recurrence and symptoms in

depressed patients. **Neuropsychobiology**. n. 4. v. 62. 2010. p. 207-212. DOI: 10.1159/000319946

DEROGATIS, L.R. Brief Symptom Inventory (BSI) 18: Administration, scoring, and procedures manual. Minneapolis, MN: NCS **Pearson**. 2000.

DOOLEY, L. N; GANZ, P. A; COLE, S. W. et al. Val66Met BDNF polymorphism as a vulnerability factor for inflammation-associated depressive symptoms in women with breast cancer. **Journal of affective disorders**. v. 197. 2016. p. 43-50. DOI: 10.1016/j.jad.2016.02.059

DOONG, S; DHRUVA, A; DUNN, L. B; et al. Associations between cytokine genes and a symptom cluster of pain, fatigue, sleep disturbance, and depression in patients prior to breast cancer surgery. **Biological research for nursing**. n. 3. v. 17. 2015. p. 237-247. DOI: 10.1177/1099800414550394

DORSEY, Susan G. et al. Working together to advance symptom science in the precision era. **Nursing research**, v. 68, n. 2, p. 86, 2019. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000339

DUNN, L. B; AOUIZERAT, B. E; LANGFORD, D. J. et al. Cytokine gene variation is associated with depressive symptom trajectories in oncology patients and family caregivers. **European Journal of Oncology Nursing**. n. 3. v. 17. 2013. p. 346-353. DOI: 10.1016/j.ejon.2012.10.004

ELSEVIER, EMBASE 2021. Disponível em: <<https://www.elsevier.com/pt-br/solutions/embase-biomedical-research>>. Acesso em 15/01/2021.

ELSEVIER, SCOPUS 2021. Disponível em: <https://www.elsevier-com.ez67.periodicos.capes.gov.br/solutions/scopus?dgcid=RN_AGCM_Sourced_300005030>. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>>. Acesso 15/01/2021.

ESHRAUGH, J; DHRUVA, A; PAUL, S. M. et al. Associations between neurotransmitter genes and fatigue and energy levels in women after breast cancer surgery. **Journal of pain and symptom management**. n. 1. v. 53. 2017. p. 67-84.e7. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2016.08.004

FAN, B; MA, J; ZHANG, H. et al. Association of FKBP5 gene variants with depression susceptibility: A comprehensive meta-analysis. **Asia-Pacific Psychiatry**. 2021. p. e12464. DOI: 10.1111/appy.12464

FRATELLI, C; SIQUEIRA, J; SILVA, C. et al. 5HTTLPR Genetic Variant and Major Depressive Disorder: A Review. **Genes**. n. 11. v. 11. 2020. p. 1260. DOI: 10.3390/genes11111260

GENECARDS, 2021. Disponível em <<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BDNF&keywords=BDNF>>. Acesso em 23/03/2021.

GIBSON, G; MUSE, S. V. **A primer of genome science**. 2009.

GILBODY, Simon et al. Screening for depression in medical settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): a diagnostic meta-analysis. **Journal of general internal medicine**. v. 22, n. 11, p. 1596-1602, 2007.

GRIFFITHS, A. J. F; WESSLER, S. R; CARROL, S. B. et al. **Introdução à genética**. 2006. p. 743-743.

- GURURAJAN, A; CLARKE, G; DINAN, T. G. et al. Molecular biomarkers of depression. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**. v. 64. 2016. p. 101-133. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.02.011
- HEK, K; DERMIKAN, A; LATHI, J. et al. A genome-wide association study of depressive symptoms. **Biological psychiatry**. n. 7. v. 73. 2013. p. 667-678. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.09.033
- HINZ, A; HERZBERG, P. Y; LORDICK, F. et al. Age and gender differences in anxiety and depression in cancer patients compared with the general population. **European journal of cancer care**. n. 5. v. 28. 2019. p. e13129. DOI: 10.1111/ecc.13129
- HODGETTS, S. I; HARVEY, A. R. Neurotrophic factors used to treat spinal cord injury. **Vitamins and hormones**. v. 104. 2017. p. 405-457. DOI: 10.1016/bs.vh.2016.11.007
- HONG, E.P; PARK, J. W. Sample size and statistical power calculation in genetic association studies. **Genomics & informatics**, v. 10, n. 2, p. 117, 2012.
- HOSANG, G. M; SHILES, C; TANSEY, K. E. et al. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. **BMC medicine**. n. 1. v. 12. 2014. p. 1-11. DOI: 10.1186/1741-7015-12-7
- HRYN, K; . Clinical, pharmacotherapeutic and biorhythmological peculiarities of depressive disorders, comorbid with cardiovascular pathology. **Georgian Med News**. v. 312. 2021. p. 57-61.
- HSIAO, C.P et al. Relationships between expression of BCS1L, mitochondrial bioenergetics, and fatigue among patients with prostate cancer. **Cancer management and research**, v. 11, p. 6703, 2019.
- INCA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA: Ministério da Saúde; 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>
- INCA, 2021. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em 23/03/2021.
- IVANETS, N. N; SVISTUNOV, A. A; CHUBAREV, V. N. et al. Can molecular biology propose reliable biomarkers for diagnosing major depression?. **Current Pharmaceutical Design**. n. 2. v. 27. 2020. p. 305-318. DOI: 10.2174/1381612826666201124110437
- KANG, J. I; CHUNG, H. C; JEUNG, H. C. et al. FKBP5 polymorphisms as vulnerability to anxiety and depression in patients with advanced gastric cancer: a controlled and prospective study. **Psychoneuroendocrinology**. n. 9. v. 37. 2012. p. 1569-1576. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.02.017
- KENNIS, M; GERRITSEN, L; VAN DALEN, M. et al. Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. **Molecular psychiatry**. n. 2. v. 25. 2020. p. 321-338.
- KIM, H. J; BANG, M; LEE, K. S. et al. Effects of BDNF Val66Met Polymorphism on White Matter Microalterations of the Corpus Callosum in Patients with Panic Disorder in Korean Populations. **Psychiatry Investigation**. n. 10. v. 17. 2020. p. 967. DOI: 10.30773/pi.2020.0186

- KIM, J. M; KIM, S. W; STEWART, R. et al. Serotonergic and BDNF genes associated with depression 1 week and 1 year after mastectomy for breast cancer. **Psychosomatic medicine**. n. 1. v. 74. 2012. p. 8-15. DOI: 10.1097/PSY.0b013e318241530c
- KIM, J. M; STEWART, R; KIM, S. Y. et al. A one year longitudinal study of cytokine genes and depression in breast cancer. **Journal of affective disorders**. n. 1. v. 148. 2013. p. 57-65. DOI: 10.1016/j.jad.2012.11.048
- KISHI, T; YOSHIMURA R; IKUTA T, et al. Brain-derived neurotrophic factor and major depressive disorder: evidence from meta-analyses. **Frontiers in psychiatry**. v. 8. 2018. p. 308. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00308
- KOBER, K. M; SMOOT, B; PAUL, S. M. et al. Polymorphisms in cytokine genes are associated with higher levels of fatigue and lower levels of energy in women after breast cancer surgery. **Journal of pain and symptom management**. n. 5. v. 52. 2016. p. 695-708. e4. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2016.04.014
- KOVACS, D; ESZLARI, N; PETSCHNER, P. et al. Interleukin-6 promoter polymorphism interacts with pain and life stress influencing depression phenotypes. **Journal of Neural Transmission**. n. 5. v. 123. 2016. p. 541-548. DOI: 10.1007/s00702-016-1506-9
- KROENKE, Kurt; SPITZER, Robert L.; WILLIAMS, Janet BW. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. **Journal of general internal medicine**. v. 16, n. 9, p. 606-613, 2001.
- KUNIN-BATSON, Alicia S. et al. Prevalence and predictors of anxiety and depression after completion of chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: A prospective longitudinal study. **Cancer**, v. 122, n. 10, p. 1608-1617, 2016. DOI: doi.org/10.1002/cncr.29946
- LANGE, M; JOLY, F; VARDY, J. et al. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. **Annals of Oncology**. n. 12. v. 30. 2019. p. 1925-1940. DOI: 10.1093/annonc/mdz410
- LEE, B. H; KIM, Y. K. Reduced platelet BDNF level in patients with major depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**. n. 5. v. 33. 2009. p. 849-853. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.04.002
- LEVAC, D; COLQUHOUN, H; O'BRIEN, K. K. Scoping studies: advancing the methodology. **Implementation science**. n. 1. v. 5. 2010. p. 1-9. DOI: 10.1186/1748-5908-5-69
- LI, H; MARSLAND, A. L; CONLEY, Y. P. et al. Genes Involved in the HPA Axis and the Symptom Cluster of Fatigue, Depressive Symptoms, and Anxiety in Women With Breast Cancer During 18 Months of Adjuvant Therapy. **Biological research for nursing**. n. 2. v. 22. 2020. p. 277-286. DOI: 10.1177/1099800419899727
- LITTLE, J; HIGGINS, J. P. T; LOANNIDIS, J. P. A. et al. Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies (STREGA)—an extension of the STROBE statement. **Genetic Epidemiology: The Official Publication of the International Genetic Epidemiology Society**. n. 7. v. 33. 2010. p. 581-598. DOI: 10.1002/gepi.20410
- LIU, Y; HO, R. C; MAK, A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive

disorder: a meta-analysis and meta-regression. **Journal of affective disorders**. n. 3. v. 139. 2012. p. 230-239. DOI: 10.1016/j.jad.2011.08.003

LIU, Y; ZHANG, H; WANG, Z. et al. 5-Hydroxytryptamine1a receptors on tumour cells induce immune evasion in lung adenocarcinoma patients with depression via autophagy/pSTAT3. **European Journal of Cancer**. v. 114. 2019. p. 8-24. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.03.017

LOTRICH, F. E; ALBUSAYSI, S; FERRELL, R. E. Brain-derived neurotrophic factor serum levels and genotype: association with depression during interferon- α treatment. **Neuropsychopharmacology**. n. 6. v. 38. 2013. p. 985. DOI: 10.1038/npp.2012.263

MCQUAID, R. J; GABRYS, R. L; MCINNIS, O. A. et al. Understanding the relation between early-life adversity and depression symptoms: The moderating role of sex and an interleukin-1 β gene variant. **Frontiers in psychiatry**. v. 10. 2019. p. 151. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00151

MIASKOWSKI, C; AOUIZERAT, B. E. Biomarkers: symptoms, survivorship, and quality of life. **Seminars in oncology nursing**. n. 2. v. 28. 2012. p. 129-138. DOI: 10.1016/j.soncn.2012.03.008

MIASKOWSKI, C; CONLEY, Y. P; MASTICK J. et al. Cytokine gene polymorphisms associated with symptom clusters in oncology patients undergoing radiation therapy. **Journal of pain and symptom management**. n. 3. v. 54. 2017. p. 305-316. e3. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2017.05.007

MIHAILOVA, S; IVANOVA-GENOVA, E; LUCANOV, T. et al. A study of TNF- α , TGF- β , IL-10, IL-6, and IFN- γ gene polymorphisms in patients with depression. **Journal of neuroimmunology**. v. 293. 2016. p. 123-128. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.03.005

MILLER, A. H; RAISON, C. L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. **Nature reviews immunology**. n. 1. v. 16. 2016. p. 22. DOI: 10.1038/nri.2015.5

MISSAILIDIS, D. et al. An isolated complex V inefficiency and dysregulated mitochondrial function in immortalized lymphocytes from ME/CFS patients. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 3, p. 1074, 2020.

MOLENDIJK, M. L; SPINHOVEN P; POLAK M. et al. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N= 9484). **Molecular psychiatry**. n. 7. v. 19. 2014. p. 791-800. DOI: 10.1038/mp.2013.105

MULLINS, N; BIGDELI, T. B; Børglum, A. D. et al. GWAS of suicide attempt in psychiatric disorders and association with major depression polygenic risk scores. **American journal of psychiatry**. n. 8. v. 176. 2019. p. 651-660. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.18080957

MUSKER, M; LICINIO, J; WONG, M. Inflammation Genetics of Depression. In: Inflammation and Immunity in Depression. **Academic Press**. 2018. p. 411-425. DOI: 10.1016/B978-0-12-811073-7.00023-4

NASER, A. Y; HAMEED, A. N; MUSTAFA, N. et al. Depression and Anxiety in Patients With Cancer: A Cross-Sectional Study. **Psychol**. 2021. DOI:10.3389/fpsyg.2021.585534

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2020. Disponível em:
<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em 15/01/2021.

NG, T; TEO, S. M; YEO, H. L. et al. (2015). Brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism (rs6265) is protective against chemotherapy-associated cognitive impairment in patients with early-stage breast cancer. **Neuro-oncology**. n. 2. v. 18. 2015. 244-251. DOI: 10.1093/neuonc/nov162

ORMEL, J; HARTMAN, C. A; SNIEDER, H. The genetics of depression: successful genome-wide association studies introduce new challenges. **Translational psychiatry**. n. 1. v. 9. 2019. p. 1-10. DOI: 10.1038/s41398-019-0450-5

OTOWA, T; HEK, K; LEE, M. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of anxiety disorders. **Mol Psychiatry**. n. 10. v. 21. 2016. p.1391-1399. DOI: 10.1038/mp.2015.197

OTTE, C., GOLD, S. M., PENNINX, B. W. et al. Major depressive disorder. **Nature reviews Disease primers**. n. 1. v. 2. 2016. p. 1-20. DOI: 10.1038/nrdp.2016.65

OUYANG, X; ZANG, G; PAN, H. et al. Susceptibility and severity of cancer-related fatigue in colorectal cancer patients is associated with SLC6A4 gene single nucleotide polymorphism rs25531 A> G genotype. **European Journal of Oncology Nursing**. v. 33. 2018. p. 97-101. DOI: 10.1016/j.ejon.2018.02.003

OUZZANI, Mourad et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic reviews**. n. 1. v. 5. 2016. p. 1-10. DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4

OZAN, E; OKUR, H; EKER, C. et al. The effect of depression, BDNF gene val66met polymorphism and gender on serum BDNF levels. **Brain research Bulletin**. n. 1. v. 81. 2010. p. 61-65. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2009.06.022

PAGE, M. J; MCKENZIE, J. E; BOSSUYT, P. M. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**. 2021. n. 71. v. 372. DOI: 10.1136/bmj.n71

PARIS, J. The mistreatment of major depressive disorder. **The Canadian Journal of Psychiatry**. n. 3. v. 59. 2014. p. 148-151. DOI: 10.1177/070674371405900306

PIERCE, J.D. et al. Study protocol, randomized controlled trial: reducing symptom burden in patients with heart failure with preserved ejection fraction using ubiquinol and/or D-ribose. **BMC cardiovascular disorders**, v. 18, n. 1, p. 1-12, 2018.

PEI, Y; SMITH, A. K; WANG Y. et al. The brain-derived neurotrophic-factor (BDNF) val66met polymorphism is associated with geriatric depression: A meta-analysis. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**. n. 5. v. 159. 2012. p. 560-566. DOI: 10.1002/ajmg.b.32062

PETRYKEY, K; LIPPÉ, S; ROBAEY, P. et al. Influence of genetic factors on long-term treatment related neurocognitive complications, and on anxiety and depression in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: The Petale study. **PloS one**. n. 6. v. 14. 2019. p. e0217314. DOI: 10.1371/journal.pone.0217314

- POLYAKOVA, M; STUKE, K; SCHUEMBERG, K. et al. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. **Journal of affective disorders**. v. 174. 2015. p. 432-440. DOI: 10.1016/j.jad.2014.11.044
- POMPANON, F. et al. Genotyping errors: causes, consequences and solutions. **Nature Reviews Genetics**, v. 6, n. 11, p. 847-859, 2005.
- RADLOFF, Lenore Sawyer. The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. **Applied psychological measurement**, v. 1, n. 3, p. 385-401, 1977.
- RAHMANI, M; RAHMANI, F; REZAEI, N. The brain-derived neurotrophic factor: missing link between sleep deprivation, insomnia, and depression. **Neurochemical research**. n. 2. v. 45. 2020. p. 221-231.
- RAISON, C. L; MILLER, Andrew H. Depression in cancer: new developments regarding diagnosis and treatment. **Biological psychiatry**. n. 3. v. 54. 2003. p. 283-294. DOI: 10.1016/s0006-3223(03)00413-x
- RAMEZANI, M; RUSKEY, J. A; MARTENS, K. et al. Association Between BDNF Val66Met Polymorphism and Mild Behavioral Impairment in Patients With Parkinson's Disease. **Frontiers in Neurology**. v. 11. 2021. p. 1784. DOI: 10.3389/fneur.2020.587992
- REACTOME, 2021. Disponível em: < <https://reactome.org/>>. Acesso em 23/03/2021.
- REYES-GIBBY, C. C; SWARTZ, M. D; YU, X. et al. Symptom clusters of pain, depressed mood, and fatigue in lung cancer: assessing the role of cytokine genes. **Supportive Care in Cancer**. n. 11, v. 21, 2013. p. 3117-3125. DOI: 10.1007/s00520-013-1885-5
- RODGERS, Cheryl C. et al. Childhood Cancer Symptom Cluster: Leukemia and Health-Related Quality of Life. In: **Oncology nursing forum**. 2019. vol. 46, n. 2. DOI: 10.1188/19.ONF.228-237
- ROMANOWICZ, M; EHLERS, S; WALKER, D. et al. Testing a diathesis-stress model: potential genetic risk factors for development of distress in context of acute leukemia diagnosis and transplant. **Psychosomatics**. n. 5. v. 53. 2012. p. 456-462. DOI: 10.1016/j.psych.2012.01.004
- RYU, J. S; LEE, Y. M; KIM, Y. S. et al. Association between BDNF Polymorphism and Depressive Symptoms in Patients Newly Diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus. **Yonsei Medical Journal**. n. 4. v. 62. 2021. p. 359. DOI: 10.3349/ymj.2021.62.4.359
- SAAD, S; DUUN, L. B; KOETTERS, T. et al. Cytokine gene variations associated with subsyndromal depressive symptoms in patients with breast cancer. **European Journal of Oncology Nursing**. n. 4. v. 18. 2014. p. 397-404. DOI: 10.1016/j.ejon.2014.03.009
- SALIGAN, L. N; LUKKAHATAI, N; HOLDER, G. et al. Lower brain-derived neurotrophic factor levels associated with worsening fatigue in prostate cancer patients during repeated stress from radiation therapy. **The World Journal of Biological Psychiatry**. n. 8. v. 17. 2016. p. 608-614. DOI: 10.3109/15622975.2015.1012227
- SALIGAN, L. N; OLSON, K; FILLER, K. et al. The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. **Supportive Care in Cancer**. n. 8. v. 23. 2015. p. 2461-2478. DOI: 10.1007/s00520-015-2763-0

SCHMIDT, H. D; SHELTON, R. C; DUMAN, R. S. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. **Neuropsychopharmacology**. n. 12. v. 36. 2011. p. 2375-2394. DOI: 10.1038/npp.2011.151

SHEEHAN, David V. et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. **Journal of clinical psychiatry**, v. 59, n. 20, p. 22-33, 1998.

SNYDERMAN, D; WYNN, D. Depression in cancer patients. Primary care: **Clinics in office practice**. n. 4. v. 36. 2009. p. 703-719. DOI: 10.1016/j.ejcsup.2013.07.006

STEPHENS, K; COOPER, B. A; WEST, C. et al. (2014). Associations between cytokine gene variations and severe persistent breast pain in women following breast cancer surgery. **The Journal of Pain**. n. 2.v. 15. 2014. p. 169-180. DOI: 10.1016/j.jpain.2013.09.015

STRAWBRIDGE, R; YOUNG, A. H; CLEARE, A. J. Biomarkers for depression: recent insights, current challenges and future prospects. **Neuropsychiatric disease and treatment**. v. 13. 2017. p. 1245-1262. DOI: 10.2147/NDT.S114542

SUBRAMANIAM, A. V; YEHYA, A. H. S; OON, C. E. Molecular basis of cancer pain management: an updated review. *Medicina*. n. 9. v. 55. 2019. p. 584. DOI: 10.3390/medicina55090584

SUN, N; YANG, C. X; LIU, Z. F. et al. Effects of polymorphisms of serotonin transporter promoter (5-HTTLPR) and brain derived neurotrophic factor gene (G196A rs6265) on the risk of major depressive disorder in the Chinese Han population. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**. n. 9. v. 20. 2016. p. 1852-1859.

TARIMAN, J. D; DHORAJIWALA, S. Genomic Variants Associated With Cancer-Related Fatigue: A Systematic Review. **Clinical journal of oncology nursing**. n. 5. v. 20. 2016. p. 537-546. DOI: 10.1188/16.CJON.537-546

THOENEN H. Neurotrophins and neuronal plasticity. **Science**. n. 5236. v. 270. 270. 1995. p. 593-8. DOI: 10.1126/science.270.5236.593.

TIAN, T; LI, J; ZHANG, G. et al. Effects of childhood trauma experience and BDNF Val66Met polymorphism on brain plasticity relate to emotion regulation. **Behavioural brain research**. v. 398. 2021. p. 112949. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.112949

TREMOLADA, Marta et al. Psychological Wellbeing in Adolescents with Leukaemia: A Comparative Study with Typical Development Peers. **International journal of environmental research and public health**. v. 17, n. 2, p. 567, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17020567

TRICCO, A. C; LILLIE E; ZARIN, W. et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. **Annals of internal medicine**. n. 7. v. 169. 2018. p. 467-473. DOI: 10.7326/M18-0850.

VERHAGEN, M; VAN DER MEIJ, A; VAN DEURZEN, P. A. et al. Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder: effects of gender and ethnicity. **Molecular psychiatry**. n. 3. v. 15. 2010. p. 260-271. DOI: 10.1038/mp.2008.109

- WANG, H; WANG, C; SONG, X. et al. Association of FKBP5 polymorphisms with patient susceptibility to coronary artery disease comorbid with depression. **PeerJ**. v. 8. 2020. p. e9286. DOI: 10.7717/peerj.9286
- WANG, T; YIN, J; MILLER, A. H. et al. A systematic review of the association between fatigue and genetic polymorphisms. **Brain, behavior, and immunity**. v. 62. 2017. p. 230-244. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.01.007
- WANG, Y; LI, J. Q; SHI, J. F. et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Molecular psychiatry**. n. 7. v. 25. 2020. p. 1487-1499. DOI: 10.1038/s41380-019-0595-x
- WARD, Elizabeth et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 64, n. 2, p. 83-103, 2014. DOI: doi.org/10.3322/caac.21219
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates (No. WHO/MSD/MER/2017.2).
- WRAY, N. R; RIPKE, S; MATTHEISEN, M. et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. **Nature genetics**. n. 5. v. 50. 2018. p. 668-681. DOI: 10.1038/s41588-018-0090-3
- YANG, G. S; KUMAR, S; DORSEY, S. G. et al. Systematic review of genetic polymorphisms associated with psychoneurological symptoms in breast cancer survivors. **Supportive Care in Cancer**. n. 2. v. 27. 2019. p. 351-371. DOI: 10.1007/s00520-018-4508-3
- YAP, N. G; TAN, N. Y. T; TAN, C. J. et al. Associations of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and Val66Met polymorphism (rs6265) with long-term cancer-related cognitive impairment in survivors of breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**. v. 183. 2020. p. 683-696. DOI: https://doi.org/10.1007/s10549-020-05807-y
- YOUNG, E. E; SHIM, I; BAUMBAUER, K. M. et al. Variations in COMT and NTRK2 influence symptom burden in women undergoing breast cancer treatment. **Biological research for nursing**. v. 19, n. 3, p. 318-328, 2017. DOI: 10.1177/1099800417692877
- YOUSSEF, M. M; UNDERWOOD, M. K; HUANG, Y. Y. et al. Association of BDNF Val66Met Polymorphism and Brain BDNF levels with Major Depression and Suicide. **International Journal of Neuropsychopharmacology**. n. 6. v. 21. 2018. p. 528-538. DOI: 10.1093/ijnp/pyy008
- ZHAO, M; CHEN, L; YANG, J. et al. BDNF Val66Met polymorphism, life stress and depression: A meta-analysis of gene-environment interaction. **Journal of Affective Disorders**. v. 227. 2018. p. 226-235. DOI: 10.1016/j.jad.2017.10.024
- ZIGMOND, Anthony S.; SNAITH, R. Philip. The hospital anxiety and depression scale. **Acta psychiatrica scandinavica**, v. 67, n. 6, p. 361-370, 1983.

APÊNDICE A

Estratégias de buscas completas de acordo com cada base de dados

Base de dados	Estratégia de busca
PubMed®	("Polymorphism, Genetic"[Mesh] OR genes[tiab] OR "genetic variant"[tiab] OR "genetic variation"[tiab] OR "single nucleotide polymorphism"[tiab] OR "genetic polymorphism"[tiab] OR polymorphism*[tiab] OR "SNP"[tiab]) AND ("Depression"[Mesh] OR "Depressive disorder, Major"[Mesh] OR depression*[tiab] OR "depressive symptoms"[tiab] OR "depressive disorder"[tiab] OR "major depressive disorder"[tiab] OR "emotional distress"[tiab]) AND ("Neoplasms"[Mesh] OR cancer[tiab] OR tumor[tiab] OR neoplasm[tiab]) Filtro adicional: Humans
EMBASE®	('genetic polymorphism'/exp OR 'genes':ti,ab OR 'genetic variant':ti,ab OR 'genetic variation':ti,ab OR 'single nucleotide polymorphism':ti,ab OR 'genetic polymorphism':ti,ab OR 'polymorphism':ti,ab OR 'SNP':ti,ab) AND ('depression'/exp OR 'depression':ti,ab OR 'depressive symptoms':ti,ab OR 'depressive disorder':ti,ab OR 'major depressive disorder':ti,ab OR 'emotional distress':ti,ab) AND ('neoplasm'/exp OR 'cancer':ti,ab OR 'tumor':ti,ab OR 'neoplasm':ti,ab) AND 'human'/de
PsycInfo®	(Abstract: "genes" OR Abstract: "genetic variant" OR Abstract: "genetic variation" OR Abstract: "single nucleotide polymorphism" OR Abstract: "genetic polymorphism" OR Abstract: "polymorphism" OR Abstract: "snp") AND (Abstract: depression OR Abstract: "depressive symptoms" OR Abstract: "depressive disorder" OR Abstract: "major depressive disorder" OR Abstract: "emotional distress") AND (Abstract: cancer OR Abstract: tumor OR Abstract: neoplasm) OR (Title: "genes" OR Title: "genetic variant" OR Title: "genetic variation" OR Title: "single nucleotide polymorphism" OR Title: "genetic polymorphism" OR Title: "polymorphism" OR Title: "snp") AND (Title: depression OR Title: "depressive symptoms" OR Title: "depressive disorder" OR Title: "major depressive disorder" OR Title: "emotional distress") AND (Title: cancer OR Title: tumor OR Title: neoplasm) OR Index Terms: {Polymorphism} AND {Major Depression} AND {neoplasms}
Web of Science™	TS=("genes" OR "genetic variant" OR "genetic variation" OR "single nucleotide polymorphism" OR "genetic polymorphism" OR "polymorphism" OR "snp") AND TS=(depression OR "depressive symptoms" OR "depressive disorder" OR "major depressive disorder" OR "emotional distress") AND TS=(cancer OR tumor OR neoplasm)
Scopus	TITLE-ABS ("genes" OR "genetic variant" OR "genetic variation" OR "single nucleotide polymorphism" OR "genetic polymorphism" OR polymorphism* OR "snp") AND TITLE-ABS (depression* OR "depressive symptoms" OR "depressive disorder" OR "major depressive disorder" OR "emotional distress") AND TITLE-ABS (cancer OR tumor OR neoplasm) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Humans"))

Fonte: Elaborada pelos autores

APÊNDICE B

Guia para extração de conteúdo conforme as variáveis

#ID	
Título	
Primeiro Autor/Ano/País	
Desenho do estudo	
Objetivo do estudo	
População	
Tipo de câncer	
Tipo de tratamento	
Instrumento de acesso aos sintomas depressivos	
Tipo de amostra	
Método de genotipagem	
Amostras genotipadas (n)	
Gene	
SNP rsID	
Troca de nucleotídica	
Relação fenótipo/sintoma	
Via biológica	

ANEXO A

PRISMA-ScR – Lista de itens preferenciais para relatórios de revisões sistemáticas e metanálises – Extensão para revisões de escopo (PRISMA-ScR)

TÓPICO	ITEM	PRISMA-ScR – Itens do <i>checklist</i>	RELATADO NA PÁGINA Nº
TÍTULO			
Título	1	Identifique o relatório como uma revisão de escopo.	1
RESUMO			
Resumo estruturado	2	Forneça um resumo estruturado que inclua (se aplicável): histórico, objetivos, critérios de elegibilidade, fontes de evidência, métodos de mapeamento, resultados e conclusões que se relacionam às questões e objetivos da revisão.	5
INTRODUÇÃO			
Justificativa	3	Descreva a justificativa para a revisão no contexto do que já é conhecido. Explique por que as questões/objetivos da revisão se prestam a uma abordagem de revisão de escopo.	15
Objetivos	4	Apresente uma declaração explícita das questões e objetivos sendo abordados com referência aos seus elementos-chave (ex. população ou participantes, conceitos e contexto) ou outros elementos-chave relevantes usados para conceituar as questões e / ou objetivos da revisão.	17
MÉTODOS			
Protocolo e Registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão, onde ele pode ser acessado e se disponível, forneça informações de registro.	Não aplicado
Critérios de elegibilidade	6	Especifique as características das fontes de evidência usadas como critérios de elegibilidade (ex. anos considerados, idioma e tipo de publicação) e forneça uma justificativa.	22
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na pesquisa (ex. bases de dados com datas de cobertura e contato com os autores para identificar fontes adicionais), bem como a data em que a pesquisa mais recente foi realizada.	19 e 22

TÓPICO	ITEM	PRISMA-ScR – Itens do <i>checklist</i>	RELATADO NA PÁGINA Nº
Busca	8	Apresente a estratégia de busca eletrônica completa para pelo menos banco de dados, incluindo quaisquer limites usados, de modo que possa ser repetido.	59
Seleção de fontes de evidência	9	Declare o processo de seleção de fontes de evidência (ou seja, triagem e elegibilidade) incluídas na revisão.	22
Mapeamento de dados	10	Descreva os métodos de mapeamento de dados das fontes de evidência incluídas (ex. formulários que foram testados pela equipe antes de seu uso, e se o mapeamento de dados foi feito de forma independente ou em duplicata) e quaisquer processos para obter e confirmar dados dos revisores.	23
Itens dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis para as quais os dados foram buscados e quaisquer suposições e simplificações feitas.	24
Avaliação crítica de fontes individuais de evidência	12	Se feito, forneça uma justificativa para conduzir uma avaliação crítica das fontes de evidência incluídas; descrever os métodos usados e como essas informações foram usadas em qualquer síntese de dados (se apropriado).	25
Síntese de resultados	13	Descreva os métodos de tratamento e resumo dos dados mapeados.	24
RESULTADOS			
Seleção de fontes de evidência	14	Forneça o número de fontes de evidências selecionadas, avaliadas quanto à elegibilidade e incluídas na revisão, com os motivos das exclusões em cada estágio, de preferência usando um diagrama de fluxo.	26
Características das fontes de evidência	15	Para cada fonte de evidência, apresente as características para as quais os dados foram mapeados e forneça as citações.	27
Avaliação crítica dentro de fontes de evidência	16	Se feito, apresente os dados da avaliação crítica das fontes de evidências incluídas (ver item 12).	40
Resultados de fontes individuais de evidência	17	Para cada fonte de evidência incluída, apresente os dados relevantes que foram mapeados e que se relacionam com as questões e os objetivos da revisão.	32

TÓPICO	ITEM	PRISMA-ScR – Itens do <i>checklist</i>	RELATADO NA PÁGINA Nº
Síntese de resultados	18	Resuma e/ou apresente os resultados conforme se relacionam com as questões e os objetivos da revisão.	32
DISCUSSÃO			
Resumo da evidência	19	Resuma os principais resultados (incluindo uma visão geral dos conceitos, temas e tipos de evidências disponíveis), faça um link para as questões e objetivos da revisão e considere a relevância para os grupos-chave.	42
Limitações	20	Discuta as limitações da revisão.	46
Conclusões	21	Forneça uma interpretação geral dos resultados no que diz respeito às questões e objetivos da revisão, bem como às possíveis implicações e/ou próximos passos.	48
FINANCIAMENTO			
Financiamento	22	Descreva as fontes de financiamento para as fontes de evidências incluídas, bem como as fontes de financiamento para a revisão do escopo, assim como a função do financiamento.	Não aplicado