



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

LICIA PACHECO PEREIRA

**ASSOCIAÇÃO DOS ACHADOS DE NEUROIMAGEM ESTRUTURAL E
FUNCIONAL E OS POLIMORFISMOS GENÉTICOS EM TRANSTORNOS
DO HUMOR: REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISE**

FORTALEZA

2017

LICIA PACHECO PEREIRA

**ASSOCIAÇÃO DOS ACHADOS DE NEUROIMAGEM ESTRUTURAL E FUNCIONAL E
OS POLIMORFISMOS GENÉTICOS EM TRANSTORNOS DO HUMOR: REVISÕES
SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISE**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Ciências Médicas do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. André Férrer Carvalho.

Co-orientador: Dr. Cristiano André Köhler.

FORTALEZA

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- P1a PEREIRA, LÍCIA PACHECO.
ASSOCIAÇÃO DOS ACHADOS DE NEUROIMAGEM ESTRUTURAL E FUNCIONAL E OS
POLIMORFISMOS GENÉTICOS EM TRANSTORNOS DO HUMOR: REVISÕES SISTEMÁTICAS E
META-ANÁLISE / LÍCIA PACHECO PEREIRA. – 2017.
178 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação
em Ciências Médicas, Fortaleza, 2017.
Orientação: Prof. Dr. ANDRÉ FERRER CARVALHO.
Coorientação: Prof. Dr. CRISTIANO ANDRÉ KÖHLER.
1. Transtorno bipolar. 2. Depressão maior. 3. Polimorfismos genéticos. 4. Ressonância Magnética. 5.
Meta-análise. I. Título.

CDD 610

LICIA PACHECO PEREIRA

**ASSOCIAÇÃO DOS ACHADOS DE NEUROIMAGEM ESTRUTURAL E FUNCIONAL E
OS POLIMORFISMOS GENÉTICOS EM TRANSTORNOS DO HUMOR: REVISÕES
SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISE**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Ciências Médicas do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. André Férrer Carvalho (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Liana Rosa Elias
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. José Daniel Vieira de Castro
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Fabrício Oliveira Lima
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Prof. Dr. Tiago Rocha Dias
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. André Férrer Carvalho, por ter me acolhido no Grupo de Pesquisa Translacional em Psiquiatria. Amante da ciência, ensinou-me, sobretudo, a importância da produtividade, da força do trabalho e persistência no meio acadêmico. Espero tê-lo sempre como mentor e amigo.

Ao Dr. Cristiano André Köhler, meu co-orientador, exemplo de exímio pesquisador. Tenho muita sorte de tê-lo não só como co-orientador, mas como um amigo. Criterioso, paciente e sempre disponível a ensinar. Esta tese não seria possível sem ele. Meus eternos agradecimentos.

Aos professores participantes da Banca examinadora, Drs. José Daniel Vieira de Castro, Fabrício Oliveira Lima, Liana Rosa Elias e Tiago Rocha Dias, muito obrigada por aceitar examinar este trabalho. Vocês são exemplos de profissionais, de professores e pesquisadores. Fico muito honrada de tê-los comigo neste momento.

À minha família, especialmente meu marido Rodrigo Luna, pelo enorme apoio e compreensão nos momentos de ausência. Você e nossos filhos, Benjamin, Celina e Maria Clara são minha base. Amo-os incondicionalmente.

Aos amigos e colegas do grupo de pesquisa, sempre dispostos a ajudar. Meus agradecimentos também à Bárbara Freitas, pela importante ajuda durante toda a pesquisa. Vocês sabem que terão sempre minha torcida.

A todos que compõem o Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, que me acolheram e proporcionaram tamanho aprendizado. À Rita e Ivone, por serem mais que colaboradoras do Programa, por estarem sempre disponíveis e resolver todas as questões administrativas pertinentes com entusiasmo e competência.

A todos vocês, meu muito obrigada.

RESUMO

Os paradigmas de neuroimagem-genética podem fornecer informações sobre a fisiopatologia do transtorno bipolar (BD) e transtorno depressivo maior (TDM). No entanto, os achados dos estudos tem sido inconsistentes. Foram conduzidas duas revisões sistemáticas (RS) de estudos de imagem-genética incluindo participantes com TB e TDM nas principais bases de dados eletrônicas (Pubmed/MEDLINE, PsycInfo e EMBASE), desde o primeiro periódico vinculado à base até 9 de janeiro de 2017 (TB) e 30 de junho de 2017 (TDM). Realizamos meta-análises (MA) de todos os estudos que relataram achados replicados (pelo menos 3 estudos com a mesma metodologia e polimorfismo genético). Quarenta e quatro estudos preencheram critérios de elegibilidade para a RS em TB (N = 2.112 participantes com TB) e 65 estudos para a RS em TDM (N = 5.094 participantes com TDM). Na RS em TB, foram investigadas 26 variáveis genéticas de estudos que incluíram genes candidatos e 4 estudos que realizaram uma abordagem de associação genômica ampla (EAGA). Evidência replicada (isto é, em > 2 estudos) sugere que os indivíduos com TB que transportam o alelo de risco do polimorfismo *BDNF Val66Met* podem ter volume hipocampal reduzido em relação aos não carreadores do alelo de risco. A RS em TDM forneceu dados suficientes para realizar MAs. A magnitude e a direção da relação entre imagem e genética foram estimadas e a potencial influência das características demográficas, clínicas e metodológicas dos estudos para as medidas de região de interesse (RDI) foi avaliada. Os resultados estruturais e funcionais de análises envolvendo todo o volume cerebral foram incluídos no software *Seed d Mapping* (SDM). Não houve diferença significativa do volume total do hipocampo em portadores dos alelos de risco nos polimorfismos *5-HTTLPR* e *BDNF* em comparação com os homocigotos para o alelo selvagem nem ambos grupos de TDM ou controles saudáveis (HC). Possíveis fontes de heterogeneidade ($I^2 = 16,5$ a $76,4$ dependendo da MA) foram exploradas (por exemplo, idade, sexo, estado do medicamento). Foram observadas ainda diminuições significativas da fração de anisotropia (FA) de vários tratos de substância branca em associação com o polimorfismo *5-HTTLPR* e TDM. Além disso, foram detectadas alterações estruturais e funcionais conjuntas no giro frontal médio direito em pacientes com TDM portadores do alelo de risco do polimorfismo *BDNF* em comparação com pacientes não carreadores do alelo de risco. A RS em TB ressalta o potencial papel dos paradigmas de neuroimagem-genética em fornecer informações sobre os mecanismos biológicos do TB. São fornecidas sugestões para melhorar a reprodutibilidade deste campo emergente, incluindo a adoção de uma abordagem de trans-diagnóstica. Os resultados da RS e MA em TDM ajudam a caracterizar ainda mais os paradigmas da associação imagem-genética em TDM. Estudos futuros são necessários para elucidar as fontes de heterogeneidade nesse campo.

Palavras-chave: Transtorno bipolar; Depressão maior; Polimorfismos genéticos; Neuroimagem; Ressonância magnética; RM; RM funcional; RMF; Imagem de tensor de difusão; DTI; Morfometria baseada em Voxel; VBM; Morfometria; 5-HTTLPR; BDNF; COMT; Meta-análise

ABSTRACT

Genetic-neuroimaging paradigms could provide insights regarding the pathophysiology of bipolar disorder (BD) and major depression disease (MDD). Nevertheless, findings have been inconsistent across studies. Two systematic reviews (SR) of gene-imaging studies involving individuals with BD and MDD were conducted across electronic major databases from inception until January 9th, 2017 (BD) and June 30th (MDD). We performed meta-analyses (MA) of all available studies reporting replicated findings (at least 3 studies using the same methodology and genetic polymorphism). Forty-four studies met eligibility criteria for BD SR (N=2,122 BD participants) and 65 studies for the MDD SR (N=5,094 MDD participants). In the BD SR, 26 gene variants were investigated across candidate gene studies and 4 studies used a genome-wide association approach. Replicated evidence (i.e. in >2 studies) suggests that individuals with BD carrying the BDNF Val66Met risk allele could have reduced hippocampal volumes compared to non-carriers. The MDD SR provided sufficient data to perform MAs. The magnitude and direction of the genetic-imaging relationship were estimated and potential influence of demographic, clinical and methodological characteristics of studies were assessed for region of interest (ROI) metrics. Whole-brain structural and functional results were included in Seed-based *d* Mapping (SDM) software. No significant difference in total hippocampal volume was detected in carriers of the risk-allele in compared to homozygous for the wild allele for both *5-HTTLPR* and *BDNF* polymorphisms in MDD or healthy controls (HC). Possible sources of heterogeneity ($I^2 = 16.5$ to 76.4 depending on the MA) were explored (e.g. age, gender, medication status). Significant decreases of fractional anisotropy (FA) in several white matter tracts were observed in association with *5-HTTLPR* polymorphism and MDD. Moreover, conjoint structural and functional differences were detected the right middle frontal cortex in MDD patients carriers of the *BDNF* polymorphism risk allele compared to MDD non-carriers. The BD SR underscores the potential of gene-neuroimaging paradigms to provide mechanistic insights for BD. Suggestions to improve the reproducibility of this emerging field are provided, including the adoption of a trans-diagnostic approach. Our results of MDD SR and MA further characterize imaging-genetic associations in MDD. Future studies are warranted to further elucidate sources of heterogeneity.

Keywords: Bipolar disorder; Major depression; Genetic polymorphisms; Neuroimaging; Magnetic resonance imaging; MRI; Functional MRI; FMRI; Diffusion tensor imaging; DTI; Voxel-based morphometry; VBM; Morphometry; *5-HTTLPR*; *BDNF*; *COMT*; Meta-analysis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 – Fluxograma PRISMA da busca dos estudos que avaliaram associações genéticas e neuroimagem no transtorno bipolar32
- Figura 2 – Mapa cerebral representativo das localizações aproximadas dos achados replicados de neuroimagem-genética em pacientes com transtorno bipolar em comparação com o grupo de controles saudáveis.....59
- Figura 3 – Fluxograma PRISMA da busca dos estudos que avaliaram associações genéticas e neuroimagem no transtorno depressivo maior62
- Figura 4 – *Forest plots* de estudos que mediram as diferenças no volume do hipocampo entre sujeitos com transtorno depressivo maior portadores do alelo de risco versus indivíduos não carreadores nos polimorfismos *5-HTTLPR* e *BDNF*78
- Figura 5 – Meta-análise cumulativa de estudos que mediram as diferenças no volume do hipocampo entre sujeitos com transtorno depressivo maior portadores do alelo de risco versus indivíduos não carreadores no polimorfismo *5-HTTLPR*.....79
- Figura 6 – Distribuição anatômica das alterações de fração de anisotropia na imagem de tensor de difusão em pacientes com transtorno depressivo maior portadores do alelo de risco de *5-HTTLPR* versus homocigotos para os alelos selvagens.96
- Figura 7 – Aumento do volume cortical com hiperativação em pacientes com transtorno depressivo maior portadores do alelo de risco do *BDNF* versus não-transportadores.....99

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos que investigaram a associação de polimorfismos genéticos e estrutura cerebral usando morfometria baseada em voxel por ressonância magnética no transtorno bipolar.....	34
Tabela 2 – Estudos que investigaram a associação de polimorfismos genéticos e estrutura cerebral usando imagem por tensor de difusão por ressonância magnética no transtorno bipolar.....	39
Tabela 3 – Estudos que investigaram a associação entre polimorfismos genéticos e atividade cerebral por ressonância magnética funcional durante tarefas emocionais, em pacientes com transtorno bipolar	42
Tabela 4 – Estudos que investigaram a associação entre polimorfismos genéticos e atividade cerebral usando ressonância magnética funcional durante tarefas de memória verbal e de trabalho em pacientes com transtorno bipolar.....	45
Tabela 5 – Resumo dos achados dos genes relatados e diferenças estatisticamente significativas entre pacientes com transtorno bipolar com polimorfismos genéticos de alto risco e controles saudáveis	51
Tabela 6 – Resumo das características e achados de imagens com associações genéticas de estudos não replicados no transtorno depressivo maior.	64
Tabela 7 – Meta-análises primárias dos estudos que mediram o volume e função de regiões de interesse relacionados aos polimorfismos de <i>5-HTTLPR</i> e <i>BDNF</i> nos grupos de transtorno depressivo maior e controles saudáveis.	74
Tabela 8 – Meta-regressões de associações em estudos de imagem-genética que comparam indivíduos com TDM portadores do alelo de risco <i>versus</i> não-carreadores	80
Tabela 9 – Meta-regressões de associações em estudos de imagem-genética que comparam indivíduos controles saudáveis portadores do alelo de risco <i>versus</i> não-carreadores.....	83
Tabela 10 – Análise de subgrupos das associações de imagem-genética que comparam indivíduos com transtorno depressivo maior carreadores de alelos de risco <i>versus</i> não carreadores..	85

Tabela 11 – Análise de subgrupos das associações de imagem-genética que compararam indivíduos controles saudáveis carreadores de alelos de risco <i>versus</i> não carreadores. ...	91
Tabela 12 – Anormalidades da substância branca demonstradas como redução da fração de anisotropia em imagem por tensor de difusão entre participantes com transtorno depressivo maior portadores do alelo de risco do <i>5-HTTLPR</i> versus participantes com homozigotos para o alelo selvagem.	95
Tabela 13 – Resultado de anormalidades corticais volumétricas (por morfometria baseada em voxel) e funcionais (por RM funcional) originado através do software de meta-análise SDM incluindo estudos que investigaram a associação entre o polimorfismo <i>BDNF</i> Val66Met e transtorno depressivo maior.	98

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AB	Área de Brodmann
CC	Corpo caloso
CCA	Córtex do cíngulo anterior
CCe	Esplênio do corpo caloso
CCj	Joelho do corpo caloso
CCt	Tronco do corpo caloso
COF	Córtex orbitofrontal
COF	Córtex orbitofrontal
CPF	Córtex pré-frontal
CPFdl	Córtex prefrontal dorsolateral
CPFvl	Córtex pré-frontal ventrolateral;
CR	Corona radiata
DA	Difusividade axial
DR	Difusividade radial
DTI	Imagem por tensor de difusão
EAGA	Estudo de associação genética ampla
EAI	Experiências adversas na infância
ERP	Escore de risco poligênico
FA	Fração de anisotropia

FFO Fascículo fronto-occipital

FL Fascículo longitudinal

FM Fórceps maior

FU Fascículo uncinado

GC Giro do cíngulo

GCA Giro do cíngulo anterior

GCA Giro do cíngulo anterior

GCP Giro do cíngulo posterior

GF Giro fusiforme

GFM Giro frontal médio

GFS Giro frontal superior

GOI Giro occipital inferior

GPH Giro parahipocampal

GTM Giro temporal médio

GTS Giro temporal superior

LPI Lóbulo parietal inferior

MNI Montreal Neurological Institute

PCI Pedúnculo cerebelar inferior

PCM Pedúnculo cerebelar médio

PNU Polimorfismo de nucleotídeo único

RD Radiação talâmica

RM Ressonância Magnética

RMf Ressonância magnética funcional

SB Substância branca

SC Substância cinzenta

SZ Esquizofrenia

TB Transtorno Bipolar

TCS Trato corticoespinal

TDM Transtorno Depressivo Maior

VBM Morfometria baseada em *voxel*

VL Ventrículos laterais

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1. Diagnóstico do TB e TDM pelo DSM V	18
1.1.1. Transtorno Bipolar (TB)	18
1.1.2. Transtorno depressivo maior (TDM)	19
1.2. Etiologia e fisiopatologia da depressão e transtorno bipolar	20
1.3. Neuroimagem, TDM e TB	20
1.4. Revisão sistemática e meta-análise	22
1.4.1. Revisão sistemática e meta-análise em testes diagnósticos	23
1.4.2. Meta-análise de dados de neuroimagem	24
2. JUSTIFICATIVA	25
3. OBJETIVOS	26
3.1 Objetivo Geral:	26
3.2. Objetivos Específicos:	26
4. MATERIAIS E MÉTODOS	26
4.1. Estratégia de busca	26
4.1.1. Transtorno Bipolar	27
4.1.2. Transtorno depressivo maior	27
4.2. Critérios de elegibilidade	27
4.3. Seleção dos estudos	28
4.4. Extração dos dados	28
4.5. Síntese dos dados	29
4.5.1. Transtorno bipolar	29
4.5.2. Transtorno depressivo maior	29
4.5.2.1. Análise estatística para estudos que forneceram dados de RDI	29
4.5.2.1. Análise estatística de estudos que forneceram análises de todo o cérebro	30
5. RESULTADOS	31
5.1. Transtorno Bipolar	31
5.1.1. Resultados da pesquisa	31
5.1.2. Visão geral dos estudos incluídos	32
5.1.3. Estudos de imagem estrutural	47
5.1.3.1. Genes Candidatos	47
5.1.3.2. Estudos da Associação Genômica	48
5.1.4. Estudos de imagem funcional	48
5.1.4.1. Genes Candidatos	48
5.1.4.2. Estudos de associação genômica	49
5.1.5. Associações significativas entre neuroimagem e genética em TB	50
5.1.5.1. Estudos estruturais VBM e DTI	50
5.1.5.2. Estudos de RMf	57
5.1.5.3. Mapa ilustrativo do cérebro com resultados significativos de neuroimagem-genética com replicação	58
5.1.6. Considerações metodológicas	60
5.2. Transtorno Depressivo Maior	60
5.2.1. Seleção dos estudos	60
5.2.2. Características gerais dos estudos incluídos	62
5.2.3. Características gerais dos métodos de imagem e regiões cerebrais investigadas	72

5.2.4. Meta-análises de estudos que analisaram RDIs.....	72
5.2.5. Polimorfismo 5-HTTLPR e morfometria de RDI (Hipocampo).....	76
5.2.6. Polimorfismo 5-HTTLPR e função de RDI (Amígdala).....	94
5.2.7. Polimorfismo 5-HTTLPR e análises de todo o cérebro	94
5.2.8. Polimorfismo do BDNF e morfometria de RDI (Hipocampo).....	97
5.2.9. Polimorfismo do BDNF e análises incluindo todo o cérebro.....	97
6. DISCUSSÃO	100
6.1. Transtorno Bipolar	100
6.1.1. Gene CACNA1C.....	101
6.1.2. Gene ANK3.....	102
6.1.3. Gene BDNF.....	103
6.1.4. Gene 5-HTTLPR.....	105
6.1.5. Gene NRG1	105
6.2. Transtorno Depressivo Maior	106
6.2.1. Ausência de associação significativa entre o volume hipocampal e o polimorfismo 5-HTTLPR em pacientes com TDM	107
6.2.2. Ausência de associação significativa entre o volume hipocampal e o polimorfismo BDNF Val66Met em pacientes com TDM	109
6.2.3. Ausência de alteração significativa associada ao polimorfismo 5-HTTLPR na função da amígdala como região de interesse em estudos de RM funcional ou em análises de todo o cérebro inteiro por morfometria baseada em voxel.....	109
6.2.4. Anormalidades da substância branca significativamente associadas ao polimorfismo 5-HTTLPR.....	110
6.2.5. Alterações corticais significativamente associadas ao polimorfismo BDNF em análises de todo o cérebro (meta-análise por Seed d Mapping).....	112
6.2.6. Ausência de replicações suficientes da associação COMT-depressão-neuroimagem.....	113
6.3. Limitações	113
6.4. Implicações.....	114
6.5. Transtornos Bipolar versus Depressivo Maior.....	115
8. Conclusões	115
REFERÊNCIAS	117
APÊNDICE A. Critérios Diagnósticos dos transtornos bipolar do tipo I e depressivo maior	140
APÊNDICE B. Estudos excluídos e razões de exclusão da busca dos estudos que avaliaram associação genética e neuroimagem nos transtornos bipolar e depressivo maior	145
APÊNDICE C. Avaliação metodológica dos estudos incluídos que avaliaram associação genética e neuroimagem nos transtornos bipolar e depressivo maior	148
APÊNDICE D. Resumo das características individuais dos estudos que mediram diferenças do volume de região de interesse ou análise de todo o cérebro entre os portadores de alelos de risco com versus não-portadores com transtorno depressivo maior em associação com os polimorfismos do BDNF, 5-HTTLPR e COMT.....	156

APÊNDICE E. *Forest plots* dos estudos que avaliaram as diferenças entre carreadores do alelo de risco versus não carreadores nos grupos transtorno depressivo maior e controles saudáveis 167

APÊNDICE F. *Funnel plots* dos estudos que avaliaram as diferenças entre carreadores do alelo de risco versus não carreadores nos grupos transtorno depressivo maior e controles saudáveis 175

1. INTRODUÇÃO

Os transtornos afetivos são distúrbios complexos cuja principal característica é a alteração do humor que pode variar desde uma extrema euforia até severa depressão (CRADDOCK e FORTY, 2006). Outros sintomas incluem distúrbios do pensamento e comportamento, podendo estar associados a sintomas psicóticos, como delírios e alucinações (CRADDOCK e FORTY, 2006). Tais síndromes determinam importante prejuízo à sociedade, sendo o transtorno depressivo maior (TDM) e o transtorno bipolar (TB) a primeira e quinta principais causas de anos vividos com incapacitação, respectivamente, associadas ainda a elevados índices de suicídio (CRADDOCK e FORTY, 2006; PRICE e DREVETS, 2012). Tratamentos razoavelmente efetivos estão disponíveis tanto para os episódios de mania como de depressão, porém estão associados a efeitos colaterais indesejáveis e não funcionam em todos os pacientes (CRADDOCK e FORTY, 2006).

Apesar da elevada prevalência epidemiológica, alto impacto social, complexidade das manifestações clínicas e de tratamento desses transtornos, pouco se sabe sobre seus exatos mecanismos fisiopatológicos, mesmo com os crescentes esforços da comunidade científica nos últimos anos (KAPCZINSKI *et al.*, 2004; PRICE e DREVETS, 2012).

Sabe-se, entretanto, que o componente familiar é um dos principais fatores de risco para o aparecimento desses quadros (LIMA *et al.*, 2004). Vários estudos clássicos suportam a existência de genes de susceptibilidade ao distúrbio do humor (CRADDOCK e JONES, 1999; SULLIVAN *et al.*, 2000). Evidências sólidas e consistentes demonstram que a influência de fatores genéticos é de 30-40% no TDM, sendo o restante 60-70% relacionado a fatores não-genéticos, incluindo interações gene-ambiente (HASLER e NORTHOFF, 2011). No caso do TB, estudos com gêmeos demonstraram hereditariedade estimada em mais de 80% (CRADDOCK e JONES, 1999). A investigação genética, que, por um lado, auxilia no conhecimento da fisiopatologia dos distúrbios afetivos, por outro, demonstra o quão esta é complexa, tendo em vista a grande variabilidade de genes envolvidos e diferentes fenótipos.

Em ambos os transtornos, marcadores biológicos e alterações anatômicas estão associados à progressão temporal, ou seja, exacerbam-se em diferentes estágios da doença (neuroprogressão) (BUDNI *et al.*, 2013; VAVAKOVA e DURACKOVA, 2015). O termo “endofenótipo” descreve um fenótipo interno, intermediário, que preenche uma lacuna no caminho causal da variabilidade genética para a doença distal, e portanto pode ajudar a resolver questões sobre a etiologia. O conceito de endofenótipo assume que os determinantes genéticos de endofenótipos, representando mais fenômenos elementares que síndromes

psicopatológicas, são mais simples que os que produzem a doença. Os dos critérios propostos para a avaliação de endofenótipos é que o mesmo se manifesta a doença estando ativa ou não (HASLER e NORTHOFF, 2011).

Neste contexto, tem-se observado um intenso progresso dos métodos de neuroimagem nas últimas décadas que vem permitindo estudo *in-vivo* de discretas alterações neuroestruturais, conectividade e função de pacientes com transtornos do humor, sendo portanto potenciais medidas de endofenótipos (HASLER e NORTHOFF, 2011). Técnicas avançadas de ressonância magnética (RM), como o tensor de difusão (diffusion-tensor imaging [DTI]), espectroscopia e funcional (RMf), permitem a avaliação microestrutural, de neuroquímica e atividade neuronal, respectivamente.

Entretanto, alterações estruturais e funcionais nos TDM e TB ainda não tem a sensibilidade e especificidade para serem usados na prática clínica (KEEDWELL e LINDEN, 2013). Parte disso é dada pela heterogeneidade clínica e genética exposta acima, levando a uma intensa busca nos últimos anos por um padrão de neuroimagem que possa estar relacionado aos polimorfismos genéticos desses distúrbios.

1.1. Diagnóstico do TB e TDM pelo DSM V

1.1.1. Transtorno Bipolar

A quinta edição do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais (DSM) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013) apresenta o *transtorno bipolar e transtornos relacionados* separadamente dos transtornos depressivos. O TB se diferencia em dois tipos principais: o tipo I, em que a elevação do humor é grave e persiste (mania), e o tipo II, em que a elevação do humor é mais branda (hipomania).

Para se diagnosticar TB do tipo I, é necessário o preenchimento dos critérios apresentados no Apêndice A para, ao menos, um episódio maníaco (critérios A-D). Segundo o Manual, o episódio maníaco pode ter sido antecedido ou seguido por episódios hipomaníacos ou depressivos maiores. A ocorrência dos episódios deve excluir quadros como transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante ou transtorno

do espectro da esquizofrenia e outro transtorno psicótico com outras especificações ou não especificado.

A característica essencial de um episódio maníaco é um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento persistente da atividade, com duração de pelo menos uma semana e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (ou qualquer duração, se a hospitalização se fizer necessária), acompanhado por pelo menos três sintomas adicionais do Critério B (Apêndice A). Se o humor é irritável em vez de elevado ou expansivo, pelo menos quatro sintomas do Critério B devem estar presentes para se fechar o diagnóstico.

Para o diagnóstico do TB tipo II, é preciso que haja ao menos um episódio de hipomania, que se caracteriza de forma bastante semelhante ao episódio maníaco, mas com menor intensidade e prejuízos funcionais; já o TB do tipo não especificado (TB-NOS) engloba situações em que os sintomas característicos do TB acarretam sofrimento clinicamente significativo e/ou prejuízo funcional ao sujeito, mas não satisfaz-se todos os critérios para qualquer transtorno na classe bipolar, sendo utilizada quando o clínico opta por não especificar a razão pela qual os critérios para o TB (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

1.1.2. Transtorno depressivo maior (TDM)

O TDM representa a condição clássica do grupo de transtornos depressivos, que além do TDM, inclui o transtorno depressivo persistente (distímia), transtorno disfórico pré-menstrual e transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, além de outros transtornos depressivo não especificados. A característica comum desses transtornos é a presença de humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). O TDM é caracterizado por episódios distintos, recorrentes ou não, de pelo menos duas semanas de duração envolvendo alterações do afeto, cognição e funções neurodegenerativas.

Os sintomas dos critérios para o TDM devem estar presentes quase todos os dias para serem considerados presentes, com exceção de alteração do peso e ideação suicida (Apêndice A). Embora exista ampla literatura descrevendo correlatos neuroanatômicos, neuroendócrinos

e neurofisiológicos do transtorno depressivo maior, nenhum teste laboratorial produziu resultados de sensibilidade e especificidade suficientes para serem usados como ferramenta diagnóstica para esse transtorno (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

1.2. Etiologia e fisiopatologia da depressão e transtorno bipolar

Alguns mecanismos biológicos com implicação na fisiopatologia do TDM tem sido identificados: inflamação, eixo hipotálamo-hipofisário (EHH), crescimento neurotrófico e vitamina D (VERDUIJN *et al.*, 2015). Uma “up-regulation” da inflamação pode estar relacionada ao desenvolvimento de depressão diminuindo as monoaminas (por exemplo, serotonina) e aumentando a produção de catabólitos do triptofano, que são tóxicos ao cérebro (MOYLAN *et al.*, 2013). A hiperatividade do EHH é presumivelmente causada por um mal funcionamento dos receptores de glicocorticóides prejudicando o feedback negativo no circuito do EHH. Mal funcionamento dos receptores de glicocorticóides pode causar depressão pelo prejuízo da neurogênese e determinando redução do volume dos hipocampus (MANJI *et al.*, 2003; PARIANTE e LIGHTMAN, 2008). Baixos níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (brain-derived neurotrophic factor [BDNF]) são vistos como um indicador de redução do crescimento neurotrófico (MALETIC *et al.*, 2007). Vitamina D parece ter ação neuroprotetora reduzindo os níveis de cálcio neurotóxico no cérebro (KALUEFF *et al.*, 2004; FERNANDES DE ABREU *et al.*, 2009).

Em relação a fisiopatologia do TB, teorias focaram-se principalmente no sistema de neurotransmissão das aminas biogênicas. As manifestações comportamentais e fisiológicas do TB são complexas e indubitavelmente mediadas por uma cadeia de circuitos neurais interconectados, portanto os sistemas cerebrais que receberam maior atenção nos estudos de transtornos do humor foram os monoaminérgicos, visto que são distribuídos nos circuitos límbico-estriado-córtex pré-frontal, regiões que controlam as manifestações comportamentais dos transtornos do humor (KAPCZINSKI *et al.*, 2004). Disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, inflamação e disfunção neurotrófica também são algumas das alterações biológicas descritas (BUDNI *et al.*, 2013).

1.3. Neuroimagem, TDM e TB

Uma meta-análise mostrou as alterações estruturais em RM no TDM, estando associado, comparado com controles, ao aumento das dimensões ventriculares e do volume de líquido cefalorraquidiano (LCR), diminuição dos volumes dos núcleos da base, tálamos, hipocampos, lobo frontal, córtex orbitofrontal e giro reto. Ainda, pacientes durante episódios depressivos tinham redução significativa do volume hipocampal que pacientes em remissão. Quando comparado com estudos em TB, os pacientes com TDM tinham menos alterações de sinal da substância branca profunda, aumento do volume do corpo caloso e menores hipocampos e núcleos da base. Ambos os transtornos estavam associados a aumento do volume ventricular e mais alterações de sinal da substância branca profunda comparados aos controles saudáveis (KEMPTON *et al.*, 2011).

A neuroimagem funcional tem revelado, por exemplo, informações sobre alterações nas respostas a estímulos emocionais nos transtornos do humor, como o aumento da atividade na amígdala e outras áreas límbicas e paralímbicas em resposta a estímulos negativos em pacientes com TDM (KEEDWELL e LINDEN, 2013), e que diminuíram com o uso de antidepressivos (ARNONE *et al.*, 2012; ROSENBLAU *et al.*, 2012). Este achado foi confirmado recentemente através de uma meta-análise, tornando-o um modelo definido de processamento e regulação emocional em RMf (HAMILTON *et al.*, 2012). Esses modelos em distúrbios do humor sugerem que os sintomas advêm de rupturas nas interações das chamadas “redes de conexão” (*functional networks*) entre os sistemas límbico/paralímbico envolvidos no processamento emocional e cognitivo. Por exemplo, o modelo límbico-cortical de Mayberg (MAYBERG, 1997; MAYBERG *et al.*, 1999) para depressão envolve compartimentos ventral, dorsal e rostral, cada um responsável por uma parte da constelação de sintomas associadas com depressão. Distúrbios de atenção e cognitivos (problemas de concentração, memória e da função executiva) são relacionadas ao compartimento dorsal (córtex prefrontal e cíngulo dorsoanterior) e cíngulo posterior. Sintomas vegetativos e somáticos (alterações do sono e apetite) estão associadas a distúrbios do compartimento ventral que consiste nas regiões paralímbicas corticais, subcorticais e do tronco encefálico. O compartimento rostral (córtex do cíngulo anterior rostral [CCAr]), correspondente a área de Brodmann 24a, tem conexões com outros dois compartimentos e pode ter um importante papel regulador (DECKERSBACH *et al.*, 2006). Uma meta-análise recente de estudos neurofuncionais em TDM mostrou uma predominante hipoativação na ínsula anterior e no CCAr ligada ao bias de processamento de informação afetiva e pobre controle cognitivo.

Áreas frontais mostraram não somente hipo, mas também hiperativação durante desafios cognitivos emocionais. No nível subcortical, identificaram-se alterações de ativação no tálamo e estriado envolvidos com o processamento de estímulos emocionais (DIENER *et al.*, 2012). A mesma hipoativação em regiões paralímbicas anteriores e amígdala foram notadas em pacientes com TB (BLOND *et al.*, 2012; STRAKOWSKI *et al.*, 2012).

1.4. Revisão sistemática e meta-análise

Denomina-se revisão sistemática (RS) a revisão planejada da literatura científica, que usa métodos sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente estudos relevantes sobre uma pergunta claramente formulada (SOUSA *et al.*, 2009). O objetivo dessa sistematização é reduzir possíveis vieses que ocorreriam em uma revisão não-sistemática (HALLIGAN, 2005), tanto os vieses observados na revisão da literatura e na seleção dos estudos quanto aqueles detectados durante a avaliação crítica de cada artigo. Higgins e Green (2008) listam algumas particularidades da RS: (1) lista de objetivos claros, com critérios bem estabelecidos na seleção dos estudos; (2) metodologia replicável; (3) busca sistemática que visa identificar todos os estudos que possam se encaixar nos critérios de elegibilidade; (4) avaliação da validade dos achados incluídos nos estudos, com a avaliação de viés de publicação por exemplo, e (5), apresentação sistemática, com síntese clara das características dos estudos incluídos.

Meta-análise (MA) é o método estatístico utilizado na revisão sistemática para integrar os resultados dos estudos incluídos e aumentar o poder estatístico da pesquisa primária (SACKS *et al.*, 1996). Embora os procedimentos estatísticos utilizados em uma meta-análise possam ser aplicados a qualquer conjunto de dados, a síntese só será significativa se os estudos tiverem sido coletados sistematicamente (BORENSTEIN *et al.*, 2009).

Ao combinar a informação de todos os estudos relevantes na literatura, a MA provê estimativas de tamanho de efeito precisas, pois aumenta o tamanho da amostra (SAMPAIO e MANCINI, 2007). Também é possível a investigação da consistência dos resultados e a exploração de fontes de heterogeneidade entre estudos. Segundo Buheler *et al.* (2012), a MA permite explorar como o resultado global varia entre os vários subgrupos de populações, por

exemplo, entre homens e mulheres, idosos e adultos ou entre diferentes graus de gravidade de doenças.

São algumas vantagens dos estudos de meta-análise: (1) permitem solucionar controvérsias em estudos com estimativas divergentes; (2) aumenta o poder estatístico, especialmente quando há estudos inconclusivos na literatura; (3) estima com maior precisão o efeito do tratamento ou teste, pois diminui o intervalo de confiança (IC); (4) permite a generalização dos dados, aumentando a validade externa dos estudos; (5) permite uma análise mais consistente de subgrupos; (6) identifica a necessidade de planejamento de estudos maiores e definitivos; (7) fornece dados para melhor estimar o tamanho de amostra; e (8) responde a perguntas não abordadas pelos estudos individualmente (BUEHLER *et al.*, 2012).

1.4.1. Revisão sistemática e meta-análise em testes diagnósticos

RS e MA tem sido extensivamente utilizadas para estimar um real benefício em ensaios clínicos randomizados de novas terapias medicamentosas, mas agora estão sendo muito utilizadas também no campo da radiologia, onde estamos mais interessados com estimativas de performance de uma teste diagnóstico (HALLIGAN, 2005). Os estudos de testes diagnósticos são antigos na literatura médica, mas a aplicação de metodologia estatística aos exames radiológicos desenvolveu-se depois de sua aplicação em estudos terapêuticos (KNOTTNERUS *et al.*, 2002). Do mesmo modo, a padronização da forma de publicação dos estudos diagnósticos ocorreu quase uma década após o mesmo processo ter ocorrido nos estudos terapêuticos (BEGG *et al.*, 1996).

Existem diferenças importantes entre MA de estudos de intervenção terapêutica e meta-análises de exames diagnósticos (HIGGINS, J. e GREEN, S., 2008). MA de estudos comparando intervenções ou tratamentos geralmente incluem estudos aleatorizados, com dois grupos semelhantes, avaliando a mesma intervenção, em geral comparada com placebo ou com tratamento convencional. Já MAs de estudos de exames diagnósticos enfrentam diferentes desafios, como pontos de corte diferentes para o resultado positivo ou negativo. Na década de 1990, surgiram novas técnicas estatísticas de combinação de estudos de exames diagnósticos (VELANOVICH, 1991; LITTENBERG e MOSES, 1993). Desde 1994, quando foi publicada diretriz para meta-análise de estudos de exames diagnósticos (IRWIG *et al.*, 1994), surgiram várias publicações diferentes com proposições em aspectos específicos de cada etapa do processo (SOUSA *et al.*, 2009). O uso de meta-análise para exames

diagnósticos ainda está em fase de desenvolvimento, porém ganhando cada vez mais importância (HALLIGAN, 2005; HIGGINS, J. e GREEN, S., 2008).

1.4.2. Meta-análise de dados de neuroimagem

Estudos que utilizam métodos de neuroimagem, como a ressonância magnética funcional (RMf) ou morfométrica (VBM), nos permitem investigar a função e estrutura cerebral, tanto em populações saudáveis como doentes. Nos últimos anos, o número dessas investigações aumentou dramaticamente em vários domínios da psicologia e psiquiatria, e em particular, o controle cognitivo/emocional. No entanto, a alteração de uma região do cérebro em um único estudo de RMf ou VBM não pode geralmente fornecer evidências conclusivas até que seja replicada em laboratórios. As metanálises de dados de neuroimagem tem, portanto, uma função crucial na integração dos achados de várias pesquisas, afim de avaliar a real consistência da alteração em um domínio particular. Desta forma, as meta-análises podem determinar quais regiões tem determinada alteração de forma consistente em um grande grupo de estudos que abordam uma única função cognitiva. Uma segunda função crucial da meta-análise é a avaliação da especificidade de determinada alteração estrutural ou funcional em uma região para um tipo particular de processo psicológico. A meta-análise pode determinar se uma região cerebral que é consistentemente ativada (no caso da RMf) por um único domínio psicológico (por exemplo, controle cognitivo) é exclusiva desse domínio ou se é compartilhada por um conjunto mais amplo de processos cognitivos (por exemplo, memória de trabalho) (KOBBER e WAGER, 2010).

O método meta-analítico "padrão-ouro" utiliza mapas estatísticos completos de cada estudo de neuroimagem e agrega o tamanho de efeito em cada voxel (SALIMI-KHORSHIDI *et al.*, 2009). No entanto, é impossível do ponto de vista prático, visto que as imagens originais não estão disponíveis nos estudos. Portanto, a grande maioria das meta-análises de dados de neuroimagem disponíveis hoje utilizam coordenadas de pico relatadas nos estudos individuais. Tais coordenadas são frequentemente relatadas nos sistemas de coordenadas padrão do Instituto Neurológico de Montreal (MNI, do inglês, *Montreal Neurological Institute*) ou Talairach e Tournoux (1988), e convertidos em um único espaço de referência. Dentro dessas abordagens meta-analíticas baseadas em coordenadas, várias técnicas foram utilizadas para avaliar a consistência da ativação dentro de regiões de interesse anatômicas.

As abordagens mais populares resumem as coordenadas relatadas em uma análise do tipo "voxel-wise" (ou seja, em todos os voxels do volume de aquisição cerebral) para avaliar a consistência da ativação em um conjunto de estudos que usam uma determinada tarefa ou estão relacionados ao mesmo estado psicológico. Esses métodos resumem a evidência de ativação regional ao redor de cada voxel em um atlas cerebral padrão utilizando um kernel (algoritmo de reconstrução de suavização da imagem) (KOBBER e WAGER, 2010). Esses métodos fazem com que as coordenadas de pico relatadas por cada estudo sejam representativas dos mapas de ativação dos quais eles vieram. Esta não é uma suposição perfeita, mas na ausência de imagens estatísticas prontamente disponíveis, essa suposição é necessária. Existem dois métodos principais baseados no kernel, a saber, a análise da densidade do kernel (KDA, do inglês, *kernel density analysis*) (WAGER *et al.*, 2003) e a estimativa de ativação provável (ALE, do inglês, *activation likelihood estimate*) (LAIRD *et al.*, 2005). O método de diferenças assinadas, como o mapeamento diferencial assinado (SDM, do inglês, *signed differential mapping*), baseia-se em características positivas dos métodos baseados no kernel (RADUA, PHILLIPS, *et al.*, 2012). Uma versão do SDM, denominada SDM do tamanho de efeito (ES-SDM, do inglês, *effect-size SDM*), permite a combinação de mapas paramétricos estatísticos e coordenadas de pico, usando estatísticas bem estabelecidas (RADUA, PHILLIPS, *et al.*, 2012).

2. JUSTIFICATIVA

A literatura correlacionando polimorfismos genéticos e achados de neuroimagem em TDM e DB, tanto estrutural como funcional, é vasta, porém extremamente heterogênea. Diferentes grupos etários, técnicas de neuroimagem utilizadas, metodologias e genótipos são algumas das variáveis.

Propõe-se, neste estudo, portanto, diminuir a heterogeneidade dos achados e trazer evidências mais sólidas, com maior poder estatístico, aumentando seu tamanho de efeito nos pilares da genética e neuroimagem. A escolha pela execução de uma meta-análise se dá pelo fato desta metodologia prover a melhor evidência empírica disponível na medicina (RHODES, 2012). Poder-se-á então esclarecer de forma inédita as associações entre alterações de neuroimagem estrutural e funcional e os polimorfismos genéticos, com

evidência empírica de alta relevância científica para elucidação de seu potencial como endofenótipo e ajudando na melhor elucidação da etiopatogênese desses transtornos.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral:

Sintetizar evidências relacionadas a achados de neuroimagem morfoestrutural e funcional e polimorfismos genéticos para os transtornos depressivo maior e bipolar.

3.2. Objetivos Específicos:

1. Identificar os genes mais comumente relacionados a alterações significativas de neuroimagem funcional e estrutural
2. Identificar as regiões cerebrais com alterações de imagem mais relacionadas com os diferentes polimorfismos genéticos, com relevância estatística.
3. Comparar os achados dos TDM e TB

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram realizadas duas pesquisas sistemáticas da literatura sobre variações genéticas e estudos de ressonância magnética funcional e estrutural (RM) em TB e TDM. Seguimos as recomendações PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (MOHER *et al.*, 2010), usando um protocolo definido *a priori* mas não publicado.

4.1. Estratégia de busca

As bases de dados eletrônicas EMBASE, PubMed/MEDLINE e PsycINFO foram pesquisadas incluindo referências até 9 de janeiro de 2017 para o TB e até 30 de junho de 2017 para o TDM. Foram utilizadas as seguintes cadeias de buscas:

4.1.1. Transtorno Bipolar

(bipolar disorder OR mania OR bipolar depression) AND (Structural magnetic resonance OR Functional magnetic resonance OR fMRI OR BOLD fMRI OR Magnetic resonance imaging OR Magnetic resonance neuroimaging OR Tractography OR Diffusion tensor imaging OR DTI OR Fractional anisotropy) AND (SNPs OR Single nucleotide polymorphism OR Haplotypes OR Gene expression OR Gene OR Genetic score OR Genetic* OR Methylome OR Epigenetic* OR Genome” OR “Transcriptome” OR “Polymorphism” OR “Genetic polymorphism” OR “Genome wide” OR “Genome-wide”)

4.1.2. Transtorno depressivo maior

(depression OR Major depressive disorder OR Major depression OR Depressive*) AND (Structural magnetic resonance OR Functional magnetic resonance OR fMRI OR BOLD fMRI OR Magnetic resonance imaging OR Magnetic resonance neuroimaging OR Tractography OR Diffusion tensor imaging OR DTI OR Fractional anisotropy) AND (SNPs OR Single nucleotide polymorphism OR Haplotypes OR Gene expression OR Gene OR Genetic score OR Genetic* OR Methylome OR Epigenetic* OR Genome” OR “Transcriptome” OR “Polymorphism” OR “Genetic polymorphism” OR “Genome wide” OR “Genome-wide”)

Além disso, as listas de referência de artigos elegíveis foram procuradas manualmente para identificar referências elegíveis adicionais.

4.2. Critérios de elegibilidade

Os artigos incluídos preencheram os seguintes critérios: (1) estudos em participantes humanos em qualquer idade com diagnóstico de TB tipo I (TB-I), TB tipo II (TB-II) ou TB não especificado (TB-NOS, *not otherwise specified*) ou TDM usando critérios diagnósticos padrão (DSM-IV, DSM-V, ICD-10 ou Critérios diagnósticos de pesquisa); e (2) investigações combinando fatores genéticos e protocolos de imagem cerebral (estrutural ou funcional). Os artigos incluídos tiveram que investigar a associação imagem-genética de pacientes com TB

ou TDM que eram portadores de alelos de risco em comparação com controles saudáveis (CS) e/ou pacientes com TB ou TDM que não eram carreadores dos alelos de risco investigados. Não houve restrição de idioma. Estudos que relataram uma sub-análise de uma amostra bem definida de participantes com TB ou TDM dentro de um grupo mais amplo de transtorno do humor também foram elegíveis. Estudos em animais e *post mortem*, séries de casos, revisões de literatura, artigos ou abstracts de conferências ou meta-análises foram excluídos. Estudos que incluíssem amostras com diagnósticos mistos foram excluídos, a menos que os dados fossem fornecidos separadamente para participantes com TB ou TDM. Os artigos que utilizaram métodos de imagem diferentes da ressonância magnética estrutural ou funcional (por exemplo, espectroscopia por ressonância magnética ou tomografia por emissão de pósitrons) também foram excluídos.

4.3. Seleção dos estudos

Dois pesquisadores (a autora e um aluno do grupo de pesquisa) examinaram de forma independente os títulos e resumos de referências que preencheram os critérios de elegibilidade. Em seguida, foram obtidos os textos completos das referências selecionadas, e os mesmos autores revisaram de forma independente cada artigo para inclusão final nas revisões sistemáticas. Os desacordos foram resolvidos por consenso. Sempre que um consenso não poderia ser alcançado, um terceiro pesquisador (co-orientador) tomou a decisão final sobre a inclusão. A concordância entre os dois avaliadores foi alta (83,7%).

4.4. Extração dos dados

A autora e um aluno do grupo de pesquisa extraíram de forma independente os dados dos artigos selecionados usando uma planilha padronizada. As seguintes variáveis foram registradas: primeiro autor, ano de publicação, tamanho da amostra, idade dos participantes, % de mulheres, critérios diagnósticos para BD ou TDM, avaliação genética (nome do gene, método, PNU e grupos de alelo), métodos e procedimentos de imagem, paradigma experimental (no caso do RMf), regiões de interesse (RDI) e os resultados da associação entre as variantes genéticas e cada RDI. Sempre que a amostra continha pacientes com BD ou TDM como parte de uma amostra mais ampla que incluía outros diagnósticos psiquiátricos, apenas

os dados e associações do grupo do TB ou TDM foram extraídos. O acordo entre os dois avaliadores foi de 89,6%.

4.5. Síntese dos dados

4.5.1. Transtorno bipolar

Antecipamos que devido à heterogeneidade e à escassez de estudos homogêneos, a meta-análise de estudos incluídos não foi viável para o TB. Assim, sintetizamos os estudos incluídos com a melhor síntese de evidências. Primeiro, consideramos estudos de imagem estrutural e genes candidatos e relações EAGA. Em segundo lugar, consideramos a relação entre estudos de imagem funcional e genes candidatos e estudos EAGA. Consideramos que a evidência era replicada ou consistente quando uma relação era evidente entre 2 estudos de gene candidato/EAGA e uma anormalidade de neuroimagem estrutural e/ou funcional.

4.5.2. Transtorno depressivo maior

4.5.2.1. Análise estatística para estudos que forneceram dados de RDI

Uma diferença de média padronizada (g de Hedges) (HEDGES, 1981) foi estimada para cada medida de RDI (volume ou função) (LAU *et al.*, 1997). Um valor positivo desta métrica indicou redução dos volumes da RDI ou atividade funcional em portadores do alelo de risco relativo aos homocigotos para o alelo selvagem, em indivíduos com TDM ou CS. Onde os resultados não significativos foram relatados com informações suficientes para calcular o tamanho do efeito (TE), mas não a direção deste (um estudo [TAYLOR *et al.*, 2005]), nós atribuímos a direção que concordava com a hipótese do estudo. A heterogeneidade dos estudos foi quantificada com a estatística I^2 e avaliada utilizando o teste Q de Cochran (BORENSTEIN *et al.*, 2009; PATSOPOULOS *et al.*, 2009). As estimativas de TE foram agrupadas usando um modelo de efeitos aleatórios de acordo com o método DerSimonian e Laird (DERSIMONIAN e LAIRD, 1986), e as meta-análises foram realizadas

apenas para medidas de RDI com pelo menos três conjuntos de dados individuais. Para as associações em que alguns estudos forneceram apenas estimativas bilaterais de RDI, consideramos cada medida unilateral como um estudo separado e combinamos tudo em uma única meta-análise. No entanto, análises separadas da direita e da esquerda também foram feitas para os grupos TDM e CS.

O viés de publicação foi avaliado por meio da inspeção da assimetria do *funnel plot* e do teste de Egger (EGGER *et al.*, 1997). A evidência de efeitos de pequenos estudos (indicativo de viés de publicação) foi considerada quando o valor de P do teste de Egger foi $< 0,1$ e o TE do maior estudo foi mais conservador ou mudou de direção quando comparado com a estimativa geral do TE. A análise de *trim-and-fill* foi utilizada para estimar o ajuste de TE para o viés de publicação (DUVAL e TWEEDIE, 2000), enquanto o N de segurança foi usado para determinar quantos estudos adicionais seriam necessários para transformar um TE significativo em não significativo (ROSENTHAL, 2017).

Exploramos possíveis fontes de heterogeneidade para cada estimativa de TE, usando subgrupos (se houvesse pelo menos dois estudos em cada subgrupo) ou análises de meta-regressão de efeitos aleatórios. As análises de meta-regressão foram realizadas quando pelo menos 6 estudos forneceram moderador, uma variável a cada vez (TRIKALINOS *et al.*, 2010), para os seguintes moderadores: tamanho da amostra, idade média, % de mulheres, qualidade metodológica, ano de publicação, gravidade do TDM, duração média da doença em anos e % de pacientes que usam medicação psicotrópica. Além disso, a meta-análise cumulativa foi realizada para TE significativo com pelo menos 10 conjuntos de dados. Todas as análises foram realizadas no software Stata MP versão 14.0 (Stata Corp, College Station, TX, EUA) usando o pacote metan. O significado estatístico foi considerado em um nível alfa de 0,05.

4.5.2.1. Análise estatística de estudos que forneceram análises de todo o cérebro

As meta-análises separadas de volume regional de substância cinzenta, as medidas de fração de anisotropia (FA) por imagem de tensor de difusão (DTI, do inglês, *diffusion tensor imaging*) ou anormalidades da resposta funcional cerebral foram conduzidas com a versão de TE do *Signed Differential Mapping* (SDM) (RADUA e MATAIX-COLS, 2009; 2012; RADUA, MATAIX-COLS, *et al.*, 2012; RADUA *et al.*, 2013). As coordenadas de pico foram usadas para recriar, para cada estudo, um mapa dos TEs das diferenças entre portadores

de um alelo de risco e homozigotos para o alelo selvagem e, em seguida, computa uma meta-análise ponderada na variância de efeitos aleatórios padrão em cada voxel. O tamanho do *kernel* e limiar padrão do SDM foram utilizados (FWHM = 20 mm, voxel $P = 0,005$, altura do pico $Z = 1$, extensão do agrupamento = 10 voxels) (RADUA, MATAIX-COLS, *et al.*, 2012). Para resumir os resultados em um único mapa meta-analítico, avaliamos quais regiões do cérebro mostraram alterações de RM estruturais e funcionais em relação a um único polimorfismo genético. As meta-análises foram realizadas para medidas de todo o cérebro com pelo menos dois conjuntos de dados individuais para cada método. O software CARET v5.65 foi utilizado para visualizar os resultados do SDM (<http://brainmap.wustl.edu/caret.html>).

5. RESULTADOS

5.1. Transtorno Bipolar

5.1.1. Resultados da pesquisa

A pesquisa de literatura encontrou 873 registros e 9 referências adicionais foram encontradas através da pesquisa nas listas de referências de artigos incluídos. Após a remoção de duplicatas, 632 referências foram selecionadas. Quinhentas e setenta e uma referências foram excluídas após o rastreamento de títulos/resumos. Dos 61 textos completos avaliados, 17 foram excluídos devido a: (1) não era um estudo original ($k = 2$); (2) não foram investigadas amostras com TB exclusivamente ($k = 1$), (4) não havia medida genética ($k = 1$), (5) foi usado outro método de neuroimagem não especificado nos critérios de inclusão ($k = 2$), (6) não foram investigadas associações entre imagem e genética em TB ($k = 1$) ou (7) artigo completo não disponível ($k = 1$). Portanto, 44 estudos de neuroimagem genética preencheram os critérios de inclusão. A Figura 1 apresenta o fluxograma da seleção dessa parte do estudo. Os estudos excluídos durante a revisão de texto completo e os motivos de exclusão são apresentados no Apêndice B.

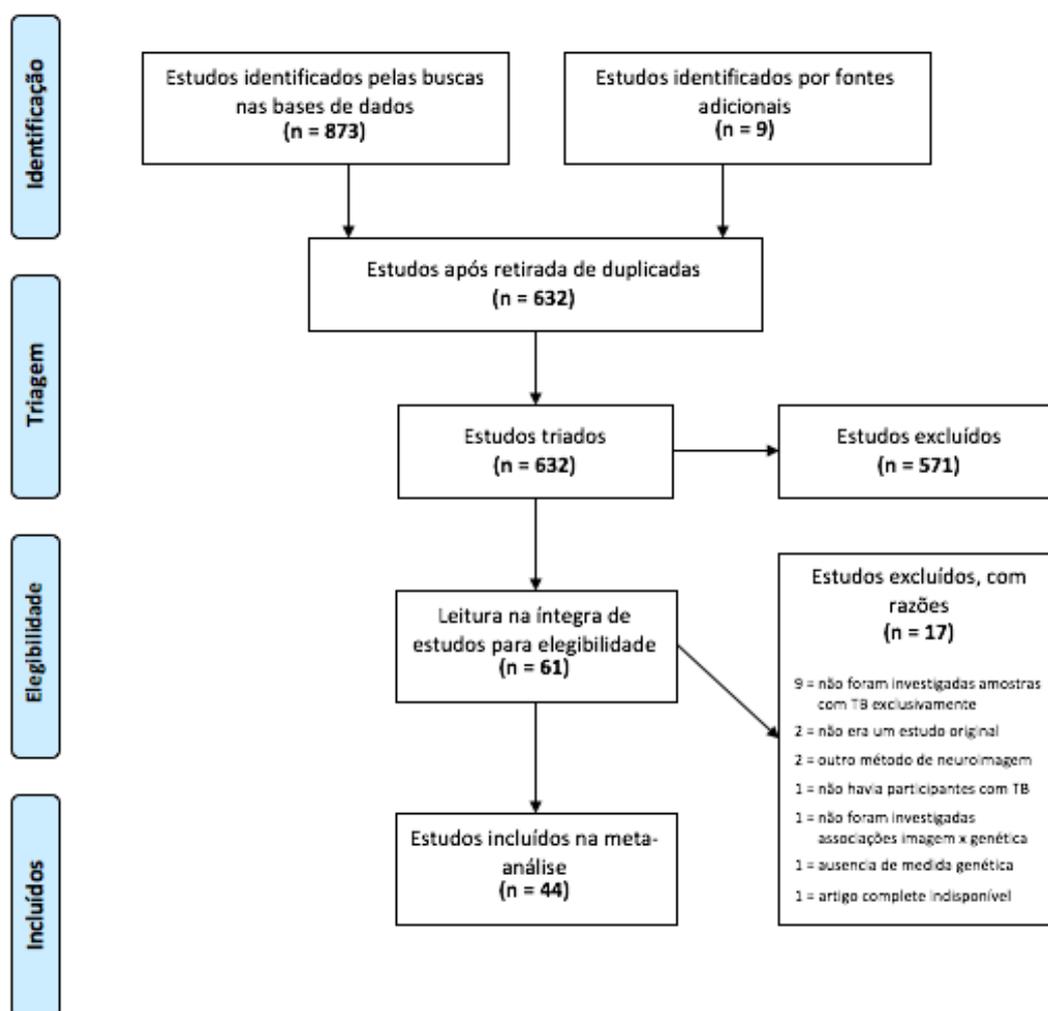


Figura 1 – Fluxograma PRISMA da busca dos estudos que avaliaram associações genéticas e neuroimagem no transtorno bipolar (TB)

5.1.2. Visão geral dos estudos incluídos

Todos os estudos incluídos são descritos nas Tabelas 1 e 2 (RM estrutural, $k = 28$) e Tabelas 3 e 4 (RM funcional, $k = 16$). Quarenta estudos investigaram 26 genes candidatos de risco para TB e 4 estudos usaram de estudos de associação genômica ampla (EAGA, do inglês *genome-wide association study* [GWAS]). Os estudos incluíram 2.122 participantes com TB [grupo TB; Idade = $38,6 \pm 13,6$ anos (média \pm DP); 56,6% do sexo feminino] e 2.389 participantes saudáveis (grupo Controle, idade = $35,9 \pm 12,4$ anos (média \pm DP), 53,0% do

sexo feminino). Todos os estudos incluíram apenas amostras para adultos, exceto 3 estudos que incluíram apenas amostras pediátricas (LIU *et al.*, 2010; BARZMAN *et al.*, 2014; ZENI *et al.*, 2016). Vinte e oito estudos investigaram mudanças estruturais usando VBM ou DTI, e 16 estudos usaram RM funcional para investigar mudanças associadas à atividade cerebral. Os estudos funcionais eram baseados em várias tarefas distintas, incluindo o processamento emocional de faces ($k = 8$), tarefa emocional de Posner ($k = 1$), tarefas de fluência verbal ($k = 4$) e memória de trabalho ($k = 2$). As tarefas emocionais incluíram contrastes da atividade relacionada à tarefa e da linha de base, alternando os estados neutro e afetivo. As outras tarefas compararam a atividade relacionada à tarefa com a linha de base.

Tabela 1 – Estudos que investigaram a associação de polimorfismos genéticos e estrutura cerebral usando morfometria baseada em voxel (VBM) por ressonância magnética (RM) no TB.

Autor	Gene	Sujeitos, n	Polimorfismo genético, n	Sexo, feminino, n (%)	Idade, anos, média ± DP	Métodos	Diferença estatisticamente significativa?*	Achados principais
CAO <i>et al.</i>, 2016	<i>BDNF</i>	TB, 48 CS, 60	Carreadores Met, 13 Carreadores Met, 19	32 (66,6) 39 (65,0)	41,0 ± 12,6 40,5 ± 12,9	RM 1,5T VBM RDIs: Volume hipocampal cortico/subcortical	Sim	Os pacientes com TB portadores do alelo Met <i>BDNF</i> apresentaram menor volume de hipocampo em comparação com os controles.
ZENI <i>et al.</i>, 2016	<i>BDNF</i> rs6265	TB, 29 CS, 22	Val/Val, 19 Carreadores Met, 10 Val/Val, 12 Carreadores Met, 10	11 (57,8) 3 (30,0) 3 (25,0) 5 (50,0)	14,8 ± 2,2 11,8 ± 2,5 12,7 ± 2,6 13,4 ± 3,4	RM VBM RDI: Volume cortical hipocampal	Não†	Não houve diferenças significativas entre os pacientes TB e CS Não volume do hipocampo esquerdo ou direito.
CHEPENIK <i>et al.</i>, 2009	<i>BDNF</i>	TB, 20 CS, 18	Val/Val, 12 Val/Met, 7 Met/Met, 1 Val/Val, 12 Val/Met, 8	11 (55,0) 12 (66,6)	21-56*** 18-58***	RM 1,5T VBM RDI: Volume cortical hipocampal	Sim	Volumes de ambos hipocampus foram significativamente menores em participantes com TB em comparação com CSs, e o alelo Met do <i>BDNF</i> estava associado a volumes menores de hipocampo em ambos os grupos diagnósticos.
MIRAKHU R <i>et al.</i>, 2009	<i>BDNF</i>	TB, 18 CS, 18	Um ou mais alelos Met, 6 Um ou mais alelos Met, 4	10 (55,5) 9 (50,0)	38,4 ± 8,4 36,7 ± 13,2	RM 1,5T VBM Volume cortical, índice de girificação (IG)	Sim	Indivíduos com TB portadores de um ou mais alelos Met do <i>BDNF</i> apresentaram maiores perdas do IG, um efeito que se correlacionou com a perda de SC no hemisfério esquerdo
MATSUO <i>et al.</i>, 2009	<i>BDNF</i>	TB, 42 CS, 42	Val/Val, 24 Val/Met, 18 Val/Val, 29 Val/Met, 13	19 (79,1) 14 (77,8) 19 (65,5) 8 (61,5)	36,1 ± 9,3 35,2 ± 9,7 35,4 ± 10,5 34,2 ± 10,4	RM 1,5T VBM RDIs: volumes do CPFdl, GCA, e SC do hipocampo	Sim	Volume de SC do GCA significativamente menor em TB Val/Met em comparação com TB Val/Val Volume de SC do CPFdl esquerdo menor em Val/Met em comparação com Val/Val em ambos grupos TB e CS.
POLETTI <i>et al.</i>, 2014	<i>5-HTTLPR</i>	TB, 136	L/L, 45 L/S, 68	32 (71,1) 42 (61,7)	45,9 ± 10,9 46,1 ± 12,2	RM 3,0T VBM	Não	A exposição precoce ao estresse correlacionou-se com os volumes de

Tabela 1 – Estudos que investigaram a associação de polimorfismos genéticos e estrutura cerebral usando morfometria baseada em voxel (VBM) por ressonância magnética (RM) no TB. *continua*

Autor	Gene	Sujeitos, n	Polimorfismo genético, n	Sexo, feminino, n (%)	Idade, anos, média ± DP	Métodos	Diferença estatisticamente significativa?*	Achados principais
			S/S, 23	19 (82,6)	48,5 ± 13,6	RDI: SC hipocampal		SC no córtex pré-frontal direito (área de Brodmann 46) somente em carreadores do alelo S.
SCHERK et al., 2009	<i>5-HTTLPR</i>	TB, 37	L/L, 8 Carreadores do alelo S, 29	4 (50,0) 15 (51,7)	39,8 ± 14,1 45,1 ± 11,8	RM 1,5T VBM	Sim	Carreadores do alelo S apresentaram volume relativamente aumentado da amígdala direita em comparação com carreadores homocigóticos para o alelo L, independentemente do status diagnóstico.
		CS, 37	L/L, 18 Carreadores do alelo S, 19	15 (83,3) 7 (36,8)	39,6 ± 15,1 42,3 ± 10,8	RDI: Volume de SC da amígdala		
WOLF et al., 2014	<i>CACNA1C</i>	TB, 28	A/A+A/G, 16 G/G, 12	6 (37,5) 7 (58,3)	43,9 ± 13,0	RM 1,5T VBM	Não†	O volume de amígdala foi influenciado pelo polimorfismo do <i>CACNA1C</i> no TB, mas não atingiu significância estatística.
		CS, 16	A/A+A/G, 8 G/G, 8 (rs1006737)	4 (50,0) 6 (75,0)	33,7 ± 13,4	RDI: Volume de SC da amígdala		
SOEIRO-DE-SOUZA et al., 2012	<i>CACNA1C</i>	TB, 39	Met/Met, 4 Val/Met, 20 Val/Val, 15	24 (61,5)	32,9 ± 10,9	RM 3,0T VBM	Não†	O polimorfismo genético <i>CACNA1C</i> não teve influência significativa nos volumes da amígdala ou hipocampo em ambos os grupos.
		CS, 40	Met/Met, 3 Val/Met, 15 Val/Val, 22	20 (50,0)	25,9 ± 5,8	RDI: Volume de SC da amígdala e hipocampo		
PERRIER et al., 2011	<i>CACNA1C</i> Rs1006737	TB, 41	A/A+A/G, 24 G/G, 17	10 (41,6) 11 (64,7)	44,4 ± 12,3 44,1 ± 11,5	RM 1,5T VBM	Sim	Pacientes com TB portadores do alelo de risco apresentaram menor putamen esquerdo do que CSs.
		CS, 50	A/A+A/G, 22 G/G, 28	7 (31,8) 16 (57,1)	35,6 ± 12,7 34,4 ± 13,7	RDI: Volume da SC dos núcleos da base, hipotálamo e amígdala		
BENEDETTI, POLETTI, et al., 2015	<i>GSK-3β</i>	TB, 150	A/A, 62 A/G, 68 G/G, 20	40 (64,5) 14 (20,5) 14 (70,0)	46,2 ± 11,5 44,9 ± 11,6 46,9 ± 10,8	RM 3,0T VBM Volume total de SC cerebral	Não	Carreadores de <i>GSK-3β</i> rs334558*G e a administração a longo prazo de lítio foram sinergicamente associadas ao aumento dos volumes de SC no lobo frontal direito, incluindo as regiões subgenua e COF.
POLETTI et al., 2014	<i>EAAT2</i>	TB, 86	G/G, 14 G/T, 43 T/T, 29	56 (65,1)	46,4 ± 12,7 45,3 ± 11,0 45,0 ± 12,6	RM 3,0T VBM RDI: Volume de CS hipocampal	Não	O efeito de SLC1A2-181A>C revelou-se apenas entre pacientes expostos a níveis mais baixos de EAI, com homocigotos T/T

Tabela 1 – Estudos que investigaram a associação de polimorfismos genéticos e estrutura cerebral usando morfometria baseada em voxel (VBM) por ressonância magnética (RM) no TB. *continua*

Autor	Gene	Sujeitos, n	Polimorfismo genético, n	Sexo, feminino, n (%)	Idade, anos, média ± DP	Métodos	Diferença estatisticamente significativa?*	Achados principais
KITTEL-SCHNEIDER <i>et al.</i>, 2015	<i>DGKH</i>	TB, 30	Sem GAT, 15	9 (60,0)	42,1 ± 12,4	RM 1,5T	Sim	apresentando menor e G/G maior volume hipocampal Houve uma associação significativa do haplótipo de risco <i>DGKH</i> com aumento do volume da amígdala esquerda no TB, mas não em CSs.
			≥ 1 GAT, 15	6 (40,0)	45,8 ± 12,4	VBM		
		CS, 18	Sem GAT, 13	10 (76,9)	31,0 ± 11,3	RDI: Volume de SC da amígdala		
CANNON <i>et al.</i>, 2012	<i>NRG1</i>	TB, 33	T/T, 9	6 (67,0)	37,0 ± 11,0	RM 1,5T	Sim	O PNU <i>NRG1</i> e o haplótipo <i>HAP_{ICE}</i> foram associados com volume de SB anormal no grupo TB no fórnix, cingulum e circuito GPH <i>NRG1</i> (SNP8NRG221533): carreadores C > T/T em GC/GPH PHG, esplênio e CC anterior Haplótipo <i>HAP_{ICE}</i> : Arh0 <Arh1 no fornix, caudado, GC posterior <i>MOG</i> (rs2857766): Carreadores CS G / G > C em TCS, PCM e PCI
			Carreadores C, 18	11 (61,0)	42,0 ± 11,0	VBM		
			<i>HAP</i>	Arh1, 8	5 (63,0)	44,0 ± 11,0		
		Arh0, 23	14 (61,0)	41,0 ± 12,0				
	<i>CNP</i>	G/G, 16	10 (63,0)	40,0 ± 12,0				
	<i>MOG</i>	Carreadores A, 14	9 (64,0)	41,0 ± 12,0				
		G/G, 19	13 (68,0)	41,0 ± 12,0				
	<i>NRG1</i>	CS, 39	Carreadores C, 11	6 (55,0)	40,0 ± 10,0			
			T/T, 10	8 (80,0)	44,0 ± 15,0			
	<i>HAP</i>		Carreadores C, 27	11 (41,0)	40,0 ± 15,0			
			Arh1, 11	4 (34,0)	36,0 ± 13,0			
	<i>CNP</i>		Arh0, 26	15 (58,0)	43,0 ± 16,0			
G/G, 21			9 (43,0)	39,0 ± 14,0				
<i>MOG</i>		Carreadores A, 16	8 (50,0)	45,0 ± 17,0				
		G/G, 21	10 (48,0)	45,0 ± 12,0				
PAPIOL <i>et al.</i>, 2008	<i>IL-1β</i>	TB, 20	Não carreadores, 8	10 (50,0)	43,4 ± 11,7	RM 1,5T	Sim	Polimorfismo -511C / T (rs16944) do gene <i>IL-1β</i> foi associado a déficits de SC no CPFdl e cerebral total em pacientes com TB.
		CS, 45	Carreadores do Alelo*2, 20	21 (46,6)	29,4 ± 9,0	VBM Volume de SB e SC cerebral total; RDIs: SC do CPFdl, GTS, hipocampo e VL		
TESLI <i>et al.</i>, 2013	<i>ANK3</i>	TB, 121	<i>ANK3</i> (rs9804190,	71 (58,6)	35,8 ± 11,5	RM 1,5T	Não	Não houve associação significativa entre PNUs de risco e alterações cerebrais estruturais no TB.
	<i>CACNA1C</i>	CS, 219	rs10994336 rs10994397	102 (46,5)	35,9 ± 9,7	VBM		
	<i>ODZ4</i>		rs1938526)**			Volume de SC total cerebral		
	<i>SYNE1</i>		<i>CACNA1C</i> (rs1006737, rs4765913)**					
			<i>ODZ4</i> (rs12576775,					

Tabela 1 – Estudos que investigaram a associação de polimorfismos genéticos e estrutura cerebral usando morfometria baseada em voxel (VBM) por ressonância magnética (RM) no TB. *continua*

Autor	Gene	Sujeitos, n	Polimorfismo genético, n	Sexo, feminino, n (%)	Idade, anos, média ± DP	Métodos	Diferença estatisticamente significativa?*	Achados principais
ZULIANI <i>et al.</i>, 2009	DAOA	TB, 38	rs2175420)** SYNE1 (rs9371601)**					
			M23 CC, 10	7 (70,0)	38,9 ± 11,0	RM 1,5T	Sim	Ambos M23 e M24 foram associados a reduções da densidade da SC no PT esquerdo (CC <CT <TT) no grupo TB. O M23 também foi associado a reduções na densidade de SC da amígdala direita.
			M23 CT, 16	7 (43,7)	41,1 ± 11,4	VBM		
			M23 TT, 12	5 (41,6)	37,5 ± 7,7	Todo o cérebro;		
			M24 AA, 10	7 (70,0)	41,7 ± 10,9	RDIs: Volume de SC		
			M24 AT, 18	7 (38,8)	40,5 ± 11,1	do lobo temporal e		
		M24 TT, 9	4 (44,4)	37,1 ± 7,8	complexo amígdala-hipocampo			
		CS, 81	M23 CC, 25	12 (48,0)	34,4 ± 10,3			
			M23 CT, 38	17 (44,7)	35,0 ± 11,6			
			M23 TT, 18	10 (55,5)	32,6 ± 8,5			
M24 AA, 26	13 (50,0)		34,5 ± 10,4					
	M24 AT, 38	16 (42,1)	35,0 ± 11,6					
	M24 TT, 17	10 (58,8)	33,3 ± 8,8					
BERGMAN N <i>et al.</i>, 2013	ZNF804A	TB, 85	rs13393271, 81	43 (53,0)	36,1 ± 11,0	RM 1,5 T	Não††	Não houve associação entre nenhum dos PNUs e medidas de espessura cortical em ambos grupos CS ou TB.
		CS, 152	rs359878, 85	73 (48,0)	35,9 ± 9,6	VBM		
OERTEL-KNOCHEL <i>et al.</i>, 2015	7 PNUs de SZ de um EAGA	TB, 20	MIR137 (rs1625579)	11 (55,0)	39,0 ± 12,1	RM 3,0 T	Não	Aumento do risco genético aditivo para SZ foi associado com o volume reduzido de SB em um grupo de participantes de indivíduos saudáveis, parentes do primeiro grau de pacientes com SZ e pacientes com TB, mas não nos grupos diagnósticos separadamente.
		CS, 38	CCDC68 (rs12966547)	20 (52,6)	37,1 ± 11,1	VBM		
			CNNM2 (rs7914558)			Volume cerebral total		
			NT5C2 (rs111915801)			de SB		
			MMP16 (rs7004633)					
			CSMD1 (rs10503253)					
BAKKEN <i>et al.</i>, 2011	EAGA	TB, 97	Nenhum	53 (55,0)	35,7 ± 11,1	RM 1,5T	Não	Nenhuma associação com PNUs foi significativa no grupo TB.
		CS, 181		87 (48,0)	35,9 ± 9,5	VBM		
						Espessura cortical total		

SC, substância cinzenta; CPFdl, córtex prefrontal dorsolateral; GCA, giro do cíngulo anterior; COF, córtex orbitofrontal; EAI, experiências adversas na infância; SB, substância branca; GPH, giro parahipocampal; PNU, polimorfismo de nucleotídeo único; GC, giro do cíngulo; CC, corpo caloso; TCS, trato corticoespinal; PCM, pedúnculo cerebelar médio; PCI, pedúnculo cerebelar inferior; GTS, giro temporal superior; VL, ventrículos laterais; EAGA, estudo de associação genética ampla; SZ, esquizofrenia

Tabela 1 – Estudos que investigaram a associação de polimorfismos genéticos e estrutura cerebral usando morfometria baseada em voxel (VBM) por ressonância magnética (RM) no TB. *final*

* Comparações entre portadores do alelo de risco com TB e controles saudáveis ou não portadores do alelo de risco com TB. Não foram consideradas as interações que só foram significativas se considerando escores de sintomas clínicos ou uso de medicação.

** Freqüências ou N não relatados

*** Média e DP não relatada

† O pequeno tamanho da amostra foi considerado uma limitação no artigo original

†† Limitações não foram relatadas

Tabela 2 – Estudos que investigaram a associação de polimorfismos genéticos e estrutura cerebral usando imagem por tensor de difusão (DTI) por ressonância magnética (RM) no TB.

Autor	Gene	Sujeitos, n	Polimorfismo genético, n	Sexo, feminino, n (%)	Idade, anos, média ± DP	Métodos	Diferença estatisticamente significativa?*	Achados principais
<i>Imagem por tensor de difusão (DTI) and VBM</i>								
OTA et al., 2016	ANK3 rs10761482	TB, 43	C/C, 24	8 (33,3)	40,8 ± 9,9	MR 1,5T	Sim (DTI)	Diminuição da FA foi encontrada no fórceps menor em pacientes com TB não-carreadores do alelo T em comparação com o grupo TB carreador do alelo T. Nenhum efeito significativo das variações genéticas foi encontrado no volume de SC na interação genótipo x diagnóstico.
			Carreadores T, 19	13 (68,4)	35,9 ± 7,9	DTI/VBM		
		CS, 229	C/C, 133	94 (70,6)	45,8 ± 15,8	Volume de SC cerebral total e FA da SB		
			Carreadores T, 96	74 (77,0)	45,3 ± 15,6			
LIPPARD et al., 2016	ANK3 rs9804190	TB, 90	C/C, 52	35 (67,0)	27,5 ± 12,2	RM 3,0 T	Sim (DTI)	Pacientes com TB portadores do alelo de risco (T) apresentaram FA diminuída em comparação com outros subgrupos, independentemente da idade, no FU. Em comparação com os homozigotos CC com TB, T-carreadores com TB apresentaram FA menor no FU e GC anterior, bilateralmente, em SB frontal dorsomedial, em SB temporoparietal esquerda e em SB dorsomedial posterior
			Carreadores T, 38	26 (68,0)	26,5 ± 11,1	DTI/VBM		
		CS, 97	C/C, 56	28 (50,0)	23,9 ± 9,0	Análise cerebral total		
			Carreadores T, 41	23 (53,0)	28,6 ± 12,9	RDIs: SC da amígdala e COF; FA de todo o cérebro e FU		
<i>DTI</i>								
BENEDETTI, POLETTI et al., 2015	5-HTTLPR	140, TB	L/L, 47	32 (68,0)	46,4 ± 20,7	RM 3,0T	Sim	Carreadores S apresentaram aumento significativo da média de DR em vários tratos SB cerebrais (GC posterior direito, GC anterior esquerdo, CCt, CCj e CR posterior direita)
			Carreadores S, 93	36 (38,7)	30,3 ± 10,2	DTI Whole-brain analysis		
BENEDETTI et al., 2013	GSK-3β	70, TB	T/T, 26	19 (73,0)	45,7 ± 11,8	RM 3,0T	Sim	Portadores do rs334558*C e o uso prolongado do lítio foram associados a uma maior DA em vários tratos de SB (CC, FM, GC anterior e CG posterior bilateralmente, incluindo partes do hipocampo, FL superior e inferior
			Carreadores C, 44	31 (70,0)	45,7 ± 11,4	DTI Análise cerebral total		

Tabela 2 – Estudos que investigaram a associação de polimorfismos genéticos e estrutura cerebral usando imagem por tensor de difusão (DTI) por ressonância magnética (RM) no TB. *continua*

Autor	Gene	Sujeitos, n	Polimorfismo genético, n	Sexo, feminino, n (%)	Idade, anos, média ± DP	Métodos	Diferença estatisticamente significativa*	Achados principais
KUSWANT O et al., 2013	<i>GRIN2B</i>	TB, 14 CS, 22	G/G, 1 G/T, 2 T/T, 11 G/G, 3 G/T, 5 T/T, 14	4 (18,1) 11 (50,0)	36,9 ± 12,2 32,7 ± 12,3	RM 3,0T DTI Análise cerebral total	Sim	esquerdo, FFO inferior esquerdo, RT posterior esquerda, CR bilateral superior e posterior e TCS bilateral). Os valores de FA cerebral foram significativamente menores em pacientes com TB portadores do alelo T em comparação com carreadores do alelo G em regiões frontais bilaterais, região parietal esquerda, região occipital esquerda, região occipital direita e GC esquerdo.
MALLAS et al., 2016	<i>CACNA1C</i> rs1006737	TB, 43 CS, 124	A/A, 15 A/G, 15 G/G, 13 A/A, 17 A/G, 51 G/G, 56	25 (58,1) 57 (46,0)	41,1 ± 12,3 35,8 ± 13,4	RM 1,5T DTI Análise cerebral total	Não†	Não houve efeito significativo do genótipo <i>CACNA1C</i> na FA. Em pacientes com TB, o genótipo de risco <i>ZNF804A</i> rs1344706 aumentou a magnitude do efeito do genótipo de risco <i>CACNA1C</i> , mas a associação deixou de ser significativa após o controle por idade.
MALLAS et al., 2016	<i>ZNF804A</i> rs1344706	TB, 43 CS, 124	A/A, 19 A/C, 16 C/C, 8 A/A, 59 A/C, 51 C/C, 14	25 (58,1) 57 (46,0)	41,0 ± 12,3 35,7 ± 13,4	RM 1,5T DTI Análise cerebral total	Não	Não foram encontradas áreas com interação significativa entre genótipo e diagnóstico.
POLETTI et al., 2016	<i>SREBF1</i> rs11868035 <i>SREBF2</i> rs1052717	TB, 93	A/A, 10 A/G, 45 G/G, 38 A/A, 27 A/G, 39 G/G, 27	5 (50,0) 29 (64,4) 28 (73,7) 19 (70,4) 25 (64,1) 18 (66,7)	44,8 ± 13,8 46,1 ± 12,1 43,8 ± 9,2 43,8 ± 12,1 45,7 ± 11,3 45,3 ± 10,3	RM 3,0T DTI Análise cerebral total	Sim	Não foi observado efeito sobre as medidas de DTI para o polimorfismo <i>SREBF1</i> . O genótipo A/A do polimorfismo <i>SREBF2</i> rs1052717 teve aumento da DR em comparação com A/G e G/G, e o genótipo A/A reduziu a FA em comparação com carreadores G no cíngulo, corpo caloso, FL superior e inferior e RT anterior.

Tabela 2 – Estudos que investigaram a associação de polimorfismos genéticos e estrutura cerebral usando imagem por tensor de difusão (DTI) por ressonância magnética (RM) no TB. *final*

FA, fração de anisotropia; COF, cortex orbitofrontal; FU, fascículo uncinado; GC, giro do cíngulo; DA, difusividade axial; FM, fórceps maior; CC, corpo caloso; FFO, fascículo fronto-occipital; FL, fascículo longitudinal; RD, radiação talâmica; CR, corona radiata; TCS, trato corticoespinal; DR, difusividade radial; CCt, tronco do corpo caloso; CCj, joelho do corpo caloso

* Comparações entre portadores do alelo de risco com TB e controles saudáveis ou não portadores do alelo de risco com TB. Não foram consideradas as interações que só foram significativas se considerando escores de sintomas clínicos ou uso de medicação.

† O tamanho da amostra não foi mencionado como uma limitação no artigo original.

Tabela 3 – Estudos que investigaram a associação entre polimorfismos genéticos e atividade cerebral por ressonância magnética funcional (RMf) durante tarefas emocionais, em pacientes com TB.

Autor	Gene	Sujeitos, n	Polimorfismo genético, n	Sexo, feminino, n (%)	Idade, anos, média ± DP	Métodos	Diferença estatisticamente significativa?*	Achados principais
TESLI <i>et al.</i>, 2013	<i>CACNA1C</i>	TB, 66	A/A+A/G, 34	18 (52,9)	34,2 ± 10,0	RMf 1.5T	Sim	Carriers of the risk allele had increased activation in the left amygdala in the TB group.
			G/G, 32	20 (62,5)	35,5 ± 11,4	Emotional stimuli (negative faces) paradigm)		
		CS, 123	A/A+A/G, 71	31 (43,7)	34,0 ± 7,8	RDI: Bilateral amygdala		
			G/G, 52	23 (44,2)	35,3 ± 10,4			
RADUA <i>et al.</i>, 2013	<i>CACNA1C</i>	TB, 20	Rs1006737 GG, AG e AA	8 (40,0)	43,0 ± 14,0	RMf (<i>Tesla não relatado</i>)	Não††	A conectividade de saída do GTM diminuiu gradualmente com o número de alelos de risco <i>CACNA1C</i> (GG <AG <AA) em ambos grupos TB e CS.
		CS, 20	Carta ao editor, N não relatado	10 (50,0)	42,0 ± 12,0	Expressões faciais de medo RDIs: GTM, putamen esquerdo e amígdala esquerda		
JOGIA <i>et al.</i>, 2011	<i>CACNA1C</i>	TB, 41	GG, 17	21 (51,2)	44,3 ± 11,9	RMf 1,5T	Sim	Independente do grupo diagnóstico, a amígdala direita mostrou maior ativação durante o reconhecimento facial de medo vs face neutra, em AA/AG em comparação com indivíduos GG. O CPFdl direito expressou redução na ativação em indivíduos com TB com o alelo de alto risco em comparação com aqueles com a variante de baixo risco.
			AG, 19			Tarefa de reconhecimento		
		CS, 50	AA, 5	23 (46,0)	34,9 ± 13,2	afetivo facial (expressões faciais de medo versus neutra)		
			GG, 28			RDIs: CPF, GCA, amígdala e hipocampo		
DIMA <i>et al.</i>, 2013	<i>CACNA1C</i>	TB, 41	A/A+A/G, 17	11 (64,7)	44,4 ± 12,3	RMf 1,5T	Sim	Indivíduos com TB de qualquer variante de risco genético apresentaram redução pronunciada na ativação de CPFdl em comparação com CSs.
			G/G, 24	10 (41,6)	44,1 ± 11,6	Paradigma afetivo facial		
		CS, 46	A/A+A/G, 25	9 (36,0)	36,3 ± 10,4			
			G/G, 21	9 (42,8)	38,1 ± 13,4	RDIs: GOI, GF, amígdala, CPFdl e análise de todo o cérebro		
	<i>ANK3</i>	TB, 41	T/T+C/T, 16	7 (43,7)	42,0 ± 10,7			
		CS, 46	C/C, 25	14 (56,0)	43,3 ± 2,3			
		T/T+C/T, 14	7 (50,0)	40,6 ± 12,2				

Tabela 3 – Estudos que investigaram a associação entre polimorfismos genéticos e atividade cerebral por ressonância magnética funcional (RMf) durante tarefas emocionais, em pacientes com TB. *continua*

Autor	Gene	Sujeitos, n	Polimorfismo genético, n	Sexo, feminino, n (%)	Idade, anos, média ± DP	Métodos	Diferença estatisticamente significativa?*	Achados principais
BARZMAN et al., 2014	<i>TNF</i>	TB, 10	C/C, 32 <i>TNF</i> níveis de expressão genética, 10	14 (43,7) 5 (50,0)	39,3 ± 12,3 15,0 ± 1,0	RMf 4,0T Tarefa Posner (tarefa de atenção seletiva para emoções negativas) Análise do cérebro inteiro	Sim	A expressão de 11 genes relacionados ao <i>TNF</i> foi significativamente correlacionada com a ativação da amígdala ou GCA na tarefa afetiva de Posner.
LELLI-CHIESA et al., 2011	<i>COMT</i>	TB, 40 CS, 50	Val/Val, 11 Val/Met+Met/Met, 29 Val/Val, 15 Val/Met+Met/Met, 35	21 (52,5) 24 (48,0)	44,0 ± 11,9 34,9 ± 13,2	RMf 1,5T Tarefa de discriminação de expressão facial de tristeza RDIs: Amígdala e CPF ventral	Não††	Nenhuma interação significativa de diagnóstico × genótipo foi detectada no grupo TB.
LIU et al., 2010	EAGA	TB, 39 CS, 29	rs2023454 PNU <i>DOK5</i>	24 18	15,0 ± 2,8 13,0 ± 2,9	RMf 3,0T Paradigma de processamento facial RDI: Amígdala	Não†	Não foi detectado nenhum efeito significativo do diagnóstico e nenhuma interação significativa de diagnóstico × genótipo. Nas amostras de TB e CS, o PNU rs2023454 do gene <i>DOK5</i> foi significativamente associado à ativação da amígdala direita sob o contraste de hostilidade.
SHAH et al., 2009	<i>5-HTTLPR</i>	TB, 30 CS, 48	L/L, 10 Carreadores S, 20 L/L, 14 Carreadores S, 34	7 (70,0) 13 (65,0) 6 (42,8) 22 (64,7)	36,9 ± 16,9 29,4 ± 11,0 26,1 ± 9,3 29,1 ± 10,3	RMf 3,0T Paradigma de faces de conteúdo emocional RDI: GCA ventral	Sim	Durante o processamento facial com conteúdo de medo e felicidade, a ativação do GCA ventral foi significativamente menor em pacientes com TB em comparação com o grupo CS e em portadores de S comparados aos indivíduos L/L de ambos grupos CS e TB.

Tabela 3 – Estudos que investigaram a associação entre polimorfismos genéticos e atividade cerebral por ressonância magnética funcional (RMf) durante tarefas emocionais, em pacientes com TB. *final*

Autor	Gene	Sujeitos, n	Polimorfismo genético, n	Sexo, feminino, n (%)	Idade, anos, média ± DP	Métodos	Diferença estatisticamente significativa?*	Achados principais
DIMA <i>et al.</i>, 2016	Escore de risco	TB, 41	0,37 (0,04)	21 (51,2)	44,3 ± 11,9	RMf 1,5T	Não	O ERP associou-se a alterações relacionadas à tarefa do sinal BOLD nos grupos TB e CS. Não foi encontrada correlação significativa entre o ERP e as alterações de sinal observadas em pacientes com TB durante o paradigma de faces com conteúdo emocional (aumento da ativação no GCA e diminuição da ativação do GFS direito). Na tarefa <i>2-back</i> , nenhum efeito de grupo diagnóstico foi observado e nenhuma correlação entre ERP e grupos foi observada na ativação relacionada à tarefa.
	poligênico (EAGA)**	CS, 46	0,32 (0,06)	21 (45,7)	40,3 ± 13,2	Paradigma de faces de conteúdo emocional: Tarefa <i>2-back</i> Análise do cérebro inteiro		

GTM, giro temporal médio; CPF, córtex pré-frontal; GCA, giro do cíngulo anterior; CPFdl, córtex pré-frontal dorsolateral; GOI, giro occipital inferior; GF, giro fusiforme; ERP, escore de risco poligênico; GFS, giro frontal superior

* Comparações entre portadores do alelo de risco com TB e controles saudáveis ou não portadores do alelo de risco com TB. Não foram consideradas as interações que só foram significativas se considerando escores de sintomas clínicos ou uso de medicação.

** O escore de risco de poligênico (ERP) é calculado em cada indivíduo, agregando variação em loci de EAGA nominalmente associado com TB em uma pontuação quantitativa (Dima e Breen, 2015). O estudo utilizou uma ERP com base em 16.691 PNUs com $p < 0.1$. É apresentado como média (DP).

† O tamanho da amostra foi considerado uma limitação no artigo original †† O tamanho da amostra não foi mencionado como uma limitação no artigo original

Tabela 4 – Estudos que investigaram a associação entre polimorfismos genéticos e atividade cerebral usando ressonância magnética funcional (RMf) durante tarefas de memória verbal e de trabalho em pacientes com TB.

Autor	Gene	Sujeitos, n	Polimorfismo genético, n	Sexo, feminino, n (%)	Idade, anos, média ± DP	Métodos	Diferença estatisticamente significativa?*	Achados principais
DELVECC HIO et al., 2015	<i>ANK3</i>	TB, 41	T/T+C/T, 16	7 (43,7)	42,0 ± 10,7	RMf 1,5T	Sim	Para o ANK3 rs10994336, o alelo T de risco foi associado com maior ativação no GCA direito e GCP esquerdo em pacientes com TB, em comparação com CSs. Para o ANK3 rs9804190, os homocigotos de risco do alelo C mostraram ativação aumentada no GCA direito em pacientes com TB em comparação com CSs.
			C/C, 25	14 (56,0)	43,3 ± 12,3	Tarefa <i>N-back</i>		
			C/C, 21	13 (61,9)	43,5 ± 12,5	Análise do cérebro inteiro		
		CS, 46	T/T+C/T, 20	9 (45,0)	44,8 ± 9,5			
			(Rs9810490)					
			T/T+C/T, 14	7 (50,0)	40,6 ± 12,2			
			C/C, 32	14 (43,7)	39,3 ± 12,3			
(Rs10994336)								
C/C, 28	14 (50,0)	40,1 ± 13,2						
T/T+C/T, 18	8 (44,4)	40,1 ± 11,9						
(Rs9810490)								
PRATA et al., 2011	<i>DISC1</i>	TB, 35	Ser/Ser, 17	11 (61,1)	38,1 ± 13,3	RMf 1,5T	Não	Nenhum efeito significativo do Cys704Ser foi detectado.
			Carreadores Cys, 18	10 (55,5)	40,9 ± 11,2	Teste de fluência verbal		
		CS, 53	Ser/Ser, 26	12 (46,1)	31,7 ± 11,1			
			Carreadores Cys, 27	15 (55,5)	37,8 ± 9,9	RDIs: GFM esquerdo/superior e análise de todo o cérebro		
CHAKIROV A et al., 2011	<i>DISC1</i>	TB, 36	T/T, 16	14 (38,8)	39,3 ± 10,8	RMf 1,5T	Sim	Diminuição da ativação nos indivíduos com TB portadores do PNU rs821633 no LPI direito e GC esquerdo comparado aos não-carreadores.
			C/C+C/T, 20			Tarefas de iniciação verbal e de conclusão de frases		
		CS, 34	T/T, 16	25 (75,7)	37,3 ± 12,1			
			C/C+C/T, 18			Análise do cérebro inteiro		
(rs821633)								
MECHELLI et al., 2012	<i>DAOA</i> (rs746187)	TB, 33	A/A, 10	7 (70,0)	34,6 ± 13,1	RMf	Sim	O genótipo DAOA AA foi associado a uma maior desativação (por exemplo,
			A/G+G/G, 23	15 (65,2)	39,2 ± 11,7	1,5T		

Tabela 4 – Estudos que investigaram a associação entre polimorfismos genéticos e atividade cerebral usando ressonância magnética funcional (RMf) durante tarefas de memória verbal e de trabalho em pacientes com TB. *final*

Autor	Gene	Sujeitos, n	Polimorfismo genético, n	Sexo, feminino, n (%)	Idade, anos, média ± DP	Métodos	Diferença estatisticamente significativa?*	Achados principais
		CS, 47	A/A, 22 A/G+G/G, 25 T/T, 27 T/G+G/G, 20 T/T, 16 T/G+G/G, 17	11 (50,0) 12 (48,0) 14 (51,8) 9 (45,0) 10 (62,5) 11 (64,7)	32,9 ± 8,2 34,8 ± 11,8 34,5 ± 10,3 33,2 ± 10,3 39,1 ± 11,0 38,5 ± 12,0	Paradigma de fluência verbal Análise do cérebro inteiro		repetição > fluência verbal) durante o desempenho da tarefa do que o genótipo AG/GG em pacientes com TB, mas não em CS no precuneo esquerdo. Não houve regiões que exibissem uma associação significativa entre diagnóstico x genótipo DAAO.
PAPAGNI et al., 2011	<i>DAAO</i> (rs2111902)	TB, 33 CS, 48	C/C, 19 C/T+T/T, 14 C/C, 29 C/T+T/T, 19	11 (57,8) 9 (64,2) 14 (48,2) 10 (52,6)	40,1 ± 12,2 37,0 ± 11,9 34,9 ± 10,5 33,5 ± 10,9	RMf 1,5T Paradigma de fluência verbal Análise do cérebro inteiro	Não	Não houve efeito significativo do diagnóstico ou do genótipo em comparações envolvendo pacientes com TB.
HAM et al., 2016	<i>Bcll</i>	TB, 26 CS, 32	G/G, 11 Carreadores C, 15 G/G, 18 Carreadores C, 14	11 (100,0) 10 (66,6) 12 (66,6) 10 (71,4)	29,6 ± 8,5 33,6 ± 9,0 34,5 ± 4,7 32,5 ± 6,0	RMf 3,0T Paradigma do teste de recompensa Análise do cérebro inteiro	Não †	Não houve efeitos significativos do genótipo, diagnóstico ou condição de recompensa envolvendo pacientes com TB.
MECHELLI et al., 2008	<i>NRG1</i>	TB, 29 CS, 45	T/T, 16 C/T, 13 T/T, 25 C/T, 20	12 (75,0) 8 (61,5) 12 (48,0) 12 (60,0)	35,1 ± 12,6 41,1 ± 9,8 35,7 ± 9,7 34,6 ± 12,2	RMf 1,5T Tarefa de fluência verbal Análise do cérebro inteiro	Sim	A variante de alto risco de <i>NRG1</i> foi associada a uma maior desativação no precuneo esquerdo em CS e TB. O CFO posterior direito expressou aumento da ativação em indivíduos com a variante de alto risco no grupo TB.

GCP, giro do cíngulo posterior; GFM, giro frontal médio; LPI, lóbulo parietal inferior; GC, giro do cíngulo; COF, córtex orbitofrontal;

* Comparações entre portadores do alelo de risco com TB e controles saudáveis ou não portadores do alelo de risco com TB. Não foram consideradas as interações que só foram significativas se considerando escores de sintomas clínicos ou uso de medicação.

† O tamanho da amostra foi considerado uma limitação metodológica no artigo original.

†† O tamanho da amostra não foi mencionado como uma limitação no artigo original.

5.1.3. Estudos de imagem estrutural

5.1.3.1. Genes Candidatos

Vinte e seis estudos investigaram associações de 19 genes candidatos com dados de imagem estrutural (ver Tabela 1 para estudos usando VBM e Tabela 2 para estudos usando DTI). Exceto pelo estudo de Zeni *et al.* (2016), todos os outros usaram uma amostra de adultos. Dezoito estudos investigaram medidas estruturais [volumes cerebrais total / regional, espessura cortical e integridade da substância branca (SB)] usando VBM, 6 estudos focaram em medidas de DTI [por exemplo, Fração de anisotropia (FA)] e 2 estudos utilizaram os dois métodos. Os genes mais investigados foram *BDNF* (5 estudos, todos VBM), *CACNA1C* (5 estudos, 4 VBM e 1 DTI), *ANK3* (3 estudos, 1 VBM e 2 VBM / DTI combinados), *5-HTTLPR* (3 estudos, 2 VBM e 1 DTI), *ZNF804A* (3 estudos, 1 VBM e 2 DTI) e *GSK-3 β* (2 estudos, 1 VBM e 1 DTI) (Tabela 1 e Tabela 2). Os genes restantes (*EAAT2*, *DGKH*, *NRG1*, *HAP*, *CNP*, *MOG*, *IL-1B*, *ODZ4*, *SYNE1*, *DAOA*, *GRIN2B*, *SREBF1* e *SREBF2*) foram investigados por um único estudo.

Seis estudos incluíram apenas participantes com TB (ou seja, carreadores versus não-carreadores de variantes de risco genético) (BENEDETTI *et al.*, 2013; BENEDETTI *et al.*, 2014; POLETTI *et al.*, 2014; BENEDETTI, BOLLETTINI, *et al.*, 2015a; BENEDETTI, POLETTI, *et al.*, 2015; POLETTI *et al.*, 2016). Três desses estudos investigaram *5-HTTLPR* (BENEDETTI, POLETTI, *et al.*, 2015), *GSK3- β* (BENEDETTI *et al.*, 2013) ou *SREBF1 / 2* (POLETTI *et al.*, 2016) usando DTI. Benedetti *et al.* (2015) descobriram que os portadores do alelo *5-HTTLPR* S (ou seja, curto) tinham aumento da difusividade radial e média em vários tratos de SB cerebral, incluindo o giro do cíngulo, corpo caloso (tronco e joelho) e corona radiata em comparação com não-carreadores. Aumentos significativos nas medidas de difusividade axial foram observados em portadores da variante menos ativa *GSK3- β* rs334558*C em 70 participantes com um índice de depressão bipolar em vários tratos de fibras de SB (BENEDETTI *et al.*, 2013). Curiosamente, o tratamento com lítio (que inibe *GSK-3 β*) também foi associado a alterações semelhantes na difusividade axial, o que aponta para uma melhora da integridade das bainhas do axônio e da mielina (BENEDETTI *et al.*, 2013). Poletti *et al.* (2016) descobriram que os portadores do genótipo A/A do polimorfismo *SREBF2* rs1052717 apresentaram aumento da difusividade radial e redução da FA em comparação com os portadores de G no cíngulo, corpo caloso, fascículos longitudinal

superior e inferior e radiação talâmica anterior. Os 3 estudos restantes investigaram variações nos genes *5-HTTLPR* (POLETTI *et al.*, 2014), *GSK-3 β* (BENEDETTI, BOLLETTINI, *et al.*, 2015a) ou *EAAT2* (POLETTI *et al.*, 2014) usando VBM. Os três estudos não verificaram nenhuma associação significativa entre imagem e genética no TB.

Os outros 19 estudos usaram também um grupo controle saudável (CS). Quatorze desses encontraram associações significativas de alterações estruturais cerebrais e variantes genéticas, tanto em substância cinzenta quanto em substância branca. Estas incluíram associações do haplótipo *BDNF* (k = 4), *5-HTTLPR* (k = 1), *CACNAC1* (k = 1), *DGKH* (k = 1), *NRG1* e *HAPICE* (k = 1), *IL-1 β* (k = 1) com volumes cerebrais usando VBM, e também *ANK3* (k = 2), *5-HTTLPR* (k = 1), *GSK-3 β* (k = 1) e *GRIN2B* (k = 1) com integridade da substância branca usando DTI.

5.1.3.2. Estudos da Associação Genômica

Dois estudos utilizaram Estudos de Associação Genômica Ampla (EAGA) para identificar genes associados ao TB, e então investigou associações com alterações estruturais usando VBM (BAKKEN *et al.*, 2011; OERTEL-KNOCHEL *et al.*, 2015) (Tabela 1). Oertel-Knochel *et al.* (2015) investigaram 7 PNUs obtidos a partir de um estudo EAGA em esquizofrenia (SZ) (*MIR137*, *CCDC68*, *CNNM2*, *NT5C2*, *MMP16*, *CSMD1* e *PCGEM1*) para identificar variantes genéticas associadas a alterações estruturais cerebrais em todo o espectro da psicose. Não foi observada associação estatisticamente significativa para o grupo com apenas participantes com TB. Bakken *et al.* (2011) examinaram associações de 597.198 PNUs com a média da espessura cortical usando a ferramenta analítica PLINK (PURCELL *et al.*, 2007) ajustando contagens de alelos menores, sexo, idade e diagnóstico em um modelo linear aditivo, usando uma correção conservadora de Bonferroni para significância genômica ampla. Não foram encontradas associações genéticas versus imagem estatisticamente significativas no grupo TB.

5.1.4. Estudos de imagem funcional

5.1.4.1. Genes Candidatos

Quinze estudos investigaram associações de variações em 11 genes candidatos e achados de mudança do sinal dependentes do nível de oxigênio no sangue (*Blood-oxygen level dependent*, BOLD) na RMf. Os genes mais investigados foram *CACNA1C* (4 estudos) e *ANK3*, *DAAO* e *DISC1* (2 estudos cada) (Tabelas 3 e 4). Os genes restantes (*TNF*, *G72*, *BclI*, *COMT*, *DOK5*, *5-HTTLPR* e *NRG1*) foram investigados em um único estudo.

Barzman *et al.* (2014) investigaram uma pequena amostra de pacientes pediátricos com TB e descobriram que a expressão de 11 genes relacionados ao TNF em células mononucleares de sangue periférico de participantes com TB correlacionou-se significativamente com a ativação da amígdala ou giro do cíngulo anterior durante a tarefa afetiva Posner.

Todos os outros estudos incluíam apenas adultos e incluíam um grupo de CS para comparação. Oito desses estudos encontraram associações significativas de atividade genética x cerebral em pacientes com TB. O gene *CACNA1C* foi associado a aumento da ativação da amígdala no paradigma de reconhecimento facial ($k = 2$). O gene *ANK3* foi associado com o aumento da atividade no córtex do cíngulo durante uma tarefa de memória de trabalho ($k = 1$). Ambos os genes *ANK3* e *CACNA1C* foram associados com a redução da ativação do CPFdl durante a tarefa de processamento facial emocional ($k = 1$). O gene *DISC1* foi associado com diminuição da ativação do LPI e GC esquerdo durante as tarefas de iniciação verbal e de conclusão da frase ($k = 1$). Também em um paradigma de fluência verbal, o genótipo *DAOA* ($k = 1$) foi associado a uma maior desativação do precúneo esquerdo em pacientes com TB, enquanto que o genótipo *NRG1* foi associado ao aumento da ativação do COF posterior direito. Finalmente, o *5-HTTLPR* foi associado à atividade ventral anterior do CG anterior durante o processamento emocional das faces ($k = 1$).

5.1.4.2. Estudos de associação genômica

Liu *et al.* (2010) investigaram uma amostra de adolescentes com TB e CS com média de idade similar. Esses autores realizaram um EAGA e descobriram que o NPU rs2023454 do gene *DOK5* estava associado à ativação da amígdala direita, usando paradigma de faces com conteúdo de hostilidade, embora não fossem observadas diferenças significativas entre e dentro de amostras de TB e CS. Dima *et al.* (2016) calculou um escore de risco poligênico (ERP) de genes que foram associados com TB em um EAGA. Embora o ERP tenha sido associado a mudanças na atividade cerebral durante uma tarefa de processamento facial e uma

tarefa de memória de trabalho nos grupos TB e CS, nenhuma diferença estatisticamente significativa surgiu entre os dois grupos ou dentro do grupo TB em função do ERP.

5.1.5. Associações significativas entre neuroimagem e genética em TB

As associações estatisticamente significativas relatadas em estudos de neuroimagem e genética usando genes candidatos são mostradas na Tabela 5. Além disso, é fornecida uma breve sinopse de possíveis funções biológicas dos produtos de cada gene.

5.1.5.1. Estudos estruturais VBM e DTI

Alterações estatisticamente significativas de neuroimagem estrutural em pacientes com TB foram associadas a variações genéticas do *BDNF*, *5-HTTLPR*, *CACNA1C*, *DGKH*, *NRG1*, *IL-1 β* , *ANK3* e *GRIN2B* (Tabela 5). No entanto, houve uma falta de replicação de evidências.

Tabela 5 – Resumo dos achados dos genes relatados e diferenças estatisticamente significativas entre pacientes com transtorno bipolar (TB) com polimorfismos genéticos de alto risco e controles saudáveis (CSs).

Gene	Nome	Função	Polimorfismos relatados	N de estudos	Polimorfismo com resultado positivo	Método	Achado de Neuroimagem		Parâmetro funcional ou de DTI usado
							Aumento	Diminuição	
CACNA1C	Subunidade $\alpha 1C$ do canal de cálcio do tipo L	Os canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes aumentam rapidamente a concentração intracelular de Ca^{2+} após a despolarização, iniciando uma série de respostas, incluindo a liberação de neurotransmissores e alterações na expressão gênica (Gargus, 2009)	rs1006737, G para A	4	Rs1006737 (alelo de risco A)	VBM		Putamen E (v)	
					Rs1006737 (alelo de risco A)	RMf	Amígdala E (f)	Tarefas de faces com conteúdo emocional	
					Rs1006737 (alelo de risco A)	RMf	Amígdala D (f)	CPFDI D (f)	Tarefas de faces com conteúdo emocional
					Rs1006737 (alelo de risco A)	RMf		DPFDI D/CPFDI E (f)	Tarefas de faces com conteúdo emocional
ANK3	Anquirina 3	Codifica anquirina 3, uma proteína envolvida na montagem coordenada de transportadores de íons e moléculas de adesão celular nos segmentos iniciais axonais e nódulos de Ranvier nos nervos mielinizados (Linke <i>et al.</i> , 2011)	rs10994336 rs9804190 rs10761482	4	Rs10761482 (citosina [C] / timina [T]; (alelo de risco C)	DTI		Forceps menor D/ Forceps menor E	FA
					Rs9804190 (Carreador T [risco])	DTI		FU D/FU E/GCA dorsal D/ GCA dorsal E/Região temporoparietal E/GC dorsal E/Região parietooccipital E/SB da região parietal D	FA

Tabela 5 – Resumo dos achados dos genes relatados e diferenças estatisticamente significativas entre pacientes com transtorno bipolar (TB) com polimorfismos genéticos de alto risco e controles saudáveis (CSs). *continua*

Gene	Nome	Função	Polimorfismos relatados	N de estudos	Polimorfismo com resultado positivo	Método	Achado de Neuroimagem		Parâmetro funcional ou de DTI usado
							Aumento	Diminuição	
					rs10994336 (alelo de risco T)	RMf	GCA D/ GCP E (f)		Tarefa <i>N-back</i>
					rs9804190, alelo de risco C)	RMf	GCA D (f)		Tarefa <i>N-back</i>
					rs10994336; alelo de risco T	RMf		CPFdl D/ CPFvl E (f)	Tarefas de faces com conteúdo emocional
<i>BDNF</i>	Fator neurotrófico derivado do cérebro	Pequena proteína da família das neurotrofinas que regula várias funções cerebrais; tem sido implicada na modulação da plasticidade do hipocampo e da memória dependente do hipocampo (Lu e Gottschalk, 2000)	Val66Met (rs6265)	3	Carreadores Met	VBM		Hipocampo D/ Hipocampo E	
					Carreadores Met	VBM		Hipocampo D/ Hipocampo E	
					Carreadores Met	VBM		GCA D/GCA E/ CPFdl E	
<i>5-HTTLPR</i>	Polimorfismo transportador de serotonina	Polimorfismo na região reguladora do gene - uma deleção/inserção de 44 pb (<i>5-HTTLPR</i>) localizada na região 5' do gene que codifica o transportador de serotonina (<i>SLC6A4</i>) no cromossomo 17q11.2. Estudos <i>in vitro</i> evidenciaram que a atividade basal da variante longa (l) era mais de duas vezes a da forma curta (s) do <i>5-HTTLPR</i> , sugerindo que a transcrição do gene transportador de serotonina é modulada por variantes do <i>5-HTTLPR</i> com o alelo S correspondente à baixa atividade de absorção de serotonina (Heils <i>et al.</i> , 1996)	Variante longa (l) e curta (s) (risco)	3	Carreadores s	VBM	Amígdala D (v)		
					Carreadores s	DTI	GCP D/ GCA E/CCt/CCj/ CR posterior D		DR e DM
					Carreadores s	RMf		GCA ventral D/ GCA ventral E	Tarefas de faces com conteúdo emocional

Tabela 5 – Resumo dos achados dos genes relacionados e diferenças estatisticamente significativas entre pacientes com transtorno bipolar (TB) com polimorfismos genéticos de alto risco e controles saudáveis (CSs). *continua*

Gene	Nome	Função	Polimorfismos relacionados	N de estudos	Polimorfismo com resultado positivo	Método	Achado de Neuroimagem		Parâmetro funcional ou de DTI usado
							Aumento	Diminuição	
<i>NRG1</i>	Neuregulin-1	Codifica uma família de proteínas de sinalização em vários tecidos do corpo com expressão de NRG1 mais alta no cérebro. No sistema nervoso, as proteínas NRG1 têm sido implicadas em inúmeras funções, incluindo a migração neuronal, a formação de sinapses e a expressão de receptores, bem como a mielinização, regulando a proliferação e a diferenciação de oligodendrócitos (Winterer <i>et al.</i> , 2008)	SNP8NRG243177 (rs6994992) SNP8NRG221533 (rs35753505)	2	SNP8NRG221533 (rs35753505) carreadores C (alto risco)	VBM	GC E/GPH E/CCe/CCA		
					SNP8NRG221533 (rs35753505) carreadores C (alto risco)	RMf	COF posterior D		Tarefa de fluência verbal
<i>G72</i>	Ativador oxidante do D-aminoácido	<i>G72</i> tem sido associado à modulação da função do receptor NMDA e à regulação da função mitocondrial e da ramificação dendrítica (Zuliani <i>et al.</i> , 2009)	PNUs M23C/T e M24A/T SNP rs746187A/G	2	Carreadores M23 e M24 T SNP rs746187 A/A	VBM RMf		PT E/Amígdala D Precúneo E	Tarefa de fluência verbal
<i>DISC1</i>	<i>Disrupted-in-schizophrenia 1</i>	Expresso predominantemente no hipocampo e codifica uma proteína com um domínio globular N-terminal, que é um domínio C-terminal enrolado, e vários domínios de espiral enrolada. O papel funcional do <i>DISC1</i> é em grande parte desconhecido, mas esses domínios distintos permitem que a proteína <i>DISC1</i> interaja com proteínas tanto centrossomais quanto citoesqueléticas, bem como com proteínas associadas à membrana e transdução de sinal (Callicott <i>et al.</i> , 2005)	Várias variantes de risco (rs1538979, rs821577, rs821633, rs821616 [Ser704Cys], rs6675281 [Leu607Phe] e rs1411771) (Chakirova <i>et al.</i> , 2011)		Rs821633, alelo de risco	RMf		LPI D/ GC E	Tarefas de iniciação verbal e de conclusão de frases
<i>DGKH</i>	Diacilglicerol quinase eta (DGKη)	A enzima DGKη desempenha um papel importante na via do segundo mensageiro de inositol trifosfato catalisando o metabolismo da diacilglicerol (DAG) em ácido	Haplótipos de risco (rs9315885, rs1012053, rs1170191, TAC), haplótipo de risco (rs994856 / rs9525580 / rs9525584 GAT (haplótipo de		Rs994856 / rs9525580 / rs9525584 GAT (haplótipo de	VBM	Amígdala E		

Tabela 5 – Resumo dos achados dos genes relatados e diferenças estatisticamente significativas entre pacientes com transtorno bipolar (TB) com polimorfismos genéticos de alto risco e controles saudáveis (CSs). *continua*

Gene	Nome	Função	Polimorfismos relatados	N de estudos	Polimorfismo com resultado positivo	Método	Achado de Neuroimagem		Parâmetro funcional ou de DTI usado
							Aumento	Diminuição	
		fosfatídico. DAG é um ativador de muitas isoformas da proteína quinase C (PKC). Portanto, a DGKH regula a atividade das isoformas PKC que desempenham um papel fundamental em várias vias de sinalização (Kittel-Schneider <i>et al.</i> , 2015)	rs9525584 GAT) e/ou polimorfismos de risco em DGKH (rs994856, rs9525580, rs9525584, rs9315885)		risco)				
<i>HAP_{ICE}</i>	Haplótipo NRG1 HAP_{ICE} (deCODE)	É um haplótipo central de NRG1 constituído por cinco PNUs e dois microsátélites (Cannon <i>et al.</i> , 2012)	Arh0 (sem cópias do haplótipo): sem risco Arh1 (1 ou 2 cópias do haplótipo): risco		Arh1: risco	VBM	Fornix D/ Caudado E/ GCP E		
<i>IL-1β</i>	Interleucina-1 beta	Codifica a citocina pró-inflamatória interleucina-1 beta (IL-1β), que tem um papel importante na indução do fenótipo dopaminérgico em precursores neuronais mesencefálicos, bem como na regulação do crescimento de dendritos no desenvolvimento de neurônios corticais (Papiol <i>et al.</i> , 2008)	Sítio polimórfico (rs16944) do gene IL-1B. Alelo*1 (511C) do gene IL-1B completa um sítio de restrição Aval, enquanto o alelo *2 (511T) fornece um produto intacto		Carreadores do alelo*2	VBM		CPFdl E	
<i>GRIN2B</i>	Subunidade do receptor de NMDA 2B	Codifica a subunidade NR2B do receptor de glutamato NMDA. Esta subunidade é expressa nas partes cortical e temporal medial do cérebro, estriado e bulbo olfativo (Kuswanto <i>et al.</i> , 2013)	Variante de risco rs890 G / T		Alelo T	DTI		Região frontal D / Região frontal E / Região parietal E/ Região occipital E/ Região occipital D/ GC E	FA

Tabela 5 – Resumo dos achados dos genes relacionados e diferenças estatisticamente significativas entre pacientes com transtorno bipolar (TB) com polimorfismos genéticos de alto risco e controles saudáveis (CSs). *final*

Gene	Nome	Função	Polimorfismos relacionados	N de estudos	Polimorfismo com resultado positivo	Método	Achado de Neuroimagem		Parâmetro funcional ou de DTI usado
							Aumento	Diminuição	
<i>TNF</i>	Fator de necrose tumoral Fator de necrose tumoral	Codifica o fator de necrose tumoral alfa ($TNF\alpha$), uma citocina envolvida tanto na inflamação sistêmica como neuro-inflamatória e na fase de reação aguda, e pode influenciar os processos neuronais e neuroquímicos associados à agressão em estudos pré-clínicos e clínicos (Barzman <i>et al.</i> , 2014)	Expressão dos genes da família <i>TNF</i> (Barzman <i>et al.</i> , 2014)	1	Níveis de expressão dos genes da família <i>TNF</i> (11)	RMf	GCA E/GCA E	D/GCA E/ Amígdala	Tarefa Posner (tarefa de frustração à ausência de recompensa)

Abreviações: **D**, direito; **E**, esquerdo; **CPFvl**, córtex pré-frontal ventrolateral; **DR**, difusividade radial; **DM**, difusividade média; **GC**, giro do cíngulo; **GPH**, giro parahipocampal; **CCe**, esplênio do corpo caloso; **CCA**, córtex do cíngulo anterior; **COF**, córtex orbitofrontal; **LBI**, Lóbulo parietal inferior; **GC**, giro do cíngulo

Dois estudos forneceram evidências de que pacientes com TB que carregam o alelo Met do gene *BDNF* podem apresentar várias alterações estruturais abrangendo várias áreas do cérebro, como o hipocampo bilateralmente (CHEPENIK *et al.*, 2009; CAO *et al.*, 2016). Um estudo prospectivo de quatro anos relatou que os indivíduos participantes com TB que eram portadores de um ou mais alelos Met do *BDNF* apresentaram perdas significativamente maiores nos índices de girificação, um efeito que se correlacionou com a perda de substância cinzenta no hemisfério esquerdo (MIRAKHUR *et al.*, 2009). Mirakhur *et al.* (2009) observaram menor volume do giro do cíngulo anterior bilateral em pacientes com TB com *BDNF* Val/Met em comparação com aqueles com genótipos Val/Val, enquanto que em ambos os grupos TB e CS, os participantes com o genótipo *BDNF* Val/Met apresentaram menor substância cinzenta do córtex pré-frontal dorsolateral bilateral.

Aumento do volume da amígdala esquerda foi observado em portadores do alelo S do gene *5-HTTLPR* em grupos TB e CS (SCHERK *et al.*, 2009).

As variações genéticas no gene *CACNA1C* não foram associadas a mudanças estruturais significativas em três estudos de VBM (SOEIRO-DE-SOUZA *et al.*, 2012; TESLI *et al.*, 2013; WOLF *et al.*, 2014), enquanto Perrier *et al.* (2011) descobriram que pacientes eutímicos portadores do alelo de risco *CACNA1C* rs1006737 apresentaram um volume menor do putamen esquerdo comparado com CSs.

Um volume significativamente aumentado da amígdala esquerda foi associado ao haplótipo *DGKH* (rs994856 / rs9525580 / rs9525584 GAT) em 30 pacientes eutímicos com TB do tipo I, mas não em CS (KITTEL-SCHNEIDER *et al.*, 2015). O genótipo de risco (TT) do *NRG1* SNP8NRG221533 foi associado a volume reduzido de substância branca no fornix, cíngulo e giro parahipocampal em uma amostra de TB do tipo I (CANNON *et al.*, 2012). No mesmo estudo, os participantes com TB que carregavam uma ou duas cópias dos haplótipos HAPICE do gene *NRG1* tinham maior volume de substância branca, do que aqueles que não carregavam nenhum, no fornix, caudado e cíngulo (CANNON *et al.*, 2012). Papiol *et al.* (2008) descobriram que um PNU -511C / T (rs16944) do gene *IL-1 β* estava associado a déficits de substância cinzenta total do cérebro e CPFdl esquerdo em uma amostra de 20 participantes com TB em um estudo de VBM. Dois estudos descobriram que as variações distintas do gene *ANK3* foram associadas a achados de DTI (FA reduzida) compatíveis com déficits de substância branca generalizada em diversas regiões cerebrais, tais como forceps menor, fascículo uncinado, giro do cíngulo anterior, córtex prefrontal dorsolateral, na substância branca temporoparietal esquerda e dorsomedial posterior (LIPPARD *et al.*, 2016; OTA *et al.*, 2016). Finalmente, em comparação com o alelo G do gene *GRIN2B*, os valores de

FA foram significativamente menores em pacientes com TB com alelo de risco T em regiões frontais, parietal esquerda, occipitais bilaterais e giro do cíngulo esquerdo (KUSWANTO *et al.*, 2013).

5.1.5.2. Estudos de RMf

Alterações funcionais de neuroimagem foram associadas a variações genéticas de *CACNA1C*, *ANK3*, *DISC1*, *TNF*, *DAOA*, *5-HTTLPR* e *NRG1* (Tabela 5).

As regiões com alterações funcionais mais significativamente associadas a variações genéticas em TB foram: (1) o GC anterior direito (GCA), onde a variação nos genes *ANK3* e *TNF* foi associada com maior ativação nas tarefas de memória de trabalho (*ANK3*) ou Posner (*TNF*), enquanto o alelo S do *5-HTTLPR* foi significativamente associado a uma menor ativação durante uma tarefa de processamento emocional; (2) GCA esquerdo, onde polimorfismos no gene *TNF* foram associados com aumento da ativação e o alelo *5-HTTLPR* S com diminuição da ativação durante as tarefas de processamento emocional; (3) amígdala esquerda, onde a variação nos genes *CACNA1C* e *TNF* foi associada a maior ativação durante as tarefas de processamento emocional; (4) GC esquerdo, onde polimorfismos no *DISC1* foram associados com menor ativação durante uma tarefa de fluência verbal; (5) giro parahipocampal esquerdo, onde os polimorfismos *ANK3* foram associados com maior ativação; durante uma tarefa de memória de trabalho; e (6) CPFdl esquerdo, onde as variações nos genes *CACNA1C* e *5-HTTLPR* foram associadas com maior ativação durante as tarefas de processamento emocional.

Os paradigmas de RMf que foram mais frequentemente utilizados em estudos de neuroimagem funcional relacionando achados de imagens e genética estatisticamente significativos foram tarefas de faces com conteúdo emocional (8 estudos) e teste de fluência verbal (2 estudos). Três estudos encontraram associações do alelo de risco *CACNA1C* A com aumento da ativação da amígdala bilateral (JOGIA *et al.*, 2011; TESLI *et al.*, 2013) e hipoativação do CPFdl (JOGIA *et al.*, 2011; TESLI *et al.*, 2013), sendo que um estudo relatou ambas as alterações (JOGIA *et al.*, 2011) com a tarefa de faces com conteúdo emocional. Os estudos remanescentes encontraram uma diminuição da ativação do CPFdl em associação com o alelo de risco do polimorfismo *ANK3* rs10994336 (DELVECCHIO *et al.*, 2015) ou uma diminuição da ativação do giro do cíngulo anterior relacionado ao alelo de risco de *5-HTTLPR* S (SHAH *et al.*, 2009). Estudos que empregaram o teste de fluência verbal foram

inconsistentes quanto a variações genéticas e ativações de RDIs (MECHELLI *et al.*, 2008; MECHELLI *et al.*, 2012).

5.1.5.3. Mapa ilustrativo do cérebro com resultados significativos de neuroimagem-genética com replicação

A Figura 2 resumiu os achados de imagem-genética replicados em pacientes com TB em comparação com CSs. Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) foi considerada somente se os achados de neuroimagem de pacientes com TB que apresentavam o alelo de risco fossem diferentes dos CS ou TB que não possuíam o alelo de risco (ou seja, uma interação de diagnóstico x genética). Dois estudos de RMf descobriram que indivíduos com TB que carregavam a variante A do polimorfismo *CACNA1C* Rs1006737 tinham atividade diminuída no córtex pré-frontal dorsal ventrolateral direito durante o paradigma de faces com conteúdo emocional. No entanto, amostras entre essas duas investigações pareciam se sobrepor (JOGIA *et al.*, 2011; DIMA *et al.*, 2013) e, portanto, essa associação não foi considerada como uma verdadeira replicação. Além disso, dois estudos de VBM descobriram que os sujeitos com TB que eram portadores do alelo Met do polimorfismo *BDNF* Val66Met tinham volumes diminuídos dos hipocampus bilaterais (CHEPENIK *et al.*, 2009; CAO *et al.*, 2016).

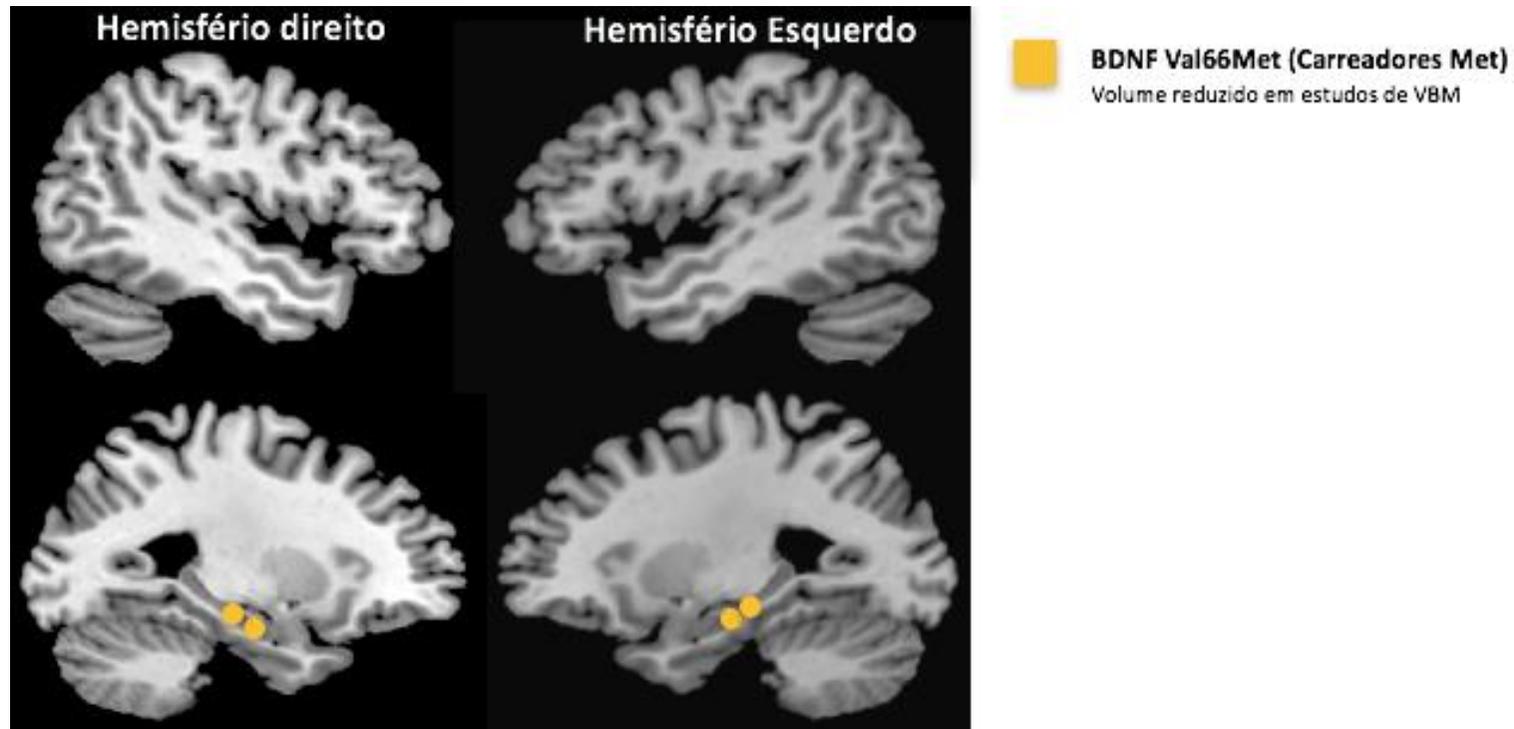


Figura 2 – Mapa cerebral representativo das localizações aproximadas dos achados replicados de neuroimagem-genética em pacientes com TB em comparação com o grupo de controles saudáveis (CS). Os estudos de morfometria (k = 2) encontraram volumes hipocampais diminuídos bilateralmente em portadores do alelo Met do polimorfismo *BDNF* Val66Met (em amarelo).

5.1.6. Considerações metodológicas

A minoria dos estudos incluídos usou apenas participantes com TB eutímicos ($k = 10$; 22,7%), enquanto o estado de humor dos participantes com TB foi claramente descrito em 21 (47,7%) estudos. Vinte estudos (45,5%) controlaram os resultados para os efeitos da medicação ou, de outra forma, incluíam apenas participantes com TB livres de medicação, enquanto a maioria reportou achados controlados para comparações múltiplas ($k = 33$; 75,0%). Um grupo de CS foi incluído em 36 (81,8%) estudos. A mediana dos tamanhos de amostra para estudos VBM, DTI e RMf foram 80 (72-84), 153,5 (87,25-172) e 80,5 (69,5-87,25). Análise de todo o cérebro foi realizada em 15 (34,0%), enquanto 18 (40,9%) realizaram apenas análises de RDI definidas *a priori* e 4 (9,1%) realizaram ambos os tipos de análises. Vinte e oito estudos usaram um campo magnético de 1,5T, 13 estudos utilizaram 3,0T, 1 estudo 4,0T e 2 não especificaram o campo magnético da máquina.

5.2. Transtorno Depressivo Maior

5.2.1. Seleção dos estudos

A pesquisa da literatura encontrou 2.409 registros, e uma referência adicional foi encontrada depois de revisar as listas de referências dos artigos incluídos. Após a remoção de duplicatas, 1.499 referências foram selecionadas. Mil, trezentos e oitenta e oito referências foram excluídas após o rastreio de título/resumo. Dos 111 textos completos avaliados, 46 foram excluídos devido a: (1) não era TDM ($k = 11$), (2) outro método de neuroimagem não especificado nos critérios de inclusão ($k = 10$), (3) os dados para os participantes com TDM não foram fornecidos ($k = 6$), (4) não havia medida genética ($k = 4$), (5) amostras combinadas de TDM e CS ($k = 4$), (6) não foi investigada a associação de imagem e genética no TDM ($k = 1$), ou (7) dados era insuficientes ou não disponíveis ($k = 8$). Dois estudos que realizaram uma análise do genoma (EGEA) foram excluídos porque os dados do grupo TDM não foram relatados separadamente (SAVITZ *et al.*, 2013) ou apenas apresentaram o protocolo de um estudo em andamento (DUNLOP *et al.*, 2012). Além disso, 34 estudos foram excluídos porque não foram tinham replicações (Apêndice B). Portanto, 65 estudos de neuroimagem genética (NAISMITH *et al.*, 2002; FRODL *et al.*, 2004; FRODL *et al.*, 2007; HICKIE *et al.*, 2007; TAYLOR *et al.*, 2007; DANNLOWSKI *et al.*, 2008; DOMSCHKE *et al.*, 2008;

FRODL *et al.*, 2008; ALEXOPOULOS *et al.*, 2009; DANNLOWSKI *et al.*, 2009; FRIEDEL *et al.*, 2009; INKSTER *et al.*, 2009; JESSEN *et al.*, 2009; LEE *et al.*, 2009; PAN *et al.*, 2009; BAUNE *et al.*, 2010; EKER *et al.*, 2010; FRODL *et al.*, 2010; HOU *et al.*, 2010; YUAN *et al.*, 2010; COLE *et al.*, 2011; DIXSON *et al.*, 2011; GONUL *et al.*, 2011; KANELLOPOULOS *et al.*, 2011; BERMINGHAM *et al.*, 2012; CARBALLEDO *et al.*, 2012; CHEN *et al.*, 2012; FRODL *et al.*, 2012; HSU *et al.*, 2012; MURPHY *et al.*, 2012; TAYLOR *et al.*, 2012; WOULDSTRA *et al.*, 2012; AHDIDAN *et al.*, 2013; CARDONER *et al.*, 2013; COLE *et al.*, 2013; COSTAFREDA *et al.*, 2013; DANNLOWSKI *et al.*, 2013; OPMEER *et al.*, 2013; SEOK *et al.*, 2013; WOULDSTRA *et al.*, 2013; WU *et al.*, 2013; BACKES *et al.*, 2014; GUO *et al.*, 2014; HAYASHI *et al.*, 2014; MCFARQUHAR *et al.*, 2014; STACEY *et al.*, 2014; BOOIJ *et al.*, 2015; CHOI *et al.*, 2015; DANNLOWSKI *et al.*, 2015; IDE *et al.*, 2015; INOUE *et al.*, 2015; LEGGE *et al.*, 2015; LISIECKA *et al.*, 2015; PHILLIPS *et al.*, 2015; WATANABE *et al.*, 2015; YIN *et al.*, 2015; CAO *et al.*, 2016; CHOI *et al.*, 2016; JAWORSKA *et al.*, 2016; SCHNECK *et al.*, 2016; TATHAM *et al.*, 2016; TOZZI *et al.*, 2016; UEDA *et al.*, 2016; WON, CHOI, *et al.*, 2016; WON, KANG, *et al.*, 2016) preencheram critérios de inclusão para a revisão sistemática qualitativa, que forneceu dados de 7327 participantes (4.034 participantes com TDM e 3.293 CS). Finalmente, 22 estudos (FRODL *et al.*, 2004; FRODL *et al.*, 2007; HICKIE *et al.*, 2007; DANNLOWSKI *et al.*, 2008; ALEXOPOULOS *et al.*, 2009; FRIEDEL *et al.*, 2009; JESSEN *et al.*, 2009; EKER *et al.*, 2010; FRODL *et al.*, 2010; COLE *et al.*, 2011; GONUL *et al.*, 2011; KANELLOPOULOS *et al.*, 2011; AHDIDAN *et al.*, 2013; CARDONER *et al.*, 2013; COSTAFREDA *et al.*, 2013; IDE *et al.*, 2015; LISIECKA *et al.*, 2015; PHILLIPS *et al.*, 2015; YIN *et al.*, 2015; CAO *et al.*, 2016; JAWORSKA *et al.*, 2016; TATHAM *et al.*, 2016) tiveram dados suficientes para meta-análises quantitativas (N = 1.498, 882 participantes com TDM e 616 CS). A Figura 3 apresenta o fluxograma da seleção dos estudos. Os estudos excluídos durante a revisão do texto completo e os motivos de exclusão são apresentados no Apêndice B.

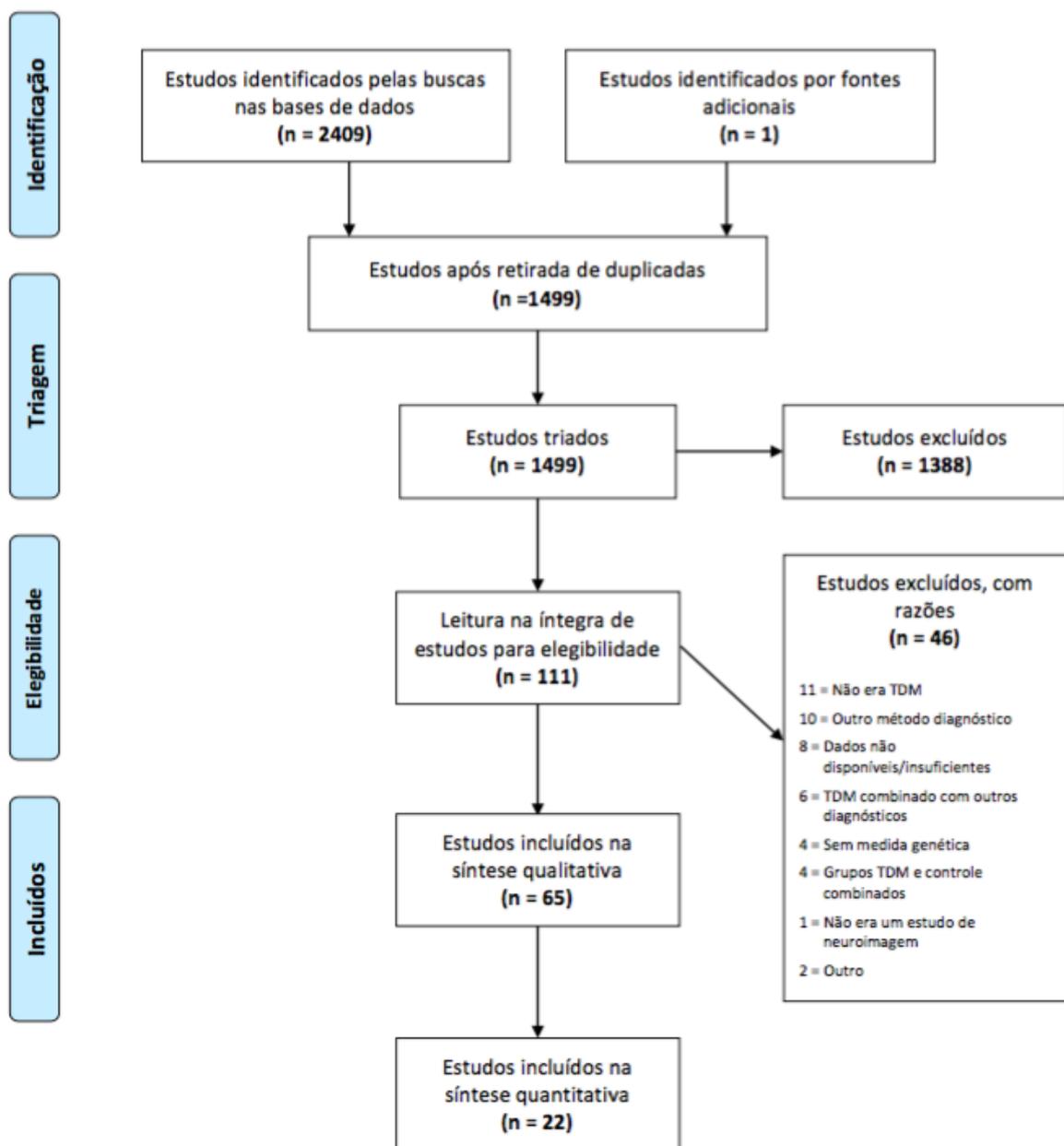


Figura 3 – Fluxograma PRISMA da busca dos estudos que avaliaram associações genéticas e neuroimagem no transtorno depressivo maior (TDM)

5.2.2. Características gerais dos estudos incluídos

As tabelas 6 e do Apêndice D apresentam características e principais achados para os 65 estudos incluídos na síntese qualitativa. Trinta e um dos 65 estudos investigaram associações não replicadas de polimorfismos de genes candidatos e achados de imagem (Tabela 6), enquanto os 34 estudos restantes (22 incluídos nas meta-análises) relataram

associações replicadas para os polimorfismos *5-HTTLPR* (k = 16), *BDNF* Val66Met (k = 13) e *COMT* Val158Met (k = 5) (Apêndice D). Quarenta e seis estudos (70,1%) incluíram um grupo de CS, enquanto o restante incluiu apenas participantes com TDM. Em geral, 1664 participantes com TDM (intervalo = 1 a 144) apresentaram variantes genéticas de risco (CRs), enquanto 1460 (intervalo = 5 a 169) não carregavam o alelo de risco (NCRs). Para CSs, 921 (intervalo = 2 a 123) foram CS, enquanto 1668 (intervalo = 4 a 508) apresentaram genótipos não relacionados ao risco. Entre os estudos incluídos, a maioria dos participantes eram do sexo feminino (65,1% em TDM e 57,5% em grupos de CS) e idade média de 45,7 (DP = 11,8) em indivíduos com TDM e 43,2 (DP = 13,4) em CSs. O uso de medicação foi relatado em 44 estudos (67,7%), dos quais 12 (27,3%) relataram que pelo menos 50% dos participantes com MDD estavam atualmente tomando mais de uma medicação psicotrópica. Onze estudos (16,9%) relataram que as amostras de TDM estavam isentas de drogas no momento da ressonância magnética. Em geral, a qualidade dos estudos incluídos foi boa (mediana = 89%, intervalo de 63-100; Apêndice C)

Tabela 6 – Resumo das características e achados de imagens com associações genéticas de estudos não replicados no transtorno depressivo maior.

Referência	Gene	N (% mulheres)	Genótipos	Idade (DP)	Métodos de imagem (Força do campo magnético; software; tarefa; RDIs)	Diferença estatisticamente significativa?	Achados principais
Morfometria (RDI/análise do cérebro inteiro)							
Bermingham, 2012 (BERMINGHAM <i>et al.</i> , 2012)	<i>BICCI1</i>	TDM: 44 (63,6) CS: 44 (61,4)	TDM: rs999845 (TT/CT = 13, CC = 31) CS: rs999845 (TT/CT = 18, CC = 26)	TDM: 41,7 (10,0) CS: 35,8 (12,8)	3,0T; BRAINS2; RDI: hipocampo	Não	O corpo do hipocampo direito de pacientes e controles sem antecedentes de experiências adversas da infância (EAI) e que carregavam o alelo T protetor do <i>BICCI1</i> foi significativamente maior em comparação com os participantes homocigotos para o maior alelo C do <i>BICCI1</i> . Pacientes TDM com EAI, portadores do alelo T, apresentaram menor volume de cabeça do hipocampo em comparação com pacientes TDM sem EAI.
Booij, 2015 (BOOIJ <i>et al.</i> , 2015)	<i>SLC6A4</i> metilação do DNA	TDM: 33 (69,7) CS: 36 (58,3)	Níveis de metilação	TDM: 40,3 (9,5) CS: 35,3 (12,8)	3,0T; FreeSurfer; RDI: hipocampo	Não	Trauma infantil, sexo masculino e o menor volume do hipocampo foram associados de forma independente à maior metilação do transportador de serotonina periférica. A maior metilação do <i>SLC6A4</i> no grupo deprimido foi observada apenas em pacientes tratados com SSRI.
Dannowski, 2015 (DANNLOWSKI <i>et al.</i> , 2015)	<i>NCAN</i>	TDM: 171 (61,4) CS: 512 (56,4)	TDM: rs1064395 (AA/AG = 47, GG = 124) CS: rs1064395 (AA/AG = 123, GG = 389)	TDM: 38,7 (11,8) CS: 33,9 (12,8)	3,0T; SPM8; RDI: hipocampo, amígdala/ATC	Não	Os portadores de alelos A com TDM ou CS mostraram amígdala reduzida e volumes de substância cinzenta do hipocampo em ambas as córtices com uma extraordinária sobreposição espacial. Na amostra combinada, os efeitos do genótipo observados para a amígdala e hipocampo sobreviveram a correção para volume cerebral total. Outros efeitos também foram observados no córtex orbitofrontal esquerdo e no cerebelo / giro fusiforme.
Dixon, 2011 (DIXSON <i>et al.</i> , 2011)	<i>MCT8, TTR</i>	TDM: 134 (62,7) CS: 144 (63,2)	N/A	TDM: 49,3 (13,4) CS: 49,9 (12,1)	1,5T; SPM5; ATC	Sim	No grupo de pacientes TDM, o genótipo AA foi associado a um maior volume de SC em relação ao grupo de genótipos GG. No grupo de controles, o genótipo AA foi associado a volume de SC reduzida em relação ao grupo GG. Uma interação grupo x genótipo foi encontrada no córtex occipital esquerdo.
Frodl, 2012 (FRODL <i>et al.</i> , 2012)	<i>GILZ, SGK-1</i>	TDM: 40 (60,0) CS: 43 (58,1)	Níveis de mRNA	TDM: 41,4 (10,9) CS:	3,0T; BRAINS2; RDI: hipocampo, amígdala	Sim	Pacientes com TDM apresentaram menores volumes de hipocampo e aumentados em comparação com CS. Pacientes com TDM que apresentaram menos expressão dos genes induzíveis aos glicocorticóides

Tabela 6 – Resumo das características e achados de imagens com associações genéticas de estudos não replicados no transtorno depressivo maior. *continua*

Referência	Gene	N (% mulheres)	Genótipos	Idade (DP)	Métodos de imagem (Força do campo magnético; software; tarefa; RDIs)	Diferença estatisticamente significativa?	Achados principais
				37,0 (13,7)			<i>GILZ</i> ou <i>SGK-1</i> apresentaram volumes menores de hipocampo.
Hou, 2010 (HOU <i>et al.</i> , 2010)	<i>ACE</i>	TDM: 31 (67,7)	TDM: DD/ID = 20, II = 11	TDM: 70,6 (4,2)	1,5T; SPM5; ATC	Sim	Os portadores de alelos D apresentaram volumes substancialmente menores de substância branca (SB) do giro frontal superior direito (GFS) e giro do cíngulo anterior direito (GCA), mas tiveram volumes maiores do giro temporal médio esquerdo (GTM) e giro occipital médio direito (GOM) do que os homozigotos.
Inkster, 2009 (INKSTER <i>et al.</i> , 2009)	<i>GSK3β</i>	TDM: 134 (62,7) CS: 143 (63,6)	N/A	TDM: 49,3 (13,4) CS: 49,9 (12,1)	1,5T; SPM5; ATC	Sim	Varição no volume de SC foi associada a polimorfismos <i>GSK3β</i> ; As associações mais significativas foram encontradas para rs6438552, que apresentou 3 agrupamentos significativos de SC no giro temporal superior direito e esquerdo e no hipocampo direito. Resultados semelhantes foram obtidos com rs12630592, um PNU em desequilíbrio de ligação elevada. Foi observada uma significativa interação do PNU x TDM quanto ao efeito sobre os volumes de SC no hipocampo direito e no giro temporal superior.
Naismith, 2002 (NAISMITH <i>et al.</i> , 2002)	<i>APOE4</i>	TDM: 47 (68,1) CS: 20 (60,0)	TDM: carreadores = 9, não-carreadores = 38 CS: carreadores = 8, não-carreadores = 12	TDM: 51,8 (12,4) CS: 56,1 (9,8)	Tesla N/A; BRAINS; RDI: núcleo caudado, volume cerebral total	Não	Idade, volume do cerebral total, diagnóstico de depressão, volume do núcleo caudado direito e a mutação da redução da metilendetraidrofolato redutase foram preditores do desempenho no teste <i>Trail Making</i> . Não foram descritas diferenças para interações entre genótipo e diagnóstico no volume do caudado.
Stacey, 2014 (STACEY <i>et al.</i> , 2014)	<i>DISC1</i>	TDM: 171 (61,4) CS: 512 (56,4)	TDM: rs28930675 (TC/TT = 1, CC = 169) rs3738401 (AG/AA = 74, GG = 93) rs6675281 (CT/TT = 52, CC = 118) rs821616 (AT/AA = 74, TT = 95) CS: rs28930675 (TC/TT = 2, CC = 508) rs3738401 (AG/AA = 267, GG = 244) rs6675281 (CT/TT = 154, CC = 357) rs821616 (AT/AA = 255, TT = 255)	N/A	3,0T; SPM8; RDI: hipocampo, CCA, e estriado/ATC	Não	Análises da região de interesse não conseguiram revelar alterações morfológicas associadas ao <i>DISC1</i> no hipocampo, GCA ou estriado em pacientes com TDM e CSs. Análises exploratórias do volume total cerebral identificaram um mapeamento de agrupamentos significativo até a borda dos giros precentral e postcentral associado com rs821616, mas somente em CSs.
Taylor, 2012	<i>AGTR1</i>	TDM: 181 (142,0)	rs2638363, rs10935724, rs1492103,	N/A	1,5T; ITK-SNAP 1,4,1;	Não	Volume de CPFdl e hipocampo do hemisfério direito

Tabela 6 – Resumo das características e achados de imagens com associações genéticas de estudos não replicados no transtorno depressivo maior. *continua*

Referência	Gene	N (% mulheres)	Genótipos	Idade (DP)	Métodos de imagem (Força do campo magnético; software; tarefa; RDIs)	Diferença estatisticamente significativa?	Achados principais
(TAYLOR <i>et al.</i> , 2012)		CS: 111 (104,5)	rs718858, rs12721331, rs2675511, rs389566, rs12695902, rs385338, rs5182. Tamanhos de amostra N/A		RDI: hipocampo, CPFdl		diferiu significativamente entre vários genótipos. Para duas análises de PNUs que exibiram relações com o volume do CPFdl e hipocampo (rs2638363 rs1492103), as variantes associadas ao volume maior do hipocampo foram associadas ao menor volume de CPFdl. Nenhuma interação foi descrita para diagnóstico x genótipo.
Ueda, 2016 (UEDA <i>et al.</i> , 2016)	<i>SLC6A2</i>	TDM: 30 (43,3) CS: 48 (27,1)	TDM: G1287A (AA/AG = 18, GG = 12) T182C (CT/CC = 19, TT = 11) CS: G1287A (AA/AG = 21, GG = 27) T182C (CT/CC = 21, TT = 27)	TDM: 44,3 (13,0) CS: 41,2 (11,4)	3,0T; SPM8; ATC	Sim	Efeitos de diagnóstico na morfologia cerebral foram encontrados no córtex temporal superior esquerdo. Não foram encontrados efeitos significativos do genótipo no T182C e no G1287A. Foi encontrada uma interação significativa do genótipo (G1287A) no córtex pré-frontal esquerdo dorsolateral. Não foram observados efeitos de interação de genótipos significantes (T182C) em qualquer região do cérebro
Yuan, 2010 (YUAN <i>et al.</i> , 2010)	<i>APOE4</i>	TDM: 37 (64,9)	TDM: carreadores = 12, não-carreadores = 25	TDM: 70,4 (4,1)	1,5T; SPM5; ATC	Sim	O volume dos giros frontais médio direito e esquerdo e occipital inferior esquerdo foram significativamente menores em pacientes com TDM portadores de alelos ApoE ε4 em comparação com não-portadores de alelos ApoE ε4.
Imagem por tensor de difusão (DTI)							
Choi, 2015 (CHOI <i>et al.</i> , 2015)	<i>BDNF</i> metilação de DNA	TDM: 60 (78,3) CS: 53 (67,9)	Níveis de metilação	TDM: 41,9 (11,3) CS: 41,2 (13,9)	Tesla N/A; FMRI (TBSS); ATC	Não	O grupo TDM demonstrou fração de anisotropia reduzida (FA) na corona radiata anterior e posterior bilateral (CRA e CRP), joelho do corpo caloso e nas radiações talâmicas posteriores bilaterais. Houve uma correlação inversa e significativa entre a metilação do DNA da região do promotor BDNF e FA na CRA direita em pacientes com TDM.
Choi, 2016 (CHOI <i>et al.</i> , 2016)	<i>SLC6A15</i>	TDM: 86 (79,1) CS: 64 (67,2)	TDM: rs1545843 (AA/AG = 50, GG = 36) CS: rs1545843 (AA/AG = 30, GG = 34)	N/A	Tesla N/A; FMRI; RDI: joelho do corpo caloso, fascículo uncinado, cíngulo, fornix	Não	Valores de FA no giro parahipocampal esquerdo (GPH) foram significativamente reduzidos em pacientes com TDM em comparação com os CSs. Pacientes com TDM com o alelo A apresentaram valores de FA reduzidos para GPH esquerdo do que CS com alelo A. Não houve diferença significativa no valor de FA do GPH à esquerda para a comparação entre os homozigotos G dos grupos TDM e CS.
Cole, 2013 (COLE <i>et al.</i> ,	<i>FTO</i>	TDM: 81 (66,7)	TDM: rs3751812 (TT/TG = 51, GG = 30)	TDM: 48,6 (9,2)	1,5T; TBM; ATC	Não	O modelo de regressão dos efeitos do IMC, diagnóstico TDM e genótipo FTO nos volumes

Tabela 6 – Resumo das características e achados de imagens com associações genéticas de estudos não replicados no transtorno depressivo maior. *continua*

Referência	Gene	N (% mulheres)	Genótipos	Idade (DP)	Métodos de imagem (Força do campo magnético; software; tarefa; RDIs)	Diferença estatisticamente significativa?	Achados principais
2013)		CS: 69 (55,1)	CS: rs3751812 (TT/TG = 39, GG = 30)	CS: 51,2 (8,0)			cerebrais regionais revelou efeitos significativos relacionados ao IMC, mas nenhum efeito significativo do genótipo FTO ou TDM.
Tozzi, 2016 (TOZZI <i>et al.</i> , 2016)	<i>FKBP5</i>	TDM: 40 (67,5) CS: 43 (62,8)	TDM: rs1360780 (TT/CT = 20, CC = 20) CS: rs1360780 (TT/CT = 22, CC = 21)	TDM: 41,6 (10,3) CS: 36,0 (12,3)	3,0T; ExploreDTI; RDI: insula e opérculo rolândico, giro de Heschl, lóbulo temporal superior, giro parahipocampal, córtex do cíngulo posterior, giro frontal inferior, pars triangularis	Não	Os pacientes portadores do alelo de alto risco apresentaram DM aumentada e medidas de FA reduzidas no opérculo rolândico, giro de Heschl, insula, e giro frontal inferior.
Won, 2016 (WON, CHOI, <i>et al.</i> , 2016)	<i>SLC6A4</i> DNA methylation	TDM: 35 (71,4) CS: 49 (69,4)	Níveis de metilação	TDM: 40,3 (11,1) CS: 41,1 (14,1)	3,0T; FMRIB (TBSS); ATC	Sim	Pacientes com TDM apresentaram valores de FA significativamente menores no joelho e tronco do corpo caloso do que em CSs. Foram observadas correlações inversas significativas entre valores de FA e valores de difusividade axial (DA) para o tronco do corpo caloso e metilação <i>SLC6A4</i> em CpG3 em pacientes com TDM livres de medicação. Observou-se uma correlação inversa significativa entre os valores de FA para o joelho do corpo caloso e a metilação <i>SLC6A4</i> em CpG4 em CSs. Além disso, observou-se uma correlação positiva significativa entre os valores de DR para o joelho do corpo caloso e a metilação <i>SLC6A4</i> em CpG4 em CSs.
Won, 2016 (WON, KANG, <i>et al.</i> , 2016)	<i>BclI</i>	TDM: 52 (78,8) CS: 52 (61,5)	TDM: rs41423247 (GG/GC = 22, CC = 30) CS: rs41423247 (GG/GC = 22, CC = 30)	TDM: 42,3 (12,4) CS: 42,7 (15,0)	3,0T; FMRIB (TBSS); RDI: cíngulo, fornix, stria terminalis	Sim	Diminuição dos valores de FA do giro parahipocampal esquerdo foram observados em pacientes com TDM, em comparação com CSs. Além disso, os pacientes com TDM do grupo portador do alelo minor de <i>BclI</i> (G-) apresentaram alterações significativas no formato do hipocampo esquerdo e diminuição dos valores de FA do giro parahipocampal esquerdo em comparação com CSs portadores do alelo minor (G-). Não foram observadas diferenças significativas entre os subgrupos de diagnóstico homocigotos C/C.
Ressonância Magnética Funcional (RMf)							
Backes, 2014 (BACKES <i>et al.</i> ,	<i>CACNA1C</i>	TDM: 40 (52,5)	TDM: rs1006737 (AA/AG = 21, GG = 19)	TDM: 36,6 (10,8)	3,0T; SPM8; corr (P < 0,05); SVF (<i>block design</i>);	Sim	Pacientes com alelo A demonstraram ativação aumentada em comparação com pacientes com

Tabela 6 – Resumo das características e achados de imagens com associações genéticas de estudos não replicados no transtorno depressivo maior. *continua*

Referência	Gene	N (% mulheres)	Genótipos	Idade (DP)	Métodos de imagem (Força do campo magnético; software; tarefa; RDIs)	Diferença estatística significativa?	Achados principais
2014)		CS: 40 (52,5)	CS: rs1006737 (AA/AG = 21, GG = 19)	CS: 32,8 (11,2)	ATC		genótipo GG no CPF dorsolateral/ventrolateral esquerdo (CPFdl/CPFvl), nos GFM/GFI esquerdos. Além disso, os pacientes com alelo A apresentaram maior conectividade funcional entre GFM/GFI esquerdos e um agrupamento com áreas do CPFdl direito, nos GFS/GFM direitos.
Baune, 2010 (BAUNE <i>et al.</i> , 2010)	<i>IL1B</i>	TDM: 256 (56,6)	TDM: rs16944 (AA = 11, AG = 12, GG = 9) rs1143634 (CC = 14, CT = 13, TT = 5) rs1143643 (AA = 8, AG = 13, GG = 8)	TDM: 50,4 (14,9)	3,0T; SPM5; Faces com conteúdo emotivo (<i>block design</i>); RDI: amígdala, CCA	Sim	Os achados sugerem um efeito negativo do gene <i>IL1B</i> na resposta farmacológica e função da amígdala e GCA envolvendo o alelo G de rs16944 ou rs116343, que em conjunto aumentam o risco de não remissão durante 6 semanas de tratamento com antidepressivo em TDM. Nem o alelo Rs1143634 T nem o alelo C foram associados com a capacidade de resposta faces com conteúdo emotivo na amígdala ou no GCA. Não houve associação de conectividade funcional rs1143634 e amígdala-GCA.
Birmingham, 2012 (BERMINGHAM <i>et al.</i> , 2012)	<i>BICC1</i>	TDM: 44 (63,6) CS: 44 (61,4)	TDM: rs999845 (TT/CT = 13, CC = 31) CS: rs999845 (TT/CT = 18, CC = 26)	TDM: 41,7 (10,0) CS: 36,6 (11,8)	3,0T; SPM8; corr (P < 0,05); Tarefa de inibição cognitivo-emocional (design experimental); ATC	Sim	Pacientes e controles com o alelo C tiveram ativação aumentada do sistema de regulação emocional. Houve uma interação significativa de diagnóstico vs genótipo no córtex cíngulo médio direito e esquerdo, bem como no córtex frontal dorsolateral direito.
Chen, 2012 (CHEN <i>et al.</i> , 2012)	<i>DAOA</i>	TDM: 53 (N/A) CS: 46 (N/A)	N/A	N/A	3,0T; REPOUSO; RMfr; ATC	Sim	Seis aglomerados no cerebelo, giro frontal médio direito e giro temporal médio esquerdo mostraram associação genotípica entre ReHo alterado e rs2391191. Os principais efeitos dos genótipos rs2391191 foram encontrados no culmen e giro frontal médio direitos. A úvula esquerda e o giro temporal médio esquerdo mostraram uma interação do genótipo versus estado da doença.
Dannowski, 2009 (DANNLOWSKI <i>et al.</i> , 2009)	<i>MAOA</i>	TDM: 34 (67,6) CS: 31 (58,1)	TDM: MAOA-L = 19, MAOA-H = 15 CS: MAOA-L = 19, MAOA-H = 12	TDM: 36,9 (12,6) CS: 37,0 (11,5)	3,0T; SPM2; Faces de conteúdo emocional (<i>block design</i>); RDI: amígdala, cortex prefrontal	Sim	Atividades nas áreas pré-frontais dorsais compreendendo o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFdl), partes dorsais do córtex do cíngulo anterior (GCA) e córtex orbitofrontal lateral apresentaram conexões no grupo CS. Conectividade entre amígdala-córtex pré-frontal foi significativamente reduzida em pacientes deprimidos e portadores dos alelos de risco de <i>MAOA</i> .
Dannowski, 2013	<i>DRD3</i>	TDM: 54 (70,4)	TDM: rs3732790 (AT/TT = 42, AA = 12)	TDM: 59,1 (1,7)	3,0T; SPM5; Paradigma de faces com	Sim	O rs3732790T foi associado a maior resposta estriatal às expressões faciais felizes.

Tabela 6 – Resumo das características e achados de imagens com associações genéticas de estudos não replicados no transtorno depressivo maior. *continua*

Referência	Gene	N (% mulheres)	Genótipos	Idade (DP)	Métodos de imagem (Força do campo magnético; software; tarefa; RDIs)	Diferença estatisticamente significativa?	Achados principais
(DANNLOWSKI <i>et al.</i> , 2013)					conteúdo afetivo; RDI: estriado ventral		
Domschke, 2008 (DOMSCHKE <i>et al.</i> , 2008)	<i>CNR1</i>	TDM: 33 (66,7)	TDM: rs1049353 (AA/AG = 13, GG = 20) rs12720071 (AA/AG=31, GG=1)	TDM: 37,2 (12,3)	Tesla N/A; SPM2; Paradigma de faces com conteúdo afetivo (<i>block design</i>); RDI: Amígdala, pálido, núcleo caudado, tálamo, putamen	Sim	<i>CNR1</i> rs1049353 G diminuiu a atividade da amígdala bilateral, putamen e pálido, bem como atividade do caudado e tálamo esquerdos em resposta a faces felizes.
Friedel, 2009 (FRIEDEL <i>et al.</i> , 2009)	<i>SCL6A4</i>	TDM: 21 (23,8) CS: 21 (28,6)	TDM: LL/LS = 16, SS = 5 CS: LL/LS = 17, SS = 4	TDM: 40,0 (10,0) CS: 38,0 (12,0)	1,5T; SPM5; Paradigma do faces com conteúdo emocional (<i>block desig</i>); RDI: amígdala, CPFv	Sim	CSs apresentaram maior ativação pré-frontal (AB10) para imagens negativas em comparação com pacientes com TDM. Enquanto nos CSs a ativação pré-frontal (AB10) e a conectividade “AB10-amígdala” aumentaram com o número de alelos de risco de baixa expressão de <i>5-HTT</i> , esse efeito foi abolido e até revertido em pacientes com TDM.
Guo, 2014 (GUO <i>et al.</i> , 2014)	<i>5-HT2A</i>	TDM: 72 (59,7) CS: 70 (60,0)	TDM: T102C (TT/TC = 46, CC = 26) CS: T102C (TT/TC = 48, CC = 22)	TDM: 43,9 (10,7) CS: 44,1 (10,9)	1,5T; N/A; Tarefa de reconhecimento de emoção negativa; RDI: giros superior, médio e inferior do lobo frontal	Não	A intensidade de ativação no giro frontal médio de pacientes com genótipo CC aumentou em comparação com grupos de pacientes com genótipos TT e TC e CSs com genótipos TT; a intensidade de ativação no giro frontal inferior direito de pacientes com genótipo CC aumentou em comparação com pacientes com genótipos TT e TC e CSs.
Hsu, 2012 (HSU <i>et al.</i> , 2012)	<i>CRHR1</i>	TDM: 20 (55,0) CS: 83 (45,8)	N/A	TDM: 40,3 (12,3) CS: 27,0 (7,0)	3,0T; SPM2; Tarefa emocional com estímulo com palavras; ATC	Sim	As diferenças no sinal BOLD foram encontradas em CSs (portadores-A > homozigotos-GG) no giro temporal médio/ giro angular direitos enquanto os participantes observavam palavras negativas <i>versus</i> neutras. Entre os homozigotos GG, o sinal BOLD no giro subgenua foi maior nos participantes TDM. Por outro lado, entre os portadores de A, o sinal BOLD foi menor em indivíduos TDM no hipotálamo, amígdala bilateral e núcleo accumbens esquerdo.
Lee, 2009 (LEE <i>et al.</i> , 2009)	<i>TPHI</i>	TDM: 26 (100,0)	TDM: A218C (AA/AC = 15, CC = 11)	TDM: 50,3 (5,6)	1,5T; SPM2; Paradigma de faces com conteúdo emotivo; RDI: amígdala	Sim	Os indivíduos com o alelo A do polimorfismo A218C de <i>TPHI</i> mostraram maior atividade cerebral na amígdala bilateral sob a condição triste <i>versus</i> neutra em comparação com indivíduos homozigotos para o alelo C.
Mcfarquhar, 2014	<i>TOMM40</i>	TDM: 25 (76,0)	N/A	TDM: 32,8 (10,2)	1,5T; SPM8; corr (P < 0,05); Paradigma de faces com	Não	Portadores dos alelos de risco, independentemente de história de depressão, tinham função alterada do giro

Tabela 6 – Resumo das características e achados de imagens com associações genéticas de estudos não replicados no transtorno depressivo maior. *continua*

Referência	Gene	N (% mulheres)	Genótipos	Idade (DP)	Métodos de imagem (Força do campo magnético; software; tarefa; RDIs)	Diferença estatisticamente significativa?	Achados principais
(MCFARQUHAR <i>et al.</i> , 2014)		CS: 33 (69,7)		CS: 31,4 (9,7)	conteúdo emotivo; RDI: AB46, córtex do cíngulo posterior, córtex do cíngulo anterior, hipocampo, amígdala		do cíngulo durante o processamento da emoções de tristeza. Parece que o alelo de risco está associado a uma alteração geral no processamento afetivo.
Tozzi, 2016 (TOZZI <i>et al.</i> , 2016)	<i>FKBP5</i>	TDM: 40 (67,5) CS: 43 (62,8)	TDM: rs1360780 (TT/CT = 20, CC = 20) CS: rs1360780 (TT/CT = 22, CC = 21)	TDM: 41,6 (10,3) CS: 36,0 (12,3)	3,0T; SPM12; corr (P < 0,05); Tarefa cognitiva emocional (relacionada ao evento); ATC	Sim	Os pacientes portadores do alelo de alto risco, em comparação com os pacientes que não o transportam, apresentaram atividade reduzida no opérculo rolândico, giro de Heschl, insula, giro parahipocampal, cortex do cíngulo posterior e giro frontal inferior.
Woudstra, 2012 (WOUDSTRA <i>et al.</i> , 2012)	<i>PCLO</i>	TDM: 96 (N/A) CS: 30 (N/A)	TDM: PCLO+ = 69, PCLO- = 27 CS: PCLO+ = 21, PCLO- = 9	N/A	3,0T; SPM5; Tarefa de processamento de faces com conteúdo emotivo; Tarefa de planejamento da Torre de Londres RDI: amígdala, estriado ventral	Sim	Nos portadores de alelos de risco da <i>PCLO</i> , foi encontrada maior atividade na amígdala esquerda durante o processamento de faces irritadas e tristes em comparação com não-portadores, independentemente do estado psicopatológico. Durante o processamento de faces com conteúdo de medo, o alelo de risco da <i>PCLO</i> foi associado ao aumento da ativação de amígdala somente nos pacientes com TDM. Durante a tarefa de planejamento visuoespacial, não foi encontrado nenhum efeito de genótipo no desempenho ou no sinal BOLD nas áreas predefinidas como função do aumento da carga de tarefas. O alelo de risco da <i>PCLO</i> foi especificamente associado ao processamento de emoções alteradas, mas não com disfunção executiva.

Tabela 6 – Resumo das características e achados de imagens com associações genéticas de estudos não replicados no transtorno depressivo maior. *final*

Referência	Gene	N (% mulheres)	Genótipos	Idade (DP)	Métodos de imagem (Força do campo magnético; software; tarefa; RDIs)	Diferença estatisticamente significativa?	Achados principais
Woudstra, 2013 (WLOUDSTRA <i>et al.</i> , 2013)	<i>PCLO</i>	TDM: 89 (64,0) CS: 29 (55,2)	TDM: PCLO+ = 64, PCLO- = 25 CS: PCLO+ = 18, PCLO- = 11	TDM: 36,8 (10,1) CS: 43,2 (10,1)	3,0T; SPM5; Tarefa de memória emocional (baseada em eventos); RDI: insula, giro frontal inferior, córtex do cíngulo anterior	Sim	Durante a codificação de palavras negativas, os portadores do alelo de risco mostraram atividade significativamente menor em relação aos portadores de alelos sem risco na insula, no cortex do cíngulo anterior e no giro frontal inferior. Além disso, os com TDM portadores de alelos de risco mostraram uma atividade significativamente menor em relação a portadores de alelos sem risco no estriado, um efeito que estava ausente em CSs. Finalmente, a resposta da amígdala durante o processamento de novas palavras positivas <i>versus</i> palavras conhecidas foi desencadeada em portadores PCLO+ saudáveis e em pacientes com TDM, independentemente do genótipo.
Wu, 2013 (WU <i>et al.</i> , 2013)	<i>APOE4</i>	TDM: 33 (51,5) CS: 33 (60,6)	TDM: carreadores = 22, não-carreadores = 11 CS: carreadores = 20, não-carreadores = 11	TDM: 71,5 (4,2) CS: 68,1 (4,6)	1,5T; SPM8; RMfr; Tarefa de memória episódica; ATC	Não	Em comparação com indivíduos controles saudáveis (CS), a conectividade funcional (CF) entre o GCP e o lobo temporal medial direito dos pacientes TDM foram significativamente mais fortes durante o repouso e significativamente mais fracas durante o desempenho da tarefa. O modo de mudança do repouso para o desempenho da tarefa em CSs estava em contraste com o modo de mudança nos pacientes com TDM. As CFs dos pacientes TDM sem <i>APOE4</i> foram significativamente aumentadas no estado de repouso, mas os pacientes TDM que apresentaram <i>APOE4</i> mostraram uma tendência para CFs reduzidas.

Abreviações: CS, controles saudáveis; TDM, transtorno depressivo maior; N/A, não disponível; RDI, redião de interesse; RMfr = RM funcional em repouso; ATC, análise de todo o cérebro; SSRI, Inibidor seletivo de recaptção de serotonina

5.2.3. Características gerais dos métodos de imagem e regiões cerebrais investigadas

Vinte e três estudos (35,4%) relataram medidas volumétricas de RDI, das quais 15 (62,5%) utilizaram técnicas manuais para segmentar o volume. O restante dos estudos utilizaram métodos automáticos ou semi-automáticos (4,2% e 33,3%, respectivamente). O hipocampo foi a estrutura mais estudada por este método (79,2%), seguido pela amígdala (12,5%) e caudado (8,3%). O putamen, córtex orbitofrontal (COF), córtex pré-frontal dorsolateral (CPFdl) e estriado foram relatados apenas por estudos individuais. Oito estudos (12,3%) usaram a morfometria baseada em voxel (VBM, do inglês, *voxel-based morphometry*), 11 (16,9%) utilizaram imagem por tensor de difusão (DTI, do inglês, *diffusion-tensor imaging*) e 23 (35,4%) usaram técnicas de ressonância magnética funcional (RMf) dependentes do nível de oxigênio do sangue (BOLD, do inglês, *blood-oxygen level dependent*). Dos estudos de RMf, 14 (60,9%) realizaram uma análise funcional da RDI (amígdala [k = 10], caudado [k = 2], ínsula [k=1], regiões prefrontais [k = 3], córtex do cíngulo anterior [k=3] e região parahipocampal [k=1]), enquanto que 9 (39,1%) realizaram uma análise do cérebro inteiro. As tarefas funcionais mais utilizadas foram o paradigma das faces com conteúdo de tristeza (k = 6), imagens negativas (International Affective Picture System - APS) (k = 3), faces com conteúdo de medo (k = 1), processamento emocional (k = 1), memória emocional (k=1), memória episódica (k=1) e processamento de palavras com conteúdo emotivo (k=2). Três estudos executaram uma análise de RMf do cérebro inteiro no estado de repouso (RMfr). Dos 11 estudos que realizaram DTI, a maioria reportou dados de tractografia do cérebro inteiro (análise estatística espacial baseada em volume [k = 2] e análise estatística espacial baseada em tratos [k = 5]) e 4 estudos apresentaram medidas de difusão de RDI (fração de anisotropia [FA] em fascículo uncinado [UF]). A força do campo magnético variou entre 1,5 e 3,0 T, sendo que a maioria utilizou máquinas de 3,0T (56,9%). Seis estudos não informaram a força do campo magnético.

5.2.4. Meta-análises de estudos que analisaram RDIs

Apenas estudos que investigaram os polimorfismos *5-HTTLPR* e *BDNF* foram incluídos nas análises quantitativas, já que não foram encontradas mais de 2 replicações para o polimorfismo *COMT* (Tabela 7). Dos 22 estudos incluídos na meta-análise, 16 (72,7%) registraram medidas de RDI (volume do hipocampo [k = 13] e função da amígdala [k = 3]) e

6 relataram dados de análise cerebral total (VBM [k = 2], DTI [k = 2] e fMRI [k = 2]). Três estudos relataram dados em ambos os polimorfismos *5-HTTLPR* e *BDNF* (COLE *et al.*, 2011; PHILLIPS *et al.*, 2015; JAWORSKA *et al.*, 2016).

Tabela 7 – Meta-análises primárias dos estudos que mediram o volume e função de regiões de interesse (RDI) relacionados aos polimorfismos de 5-HTTLPR e BDNF nos grupos de transtorno depressivo maior (TDM) e controles saudáveis (CS).

Gene e RDI	N estudos	N CR	N NCR	TE (95% IC)	P-valor*	I ²	P-valor (Egger) †	Efeitos de estudos pequenos ‡	Fail-safe N	TE ajustado (95% IC) §
TDM										
5-HTTLPR Volume hipocampal total	8	211	99	0,193 (-0,074 – 0,460)	0,157	15,5	0,321	N	0	0,193 (-0,074 – 0,460)
5-HTTLPR Volume do hipocampo direito	6	157	68	0,318 (-0,040 – 0,676)	0,082	27,9	0,424	N	1	0,318 (-0,040 – 0,676)
5-HTTLPR Volume do hipocampo esquerdo	6	157	68	0,269 (-0,095 – 0,633)	0,147	30,0	0,447	N	0	0,269 (-0,095 – 0,633)
BDNF Volume hipocampal total	8	142	244	0,029 (-0,243 – 0,302)	0,832	35,6	0,348	N	0	0,029 (-0,243 – 0,302)
BDNF Volume do hipocampo direito	8	142	244	0,034 (-0,293 – 0,361)	0,837	54,6	0,505	N	0	0,034 (-0,293 – 0,361)
BDNF Volume do hipocampo esquerdo	8	142	244	0,027 (-0,209 – 0,263)	0,825	17,2	0,214	N	0	0,027 (-0,209 – 0,263)
5-HTTLPR Função da amígdala bilateral	3	81	33	-0,896 (-2,099 – 0,308)	0,145	84,8	0,377	N	6	-0,896 (-2,099 – 0,308)
CS										
5-HTTLPR Volume hipocampal total	5	160	70	0,200 (-0,081 – 0,482)	0,163	0	0,035	S	0	0,127 (-0,133 – 0,387)
5-HTTLPR Volume do hipocampo direito	4	152	62	0,157 (-0,137 – 0,452)	0,296	0,0	0,079	S	0	0,080 (-0,180 – 0,340)
5-HTTLPR Volume do hipocampo esquerdo	4	152	62	0,146 (-0,149 – 0,440)	0,332	0,0	0,100	N	0	0,064 (-0,197 – 0,324)
BDNF Volume hipocampal total	6	136	240	0,221 (-0,207 – 0,649)	0,311	73,4	0,662	N	0	0,221 (-0,207 – 0,649)
BDNF Volume do hipocampo direito	6	136	240	0,264 (-0,269 – 0,796)	0,331	82,6	0,609	N	1	0,264 (-0,269 – 0,796)
BDNF Volume do hipocampo esquerdo	6	136	240	0,177 (-0,151 – 0,504)	0,291	55,6	0,734	N	0	0,177 (-0,151 – 0,504)

Tabela 7 – Meta-análises primárias dos estudos que mediram o volume e função de regiões de interesse (RDI) relacionados aos polimorfismos de 5-HTTLPR e BDNF nos grupos de transtorno depressivo maior (TDM) e controles saudáveis (CS). *final*

Gene e RDI	N estudos	N CR	N NCR	TE (95% IC)	P-valor*	I ²	P-valor (Egger) †	Efeitos de estudos pequenos ‡	Fail-safe N	TE ajustado (95% IC) §
5-HTTLPR Função da amígdala bilateral	3	54	23	-0,364 (-1,775 – 1,047)	0,613	86,5	0,670	N	0	-0,364 (-1,775 – 1,047)

Abreviações: IC, intervalo de confiança; TE, tamanho do efeito; 5-HTTLPR, região polimórfica ligada ao transportador de serotonina; BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro; TDM, transtorno depressivo maior; CR, carreadores de alelos de risco; NCR, não carreadores do alelo de risco; S, sim; N, Não; **Resultados estatisticamente significativos estão em negrito.**

* Na prova Z do efeito geral.

† No teste de Egger de viés de publicação.

‡ P < 0.1 no teste de Egger do viés de publicação e tamanho de efeito do maior estudo mais conservador do que o tamanho do efeito geral ou na direção oposta

§ Ajustado usando o procedimento de *trim-and-fill* de Duval e Tweedie.

5.2.5. Polimorfismo 5-HTTLPR e morfometria de RDI (Hipocampo)

As diferenças do volume do hipocampo associadas ao polimorfismo 5-HTTLPR em indivíduos TDM foram extraídas de 8 estudos (211 CR e 99 NCR) e 5 estudos (160 CR e 70 NCR) forneceram dados para CSs. Os participantes com TDM que eram portadores do alelo de risco "S" do polimorfismo do 5-HTTLPR não tiveram alteração significativa do volume hipocampal em relação aos não carreadores em ambos os grupos TDM e CS (TDM, $g = 0,193$; $P = 0,157$; CS, $g = 0,200$; $P = 0,163$; Tabela 7 e Figura 4a). Não foi observada evidência de efeitos de estudos pequenos para estudos com indivíduos com TDM. Por outro lado, evidência deste tipo de viés foi observada nos estudos com CS (valor P de Egger = 0,035). O TE foi reduzido após ajuste para viés de publicação em estudos com CSs (Tabela 7). Possíveis fontes de heterogeneidade foram exploradas usando meta-regressão e análise de subgrupos (Tabelas 8 a 11). Nas análises de meta-regressão, as diferenças na distribuição de sexo (% de mulheres) no grupo TDM emergiu como moderador significativo ($P = 0,046$). As análises de subgrupos mostraram que a heterogeneidade foi maior em estudos que usaram um aparelho de RM de 1,5 T e quando a segmentação volumétrica manual foi utilizada em comparação com métodos (semi)automáticos. O TE não foi significativo em análises que incluíram estudos que mediram os volumes do hipocampo direito e esquerdo separadamente em TDM ($k = 6$; 157 CR e 68 NCR; lado direito, $g = 0,318$; $P = 0,082$; lado esquerdo, $g = 0,269$; $P = 0,147$), nem em CS ($k = 4$; 152 CR e 62 NCR; lado direito, $g = 0,1557$; $P = 0,296$; lado esquerdo, $g = 0,332$; $P = 0,332$), estando associados a fontes de heterogeneidade mais altas ($I^2 = 27,9\%$, lado direito, $I^2 = 30,0\%$, lado esquerdo). As análises de subgrupos mostraram que a heterogeneidade diminuiu quando as amostras TDM não estavam sob o uso de medicações ($g = 1,029$, $P = 0,045$, $I^2 = 0,0$), quando eram mais jovens (<40 anos, $g = 1,142$, $P = 0,006$, $I^2 = 9,2$) e eram predominantemente do sexo feminino (mais de 70% de mulheres, $g = 1,269$, $P = 0,009$, $I^2 = 9,7$) nos estudos que investigam as diferenças no volume do hipocampo direito. Para estudos que avaliam o hipocampo esquerdo, apenas a % de mulheres (mais de 70% de participantes do sexo feminino, $g = 1,229$, $P = 0,006$, $I^2 = 0,0$) aumentou a significância do TE e reduziu a heterogeneidade. A média de idade < 40 esteve associada a TE significativo ($P = 0,034$), porém persistindo alta heterogeneidade ($I^2 = 33,0$). As estimativas de TE não foram significativas nem no lado direito ou esquerdo em CSs e fontes de heterogeneidade não foram detectadas.

A meta-análise cumulativa (Figura 5) mostrou que, em 2007, a estimativa de TE alterou a direção de negativo (aumento do volume do hipocampo) para positivo (diminuição do volume do hipocampo), sendo consistente em todos os estudos desde então. Ambos os estudos publicados antes desse período relataram dados sobre o volume total do hipocampo. Depois disso, os dados foram relatados como volume direito e esquerdo separadamente.

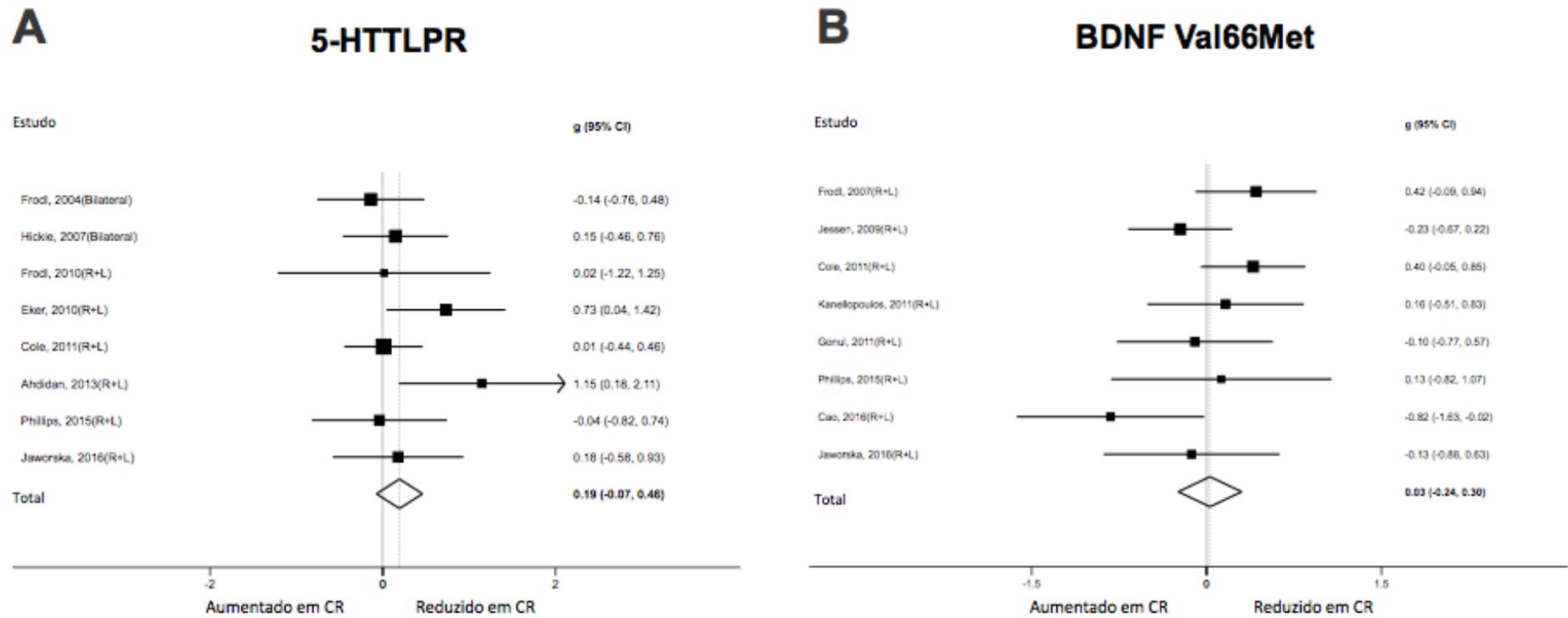


Figura 4 – Forest plots de estudos que mediram as diferenças no volume do hipocampo entre sujeitos com TDM portadores do alelo de risco (CR) versus indivíduos não carreadores (NCR) nos polimorfismos (a) 5-HTTLPR e (b) BDNF Val66Met.

5-HTTLPR (Bilateral)

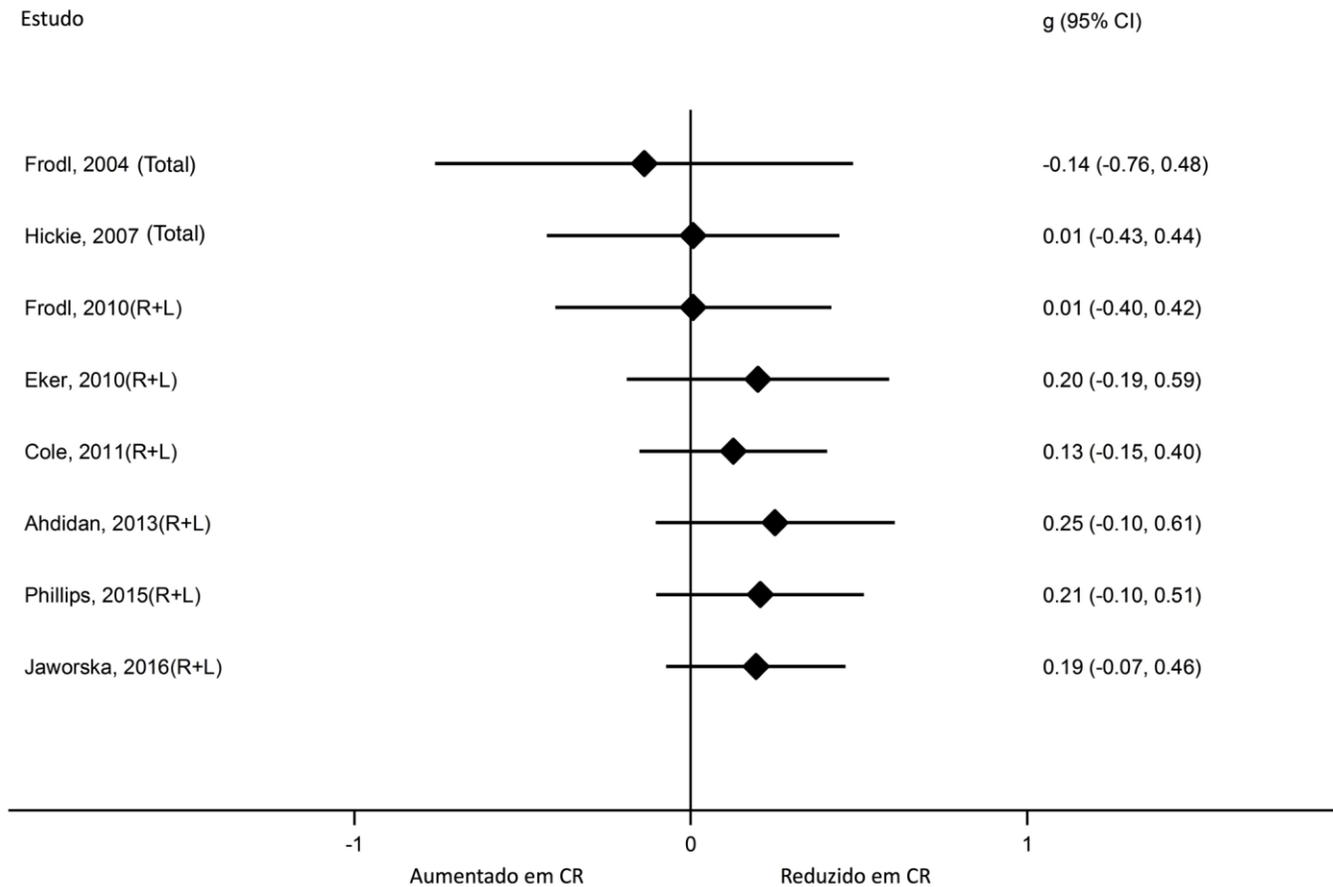


Figura 5 – Meta-análise cumulativa de estudos que mediram as diferenças no volume do hipocampo entre sujeitos com TDM portadores do alelo de risco (CR) versus indivíduos não carreadores (NCR) no polimorfismo 5-HTTLPR

Tabela 8 – Meta-regressões de associações em estudos de imagem-genética que comparam indivíduos com TDM portadores do alelo de risco (CR) versus não-carreadores (NCR)

Gene/medida	N			Meta-regressão			Meta-regressão			
	Estudos	TDM CR	TDM NCR	Inclinação	IC 95%	P-valor	Intercepto	z	P-valor	
5-HTTLPR Volume total do hipocampo										
Ano de publicação	8	211	99	0,025	-0,047	0,096	0,496	-49,783	-0,679	0,497
Tamanho da amostra	8	211	99	-0,005	-0,018	0,007	0,406	0,459	1,322	0,186
Idade média dos participantes	8	211	99	-0,026	-0,060	0,008	0,134	1,318	1,714	0,087
Sexo (% mulheres)	8	211	99	0,026	0,000	0,052	0,046	-1,559	-1,773	0,076
Severidade da depressão	6	134	55	-0,009	-0,068	0,051	0,775	1,278	0,394	0,694
Uso de medicações (%)	7	194	93	-0,006	-0,012	0,001	0,109	0,399	1,831	0,067
Duração da doença	4	100	40	-0,024	-0,086	0,039	0,452	0,503	1,590	0,112
Escore de qualidade metodológica	8	211	99	-0,692	-4,154	2,771	0,695	0,789	0,518	0,604
5-HTTLPR Volume hipocampo direito										
Ano de publicação	6	157	68	-0,021	-0,194	0,153	0,815	42,093	0,236	0,813
Tamanho da amostra	6	157	68	-0,007	-0,022	0,007	0,321	0,677	1,665	0,096
Idade média dos participantes	6	157	68	-0,032	-0,072	0,007	0,108	1,632	1,910	0,056
Sexo (% mulheres)	6	157	68	0,046	-0,003	0,094	0,065	-2,922	-1,676	0,094
Severidade da depressão	5	104	40	0,015	-0,096	0,126	0,792	-1,103	-0,187	0,851
Uso de medicações (%)	5	140	62	-0,006	-0,014	0,002	0,155	0,461	1,886	0,059
Duração da doença	3	70	25	-0,142	-0,768	0,484	0,656	0,905	0,820	0,412
Escore de qualidade metodológica	6	157	68	-2,311	-6,580	1,958	0,289	2,323	1,217	0,224
5-HTTLPR Volume hipocampo esquerdo										
Ano de publicação	6	157	68	-0,046	-0,219	0,127	0,604	92,424	0,520	0,603
Tamanho da amostra	6	157	68	-0,007	-0,022	0,009	0,400	0,601	1,385	0,166
Idade média dos participantes	6	157	68	-0,028	-0,074	0,018	0,236	1,410	1,430	0,153
Sexo (% mulheres)	6	157	68	0,052	0,003	0,100	0,037	-3,384	-1,948	0,051
Severidade da depressão	5	104	40	0,015	-0,105	0,134	0,811	-1,133	-0,179	0,858

Tabela 8 – Meta-regressões de associações em estudos de imagem-genética que comparam indivíduos com TDM portadores do alelo de risco (CR) versus não-carreadores (NCR). *continua*

Gene/medida	N			Meta-regressão			Meta-regressão			
	Estudos	TDM CR	TDM NCR	Inclinação	IC 95%	P-valor	Intercepto	z	P-valor	
Uso de medicações (%)	5	140	62	-0,005	-0,013	0,002	0,173	0,401	1,643	0,100
Duração da doença	3	70	25	-0,263	-0,830	0,305	0,365	1,263	1,261	0,207
Escore de qualidade metodológica	6	157	68	-2,785	-6,854	1,284	0,180	2,677	1,470	0,142
<i>BDNF</i> Volume total do hipocampo										
Ano de publicação	8	142	244	-0,065	-0,154	0,025	0,157	129,905	1,415	0,157
Tamanho da amostra	8	142	244	0,006	-0,007	0,019	0,381	-0,290	-0,746	0,456
Idade média dos participantes	8	142	244	0,022	-0,022	0,067	0,327	-0,933	-0,943	0,346
Sexo (% mulheres)	8	142	244	-0,017	-0,046	0,012	0,254	1,134	1,159	0,246
Severidade da depressão	6	78	150	0,005	-0,008	0,018	0,462	-0,493	-0,725	0,469
Uso de medicações (%)	6	102	172	0,004	-0,003	0,011	0,312	0,027	0,116	0,907
Duração da doença	4	65	104	0,077	-0,089	0,242	0,364	-0,191	-0,467	0,640
Escore de qualidade metodológica	8	142	244	1,672	-0,176	3,521	0,076	-1,344	-1,697	0,09
<i>BDNF</i> Volume hipocampo direito										
Ano de publicação	8	142	244	-0,068	-0,174	0,037	0,206	137,023	1,266	0,205
Tamanho da amostra	8	142	244	0,005	-0,011	0,020	0,576	-0,209	-0,450	0,652
Idade média dos participantes	8	142	244	0,024	-0,030	0,077	0,384	-0,974	-0,833	0,405
Sexo (% mulheres)	8	142	244	-0,024	-0,064	0,015	0,229	1,603	1,221	0,222
Severidade da depressão	6	78	150	0,004	-0,012	0,020	0,615	-0,367	-0,464	0,643
Uso de medicações (%)	6	102	172	0,006	-0,002	0,013	0,127	-0,014	-0,058	0,954
Duração da doença	4	65	104	0,027	-0,184	0,238	0,802	0,079	0,156	0,876
Escore de qualidade metodológica	8	142	244	1,939	0,267	3,612	0,023	-1,535	-2,161	0,031

Tabela 8 – Meta-regressões de associações em estudos de imagem-genética que comparam indivíduos com TDM portadores do alelo de risco (CR) versus não-carreadores (NCR). final

Gene/medida	N			Meta-regressão			Meta-regressão			
	Estudos	TDM CR	TDM NCR	Inclinação	IC 95%	P-valor	Intercepto	z	P-valor	
<i>BDNF</i> Volume hipocampo esquerdo										
Ano de publicação	8	142	244	-0,063	-0,142	0,016	0,116	126,961	1,574	0,116
Tamanho da amostra	8	142	244	0,007	-0,004	0,018	0,197	-0,375	-1,123	0,262
Idade média dos participantes	8	142	244	0,022	-0,017	0,061	0,272	-0,921	-1,059	0,290
Sexo (% mulheres)	8	142	244	-0,015	-0,040	0,011	0,271	0,968	1,122	0,262
Severidade da depressão	6	78	150	0,006	-0,006	0,018	0,317	-0,644	-1,033	0,302
Uso de medicações (%)	6	102	172	0,002	-0,005	0,009	0,625	0,069	0,293	0,769
Duração da doença	4	65	104	0,119	-0,046	0,284	0,156	-0,447	-1,097	0,273
Escore de qualidade metodológica	8	142	244	0,738	-0,901	2,378	0,378	-0,581	-0,834	0,404
<i>5-HTTLPR</i> Função da amígdala bilateral*										
Ano de publicação	5	141	59	0,268	0,039	0,498	0,022	-540,345	-2,298	0,022
Tamanho da amostra	5	141	59	0,021	-0,012	0,055	0,210	-1,500	-1,843	0,065
Idade média dos participantes	5	141	59	0,112	0,002	0,221	0,046	-5,519	-2,195	0,028
Sexo (% mulheres)	5	141	59	-0,002	-0,046	0,042	0,924	-0,509	-0,420	0,675
Severidade da depressão	3	51	19	-0,196	-0,335	-0,057	0,006	16,684	2,595	0,009
Uso de medicações (%)	5	141	59	-0,002	-0,023	0,019	0,879	-0,507	-0,598	0,550

Abreviações: TDM, transtorno depressivo maior; CR, cerreadores do alelo de risco; NCR, não carreadores do alelo de risco

* Escore de qualidade metodológica não realizada devido à colinearidade.

Tabela 9 – Meta-regressões de associações em estudos de imagem-genética que comparam indivíduos controles saudáveis (CS) portadores do alelo de risco (CR) versus não-carreadores (NCR)

Gene/medida	N			Meta-regressão			Meta-regressão			
	Estudos	TDM CR	TDM NCR	Inclinação	IC 95%	P-valor	Intercepto	z	P-valor	
5-HTTLPR Volume total do hipocampo										
Ano de publicação	5	160	70	-0,017	-0,166	0,131	0,819	35,171	0,23	0,818
Tamanho da amostra	5	160	70	-0,004	-0,012	0,003	0,214	0,519	1,766	0,077
Idade média dos participantes	5	160	70	0,026	-0,014	0,066	0,205	-0,736	-0,979	0,328
Sexo (% mulheres)	5	160	70	0,013	-0,019	0,046	0,427	-0,564	-0,579	0,563
Escore de qualidade metodológica	5	160	70	0,600	-3,794	4,994	0,789	-0,326	-0,165	0,869
5-HTTLPR Volume hipocampo direito										
Ano de publicação	4	152	62	0,075	-0,127	0,276	0,469	-149,881	-0,724	0,469
Tamanho da amostra	4	152	62	-0,003	-0,011	0,005	0,422	0,401	1,184	0,236
Idade média dos participantes	4	152	62	0,024	-0,05	0,098	0,520	-0,680	-0,519	0,604
Sexo (% mulheres)	4	152	62	0,013	-0,019	0,046	0,416	-0,630	-0,643	0,520
Escore de qualidade metodológica	4	152	62	0,563	-3,841	4,967	0,802	-0,336	-0,170	0,865
5-HTTLPR Volume hipocampo direito										
Ano de publicação	4	152	62	0,072	-0,13	0,274	0,485	-144,322	-0,697	0,486
Tamanho da amostra	4	152	62	-0,004	-0,011	0,004	0,369	0,418	1,236	0,217
Idade média dos participantes	4	152	62	0,022	-0,052	0,096	0,564	-0,605	-0,462	0,644
Sexo (% mulheres)	4	152	62	0,015	-0,017	0,048	0,354	-0,752	-0,768	0,443
Escore de qualidade metodológica	4	152	62	0,325	-4,077	4,727	0,885	-0,139	-0,070	0,944
BDNF Volume total do hipocampo										
Ano de publicação	6	136	240	-0,096	-0,258	0,067	0,249	192,274	1,153	0,249
Tamanho da amostra	6	136	240	-0,003	-0,021	0,016	0,771	0,404	0,599	0,549
Idade média dos participantes	6	136	240	-0,025	-0,062	0,011	0,173	1,297	1,579	0,114
Sexo (% mulheres)	6	136	240	-0,030	-0,105	0,045	0,439	1,838	0,875	0,382
Escore de qualidade metodológica	6	136	240	-1,722	-5,991	2,546	0,429	1,632	0,907	0,364
BDNF Volume hipocampo direito										

Tabela 9 – Meta-regressões de associações em estudos de imagem-genética que comparam indivíduos controles saudáveis (CS) portadores do alelo de risco (CR) versus não-carreadores (NCR). final

Gene/medida	N			Meta-regressão			Meta-regressão			
	Estudos	TDM CR	TDM NCR	Inclinação	IC 95%	P-valor	Intercepto	z	P-valor	
Ano de publicação	6	136	240	-0,098	-0,338	0,141	0,421	198,09	0,805	0,421
Tamanho da amostra	6	136	240	-0,003	-0,028	0,022	0,812	0,465	0,516	0,606
Idade média dos participantes	6	136	240	-0,037	-0,082	0,007	0,097	1,864	1,856	0,063
Sexo (% mulheres)	6	136	240	-0,031	-0,135	0,073	0,561	1,961	0,668	0,504
Escore de qualidade metodológica	6	136	240	-2,357	-8,047	3,332	0,417	2,202	0,915	0,360
<i>BDNF</i> Volume hipocampo esquerdo										
Ano de publicação	6	136	240	-0,094	-0,183	-0,004	0,040	188,214	2,052	0,040
Tamanho da amostra	6	136	240	-0,002	-0,015	0,010	0,708	0,345	0,714	0,475
Idade média dos participantes	6	136	240	-0,013	-0,043	0,017	0,392	0,729	1,092	0,275
Sexo (% mulheres)	6	136	240	-0,015	-0,065	0,035	0,550	1,020	0,719	0,472
Escore de qualidade metodológica	6	136	240	-1,170	-4,222	1,881	0,452	1,131	0,883	0,377
<i>5-HTTLPR</i> Função da amígdala bilateral*										
Ano de publicação	5	85	41	0,113	-0,377	0,604	0,650	-228,102	-0,453	0,650
Tamanho da amostra	5	85	41	-0,187	-0,421	0,046	0,116	4,792	1,579	0,114
Idade média dos participantes	5	85	41	0,041	-0,126	0,208	0,630	-1,770	-0,466	0,641
Sexo (% mulheres)	5	85	41	-0,088	-0,129	-0,047	< 0,001	3,112	4,242	< 0,001

Abreviações: TDM, transtorno depressivo maior; CR, cerreadores do alelo de risco; NCR, não carreadores do alelo de risco

* Escore de qualidade metodológica não realizada devido à colinearidade.

Tabela 10 – Análise de subgrupos das associações de imagem-genética que compararam indivíduos com transtorno depressivo maior (TDM) carreadores de alelos de risco (CR) versus não carreadores (NCR). Um tamanho de efeito positivo (TE) indica que a medida diminuiu no grupo CR.

Gene/Medida	Meta-análise				Heterogeneidade			
	gl	TE	CI 95%	P-valor	I ²	Q	P-valor	
5-HTTLPR Volume hipocampo total								
Livre de medicações								
Não	4	0,168	-0,177	0,513	0,340	16,2	0,77	0,312
Sim	1	0,477	-0,064	1,017	0,084	11,1	0,13	0,289
Média de idade								
< 40 anos	2	0,635	0,120	1,150	0,016	22,1	0,57	0,277
>= 40 anos	4	0,002	-0,282	0,285	0,991	0,0	0,43	0,980
Mulheres (% da amostra)								
< 70%	4	0,023	-0,248	0,295	0,866	0,0	0,61	0,962
>= 70%	2	0,724	0,213	1,236	0,006	0,7	0,01	0,365
Força do campo magnético								
1,5T	5	0,279	-0,068	0,627	0,115	29,3	0,07	0,215
Método de delineamento volumétrico								
Automático ou semiautomático	1	0,072	-0,472	0,616	0,796	0,0	0,15	0,696
Manual	5	0,250	-0,105	0,606	0,167	37,1	0,95	0,159
Dados normalizados ao volume cerebral total								
Não	6	0,253	-0,039	0,544	0,089	15,5	0,1	0,312
Volume cerebral total como covariável								
Não	4	0,197	-0,133	0,527	0,241	11,3	0,51	0,341
Sim	1	0,369	-0,385	1,122	0,338	52,4	0,10	0,147
5-HTTLPR Volume hipocampo direito								
Livre de medicações								
Não	3	0,232	-0,268	0,732	0,364	38,2	0,85	0,183

Tabela 10 – Análise de subgrupos das associações de imagem-genética que compararam indivíduos com transtorno depressivo maior (TDM) carreadores de alelos de risco (CR) versus não carreadores (NCR). *continua*

Gene/Medida	Meta-análise				Heterogeneidade			
	gl	TE	CI 95%	P-valor	I ²	Q	P-valor	
Sim	1	0,520	0,011	1,029	0,045	0,0	0,81	0,367
Média de idade								
< 40 anos	2	0,667	0,192	1,142	0,006	9,2	0,20	0,333
>= 40 anos	2	0,014	-0,360	0,388	0,943	0,0	0,00	0,998
Mulheres (% da amostra)								
>= 70%	2	0,724	0,178	1,269	0,009	9,7	0,21	0,330
< 70%	2	0,068	-0,280	0,417	0,701	0,0	0,32	0,852
Força do campo magnético								
1,5T	4	0,347	-0,099	0,793	0,127	42,3	0,93	0,140
Método de delineamento volumétrico								
Manual	3	0,448	-0,110	1,006	0,116	52,7	0,34	0,096
Automático ou semiautomático	1	0,135	-0,409	0,679	0,627	0,0	0,22	0,638
Dados normalizados ao volume cerebral total								
Não	5	0,318	-0,040	0,676	0,082	27,9	0,93	0,226
Volume cerebral total como covariável								
Não	3	0,292	-0,191	0,775	0,236	35,5	0,65	0,199
Sim	1	0,391	-0,326	1,108	0,285	47,4	0,90	0,168
5-HTTLPR Volume hipocampo esquerdo								
Livre de medicações								
Não	3	0,195	-0,295	0,686	0,435	36,3	0,71	0,194
Sim	1	0,430	-0,192	1,051	0,176	32,7	0,49	0,223
Média de idade								
< 40 anos	2	0,602	0,046	1,158	0,034	33,0	0,98	0,225
>= 40 anos	2	-0,017	-0,391	0,356	0,927	0,0	0,04	0,982
Mulheres (% da amostra)								
>= 70%	2	0,720	0,211	1,229	0,006	0,0	0,82	0,402
< 70%	2	0,001	-0,347	0,349	0,996	0,0	0,10	0,953

Tabela 10 – Análise de subgrupos das associações de imagem-genética que compararam indivíduos com transtorno depressivo maior (TDM) carreadores de alelos de risco (CR) versus não carreadores (NCR). *continua*

Gene/Medida	Meta-análise				Heterogeneidade			
	gl	TE	CI 95%	P-valor	I ²	Q	P-valor	
Força do campo magnético								
1,5T	4	0,320	-0,128	0,768	0,161	42,8	0,00	0,136
Método de delineamento volumétrico								
Manual	3	0,432	-0,117	0,981	0,123	51,3	0,16	0,104
Automático ou semiautomático	1	0,009	-0,535	0,552	0,975	0,0	0,10	0,757
Dados normalizados ao volume cerebral total								
Não	5	0,269	-0,095	0,633	0,147	30,0	0,15	0,210
Volume cerebral total como covariável								
Não	3	0,228	-0,237	0,694	0,337	31,8	0,40	0,221
Sim	1	0,346	-0,444	1,136	0,391	56,7	0,31	0,129
<i>BDNF</i> Volume hipocampo total								
Livre de medicações								
Não	5	0,056	-0,294	0,407	0,752	51,7	0,36	0,066
Sim	1	-0,112	-0,613	0,388	0,661	0,0	0,0	0,955
Média de idade								
< 40 anos	2	-0,314	-0,758	0,129	0,165	8,0	0,17	0,337
>= 40 anos	4	0,175	-0,101	0,451	0,214	19,2	0,95	0,292
Mulheres (% da amostra)								
>= 70%	6	0,040	-0,269	0,349	0,799	43,7	0,65	0,100
Number of depression episodes								
<=3	1	0,031	-0,443	0,505	0,897	0,0	0,29	0,588
Força do campo magnético								
1,5T	6	0,041	-0,263	0,345	0,790	43,6	0,63	0,101
Método de delineamento volumétrico								
Automático ou semiautomático	2	-0,302	-0,847	0,244	0,279	23,4	0,61	0,271
Manual	4	0,141	-0,139	0,421	0,324	27,4	0,51	0,239
Dados normalizados ao volume cerebral total								

Tabela 10 – Análise de subgrupos das associações de imagem-genética que compararam indivíduos com transtorno depressivo maior (TDM) carreadores de alelos de risco (CR) versus não carreadores (NCR). *continua*

Gene/Medida	Meta-análise				Heterogeneidade			
	gl	TE	CI 95%	P-valor	I ²	Q	P-valor	
Não	6	0,118	-0,100	0,336	0,290	0,0	0,96	0,428
Volume cerebral total como covariável								
Não	3	-0,131	-0,609	0,347	0,592	62,7	0,05	0,045
Sim	3	0,200	-0,128	0,528	0,233	0,0	0,52	0,677
<i>BDNF</i> Volume hipocampo direito								
Livre de medicações								
Não	5	0,074	-0,346	0,495	0,729	66,1	0,74	0,012
Sim	1	-0,126	-0,626	0,375	0,622	0,0	0,00	0,950
Média de idade								
< 40 anos	2	-0,345	-0,820	0,129	0,153	19,0	0,47	0,291
>= 40 anos	4	0,218	-0,150	0,586	0,245	52,3	0,38	0,079
Mulheres (% da amostra)								
>= 70%	6	0,050	-0,320	0,421	0,790	60,3	0,13	0,019
Number of depression episodes								
<=3	1	0,170	-0,386	0,725	0,549	26,8	0,37	0,243
Força do campo magnético								
1,5T	6	0,052	-0,312	0,417	0,778	60,3	0,11	0,019
Método de delineamento volumétrico								
Manual	4	0,175	-0,189	0,539	0,346	56,1	0,10	0,059
Automático ou semiautomático	2	-0,327	-0,908	0,255	0,271	32,1	0,95	0,229
Dados normalizados ao volume cerebral total								
Não	6	0,135	-0,152	0,423	0,356	38,0	0,68	0,139
Volume cerebral total como covariável								
Não	3	-0,177	-0,733	0,379	0,532	72,3	0,82	0,013
Sim	3	0,272	-0,057	0,601	0,105	0,0	0,04	0,563

Tabela 10 – Análise de subgrupos das associações de imagem-genética que compararam indivíduos com transtorno depressivo maior (TDM) carreadores de alelos de risco (CR) versus não carreadores (NCR). *continua*

Gene/Medida	Meta-análise				Heterogeneidade			
	gl	TE	CI 95%	P-valor	I ²	Q	P-valor	
<i>BDNF</i> Volume hipocampo esquerdo								
Livre de medicações								
Não	5	0,040	-0,267	0,347	0,797	38,2	0,09	0,151
Sim	1	-0,098	-0,599	0,402	0,700	0,0	0,00	0,960
Média de idade								
< 40 anos	2	-0,285	-0,709	0,139	0,188	0,0	0,89	0,388
>= 40 anos	4	0,146	-0,096	0,387	0,238	0,0	0,57	0,467
Mulheres (% da amostra)								
>= 70%	6	0,032	-0,238	0,301	0,818	27,7	0,30	0,217
Number of depression episodes								
<=3	1	-0,109	-0,581	0,364	0,652	0,0	0,01	0,929
Força do campo magnético								
1,5T	6	0,032	-0,233	0,297	0,811	27,5	0,28	0,218
Método de delineamento volumétrico								
Manual	4	0,118	-0,116	0,352	0,323	0,0	0,98	0,408
Automático ou semiautomático	2	-0,277	-0,786	0,233	0,287	12,8	0,29	0,318
Dados normalizados ao volume cerebral total								
Não	6	0,099	-0,118	0,317	0,370	0,0	0,32	0,634
Volume cerebral total como covariável								
Não	3	-0,080	-0,487	0,326	0,699	49,2	0,90	0,116
Sim	3	0,126	-0,202	0,454	0,451	0,0	0,10	0,552
5-HTTLPR Função total da amígdala								
Livre de medicações								
(Sem amostras)								

Tabela 10 – Análise de subgrupos das associações de imagem-genética que compararam indivíduos com transtorno depressivo maior (TDM) carreadores de alelos de risco (CR) versus não carreadores (NCR). *final*

Gene/Medida	Meta-análise				Heterogeneidade			
	gl	TE	CI 95%	P-valor	I ²	Q	P-valor	
Média de idade								
>= 40 anos	1	-0,204	-0,658	0,250	0,379	0,0	0,62	0,432
Força do campo magnético								
1,5T	1	-0,204	-0,658	0,250	0,379	0,0	0,62	0,432

Tabela 11 – Análise de subgrupos das associações de imagem-genética que compararam indivíduos controles saudáveis (CS) carreadores de alelos de risco (CR) versus não carreadores (NCR). Um tamanho de efeito positivo (TE) indica que a medida diminui no grupo CR.

Gene/Medida	Meta-análise				Heterogeneidade			
	gl	TE	CI 95%	P-valor	I ²	Q	P-valor	
5-HTTLPR Volume hipocampo total								
Média de idade								
>= 40 anos	2	0,127	-0,183	0,437	0,423	0,0	0,58	0,749
< 40 anos	1	0,551	-0,125	1,226	0,110	0,0	0,25	0,619
Mulheres (% da amostra)								
< 70%	3	0,172	-0,137	0,481	0,276	0,0	0,88	0,598
Método de delineamento volumétrico								
Manual	3	0,183	-0,112	0,478	0,225	0,0	0,92	0,590
Volume cerebral total como covariável								
Não	2	0,186	-0,140	0,511	0,264	0,0	0,92	0,384
Sim	1	0,244	-0,316	0,805	0,393	0,0	0,13	0,724
5-HTTLPR Volume hipocampo direito								
Média de idade								
< 40 anos	2	0,130	-0,180	0,440	0,410	0,0	0,47	0,789
Mulheres (% da amostra)								
< 70%	2	0,119	-0,207	0,445	0,476	0,0	0,48	0,786
Método de delineamento volumétrico								
Manual	2	0,130	-0,180	0,440	0,410	0,0	0,47	0,789
Volume cerebral total como covariável								
Não	1	0,122	-0,224	0,468	0,489	0,0	0,46	0,497
Sim	1	0,249	-0,312	0,810	0,384	0,0	0,17	0,682
5-HTTLPR Volume hipocampo esquerdo								
Média de idade								

Tabela 11 – Análise de subgrupos das associações de imagem-genética que compararam indivíduos controles saudáveis (CS) carreadores de alelos de risco (CR) versus não carreadores (NCR). *continua*

Gene/Medida	Meta-análise				Heterogeneidade			
	gl	TE	CI 95%	P-valor	I ²	Q	P-valor	
< 40 anos	2	0,123	-0,187	0,433	0,436	0,0	0,69	0,708
Mulheres (% da amostra)								
< 70%	2	0,098	-0,228	0,424	0,555	0,0	0,46	0,796
Método de delineamento volumétrico								
Manual	2	0,123	-0,187	0,433	0,436	0,0	0,69	0,708
Volume cerebral total como covariável								
Não	1	0,110	-0,236	0,456	0,534	0,0	0,66	0,415
Sim	1	0,239	-0,321	0,800	0,403	0,0	0,09	0,766
<i>BDNF</i> Volume hipocampo total								
Média de idade								
< 40 anos	1	0,598	-0,694	1,889	0,364	90,6	0,69	0,001
>= 40 anos	3	0,070	-0,377	0,517	0,760	60,2	0,54	0,056
Método de delineamento volumétrico								
Manual	4	0,335	-0,129	0,800	0,157	72,7	0,65	0,005
Dados normalizados ao volume cerebral total								
Não	4	0,335	-0,129	0,800	0,157	72,7	0,65	0,005
Volume cerebral total como covariável								
Não	2	-0,008	-0,321	0,305	0,961	30,9	0,89	0,235
Sim	2	0,510	-0,351	1,371	0,246	79,7	0,87	0,007
<i>BDNF</i> Volume hipocampo direito								
Média de idade								
>= 40 anos	3	0,021	-0,487	0,529	0,935	68,9	0,66	0,022
< 40 anos	1	0,848	-0,881	2,577	0,336	94,3	0,41	< 0,001
Método de delineamento volumétrico								
Manual	4	0,389	-0,213	0,992	0,206	83,5	0,25	< 0,001

Tabela 11 – Análise de subgrupos das associações de imagem-genética que compararam indivíduos controles saudáveis (CS) carreadores de alelos de risco (CR) versus não carreadores (NCR). *final*

Gene/Medida	Meta-análise				Heterogeneidade			
	gl	TE	CI 95%	P-valor	I ²	Q	P-valor	
Dados normalizados ao volume cerebral total								
Não	4	0,389	-0,213	0,992	0,206	83,5	0,25	< 0,001
Volume cerebral total como covariável								
Não	2	-0,015	-0,294	0,265	0,918	14,5	0,34	0,311
Sim	2	0,607	-0,594	1,808	0,322	89,0	0,17	< 0,001
BDNF Volume hipocampo esquerdo								
Média de idade								
>= 40 anos	3	0,115	-0,285	0,514	0,573	50,7	0,08	0,108
< 40 anos	1	0,343	-0,509	1,195	0,430	80,6	0,17	0,023
Método de delineamento volumétrico								
Manual	4	0,276	-0,052	0,604	0,099	47,0	0,54	0,110
Dados normalizados ao volume cerebral total								
Não	4	0,276	-0,052	0,604	0,099	47,0	0,54	0,110
Volume cerebral total como covariável								
Não	2	0,000	-0,351	0,352	0,998	44,6	0,61	0,165
Sim	2	0,426	-0,092	0,944	0,107	47,6	0,82	0,148
5-HTTLPR Total amygdala function								
Média de idade								
>= 40 anos	1	0,319	-0,660	1,299	0,523	64,3	0,8	0,094
Força do campo magnético								
1,5T	1	0,319	-0,660	1,299	0,523	64,3	0,8	0,094

5.2.6. Polimorfismo 5-HTTLPR e função de RDI (amígdala)

A função da amígdala bilateral não diferiu significativamente entre RC e NCR nos grupos TDM ou CS em 3 estudos (função da amígdala total, $k = 1$; direita/esquerda, $k = 2$) (TDM, $g = -0,896$; $P = 0,145$; CS, $g = -0,364$; $P = 0,613$; Tabela 7). A heterogeneidade foi grande ($I^2 = 84,8\%$ em TDM e $86,5\%$ em CSs). A idade dos participantes (correlação positiva) e a gravidade da depressão (correlação negativa) moderaram o TE no grupo TDM, enquanto a porcentagem de mulheres esteve associada à diminuição da função da amígdala no grupo de CS. O ano de publicação dos estudos incluídos também surgiu como um moderador significativo no grupo TDM. A estimativa de TE aumentou após a publicação de estudos mais recentes.

5.2.7. Polimorfismo 5-HTTLPR e análises de todo o cérebro

O papel do polimorfismo 5-HTTLPR no TDM foi investigado por técnicas de RM de cérebro inteiro em 4 estudos ($k = 2$, DTI, $k = 2$, RMf). Nenhuma análise funcional encontrou resultados estatisticamente significativos (Apêndice D). Um estudo relatou significativa redução no volume hipocampal bilateral com análise em VBM (FRODL *et al.*, 2008), no entanto, uma correção estatística para pequeno volume foi aplicada na região de interesse (ver seção: discussão). Os dois estudos DTI que usaram máscaras de cérebro inteiro para análise estatística foram inseridos no software SDM, demonstrando várias regiões com FA significativamente reduzida em tratos de substância branca de pacientes com TDM que transportavam o alelo de risco em comparação com os homozigotos para o alelo selvagem (Tabela 12 e Fig. 6). Um estudo (ALEXOPOULOS *et al.*, 2009) relatou resultados também em CS, referindo-se a uma extensão mais limitada de redução da FA em portadoras do alelo S em comparação com a maior extensão dos achados observada em pacientes com TDM.

Tabela 12 – Anormalidades da substância branca demonstradas como redução da fração de anisotropia (FA) em imagem por tensor de difusão (DTI) entre participantes com TDM portadores do alelo de risco do 5-HTTLPR versus participantes com TDM homozigotos para o alelo selvagem.

Região	Coordenadas MNI	P-valor	Número de voxels	Quebra (número de voxels)
Reduções da FA				
Corpus callosum	-30,-72,-72	0.00155	37	Corpo caloso (35) Radiações ópticas esquerdas (2) (indefinido), AB 30 (1) Corpo caloso (1) Ponte à esquerda (7) (indefinido) (18) Projeções corticoespinais à esquerda (4)
(indefinido)	-10,-28,-8	0.00098	34	Radiações ópticas esquerdas (3) Corpo caloso (25)
Corpo caloso	28,-28,-28	0.00243	25	Tálamo direito, AB 27 (1) (indefinido) (9)
(indefinido)	8,-28,-28	0.00216	13	Tálamo direito (3) Fascículo longitudinal superior esquerdo III (10)
Fascículo longitudinal superior esquerdo III	-34 -28 26	0.00169	11	Rede arqueada esquerda, segmento longo (1)
Projeções corticoespinais à direita	26,-2,-2	0.00321	10	Projeções corticoespinais à direita (10)

AB, área de Brodmann; MNI, Montreal Neurological Institute

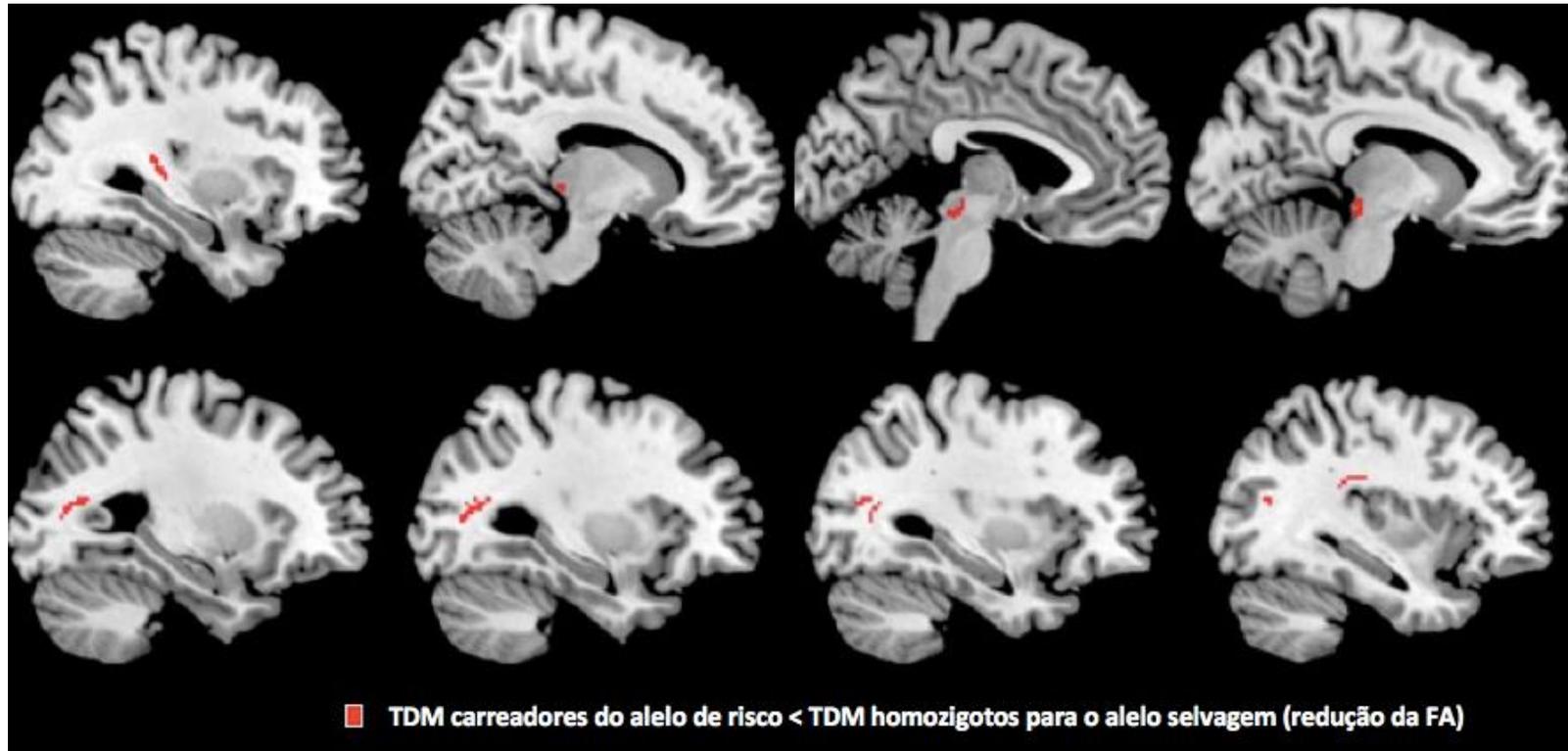


Figura 6 – Distribuição anatômica das alterações de fração de anisotropia (FA) na imagem de tensor de difusão (DTI) em pacientes com TDM portadores do alelo de risco de *5-HTTLPR* versus homocigotos para os alelos selvagens. Mapa de redução de FA sobreposto em uma sequência anatômica ponderada em T1 de alta resolução. Os dados são apresentados do hemisfério direito para o esquerdo. TDM, transtorno depressivo maior.

5.2.8. Polimorfismo do *BDNF* e morfometria de RDI (Hipocampo)

O polimorfismo do *BDNF* não foi significativamente associado a alterações volumétricas dos hipocampos entre os grupos CR vs NCR em ambos grupos TDM ou CS em 8 (TDM) e 6 (CS) estudos (lado direito: TDM, $g = 0,034$; $P = 0,837$; CS, $g = 0,264$; $P = 0,331$; lado esquerdo: TDM, $g = 0,027$; $P = 0,825$; CS, $g = 0,177$; $P = 0,291$) (Tabela 7 e Fig. 4b). Não foi observada evidência de efeitos de pequenos estudos, e a heterogeneidade entre estudos foi grande, especialmente do lado direito (I^2 ; direito: 54,6% [TDM], 82,6% [CS]; esquerdo: 17,2% [TDM], 55,6% [CS]). A qualidade metodológica dos estudos incluídos surgiu como um moderador significativo nas análises de meta-regressão do lado direito no grupo TDM e no ano de publicação do lado esquerdo no grupo CS. A estimativa de TE foi maior em estudos com melhor qualidade metodológica e menor com o aumento do ano de publicação. Além disso, as análises de subgrupos sugeriram que a heterogeneidade era menor em estudos que usavam volume cerebral total como covariável em ambos os grupos.

5.2.9. Polimorfismo do *BDNF* e análises incluindo todo o cérebro

Quatro estudos preencheram critérios para a meta-análise SDM ($k = 2$ RMf, $k = 2$ VBM) (Apêndice D) e foram agrupados usando análise cortical multimodal. Os pacientes portadores do alelo de risco "Met" mostraram anormalidades conjuntas de aumento do volume de substância cinzenta e aumento da ativação em uma região do giro frontal médio direito (Tabela 13 e Fig. 7). Não foram encontrados estudos de DTI com análise de todo o cérebro, associando imagens genéticas entre polimorfismo *BDNF* e TDM nesta revisão sistemática. Destaca-se que 2 estudos de DTI relataram diminuições de FA no fascículo uncinado esquerdo em participantes com TDM portadores do alelo de risco em comparação com homocigotos para o alelo selvagem, usando análise de RDI (Tabela 12). Dos 4 estudos que estudaram análise de cérebro inteiro, 2 relataram resultados negativos para o grupo CS (IDE *et al.*, 2015; LISIECKA *et al.*, 2015), 1 não possuía um grupo CS (CARDONER *et al.*, 2013), e 1 não apresentou resultados para CS separadamente (YIN *et al.*, 2015) (Apêndice D).

Tabela 13 – Resultado de anormalidades corticais volumétricas (por morfometria baseada em voxel) e funcionais (por RM funcional) originado através do software de meta-análise SDM incluindo estudos que investigaram a associação entre o polimorfismo *BDNF* Val66Met e TDM.

Região	Coordenadas MNI	Número de voxels	Quebra (número de voxels)
Aumento do volume cortical + hiperativação	42,24,24	453	
Giro frontal médio direito, AB 44			Giro frontal inferior direito, pars triangularis, AB 45 (32) Giro pré-central direto, AB 9 (3) Giro pré-central direto, AB 44 (11) Giro frontal inferior direito, pars triangularis, AB 48 (1) Giro frontal inferior direito, pars opercularis (3) Giro frontal médio direito, AB 45 (29) Giro pré-central direto, AB 6 (4) Corpo caloso (15) Giro frontal médio direito, AB 9 (75) Giro frontal médio direito, AB 6 (3) Giro frontal médio direito, AB 46 (62) Fascículo longitudinal superior direito II (17) Giro frontal médio direito, AB 44 (120) Giro frontal inferior direito, pars opercularis, AB 44 (75) Giro frontal inferior direito, pars triangularis, AB 46 (3)

AB, área de Brodmann; MNI, Montreal Neurological Institute



Figura 7 – Aumento do volume cortical com hiperativação em pacientes com TDM portadores do alelo de risco do *BDNF* versus não-transportadores (2 estudos de VBM e 2 de RMf). TDM, transtorno depressivo maior; BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro; VBM, morfometria baseada em voxel; RMf, ressonância magnética funcional .

6. DISCUSSÃO

6.1. Transtorno Bipolar

O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a literatura existente relatando resultados de "genética vs imagem" em TB. Incluímos estudos de ressonância magnética estrutural e funcional. Os genes mais frequentemente relatados (pelo menos 2 estudos) com alterações de neuroimagem estatisticamente significativas em pacientes com TB foram *CACNA1C*, *ANK3*, *BDNF*, *5-HTTLPR*, *NRG1* e *DAOA*. Destes genes, os loci próximos dos genes *CACNA1C* e *ANK3* atingiram associações significantes do genoma com TB e as associações foram replicadas em pelo menos um conjunto de dados independente (HOU *et al.*, 2016).

Nossas descobertas sugerem que os efeitos das variantes genéticas sobre os fenótipos intermediários de neuroimagem podem ser independentes (ou seja, pleiotrópicos) de efeitos sobre o fenótipo clínico per se (GOTTESMAN e GOULD, 2003), o que é consistente com a visão de que uma abordagem endofenotípica pode auxiliar na busca de caminhos biológicos subjacentes a transtornos mentais heterogêneos, como o TB (MISKOWIAK *et al.*, 2016). Os achados aqui revistos podem, pelo menos, explicar parcialmente que, embora no nível populacional de TB esteja associado a um grau significativo de déficits cognitivos do tipo "frio" e "quente" (ou seja, carregado de emoção) (ROISER *et al.*, 2009; MISKOWIAK e CARVALHO, 2014), as meta-análises recentes apontam para um grau significativo de heterogeneidade (BOURNE *et al.*, 2013; BORTOLATO *et al.*, 2015; BORA e PANTELIS, 2016). No entanto, um certo grau de incerteza reside nas vias precisas que podem ser influenciadas por esses produtos genéticos com relevância para a neurobiologia subjacente em subconjuntos de indivíduos com TB. Além disso, não se pode excluir a possibilidade de que essas variantes genéticas de risco não sejam inerentemente causais, mas podem ser passadas em ligação de desequilíbrio com as causais. Observamos que, embora vários estudos de genes candidatos relatassem associações significativas com achados de neuroimagem estrutural/funcional, os poucos estudos que seguiram uma metodologia EAGA não relataram resultados estatisticamente significativos (LIU *et al.*, 2010; BAKKEN *et al.*, 2011; OERTEL-KNOCHEL *et al.*, 2015). A evidência indica que a literatura sobre estudos de neuroimagem estrutural e funcional pode ser limitada por um excesso de viés de significância (ou seja, há um excesso de achados estatisticamente significativos), o que pode prejudicar a

reprodutibilidade do campo como um todo (FUSAR-POLI *et al.*, 2014; IOANNIDIS *et al.*, 2014). Além disso, uma seleção na descrição de resultados (isto é, apenas aqueles genes com achados estatisticamente significativos são relatados) pode resultar em um erro de tipo I (IOANNIDIS *et al.*, 2014). Além disso, o tamanho das amostras variou em todos os estudos e, devido aos poucos estudos disponíveis, é difícil estimar o poder estatístico dos estudos individuais. Este aspecto também pode prejudicar a reprodutibilidade de estudos que avaliam a associação entre imagem e genética, como já discutido em detalhes por outro autor (CARTER *et al.*, 2016). Portanto, focalizamos nossa discussão sobre genes candidatos com pelo menos dois achados estatisticamente significativos. Além disso, contextualizamos os principais achados de nossa revisão com dados derivados da literatura pré-clínica e neuropsicológica.

6.1.1. Gene *CACNA1C*

O gene *CACNA1C* codifica a subunidade 1C do canal de cálcio voltagem-dependente do tipo L, e pelo menos dois EAGA implicaram seu NPU rs1006737 como uma variante de risco associada ao TB (SKLAR *et al.*, 2008). Esta associação foi consistentemente replicada desde então (HOU *et al.*, 2016). Não obstante, Perrier *et al.* (2011) observaram um volume significativamente reduzido do putamen esquerdo em uma amostra de pacientes com TB portadora do alelo de risco PNU rs1006737 em comparação com CSs. No entanto, dois estudos de VBM subsequentes não conseguiram replicar esses achados (SOEIRO-DE-SOUZA *et al.*, 2012; WOLF *et al.*, 2014).

Foram observadas diferenças significativas dentro do grupo de pacientes com TB que eram portadores do alelo de risco do gene *CACNA1C* após o reconhecimento de faces com conteúdo negativo/de medo (em comparação com faces neutras) na tarefa de reconhecimento de faces com conteúdo afetivo. Por exemplo, os portadores do alelo de risco apresentaram maior ativação da amígdala esquerda em um estudo (AAS *et al.*, 2013), enquanto outro estudo encontrou maior ativação da amígdala bilateralmente usando a mesma tarefa (JOGIA *et al.*, 2011). Além disso, dois estudos encontraram uma hiperativação do córtex pré-frontal ventrolateral esquerdo no mesmo paradigma experimental (JOGIA *et al.*, 2011; DIMA *et al.*, 2013). No entanto, outro estudo não relatou anormalidades funcionais significativas relacionadas a esse alelo de risco na tarefa de reconhecimento facial com conteúdo afetivo (RADUA *et al.*, 2013). Diferenças metodológicas entre estudos podem

explicar esses achados discrepantes. Por exemplo, Radua *et al.* (2013) não excluíram explicitamente os participantes com TB com transtornos somáticos e mentais coexistentes. Além disso, houve uma sobreposição nas amostras incluídas nos estudos realizados por (JOGIA *et al.*, 2011) e (DIMA e BREEN, 2015). Ou *et al.* (2015) postulou que a falta de diferenças significativas nos estudos de neuroimagem entre participantes com TB e CS em função do alelo de risco *CACNA1C* pode ser devido a diferenças na prevalência de fatores de risco cardiovascular. Portanto, as diferenças nos critérios de elegibilidade em todos os estudos podem, pelo menos em parte, explicar os resultados contrastantes. No entanto, essas anormalidades funcionais cerebrais como função da presença dos alelos de risco *CACNA1C* AA/AG são consistentes com a literatura neuropsicológica. Por conseguinte, embora menos unânimes do que a literatura de neuroimagem, os pacientes com TB que carregam esses alelos de risco podem obter escores mais baixos em velocidade de processamento e em testes de *digit-span* em comparação com não-carreadores (consistente com uma menor eficiência do córtex pré-frontal ventrolateral esquerdo). Além disso, os portadores do alelo de risco podem exibir um reconhecimento prejudicado de faces com conteúdo emocional (desgosto, tristeza, felicidade e raiva) [ver Ou *et al.* (2015) para uma revisão].

6.1.2. Gene *ANK3*

O gene *ANK3* codifica Anquirina G, uma proteína que parece estar envolvida na estabilização e localização de canais iônicos e moléculas de adesão celular nos nódulos de Ranvier e segmentos iniciais de axônio (GASSER *et al.*, 2012). Além disso, um estudo pré-clínico elegante encontrou a falta de canais de sódio voltagem-dependentes nos interneurônios de parvalbumina GABAérgicos em camundongos com deficiência do exon 1b do *ANK3* (LOPEZ *et al.*, 2016). De forma consistente, os camundongos exibiram um fenótipo dose-dependente do gene *ANK3* caracterizado por comportamento maníaco, epilepsia e morte súbita (LOPEZ *et al.*, 2016). Além disso, Anquirina G tem sido implicada no desenvolvimento neurológico e no início da mielinização (CHING *et al.*, 1999), e também na regulação da neurogênese (LEUSSIS *et al.*, 2012; DURAK *et al.*, 2015).

As descobertas replicadas indicam que diferentes alelos de risco do gene *ANK3* podem afetar a estrutura da substância branca no TB. Por exemplo, os pacientes com TB que eram portadores do alelo de risco PNU rs10761482 tinham FA diminuída no fórceps menor (OTA *et al.*, 2016), enquanto os pacientes com TB que eram portadores do alelo de risco

rs9804190 tinham diminuição da FA no fascículo uncinado esquerdo e no giro do cíngulo bilateralmente, entre outras regiões, em comparação com os homozigotos CC (LIPPARD *et al.*, 2016). Esses achados são consistentes com uma meta-análise recente de estudos de DTI em TB que evidenciou alterações em várias regiões da substância branca nesta doença em comparação com os controles (NORTJE *et al.*, 2013). Anormalidades mais extensas em indivíduos com TB portadoras de variantes de risco do gene *ANK3* também fornecem suporte para um papel putativo da Anquirina G na mielinização. Além disso, alelos de risco deste gene podem levar ao envelhecimento acelerado do cérebro no TB (RIZZO *et al.*, 2014). Além disso, o alelo de risco C do PNU rs10761482 foi significativamente associado com pior desempenho na compreensão verbal, memória lógica e velocidade de processamento em pacientes com TB em um estudo (HORI *et al.*, 2014), enquanto outro descobriu que o alelo de risco do PNU Rs10994336 foi associado com sensibilidade reduzida na detecção do alvo e aumento dos erros nos testes de atenção sustentada em ambos os pacientes com TB e CS (RUBERTO *et al.*, 2011). No total, esses dados sugerem que diferentes alelos de risco do gene *ANK3* poderiam ter um efeito deletério na estrutura de substância branca no TB, o que poderia estar relacionado a déficits neurocognitivos. Esta hipótese é ainda apoiada por um estudo que descobriu que o alelo de risco do PNU rs10994336 estava associado à hiperativação do córtex do cíngulo anterior direito e do córtex do cíngulo posterior esquerdo em pacientes com TB em comparação com os CSs no teste *N-back*, que mede a função executiva (DELVECCHIO *et al.*, 2015).

6.1.3. Gene *BDNF*

O gene do fator neurotrófico derivado do cérebro (do inglês, *brain-derived neurotrophic factor*, *BDNF*) está localizado no cromossomo 11p14.1. A proteína *BDNF* é um membro da superfamília das neurotrofinas, que ajuda na sobrevivência neuronal e diferenciação neuronal durante o desenvolvimento e tem sido implicada na regulação da plasticidade sináptica dependente da atividade em neurônios maduros (DUMAN e MONTEGGIA, 2006; HEMPSTEAD, 2015). Esta neurotrofina é abundantemente expressa no hipocampo (DUMAN e MONTEGGIA, 2006). O PNU rs6265 do *BDNF* tem sido frequentemente investigado; é uma alteração no nucleótido 196 (G/A) que produz uma substituição Val66Met (NOTARAS *et al.*, 2015a). Este PNU pode resultar em uma redução no tráfego celular e embalagem da proteína *BDNF* madura nas vesículas secretoras, reduzindo

assim a liberação desta neurotrofina induzida por despolarização (NOTARAS *et al.*, 2015b). Além disso, os portadores desse NPU de risco poderiam produzir o pró-domínio BDNF Met em maiores quantidades, podendo ter efeitos opostos (ou seja, um impacto negativo na remodelação da arquitetura neuronal) através de uma ativação do domínio VPS10 relacionado a p75 e sortilina contendo os receptores do receptor 2 (SorCS2) (HEMPSTEAD, 2015). Consistentemente, esta revisão sistemática encontrou evidências replicadas de que os portadores do alelo Met do *BDNF* exibiam menor volume do hipocampo (CHEPENIK *et al.*, 2009; CAO *et al.*, 2016). Em um estudo, os pacientes com TB portadores desse alelo de risco apresentaram menor volume do hipocampo em comparação com os CS (CAO *et al.*, 2016), enquanto que nos portadores do alelo Met apresentaram redução volumétrica do hipocampo, independentemente do grupo de diagnóstico (ou seja, TB ou CS) (CHEPENIK *et al.*, 2009). Zeni *et al.* (2016) estudaram uma amostra de pacientes pediátricos com TB e descobriram que o alelo Met do gene *BDNF* não influenciou o volume hipocampal. Uma explicação potencial para esta descoberta é que este PNU poderia influenciar o volume do hipocampo ao longo do tempo, como sugerido por um estudo anterior (MCINTOSH *et al.*, 2007). Uma meta-análise prévia descobriu que os pacientes neuropsiquiátricos com o genótipo Val/Val ou transportadores Met tiveram volumes de hipocampo significativamente menores comparados aos CS com os mesmos genótipos (HARRISBERGER *et al.*, 2015). Portanto, é possível que o alelo de risco Met possa mediar em diferenças de grupo em amostras de TB, mas não diferenças entre participantes com TB e CS.

Uma meta-análise recente sugere que o PNU Val66Met do *BDNF* não está associado ao TB (GONZALEZ-CASTRO *et al.*, 2015), embora essa associação possa ser significativa em populações europeias (LI *et al.*, 2016). Isso destaca que os efeitos do alelo Met do gene *BDNF* podem ser mais facilmente demonstrados nos níveis de neuroimagem ou neuropsicológico do que no nível de diagnóstico. Por isso, vários estudos sugerem que indivíduos com TB portadores do alelo Met poderiam ter uma pior função cognitiva em vários domínios, incluindo memória (RYBAKOWSKI *et al.*, 2003; RYBAKOWSKI *et al.*, 2006; TRAMONTINA *et al.*, 2009; CAO *et al.*, 2016), embora esta associação não tenha sido unanimemente demonstrada em todos os estudos (ROSA *et al.*, 2014; ROLSTAD *et al.*, 2016). Essas discrepâncias podem estar relacionadas à influência da medicação concomitante (GRANDE *et al.*, 2014). Além disso, o envolvimento do *BDNF* na fisiopatologia do TB é apoiado por uma meta-análise recente que descobriu que os níveis periféricos desta proteína poderiam ser um biomarcador da atividade da doença (FERNANDES *et al.*, 2015).

Finalmente, evidências pré-clínicas apontam para o papel do *BDNF* no TB (MACEDO *et al.*, 2012; DE SOUZA GOMES *et al.*, 2015).

6.1.4. Gene *5-HTTLPR*

Um polimorfismo funcional (*5-HTTLPR*) no promotor do gene transportador de serotonina (*SLC6A4*) foi descrito em 1996 (LESCH *et al.*, 1996). Desde então, o impacto deste polimorfismo em uma série de distúrbios mentais e fenótipos intermediários tem sido um foco de esforços substanciais de pesquisa [ver Jonassen e Landro (2014) para uma revisão]. Além disso, a evidência sugere que a metilação do gene transportador de serotonina pode fornecer um marcador epigenético de exposição a adversidades na vida (PROVENZI *et al.*, 2016). Não obstante, o polimorfismo *5-HTTLPR* não parece afetar o estado de metilação do gene *SLC6A4*, evidências preliminares sugerem uma possível interação do estado de metilação e o alelo curto (S) no desenvolvimento de distúrbios de humor relacionados ao estresse (OLSSON *et al.*, 2010).

Poletti *et al.* (2014) observaram que o alelo S do *5-HTTLPR* mediou o efeito do estresse do início da vida em volumes de substância cinzenta no córtex pré-frontal direito em uma amostra com TB. Além disso, o alelo S também foi associado com aumento do volume da amígdala direita em ambos os pacientes com TB e CS. Apesar de uma meta-análise anterior sugerir que o alelo S poderia levar à hiperativação da amígdala em paradigmas emocionais (MURPHY *et al.*, 2013), nossa revisão sistemática não encontrou um estudo para replicar esse achado em TB. No entanto, um estudo descobriu que os portadores de S apresentaram menor ativação do córtex do cíngulo ventro-anterior em comparação com os participantes L/L durante o processamento de faces felizes e de medo; este efeito foi evidente nos grupos de CS e TB (SHAH *et al.*, 2009). Claramente, os efeitos do *5-HTTLPR* 'S' sobre fenótipos intermediários em TB merecem mais investigação.

6.1.5. Gene *NRG1*

A evidência indica que a neuregulina 1 e seu receptor cognato ErbB4 desempenham papéis significativos na regulação da transmissão sináptica, formação de mielina e sobrevivência das células neuronais e gliais (MEI e NAVE, 2014). Embora as variações no gene *NRG1* tenham sido inicialmente associadas à esquizofrenia [ver Mostaid *et al.* (2016)

para uma revisão], estudos subsequentes apontaram para uma possível associação com TB (GREEN *et al.*, 2005; GEORGIEVA *et al.*, 2008; CAO *et al.*, 2014; GUTIERREZ-FERNANDEZ *et al.*, 2014), não obstante essas descobertas não foram sustentadas até agora por EAGA (HOU *et al.*, 2016). De acordo com esta visão, um estudo *post mortem* encontrou clivagem aberrante da neuregulina 1 no hipocampo de indivíduos com TB (MARBALLI *et al.*, 2012). Encontramos evidências de que o PNU de risco do *NRG1* (SNP8NRG221533) e seu haplótipo HAP_{ICE} estavam associados a maior volume de substância branca no fórnix, cíngulo, giro para-hipocampal e corpo caloso (CANNON *et al.*, 2012). Além disso, um estudo de neuroimagem funcional descobriu que os indivíduos com TB que transportavam o PNU de alto risco (rs35753505) do gene *NRG1* apresentavam hiperativação do córtex orbitofrontal posterior direito em comparação com não-portadores (MECHELLI *et al.*, 2012). Claramente, o impacto das variantes de risco do gene *NRG1* em anormalidades cerebrais estruturais e funcionais em indivíduos com TB requer estudo adicional.

6.2. Transtorno Depressivo Maior

Esta revisão sistemática e meta-análise fornecem a maior síntese de evidências realizada até o momento dos estudos que investigaram o paradigma neuroimagem-genética em indivíduos com TDM. Nossos resultados sugerem que, primeiro, o volume do hipocampo não se mostrou significativamente alterado em indivíduos com TDM carreadores dos alelos de risco de *5-HTTLPR* e *BDNF* em comparação com pacientes TDM não carreadores do alelo de risco; em segundo lugar, há um cluster com um aumento anormal de volume e função no córtex frontal médio direito em pacientes com TDM carreadores do alelo de risco *BDNF* em comparação com pacientes não carreadores; e em terceiro lugar, a integridade da substância branca se mostrou alterada em pacientes com TDM carreadores do alelo de risco *5-HTTLPR* em comparação com pacientes não carreadores em várias regiões (por exemplo, fascículo longitudinal superior esquerdo [FLS]). Os polimorfismos mais relatados foram o do transportador 5-HT (*5-HTT*), o fator neurotrófico derivado do cérebro (*BDNF*) e Catechol-o-metil transferase (*COMT*). A chamada região polimórfica ligada ao gene 5-HTT (*SLC6A4*), ou *5-HTTLPR*, foi o polimorfismo genético mais relatado nos estudos de imagem-genética no TDM até a presente data. Esta influencia a expressão do transportador de serotonina e é definida por dois elementos de nucleótidos variáveis de repetição em tandem, um alelo pequeno (S), que compreende 14 cópias de uma unidade de repetição de 20-23 pares de bases e um alelo longo (L), compreendendo 16 cópias. O alelo *5-HTTLPR* S mostrou ser

significativamente mais frequente em pacientes com TDM (HOEFGEN *et al.*, 2005) e está relacionado com o aumento do risco de depressão, especialmente no contexto de adversidade ambiental (KARG *et al.*, 2011). O segundo gene candidato mais relatado é responsável pela codificação do BDNF, uma neurotrofina associada à sobrevivência neuronal, sinalização sináptica e consolidação sináptica (ALLEN e DAWBARN, 2006). É influenciado um polimorfismo genético comum, uma substituição de metionina (Met) para valina (Val) no codon 66 (Val66Met). O papel do gene *BDNF* na depressão foi reforçado pelo confirmado achado de as concentrações de BDNF no soro que são anormalmente baixas em pacientes deprimidos normalizam após o tratamento antidepressivo (MOLENDIJK *et al.*, 2014). O terceiro gene mais frequentemente reportado nesta RS, COMT, codifica a enzima homônima envolvida na degradação da dopamina nas áreas corticais pré-frontais, metabolizando a dopamina em produtos metabólicos fisiologicamente inativos (AXELROD e TOMCHICK, 1958). A variação mais comum do gene COMT é o polimorfismo Val158Met (rs4680), em que uma única substituição de par de bases G/A leva a uma substituição de valina (Val) a metionina (Met) no codon 158 (LACHMAN *et al.*, 1996). O polimorfismo neste gene pode afetar o metabolismo da dopamina e a neurotransmissão, e posteriormente contribuir para a base de transtornos neuropsiquiátricos, como a depressão (OPMEER *et al.*, 2010).

6.2.1. Ausência de associação significativa entre o volume hipocampal e o polimorfismo 5-HTTLPR em pacientes com TDM

Linhas convergentes de pesquisa implicam o hipocampo na patogênese do TDM. Uma meta-análise recente estudando o volume do hipocampo em pacientes com TDM confirmou que os pacientes apresentavam volumes de hipocampo, que eram aproximadamente 4-6% menores do que os indivíduos com controle combinado no hipocampo esquerdo e direito. A análise incluiu 1167 pacientes e 1088 indivíduos controle, incluindo diferentes faixas etárias, desde populações pediátricas até geriátricas (MCKINNON *et al.*, 2009). Este fato pode ser possivelmente explicado por, primeiro, o TDM é clinicamente reconhecido como uma doença sensível ao estresse e o hipocampo é uma região cerebral altamente sensível ao estresse. Em segundo lugar, quando os vários domínios da função cognitiva são avaliados em pacientes com depressão, seus maiores graus de comprometimento são em medidas de memória, que são fortemente dependentes da função hipocampal. Em terceiro lugar, o hipocampo é uma das várias regiões (juntamente com o córtex pré-frontal dorsomedial dorsolateral [CPFDl], o córtex do cíngulo anterior e a amígdala), que os estudos de conectividade identificaram como componentes de uma rede desregulada em TDM (MACQUEEN e FRODL, 2011). As regiões

cerebrais citadas acima envolvidas no processamento emocional, incluindo o hipocampo, são densamente inervadas por neurônios serotoninérgicos originados principalmente nos núcleos dorsal e mediano da rafe (JACOBS e AZMITIA, 1992). A evidência emergente de estudos genéticos em associação com imagem dos distúrbios do humor sugere que as variações na neurotransmissão serotoninérgica, devido em parte ao genótipo *5-HTTLPR*, podem estar associadas a variações nessas estruturas cerebrais, embora os achados atuais representem uma imagem algo inconsistente. A maioria dos estudos incluídos nesta meta-análise suporta evidências de déficits de volume do hipocampo em pacientes com TDM portadores do alelo de risco S, no entanto, o tamanho de efeito médio não foi estatisticamente significativo. Embora dois estudos tenham encontrado diferença estatística no volume do hipocampo entre subgrupos de genótipos em pacientes com TDM (EKER *et al.*, 2010; AHDIDAN *et al.*, 2013), a maioria não demonstrou significância estatística (FRODL *et al.*, 2007; HICKIE *et al.*, 2007; FRODL *et al.*, 2010; COLE *et al.*, 2011; PHILLIPS *et al.*, 2015; JAWORSKA *et al.*, 2016). Embora diferenças metodológicas (por exemplo, métodos de segmentação, inclusão ou não do volume cerebral como covariável) e demográficas (gravidade de doença e sexo do participante) podem explicar algumas dessas diferenças, outros fatores, como o uso de medicação, parecem contribuir para a relação entre genética e volumetria do hipocampo. De fato, com exceção de Jaworska *et al.* (2016), que utilizaram pacientes que não faziam uso de medicação psicotrópica por pelo menos 3 semanas antes do exame de RM, todos os estudos que relataram resultados não significativos tiveram a maioria das amostras medicadas. Por outro lado, Eker *et al.* (2010) relataram resultados significativos usando participantes que não faziam uso de medicações por pelo menos 4 semanas. A influência do tratamento antidepressivo no volume do hipocampo em TDM não está clara, com alguns estudos não encontrando associação entre a terapia antidepressiva e o volume do hipocampo (VYTHILINGAM *et al.*, 2004), enquanto outros encontraram essa associação (MALYKHIN *et al.*, 2010). Esses estudos foram realizados em amostras relativamente pequenas, de modo que efeitos discretos podem não ter sido detectados. No entanto, a literatura pré-clínica sugere que a medicação antidepressiva pode ter efeitos neuroprotetores (TANIS *et al.*, 2007), uma constatação refletida em trabalho preliminar com populações doentes. Além disso, o gênero dos participantes foi um moderador significativo que emergiu na análise de regressão. A maior porcentagem de pacientes femininas nos subgrupos genéticos de TDM foi correlacionada com uma maior diminuição no volume do hipocampo em pacientes portadores do alelo S. Ainda, análises de subgrupos mostraram um TE significativo em participantes com TDM com média de idade menor que 40 anos. Em geral, o hipocampo é menor nas mulheres

do que nos homens (VIDEBECH e RAVNKILDE, 2004) e a diminuição do volume cerebral com o envelhecimento normal podem ser possíveis fatores de confusão e explicar o maior TE em pacientes mais jovens e do sexo feminino.

6.2.2. Ausência de associação significativa entre o volume hipocampal e o polimorfismo BDNF Val66Met em pacientes com TDM

Não encontramos efeito significativo do polimorfismo *BDNF* no volume do hipocampo em pacientes com TDM. Este achado está de acordo com uma meta-análise recente em indivíduos saudáveis (HARRISBERGER *et al.*, 2014). Embora a relação entre a sinalização do *BDNF* e neurogênese do hipocampo tenha sido demonstrada em ratos e estudos *post mortem* (DUMAN *et al.*, 2000; CHEN *et al.*, 2001; RUSSO-NEUSTADT *et al.*, 2004), essa associação não está clara em humanos. Dos 8 estudos incluídos na meta-análise, 3 amostras de TDM incluíram indivíduos tratados, 2 estavam livres de medicações e 3 não relataram essa informação. No entanto, mesmo que não significativo, houve uma correlação positiva entre a porcentagem de pacientes tratados e TE da diferença do volume do hipocampo entre pacientes portadores do alelo Met e não-carreadores, mais evidente no lado direito. Curiosamente, os 2 estudos que mostraram um aumento do volume do hipocampo em carreadores-Met em comparação com não-carreadores tinham pacientes livres de medicações. Outros 2 estudos que relataram essa direção de efeito não detalharam o status medicamentoso. O restante que relatou menor volume de hipocampo em pacientes carreadores do alelo de risco usou pacientes medicados. O verdadeiro efeito da medicação modulada pelo polimorfismo *BDNF* ainda é desconhecido. Mais estudos usando amostras maiores comparando grupos com e sem medicações ainda são necessários.

6.2.3. Ausência de alteração significativa associada ao polimorfismo 5-HTTLPR na função da amígdala como região de interesse em estudos de RM funcional ou em análises de todo o cérebro inteiro por morfometria baseada em voxel (VBM)

Estudos tem demonstrado que os pacientes deprimidos exibem amígdala anormalmente hiperativa ao paradigma de faces com conteúdo de tristeza em comparação com controles saudáveis (YANG *et al.*, 2010; DREVETS *et al.*, 2017), especialmente no lado esquerdo (YANG *et al.*, 2010). No entanto, os achados são inconsistentes (TOWNSEND *et al.*, 2010). A diminuição da conectividade funcional entre amígdala e CPF esquerdo também foi demonstrada em pacientes com TDM em comparação com CSs usando o RM funcional no

estado de repouso (TANG *et al.*, 2013). Dados convergentes sugerem a associação entre função da amígdala e o polimorfismo *5-HTTLPR*, conforme demonstrado por uma meta-análise de 14 estudos (MUNAFO *et al.*, 2008), que demonstrou um aumento da função da amígdala em portadores do alelo curto em ambas populações de TDM e controle saudáveis. Neste trabalho, não encontramos tamanho de efeito significativo entre da função amígdala e *5-HTTLPR* em pacientes com TDM ou CS em 3 estudos, embora tenha sido observada uma grande heterogeneidade (78,6%), parcialmente moderada pela gravidade da doença e idade dos participantes. Da mesma forma, as análises de todo o cérebro não encontraram resultados significativos. É essencial considerar que a abordagem de RDI ou de volumes menores é geralmente feita para reduzir a severidade da correção para múltiplos testes (ou seja, reduzir o erro de tipo I), o que é feito em grande escala nas análises de cérebro inteiro. Em vez de corrigir para o grande número de voxels no cérebro, pode-se corrigir apenas para um pequeno número de RDIs (POLDRACK, 2007). Portanto, tecnicamente e estatisticamente, essas abordagens são diferentes. São necessários mais estudos sobre disfunção da amígdala em associação com o *5-HTTLPR*, comparando amostras maiores usando análises de todo o cérebro e RDI, uma vez que a maioria dos estudos que utilizaram a técnica de RDI definida a priori não relatou os resultados da análise do cérebro inteiro (se foram feitos, possivelmente foram negativos). Da mesma forma, não houve resultados estatisticamente significativos de análise do cérebro inteiro usando a análise por morfometria baseada em voxel. Frodl *et al.* (2008) encontraram clusters estatisticamente significativos no hipocampo bilateral em pacientes com TDM portadores do alelo S em comparação com não-carreadores, no entanto, foi utilizada a abordagem de correção para menores volumes, citada acima.

6.2.4. Anormalidades da substância branca significativamente associadas ao polimorfismo 5-HTTLPR

Embora as técnicas de análise de cérebro inteiro não tenham demonstrado efeitos estatisticamente significativos entre o polimorfismo *5-HTTLPR* e função ou volume da substância cinzenta, a integridade da substância branca pareceu significativamente alterada em pacientes TDM portadores do alelo S em comparação com não-carreadores. A meta-análise SDM de dois estudos de DTI mostrou diminuição de FA em vários tratos de substância branca, especialmente no lado esquerdo, incluindo fibras do corpo caloso e FLS, além das fibras mesencefálicas posteriores e talâmicas medianas. Uma meta-análise recente de 11 estudos de DTI de pacientes com TDM identificou 4 locais consistentes de FA reduzida: fascículo longitudinal inferior direito, fascículo fronto-occipital inferior direito,

radiação talâmica posterior direita e fibras interhemisféricas do joelho e tronco do corpo caloso (LIAO *et al.*, 2013). Uma meta-análise maior e mais recente de 17 estudos de DTI mostrou reduções de FA no joelho e tronco do corpo caloso e braço anterior da cápsula interna esquerda em pacientes com TDM em relação aos CSs (GONG *et al.*, 2016). Neste estudo, observamos que o polimorfismo foi associado à redução da FA no FLS direito e esquerdo (incluindo a região pré-frontal no lado direito), fibras posteriores do corpo caloso, trato corticospinal direito e regiões posteriores do mesencéfalo e tálamo. Este fato apoia evidências sobre o possível papel do 5-HTTLPR alterar as conexões interhemisféricas no TDM. O FLS é um importante trato de associação bidirecional que conecta partes do córtex frontal com os lobos parietais, occipitais e temporais. Em relação ao córtex frontal, as fibras do FLS terminam ou se originam do cortex premotor e pré-frontal dorso-ventral, de acordo com um novo estudo das vias de fibras de associação no cérebro humano (SCHMAHMANN *et al.*, 2007). Todas essas áreas são conhecidas como partes da DPFdl. O FLS faz parte do circuito fronto-subcortical que participa na modulação da função do CPFdl. A diminuição dos valores de FA observados no FLS bilateral no aspecto frontal inferior sugere a interrupção da integridade da substância branca nos circuitos fronto-subcorticais que se conectam ao CPFdl e fornecem evidências adicionais de disfunções desses circuitos. Esta descoberta também implica que o dano local da integridade da substância branca pode afetar ainda mais a função de regiões do córtex distantes anatomicamente conectados. As radiações talâmicas são conexões de fibras de 2 vias entre o tálamo e o córtex cerebral, agrupadas em 4 regiões (anteriores, superiores, posteriores e inferiores) que vão do tálamo para a maioria das regiões do córtex, formando uma parte importante da cápsula interna e corona radiata. A radiação talâmica posterior conecta o córtex parietal e occipital posterior com o aspecto posterior do tálamo, incluindo o pulvinar, e inclui a radiação óptica do corpo geniculado lateral. Ele ocupa a parte retrolenticular da cápsula interna e inclui fibras que passam em ambas as direções entre o lobo occipital e o tálamo, em particular aqueles que conectam o núcleo geniculado lateral com a área visual primária e os núcleos laterais posteriores e pulvinares do tálamo com as áreas de associação do lobo occipital. Todos os fascículos acima mencionados dão mais evidências do papel fisiopatológico do lobo occipital, que pode estar relacionado à disfunção do reconhecimento facial observada em pacientes com TDM. A diminuição da FA demonstrada neste estudo incluindo mesencéfalo posterior e tálamo pode estar possivelmente relacionada a disfunções nas projeções ascendentes de neurônios de serotonina entre a rafe dorsal do mesencéfalo e o tálamo. Reduções no 5-HTT no mesencéfalo e amígdala foram demonstradas por uma meta-análise recente de 18 estudos de imagem molecular de

transportadores de serotonina em TDM (GRYGLEWSKI *et al.*, 2014). Mais estudos correlacionando imagens moleculares e imagens estruturais são necessários para definir melhor essa relação.

6.2.5. Alterações corticais significativamente associadas ao polimorfismo *BDNF* em análises de todo o cérebro (meta-análise por Seed d Mapping)

A meta-análise SDM multi-modal de 2 estudos de VBM e 2 estudos de RMf associando o polimorfismo *BDNF* em pacientes com TDM demonstraram uma sobreposição de tamanho de efeito no giro frontal médio direito (GFM, AB 44) em pacientes portadores do alelo de risco em comparação com pacientes não carreadores, demonstrando um aumento anormal da função e do volume cortical nesses clusters. Da mesma forma, um estudo recente que incluiu 330 indivíduos saudáveis de uma população chinesa relatou aumento do volume de substância cinzenta em múltiplas regiões nos portadores do alelo Met, incluindo o giro frontal superior direito e giro frontal médio esquerdo (LIU *et al.*, 2014). Além de múltiplas regiões em regiões frontal, temporal, parietal e cerebelar, os giros frontais superior e médio direitos pareceram aumentados nos portadores do alelo Met em outro estudo VBM usando indivíduos saudáveis (FORDE *et al.*, 2014). Consequentemente, há evidências de que a presença de alelos Met tem um efeito protetor sobre os volumes regionais de substância cinzenta em adultos saudáveis. As alterações de substância cinzenta em TDM nas análises de cérebro inteiro tem sido percebidas em várias meta-análises nos últimos anos (LAI, 2013; DU *et al.*, 2014; ZHAO *et al.*, 2014; PENG *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2016). Duas meta-análises mais recentes que incluíram estudos com pacientes no primeiro episódio de depressão sem o uso de medicações (importante para elucidar a fisiopatologia desta doença, independentemente de potenciais fatores confundidores), mostraram diminuição (ZHANG *et al.*, 2016) do volume de substância cinzenta do GFM direito e aumento do volume de substância cinzenta do GFM esquerdo (PENG *et al.*, 2016). Além disso, o giro frontal médio bilateral apresentou redução de substância cinzenta na depressão tardia (DU *et al.*, 2014). O GFM direito foi repetidamente apontado usando ambos paradigmas de cognição-emoção e em repouso em uma meta-análise de estudos de imagem funcional em pacientes com TDM em comparação com controles saudáveis (FITZGERALD *et al.*, 2008). Conforme mencionado acima, o uso de medicação e o aumento de episódios depressivos modulados pelo *BDNF* podem influenciar a função da substância cinzenta no lobo frontal em pacientes com TDM. Além disso, o aumento da função da substância cinzenta do lobo frontal direito pode não ser o

resultado de neuroproteção, mas sim uma resposta disfuncional, influenciada pelo polimorfismo *BDNF* e medicação.

6.2.6. Ausência de replicações suficientes da associação *COMT*-depressão-neuroimagem

Ainda há muita heterogeneidade de métodos entre os estudos que avaliaram a influência do polimorfismo *COMT* na imagem cerebral em TDM. Os possíveis efeitos deste polimorfismo em regiões cerebrais têm sido amplamente estudados por estudos individuais usando metodologias diferentes e a discussão desses resultados está além do escopo deste trabalho, sendo amplamente discutida em outro lugar (ANTYPA *et al.*, 2013). A única alteração regional replicada, mostrada por estudos de DTI e RMf ($k = 1$ cada), foi o aumento da FA e redução da atividade funcional usando a tarefa de memória de trabalho na região frontal direita (GFM). Outros estudos podem direcionar esforços para esta região ao analisar o polimorfismo *COMT*.

6.3. Limitações

Os achados destas revisões sistemáticas devem ser interpretados admitindo-se suas limitações. Primeiro, a qualidade metodológica dos estudos incluídos variou. Por exemplo, o estado de humor dos participantes com TB variou entre os estudos. Além disso, alguns estudos não incluíram um grupo CS, enquanto poucos estudos não controlaram os resultados para comparações múltiplas. Em segundo lugar, várias variáveis de confusão devem ser consideradas (por exemplo, diferenças no tempo de doença, número de episódios afetivos anteriores e exposição a medicações estabilizadoras do humor). Por exemplo, sugeriu-se que o volume do hipocampo no TB pode variar em função do número de episódios afetivos em um subconjunto de pacientes com formas neuroprogressivas da doença (LIM *et al.*, 2013; CAO *et al.*, 2017). Além disso, a grande maioria dos estudos incluídos nesta revisão sistemática utilizaram amostras de adultos. Por exemplo, uma meta-análise indica que a hiperativação da amígdala em estudos de RMf com paradigma de reconhecimento facial emocional é mais evidente em jovens com TB que entre pacientes adultos (WEGBREIT *et al.*, 2014). Em terceiro lugar, embora nossas descobertas indiquem que os efeitos das variantes genéticas de risco para TB podem ser mais facilmente refletidos no nível estrutural/funcional do cérebro do que na doença em si, essa noção foi desafiada por alguns especialistas. Por exemplo, (FLINT e MUNAFO, 2007) fornecem evidências meta-analíticas de que os tamanhos de efeito de variantes genéticas relacionadas à doença em fenótipos intermediários podem não

ser necessariamente maiores que os observados para o fenótipo da doença. Em quarto lugar, incluímos estudos estruturais e funcionais de RM, mas não outras ferramentas de imagem (por exemplo, tomografia por emissão de pósitrons). Em quinto lugar, embora tenhamos resultados replicados promissores, várias associações significativas merecem replicação. Por exemplo, a evidência convergente de estudos pré-clínicos e de EAGA implicou o *ANK3* como um gene de risco putativo para TB, enquanto estudos de imagem de genes recentes ofereceram resultados iniciais promissores (LIPPARD *et al.*, 2016). Além disso, a reprodutibilidade deste campo merece cuidadosa atenção (CARTER *et al.*, 2016). Em sexto lugar, o uso de análises pré-definidas baseado em RDI poderia prejudicar alguns dos achados convergentes desta revisão. Por exemplo, o estudo de Chepenik *et al.* (2009) em que o alelo Met do polimorfismo *BDNF* Val66Met foi associado à redução bilateral do hipocampo em indivíduos com TB restringiu suas análises a esta estrutura cerebral. Em sétimo lugar, no caso das meta-análises, a natureza transversal dos estudos, pequenas amostras e heterogeneidade dos métodos podem prejudicar os resultados. Em oitavo lugar, a maioria dos estudos de análise de RDI não informou se houve resultados negativos de análises de todo o cérebro. Em nono lugar, o pequeno número de estudos que preencheram critérios para inclusão no software SDM não permitiu análises de meta-regressão. Por fim, muitos estudos não relataram dados demográficos em subgrupos genéticos de TDM.

6.4. Implicações

Esta revisão sistemática abre várias implicações de pesquisa. Tem sido cada vez mais reconhecido que as anormalidades neurobiológicas abrangem categorias de diagnóstico convencionais em psiquiatria. Este fato motivou o NIMH a lançar a iniciativa de Critérios de Domínio de Pesquisa (do inglês, *Research Domain Criteria*, RDoC) (CUTHBERT e INSEL, 2013), como uma tentativa de fornecer um sistema de classificação de pesquisa complementar para transtornos mentais construído sobre as dimensões da neurobiologia e comportamento observável, e avançando para a psiquiatria de precisão (VIETA, 2015; FERNANDES *et al.*, 2017). De acordo com esta suposição, várias variantes de risco genético parecem se sobrepor nos transtornos mentais principais (GATT *et al.*, 2015). Além disso, um estudo recente investigou um grande painel de biomarcadores cerebrais e incluiu participantes em todo o espectro psicótico (esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo e TB) e encontrou três biótipos psicóticos distintos que não respeitavam categorias de diagnóstico (CLEMENTZ *et al.*, 2016). Consistentemente, o único achado replicado observado nesta revisão também é aparente em

estudos semelhantes envolvendo amostras de esquizofrenia. Por exemplo, o polimorfismo *BDNF* Val66Met também tem sido associado com redução do volume hipocampal na esquizofrenia (NOTARAS *et al.*, 2015a), enquanto uma revisão sistemática recente descobriu que vários genes de risco putativos tanto para TB quanto para esquizofrenia podem influenciar a estrutura e função do cérebro em amostras de CS (GURUNG e PRATA, 2015). Portanto, os esforços futuros para replicar os achados desta revisão sistemática podem incluir participantes com diferentes categorias de diagnóstico e um melhor controle de potenciais variáveis de confusão (por exemplo, uso de medicação concomitante). Além disso, a publicação *a priori* de protocolos de pesquisa no campo da "imagem genética" poderia melhorar sua reprodutibilidade e reduzir o risco da publicação seletiva de resultados (CARTER *et al.*, 2016).

6.5. Transtornos Bipolar versus Depressivo Maior

A associação entre alteração do volume cortical e o polimorfismo genético *BDNF* Val66Met foi consistentemente relatada nos estudos incluídos nessas RS de TB e TDM. Achados replicados envolvendo redução hipocampal bilateral em pacientes com TB e aumento volumétrico em uma região do GFM direito fortalecem a hipótese da influência da regulação dessa neurotrofina na etiopatogênese desses transtornos complexos em regiões associadas com regulação emocional, particularmente o circuito fronto-límbico-subcortical. As possíveis relações dessas regiões com a fisiopatologia desses transtornos são discutidas nas seções específicas acima.

8. Conclusões

Estas revisões indicam que o paradigma de pesquisa de "imagens genéticas" pode auxiliar na identificação de fenótipos intermediários e, portanto, pode fornecer informações mais consistentes sobre os mecanismos biológicos do TB e TDM. As variantes nos genes *CACNA1C*, *ANK3* e *BDNF* e *5-HTTLPR*, *BDNF* e *COMT* forneceram os achados mais consistentes até agora em associação com o TB e TDM respectivamente, aplicando paradigmas de neuroimagem aos genes candidatos emergentes de EAGA.

Os esforços futuros de pesquisa devem incluir amostras com diferentes categorias de diagnóstico, e o desenvolvimento de consórcios colaborativos com protocolos previamente publicados pode aumentar o impacto de esforços futuros. Contudo, descobertas altamente

robustas são improváveis se a única fonte de genes candidatos forem EAGA e polimorfismos genéticos, e estudos de neuroimagem são particularmente difíceis em pacientes com transtornos do humor devido à influência de regimes de medicação complexos.

REFERÊNCIAS

- AAS, M. et al. BDNF val66met modulates the association between childhood trauma, cognitive and brain abnormalities in psychoses. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 46, p. 181-8, Oct 1 2013. ISSN 0278-5846.
- AAS, M. et al. Interplay between childhood trauma and BDNF val66met variants on blood BDNF mRNA levels and on hippocampus subfields volumes in schizophrenia spectrum and bipolar disorders. **Journal of Psychiatric Research**, v. 59, p. 14-21, Dec 2014.
- AHDIDAN, J. et al. Hippocampal volume and serotonin transporter polymorphism in major depressive disorder. **Acta Neuropsychiatr**, v. 25, n. 4, p. 206-14, Aug 2013. ISSN 0924-2708.
- AHEARN, E. P. et al. Investigation of Notch3 as a candidate gene for bipolar disorder using brain hyperintensities as an endophenotype. **American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics**, v. 114, n. 6, p. 652-658, 08 Aug 2002.
- ALEXOPOULOS, G. S. et al. BDNF val66met polymorphism, white matter abnormalities and remission of geriatric depression. **J Affect Disord**, v. 125, n. 1-3, p. 262-8, Sep 2010. ISSN 0165-0327.
- ALEXOPOULOS, G. S. et al. Serotonin transporter polymorphisms, microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression. **J Affect Disord**, v. 119, n. 1-3, p. 132-41, Dec 2009. ISSN 0165-0327.
- ALLEN, S. J.; DAWBARN, D. Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. **Clin Sci (Lond)**, v. 110, n. 2, p. 175-91, Feb 2006. ISSN 0143-5221 (Print) 0143-5221.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5**. Artmed Editora, 2014. ISBN 8582710895.
- ANTYPA, N.; DRAGO, A.; SERRETTI, A. The role of COMT gene variants in depression: Bridging neuropsychological, behavioral and clinical phenotypes. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 37, n. 8, p. 1597-610, Sep 2013. ISSN 0149-7634.
- ARNONE, D. et al. Increased amygdala responses to sad but not fearful faces in major depression: relation to mood state and pharmacological treatment. **Am J Psychiatry**, v. 169, n. 8, p. 841-50, Aug 2012. ISSN 0002-953x.
- AXELROD, J.; TOMCHICK, R. Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols. **J Biol Chem**, v. 233, n. 3, p. 702-5, Sep 1958. ISSN 0021-9258 (Print) 0021-9258.
- BACKES, H. et al. Genetic variation in CACNA1C affects neural processing in major depression. **J Psychiatr Res**, v. 53, p. 38-46, Jun 2014. ISSN 0022-3956.
- BAKKEN, T. E. et al. Association of genetic variants on 15q12 with cortical thickness and cognition in schizophrenia. **Archives of General Psychiatry**, v. 68, n. 8, p. 781-790, Aug 2011.
- BANSAL, R. et al. Serotonin signaling modulates the effects of familial risk for depression on cortical thickness. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 248, p. 83-93, Feb 2016.

- BARZMAN, D. et al. Correlations of inflammatory gene pathways, corticolimbic functional activities, and aggression in pediatric bipolar disorder: a preliminary study. **Psychiatry Res**, v. 224, n. 2, p. 107-11, Nov 30 2014. ISSN 0165-1781.
- BAUNE, B. T. et al. The interleukin 1 beta (IL1B) gene is associated with failure to achieve remission and impaired emotion processing in major depression. **Biol Psychiatry**, v. 67, n. 6, p. 543-9, Mar 15 2010. ISSN 0006-3223.
- BEEVERS, C. G. et al. Prefrontal morphology, 5-HTTLPR polymorphism and biased attention for emotional stimuli. **Genes, Brain and Behavior**, v. 9, n. 2, p. 224-233, March 2010.
- BEGG, C. et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. **Jama**, v. 276, n. 8, p. 637-9, Aug 28 1996. ISSN 0098-7484 (Print) 0098-7484.
- BENEDETTI, F. et al. Lithium and GSK3-beta promoter gene variants influence white matter microstructure in bipolar disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 38, n. 2, p. 313-327, January 2013.
- BENEDETTI, F. et al. White matter microstructure in bipolar disorder is influenced by the serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR. **Genes Brain Behav**, v. 14, n. 3, p. 238-50, Mar 2015a. ISSN 1601-183x.
- BENEDETTI, F. et al. Lithium and GSK-3beta promoter gene variants influence cortical gray matter volumes in bipolar disorder. **Psychopharmacology**, v. 232, n. 7, p. 1325-1336, April 2015.
- BENEDETTI, F. et al. Clock genes beyond the clock: CLOCK genotype biases neural correlates of moral valence decision in depressed patients. **Genes Brain Behav**, v. 7, n. 1, p. 20-5, Feb 2008. ISSN 1601-183x.
- BENEDETTI, F. et al. The serotonin transporter genotype modulates the relationship between early stress and adult suicidality in bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 16, n. 8, p. 857-66, Dec 2014. ISSN 1398-5647.
- BENJAMIN, S. et al. The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism, hippocampal volume, and cognitive function in geriatric depression. **Am J Geriatr Psychiatry**, v. 18, n. 4, p. 323-31, Apr 2010. ISSN 1064-7481.
- BERGMANN, O. et al. ZNF804A and cortical thickness in schizophrenia and bipolar disorder. **Psychiatry Research - Neuroimaging**, v. 212, n. 2, p. 154-157, 30 May 2013.
- BERMINGHAM, R. et al. Effect of genetic variant in BICC1 on functional and structural brain changes in depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 37, n. 13, p. 2855-62, Dec 2012. ISSN 0893-133x.
- BIJTTEBIER, S. et al. The Vulnerability to Suicidal Behavior is Associated with Reduced Connectivity Strength. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 9, p. 632, 2015. ISSN 1662-5161.
- BLOND, B. N.; FREDERICKS, C. A.; BLUMBERG, H. P. Functional neuroanatomy of bipolar disorder: structure, function, and connectivity in an amygdala-anterior paralimbic neural system. **Bipolar Disord**, v. 14, n. 4, p. 340-55, Jun 2012. ISSN 1398-5647.
- BLUMBERG, H. P. et al. Influence of vascular endothelial growth factor variation on human hippocampus morphology. **Biol Psychiatry**, v. 64, n. 10, p. 901-3, Nov 15 2008. ISSN 0006-3223.

- BOOIJ, L. et al. DNA methylation of the serotonin transporter gene in peripheral cells and stress-related changes in hippocampal volume: A study in depressed patients and healthy controls. **PLoS ONE**, v. 10 (3) (no pagination), n. e0119061, 17 Mar 2015.
- BORA, E.; PANTELIS, C. Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar disorder: A meta-analysis. **Schizophr Res**, v. 175, n. 1-3, p. 72-8, Aug 2016. ISSN 0920-9964.
- BORENSTEIN, M.; HEDGES, L. V.; HIGGINS, J. P. T. **Introduction to Meta-Analysis**. 2009. Disponível em: < https://books.google.com/books/about/Introduction_to_Meta_Analysis.html?hl=pt-BR&id=JQg9jdrq26wC >.
- BORTOLATO, B. et al. Cognitive dysfunction in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review of meta-analyses. **Neuropsychiatr Dis Treat**, v. 11, p. 3111-25, 2015. ISSN 1176-6328 (Print) 1176-6328.
- BOURNE, C. et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. **Acta Psychiatr Scand**, v. 128, n. 3, p. 149-62, Sep 2013. ISSN 0001-690x.
- BUDNI, J.; VALVASSORI, S. S.; QUEVEDO, J. Biological mechanisms underlying neuroprogression in bipolar disorder. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 35, n. 1, p. 1-2, Mar 2013. ISSN 1516-4446.
- BUEHLER, A. et al. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de estudos diagnósticos de acurácia. 2012.
- CANNON, D. M. et al. The association of white matter volume in psychotic disorders with genotypic variation in NRG1, MOG and CNP: a voxel-based analysis in affected individuals and their unaffected relatives. **Transl Psychiatry**, v. 2, p. e167, 2012. ISSN 2158-3188.
- CAO, B. et al. Reduced hippocampus volume and memory performance in bipolar disorder patients carrying the BDNF val66met met allele. **Journal of Affective Disorders**, v. 198, p. 198-205, 01 Jul 2016.
- CAO, B. et al. Hippocampal subfield volumes in mood disorders. Jan 24 2017. ISSN 1359-4184.
- CAO, L. et al. Association of the 3' region of the neuregulin 1 gene with bipolar I disorder in the Chinese Han population. **J Affect Disord**, v. 162, p. 81-8, Jun 2014. ISSN 0165-0327.
- CARBALLEDO, A. et al. Reduced fractional anisotropy in the uncinate fasciculus in patients with major depression carrying the met-allele of the Val66Met brain-derived neurotrophic factor genotype. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, v. 159b, n. 5, p. 537-48, Jul 2012. ISSN 1552-4841.
- CARDONER, N. et al. Val66Met BDNF genotypes in melancholic depression: effects on brain structure and treatment outcome. **Depress Anxiety**, v. 30, n. 3, p. 225-33, Mar 2013. ISSN 1091-4269.
- CARTER, C. S. et al. Enhancing the Informativeness and Replicability of Imaging Genomics Studies. **Biol Psychiatry**, Aug 20 2016. ISSN 0006-3223.
- CASSIDY, C. et al. Association of a risk allele of ANK3 with cognitive performance and cortical thickness in patients with first-episode psychosis. **Journal of Psychiatry & Neuroscience**, v. 39, n. 1, p. 31-39, Jan 2014.

- CHA, J. et al. Effects of Serotonin Transporter Gene Variation on Impulsivity Mediated by Default Mode Network: A Family Study of Depression. **Cereb Cortex**, p. 1-11, Apr 21 2017. ISSN 1047-3211.
- CHAKIROVA, G. et al. The effects of DISC1 risk variants on brain activation in controls, patients with bipolar disorder and patients with schizophrenia. **Psychiatry Res**, v. 192, n. 1, p. 20-8, Apr 30 2011. ISSN 0165-1781 (Print) 0165-1781.
- CHEN, B. et al. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. **Biol Psychiatry**, v. 50, n. 4, p. 260-5, Aug 15 2001. ISSN 0006-3223 (Print) 0006-3223.
- CHEN, J. et al. Genotypic association of the DAOA gene with resting-state brain activity in major depression. **Mol Neurobiol**, v. 46, n. 2, p. 361-73, Oct 2012. ISSN 0893-7648.
- CHEPENIK, L. G. et al. Effects of the brain-derived neurotrophic growth factor val66met variation on hippocampus morphology in bipolar disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 34, n. 4, p. 944-951, Mar 2009.
- CHING, W. et al. Clustering of neuronal sodium channels requires contact with myelinating Schwann cells. **J Neurocytol**, v. 28, n. 4-5, p. 295-301, Apr-May 1999. ISSN 0300-4864 (Print) 0300-4864.
- CHOI, S. et al. Effects of a polymorphism of the neuronal amino acid transporter SLC6A15 gene on structural integrity of white matter tracts in major depressive disorder. **PLoS ONE**, v. 11, n. 10, 2016. ISSN 1932-6203.
- CHOI, S. et al. Association of brain-derived neurotrophic factor DNA methylation and reduced white matter integrity in the anterior corona radiata in major depression. **J Affect Disord**, v. 172, p. 74-80, Feb 1 2015. ISSN 0165-0327.
- CLEMENTZ, B. A. et al. Identification of Distinct Psychosis Biotypes Using Brain-Based Biomarkers. **Am J Psychiatry**, v. 173, n. 4, p. 373-84, Apr 01 2016. ISSN 0002-953x.
- COLE, J. et al. No effect of 5HTTLPR or BDNF Val66Met polymorphism on hippocampal morphology in major depression. **Genes Brain Behav**, v. 10, n. 7, p. 756-64, Oct 2011. ISSN 1601-183x.
- COLE, J. H. et al. Body mass index, but not FTO genotype or major depressive disorder, influences brain structure. **Neuroscience**, v. 252, p. 109-17, Nov 12 2013. ISSN 0306-4522.
- CORDOVA-PALOMERA, A. et al. Environmental factors linked to depression vulnerability are associated with altered cerebellar resting-state synchronization. **Sci Rep**, v. 6, p. 37384, Nov 28 2016. ISSN 2045-2322.
- CORDOVA-PALOMERA, A. et al. Altered amygdalar resting-state connectivity in depression is explained by both genes and environment. **Hum Brain Mapp**, v. 36, n. 10, p. 3761-76, Oct 2015. ISSN 1065-9471.
- COSTAFREDA, S. G. et al. Modulation of amygdala response and connectivity in depression by serotonin transporter polymorphism and diagnosis. **J Affect Disord**, v. 150, n. 1, p. 96-103, Aug 15 2013. ISSN 0165-0327.

CRADDOCK, N.; FORTY, L. Genetics of affective (mood) disorders. **Eur J Hum Genet**, v. 14, n. 6, p. 660-8, Jun 2006. ISSN 1018-4813 (Print) 1018-4813.

CRADDOCK, N.; JONES, I. Genetics of bipolar disorder. **J Med Genet**, v. 36, n. 8, p. 585-94, Aug 1999. ISSN 0022-2593 (Print) 0022-2593.

CUTHBERT, B. N.; INSEL, T. R. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. **BMC Med**, v. 11, p. 126, May 14 2013. ISSN 1741-7015.

DANNLOWSKI, U. et al. Dopamine D(3) receptor gene variation: impact on electroconvulsive therapy response and ventral striatum responsiveness in depression. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 16, n. 7, p. 1443-59, Aug 2013. ISSN 1461-1457.

DANNLOWSKI, U. et al. NCAN cross-disorder risk variant is associated with limbic gray matter deficits in healthy subjects and major depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 40, n. 11, p. 2510-2516, Oct 2015.

DANNLOWSKI, U. et al. 5-HTTLPR biases amygdala activity in response to masked facial expressions in major depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 33, n. 2, p. 418-24, Jan 2008. ISSN 0893-133X (Print) 0893-133x.

DANNLOWSKI, U. et al. Reduced amygdaloprefrontal coupling in major depression: Association with MAOA genotype and illness severity. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 12, n. 1, p. 11-22, February 2009.

DE SOUZA GOMES, J. A. et al. Antimanic-like activity of candesartan in mice: Possible involvement of antioxidant, anti-inflammatory and neurotrophic mechanisms. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 25, n. 11, p. 2086-97, Nov 2015. ISSN 0924-977x.

DECKERSBACH, T.; DOUGHERTY, D. D.; RAUCH, S. L. Functional imaging of mood and anxiety disorders. **J Neuroimaging**, v. 16, n. 1, p. 1-10, Jan 2006. ISSN 1051-2284 (Print) 1051-2284.

DELVECCHIO, G.; DIMA, D.; FRANGOU, S. The effect of ANK3 bipolar-risk polymorphisms on the working memory circuitry differs between loci and according to risk-status for bipolar disorder. **American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 168, n. 3, p. 188-196, 01 Apr 2015.

DERSIMONIAN, R.; LAIRD, N. Meta-analysis in clinical trials. **Control Clin Trials**, v. 7, n. 3, p. 177-88, Sep 1986. ISSN 0197-2456 (Print) 0197-2456.

DIENER, C. et al. A meta-analysis of neurofunctional imaging studies of emotion and cognition in major depression. **Neuroimage**, v. 61, n. 3, p. 677-85, Jul 02 2012. ISSN 1053-8119.

DIMA, D.; BREEN, G. Polygenic risk scores in imaging genetics: Usefulness and applications. **J Psychopharmacol**, v. 29, n. 8, p. 867-71, Aug 2015. ISSN 0269-8811.

DIMA, D. et al. The polygenic risk for bipolar disorder influences brain regional function relating to visual and default state processing of emotional information. **Neuroimage Clin**, v. 12, p. 838-844, 2016. ISSN 2213-1582.

- DIMA, D. et al. Independent modulation of engagement and connectivity of the facial network during affect processing by CACNA1C and ANK3 risk genes for bipolar disorder. **JAMA Psychiatry**, v. 70, n. 12, p. 1303-11, Dec 2013. ISSN 2168-622x.
- DIXSON, L. et al. Thyroid hormone transporter genes and grey matter changes in patients with major depressive disorder and healthy controls. **Psychoneuroendocrinology**, v. 36, n. 6, p. 929-934, Jul 2011.
- DOMSCHKE, K. et al. Cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene: impact on antidepressant treatment response and emotion processing in major depression. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 18, n. 10, p. 751-9, Oct 2008. ISSN 0924-977X (Print) 0924-977x.
- DREVETS, T. A. V. et al. Relationship Between Amygdala Responses to Masked Faces and Mood State and Treatment in Major Depressive Disorder. **Archives of General Psychiatry**, v. 67, n. 11, p. 1128-1138, 2017. ISSN 0003-990X.
- DU, M. et al. Brain grey matter volume alterations in late-life depression. **J Psychiatry Neurosci**, v. 39, n. 6, p. 397-406, Nov 2014. ISSN 1180-4882.
- DUMAN, J. E. M. et al. Chronic Antidepressant Treatment Increases Neurogenesis in Adult Rat Hippocampus. 2000-12-15 2000.
- DUMAN, R. S.; MONTEGGIA, L. M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. **Biol Psychiatry**, v. 59, n. 12, p. 1116-27, Jun 15 2006. ISSN 0006-3223 (Print) 0006-3223.
- DUNLOP, B. W. et al. Predictors of remission in depression to individual and combined treatments (PREdict): study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 13, p. 106, 2012. ISSN 1745-6215.
- DURAK, O. et al. Ankyrin-G regulates neurogenesis and Wnt signaling by altering the subcellular localization of beta-catenin. **Mol Psychiatry**, v. 20, n. 3, p. 388-97, Mar 2015. ISSN 1359-4184.
- DUTT, A. et al. The effect of COMT, BDNF, 5-HTT, NRG1 and DTNBP1 genes on hippocampal and lateral ventricular volume in psychosis. **Psychological Medicine**, v. 39, n. 11, p. 1783-1797, Nov 2009.
- DUVAL, S.; TWEEDIE, R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. **Biometrics**, v. 56, n. 2, p. 455-63, Jun 2000. ISSN 0006-341X (Print) 0006-341x.
- EGGER, M. et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. **Bmj**, v. 315, n. 7109, p. 629-34, Sep 13 1997. ISSN 0959-8138 (Print) 0959-535x.
- EKER, M. C. et al. Smaller hippocampus volume is associated with short variant of 5-HTTLPR polymorphism in medication-free major depressive disorder patients. **Neuropsychobiology**, v. 63, n. 1, p. 22-28, November 2010.
- FERNANDES, B. S. et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. **BMC Med**, v. 13, p. 289, Nov 30 2015. ISSN 1741-7015.

FERNANDES, B. S. et al. The new field of 'precision psychiatry'. **BMC Med**, v. 15, n. 1, p. 80, Apr 13 2017. ISSN 1741-7015.

FERNANDES DE ABREU, D. A.; EYLES, D.; FERON, F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34 Suppl 1, p. S265-77, Dec 2009. ISSN 0306-4530.

FITZGERALD, P. B. et al. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. **Hum Brain Mapp**, v. 29, n. 6, p. 683-95, Jun 2008. ISSN 1065-9471.

FLINT, J.; MUNAFO, M. R. The endophenotype concept in psychiatric genetics. **Psychol Med**, v. 37, n. 2, p. 163-80, Feb 2007. ISSN 0033-2917 (Print) 0033-2917.

FORDE, N. J. et al. Structural neuroimaging correlates of allelic variation of the BDNF val66met polymorphism. **Neuroimage**, v. 90, p. 280-9, Apr 15 2014. ISSN 1053-8119.

FRAZIER, T. W. et al. Candidate gene associations with mood disorder, cognitive vulnerability, and fronto-limbic volumes. **Brain and Behavior**, v. 4, n. 3, p. 418-430, May 2014.

FRIEDEL, E. et al. 5-HTT genotype effect on prefrontal-amygdala coupling differs between major depression and controls. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 205, n. 2, p. 261-71, Aug 2009. ISSN 0033-3158.

FRODL, T. et al. Reduced expression of glucocorticoid-inducible genes GILZ and SGK-1: High IL-6 levels are associated with reduced hippocampal volumes in major depressive disorder. **Translational Psychiatry**, v. 2 (no pagination), n. e88, 2012.

FRODL, T. et al. Reduced gray matter brain volumes are associated with variants of the serotonin transporter gene in major depression. **Mol Psychiatry**, v. 13, n. 12, p. 1093-101, Dec 2008. ISSN 1359-4184.

FRODL, T. et al. Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression. **Arch Gen Psychiatry**, v. 61, n. 2, p. 177-83, Feb 2004. ISSN 0003-990X (Print) 0003-990x.

FRODL, T. et al. Childhood stress, serotonin transporter gene and brain structures in major depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 6, p. 1383-90, May 2010. ISSN 0893-133x.

FRODL, T. et al. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. **Archives of General Psychiatry**, v. 64, n. 4, p. 410-416, April 2007.

FRODL, T. et al. BDNF Val66Met genotype interacts with childhood adversity and influences the formation of hippocampal subfields. **Hum Brain Mapp**, v. 35, n. 12, p. 5776-83, Dec 2014. ISSN 1065-9471.

FUSAR-POLI, P. et al. Evidence of reporting biases in voxel-based morphometry (VBM) studies of psychiatric and neurological disorders. **Hum Brain Mapp**, v. 35, n. 7, p. 3052-65, Jul 2014. ISSN 1065-9471.

GASSER, A. et al. An ankyrinG-binding motif is necessary and sufficient for targeting Nav1.6 sodium channels to axon initial segments and nodes of Ranvier. **J Neurosci**, v. 32, n. 21, p. 7232-43, May 23 2012. ISSN 0270-6474.

- GATT, J. M. et al. Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies. **J Psychiatr Res**, v. 60, p. 1-13, Jan 2015. ISSN 0022-3956.
- GEORGIEVA, L. et al. Support for neuregulin 1 as a susceptibility gene for bipolar disorder and schizophrenia. **Biol Psychiatry**, v. 64, n. 5, p. 419-27, Sep 01 2008. ISSN 0006-3223.
- GONG, G. C. et al. Disorganization of white matter architecture in major depressive disorder: a meta-analysis of diffusion tensor imaging with tract-based spatial statistics. **Scientific Reports**, v. 6, 2016-02-24 2016. ISSN 2045-23222045-2322.
- GONUL, A. S. et al. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with hippocampus volumes in drug-free depressed patients. **World Journal of Biological Psychiatry**, v. 12, n. 2, p. 110-118, March 2011.
- GONZALEZ-CASTRO, T. B. et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met genetic polymorphism in bipolar disorder: a case-control study, comorbidities, and meta-analysis of 16,786 subjects. **Bipolar Disord**, v. 17, n. 1, p. 27-38, Feb 2015. ISSN 1398-5647.
- GOTTESMAN, I. I.; GOULD, T. D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. **Am J Psychiatry**, v. 160, n. 4, p. 636-45, 2003. ISSN 0002-953X.
- GRANDE, I. et al. Val66Met polymorphism and serum brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: an open-label trial. **Acta Psychiatr Scand**, v. 129, n. 5, p. 393-400, May 2014. ISSN 0001-690x.
- GREEN, E. K. et al. Operation of the schizophrenia susceptibility gene, neuregulin 1, across traditional diagnostic boundaries to increase risk for bipolar disorder. **Arch Gen Psychiatry**, v. 62, n. 6, p. 642-8, Jun 2005. ISSN 0003-990X (Print) 0003-990x.
- GRUBER, O. et al. Association of the brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism with magnetic resonance spectroscopic markers in the human hippocampus: In vivo evidence for effects on the glutamate system. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 262, n. 1, p. 23-31, February 2012.
- GRYGLEWSKI, G. et al. Meta-analysis of molecular imaging of serotonin transporters in major depression. **J Cereb Blood Flow Metab**, v. 34, n. 7, p. 1096-103, 2014. ISSN 0271-678X (Print)1559-7016 (Electronic).
- GUO, H. et al. Synergistic effect of 5-HT2A receptor gene and MAOA gene on the negative emotion of patients with depression. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 34, n. 4, p. 277-81, Jul 2014. ISSN 1475-0961.
- GURUNG, R.; PRATA, D. P. What is the impact of genome-wide supported risk variants for schizophrenia and bipolar disorder on brain structure and function? A systematic review. **Psychol Med**, v. 45, n. 12, p. 2461-80, 2015. ISSN 0033-2917.
- GUTIERREZ-FERNANDEZ, A. et al. Novel association of Neuregulin 1 gene with bipolar disorder but not with schizophrenia. **Schizophr Res**, v. 159, n. 2-3, p. 552-3, Nov 2014. ISSN 0920-9964.
- HÄGELE, C. et al. The catechol-o-methyl transferase val158met polymorphism and its influence on reward processing in major depressive disorder. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 260, p. S44-S45, 2010. ISSN 0940-1334.

HALLIGAN, S. Systematic reviews and meta-analysis of diagnostic tests. **Clin Radiol**, v. 60, n. 9, p. 977-9, Sep 2005. ISSN 0009-9260 (Print) 0009-9260.

HAM, B. J. et al. Impact of the glucocorticoid receptor Bcl i polymorphism on reward expectancy and prediction error related ventral striatal reactivity in depressed and healthy individuals. **Journal of Psychopharmacology**, v. 30, n. 1, p. 48-55, 01 Jan 2016.

HAMILTON, J. P. et al. Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. **Am J Psychiatry**, v. 169, n. 7, p. 693-703, Jul 2012. ISSN 0002-953x.

HARIRI, A. R. et al. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. **Arch Gen Psychiatry**, v. 62, n. 2, p. 146-52, Feb 2005. ISSN 0003-990X (Print) 0003-990x.

HARRISBERGER, F. et al. BDNF Val66Met polymorphism and hippocampal volume in neuropsychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 55, p. 107-18, Aug 2015. ISSN 0149-7634.

HARRISBERGER, F. et al. The association of the BDNF Val66Met polymorphism and the hippocampal volumes in healthy humans: a joint meta-analysis of published and new data. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 42, p. 267-78, May 2014. ISSN 0149-7634.

HASHIMOTO, R. et al. Impact of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology and ERK signaling. **Hum Mol Genet**, v. 15, n. 20, p. 3024-33, Oct 15 2006. ISSN 0964-6906 (Print) 0964-6906.

HASHIMOTO, R. et al. Imaging genetics and psychiatric disorders. **Curr Mol Med**, v. 15, n. 2, p. 168-75, 2015. ISSN 1566-5240.

HASLER, G.; NORTHOFF, G. Discovering imaging endophenotypes for major depression. **Mol Psychiatry**, v. 16, n. 6, p. 604-19, Jun 2011. ISSN 1359-4184.

HAYASHI, K. et al. COMT Val158Met, but not BDNF Val66Met, is associated with white matter abnormalities of the temporal lobe in patients with first-episode, treatment-naive major depressive disorder: a diffusion tensor imaging study. **Neuropsychiatr Dis Treat**, v. 10, p. 1183-90, 2014. ISSN 1176-6328 (Print) 1176-6328.

HEDGES, L. V. Distribution Theory for Glass's Estimator of Effect Size and Related Estimators on JSTOR. **Journal of Educational Statistics**, v. 6, n. 2, p. 107-128, 1981.

HEMPSTEAD, B. L. Brain-Derived Neurotrophic Factor: Three Ligands, Many Actions. **Trans Am Clin Climatol Assoc**, v. 126, p. 9-19, 2015. ISSN 0065-7778 (Print) 0065-7778.

HICKIE, I. B. et al. Serotonin transporter gene status predicts caudate nucleus but not amygdala or hippocampal volumes in older persons with major depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 98, n. 1-2, p. 137-142, Feb 2007.

HIGGINS, J. P.; GREEN, S. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. Wiley Online Library, 2008.

- HOEFGEN, B. et al. The power of sample size and homogenous sampling: association between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and major depressive disorder. **Biol Psychiatry**, v. 57, n. 3, p. 247-51, Feb 01 2005. ISSN 0006-3223 (Print) 0006-3223.
- HONG, E. D. et al. Influence of the MTHFR C677T polymorphism on magnetic resonance imaging hyperintensity volume and cognition in geriatric depression. **Am J Geriatr Psychiatry**, v. 17, n. 10, p. 847-55, Oct 2009. ISSN 1064-7481.
- HORI, H. et al. Cognitive effects of the ANK3 risk variants in patients with bipolar disorder and healthy individuals. **J Affect Disord**, v. 158, p. 90-6, Apr 2014. ISSN 0165-0327.
- HOU, L. et al. Genome-wide association study of 40,000 individuals identifies two novel loci associated with bipolar disorder. **Hum Mol Genet**, v. 25, n. 15, p. 3383-3394, Aug 01 2016. ISSN 0964-6906.
- HOU, Z. et al. The D-allele of ACE insertion/deletion polymorphism is associated with regional white matter volume changes and cognitive impairment in remitted geriatric depression. **Neurosci Lett**, v. 479, n. 3, p. 262-6, Aug 2 2010. ISSN 0304-3940.
- HSU, D. T. et al. Variation in the corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRHR1) gene influences fMRI signal responses during emotional stimulus processing. **J Neurosci**, v. 32, n. 9, p. 3253-60, Feb 29 2012. ISSN 0270-6474.
- IDE, S. et al. Relationship between a BDNF gene polymorphism and the brain volume in treatment-naive patients with major depressive disorder: A VBM analysis of brain MRI. **Psychiatry Res**, v. 233, n. 2, p. 120-4, Aug 30 2015. ISSN 0165-1781.
- INKSTER, B. et al. Association of gsk3 β polymorphisms with brain structural changes in major depressive disorder. **Archives of General Psychiatry**, v. 66, n. 7, p. 721-728, 2009. ISSN 0003-990X.
- INOUE, A. et al. Association of TMEM132D, COMT, and GABRA6 genotypes with cingulate, frontal cortex and hippocampal emotional processing in panic and major depressive disorder. **Int J Psychiatry Clin Pract**, v. 19, n. 3, p. 192-200, 2015. ISSN 1365-1501.
- IOANNIDIS, J. P. et al. Publication and other reporting biases in cognitive sciences: detection, prevalence, and prevention. **Trends Cogn Sci**, v. 18, n. 5, p. 235-41, May 2014. ISSN 1364-6613.
- IRWIG, L. et al. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests. **Ann Intern Med**, v. 120, n. 8, p. 667-76, Apr 15 1994. ISSN 0003-4819 (Print) 0003-4819.
- JACOBS, B. L.; AZMITIA, E. C. Structure and function of the brain serotonin system. **Physiol Rev**, v. 72, n. 1, p. 165-229, Jan 1992. ISSN 0031-9333 (Print) 0031-9333.
- JAWORSKA, N. et al. The influence of 5-HTTLPR and Val66Met polymorphisms on cortical thickness and volume in limbic and paralimbic regions in depression: a preliminary study. **BMC Psychiatry**, v. 16, p. 61, 2016. ISSN 1471-244x.
- JESSEN, F. et al. No association of the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor with hippocampal volume in major depression. **Psychiatric Genetics**, v. 19, n. 2, p. 99-101, Apr 2009.

JOGIA, J. et al. The impact of the CACNA1C gene polymorphism on frontolimbic function in bipolar disorder. **Mol Psychiatry**, v. 16, n. 11, p. 1070-1, Nov 2011. ISSN 1359-4184.

JONASSEN, R.; LANDRO, N. I. Serotonin transporter polymorphisms (5-HTTLPR) in emotion processing: implications from current neurobiology. **Prog Neurobiol**, v. 117, p. 41-53, Jun 2014. ISSN 0301-0082.

KAHLER, A. K. et al. Effect of DISC1 SNPs on brain structure in healthy controls and patients with a history of psychosis. **American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 159 B, n. 6, p. 722-730, September 2012.

KALUEFF, A. V.; EREMIN, K. O.; TUOHIMAA, P. Mechanisms of neuroprotective action of vitamin D(3). **Biochemistry (Mosc)**, v. 69, n. 7, p. 738-41, Jul 2004. ISSN 0006-2979 (Print) 0006-2979.

KANELLOPOULOS, D. et al. Hippocampal volumes and the brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism in geriatric major depression. **Am J Geriatr Psychiatry**, v. 19, n. 1, p. 13-22, Jan 2011. ISSN 1064-7481.

KAPCZINSKI, F.; FREY, B. N.; ZANNATTO, V. [Physiopathology of bipolar disorders: what have changed in the last 10 years?]. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 26 Suppl 3, p. 17-21, Oct 2004. ISSN 1516-4446 (Print) 1516-4446.

KARG, K. et al. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. **Arch Gen Psychiatry**, v. 68, n. 5, p. 444-54, May 2011. ISSN 0003-990x.

KEEDWELL, P. A.; LINDEN, D. E. Integrative neuroimaging in mood disorders. **Curr Opin Psychiatry**, v. 26, n. 1, p. 27-32, Jan 2013. ISSN 0951-7367.

KEMPTON, M. J. et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. **Arch Gen Psychiatry**, v. 68, n. 7, p. 675-90, Jul 2011. ISSN 0003-990x.

KITTEL-SCHNEIDER, S. et al. Influence of DGKH variants on amygdala volume in patients with bipolar affective disorder and schizophrenia. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 265, n. 2, p. 127-36, Mar 2015. ISSN 0940-1334.

KNOTTNERUS, J. A.; VAN WEEL, C.; MURIS, J. W. M. Evaluation of diagnostic procedures. **BMJ**, v. 324, n. 7335, p. 477-80, Feb 23 2002. ISSN 0959-8138 (Print) 1468-5833 (Electronic).

KOBER, H.; WAGER, T. D. Meta-analysis of neuroimaging data. **Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci**, v. 1, n. 2, p. 293-300, 2010. ISSN 1939-5078.

KOSTIC, M. et al. The cumulative effect of genetic polymorphisms on depression and brain structural integrity. **Human Brain Mapping**, v. 37, n. 6, p. 2173-2184, Jun 2016.

KUSWANTO, C. N. et al. GRIN2B gene and associated brain cortical white matter changes in bipolar disorder: a preliminary combined platform investigation. **Biomed Res Int**, v. 2013, p. 635131, 2013.

LACHMAN, H. M. et al. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. **Pharmacogenetics**, v. 6, n. 3, p. 243-50, Jun 1996. ISSN 0960-314X (Print)

0960-314x.

LAI, C. H. Gray matter volume in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. **Psychiatry Res**, v. 211, n. 1, p. 37-46, Jan 30 2013. ISSN 0165-1781.

LAIRD, A. R. et al. ALE meta-analysis: controlling the false discovery rate and performing statistical contrasts. **Hum Brain Mapp**, v. 25, n. 1, p. 155-64, May 2005. ISSN 1065-9471 (Print) 1065-9471.

LAU, J.; IOANNIDIS, J. P.; SCHMID, C. H. Quantitative synthesis in systematic reviews. **Ann Intern Med**, v. 127, n. 9, p. 820-6, Nov 01 1997. ISSN 0003-4819 (Print) 0003-4819.

LAU, J. Y. et al. Amygdala function and 5-HTT gene variants in adolescent anxiety and major depressive disorder. **Biol Psychiatry**, v. 65, n. 4, p. 349-55, Feb 15 2009. ISSN 0006-3223.

LEE, B. T. et al. Impact of the tryptophan hydroxylase 1 gene A218C polymorphism on amygdala activity in response to affective facial stimuli in patients with major depressive disorder. **Genes Brain Behav**, v. 8, n. 5, p. 512-8, Jul 2009. ISSN 1601-183x.

LEGGE, R. M. et al. Modulatory effects of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on prefrontal regions in major depressive disorder. **Br J Psychiatry**, v. 206, n. 5, p. 379-84, May 2015. ISSN 0007-1250.

LELLI-CHIESA, G. et al. The impact of the Val158Met catechol-O-methyltransferase genotype on neural correlates of sad facial affect processing in patients with bipolar disorder and their relatives. **Psychol Med**, v. 41, n. 4, p. 779-88, Apr 2011. ISSN 0033-2917.

LESCH, K. P. et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. **Science**, v. 274, n. 5292, p. 1527-31, Nov 29 1996. ISSN 0036-8075 (Print) 0036-8075.

LEUSSIS, M. P.; MADISON, J. M.; PETRYSHEN, T. L. Ankyrin 3: genetic association with bipolar disorder and relevance to disease pathophysiology. **Biol Mood Anxiety Disord**, v. 2, p. 18, Oct 01 2012. ISSN 2045-5380.

LI, M.; CHANG, H.; XIAO, X. BDNF Val66Met polymorphism and bipolar disorder in European populations: A risk association in case-control, family-based and GWAS studies. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 68, p. 218-33, Sep 2016. ISSN 0149-7634.

LI, M. et al. SLC6A15 rs1545843 and depression: Implications from brain imaging data. **The American Journal of Psychiatry**, v. 170, n. 7, p. 805, Jul 2013.

LIAO, Y. et al. Is depression a disconnection syndrome? Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in patients with MDD. **J Psychiatry Neurosci**, v. 38, n. 1, p. 49-56, Jan 2013. ISSN 1180-4882.

LIM, C. S. et al. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: review of the evidence. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 37, n. 3, p. 418-35, Mar 2013. ISSN 0149-7634.

LIMA, I. V. M. et al. Genética dos transtornos afetivos. **Arch. Clin. Psychiatry (São Paulo)**, v. 31, n. 1, p. 34-39, 00/2004 2004. ISSN 0101-6083.

- LIPPARD, E. T. et al. Effects of ANK3 variation on gray and white matter in bipolar disorder. **Mol Psychiatry**, May 31 2016. ISSN 1359-4184.
- LISIECKA, D. M. et al. BDNF Val66Met polymorphism in patterns of neural activation in individuals with MDD and healthy controls. **J Affect Disord**, v. 184, p. 239-44, Sep 15 2015. ISSN 0165-0327.
- LITTENBERG, B.; MOSES, L. E. Estimating diagnostic accuracy from multiple conflicting reports: a new meta-analytic method. **Med Decis Making**, v. 13, n. 4, p. 313-21, Oct-Dec 1993. ISSN 0272-989X (Print) 0272-989x.
- LITTLE, J. et al. Strengthening the REporting of Genetic Association studies (STREGA)--an extension of the STROBE statement. **Eur J Clin Invest**, v. 39, n. 4, p. 247-66, Apr 2009. ISSN 0014-2972.
- LIU, M. E. et al. Effect of the BDNF Val66Met polymorphism on regional gray matter volumes and cognitive function in the Chinese population. **Neuromolecular Med**, v. 16, n. 1, p. 127-36, Mar 2014. ISSN 1535-1084.
- LIU, X. et al. A genome-wide association study of amygdala activation in youths with and without bipolar disorder. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 49, n. 1, p. 33-41, Jan 2010. ISSN 0890-8567.
- LOPEZ, A. Y. et al. Ankyrin-G isoform imbalance and interneuronopathy link epilepsy and bipolar disorder. **Mol Psychiatry**, Dec 13 2016. ISSN 1359-4184.
- MACEDO, D. S. et al. Effects of alpha-lipoic acid in an animal model of mania induced by D-amphetamine. **Bipolar Disord**, v. 14, n. 7, p. 707-18, Nov 2012. ISSN 1398-5647.
- MACQUEEN, G.; FRODL, T. The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? **Mol Psychiatry**, v. 16, n. 3, p. 252-64, Mar 2011. ISSN 1359-4184.
- MALETIC, V. et al. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. **Int J Clin Pract**, v. 61, n. 12, p. 2030-40, Dec 2007. ISSN 1368-5031 (Print) 1368-5031.
- MALLAS, E. J. et al. Genome-wide discovered psychosis-risk gene ZNF804A impacts on white matter microstructure in health, schizophrenia and bipolar disorder. **PeerJ**, v. 4, p. e1570, 2016.
- MALYKHIN, N. V. et al. Structural changes in the hippocampus in major depressive disorder: contributions of disease and treatment. In: (Ed.). **J Psychiatry Neurosci**, v.35, 2010. p.337-43. ISBN 1180-4882 (Print)1488-2434 (Electronic).
- MANJI, H. K. et al. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. **Biol Psychiatry**, v. 53, n. 8, p. 707-42, Apr 15 2003. ISSN 0006-3223 (Print) 0006-3223.
- MARBALLI, K. et al. Differential neuregulin 1 cleavage in the prefrontal cortex and hippocampus in schizophrenia and bipolar disorder: preliminary findings. **PLoS One**, v. 7, n. 5, p. e36431, 2012. ISSN 1932-6203.

MATSUO, K. et al. Neuronal correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and morphometric abnormalities in bipolar disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 34, n. 8, p. 1904-13, Jul 2009. ISSN 0893-133x.

MAYBERG, H. S. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v. 9, n. 3, p. 471-81, Summer 1997. ISSN 0895-0172 (Print) 0895-0172.

MAYBERG, H. S. et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. **Am J Psychiatry**, v. 156, n. 5, p. 675-82, May 1999. ISSN 0002-953X (Print) 0002-953x.

MCFARQUHAR, M. et al. TOMM40 rs2075650 may represent a new candidate gene for vulnerability to major depressive disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 39, n. 7, p. 1743-53, Jun 2014. ISSN 0893-133x.

MCINTOSH, A. M. et al. Temporal grey matter reductions in bipolar disorder are associated with the BDNF Val66Met polymorphism. **Mol Psychiatry**, v. 12, n. 10, p. 902-3, Oct 2007. ISSN 1359-4184 (Print) 1359-4184.

MCKINNON, M. C. et al. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. **J Psychiatry Neurosci**, v. 34, n. 1, p. 41-54, Jan 2009. ISSN 1180-4882.

MECHELLI, A. et al. Genetic vulnerability to psychosis and cortical function: epistatic effects between DAAO and G72. **Curr Pharm Des**, v. 18, n. 4, p. 510-7, 2012. ISSN 1381-6128.

MECHELLI, A. et al. The effects of neuregulin1 on brain function in controls and patients with schizophrenia and bipolar disorder. **Neuroimage**, v. 42, n. 2, p. 817-26, Aug 15 2008. ISSN 1053-8119.

MECHELLI, A. et al. Genetic variation in neuregulin I is associated with differences in prefrontal engagement in children. **Human Brain Mapping**, v. 30, n. 12, p. 3934-3943, December 2009.

MEDA, S. A. et al. Multivariate analysis reveals genetic associations of the resting default mode network in psychotic bipolar disorder and schizophrenia. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 111, n. 19, p. E2066-75, May 13 2014. ISSN 0027-8424.

MEI, L.; NAVE, K. A. Neuregulin-ERBB signaling in the nervous system and neuropsychiatric diseases. **Neuron**, v. 83, n. 1, p. 27-49, Jul 02 2014. ISSN 0896-6273.

MENKE, A. et al. Polymorphisms within the metabotropic glutamate receptor 1 gene are associated with depression phenotypes. **Psychoneuroendocrinology**, v. 37, n. 4, p. 565-575, April 2012.

MICKEY, B. J. et al. Emotion processing, major depression, and functional genetic variation of neuropeptide Y. **Archives of General Psychiatry**, v. 68, n. 2, p. 158-166, Feb 2011.

MIRAKHUR, A. et al. Changes in gyrification over 4 years in bipolar disorder and their association with the brain-derived neurotrophic factor valine(66) methionine variant. **Biol Psychiatry**, v. 66, n. 3, p. 293-7, Aug 1 2009. ISSN 0006-3223.

MISKOWIAK, K. W.; CARVALHO, A. F. 'Hot' cognition in major depressive disorder: a systematic review. **CNS Neurol Disord Drug Targets**, v. 13, n. 10, p. 1787-803, 2014. ISSN 1871-5273.

MISKOWIAK, K. W. et al. The search for neuroimaging and cognitive endophenotypes: A critical systematic review of studies involving unaffected first-degree relatives of individuals with bipolar disorder. **Neurosci Biobehav Rev**, Dec 12 2016. ISSN 0149-7634.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Int J Surg**, v. 8, n. 5, p. 336-41, 2010. ISSN 1743-9159.

MOLENDIJK, M. L. et al. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). **Mol Psychiatry**, v. 19, n. 7, p. 791-800, Jul 2014. ISSN 1359-4184.

MOSTAID, M. S. et al. Neuregulin-1 and schizophrenia in the genome-wide association study era. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 68, p. 387-409, Sep 2016. ISSN 0149-7634.

MOYLAN, S. et al. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. **Mol Psychiatry**, v. 18, n. 5, p. 595-606, May 2013. ISSN 1359-4184.

MUNAF0, M. R.; BROWN, S. M.; HARIRI, A. R. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. **Biol Psychiatry**, v. 63, n. 9, p. 852-7, May 01 2008. ISSN 0006-3223.

MURPHY, M. L. et al. Neurotrophic tyrosine kinase polymorphism impacts white matter connections in patients with major depressive disorder. **Biol Psychiatry**, v. 72, n. 8, p. 663-70, Oct 15 2012. ISSN 0006-3223.

MURPHY, S. E. et al. The effect of the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) on amygdala function: a meta-analysis. **Mol Psychiatry**, v. 18, n. 4, p. 512-20, Apr 2013. ISSN 1359-4184.

NAISMITH, S. et al. Caudate nucleus volumes and genetic determinants of homocysteine metabolism in the prediction of psychomotor speed in older persons with depression. **Am J Psychiatry**, v. 159, n. 12, p. 2096-8, Dec 2002. ISSN 0002-953X (Print) 0002-953x.

NEUMANN, S. A. et al. Human choline transporter gene variation is associated with corticolimbic reactivity and autonomic-cholinergic function. **Biol Psychiatry**, v. 60, n. 10, p. 1155-62, Nov 15 2006. ISSN 0006-3223 (Print) 0006-3223.

NEUMEISTER, A. et al. Differential effects of 5-HTTLPR genotypes on the behavioral and neural responses to tryptophan depletion in patients with major depression and controls. **Archives of General Psychiatry**, v. 63, n. 9, p. 978-986, 2006.

NORTJE, G. et al. Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 150, n. 2, p. 192-200, Sep 05 2013. ISSN 0165-0327.

NOTARAS, M.; HILL, R.; VAN DEN BUUSE, M. The BDNF gene Val66Met polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: progress and controversy. **Mol Psychiatry**, v. 20, n. 8, p. 916-30, Aug 2015a. ISSN 1359-4184.

OERTEL-KNOCHEL, V. et al. Schizophrenia risk variants modulate white matter volume across the psychosis spectrum: evidence from two independent cohorts. **Neuroimage Clin**, v. 7, p. 764-70, 2015. ISSN 2213-1582.

OLSSON, C. A. et al. Prospects for epigenetic research within cohort studies of psychological disorder: a pilot investigation of a peripheral cell marker of epigenetic risk for depression. **Biol Psychol**, v. 83, n. 2, p. 159-65, Feb 2010. ISSN 0301-0511.

OPMEER, E.; KORTEKAAS, R.; ALEMAN, A. Hersenactiviteit als endofenotype voor het genetisch onderzoek naar depressie. = Brain activation as endophenotype for investigating genetics of depression. **Tijdschrift voor Psychiatrie**, v. 56, n. 11, p. 717-725, 2014. ISSN 0303-7339 1875-7456.

OPMEER, E. M.; KORTEKAAS, R.; ALEMAN, A. Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signalling. **Prog Neurobiol**, v. 92, n. 2, p. 112-33, Oct 2010. ISSN 0301-0082.

OPMEER, E. M. et al. Influence of COMT val158met genotype on the depressed brain during emotional processing and working memory. **PLoS One**, v. 8, n. 9, p. e73290, 2013. ISSN 1932-6203.

OTA, M. et al. The effects of ankyrin 3 gene risk variants on brain structures in patients with bipolar disorder and healthy subjects. **Psychiatry Clin Neurosci**, Aug 4 2016. ISSN 1323-1316.

OU, X. et al. CACNA1C rs1006737 genotype and bipolar disorder: Focus on intermediate phenotypes and cardiovascular comorbidity. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 55, p. 198-210, Aug 2015. ISSN 0149-7634.

PAN, C. C. et al. Association analysis of the COMT/MTHFR genes and geriatric depression: an MRI study of the putamen. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 24, n. 8, p. 847-55, Aug 2009. ISSN 0885-6230.

PAPAGNI, S. A. et al. Differential effects of DAAO on regional activation and functional connectivity in schizophrenia, bipolar disorder and controls. **Neuroimage**, v. 56, n. 4, p. 2283-91, Jun 15 2011. ISSN 1053-8119.

PAPIOL, S. et al. Gray matter deficits in bipolar disorder are associated with genetic variability at interleukin-1 beta gene (2q13). **Genes Brain Behav**, v. 7, n. 7, p. 796-801, Oct 2008. ISSN 1601-183x.

PARIANTE, C. M.; LIGHTMAN, S. L. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. **Trends Neurosci**, v. 31, n. 9, p. 464-8, Sep 2008. ISSN 0166-2236 (Print) 0166-2236.

PATSOPOULOS, N. A.; EVANGELOU, E.; IOANNIDIS, J. P. Heterogeneous views on heterogeneity. **Int J Epidemiol**, v. 38, n. 6, p. 1740-2, Dec 2009. ISSN 0300-5771.

PENG, W. et al. Essential brain structural alterations in major depressive disorder: A voxel-wise meta-analysis on first episode, medication-naive patients. **J Affect Disord**, v. 199, p. 114-23, Jul 15 2016. ISSN 0165-0327.

PERRIER, E. et al. Initial evidence for the role of CACNA1C on subcortical brain morphology in patients with bipolar disorder. **Eur Psychiatry**, v. 26, n. 3, p. 135-7, Apr 2011. ISSN 0924-9338.

PHILLIPS, J. L. et al. Impact of monoamine-related gene polymorphisms on hippocampal volume in treatment-resistant depression. **Acta Neuropsychiatr**, v. 27, n. 6, p. 353-61, Dec 2015. ISSN 0924-2708.

POLDRACK, R. A. Region of interest analysis for fMRI. **Soc Cogn Affect Neurosci**, v. 2, n. 1, p. 67-70, Mar 2007. ISSN 1749-5016 (Print) 1749-5024 (Electronic).

POLETTI, S. et al. SREBF-2 polymorphism influences white matter microstructure in bipolar disorder. **Psychiatry Research - Neuroimaging**, v. 257, p. 39-46, 30 Nov 2016.

POLETTI, S. et al. Effect of early stress on hippocampal gray matter is influenced by a functional polymorphism in EAAT2 in bipolar disorder. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 51, p. 146-52, Jun 3 2014. ISSN 0278-5846.

PRATA, D. P. et al. No association of Disrupted-in-Schizophrenia-1 variation with prefrontal function in patients with schizophrenia and bipolar disorder. **Genes, Brain and Behavior**, v. 10, n. 3, p. 276-285, April 2011.

PRICE, J. L.; DREVETS, W. C. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. **Trends Cogn Sci**, v. 16, n. 1, p. 61-71, Jan 2012. ISSN 1364-6613.

PROVENZI, L. et al. SLC6A4 methylation as an epigenetic marker of life adversity exposures in humans: A systematic review of literature. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 71, p. 7-20, Dec 2016. ISSN 0149-7634.

PURCELL, S. et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. **Am J Hum Genet**, v. 81, n. 3, p. 559-75, Sep 2007. ISSN 0002-9297 (Print) 0002-9297.

RADUA, J.; MATAIX-COLS, D. Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. **Br J Psychiatry**, v. 195, n. 5, p. 393-402, Nov 2009. ISSN 0007-1250.

RADUA, J. et al. A new meta-analytic method for neuroimaging studies that combines reported peak coordinates and statistical parametric maps. **Eur Psychiatry**, v. 27, n. 8, p. 605-11, Nov 2012. ISSN 0924-9338.

RADUA, J. et al. A new meta-analytic method for neuroimaging studies that combines reported peak coordinates and statistical parametric maps. **European Psychiatry**, v. 27, n. 8, p. 605-611, 2012/11/01 2012. ISSN 0924-9338.

RADUA, J. et al. The impact of CACNA1C allelic variation on effective connectivity during emotional processing in bipolar disorder. **Molecular Psychiatry**, v. 18, n. 5, p. 526-527, May 2013.

RAMASUBBU, R. et al. Amygdala responses to quetiapine XR and citalopram treatment in major depression: the role of 5-HTTLPR-S/Lg polymorphisms. **Hum Psychopharmacol**, v. 31, n. 2, p. 144-55, Mar 2016. ISSN 0885-6222.

REETZ, K. et al. Limbic and frontal cortical degeneration is associated with psychiatric symptoms in PINK1 mutation carriers. **Biological Psychiatry**, v. 64, n. 3, p. 241-247, Aug 2008.

RHODES, W. Meta-analysis: an introduction using regression models. **Eval Rev**, v. 36, n. 1, p. 24-71, Feb 2012. ISSN 0193-841x.

RIBERTO, M. et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism affects fronto-limbic connectivity during emotional processing in bipolar depression. **European Neuropsychopharmacology**, v. 26, p. S319, 2016. ISSN 1873-7862.

RIZZO, L. B. et al. The theory of bipolar disorder as an illness of accelerated aging: implications for clinical care and research. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 42, p. 157-69, May 2014. ISSN 0149-7634.

ROISER, J. P. et al. Hot and cold cognition in unmedicated depressed subjects with bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 11, n. 2, p. 178-89, Mar 2009. ISSN 1398-5647.

ROISER, J. P. et al. Serotonin transporter genotype differentially modulates neural responses to emotional words following tryptophan depletion in patients recovered from depression and healthy volunteers. **J Psychopharmacol**, v. 26, n. 11, p. 1434-42, Nov 2012. ISSN 0269-8811.

ROLSTAD, S. et al. Polymorphisms of BDNF and CACNA1C are not associated with cognitive functioning in bipolar disorder or healthy controls. **Cogn Neuropsychiatry**, v. 21, n. 3, p. 271-8, May 2016. ISSN 1354-6805.

ROSA, A. R. et al. Altered plasma glutathione levels in bipolar disorder indicates higher oxidative stress; a possible risk factor for illness onset despite normal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. **Psychol Med**, v. 44, n. 11, p. 2409-18, Aug 2014. ISSN 0033-2917.

ROSENBLAU, G. et al. Functional neuroanatomy of emotion processing in major depressive disorder is altered after successful antidepressant therapy. **J Psychopharmacol**, v. 26, n. 11, p. 1424-33, Nov 2012. ISSN 0269-8811.

ROSENTHAL, R. The file drawer problem and tolerance for null results. **Psychological Bulletin**, v. 86, n. 3, 2017. ISSN 1939-1455(Electronic);0033-2909(Print).

RUBERTO, G. et al. The cognitive impact of the ANK3 risk variant for bipolar disorder: initial evidence of selectivity to signal detection during sustained attention. **PLoS One**, v. 6, n. 1, p. e16671, Jan 31 2011. ISSN 1932-6203.

RUSSO-NEUSTADT, A. A. et al. Hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression following treatment with reboxetine, citalopram, and physical exercise. **Neuropsychopharmacology**, v. 29, n. 12, p. 2189-99, Dec 2004. ISSN 0893-133X (Print) 0893-133x.

RYBAKOWSKI, J. K. et al. Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. **Bipolar Disord**, v. 5, n. 6, p. 468-72, Dec 2003. ISSN 1398-5647 (Print) 1398-5647.

RYBAKOWSKI, J. K. et al. Prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar illness in relation to Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. **Psychiatry Clin Neurosci**, v. 60, n. 1, p. 70-6, Feb 2006. ISSN 1323-1316 (Print) 1323-1316.

SACKS, H. S. et al. Meta-analysis: an update. **Mt Sinai J Med**, v. 63, n. 3-4, p. 216-24, May-Sep 1996. ISSN 0027-2507 (Print) 0027-2507.

SALIMI-KHORSHIDI, G. et al. Meta-analysis of neuroimaging data: a comparison of image-based and coordinate-based pooling of studies. **Neuroimage**, v. 45, n. 3, p. 810-23, Apr 15 2009. ISSN 1053-8119.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 11, n. 1, p. 83-89, 02/2007 2007. ISSN 1413-3555.

- SAVITZ, J. et al. Inflammation and neurological disease-related genes are differentially expressed in depressed patients with mood disorders and correlate with morphometric and functional imaging abnormalities. **Brain Behav Immun**, v. 31, p. 161-71, Jul 2013. ISSN 0889-1591.
- SCHERK, H. et al. 5-HTTLPR genotype influences amygdala volume. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 259, n. 4, p. 212-7, Jun 2009. ISSN 0940-1334.
- SCHMAHMANN, J. D. et al. Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. **Brain**, v. 130, n. Pt 3, p. 630-53, Mar 2007. ISSN 0006-8950.
- SCHNECK, N. et al. Relationship of the serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) genotype and serotonin transporter binding to neural processing of negative emotional stimuli. **J Affect Disord**, v. 190, p. 494-8, Jan 15 2016. ISSN 0165-0327.
- SEOK, J. H. et al. Effect of the COMT val158met polymorphism on white matter connectivity in patients with major depressive disorder. **Neurosci Lett**, v. 545, p. 35-9, Jun 17 2013. ISSN 0304-3940.
- SHAH, M. P. et al. Role of variation in the serotonin transporter protein gene (SLC6A4) in trait disturbances in the ventral anterior cingulate in bipolar disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 34, n. 5, p. 1301-10, Apr 2009. ISSN 0893-133x.
- SKLAR, P. et al. Whole-genome association study of bipolar disorder. **Mol Psychiatry**, v. 13, n. 6, p. 558-69, Jun 2008. ISSN 1359-4184.
- SOEIRO-DE-SOUZA, M. G. et al. The impact of the CACNA1C risk allele on limbic structures and facial emotions recognition in bipolar disorder subjects and healthy controls. **J Affect Disord**, v. 141, n. 1, p. 94-101, Dec 1 2012. ISSN 0165-0327.
- SOUSA, M. R. D. et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic studies: a tutorial. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 92, n. 3, p. 241-251, 03/2009 2009. ISSN 0066-782X.
- SQUARCINA, L. et al. Twin studies for the investigation of the relationships between genetic factors and brain abnormalities in bipolar disorder. **Epidemiol Psychiatr Sci**, v. 25, n. 6, p. 515-520, Dec 2016. ISSN 2045-7960 (Print) 2045-7960.
- STACEY, D. et al. No evidence of DISC1-associated morphological changes in the hippocampus, anterior cingulate cortex, or striatum in major depressive disorder cases and healthy controls. **J Affect Disord**, v. 166, p. 103-7, Sep 2014. ISSN 0165-0327.
- STEFFENS, D. C. et al. Longitudinal magnetic resonance imaging vascular changes, apolipoprotein E genotype, and development of dementia in the neurocognitive outcomes of depression in the elderly study. **Am J Geriatr Psychiatry**, v. 15, n. 10, p. 839-49, Oct 2007. ISSN 1064-7481 (Print) 1064-7481.
- STEFFENS, D. C. et al. Apolipoprotein E genotype and subcortical vascular lesions in older depressed patients and control subjects. **Biol Psychiatry**, v. 54, n. 7, p. 674-81, Oct 1 2003. ISSN 0006-3223 (Print) 0006-3223.
- STRAKOWSKI, S. M. et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. **Bipolar Disord**, v. 14, n. 4, p. 313-25, Jun 2012. ISSN 1398-5647.

SULLIVAN, P. F.; NEALE, M. C.; KENDLER, K. S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. **Am J Psychiatry**, v. 157, n. 10, p. 1552-62, Oct 2000. ISSN 0002-953X (Print) 0002-953x.

TALAIRACH, P.; TOURNOUX, J. **Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain**. New York, NY: Thieme Medical Publishers, 1988.

TANDON, N. et al. Novel gene-brain structure relationships in psychotic disorder revealed using parallel independent component analyses. **Schizophrenia Research.**, v. 29, 2016.

TANG, Y. et al. Decreased functional connectivity between the amygdala and the left ventral prefrontal cortex in treatment-naive patients with major depressive disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. **Psychol Med**, v. 43, n. 9, p. 1921-7, Sep 2013. ISSN 0033-2917.

TANIS, K. Q.; NEWTON, S. S.; DUMAN, R. S. Targeting neurotrophic/growth factor expression and signaling for antidepressant drug development. **CNS Neurol Disord Drug Targets**, v. 6, n. 2, p. 151-60, Apr 2007. ISSN 1871-5273 (Print) 1871-5273.

TANSEY, K. E. et al. Contribution of common genetic variants to antidepressant response. **Biological Psychiatry**, v. 73, n. 7, p. 679-682, 2013. ISSN 0006-3223.

TATHAM, E. L. et al. White matter integrity in major depressive disorder: Implications of childhood trauma, 5-HTTLPR and BDNF polymorphisms. **Psychiatry Res**, v. 253, p. 15-25, Jul 30 2016. ISSN 0165-1781.

TAYLOR, W. D. et al. AGTR1 gene variation: association with depression and frontotemporal morphology. **Psychiatry Res**, v. 202, n. 2, p. 104-9, May 31 2012. ISSN 0165-1781 (Print) 0165-1781.

TAYLOR, W. D. et al. Orbitofrontal cortex volume in late life depression: influence of hyperintense lesions and genetic polymorphisms. **Psychol Med**, v. 37, n. 12, p. 1763-73, Dec 2007. ISSN 0033-2917 (Print) 0033-2917.

TAYLOR, W. D. et al. BDNF Val66Met genotype and 6-month remission rates in late-life depression. **Pharmacogenomics J**, v. 11, n. 2, p. 146-54, Apr 2011. ISSN 1470-269x.

TAYLOR, W. D. et al. Angiotensin receptor gene polymorphisms and 2-year change in hyperintense lesion volume in men. **Mol Psychiatry**, v. 15, n. 8, p. 816-22, Aug 2010. ISSN 1359-4184.

TAYLOR, W. D. et al. Influence of serotonin transporter promoter region polymorphisms on hippocampal volumes in late-life depression. **Arch Gen Psychiatry**, v. 62, n. 5, p. 537-44, May 2005. ISSN 0003-990X (Print) 0003-990x.

TAYLOR, W. D. et al. Fiber tract-specific white matter lesion severity Findings in late-life depression and by AGTR1 A1166C genotype. **Human Brain Mapping**, v. 34, n. 2, p. 295-303, February 2013.

TAYLOR, W. D. et al. The brain-derived neurotrophic factor VAL66MET polymorphism and cerebral white matter hyperintensities in late-life depression. **Am J Geriatr Psychiatry**, v. 16, n. 4, p. 263-71, Apr 2008. ISSN 1064-7481.

- TESLI, M. et al. No evidence for association between bipolar disorder risk gene variants and brain structural phenotypes. **J Affect Disord**, v. 151, n. 1, p. 291-7, Oct 2013. ISSN 0165-0327.
- TESLI, M. et al. Altered brain activation during emotional face processing in relation to both diagnosis and polygenic risk of bipolar disorder. **PLoS ONE**, v. 10, n. 7, Jul 2015.
- TOWNSEND, J. D. et al. fMRI activation in the amygdala and the orbitofrontal cortex in unmedicated subjects with major depressive disorder. **Psychiatry Res**, v. 183, n. 3, p. 209-17, Sep 30 2010. ISSN 0165-1781 (Print) 0165-1781.
- TOZZI, L. et al. Single-Nucleotide Polymorphism of the FKBP5 Gene and Childhood Maltreatment as Predictors of Structural Changes in Brain Areas Involved in Emotional Processing in Depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 41, n. 2, p. 487-97, Jan 2016. ISSN 0893-133x.
- TRAMONTINA, J. F. et al. Brain-derived neurotrophic factor gene val66met polymorphism and executive functioning in patients with bipolar disorder. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 31, n. 2, p. 136-40, Jun 2009. ISSN 1516-4446 (Print) 1516-4446.
- TRIKALINOS, R. F. et al. Conducting Quantitative Synthesis When Comparing Medical Interventions: AHRQ and the Effective Health Care Program. 2010/10/25 2010.
- UEDA, I. et al. Relationship between G1287A of the NET gene polymorphisms and brain volume in major depressive disorder: A voxel-based MRI study. **PLoS ONE**, v. 11, n. 3, Mar 2016.
- VAI, B. et al. Catechol-O-methyltransferase Val(108/158)Met polymorphism affects fronto-limbic connectivity during emotional processing in bipolar disorder. **Eur Psychiatry**, v. 41, p. 53-59, Dec 30 2016. ISSN 0924-9338.
- VAN VELZEN, L. S. et al. Immunometabolic dysregulation is associated with reduced cortical thickness of the anterior cingulate cortex. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 60, p. 361-368, 2017. ISSN 1090-2139 0889-1591.
- VAVAKOVA, M.; DURACKOVA, Z. Markers of Oxidative Stress and Neuroprogression in Depression Disorder. v. 2015, p. 898393, 2015. ISSN 1942-0994.
- VELANOVICH, V. Meta-analysis for combining Bayesian probabilities. **Med Hypotheses**, v. 35, n. 3, p. 192-5, Jul 1991. ISSN 0306-9877 (Print) 0306-9877.
- VERDUIJN, J. et al. Pathophysiology of major depressive disorder: mechanisms involved in etiology are not associated with clinical progression. **Transl Psychiatry**, v. 5, p. e649, Sep 29 2015. ISSN 2158-3188.
- VIDEBECH, P.; RAVNKILDE, B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. **Am J Psychiatry**, v. 161, n. 11, p. 1957-66, Nov 2004. ISSN 0002-953X (Print) 0002-953x.
- VIETA, E. [Personalised medicine applied to mental health: Precision psychiatry]. **Rev Psiquiatr Salud Ment**, v. 8, n. 3, p. 117-8, Jul-Sep 2015. ISSN 1888-9891.

- VON ELM, E. et al. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting of observational studies]. **Internist (Berl)**, v. 49, n. 6, p. 688-93, Jun 2008. ISSN 0020-9554 (Print) 0020-9554.
- VYTHILINGAM, M. et al. Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. **Biol Psychiatry**, v. 56, n. 2, p. 101-12, Jul 15 2004. ISSN 0006-3223 (Print) 0006-3223.
- WAGER, T. D. et al. Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. **Neuroimage**, v. 19, n. 3, p. 513-31, Jul 2003. ISSN 1053-8119 (Print) 1053-8119.
- WALSH, N. D. et al. 5-HTTLPR–environment interplay and its effects on neural reactivity in adolescents. **NeuroImage**, v. 63, n. 3, p. 1670-1680, 2012. ISSN 1053-8119 1095-9572.
- WANG, L. et al. Impact of BDNF Val66Met and 5-HTTLPR polymorphism variants on neural substrates related to sadness and executive function. **Genes Brain Behav**, v. 11, n. 3, p. 352-9, Apr 2012. ISSN 1601-183x.
- WATANABE, K. et al. Relationship between the catechol-O-methyl transferase Val108/158Met genotype and brain volume in treatment-naïve major depressive disorder: Voxel-based morphometry analysis. **Psychiatry Res**, v. 233, n. 3, p. 481-7, Sep 30 2015. ISSN 0165-1781.
- WEGBREIT, E. et al. Developmental meta-analyses of the functional neural correlates of bipolar disorder. **JAMA Psychiatry**, v. 71, n. 8, p. 926-35, Aug 2014. ISSN 2168-622x.
- WOLDEHAWARIAT, G. et al. Corpus callosum size is highly heritable in humans, and may reflect distinct genetic influences on ventral and rostral regions. **PLoS one**, v. 9, n. 6, p. e99980, 2014.
- WOLF, C. et al. CACNA1C genotype explains interindividual differences in amygdala volume among patients with schizophrenia. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 264, n. 2, p. 93-102, Mar 2014.
- WON, E. et al. Association between reduced white matter integrity in the corpus callosum and serotonin transporter gene DNA methylation in medication-naïve patients with major depressive disorder. **Transl Psychiatry**, v. 6, n. 8, p. e866, 2016. ISSN 2158-3188.
- WON, E. et al. Influence of BclI C/G (rs41423247) on hippocampal shape and white matter integrity of the parahippocampal cingulum in major depressive disorder. **Psychoneuroendocrinology**, v. 72, p. 147-55, Oct 2016. ISSN 0306-4530.
- WOUDSTRA, S. et al. Piccolo genotype modulates neural correlates of emotion processing but not executive functioning. **Transl Psychiatry**, v. 2, p. e99, 2012. ISSN 2158-3188.
- WOUDSTRA, S. et al. Modulatory effects of the piccolo genotype on emotional memory in health and depression. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e61494, 2013. ISSN 1932-6203.
- WU, D. et al. Abnormal functional connectivity of the default mode network in remitted late-onset depression. **J Affect Disord**, v. 147, n. 1-3, p. 277-87, May 2013. ISSN 0165-0327.

- YANG, T. T. et al. Adolescents with major depression demonstrate increased amygdala activation. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 49, n. 1, p. 42-51, Jan 2010. ISSN 0890-8567.
- YIN, Y. et al. The BDNF Val66Met polymorphism, resting-state hippocampal functional connectivity and cognitive deficits in acute late-onset depression. **J Affect Disord**, v. 183, p. 22-30, Sep 1 2015. ISSN 0165-0327.
- YUAN, Y. et al. Genetic variation in apolipoprotein E alters regional gray matter volumes in remitted late-onset depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 121, n. 3, p. 273-277, March 2010.
- ZANNAS, A. S. et al. Negative life stress and longitudinal hippocampal volume changes in older adults with and without depression. **Journal of Psychiatric Research**, v. 47, n. 6, p. 829-834, Jun 2013.
- ZENI, C. P. et al. Interaction between BDNF rs6265 Met allele and low family cohesion is associated with smaller left hippocampal volume in pediatric bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 189, p. 94-7, Jan 1 2016. ISSN 0165-0327.
- ZHANG, H. et al. Brain gray matter alterations in first episodes of depression: A meta-analysis of whole-brain studies. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 60, p. 43-50, Jan 2016. ISSN 0149-7634.
- ZHAO, Y. J. et al. Brain grey matter abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder: a meta-analysis. **Psychol Med**, v. 44, n. 14, p. 2927-37, Oct 2014. ISSN 0033-2917.
- ZULIANI, R. et al. Genetic variation in the G72 (DAOA) gene affects temporal lobe and amygdala structure in subjects affected by bipolar disorder. **Bipolar Disord**, v. 11, n. 6, p. 621-7, Sep 2009. ISSN 1398-5647.

APÊNDICE A. Critérios Diagnósticos dos transtornos bipolar do tipo I e depressivo maior

Critérios diagnósticos para o Transtorno Bipolar tipo I

Episódio Maníaco

- A.** Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade dirigida a objetivos ou da energia, com duração mínima de uma semana e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (ou qualquer duração, se a hospitalização se fizer necessária).
- B.** Durante o período de perturbação do humor e aumento da energia ou atividade, três (ou mais) dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável) estão presentes em grau significativo e representam uma mudança notável do comportamento habitual:
 - 1. Autoestima inflada ou grandiosidade.
 - 2. Redução da necessidade de sono (p. ex., sente-se descansado com apenas três horas de sono).
 - 3. Mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando.
 - 4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados.
 - 5. Distratibilidade (i.e., a atenção é desviada muito facilmente por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes), conforme relatado ou observado.
 - 6. Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou escola, seja sexualmente) ou agitação psicomotora (i.e., atividade sem propósito não dirigida a objetivos).
 - 7. Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas (p. ex., envolvimento em surtos desenfreios de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).
- C.** A perturbação do humor é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização a fim de prevenir dano a si mesmo ou a outras pessoas, ou existem características psicóticas.
- D.** O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento, outro tratamento) ou a outra condição médica.

Nota:

Um episódio maníaco completo que surge durante tratamento antidepressivo (p. ex., medicamento, eletroconvulsoterapia), mas que persiste em um nível de sinais e sintomas além do efeito fisiológico desse tratamento, é evidência suficiente para um episódio maníaco e, portanto, para um diagnóstico de transtorno bipolar tipo I.

Nota:

Os Critérios A-D representam um episódio maníaco. Pelo menos um episódio maníaco na vida é necessário para o diagnóstico de transtorno bipolar tipo I.

Episódio Hipomaníaco

- A.** Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade ou energia, com duração mínima de quatro dias consecutivos e presente na maior parte do dia, quase todos os dias.

Critérios diagnósticos para o Transtorno Bipolar tipo I *continua*

- B.** Durante o período de perturbação do humor e aumento de energia e atividade, três (ou mais) dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável) persistem, representam uma mudança notável em relação ao comportamento habitual e estão presentes em grau significativo:
1. Autoestima inflada ou grandiosidade.
 2. Redução da necessidade de sono (p. ex., sente-se descansado com apenas três horas de sono).
 3. Mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando.
 4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados.
 5. Distratibilidade (i.e., a atenção é desviada muito facilmente por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes), conforme relatado ou observado.
 6. Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou escola, seja sexualmente) ou agitação psicomotora.
 7. Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas (p. ex., envolvimento em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).
- C.** O episódio está associado a uma mudança clara no funcionamento que não é característica do indivíduo quando assintomático.
- D.** A perturbação do humor e a mudança no funcionamento são observáveis por outras pessoas.
- E.** O episódio não é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização. Existindo características psicóticas, por definição, o episódio é maníaco.
- F.** O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento, outro tratamento).

Nota:

Um episódio hipomaníaco completo que surge durante tratamento antidepressivo (p. ex., medicamento, eletroconvulsoterapia), mas que persiste em um nível de sinais e sintomas além do efeito fisiológico desse tratamento, é evidência suficiente para um diagnóstico de episódio hipomaníaco. Recomenda-se, porém, cautela para que 1 ou 2 sintomas (principalmente aumento da irritabilidade, nervosismo ou agitação após uso de antidepressivo) não sejam considerados suficientes para o diagnóstico de episódio hipomaníaco nem necessariamente indicativos de uma diátese bipolar.

Nota:

Os Critérios A-F representam um episódio hipomaníaco. Esses episódios são comuns no transtorno bipolar tipo I, embora não necessários para o diagnóstico desse transtorno.

CrITÉrios diagnÓsticos para o Transtorno Bipolar tipo I *final*

EpisÓdio Depressivo Maior

- A.** Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo perÍodo de duas semanas e representam uma mudana em relaao ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer. Nota: Não incluir sintomas que sejam claramente atribuÍveis a outra condiao médica.
1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo (p. ex., sente-se triste, vazio ou sem esperana) ou por observaao feita por outra pessoa (p. ex., parece choroso). (Nota: Em crianas e adolescentes, pode ser humor irritável.)
 2. Acentuada diminuiao de interesse ou prazer em todas, ou quase todas, as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (conforme indicado por relato subjetivo ou observaao feita por outra pessoa).
 3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta (p. ex., mudana de mais de 5% do peso corporal em um mês) ou reduao ou aumento no apetite quase todos os dias. (Nota: Em crianas, considerar o insucesso em obter o ganho de peso esperado.)
 4. Insnia ou hipersonia quase diária.
 5. Agitaao ou retardo psicomotor quase todos os dias (observável por outras pessoas; não meramente sensaoes subjetivas de inquietaao ou de estar mais lento).
 6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
 7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente autorrecriminaao ou culpa por estar doente).
 8. Capacidade diminuÍda para pensar ou se concentrar, ou indecisão quase todos os dias (por relato subjetivo ou observaao feita por outra pessoa).
 9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideaao suicida recorrente sem um plano especÍfico, tentativa de suicÍdio ou plano especÍfico para cometer suicÍdio.
- B.** Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuÍzo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivÍduo.
- C.** O episÓdio não é atribuÍvel aos efeitos fisiolÓgicos de uma substância ou a outra condiao médica.

Nota:

Os Critérios A-C representam um episÓdio depressivo maior. Esse tipo de episÓdio é comum no transtorno bipolar tipo I, embora não seja necessário para o diagnÓstico desse transtorno.

Nota:

Respostas a uma perda significativa (p. ex., luto, ruÍna financeira, perdas por desastre natural, doena médica grave ou incapacidade) podem incluir sentimentos de tristeza intensos, rumaao acerca da perda, insnia, falta de apetite e perda de peso observados no Critério A, que podem se assemelhar a um episÓdio depressivo. Embora tais sintomas possam ser entendidos ou considerados apropriados à perda, a presena de um episÓdio depressivo maior, além da resposta normal a uma perda significativa, deve ser também cuidadosamente considerada. Essa decisão exige inevitavelmente exercÍcio do juÍzo clÍnico, baseado na histÓria do indivÍduo e nas normas culturais para a expressão de sofrimento no contexto de uma perda

Fonte: DSM-V

Critérios diagnósticos para o Transtorno Depressivo Maior

Critérios Diagnósticos

A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer.

Nota: Não incluir sintomas nitidamente devidos a outra condição médica.

1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato

subjetivo (p. ex., sente-se triste, vazio, sem esperança) ou por observação feita por outras pessoas (p. ex., parece choroso). (**Nota:** Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.)

2. Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicada por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas).

3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta (p. ex., uma alteração de mais de 5% do peso corporal em um mês), ou redução ou aumento do apetite quase todos os dias. (**Nota:** Em crianças, considerar o insucesso em obter o ganho de peso esperado.)

4. Insônia ou hipersonia quase todos os dias.

5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outras pessoas, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).

6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.

7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes)

quase todos os dias (não meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente).

8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas).

9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, uma tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

B. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

C. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.

Nota: Os Critérios A-C representam um episódio depressivo maior.

Nota: Respostas a uma perda significativa (p. ex., luto, ruína financeira, perdas por um desastre natural, uma doença médica grave ou incapacidade) podem incluir os sentimentos de tristeza intensos, ruminação acerca da perda, insônia, falta de apetite e perda de peso observados no Critério A, que podem se assemelhar a um episódio depressivo. Embora tais sintomas possam ser entendidos ou considerados apropriados à perda, a presença de um episódio depressivo maior, além da resposta normal a uma perda significativa, também deve ser cuidadosamente considerada. Essa decisão requer inevitavelmente o exercício do julgamento clínico baseado na história do indivíduo e nas normas culturais para a expressão de sofrimento no contexto de uma perda.

Critérios diagnósticos para o Transtorno Depressivo Maior *continua*

D. A ocorrência do episódio depressivo maior não é mais bem explicada por transtorno
Critérios diagnósticos para o Transtorno Depressivo Maior *continua*

esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante, outro transtorno do espectro da esquizofrenia e outro transtorno psicótico especificado ou transtorno da esquizofrenia e outro transtorno psicótico não especificado.

E. Nunca houve um episódio maníaco ou um episódio hipomaníaco.

Nota: Essa exclusão não se aplica se todos os episódios do tipo maníaco ou do tipo hipomaníaco são induzidos por substância ou são atribuíveis aos efeitos psicológicos de outra condição médica.

Fonte: DSM-5

APÊNDICE B. Estudos excluídos e razões de exclusão da busca dos estudos que avaliaram associação genética e neuroimagem nos transtornos bipolar e depressivo maior

Estudos excluídos e razões de exclusão da busca dos estudos que avaliaram associação genética e neuroimagem no Transtorno Bipolar (TB).

Referência	Razão de exclusão
AAS <i>et al.</i> , 2013	Ausencia de grupo exclusivo de participantes com TB
AAS <i>et al.</i> , 2014	Ausencia de grupo exclusivo de participantes com TB
AHEARN <i>et al.</i> , 2002	Outro método de imagem
CASSIDY <i>et al.</i> , 2014	Ausencia de grupo exclusivo de participantes com TB
DUTT <i>et al.</i> , 2009	Ausencia de grupo exclusivo de participantes com TB
FRAZIER <i>et al.</i> , 2014	Não há associação diagnóstico de TB x imagem-genética
GRUBER <i>et al.</i> , 2012	Outro método de imagem
HAM <i>et al.</i> , 2016	Ausencia de grupo exclusivo de participantes com TB
HASHIMOTO <i>et al.</i> , 2015	Não era artigo original
KAHLER <i>et al.</i> , 2012	Ausencia de grupo exclusivo de participantes com TB
MECHELLI <i>et al.</i> , 2009	Ausencia de grupo exclusivo de participantes com TB
MEDA <i>et al.</i> , 2014	Ausencia de grupo exclusivo de participantes com TB
SAVITZ <i>et al.</i> , 2013	Ausencia de grupo exclusivo de participantes com TB
SQUARCINA <i>et al.</i> , 2016	Não era artigo original
TANDON <i>et al.</i> , 2016	Ausencia de grupo exclusivo de participantes com TB
TESLI <i>et al.</i> , 2015	Sem medida genética
VAI <i>et al.</i> , 2016	Artigo completo indisponível

Estudos excluídos e razões de exclusão da busca dos estudos que avaliaram associação genética e neuroimagem no Transtorno Depressivo Maior.

Referência	Razão de exclusão
Alexopoulos, 2010 (ALEXOPOULOS <i>et al.</i> , 2010)	Dados insuficientes para extração
Bansal, 2016 (BANSAL <i>et al.</i> , 2016)	Não era transtorno depressivo maior
Beevers, 2010 (BEEVERS <i>et al.</i> , 2010)	Não era transtorno depressivo maior
Benedetti, 2008 (BENEDETTI <i>et al.</i> , 2008)	Não havia um grupo separado de transtorno depressivo maior
Benedetti, 2015 (BENEDETTI, BOLLETTINI, <i>et al.</i> , 2015b)	Não havia um grupo separado de transtorno depressivo maior
Benjamin, 2010 (BENJAMIN <i>et al.</i> , 2010)	Grupos de transtorno depressivo maior e controles saudáveis combinados na análise dos dados de imagem
Bijttebier, 2015 (BIJTTEBIER <i>et al.</i> , 2015)	Não era transtorno depressivo maior
Blumberg, 2008 (BLUMBERG <i>et al.</i> , 2008)	Não era transtorno depressivo maior
Cha, 2017 (CHA <i>et al.</i> , 2017)	Não era transtorno depressivo maior
Córdova-Palomera, 2015 (CORDOVA-PALOMERA <i>et al.</i> , 2015)	Medida genética ausente
Cordova-Palomera, 2016 (CORDOVA-PALOMERA <i>et al.</i> , 2016)	Medida genética ausente
Dunlop, 2012 (DUNLOP <i>et al.</i> , 2012)	Relato de um protocolo de estudo
Frazier, 2014 (FRAZIER <i>et al.</i> , 2014)	Não havia um grupo separado de transtorno depressivo maior
Frodl, 2014 (FRODL <i>et al.</i> , 2014)	Dados insuficientes para extração
Hägele, 2010 (HÄGELE <i>et al.</i> , 2010)	Poster. Dados não disponíveis
Hariri, 2005 (HARIRI <i>et al.</i> , 2005)	Não era transtorno depressivo maior
Hashimoto, 2006 (HASHIMOTO <i>et al.</i> , 2006)	Neuroimagem não realizada no grupo de transtorno depressivo maior
Hong, 2009 (HONG <i>et al.</i> , 2009)	Outra medida de neuroimagem. Hiperintensidades de substância branca
Kostic, 2016 (KOSTIC <i>et al.</i> , 2016)	Combinação de diferentes polimorfismos genéticos
Lau, 2009 (LAU <i>et al.</i> , 2009)	Não havia um grupo separado de transtorno depressivo maior
Lelli-Chiesa, 2011 (LELLI-CHIESA <i>et al.</i> , 2011)	Não havia um grupo separado de transtorno depressivo maior
Li, 2013 (LI <i>et al.</i> , 2013)	Não era transtorno depressivo maior
Menke, 2012 (MENKE <i>et al.</i> , 2012)	Outra medida de neuroimagem. Espectroscopia
Mickey, 2011 (MICKEY <i>et al.</i> , 2011)	Não era transtorno depressivo maior
Neumann, 2006 (NEUMANN <i>et al.</i> , 2006)	Não era transtorno depressivo maior
Neumeister, 2006 (NEUMEISTER <i>et al.</i> , 2006)	Outra medida de neuroimagem. PET
Opmeer, 2014 (OPMEER <i>et al.</i> , 2014)	Não era em inglês
Ramasubbu, 2016 (RAMASUBBU <i>et al.</i> , 2016)	Dados insuficientes para extração
Reetz, 2008 (REETZ <i>et al.</i> , 2008)	Não havia um grupo separado de transtorno depressivo maior
Riberto, 2016 (RIBERTO <i>et al.</i> , 2016)	Não era transtorno depressivo maior
Roiser, 2012 (ROISER <i>et al.</i> , 2012)	Dados insuficientes para extração
Savitz, 2013 (SAVITZ <i>et al.</i> , 2013)	Não havia um grupo separado de transtorno depressivo maior

Estudos excluídos e razões de exclusão da busca dos estudos que avaliaram associação genética e neuroimagem no Transtorno Depressivo Maior *continua*

Steffens, 2003 (STEFFENS <i>et al.</i> , 2003)	Outra medida de neuroimagem. Lesões vasculares subcorticais
Steffens, 2007 (STEFFENS <i>et al.</i> , 2007)	Outra medida de neuroimagem. Hiperintensidades de substância branca
Tansey, 2013 (TANSEY <i>et al.</i> , 2013)	Não era um estudo de neuroimagem
Taylor, 2005 (TAYLOR <i>et al.</i> , 2005)	Grupos de transtorno depressivo maior e controles saudáveis combinados na análise dos dados de imagem
Taylor, 2007 (TAYLOR <i>et al.</i> , 2007)	Outra medida de neuroimagem. Hiperintensidades de substância branca
Taylor, 2008 (TAYLOR <i>et al.</i> , 2008)	Outra medida de neuroimagem. Hiperintensidades de substância branca
Taylor, 2010 (TAYLOR <i>et al.</i> , 2010)	Outra medida de neuroimagem. Hiperintensidades de substância branca
Taylor, 2011 (TAYLOR <i>et al.</i> , 2011)	Outra medida de neuroimagem. Hiperintensidades de substância branca
Taylor, 2013 (TAYLOR <i>et al.</i> , 2013)	Outra medida de neuroimagem. Hiperintensidades de substância branca
van Velzen, 2017 (VAN VELZEN <i>et al.</i> , 2017)	Medida genética ausente
Walsh, 2012 (WALSH <i>et al.</i> , 2012)	Não era transtorno depressivo maior
Wang, 2012 (WANG <i>et al.</i> , 2012)	Grupos de transtorno depressivo maior e controles saudáveis combinados na análise dos dados de imagem
Woldehawariat, 2014 (WOLDEHAWARIAT <i>et al.</i> , 2014)	Medida genética ausente
Zannas, 2013 (ZANNAS <i>et al.</i> , 2013)	Dados insuficientes para extração

APÊNDICE C. Avaliação metodológica dos estudos incluídos que avaliaram associação genética e neuroimagem nos transtornos bipolar e depressivo maior

Avaliação da qualidade dos estudos incluídos (Transtorno Bipolar)

Os seguintes critérios foram considerados ao avaliar a qualidade metodológica de cada estudo individual:

1. A hipótese / objetivos do estudo foram claramente definidos? (1 = Sim; 0 = Não)
 2. O diagnóstico de transtorno bipolar foi estabelecido através de uma entrevista semi estruturada ou estruturada validada? (1 = Sim; 0 = Não)
 3. O estudo incluiu apenas participantes com TB eutímicos (definidos por critérios estabelecidos)? (1 = Sim; 0 = Não)
 4. O estudo descreveu o estado de humor dos participantes com TB? (1 = Sim; 0 = Não)
 5. Os grupos era pareados para idade e gênero? (1 = Sim; 0 = Não)
 6. Foram realizados esforços para excluir os participantes com TB com outros distúrbios médicos e psiquiátricos? (1 = Sim; 0 = Não)
 7. O estudo incluiu um grupo de controles saudáveis? (1 = Sim; 0 = Não)
 8. Foram realizados esforços para excluir controles saudáveis com condições psiquiátricas / médicas e uma história familiar positiva de transtornos do humor? (1 = Sim; 0 = Não; NA)
 9. O estudo descreveu/controlou os resultados para os efeitos de medicamentos ou incluiu participantes com TB sem uso de medicação? (1 = Sim; 0 = Não)
 10. O estudo controlou os resultados para pelo menos dois desses fatores (idade, gênero, dominância manual, QI, duração da doença, número de episódios afetivos, tabagismo, consumo de álcool/drogas)? (1 = Sim; 0 = Não)
 11. Os parâmetros de imagem para aquisição de dados e pré-processamento foram descritos no estudo? (1 = Sim; 0 = Não)
 12. O estudo controlou resultados para comparações múltiplas? (1 = Sim; 0 = Não)
 13. Os tamanhos de efeito foram relatados para achados estatisticamente significativos (por exemplo, d de Cohen)? (1 = Sim; 0 = Não)
-

Avaliação da qualidade metodológica dos 44 estudos incluídos (Transtorno Bipolar).

Referência	Pergunta da avaliação de qualidade													Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Bakken et al. (2011)	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	5
Barzman et al. (2014)	1	1	0	0	0	0	0	NA	0	0	1	0	0	3
Benedetti et al. (2013)	1	1	0	1	0	1	0	NA	1	0	1	1	1	8
Benedetti et al. (2014)	1	1	0	1	0	1	0	NA	1	1	1	1	0	8
Benedetti et al. (2015a)	1	1	0	1	0	1	0	NA	1	1	1	1	0	8
Benedetti et al. (2015b)	1	1	0	1	0	1	0	NA	1	1	1	1	0	8
Bergmann et al. (2013)	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	5
Cannon et al. (2012)	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	6
Cao et al. (2016)	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	6
Chakirova et al. (2011)	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	8
Chepenik et al. (2009)	1	1	0	1	0	1	1	0	0	1	1	0	0	7
Delvecchio et al. (2015)	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	0	9
Dima et al. (2013)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	10
Dima et al. (2016)	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	8
Ham et al. (2016)	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	9
Jogia et al. (2011)	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	6
Kittel-Schneider et al. (2015)	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	12
Kuswanto et al. (2013)	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	7
Lelli-Chiesa et al. (2011)	1	1	0	1	0	1	1	1	0	0	1	1	0	8
Lippard et al. (2016)	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	8
Liu et al. (2010)	0	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	8
Mallas et al. (2016a)	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	6
Mallas et al. (2016b)	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	6
Matsuo et al. (2009)	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	8

Avaliação da qualidade metodológica dos 44 estudos incluídos (Transtorno Bipolar). *continua*

Referência	Pergunta da avaliação de qualidade													Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Mechelli et al. (2008)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	5
Mechelli et al. (2012)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	4
Mirakhur et al. (2009)	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	5
Oertel-Knochel et al. (2015)	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	10
Ota et al. (2016)	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	9
Papagni et al. (2011)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	4
Papiol et al. (2008)	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	5
Perrier et al. (2011a)	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	4
Poletti et al. (2014)	1	1	0	1	0	1	0	NA	0	1	1	1	0	7
Poletti et al. (2016)	1	1	0	0	0	1	0	NA	0	1	1	1	0	6
Prata et al. (2011)	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	9
Radua et al. (2013)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	3
Scherk et al. (2009)	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	9
Shah et al. (2009)	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	10
Soeiro-de-Souza et al. (2012)	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	8
Tesli et al. (2013a)	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	8
Tesli et al. (2013b)	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	9
Wolf et al. (2014)	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	10
Zeni et al. (2016)	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	8
Zuliani et al. (2009)	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	6

Transtorno Depressivo Maior

Avaliação da qualidade dos estudos incluídos (Transtorno Depressivo Maior)

Os seguintes critérios foram considerados ao avaliar a qualidade metodológica de cada estudo individual (Critérios STREGA (Little *et al.*, 2009) e STROBE (von Elme *et al.*, 2007) usando a adaptação de Karg *et al.* (2011):

1. Declaração clara dos objetivos e da hipótese.
 2. Critérios de elegibilidade claros para participantes do estudo.
 3. Definição clara de todas as variáveis.
 4. Métodos estatísticos replicáveis.
 5. Avaliação do equilíbrio Hardy-Weinberg.
 6. Avaliação de etnias.
 7. Abordou o problema de etnias misturadas (se aplicável).
 8. Dados descritivos suficientes.
 9. Descrição das frequências genotípicas.
 10. Amostra em equilíbrio Hardy-Weinberg.
 11. Consideração sobre estratificação populacional (se aplicável).
-

Qualidade metodológica dos estudos incluídos (Transtorno Depressivo Maior). Avaliação dos estudos incluídos de acordo com *Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies* (LITTLE *et al.*, 2009) e *Strengthening Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (VON ELM *et al.*, 2008), usando a adaptação de Karg *et al.* (2011).

Referência	Itens da lista de verificação de qualidade STREGA e STROBE											Pontuação geral da qualidade (% das respostas aplicáveis)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Ahdidan, 2013 (AHDIDAN <i>et al.</i> , 2013)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim	Sim	Sim	NA	8S, 1N, 1NA = 89
Alexopoulos, 2009 (ALEXOPOULOS <i>et al.</i> , 2009)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	NA	9S, 1N, 0NA = 90
Backes, 2014 (BACKES <i>et al.</i> , 2014)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	9S, 1N, 0NA = 90
Baune, 2010 (BAUNE <i>et al.</i> , 2010)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	10S, 0N, 0NA = 100
Birmingham, 2012 (BERMINGHAM <i>et al.</i> , 2012)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	9S, 1N, 0NA = 90
Booij, 2015 (BOOIJ <i>et al.</i> , 2015)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	NA	NA	7S, 2N, 1NA = 78
Cao, 2016 (CAO <i>et al.</i> , 2016)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	NA	NA	7S, 2N, 1NA = 78
Carballedo, 2012 (CARBALLEDO <i>et al.</i> , 2012)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	Sim	NA	9S, 0N, 1NA = 100
Cardoner, 2013 (CARDONER <i>et al.</i> , 2013)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	Sim	NA	9S, 0N, 1NA = 100
Chen, 2012 (CHEN <i>et al.</i> , 2012)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	10S, 0N, 0NA = 100
Choi, 2015 (CHOI <i>et al.</i> , 2015)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	NA	NA	7S, 2N, 1NA = 78
Choi, 2016 (CHOI <i>et al.</i> , 2016)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	9S, 1N, 0NA = 90
Cole, 2011 (COLE <i>et al.</i> , 2011)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim	Sim	Sim	NA	8S, 1N, 1NA = 89
Cole, 2013 (COLE <i>et al.</i> , 2013)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	10S, 0N, 0NA = 100
Costafreda, 2013 (COSTAFREDA <i>et al.</i> , 2013)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	Não	NA	8S, 1N, 1NA = 89
Dannowski, 2008 (DANNLOWSKI <i>et al.</i> , 2008)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim	Sim	Sim	NA	8S, 1N, 1NA = 89
Dannowski, 2009 (DANNLOWSKI <i>et al.</i> , 2009)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	NA	8S, 1N, 1NA = 89

Qualidade metodológica dos estudos incluídos (Transtorno Depressivo Maior). Avaliação dos estudos incluídos de acordo com *Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies* (LITTLE *et al.*, 2009) e *Strengthening Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (VON ELM *et al.*, 2008), usando a adaptação de Karg *et al.* (2011). *continua*

Referência	Itens da lista de verificação de qualidade STREGA e STROBE											Pontuação geral da qualidade (% das respostas aplicáveis)	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
Dannowski, 2013 (DANNLOWSKI <i>et al.</i> , 2013)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	10S, 0N, 0NA = 100
Dannowski, 2015 (DANNLOWSKI <i>et al.</i> , 2015)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	10S, 0N, 0NA = 100
Dixson, 2011 (DIXSON <i>et al.</i> , 2011)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	NA	NA	NA	7S, 2N, 1NA = 78
Domschke, 2008 (DOMSCHKE <i>et al.</i> , 2008)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	10S, 0N, 0NA = 100
Eker, 2010 (EKER <i>et al.</i> , 2010)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	NA	Sim	Sim	NA	NA	NA	6S, 2N, 2NA = 75
Friedel, 2009 (FRIEDEL <i>et al.</i> , 2009)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	9S, 1N, 0NA = 90
Frodl, 2004 (FRODL <i>et al.</i> , 2004)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	NA	Sim	Sim	NA	NA	NA	6S, 2N, 2NA = 75
Frodl, 2007 (FRODL <i>et al.</i> , 2007)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	8S, 1N, 1NA = 89
Frodl, 2008 (FRODL <i>et al.</i> , 2008)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	8S, 1N, 1NA = 89
Frodl, 2010 (FRODL <i>et al.</i> , 2010)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim	Não	Sim	Sim	NA	7S, 2N, 1NA = 78
Frodl, 2012 (FRODL <i>et al.</i> , 2012)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	NA	NA	NA	7S, 2N, 1NA = 78
Gonul, 2011 (GONUL <i>et al.</i> , 2011)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	NA	Sim	Sim	NA	NA	NA	6S, 2N, 2NA = 75
Guo, 2014 (GUO <i>et al.</i> , 2014)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	10S, 0N, 0NA = 100
HaSashi, 2014 (HAYASHI <i>et al.</i> , 2014)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	8S, 1N, 1NA = 89
Hickie, 2007 (HICKIE <i>et al.</i> , 2007)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	8S, 1N, 1NA = 89
Hou, 2010 (HOU <i>et al.</i> , 2010)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	NA	NA	8S, 1N, 1NA = 89
Hsu, 2012 (HSU <i>et al.</i> , 2012)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	9S, 1N, 0NA = 90
Ide, 2015 (IDE <i>et al.</i> , 2015)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim	Sim	Não	NA	NA	7S, 2N, 1NA = 78
Inkster, 2009 (INKSTER <i>et al.</i> , 2009)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	10S, 0N, 0NA = 100
INãoue, 2015 (INOUE <i>et al.</i> , 2015)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Não	Sim	Sim	Sim	Não	8S, 1N, 1NA = 89
Jaworska, 2016 (JAWORSKA <i>et al.</i> , 2016)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	8S, 1N, 1NA = 89
Jessen, 2009 (JESSEN <i>et al.</i> , 2009)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	NA	Não	Sim	NA	NA	NA	5S, 3N, 2NA = 63
Kanellopoulos, 2011 (KANELLOPOULOS	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	9S, 0N, 1NA = 100

Qualidade metodológica dos estudos incluídos (Transtorno Depressivo Maior). Avaliação dos estudos incluídos de acordo com *Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies* (LITTLE *et al.*, 2009) e *Strengthening Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (VON ELM *et al.*, 2008), usando a adaptação de Karg *et al.* (2011). *continua*

Referência	Itens da lista de verificação de qualidade STREGA e STROBE											Pontuação geral da qualidade (% das respostas aplicáveis)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
<i>et al.</i> , 2011)												
Lee, 2009 (LEE <i>et al.</i> , 2009)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	10S, 0N, 0NA = 100
Legge, 2015 (LEGGE <i>et al.</i> , 2015)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	NA	Sim	Sim	NA	NA	6S, 2N, 2NA = 75
Lisiecka, 2015 (LISIECKA <i>et al.</i> , 2015)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Não	Sim	Sim	NA	7S, 2N, 1NA = 78
Mcfarquhar, 2014 (MCFARQUHAR <i>et al.</i> , 2014)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	10S, 0N, 0NA = 100
MurphS, 2012 (MURPHY <i>et al.</i> , 2012)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim	Sim	Sim	NA	8S, 1N, 1NA = 89
Naismith, 2002 (NAISMITH <i>et al.</i> , 2002)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	NA	NA	7S, 2N, 1NA = 78
Opmeer, 2013 (OPMEER <i>et al.</i> , 2013)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim	Sim	Sim	NA	8S, 1N, 1NA = 89
Pan, 2009 (PAN <i>et al.</i> , 2009)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	Sim	NA	9S, 0N, 1NA = 100
Phillips, 2015 (PHILLIPS <i>et al.</i> , 2015)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	Sim	NA	9S, 0N, 1NA = 100
Schneck, 2016 (SCHNECK <i>et al.</i> , 2016)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	NA	NA	7S, 2N, 1NA = 78
Seok, 2013 (SEOK <i>et al.</i> , 2013)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	Sim	Sim	Sim	NA	8S, 1N, 1NA = 89
StaceS, 2014 (STACEY <i>et al.</i> , 2014)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	10S, 0N, 0NA = 100
Tatham, 2016 (TATHAM <i>et al.</i> , 2016)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Não	Sim	Sim	NA	8S, 1N, 1NA = 89
TaSlor, 2007 (TAYLOR <i>et al.</i> , 2007)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	NA	Sim	Sim	NA	NA	7S, 1N, 2NA = 88
TaSlor, 2012 (TAYLOR <i>et al.</i> , 2012)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	NA	8S, 1N, 0NA = 80
Tozzi, 2016 (TOZZI <i>et al.</i> , 2016)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	9S, 1N, 0NA = 90
Ueda, 2016 (UEDA <i>et al.</i> , 2016)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	10S, 0N, 0NA = 100
Watanabe, 2015 (WATANABE <i>et al.</i> , 2015)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	NA	Sim	Sim	Não	NA	6S, 3N, 1NA = 67
Won, 2016 (WON, CHOI, <i>et al.</i> , 2016)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	NA	NA	7S, 2N, 1NA = 78
Won, 2016 (WON, KANG, <i>et al.</i> , 2016)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	10S, 0N, 0NA = 100
Woudstra, 2012 (WOUDSTRA <i>et al.</i> , 2012)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	10S, 0N, 0NA = 100

Qualidade metodológica dos estudos incluídos (Transtorno Depressivo Maior). Avaliação dos estudos incluídos de acordo com *Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies* (LITTLE *et al.*, 2009) e *Strengthening Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (VON ELM *et al.*, 2008), usando a adaptação de Karg *et al.* (2011). *final*

Referência	Itens da lista de verificação de qualidade STREGA e STROBE											Pontuação geral da qualidade (% das respostas aplicáveis)	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
Woudstra, 2013 (WOUDSTRA <i>et al.</i> , 2013)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	10S, 0N, 0NA = 100
Wu, 2013 (WU <i>et al.</i> , 2013)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	NA	NA	NA	7S, 2N, 1NA = 78
Sin, 2015 (YIN <i>et al.</i> , 2015)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim	Sim	Sim	NA	NA	9S, 0N, 1NA = 100
Suan, 2010 (YUAN <i>et al.</i> , 2010)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	NA	NA	8S, 1N, 1NA = 89

APÊNDICE D. Resumo das características individuais dos estudos que mediram diferenças do volume de região de interesse (RDI) ou análise de todo o cérebro entre os carreadores de alelos de risco (CR) com versus não-carreadores (NCR) com transtorno depressivo maior (TDM) em associação com os polimorfismos do BDNF, 5-HTTLPR e COMT.

Resumo das características individuais dos estudos morfométricos que mediram diferenças do volume de região de interesse (RDI) entre os carreadores de alelos de risco (CR) com versus não-carreadores (NCR) com transtorno depressivo maior (TDM) em associação com os polimorfismos do BDNF, 5-HTTLPR e COMT.

Referência	Gene	TDM			Campo magnético; Método de delineamento volumétrico (Software)	Região de interesse (Lado)	Contraste	Significante
		N (% mulheres)	Idade (DP)	N subgrupos CR NCR				
Jaworska, 2016 (JAWORSKA <i>et al.</i> , 2016)	5-HTTLPR*	43 (60,5)	30,3 (8,1)	8 34	3,0T; Automático (FreeSurfer)	Hipocampo (D e E)	CR < NCR	NS
Phillips, 2015 (PHILLIPS <i>et al.</i> , 2015)	5-HTTLPR	26 (69,2)	46,0 (10,4)	9 17	1,5T; Automático (FreeSurfer)	Hipocampo (D e E)	CR < NCR	NS
Ahdidan, 2013 (AHDIDAN <i>et al.</i> , 2013)	5-HTTLPR*	23 (82,6)	39,4 (12,3)	6 17	1,5T; Manual (MATLAB)	Hipocampo (D e E)	CR < NCR	Sig
Cole, 2011 (COLE <i>et al.</i> , 2011)	5-HTTLPR	84 (67,9)	48,8 (8,9)	28 53	1,5T; Manual (MultiTracer)	Hipocampo (D e E)	CR < NCR	NS
Frodl, 2010 (FRODL <i>et al.</i> , 2010)	5-HTTLPR	24 (75,0)	43,8 (11,9)	6 3	1,5T; Manual (BRAINS)	Hipocampo (D e E)	CR < NCR	NS
Frodl, 2004 (FRODL <i>et al.</i> , 2004)	5-HTTLPR	40 (47,5)	44,4 (11,7)	16 24	1,5 T; Manual (BRAINS)	Hipocampo (D e E)	CR > NCR	NS
Hickie, 2007 (HICKIE <i>et al.</i> , 2007)	5-HTTLPR	45 (66,7)	52,0 (12,8)	15 30	1,5T; Manual (BRAINS)	Hipocampo (D e E)	CR < NCR	NS
Eker, 2010 (EKER <i>et al.</i> , 2010)	5-HTTLPR	44 (75,0)	33,6 (9,5)	11 33	1,5T; Manual (BRAINS2)	Hipocampo (D e E)	CR < NCR	Sig
Jaworska, 2016	5-HTTLPR*	43 (60,5)	30,3 (8,1)	8 34	3,0T; Automático (FreeSurfer)	Amígdala	CR > NCR	NS

Resumo das características individuais dos estudos morfométricos que mediram diferenças do volume de região de interesse (RDI) entre os carregadores de alelos de risco (CR) com versus não-carregadores (NCR) com transtorno depressivo maior (TDM) em associação com os polimorfismos do *BDNF*, *5-HTTLPR* e *COMT*. *continua*

Referência	Gene	TDM			Campo magnético; Método de delineamento volumétrico (Software)	Região de interesse (Lado)	Contraste	Significante
		N (% mulheres)	Idade (DP)	N subgrupos CR NCR				
(JAWORSKA <i>et al.</i> , 2016)						(D e E)		
Hickie, 2007 (HICKIE <i>et al.</i> , 2007)	<i>5-HTTLPR</i>	45 (66,7)	52,0 (12,8)	15 30	1,5T; Manual (BRAINS)	Amígdala (D e E)	CR < NCR	NS
Jaworska, 2016 (JAWORSKA <i>et al.</i> , 2016)	<i>5-HTTLPR*</i>	43 (60,5)	30,3 (8,1)	8 34	3,0T; Automático (FreeSurfer)	Putamen (D e E)	CR < NCR	Sig
Hickie, 2007 (HICKIE <i>et al.</i> , 2007)	<i>5-HTTLPR</i>	45 (66,7)	52,0 (12,8)	15 30	1,5T; Manual (BRAINS)	Putamen (D e E)	CR > NCR	NS
Jaworska, 2016 (JAWORSKA <i>et al.</i> , 2016)	<i>5-HTTLPR*</i>	43 (60,5)	30,3 (8,1)	8 34	3,0T; Automático (FreeSurfer)	Caudado (D e E)	CR < NCR	Sig
Hickie, 2007 (HICKIE <i>et al.</i> , 2007)	<i>5-HTTLPR</i>	45 (66,7)	52,0 (12,8)	15 30	1,5T; Manual (BRAINS)	Caudado (D e E)	CR < NCR	Sig
Taylor, 2007 (TAYLOR <i>et al.</i> , 2007)	<i>5-HTTLPR</i>	226 (66,4)	70,76 (7,4)	82 144	1,5T; SemiAutomático (MrX)	COF (D) COF (E)	CR < NCR CR > NCR	NS NS
Cao, 2016 (CAO <i>et al.</i> , 2016)	<i>BDNF</i>	33 (69,7)	39,17 (12,42)	25 8	1,5T; Automático (FreeSurfer)	Hipocampo (D e E)	CR > NCR	NS
Jaworska, 2016 (JAWORSKA <i>et al.</i> , 2016)	<i>BDNF</i>	43 (60,5)	30,3 (8,1)	35 8	3,0T; Automático (FreeSurfer)	Hipocampo (D e E)	CR > NCR	NS
Phillips, 2015 (PHILLIPS <i>et al.</i> , 2015)	<i>BDNF</i>	26 (69,2)	46,0 (10,4)	21 5	1,5 T; Automático (FreeSurfer)	Hipocampo (D e E)	CR < NCR	NS
Cole, 2011 (COLE <i>et al.</i> , 2011)	<i>BDNF</i>	84 (67,9)	48,8 (8,9)	47 32	1,5T; Manual (MultiTracer)	Hipocampo (D e E)	CR < NCR	Sig
Kanellopoulos, 2011 (KANELLOPOULO S <i>et al.</i> , 2011)	<i>BDNF</i>	33 (60,6)	43,0 (29,0)	17 16	1,5T; Manual (FMRIB)	Hipocampo (D e E)	CR < NCR	NS

Referência	Gene	TDM			Campo magnético; Método de delineamento volumétrico (Software)	Região de interesse (Lado)	Contraste	Significante
		N (% mulheres)	Idade (DP)	N subgrupos CR NCR				
Abreviações: GFM, giro frontal médio; GCA, giro do cíngulo anterior; COF, cortex orbitofrontal; NS, não significativo; Sig, significativo								
Jessen, 2009 (JESSEN <i>et al.</i> , 2009)	<i>BDNF</i>	79 (65,8)	48,2 (12,8)	47 32	1,5T; Manual (SPM)	Hipocampo (D e E)	CR > NCR	NS
Gonul, 2011 (GONUL <i>et al.</i> , 2011)	<i>BDNF</i>	33 (75,8)	33,9 (9,9)	15 18	1,5T; Manual (BRAINS2)	Hipocampo (D e E)	CR > NCR	NS
Frodl, 2007 (FRODL <i>et al.</i> , 2007)	<i>BDNF</i>	6 (48,3)	44,2 (11,8)	37 23	1,5T; Manual (BRAINS)	Hipocampo (D e E)	CR < NCR	NS
Legge, 2015 (LEGGE <i>et al.</i> , 2015)	<i>BDNF</i>	79 (65,8)	49,1 (9,0)	46 33	1,5T; Automático (FreeSurfer)	Amígdala (D e E)	CR < NCR	NS
Jaworska, 2016 (JAWORSKA <i>et al.</i> , 2016)	<i>BDNF</i>	43 (60,5)	30,3 (8,1)	35 8	3,0T; Automático (FreeSurfer)	Caudado (D e E)	CR < NCR	NS
Legge, 2015 (LEGGE <i>et al.</i> , 2015)	<i>BDNF</i>	79 (65,8)	49,1 (9,0)	46 33	1,5T; Automático (FreeSurfer)	GFM rostral (D e E)	CR < NCR	Sig
Legge, 2015 (LEGGE <i>et al.</i> , 2015)	<i>BDNF</i>	79 (65,8)	49,1 (9,0)	46 33	1,5T; Automático (FreeSurfer)	GCA caudal (D)	CR < NCR	Sig
Phillips, 2015 (PHILLIPS <i>et al.</i> , 2015)	<i>COMT</i>	26 (69,2)	46,0 (10,4)	8 18	1,5T; Automático (FreeSurfer)	Hipocampo (D e E)	CR < NCR	NS
Pan, 2009 (PAN <i>et al.</i> , 2009)	<i>COMT</i>	17 (65,9)	69,4 (7,5)	43 127	1,5T; Manual (GRID)	Putamen (D e E)	CR < NCR	NS
Watanabe, 2015 (WATANABE <i>et al.</i> , 2015)	<i>COMT</i>	29 (44,8)	45,4 (17,8)	15 14	3,0T; Automático (SPM)	Caudado (D e E)	CR < NCR	NS

*Autores também reportaram dados para o modelo tri-alélico. Nesta tabela, somente os resultados para os modelos bi-alélicos são demonstrados.

Resumo das características individuais dos estudos morfométricos que mediram diferenças do volume de região de interesse (RDI) entre os carregadores de alelos de risco (CR) com versus não-carregadores (NCR) em grupos de controles saudáveis (CS) em associação com os polimorfismos do *BDNF* e *5-HTTLPR*.

Referência	Gene	CS			Campo Magnético; Método de delineamento volumétrico(Software)	Região de Interesse	Contraste	Significante
		N (% mulheres)	Idade (DP)	N Subgrupos NCR CR				
Phillips, 2015 (PHILLIPS <i>et al.</i> , 2015)	<i>5-HTTLPR</i>	27 (66,7)	45,4 (10,7)	5 22	1.5 T; Automático (FreeSurfer)	Hipocampo	CR < NCR	NS
Ahdidan, 2013 (AHDIDAN <i>et al.</i> , 2013)	<i>5-HTTLPR*</i>	33 (72,7)	36,3 (11,1)	13 20	1.5T; Manual (MATLAB)	Hipocampo	CR < NCR	NS
Cole, 2011 (COLE <i>et al.</i> , 2011)	<i>5-HTTLPR</i>	111 (50,5)	33,3 (9,2)	34 77	1.5T; Manual (MultiTracer)	Hipocampo	CR < NCR	NS
Hickie, 2007 (HICKIE <i>et al.</i> , 2007)	<i>5-HTTLPR</i>	16 (56,3)	55,8 (10,3)	8 8	1.5T; Manual (BRAINS)	Hipocampo	CR < NCR	NS
Eker, 2010 (EKER <i>et al.</i> , 2010)	<i>5-HTTLPR</i>	43 (62,8)	30,4 (6,7)	10 33	1.5T; Manual (BRAINS2)	Hipocampo	CR > NCR	NS
Cao, 2016 (CAO <i>et al.</i> , 2016)	<i>BDNF</i>	6 (65,0)	40,6 (13,0)	41 19	1.5T; Automático (FreeSurfer)	Hipocampo	CR > NCR	NS
Cole, 2011 (COLE <i>et al.</i> , 2011)	<i>BDNF</i>	111 (50,5)	33,3 (9,2)	68 41	1.5T; Manual (MultiTracer)	Hipocampo	CR > NCR	NS
Kanellopoulos, 2011 (KANELLOPOULOS <i>et al.</i> , 2011)	<i>BDNF</i>	23 (60,9)	70,9 (5,71)	12 11	1.5T; Manual (RMFB)	Hipocampo	CR > NCR	NS
Jessen, 2009 (JESSEN <i>et al.</i> , 2009)	<i>BDNF</i>	84 (47,6)	43,9 (8,7)	55 29	1.5T; Manual (SPM)	Hipocampo	CR < NCR	NS
Gonul, 2011 (GONUL <i>et al.</i> , 2011)	<i>BDNF</i>	4 (57,5)	29,8 (6,4)	24 16	1.5T; Manual (BRAINS2)	Hipocampo	CR < NCR	Sig
FrodL, 2007 (FRODL <i>et al.</i> , 2007)	<i>BDNF</i>	6 (48,3)	41,6 (12,3)	40 20	1.5T; Manual (BRAINS)	Hipocampo	CR < NCR	Sig

Abreviações: NS, não significativo; Sig, significativo

Resumo das características individuais dos estudos que mediram diferenças funcionais em região de interesse (RDI) entre os carreadores de alelos de risco (CR) com versus não-carreadores (NCR) com transtorno depressivo maior (TDM) em associação com os polimorfismos do 5-HTTLPR e COMT.

Referência	Gene	MDD			Campo Magnético; Paradigma; Software; limiar estatístico (corrigido ou não)	Região de Interesse*	Contraste
		N (% mulheres)	Idade (DP)	N Subgrupos NCR CR			
Friedel, 2009 (FRIEDEL <i>et al.</i> , 2009)	5-HTTLPR	21 (23,8)	40,0 (10,0)	6 15	1,5T; Figuras com conteúdo negativo; SPM; < 0,001 (corr)	Amígdala	CR > NCR
Costafreda, 2013 (COSTAFREDA <i>et al.</i> , 2013)	5-HTTLPR	65 (66,2)	49,6 (8,5)	20 45	1,5T; Faces com conteúdo de tristeza; SPM; N/A (N/A)	Amígdala	CR > NCR
Dannowski, 2008 (DANNLOWSKI <i>et al.</i> , 2008)	5-HTTLPR	28 (64,3)	38,6 (12,2)	7 21	3,0T; Faces com conteúdo de tristeza; SPM; < 0,001 (corr)	Amígdala	CR > NCR
Schneck, 2016 (SCHNECK <i>et al.</i> , 2016)	5-HTTLPR	21 (57,1)	41,0 (14,2)	5 16	3,0T; Faces com conteúdo de tristeza; FSL; < 0,001 (N/A)	Caudado	CR < NCR
Inoue, 2015 (INOUE <i>et al.</i> , 2015)	COMT	17 (47,1)	38,7 (19,6)	8 9	3,0T; Faces com conteúdo de medo; SPM; < 0,01 (não corr)	GPH	CR < NCR

Abreviações: GPH, giro parahipocampal.

* RDI bilaterais

Resumo das características individuais dos estudos que mediram diferenças funcionais em região de interesse (RDI) entre os carreadores de alelos de risco (CR) com versus não-carreadores (NCR) em grupos de controles saudáveis (CS) em associação com os polimorfismos do 5-HTTLPR e COMT

Referência	Gene	CS			Campo Magnético; Paradigma; Software; limiar estatístico (corrigido ou não)	Região de Interesse*	Contraste
		N (% mulheres)	Idade (DP)	N Subgrupos NCR CR			
Dannlowski, 2008 (DANNLOWSKI <i>et al.</i> , 2008)	5-HTTLPR	28 (53,6)	36,8 (12,2)	5 23	3,0T; Faces com conteúdo de tristeza;SPM; <,001 (corr)	Amígdala	CR > NCR
Costafreda, 2013 (COSTAFREDA <i>et al.</i> , 2013)	5-HTTLPR	28 (35,7)	51,6 (6,3)	11 17	1,5T; Faces com conteúdo de tristeza; SPM; N/A (N/A)	Amígdala	CR > NCR
Friedel, 2009 (FRIEDEL <i>et al.</i> , 2009)	5-HTTLPR	21 (23,8)	40,0 (10,0)	6 15	1,5T; Figuras com conteúdo negativo; SPM; < 0,001(corr)	Amígdala	CR < NCR
Inoue, 2015 (INOUE <i>et al.</i> , 2015)	COMT	41 (46,3)	35,4 (7,3)	22 19	3,0T; Faces com conteúdo de medo; SPM; < 0,01(não corr)	GPH	CR > NCR

Abreviações: GPH, giro parahipocampal.

Resumo das características dos estudos com análises de todo o cérebro que mediram volumetria baseada em voxel e a ativação corticais em indivíduos com transtorno depressivo maior (TDM) carreadores do alelo de risco (CR) versus não-carreadores (NCR).

Referência	Gene	MDD			Campo Magnético, Paradigma; Software; limiar estatístico (corrigido ou não)	Inclusão no SDM*	Razão para exclusão da análise SDM	N regiões	Região (lado)	Contraste
		N (% mulheres)	Idade (DP)	N Subgrupos NCR CR						
Dannowski, 2008 (DANNLOWSKI <i>et al.</i> , 2008)	<i>5-HTTLPR</i>	28 (64,3)	38,6 (12,2)	7 21	3,0T; RMf; Faces com conteúdo de tristeza; SPM; < 0,001 (corr)	Sim	-	-	-	NS
Schneck, 2016 (SCHNECK <i>et al.</i> , 2016)	<i>5-HTTLPR</i>	21 (57,1)	41,0 (14,2)	5 16	3,0T; RMf; Faces com conteúdo de tristeza; FSL; < 0,001 (N/A)	Sim	-	-	-	NS
Frodl, 2008 (FRODL <i>et al.</i> , 2008)	<i>5-HTTLPR</i>	77 (45, 5)	42,6 (12,4)	14 22	1,5T; VBM; SPM; < 0,05 (corr)	Não	Correção para pequenos volumes	-	Hipocampo (D e E)	CR > NCR
Ide, 2015 (IDE <i>et al.</i> , 2015)	<i>BDNF</i>	38 (55,3)	48,0 (14,8)	13 25	3,0T; VBM; SPM; < 0,01 (corr)	Sim	-	1	CPF (E)	CR < NCR
Cardoner, 2013 (CARDONER <i>et al.</i> , 2013)	<i>BDNF</i>	37 (43,2)	58,4 (7,8)	22 15	1,5T; VBM; SPM; < 0,05 (não corr)	Sim	-	3	COF (D); Amígdala/Hipocampo (E)	NCR (2 Regiões); CR > NCR (1 Região)
Lisiecka, 2015 (LISIECKA <i>et al.</i> , 2015)	<i>BDNF</i>	37 (70,3)	41,5 (10,9)	23 14	N/A; RMf; Figuras com conteúdo negativo; N/A; N/A (corr)	Sim	-	1	GFS (D); GFS (D)	CR > NCR
Yin, 2015 (YIN <i>et al.</i> , 2015)	<i>BDNF</i>	26 (69,2)	67,4 (5,9)	8 18	3,0T; RMfr; Repouso; DPARSEF; < 0,05 (corr)	Sim	-	7	Hippocampal FC (D e E)	CR > NCR (4 Regiões); CR < NCR (3 Regiões)
Watanabe, 2015 (WATANABE <i>et al.</i> ,	<i>COMT</i>	29 (44,8)	45,4 (17,8)	15 14	3,0T; VBM; SPM; < 0,01 (corr)	Sim	-	7	Caudado (D e E); GFS (E)	CR > NCR (6

Resumo das características dos estudos com análises de todo o cérebro que mediram volumetria baseada em voxel e a ativação corticais em indivíduos com transtorno depressivo maior (TDM) carreadores do alelo de risco (CR) versus não-carreadores (NCR). final

Referência	Gene	MDD			Campo Magnético, Paradigma; Software; limiar estatístico (corrigido ou não)	Inclusão no SDM*	Razão para exclusão da análise SDM	N regiões	Região (lado)	Contraste
		N (% mulheres)	Idade (DP)	N Subgrupos NCR CR						
2015)										Regiões); CR < NCR (1 Região) CR > NCR (6 Regiões); CR < NCR (2 Regiões) MDD/CS CR > MDD/CS NCR
Watanabe, 2015 (WATANABE <i>et al.</i> , 2015)	COMT	32 (31,3)	44,5 (12,3)	14 18	3,0T; VBM; SPM; < 0,01 (corr)	Não	Contraste com CSs	8	Caudado (D e E); GFS (E)	
Opmeer, 2013 (OPMEER <i>et al.</i> , 2013)	COMT	125 (63,2)	37,2 (9,9)	29 96	3,0T; RMf; Processamento emocional; SPM; < 0,001 (corr)	Não	TDM e CS combinados	1	Amígdala/Hipocampo (E)	
Opmeer, 2013 (OPMEER <i>et al.</i> , 2013)	COMT	97 (67,0)	36,1 (10,0)	22 75	3,0T; RMf; Processamento emocional; SPM; < 0,001 (uncorr)	Não	Correção para pequenos volumes	-	GFI (D)	CR > NCR
Opmeer, 2013 (OPMEER <i>et al.</i> , 2013)	COMT	125 (63,2)	37,2 (9,9)	29 96	3,0T; RMf; Memória de trabalho; SPM; < 0,001 (corr)	Não	Correção para pequenos volumes	-	GFS (D)	CR < NCR
Opmeer, 2013 (OPMEER <i>et al.</i> , 2013)	COMT	97 (67,0)	36,1 (10,0)	22 75	3,0T; RMf; Processamento emocional; SPM; < 0,001 (corr)	Sim	-	-	-	NS

Abreviações: CR, carreadores do alelo de risco; NCR, não carreadores do alelo de risco; SDM, Seed-based *d* Mapping; GFI, giro frontal inferior; GFS, giro frontal superior; COF, cortex orbitofrontal

* Mesmo se os critérios para a meta-análise SDM foram preenchidos, nenhum resultado positivo foi encontrado na análise de cérebro inteiro relacionada ao 5-HTTLPR, portanto, esta meta-análise não pôde ser feita.

Características dos estudos com imagem por tensor de difusão (DTI) com análises de todo o cérebro ou de região de interesse (RDI) que mediram as diferenças entre os pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) carreadores do alelo de risco (CR) *versus* não-carreadores (NCR).

Referência	Gene	MDD		N Subgrupos NCR CR	Campo Magnético; Método; N of directions	Inclusão no SDM*	Razão para exclusão da análise SDM	N regiões	Região (lado)	Contraste
		N (% mulheres)	Idade (DP)							
Alexopoulos, 2009 (ALEXOPOULOS <i>et al.</i> , 2009)	5-HTTLPR	27 (N/A)	71,0 (6,6)	9 18	1,5T; 9; VBA	Sim	-	22	CPFdl (E); GCA (D); GCP (D); Tálamo (D); GPI (D e E); GFI (E)	CR < NCR (21 Regiões); CR > NCR (1 Região)
Tatham, 2016 (TATHAM <i>et al.</i> , 2016)	5-HTTLPR	36 (55,5)	36,4 (10,5)	10 26	3,0T; 12; TBSS	Sim	-	21	CR (D); Hipocampo (D); Radiações ópticas (E); BACI (D)	MDD S/L < MDD L/L
Tatham, 2016 (TATHAM <i>et al.</i> , 2016)	5-HTTLPR	53 (N/A)	36,4 (10,5)	42 11	3,0T; 12;	Não	Análise de RDI	-	FLS (D e E)	NS
Tatham, 2016 (TATHAM <i>et al.</i> , 2016)	5-HTTLPR	53 (N/A)	36,4 (10,5)	42 11	3,0T; 12;	Não	Análise de RDI	-	FU (D e E)	NS
Tatham, 2016 (TATHAM <i>et al.</i> , 2016)	5-HTTLPR	27 (74,0)	36,4 (10,5)	10 17	3,0T; 12; TBSS	Não	Amostra sobreposta no mesmo estudo	4	COL (E); CI (D e E)	MDD S/S < MDD L/L
Carballedo, 2012 (CARBALLEDO <i>et al.</i> , 2012)	BDNF	37 (67,6)	40,4 (10,3)	22 15	3,0T; 60;	Não	Análise de RDI	-	FU (D e E)	CR < NCR
Tatham, 2016 (TATHAM <i>et al.</i> , 2016)	BDNF	53 (37,7)	36,4 (10,5)	42 11	3,0T; 12; TBSS	Não	Amostra sobreposta no mesmo estudo e resultados negativos	-	-	NS

Características dos estudos com imagem por tensor de difusão (DTI) com análises de todo o cérebro ou de região de interesse (RDI) que mediram as diferenças entre os pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) carreadores do alelo de risco (CR) versus não-carreadores (NCR). *final*

Referência	Gene	MDD		N Subgrupos NCR CR	Campo Magnético; Método; N of directions	Inclusão no SDM*	Razão para exclusão da análise SDM	N regiões	Região (lado)	Contraste
		N (% mulheres)	Idade (DP)							
Hayashi, 2014 (HAYASHI <i>et al.</i> , 2014)	<i>BDNF</i>	3 (43,3)	44,0 (12,0)	15 15	3,0T; 25; TBSS	Não	Amostra sobreposta no mesmo estudo e resultados negativos	-	-	NS
Tatham, 2016 (TATHAM <i>et al.</i> , 2016)	<i>BDNF</i>	53 (N/A)	36,4 (10,5)	42 11	3,0T; 12;	Não	Análise de RDI	-	FLS (E)	NS
Tatham, 2016 (TATHAM <i>et al.</i> , 2016)	<i>BDNF</i>	53 (N/A)	36,4 (10,5)	42 11	3,0T; 12;	Não	Análise de RDI	-	FU (E)	CR < NCR
Murphy, 2012 (MURPHY <i>et al.</i> , 2012)	<i>BDNF</i>	45 (64,4)	42,2 (10,7)	29 16	3,0T; 61; TBSS	Não	Resultados negativos	.		NS
Hayashi, 2014 (HAYASHI <i>et al.</i> , 2014)	<i>COMT</i>	41 (31,7)	44,0 (12,0)	20 21	3,0T; 25; TBSS	Não	Contraste com CSs	2	LT (D)	MDD CR < CS CR
Seok, 2013 (SEOK <i>et al.</i> , 2013)	<i>COMT</i>	86 (79,1)	44,7 (12,2)	48 38	N/A; 20; VBA	Não	Dados replicados insuficientes	3	Hipocampo (D); GFS (D e E)	CR > NCR
Hayashi, 2014 (HAYASHI <i>et al.</i> , 2014)	<i>COMT</i>	3 (43,3)	44,0 (12,0)	9 21	3,0T; 25; TBSS	Não	Dados replicados insuficientes	-	-	NS

Abreviações: COL, cortex occipital lateral; CI, cortex insular; TDM, transtorno depressivo maior; CR, carreadores do alelo de risco; NCR, não carreadores do alelo de risco; SDM, Seed-based *d* Mapping; TBSS, *tract-based spatial statistics*; VBA, *voxel-based analysis*; FLS, fascículo longitudinal superior; FU, fascículo uncinado; LT, lobo temporal; GPI, giro parietal inferior; CPFdl, cortex prefrontal dorsolateral; GCA, giro do cíngulo anterior; GCP, giro do cíngulo posterior; GFI, giro frontal inferior; CR, corona radiata; BACI, braço anterior da cápsula interna

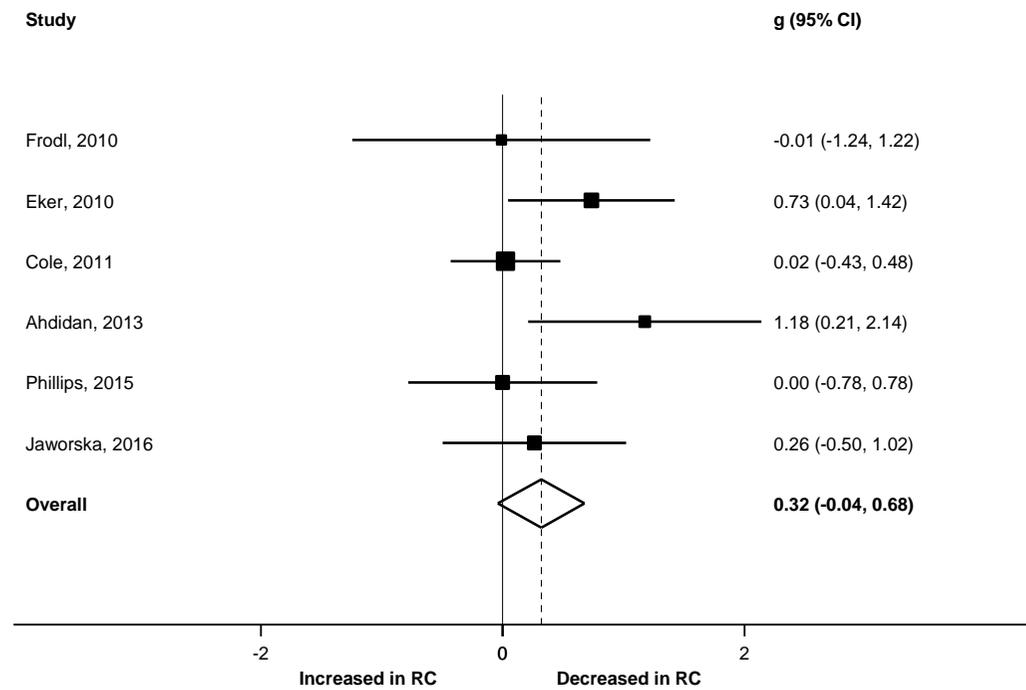
Características e resultados dos estudos com análises de todo o cérebro que mediram as diferenças entre indivíduos controles saudáveis (CS) de controles (CS) carreadores do alelo de risco (CR) versus não-carreadores (NCR) em associação com os polimorfismos de 5-HTTLPR, COMT e BDNF.

Referência	Gene	CS			Campo Magnético; Método; Paradigma (if RMf); Software; limiar estatístico (corrigido ou não); No de direções (se DTI)	Results
		N (% mulheres)	Idade (DP)	N Subgrupos NCR CR		
Dannowski, 2008 (DANNLOWSKI <i>et al.</i> , 2008)	5-HTTLPR	28 (53,6)	36,8 (12,2)	5 23	3,0T; RMf; Faces com conteúdo de tristeza; SPM; < 0,001 (corr)	NS
Alexopoulos, 2009 (ALEXOPOULOS <i>et al.</i> , 2009)	5-HTTLPR	27 (N/A)	71,12 (6,7)	6 21	1,5T; DTI; 9; VBA	SC < NCR (Número limitado de regiões, ou seja, lateral ao GFS e cingulo posterior à D)
Ide, 2015 (IDE <i>et al.</i> , 2015)	BDNF	42 (42,8)	43,3 (10,5)	16 26	3,0T; VBM; SPM; < 0,01 (corr)	NS
Lisiecka, 2015 (LISIECKA <i>et al.</i> , 2015)	BDNF	39 (58,9)	37,3 (13,4)	31 8	N/A; RMf; Figuras com conteúdo negativo; N/A; N/A (corr)	NS
Murphy, 2012 (MURPHY <i>et al.</i> , 2012)	BDNF	45 (62,2)	36,5 (13,3)	25 20	3,0T; DTI; 61	NS
Seok, 2013 (SEOK <i>et al.</i> , 2013)	COMT	62 (66,1)	42,5 (13,1)	35 27	N/A; DTI; 20; VBA	NS

Abreviações: GFS, giro frontal superior; D, direita

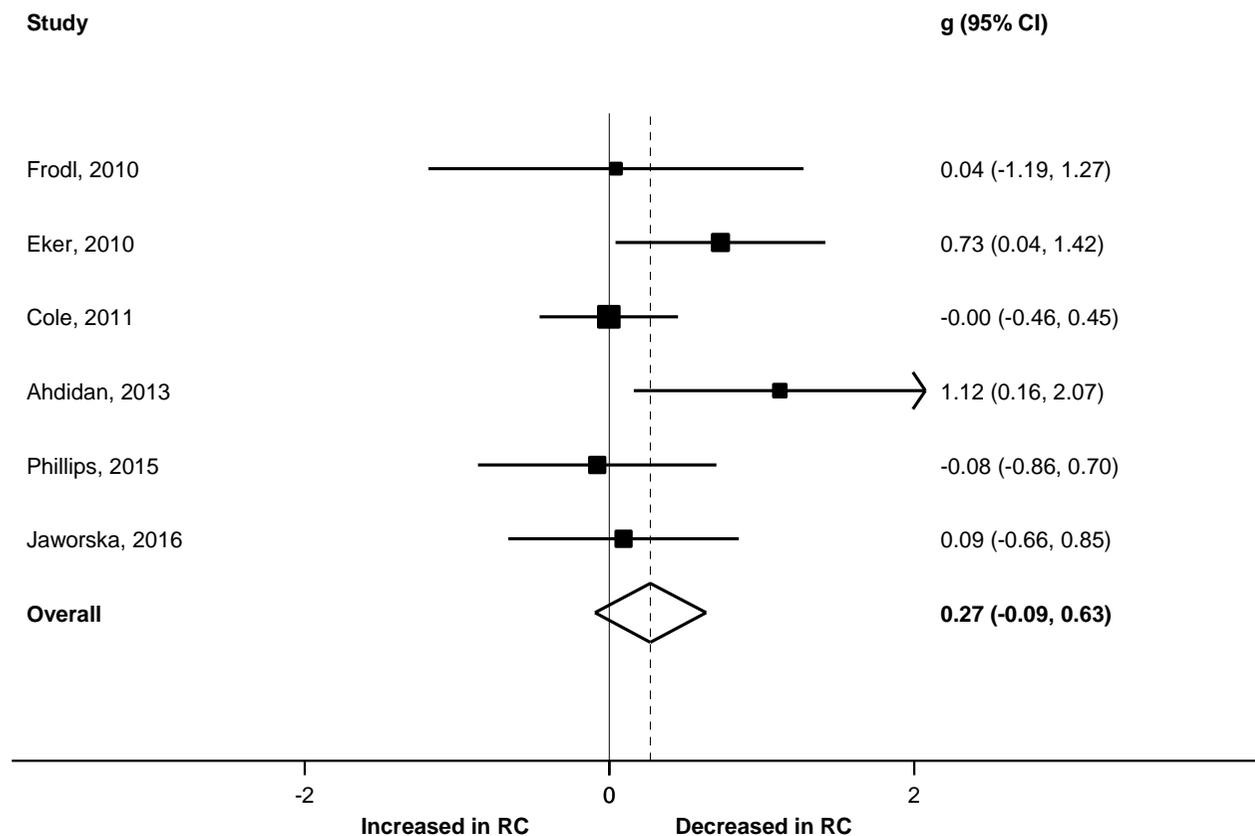
APÊNDICE E. *Forest plots* dos estudos que avaliaram as diferenças entre carreadores do alelo de risco versus não carreadores nos grupos transtorno depressivo maior e controles saudáveis (5-HTTLPR e BDNF, volume do hipocampo direito e esquerdo, 5-HTTLPR, função da amígdala bilateral)

5-HTTLPR (Right)



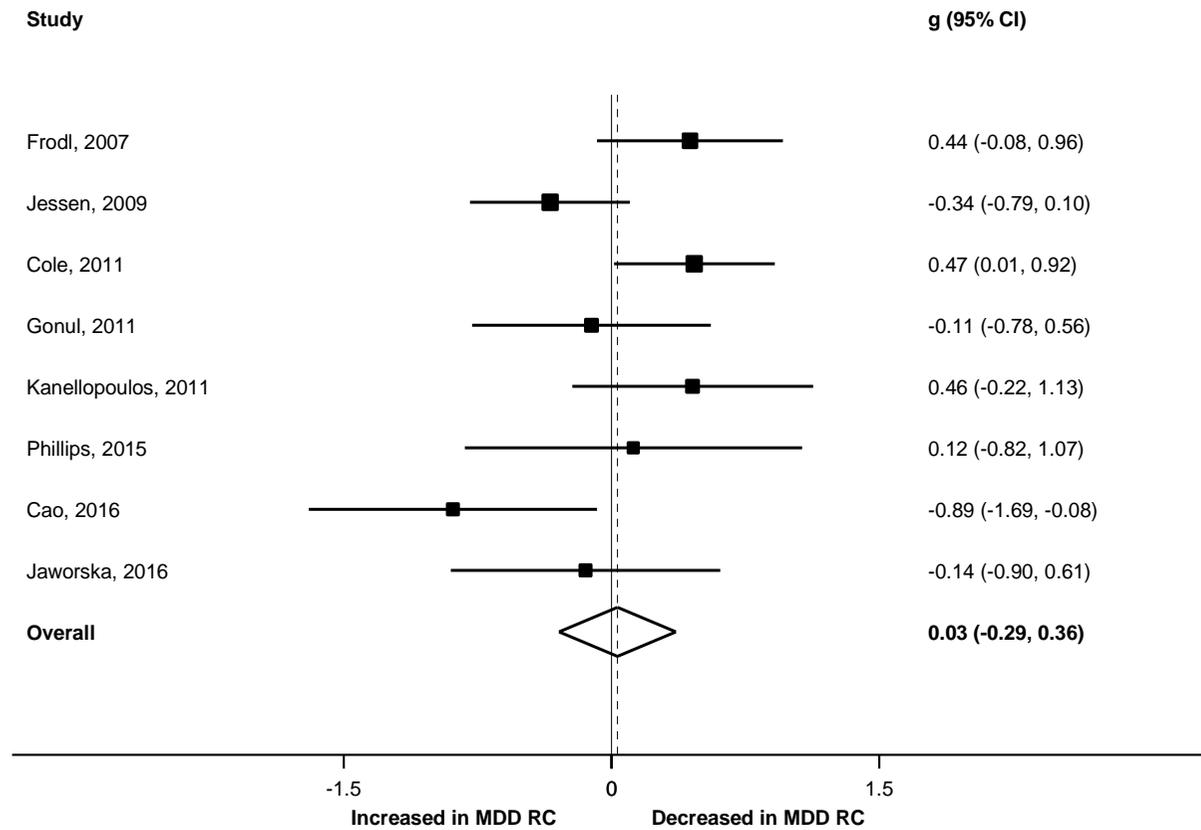
Forest plot dos estudos que investigaram as diferenças no volume do hipocampo direito entre sujeitos com TDM portadores dos alelos de risco (RC) e não carreadores, no polimorfismo 5-HTTLPR. Do inglês: *Increased in RC*, *aumentado em RC*; *Decreased in RC*, *reduzido em RC*; *Right*, *direito*

5-HTTLPR (Left)



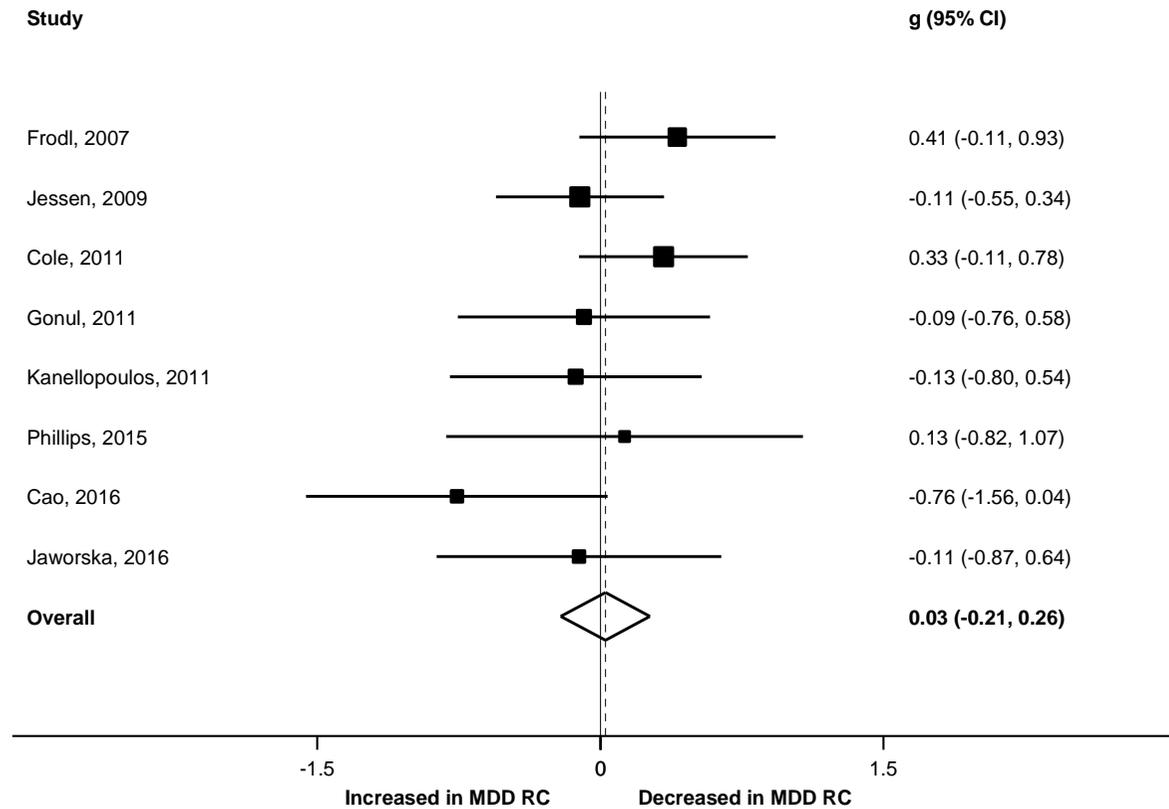
Forest plot dos estudos que investigaram as diferenças no volume do hipocampo esquerdo entre sujeitos com TDM portadores dos alelos de risco (RC) e não carreadores, no polimorfismo 5-HTTLPR. Do inglês: *Increased in RC*, aumentado em RC; *Decreased in RC*, reduzido em RC; *Left*, esquerdo

BDNF (Right)



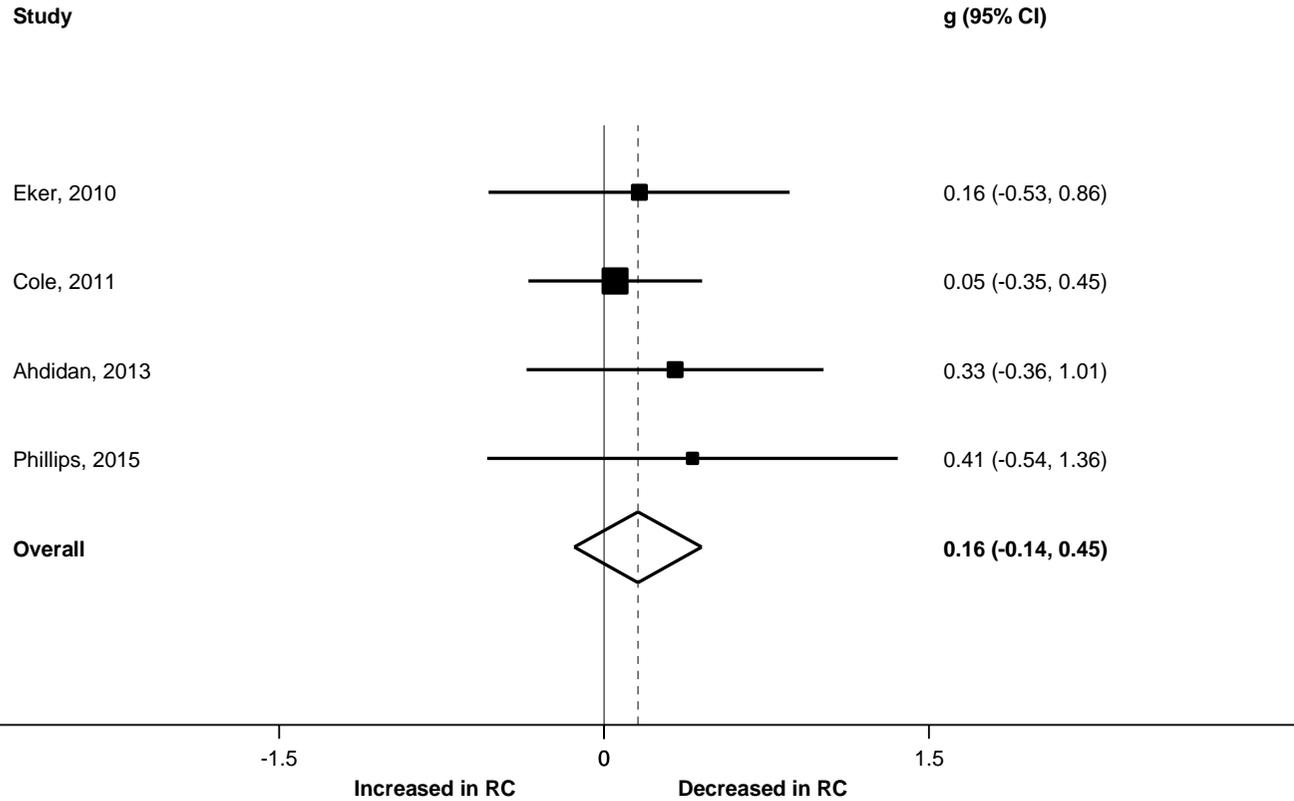
Forest plot dos estudos que investigaram as diferenças no volume do hipocampo direito entre sujeitos com TDM portadores dos alelos de risco (RC) e não carreadores, no polimorfismo *BDNF*. Do ingles: *Increased in RC, aumentado em RC; Decreased in RC, reduzido em RC; Right, direito*

BDNF (Left)



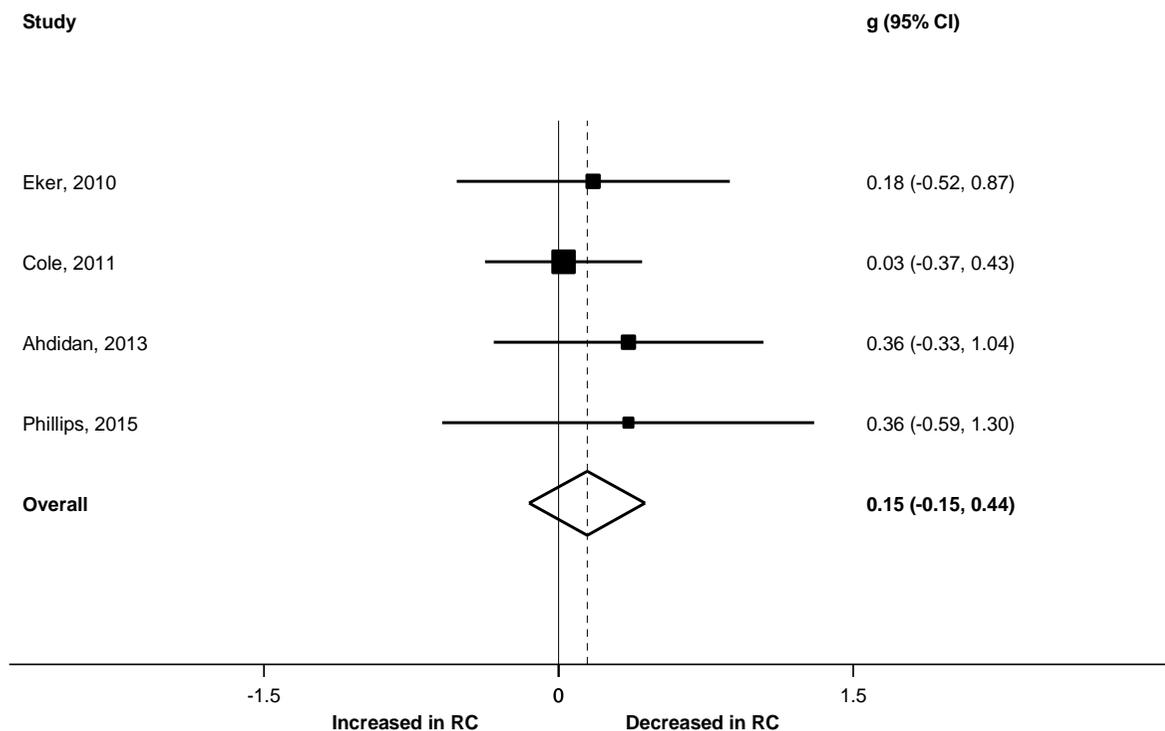
Forest plot dos estudos que investigaram as diferenças no volume do hipocampo esquerdo entre sujeitos com TDM portadores dos alelos de risco (RC) e não carreadores, no polimorfismo *BDNF*. Do inglês: *Increased in RC*, aumentado em RC; *Decreased in RC*, reduzido em RC; *Left*, esquerdo

5-HTTLPR (Controls; Right)



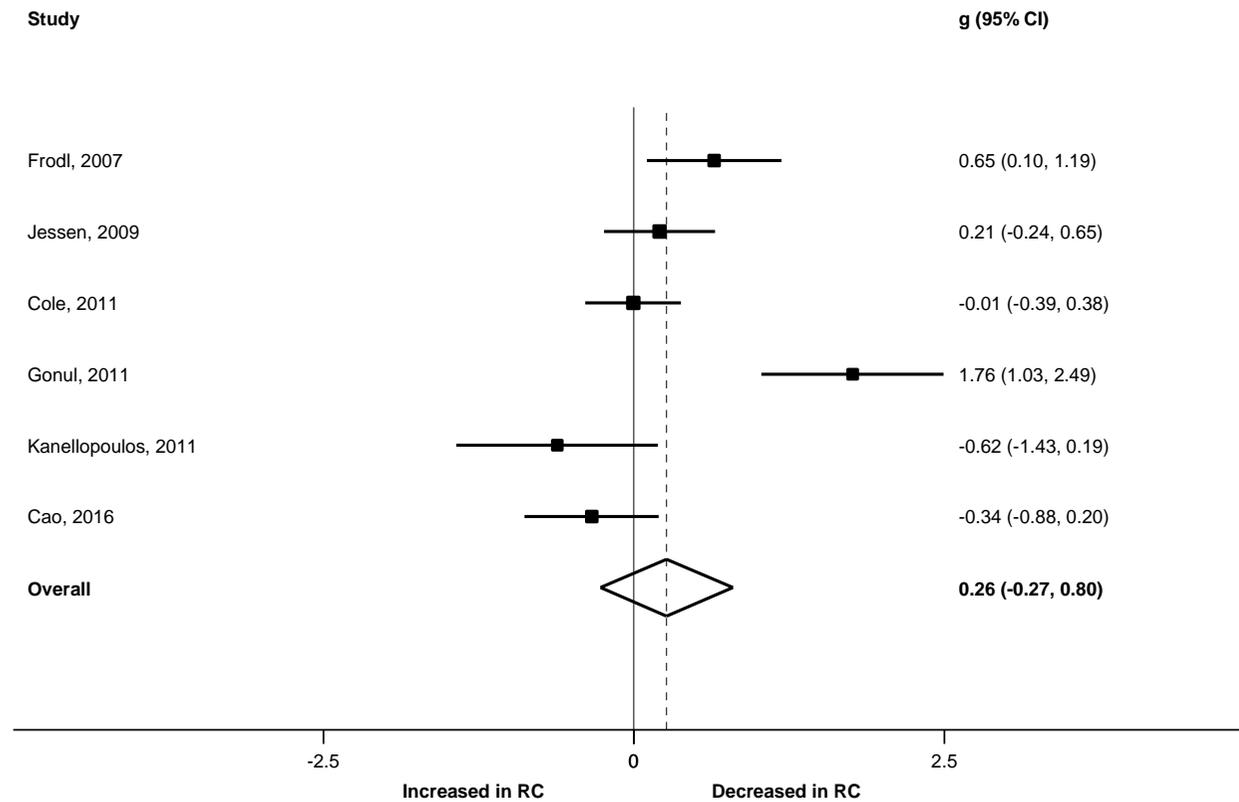
Forest plot dos estudos que investigaram as diferenças no volume do hipocampo direito entre sujeitos saudáveis portadores dos alelos de risco (RC) e não carreadores, no polimorfismo 5-HTTLPR. Do ingles: *Increased in RC, aumentado em RC; Decreased in RC, reduzido em RC; Right, direito; Controls, controles*

5-HTTLPR (Controls; Left)



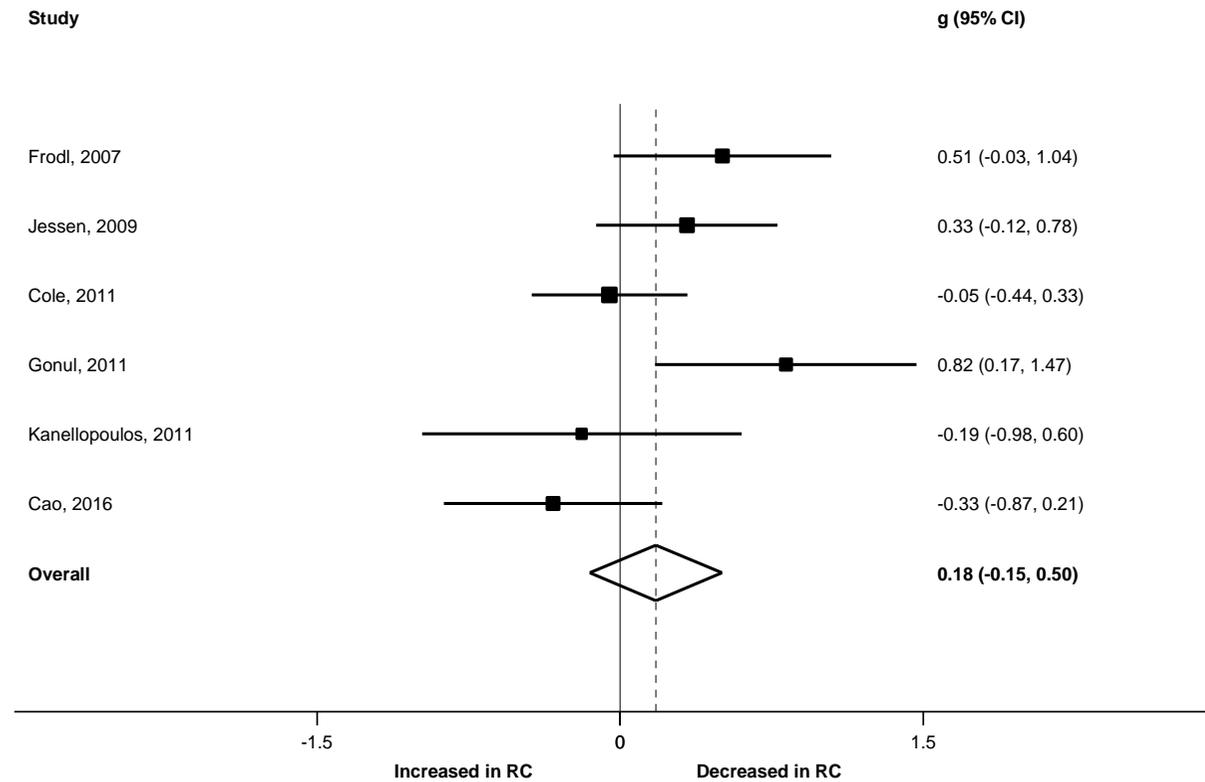
Forest plot dos estudos que investigaram as diferenças no volume do hipocampo esquerdo entre sujeitos saudáveis portadores dos alelos de risco (RC) e não carreadores, no polimorfismo 5-HTTLPR. Do inglês: *Increased in RC*, aumentado em RC; *Decreased in RC*, reduzido em RC; *Left*, esquerdo; *Controls*, controles

BDNF (Controls; Right)



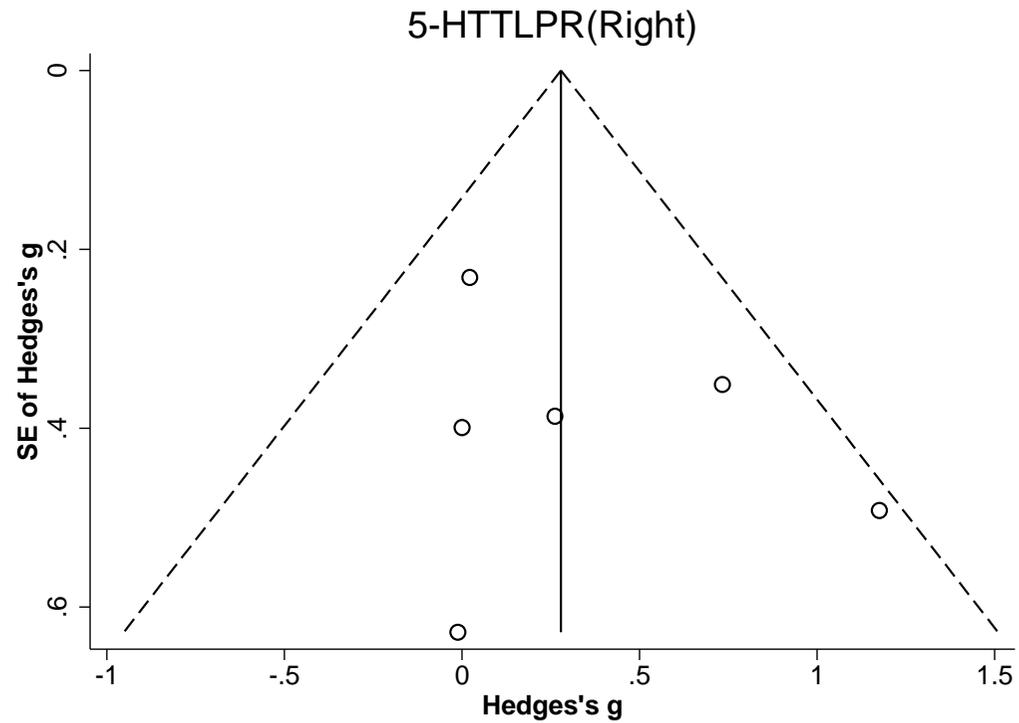
Forest plot dos estudos que investigaram as diferenças no volume do hipocampo direito entre sujeitos saudáveis portadores dos alelos de risco (RC) e não carreadores, no polimorfismo *BDNF*. Do inglês: *Increased in RC*, aumentado em RC; *Decreased in RC*, reduzido em RC; *Right*, direito; *Controls*, controles

BDNF (Controls; Left)

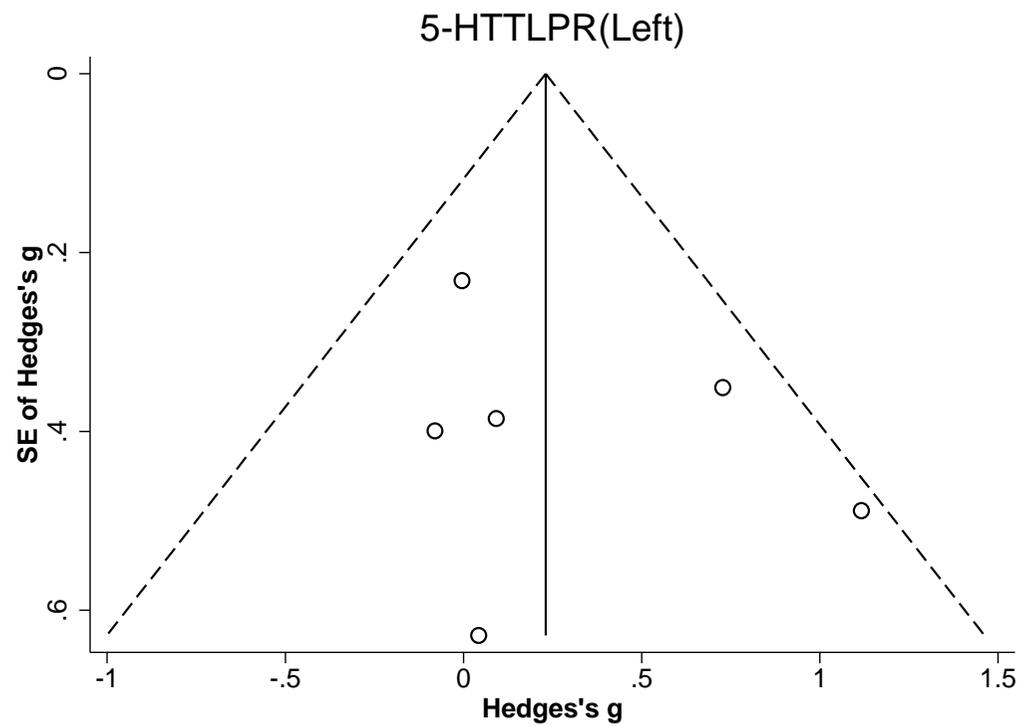


Forest plot dos estudos que investigaram as diferenças no volume do hipocampo esquerdo entre sujeitos saudáveis portadores dos alelos de risco (RC) e não carreadores, no polimorfismo *BDNF*. Do inglês: *Increased in RC*, aumentado em RC; *Decreased in RC*, reduzido em RC; *Left*, esquerdo; *Controls*, controles

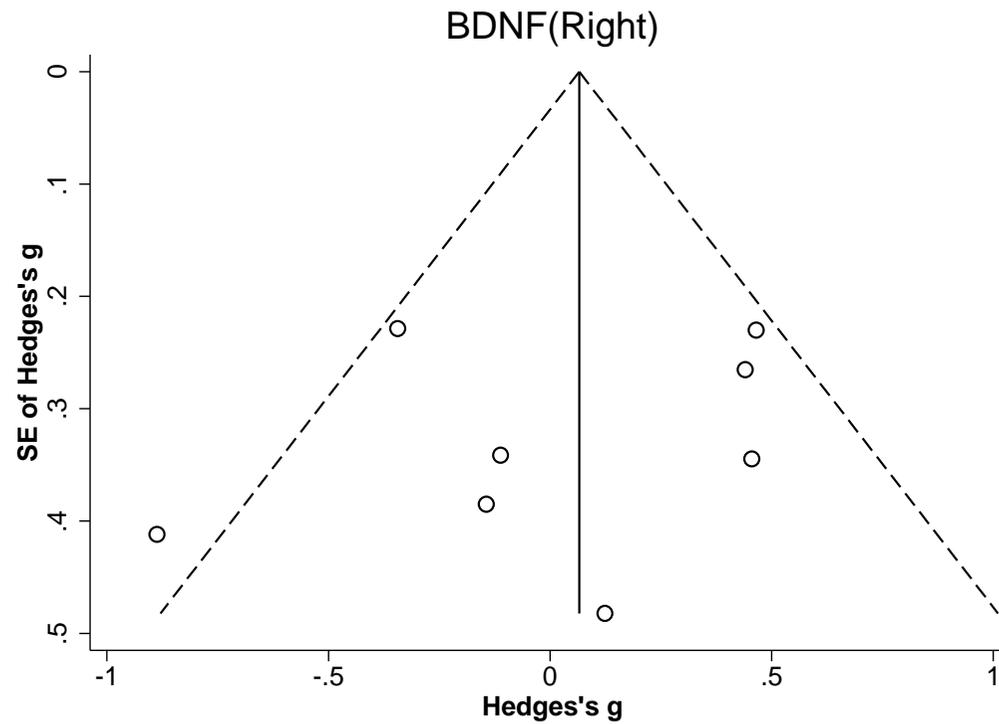
APÊNDICE F. *Funnel* plots dos estudos que avaliaram as diferenças entre carreadores do alelo de risco versus não carreadores nos grupos transtorno depressivo maior e controles saudáveis (5-HTTLPR e BDNF, volume do hipocampo direito e esquerdo)



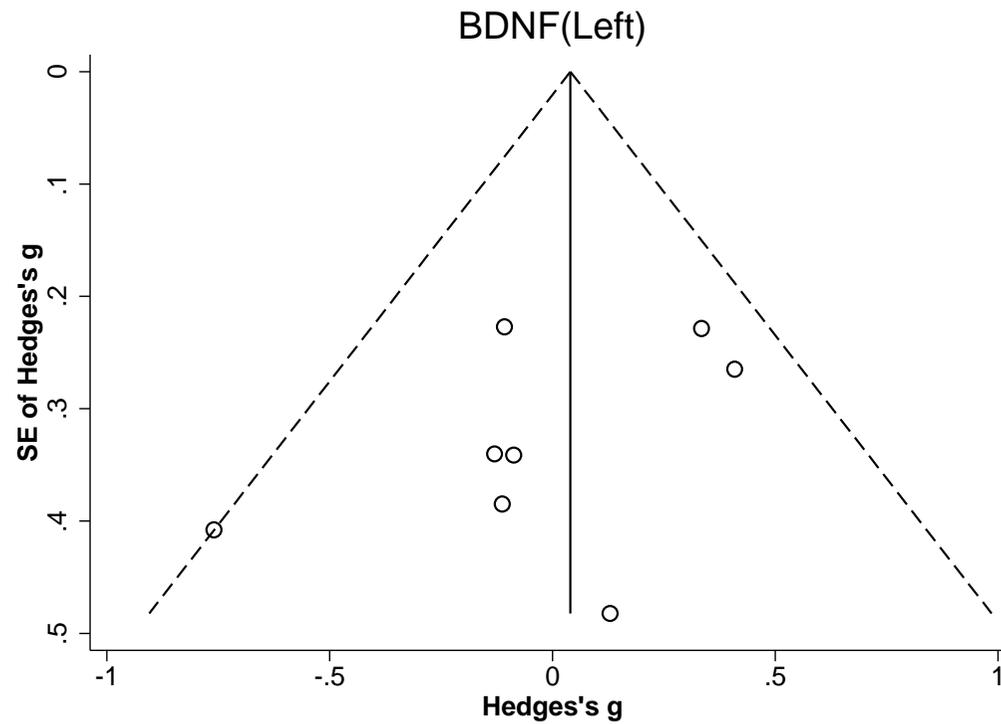
Funnel plot dos estudos que investigaram as diferenças no volume do hipocampo direito entre sujeitos com TDM portadores dos alelos de risco (RC) e não carreadores, no polimorfismo 5-HTTLPR. Do ingles: Increased in RC, aumentado em RC; Decreased in RC, reduzido em RC; Right, direito



Funnel plot dos estudos que investigaram as diferenças no volume do hipocampo esquerdo entre sujeitos com TDM portadores dos alelos de risco (RC) e não carreadores, no polimorfismo 5-HTTLPR. Do ingles: Increased in RC, aumentado em RC; Decreased in RC, reduzido em RC; Left, esquerdo



Funnel plot dos estudos que investigaram as diferenças no volume do hipocampo direito entre sujeitos com TDM portadores dos alelos de risco (RC) e não carreadores, no polimorfismo *BDNF*. Do inglês: *Increased in RC, aumentado em RC; Decreased in RC, reduzido em RC; Right, direito*



Funnel plot dos estudos que investigaram as diferenças no volume do hipocampo esquerdo entre sujeitos com TDM portadores dos alelos de risco (RC) e não carreadores, no polimorfismo *BDNF*. Do ingles: *Increased in RC, aumentado em RC; Decreased in RC, reduzido em RC; Left, esquerdo*