



ISSN 2674-8169



Latindex



DOI



A Genética da Ansiedade e da Depressão: uma Revisão Sistemática

Eduarda Lucena Carnesela ¹, Gabriela da Costa Batista ², André Anjos da Silva ³, Alexandre Kieslich da Silva ⁴, Guilherme Liberato da Silva ⁵



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n2p1112-1138>

Artigo recebido em 25 de Janeiro e publicado em 25 de Fevereiro de 2026

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

Introdução: Transtornos psiquiátricos, como ansiedade e depressão, comprometem o humor, o comportamento e a funcionalidade do indivíduo, sendo influenciados por múltiplos fatores, entre os quais os genéticos têm papel central. **Objetivo:** Esta pesquisa teve como objetivo revisar e analisar variantes gênicas, polimorfismos, fatores de suscetibilidade por gênero, herdabilidade e aspectos epigenéticos associados a esses transtornos. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática realizada nas bases Medline, Cochrane e Scielo, entre 10 de janeiro e 10 de fevereiro de 2025. Foram incluídos estudos observacionais quantitativos (transversais, caso-controle e coorte) de acesso livre nos idiomas português, inglês e espanhol. A busca foi realizada com fator de impacto maior do que 1.0. **Resultados:** Foram selecionados 15 estudos publicados entre 2009 e 2024, predominando estudos GWAS e com gêmeos, sobretudo em populações britânicas e americanas (29,4%). A correlação genética de 0,82 (IC 95%; 0,61–1,0) entre sintomas de ansiedade e depressão reforça a influência hereditária. **Discussão:** As variantes gênicas relacionadas à regulação do humor, ao neurodesenvolvimento e ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal — como *NPPC*, *FOXP2*, *PLEKHA1*, *DIAPH3*, *CRY2* e *FGF20* — mostraram associação significativa com sintomas afetivos. Mecanismos epigenéticos, incluindo metilação dos genes *SLC6A4* e *BDNF*, além da desregulação do sistema endocanabinoide e da ativação do sistema galanina, evidenciam a interação entre genética e ambiente. **Conclusão:** Conclui-se que fatores genéticos e epigenéticos são determinantes na origem da ansiedade e da depressão, destacando-se a população britânica pela maior representatividade e impacto científico. Estudos futuros são necessários para aprofundar o entendimento desses mecanismos.

Palavras-chave: Genética; Transtorno Ansioso, Transtorno Depressivo; Distúrbios Psiquiátricos.

The Genetics of Anxiety and Depression: a Systematic Review

ABSTRACT

Introduction: Psychiatric disorders, such as anxiety and depression, compromise an individual's mood, behavior, and functionality, being influenced by multiple factors, among which genetics play a central role. **Objective:** This research aimed to review and analyze gene variants, polymorphisms, gender susceptibility factors, heritability, and epigenetic aspects associated with these disorders. **Methods:** This is a systematic review conducted in the Medline, Cochrane, and Scielo databases between January 10 and February 10, 2025. Quantitative observational studies (cross-sectional, case-control, and cohort) with free access in Portuguese, English, and Spanish were included. The search was conducted with an impact factor greater than 1.0. **Results:** Fifteen studies published between 2009 and 2024 were selected, predominantly GWAS and twin studies, especially in British and American populations (29.4%). The genetic correlation of 0.82 (95% CI; 0.61–1.0) between symptoms of anxiety and depression reinforces the hereditary influence. **Discussion:** Gene variants related to mood regulation, neurodevelopment, and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis—such as *NPPC*, *FOXP2*, *PLEKHA1*, *DIAPH3*, *CRY2*, and *FGF20*—showed a significant association with affective symptoms. Epigenetic mechanisms, including methylation of the *SLC6A4* and *BDNF* genes, as well as dysregulation of the endocannabinoid system and activation of the galanin system, highlight the interaction between genetics and environment. **Conclusion:** It is concluded that genetic and epigenetic factors are determinants in the origin of anxiety and depression, with the British population standing out due to its greater representativeness and scientific impact. Future studies are needed to deepen the understanding of these mechanisms.

Key words: Genetics; Anxiety Disorder, Depressive Disorder; Psychiatric Disorders.

Instituição afiliada – ¹ Medical course of University of Vale do Taquari (UNIVATES), Lajeado, RS, Brazil. ² Medical course of University of Vale do Taquari (UNIVATES), Lajeado, RS, Brazil. ³ Postgraduate Program in Medical Sciences (PPGCM), University of Vale do Taquari (UNIVATES), Lajeado, RS, Brazil. ⁴ Medical course of University of Vale do Taquari (UNIVATES), Lajeado, RS, Brazil. ⁵ Postgraduate Program in Medical Sciences (PPGCM), University of Vale do Taquari (UNIVATES), Lajeado, RS, Brazil.

Autor correspondente: Eduarda Lucena Carnesela eduarda.carnesela@universo.univates.br

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

Os transtornos de ansiedade e depressão impactam progressivamente a saúde mental global, como evidenciado pelo aumento de mais de 55% no número de pessoas afetadas por ansiedade entre 1990 e 2019 [1]. Nos EUA, em 2021, mais de 20 milhões de adultos vivenciaram um episódio depressivo maior, com prevalência maior entre mulheres (10,3%) do que entre homens (6,2%) [2]. Essa crescente prevalência reforça a necessidade de compreender seus mecanismos genéticos, que influenciam o fenótipo e contribuem para a etiologia de ambos os transtornos [3]. De acordo com Kring [4], a ansiedade caracteriza-se por sentimentos de apreensão e preocupação, acompanhados de reações físicas e mentais não adaptativas [5]. Já a depressão apresenta sintomas negativos que afetam o humor, o apetite, o sono e podem incluir ideação suicida, prejudicando também as esferas física, cognitiva e social [6].

Ademais, há uma sobreposição entre ansiedade e depressão, uma vez que elas compartilham fatores de risco, como o gênero feminino e o histórico psiquiátrico parental, indicando forte interação entre influências genéticas e ambientais [7]. Ambas são consideradas doenças moderadamente hereditárias, conforme estudos com famílias e gêmeos [8]. Apesar da relevância genética, fatores ambientais e fenotípicos também contribuem significativamente para a predisposição aos transtornos do humor [9]. Assim, considerando a etiologia multifatorial desses transtornos, que envolve a interação entre genótipo e ambiente [10], este artigo tem como objetivo investigar os genes associados à ansiedade e à depressão.

Para orientar esta revisão, formulou-se a seguinte pergunta PICO: Em adultos com ansiedade e depressão (População), quais variantes genéticas e mecanismos epigenéticos (Intervenção) estão associadas à predisposição desses transtornos (Desfecho), em comparação a indivíduos sem essas variantes (Comparação).

Parte-se da premissa de que a predisposição genética exerce influência significativa no desenvolvimento de transtornos ansiosos e depressivos, por meio de diferentes mecanismos, como variantes genéticas, interações epistáticas, regulação epigenética e expressão gênica modulada por fatores ambientais. Espera-se, com esta revisão, identificar evidências que confirmem essa associação e que destaquem genes-

chave envolvidos na etiologia multifatorial desses transtornos.

METODOLOGIA

Delineamento do estudo

O principal objetivo desta revisão sistemática foi de revisar e analisar as características, variantes gênicas não polimórficas, polimorfismos, variantes com suscetibilidade de gênero, herdabilidade e epigenética entre a ansiedade e a depressão.

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos observacionais quantitativos (transversais, caso-controle e coorte) publicados entre 2009 e 2024 disponíveis em português, inglês e espanhol, com acesso integral e com fator de impacto maior do que 1.0 que relataram a prevalência ou associação entre Predisposições Genéticas e os Transtornos de Ansiedade (CID-10:F41.1) e Depressão (CID-10:F32 e F33) na população adulta (18 a 60 anos). Artigos duplicados, revisões, estudos sobre depressão bipolar, outros transtornos ansiosos, pesquisas em animais, crianças e idosos foram excluídos da seleção.

Estratégia de busca

A busca bibliográfica foi realizada nas bases *Medline* (<https://www.nlm.nih.gov/>), *Cochrane Library* (<https://www.cochranelibrary.com/>) e *SciELO* (<https://www.scielo.br/>) entre 10 de janeiro e 10 de fevereiro de 2025. Foram aplicados filtros de idioma, período de publicação e tipo de estudo. Os termos de busca utilizados foram: (*genes OR genetic*) AND (*depression OR MDD*) AND (*anxiety OR TAG*) aplicados nos campos títulos, resumo e descritores conforme detalhados na Estratégia de Busca Completa apresentada no Apêndice 1 ao final desta pesquisa.

Processo de seleção

A triagem foi conduzida em duas etapas: leitura de títulos e resumos, seguida pela leitura completa dos textos. O processo foi realizado manualmente pela plataforma *Zotero* (<https://www.zotero.org/>) por dois revisores independentes (E.L.C. e G.C.B.).

Divergências foram solucionadas por um terceiro revisor (A.A.S.).

Avaliação do risco de viés do estudo

Os revisores principais (E.L.C. e G.C.B.) avaliaram independentemente o risco de viés nos estudos incluídos usando as ferramentas de avaliação crítica do *Joanna Briggs Institute* (JBI), identificado na tabela 2, e escala *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS), adaptada para pontuação numérica, em que maiores valores indicam melhor qualidade, como mostra a tabela 3. As pontuações JBI e NOS foram usadas apenas para caracterização da robustez metodológica e não para exclusão de estudos.

Avaliação da qualidade

A qualidade metodológica dos estudos foi formalmente avaliada a partir da ferramenta AMSTAR 2. Os dados que foram extraídos em planilha padronizada e analisados qualitativamente consistem em: título do artigo, nome do autor, ano de publicação, delineamento do estudo, periódico, tamanho da amostra e principais resultados. O protocolo de revisão está registrado no PROSPERO sob o número [CRD420251247570](https://www.crd420251247570). A seleção dos estudos está representada no fluxograma PRISMA que demonstra o número de artigos identificados, triados, avaliados e incluídos nesta revisão (figura 1).

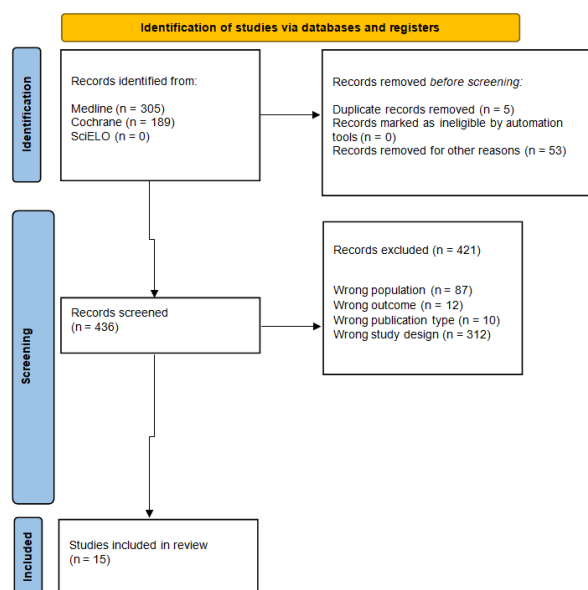


Figura 1. Fluxograma PRISMA.

RESULTADOS

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 15 estudos publicados entre 2009 a 2024 conforme Tabela 1. A metodologia predominante foi de estudos de associação genômica ampla (GWAS) e estudos com gêmeos. Além disso, os britânicos e os americanos foram os grupos mais frequentemente estudados (29,4%), seguidos por espanhóis e húngaros (11,8%). As evidências foram agrupadas em cinco categorias principais: (1) Variantes gênicas não polimórficas, (2) Polimorfismos (3) Variantes com suscetibilidade de gênero, (4) Herdabilidade e (5) Epigenética.

Com base na Tabela 1, os 15 estudos incluídos nesta revisão apresentam características metodológicas variadas, abrangendo diferentes delineamentos, tamanhos de amostra e regiões geográficas. A maioria (8) utilizou estudos transversais, enquanto 6 foram coortes e 1 adotou a metodologia de caso-controle. O tamanho da amostra variou consideravelmente, podendo ser de pequenos grupos em estudos exploratórios ou específicos de populações e também de grandes coortes populacionais com mais de 100 mil indivíduos, como observado no estudo de Tesfaye *et al.* (2024). As localidades também foram diversificadas incluindo Europa (Reino Unido, Hungria, Finlândia, França, Noruega, Espanha), América (Estados Unidos, Colômbia, Brasil) e África (Ruanda), com algumas amostras multiétnicas. Sobre o tema abordado: 7 estudos analisaram polimorfismos genéticos, 3 investigaram epigenética e metilação do DNA, 2 abordaram microRNAs, 1 analisou telômeros e senescência celular, e 2 exploraram herdabilidade e traços comportamentais. De forma geral, os estudos convergem para evidenciar a complexa interação entre predisposição genética, mecanismos epigenéticos e fatores ambientais na vulnerabilidade a transtornos ansiosos e depressivos, embora apresentem heterogeneidade quanto à população estudada e às metodologias empregadas.

Limitações encontradas nos estudos

Alguns dos estudos analisados apresentaram resultado parcial na avaliação qualitativa, especialmente nos critérios 2, 3, 5, 6 e 7 da JBI, conforme demonstrado nas colunas da Tabela 2. A seguir, são descritas as principais limitações identificadas. Em

relação ao critério 2, embora muitos artigos apresentassem características básicas dos participantes (como idade, sexo e etnia), frequentemente faltavam informações detalhadas sobre o contexto e o ambiente de recrutamento, o que limita a avaliação da aplicabilidade externa dos achados. Quanto ao critério 3, apesar do uso de métodos reconhecidos para medir a exposição — como genotipagem, questionários padronizados ou testes específicos — diversos estudos não descreviam de forma adequada os procedimentos de validação, reduzindo a precisão e a confiabilidade das medidas. No critério 5, observou-se que apenas parte dos potenciais fatores de confusão era identificada, deixando de considerar variáveis relevantes que poderiam influenciar a relação entre exposição e desfecho. Isso repercute diretamente no critério 6, que também foi atendido apenas parcialmente, uma vez que, mesmo quando confusores eram reconhecidos, nem sempre eram controlados de maneira apropriada, seja pela ausência de análises ajustadas, pela seleção limitada de covariáveis ou pela descrição insuficiente das estratégias utilizadas. Por fim, no critério 7, verificou-se que vários estudos apresentaram mensuração dos desfechos com instrumentos ou métodos pouco detalhados, sem informações claras sobre padronização, treinamento de avaliadores ou parâmetros de confiabilidade, comprometendo a robustez das medidas. Em síntese, essas limitações refletem a heterogeneidade nos delineamentos, nas populações avaliadas e nas metodologias empregadas para identificação genética. Assim, o conjunto desses fatores justifica o resultado parcial aos critérios e evidencia limitações metodológicas relevantes que devem ser consideradas na interpretação dos resultados.

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão corroboram a premissa inicial de que fatores genéticos exercem papel relevante na predisposição ao desenvolvimento de transtornos ansiosos e depressivos. As evidências analisadas demonstraram a associação entre variantes genéticas específicas, mecanismos epigenéticos e processos de regulação da expressão gênica com a manifestação desses transtornos. Diversos estudos destacaram, por exemplo, a participação de genes relacionados aos sistemas serotoninérgico, dopaminérgico, endocanabinóide e ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, reforçando o caráter multifatorial e complexo da etiologia. Além disso, a interação entre

predisposição genética e fatores ambientais adversos foi consistentemente apontada como elemento crucial para a expressão fenotípica de sintomas ansiosos e depressivos.

Variantes gênicas não polimórficas

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é considerado resultado de uma combinação multifatorial, envolvendo fatores genéticos, ambientais, psicológicos e imunológicos, além de alterações na neuroplasticidade, na resposta ao estresse e na regulação de neurotransmissores [10]. Mecanismos pró-inflamatórios e o estresse oxidativo sistêmico atuam como principais mediadores da “carga alostática”, um desgaste fisiológico gerado pelo estresse crônico, o que contribui para as dimensões patológicas interligadas da depressão [11]. O impacto desses fatores sobre a biologia celular tem sido avaliado por meio do comprimento dos telômeros em leucócitos, um indicador de envelhecimento celular, estresse oxidativo crônico e risco para doenças relacionadas à idade [12]. Como discutido por Wolkowitz et al. [13] o comprimento médio do telômero (MTL) foi significativamente menor em pacientes com TDM de longa duração. Complementarmente, de acordo com Teyssier et al. [14] foi identificada uma regulação significativa (entre 25% e 100%) dos genes *OGG1*, *p16INK4a* e *STMN1* nos leucócitos de pacientes com TDM. A expressão de *p16INK4a* e *STMN1* correlacionou-se diretamente com escores de ansiedade no grupo com depressão, enquanto *p16INK4a*, *STMN1* e *TERT* estiveram relacionados com os escores de depressão e ansiedade na amostra combinada (pacientes e controles), sugerindo potenciais biomarcadores do impacto somático desses transtornos.

Nesse escopo genético, Tesfaye et al. [15] identificou loci genômicos relacionados à ansiedade, com destaque para os genes *NPPC*, *FOXP2*, *PLEKHA1* e *DIAPH3*, envolvidos em processos biológicos como o neurodesenvolvimento e a adesão celular. Além disso, foram identificados 119 novos loci associados à ansiedade, dos quais 47 são compartilhados com a depressão maior. Isso reforça que a ansiedade é um fenótipo altamente poligênico que possui significativa sobreposição genética com a depressão maior e, corrobora com a ideia de que a arquitetura genética é um fator predisponente importante para o surgimento de transtornos do humor [16].

De maneira complementar, Leader et al. [17] observou uma alta prevalência de

sintomas ansiosos e depressivos em indivíduos com a síndrome de deleção 22q11DS (síndrome de DiGeorge), causada por uma microdeleção de genes no locus 22q11.21. Tal estudo, baseado em questionários respondidos por pais de filhos adultos com a síndrome, reforça que alterações genéticas podem ser fortes preditores da manifestação de transtornos do humor.

Polimorfismos

Com os avanços na genética molecular, o estudo de Kovanen et al. [18] teve como proposta estudar genes centrais do relógio circadiano, *CRY1*, *CRY2* e *TTC1*, em relação a transtornos depressivos e ansiosos. Com isso, descobriu-se que dos polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) individuais do *CRY2*, rs7121611, rs10838524, rs7945565 e rs1401419 apresentaram evidências de associação com distímia, com maior predisposição dos alelos A, G, G e G, respectivamente. Constatou-se que o *CRY2* associa-se fortemente à distímia, a qual é caracterizada por um episódio depressivo que dura dois anos ou mais e muitas vezes se aprofunda em um episódio depressivo maior. Por outro lado, em análise de regressão linear, foi encontrada associação estatisticamente significativa ($p=0.023$) do polimorfismo funcional no gene *FGF20* (rs12720208), que regula sua modulação pelo miR-433, com sintomas depressivos [19]. Ambas as pesquisas demonstram como diferentes polimorfismos estão envolvidos na predisposição do transtorno depressivo, especificamente, o que corrobora com a gênese desta revisão.

Para além disso, uma análise exploratória longitudinal e transversal em duas ondas da expressão de microRNAs em vesículas extracelulares (EVs) séricas de participantes adolescentes foi feita com o intuito de confirmar que tais miRNAs são associados a transtornos de saúde mental, tais como ansiedade e depressão [20]. No grupo do transtorno depressivo maior (TDM), foi observado uma regulação negativa de miR-4433b-5p, miR-584-5p, miR-625-3p, miR-432-5p e miR-409-3p apenas na onda 2; e no grupo dos distúrbios de ansiedade (ANX), foi constatado uma regulação negativa de miR-432-5p, miR-151a-5p e miR-584-5p nos casos de ANX apenas na onda 2 também. Tais microRNAs podem desempenhar papel importante na neurogênese e promover proteção neuronal, logo, a regulação negativa deles pode estar associada à desregulação

no sistema nervoso central de indivíduos com TDM e ANX. Com isso, reforça-se como mecanismos genéticos influenciam a predisposição a doenças mentais, e nesse caso, mRNAs contidos em EVs periféricos são potenciais biomarcadores para transtornos psiquiátricos.

Em consonância a isso, um estudo envolvendo duas amostras distintas de participantes adultos, revelou, a partir de abordagem de gene candidato em combinação com medidas comportamentais, uma relação entre polimorfismos *BDNF* (Val66Met) e *TPH2* (rs4570625) para regulação prejudicada de conteúdo emocional negativo, consistentemente associados a transtornos afetivos comuns, como depressão e ansiedade [21]. Isso confirma a hipótese inicial de que a ansiedade e a depressão se sobrepõem e que compartilham mecanismos genéticos, os quais são preditivos para o desenvolvimento das doenças psiquiátricas em questão.

Há também fortes evidências que ligam polimorfismos genéticos circadianos a fenótipos de transtornos de humor, os quais podem causar desalinhamento circadiano [22]. A dessincronia do relógio biológico e os sinais ambientais podem interferir nos mecanismos reguladores dos fenótipos comportamentais, como por exemplo, as vias envolvidas na regulação hormonal e no humor [23]. Foram encontradas associações genéticas relevantes com sintomas ansiosos e depressivos nos genes *CRY2* e *PER3*. Além disso, a variante rs57875989 do gene *PER3* foi associada à depressão, enquanto a rs228697, em homozigose, foi relacionada a níveis mais altos de ansiedade [24]. Dessa forma, a identificação dos polimorfismos nos genes do relógio circadiano reforçam a importância do ritmo biológico na regulação do humor, indicando que o desalinhamento circadiano pode ser um fator determinante no desenvolvimento e na gravidade da ansiedade e da depressão.

Variantes com susceptibilidade relacionada ao gênero

Além do que já foi abordado, sabe-se que os fatores genéticos podem interagir com o sexo biológico. A partir disso, se destaca o neuroticismo, que consiste em um traço de personalidade que está associado ao sofrimento psicológico e prevê transtornos mentais, como ansiedade e depressão [25]. No estudo de Rodríguez-Ramos et al. [26], foi descoberto que o neuroticismo pode ser regulado pela MAOA, tipo de

enzima que controla os níveis de serotonina, e que os genótipos com a sua atividade aumentada são mais associados ao gênero feminino. Ou seja, mulheres tendem a ter níveis serotoninérgicos reduzidos dado ao predomínio do genótipo MAOA, o que leva ao neuroticismo pela maior degradação de serotonina pela monoaminoxidase. Tal percepção está em consonância com o estudo de Rodríguez-Ramos et al. [27], uma vez que correlacionou o gene *OPRM1* rs1799971 a níveis crescentes de pontuações de ansiedade, depressão e disfunção social em mulheres por meio de medidas de autorrelato de estados de humor e células bucais para genotipagem. Assim, ambos os estudos correlacionam o gênero feminino com genótipos predisponentes ao desenvolvimento de transtornos mentais, como ansiedade e depressão.

Herdabilidade

Estudos com gêmeos indicam que transtornos ansiosos e depressivos compartilham fatores genéticos e características hereditárias [28]. Sintomas de ansiedade e depressão autorrelatados, frequentemente usados em avaliações dimensionais, também demonstram herdabilidade significativa, o que sugere uma base biológica comum. Como os transtornos internalizantes envolvem esses sintomas, é plausível que compartilhem componentes genéticos. Nesse contexto, Gjerde et al. [29] investigou, por meio de um estudo com gêmeos, a associação entre escores da Lista de Verificação de Sintomas de Autorrelato-5 (SCL-5) e os transtornos internalizantes ao longo da vida, conforme avaliados pela Entrevista Diagnóstica Internacional Composta (CIDI), estimando a contribuição de fatores genéticos e ambientais. Os resultados reforçam o uso de instrumentos como o SCL-5 na triagem de fatores genéticos de risco e a utilidade de bancos de dados populacionais na modelagem da vulnerabilidade individual, contribuindo com estratégias preventivas mais eficazes.

Epigenética

Os mecanismos epigenéticos exercem papel central na mediação entre fatores ambientais e predisposição biológica, especialmente na regulação das respostas ao estresse e no desenvolvimento de transtornos mentais [30]. Neste contexto, a metilação do DNA, um dos principais mecanismos epigenéticos, pode potencializar e reprimir a

transcrição, além de ser considerada mitoticamente hereditária [31]. Pesquisas anteriores mostraram que a exposição precoce a traumas coletivos pode induzir à metilação do DNA de genes como *SLC6A4* e *BDNF*, que regulam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) com respostas frente ao estresse humano [32]. No estudo de Rivera et al. [33], observou-se que a metilação desses genes se associa a sintomas de ansiedade e depressão, refletindo a interação entre traumas pré e pós natais e sua influência sobre a vulnerabilidade ao estresse.

Além das modificações epigenéticas diretamente associadas a traumas e sua repercussão sobre a expressão gênica, é importante considerar que fatores ambientais recorrentes na infância, como a negatividade parenteral, também podem estar relacionados a predisposições genéticas herdáveis, revelando uma correlação gene-ambiente mais ampla. Tal fato pode ser evidenciado a partir de estudos com gêmeos, os quais demonstram que eventos de vida considerados controláveis apresentam maior herdabilidade, revelando que o comportamento, influenciado geneticamente, pode modular o ambiente [34].

Ademais, foi aplicada uma análise bayesiana em uma coorte europeia com ênfase em analisar a dinâmica do sistema galanina, se tal sistema era mais relevante em pessoas altamente estressadas e se os genes para galanina eram mais significativos na predisposição à depressão e ansiedade em comparação ao gene transportador da serotonina (*SLC6A4*) [35]. Constatou-se que apesar de possuírem loci genômico díspares, os receptores dos genes para galanina (*GALR1*, *GALR2* e *GALR3*) aumentavam o risco de depressão e ansiedade em pessoas predispostas a isso, ou seja, que haviam experienciado adversidades na infância ou vivenciado eventos negativos recentes na vida. Além disso, concluiu-se que o sistema galanina teve um efeito mais forte na depressão relacionada ao estresse se comparado ao gene *SLC6A4*, o qual apresenta um polimorfismo funcional na região promotora (5-HTTLPR). Dessa forma, reforça-se o papel significativo da epigenética na patogênese dos transtornos de humor e aponta novos alvos terapêuticos.

Adicionalmente, destaca-se a desregulação do sistema endocanabinoide (eCB), que tem sido vinculada a condições psicopatológicas, as quais comprometem a esfera emocional e cognitiva [36]. Isso ocorre porque o sistema eCB desempenha um papel

crucial na modulação da neurotransmissão, pois está envolvido na maioria das funções fisiológicas [37], além de ser essencial na regulação da homeostase emocional e para manutenção da função cognitiva [38]. Logo, níveis reduzidos de eCB circulantes sugerem a presença da depressão. Em análise da sinalização eCB, o gene *CACNA1C* - codificador do canal de cálcio dependente de voltagem que contribui na neurogênese neuronal - apresentou efeito sugestivo no fenótipo depressivo em interação com traumas na infância [39]. Sendo assim, reforça-se o envolvimento do sistema eCB na fisiopatologia da ansiedade e da depressão.

De modo geral, os estudos incluídos nesta revisão convergem ao demonstrar que os transtornos ansiosos e depressivos possuem uma base genética e epigenética em comum, evidenciada pela sobreposição de loci e pela correlação hereditária significativa entre ambos. Pesquisas com delineamentos genômicos amplos (como Tesfaye et al. [15] e Kovanen et al. [18]) corroboram a influência poligênica e multifatorial destacando variantes nos genes *CRY2*, *FGF20*, *BNDF*, *SLC6A4* e *NPPC*, além de mecanismos epigenéticos como a metilação e a modulação por microRNAs. Tais achados se alinham aos resultados de estudos com gêmeos que reforçam a herdabilidade compartilhada e a relevância de fatores genéticos comuns na expressão fenotípica de ansiedade e depressão. Por outro lado, divergências metodológicas foram observadas principalmente no tipo de amostras e nas técnicas de análise - enquanto uns basearam-se em medidas moleculares e epigenéticas objetivas, outros dependeram de autorrelatos subjetivos, o que pode explicar a variação na força das associações encontradas. Além disso, embora parte das pesquisas evidencie maior suscetibilidade em mulheres, relacionada à expressão de *MAOA* e *OPRM1*, outros estudos não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os sexos, sugerindo que a interação gene-ambiente pode ser mais determinante do que o gênero isoladamente. Assim, a convergência dos resultados aponta para uma etiologia integrada, em que predisposição genética, modulação epigenética e experiências ambientais interagem dinamicamente, reforçando a necessidade de abordagens multidimensionais na compreensão e manejo dos transtornos de humor.

CONSIDERAÇÕES FINAIS



Diante do exposto, torna-se evidente que a predisposição genética para ansiedade e depressão não se manifesta de forma isolada, mas sim, em constante interação com fatores ambientais, psicossociais e epigenéticos. A partir disso, observa-se a influência de variantes gênicas específicas - como *CRY2*, *PER3*, *BDNF*, *SLC6A4*, *FGF20*, *TPH2*, *MAOA*, *OPRM1*, *GALR1-3*, *NPPC*, *FOXP2*, *PLEKHA1*, *DIAPH3* e *CACNA1C* - nos processos biológicos que afetam a regulação do humor, o neurodesenvolvimento, o eixo HHA e a neurotransmissão. Além disso, a presença de polimorfismos em genes do relógio circadiano (*CRY2*, *PER3*) e genes moduladores da serotonina (*SLC6A4*, *MAOA*) se mostraram particularmente relevantes na manifestação de sintomas afetivos. Os mecanismos epigenéticos também revelaram como as experiências adversas influenciam a expressão gênica. Sendo assim, a complexidade dessa rede de influências aponta para a necessidade de abordagens integrativas tanto na pesquisa quanto na prática clínica, visando intervenções personalizadas e estratégias de prevenção mais eficazes. Logo, ressalta-se a necessidade de abordagens integrativas na pesquisa e na prática clínica, com ênfase em intervenções personalizadas e estratégias de prevenção baseadas na compreensão do perfil genético e ambiental do indivíduo.

REFERÊNCIAS

1. Javaid SF, Hashim IJ, Hashim MJ, Stip E, Samad MA, Ahababi AA. Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations. *Middle East Curr Psychiatr.* 2023;30.
2. Major depression. National Institute of Mental Health (NIMH). Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression>
3. Craske MG, Stein MB, Eley TC, Milad MR, Holmes A, Rapee RM, et al. Anxiety disorders. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17024.
4. Kring A. *Abnormal Psychology.* 12th ed. Nashville, TN: John Wiley & Sons; 2011.
5. Irwin SA, Montross LP, Chochinov HM. What treatments are effective for anxiety in patients with serious illness? In: Morrison RS, Goldstein N, editors. *Evidence-Based Practice of Palliative Medicine.* Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012. p. 191–7.
6. Kendall PC, Watson D. *Ansiedade e depressão: características distintas e sobrepostas.* San Diego, CA: Academic Press; 1989.
7. Veen DC, Zelst W, Schoevers R, Comijs H, Voshaar R. Comorbid anxiety disorders in late-life depression: results of a cohort study. *Int Psychogeriatr.* 2015;27:1157–65.
8. Ask H, Cheesman R, Jami E, Levey DF, Purves KL, Weber H. Genetic contributions to anxiety disorders: where we are and where we are heading. *Psychol Med.* 2021;51:2231–46.
9. Waszczuk M, Zavos H, Gregory A, Eley T. The phenotypic and genetic structure of depression and anxiety disorder symptoms in childhood, adolescence, and young adulthood. *JAMA Psychiatry.* 2014;71:905.
10. Mariani N, Cattane N, Pariante C, Cattaneo A. Gene expression studies in Depression development and treatment: an overview of the underlying molecular mechanisms and biological processes to identify biomarkers. *Transl Psychiatry.* 2021;11:354.
11. Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83:495–502.
12. Zhu H, Belcher M, van der Harst P. Healthy aging and disease: role for telomere biology? *Clin Sci (Lond).* 2011;120:427–40.
13. Wolkowitz OM, Reus VI, Mellon SH. Of sound mind and body: depression, disease, and accelerated aging. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011;13:25–39.

14. Teyssier JR, Chauvet-Gelinier JC, Ragot S, Bonin B. Up-regulation of leucocytes genes implicated in telomere dysfunction and cellular senescence correlates with depression and anxiety severity scores. *PLoS One*. 2012;7:e49677.
15. Tesfaye M, Jaholkowski P, Shadrin AA, van der Meer D, Hindley GFL, Holen B, et al. Identification of Novel Genomic Loci for Anxiety and Extensive Genetic Overlap with Psychiatric Disorders. *medRxiv*. 2024:23294920.
16. Purves KL, Coleman JRI, Meier SM, Rayner C, Davis KAS, Cheesman R, et al. A major role for common genetic variation in anxiety disorders. *Mol Psychiatry*. 2020;25:3292-3303.
17. Leader G, Curtin A, Shprintzen RJ, Whelan S, Coyne R, Mannion A. Adaptive living skills, sleep problems, and mental health disorders in adults with 22q11.21 deletion syndrome. *Res Dev Disabil*. 2023;136:104491.
18. Kovanen L, Kaunisto M, Donner K, Saarikoski ST, Partonen T. CRY2 genetic variants associate with dysthymia. *PLoS One*. 2013;8:e71450.
19. Jiménez KM, Pereira-Morales AJ, Adan A, Lopez-Leon S, Forero DA. Depressive symptoms are associated with a functional polymorphism in a miR-433 binding site in the FGF20 gene. *Mol Brain*. 2018;11:53.
20. Honorato-Mauer J, Xavier G, Ota VK, Chehimi SN, Mafra F, Cuóco C et al. Alterations in microRNA of extracellular vesicles associated with major depression, attention-deficit/hyperactivity and anxiety disorders in adolescents. *Transl Psychiatry*. 2023;13:47.
21. Latsko MS, Gilman TL, Matt LM, Nylocks KM, Coifman KG, Jasnow AM. A Novel Interaction between Tryptophan Hydroxylase 2 (TPH2) Gene Polymorphism (rs4570625) and BDNF Val66Met Predicts a High-Risk Emotional Phenotype in Healthy Subjects. *PLoS One*. 2016;11:e0162585.
22. Kim HI, Lee HJ, Cho CH, Kang SG, Yoon HK, Park YM et al. Association of CLOCK, ARNTL, and NPAS2 gene polymorphisms and seasonal variations in mood and behavior. *Chronobiol Int*. 2015;32:785-91.
23. Bedrosian TA, Fonken LK, Nelson RJ. Endocrine Effects of Circadian Disruption. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:109-31.
24. Liberman AR, Halitjaha L, Ay A, Ingram KK. Modeling Strengthens Molecular Link between Circadian Polymorphisms and Major Mood Disorders. *J Biol Rhythms*. 2018;33:318-336.
25. Widiger TA, Oltmanns JR. Neuroticism is a fundamental domain of personality with enormous public health implications. *World Psychiatry*. 2017;16:144-145.

26. Rodríguez-Ramos Á, Moriana JA, García-Torres F, Ruiz-Rubio M. Emotional stability is associated with the MAOA promoter uVNTR polymorphism in women. *Brain Behav.* 2019;9:e01376.
27. Gonzalez I, Polvillo R, Ruiz-Galdon M, Reyes-Engel A, Royo JL. Dysmorphic contribution of neurotransmitter and neuroendocrine system polymorphisms to subtherapeutic mood states. *Brain Behav.* 2019;9:e01140.
28. Tambs K, Czajkowsky N, Røysamb E, Neale MC, Reichborn-Kjennerud T, Aggen SH *et al.* Structure of genetic and environmental risk factors for dimensional representations of DSM-IV anxiety disorders. *Br J Psychiatry.* 2009;195:301-7
29. Gjerde LC, Røysamb E, Czajkowski N, Reichborn-Kjennerud T, Orstavik RE, Kendler KS *et al.* Strong genetic correlation between interview-assessed internalizing disorders and a brief self-report symptom scale. *Twin Res Hum Genet.* 2011;14:64-72.
30. Stenz L, Schechter DS, Serpa SR, Paoloni-Giacobino A. Intergenerational Transmission of DNA Methylation Signatures Associated with Early Life Stress. *Curr Genomics.* 2018;19:665-675.
31. Mulligan CJ. Early environments, stress, and the epigenetics of human health. *Annu Rev Anthropol.* 2016;45:233–49.
32. Straight B, Fisher G, Needham BL, Naugle A, Olungah C, Wanitjirattikal P *et al.* Lifetime stress and war exposure timing may predict methylation changes at NR3C1 based on a pilot study in a warrior cohort in a small-scale society in Kenya. *Am J Hum Biol.* 2021;33:e23515.
33. Rivera LM, Uwizeye G, Stolrow H, Christensen B, Rutherford J, Thayer Z. Prenatal exposure to genocide and subsequent adverse childhood events are associated with DNA methylation of SLC6A4, BDNF, and PRDM8 in early adulthood in Rwanda. *Sci Rep.* 2024;14:27879.
34. McAdams TA, Gregory AM, Eley TC. Genes of experience: explaining the heritability of putative environmental variables through their association with behavioural and emotional traits. *Behav Genet.* 2013;43(4):314-28.
35. Juhasz G, Hullam G, Eszlari N, Gonda X, Antal P, Anderson IM, *et al.* Brain galanin system genes interact with life stresses in depression-related phenotypes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(16):E1666-73.
36. Gorzalka BB, Hill MN. Putative role of endocannabinoid signaling in the etiology of depression and actions of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*



2011;15;35(7):1575-85.

37. Smaga I, Jastrzębska J, Zaniewska M, Bystrowska B, Gawliński D, Faron-Górecka A, et al. Changes in the Brain Endocannabinoid System in Rat Models of Depression. *Neurotox Res.* 2017;31(3):421-435.
38. Francischetti EA, de Abreu VG. *Arquivos brasileiros de cardiologia.* 2006;87(4):548–58.
39. Lazary J, Eslari N, Kriko E, Tozser D, Dome P, Deakin JFW, et al. Genetic analyses of the endocannabinoid pathway in association with affective phenotypic variants. *Neurosci Lett.* 2021;744:135600.

Tabela 1 - Descrição dos estudos analisados nesta revisão (n = 15)

Título do artigo	Autores	Ano	Delineamento	Periódico	Amostra	Principais resultados
A Novel Interaction between Tryptophan Hydroxylase 2 (<i>TPH2</i>) Gene Polymorphism (rs4570625) and <i>BDNF</i> Val66Met Predicts a High-Risk Emotional Phenotype in Healthy Subjects.	Latsko MS et al. ²¹	2016	Estudo transversal	Plos ONE	Caucasianos, americanos, asiáticos e não hispânicos (N = 119) (N = 115)	Primeiro estudo a sugerir uma relação epistática entre <i>BDNF</i> Val 66Met e <i>TPH2</i> polimorfismos rs4570625 para regulação prejudicada de conteúdo emocional negativo, que têm sido consistentemente associados a transtornos afetivos comuns, incluindo depressão e ansiedade.
Adaptive living skills, sleep problems, and mental health disorders in adults with 22q11.21 deletion syndrome.	Leader G et al. ¹⁷	2023	Estudo transversal	Elsevier - Research in Developmental Disabilities	Americanos, britânicos e irlandeses (N = 101)	Neste estudo, 28,7% dos participantes apresentaram sintomas de um potencial transtorno de ansiedade, enquanto 61,4% apresentaram sintomas de depressão. Esses resultados destacam a prevalência de ansiedade e depressão em 22q11DS.
Alterations in microRNA of extracellular vesicles associated with major depression, attention-deficit/hyperactivity and anxiety disorders in adolescents.	Honorato-Mauer J, et al. ²⁰	2023	Estudo de coorte	Translational Psychiatry	Brasileiros (N = 116)	Foram identificados inúmeros miRNAs, alguns consistentes com estudos anteriores e outros novos para este estudo, que foram associados à presença de transtorno depressivo maior (TDM) e ansiedade.
Brain galanin system genes interact with life stresses in	Juhasz G, et al. ³⁵	2014	Estudo de coorte	Cross Mark	Britânicos e húngaros (N = 2.361)	Variantes em genes para galanina (<i>GAL</i>) e seus receptores (<i>GALR1</i> , <i>GALR2</i> ,

Título do artigo	Autores	Ano	Delineamento	Periódico	Amostra	Principais resultados
depression-related phenotypes.						GALR3), apesar de seus loci genômicos díspares, conferiram risco aumentado de depressão e ansiedade em pessoas que vivenciaram adversidades na infância ou eventos negativos recentes na vida.
<i>CRY2</i> genetic variants associate with dysthymia.	Kovanen L, et al. ¹⁸	2013	Estudo transversal	Plos ONE	Finlandeses (N = 5.910)	Embora preliminar, essa análise demonstrou que o <i>CRY2</i> associa-se fortemente à distímia, que é caracterizada por um episódio depressivo que dura dois anos ou mais e muitas vezes se aprofunda em um episódio depressivo maior.
Depressive symptoms are associated with a functional polymorphism in a miR-433 binding site in the <i>FGF20</i> gene.	Jiménez KM et al. ¹⁹	2018	Estudo transversal	Molecular Brain	Colombianos (N = 270)	Descobriu-se que o polimorfismo funcional rs12720208 no gene <i>FGF20</i> , que regula sua modulação pelo miR-433, está associado a sintomas depressivos em adultos jovens, de maneira estatisticamente significativa ($p=0.023$).
Dysmorphic contribution of neurotransmitter and neuroendocrine system polymorphisms to subtherapeutic mood states.	Gonzalez I, et al ²⁷	2019	Estudo transversal	Brain and Behavior	Espanhóis (N = 668)	<i>OPRM1</i> rs1799971 é associado ao aumento da ansiedade e dos sintomas de somatização entre as mulheres.
Emotional stability is associated with the MAOA promoter	Rodríguez-Ramos Á et al. ²⁶	2019	Estudo transversal	Brain and Behavior	Espanhóis (N = 99)	Mulheres saudáveis com genótipo com maior atividade MAO-A

Título do artigo	Autores	Ano	Delineamento	Periódico	Amostra	Principais resultados
uVNTR polymorphism in women.						apresentam níveis mais elevados de neuroticismo, traço de personalidade que prevê transtornos mentais, como ansiedade e depressão.
Genes of experience: explaining the heritability of putative environmental variables through their association with behavioural and emotional traits.	McAdams TA et al. ³⁴	2013	Estudo de coorte	Behaviour Genetics	Britânicos (N = 3.640) (N = 2.647)	Percebeu-se que a herdabilidade de medidas ambientais como negatividade materna, negatividade paterna e eventos negativos da vida pode ser explicada através de sua associação com fenótipos comportamentais, os quais incluem depressão e ansiedade.
Genetic analyses of the endocannabinoid pathway in association with affective phenotypic variants.	Lazary J et al. ³⁹	2021	Estudo de coorte	Elsevier - Neuroscience Letters	Britânicos e húngaros (N = 837) (N = 988)	Essa análise da sinalização do sistema endocanabinóide (eCB) confirmou o efeito sugestivo dos polimorfismos genéticos <i>CACNA1C</i> no fenótipo depressivo em interação com traumas na infância em duas amostras independentes de populações gerais.
Identification of novel genomic loci for anxiety symptoms and extensive genetic overlap with psychiatric disorders	Tesfaye M et al. ¹⁵	2024	Estudo de coorte	PCN Psychiatry and Clinical Neurosciences	Britânicos (N = 126.569)	Os autores identificaram 119 novos loci para ansiedade e 47 loci compartilhados entre ansiedade e depressão maior. Novos genes associados à ansiedade incluem <i>NPPC</i> , <i>FOXP2</i> , <i>PLEKHA1</i> e <i>DIAPH3</i> ,

Título do artigo	Autores	Ano	Delineamento	Periódico	Amostra	Principais resultados
						envolvidos em processos biológicos como neurodesenvolvimento e adesão celular.
Modeling Strengthens Molecular Link between Circadian Polymorphisms and Major Mood Disorders.	Lieberman AR et al. ²⁴	2018	Estudo transversal	Journal of Biological Rhythms Volume 33, Issue 3, June 2018, Pages 318-336	Americanos (N = 528)	Encontradas associações alélicas e/ou genotípicas significativas entre <i>CRY2</i> e duas variantes <i>PER3</i> . O polimorfismo <i>PER3</i> (rs57875989) foi associado à depressão nesta amostra, e indivíduos homocigotos para o polimorfismo de nucleotídeo único <i>PER3</i> (SNP) (rs228697) relataram ansiedade significativa.
Prenatal exposure to genocide and subsequent adverse childhood events are associated with DNA methylation of <i>SLC6A4</i> , <i>BDNF</i> , and <i>PRDM8</i> in early adulthood in Rwanda.	Rivera LM et al. ³³	2024	Estudo transversal	Scientific reports	Ruandeses (N = 30) (N = 31)	Foi investigado associações entre trauma pré-natal e experiências adversas pós-natais na infância na metilação do DNA de genes associados à resposta ao estresse. Descobriu-se forte correlação entre a metilação do DNA no <i>BDNF</i> e <i>SLC6A4</i> com sintomas de depressão e ansiedade.
Strong genetic correlation between interview-assessed internalizing disorders and a brief self-report symptom scale.	Gjerde LC et al. ²⁹	2012	Estudo transversal	Twin Research and Human Genetics Volume 14, Number 1, February 2012, Pages. 64–72	Noruegueses (N = 7.992)	Foi aplicada a Lista de Verificação de Sintomas-5 (SCL-5) para medir sintomas de ansiedade e de depressão em amostra de gêmeos. A correlação genética entre sintomas atuais e ao longo da vida de transtornos internalizantes como ansiedade e depressão autorrelatados apresenta alta significância devido ao valor de 0,82 (IC

Título do artigo	Autores	Ano	Delineamento	Periódico	Amostra	Principais resultados
						95%; 0,61–1,0). Portanto, assume-se que os fatores de risco genéticos para os sintomas de tais transtornos são altamente sobrepostos.
Up-regulation of leucocytes genes implicated in telomere dysfunction and cellular senescence correlates with depression and anxiety severity scores.	Teyssier JR et al. ¹⁴	2012	Estudo caso-controle	Plos One	Franceses (N = 17) (N = 16)	Neste estudo, relatou-se pela primeira vez que a expressão dos dois genes <i>STMN1</i> e <i>P16ink4a</i> , que são marcadores de disfunção do telômero e senescência celular, são regulados positivamente nos leucócitos sanguíneos de mulheres com transtorno depressivo maior.

Fonte: Autores, 2025.

Tabela 2 - Risco de viés nos estudos incluídos, de acordo com o checklist de avaliação crítica do JBI.

Autores	1. Os critérios de inclusão na amostra foram claramente definidos?	2. Os participantes do estudo e o ambiente foram descritos em detalhes?	3. A exposição foi medida de forma válida e confiável?	4. Critérios objetivos e padronizados foram usados para a medição da condição?	5. Fatores de confusão foram identificados?	6. Estratégias para lidar com fatores de confusão foram declaradas?	7. Os desfechos foram medidos de forma válida e confiável?	8. A análise estatística apropriada foi utilizada?
	Sim	Sim	Sim	Sim	Parcialmente	Sim	Sim	Sim
Leader G et al. ¹⁷	Sim	Sim	Parcialmente	Sim	Parcialmente	Sim	Parcialmente	Sim

Honorato -Mauer J, et al. ²⁰	Sim	Sim	Sim	Sim	Parcialment e	Sim	Sim	Sim
Juhasz G, et al. ³⁵	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Kovanen L, et al. ¹⁸	Sim	Sim	Sim	Sim	Parcialment e	Sim	Sim	Sim
Jiménez KM et al. ¹⁹	Sim	Sim	Sim	Sim	Parcialment e	Sim	Sim	Sim
Gonzalez I, et al ²⁷	Sim	Sim	Sim	Sim	Parcialment e	Sim	Sim	Sim
Rodríguez -Ramos Á et al. ²⁶	Sim	Sim	Sim	Parcialment e	Parcialment e	Parcialment e	Sim	Sim
McAdams TA et al. ³⁴	Sim	Parcialment e	Sim	Sim	Sim	Parcialment e	Sim	Sim
Lazary J et al. ³⁹	Sim	Parcialment e	Sim	Sim	Sim	Parcialment e	Sim	Sim
Tesfaye M et al. ¹⁵	Sim	Parcialment e	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Lieberman AR et al. ²⁴	Sim	Parcialment e	Sim	Sim	Sim	Parcialment e	Sim	Sim
Rivera LM et al. ³³	Sim	Parcialment e	Sim	Sim	Sim	Parcialment e	Sim	Sim
Gjerde LC et al. ²⁹	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Teyssier JR et al. ¹⁴	Sim	Parcialment e	Sim	Sim	Sim	Parcialment e	Sim	Sim
----------------------------------	-----	------------------	-----	-----	-----	------------------	-----	-----

Fonte: Autores, 2025.

Tabela 3 - Qualidade metodológica dos estudos de acordo com a Escala de Newcastle-Ottawa (NOS)

Autores	Seleção	Comparabilidade	Exposição/ desfecho	Total
Latsko MS et al. ²¹	4	3	3	10
Leader G et al. ¹⁷	4	2	3	9
Honorato-Mauer J, et al. ²⁰	6	2	5	13
Juhasz G, et al. ³⁵	5	3	5	13
Kovanen L, et al. ¹⁸	6	2	5	13
Jiménez KM et al. ¹⁹	5	2	4	11
Gonzalez I, et al ²⁷	4	2	4	10
Rodríguez-Ramos Á et al. ²⁶	4	2	4	10
McAdams TA et al. ³⁴	7	4	6	17
Lazary J et al. ³⁹	7	4	5	16
Tesfaye M et al. ¹⁵	7	4	5	16
Liberman AR et al. ²⁴	7	4	4	15
Rivera LM et al. ³³	7	4	4	15
Gjerde LC et al. ²⁹	7	4	5	16
Teyssier JR et al. ¹⁴	6	3	4	13

Fonte: Autores, 2025.

Figura 1. Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos para a revisão sistemática. O fluxograma detalha as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e

inclusão. Um total de 494 registros foi identificado por meio da busca em bases de dados (Medline: n=305; Cochrane: n=189; SciELO: n=0). Após a remoção de 58 registros (duplicatas e outros motivos), 436 registros foram triados por título e resumo. Destes, 421 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, principalmente devido a delineamento de estudo inadequado (n=312) ou população inadequada (n=87). Quinze (15) artigos em texto completo foram avaliados e todos atenderam aos critérios para inclusão na síntese qualitativa da revisão.

Apêndice 1

- MEDLINE via PubMed - (("Genes"[MeSH Terms] OR "Genetic"[Title/Abstract]) AND ("Depressive Disorder"[MeSH Terms] OR "Major Depressive Disorder"[Title/Abstract] OR "Depression"[Title/Abstract]) AND ("Anxiety Disorders"[MeSH Terms] OR "Generalized Anxiety Disorder"[Title/Abstract] OR "Anxiety"[Title/Abstract]))
- COCHRANE - (genes OR genetic) AND (depression OR "major depressive disorder" OR MDD) AND (anxiety OR "generalized anxiety disorder" OR GAD)
- SCIELO - (genes OR genético) AND (depressão OR depressivo OR "transtorno depressivo maior") AND (ansiedade OU "transtorno de ansiedade generalizada")