

ASSOCIAÇÃO ENTRE SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA PARA DEPRESSÃO E FUNÇÕES EXECUTIVAS NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA EM UM ESTUDO LONGITUDINAL DE BASE POPULACIONAL NO BRASIL

VICTOR SANTANA¹; LAÍSA CAMERINI²; MARINA CARPENA³, INÁ S. SANTOS⁴, ALICIA MATIJASEVICH⁵, LUCIANA TOVO-RODRIGUES⁶

¹*Universidade Federal de Pelotas – ivfsantana@gmail.com*

²*Universidade Federal de Pelotas – lcamerinidarosa@gmail.com*

³*Universidade Federal de Pelotas – marinacarpema_@hotmail.com*

⁴*Universidade Federal de Pelotas – inasantos.epi@gmail.com*

⁵*Universidade de São Paulo – alicia.matijasevich@usp.br*

⁶*Universidade Federal de Pelotas – luciana.tovo@gmail.com*

1. INTRODUÇÃO

As funções executivas são um conjunto de processos cognitivos que permitem o planejamento, a tomada de decisões, o controle de impulsos e a regulação do comportamento (DIAMOND et al., 2013). Elas incluem habilidades como atenção seletiva, memória de trabalho e flexibilidade cognitiva, sendo fundamentais para um desenvolvimento cognitivo saudável, além de adaptação a novas situações, resolução de problemas e aprendizado ao longo da vida (SALEHINEJAD et al., 2021). Essas funções são especialmente importantes durante a infância e adolescência, períodos críticos para o desenvolvimento acadêmico, social e emocional (SALEHINEJAD et al., 2021).

Transtornos psiquiátricos, como a depressão, estão frequentemente associados a prejuízos cognitivos, especialmente em funções executivas. A depressão é um transtorno comum caracterizado por humor persistentemente deprimido e comprometimento do funcionamento social e ocupacional, com prevalência ao longo da vida estimada em cerca de 10% da população geral (SIMON et al., 2024; TOLENTINO & SCHMIDT, 2018). Meta-análises indicam que déficits cognitivos persistem mesmo após a remissão dos episódios depressivos, afetando atenção, memória, velocidade de processamento e função executiva, sendo observadas correlações entre a gravidade da depressão e o desempenho em funções executivas (SEMKOVSKA et al., 2019; ROCK et al., 2014; LEE et al., 2012; MCDERMOTT et al., 2009).

Paralelamente, fatores genéticos desempenham um papel significativo na etiologia da depressão. A herdabilidade varia de 30 a 50%, e estudos de variação genética comum têm revelado a natureza expressivamente poligênica do transtorno (ADAMS et al., 2025). Com base nesses estudos, uma literatura crescente tem examinado escores poligênicos (PGS) para quantificar a vulnerabilidade individual à depressão ao longo do desenvolvimento (AGERBO et al., 2020; CAO et al., 2021). Embora PGSs para depressão tenham sido associados a sintomas depressivos, sua relação com funções executivas ainda não está clara. A possibilidade de que o risco genético para depressão também predisponha os indivíduos a déficits cognitivos ainda é uma questão em aberto e pouco investigada, especialmente em amostras populacionais não clínicas.

Nesse contexto, objetivamos testar a associação entre PGS para depressão e funções executivas em adolescentes de 11 e 15 anos da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004.

2. METODOLOGIA

A Coorte de Nascimentos de Pelotas 2004 é um estudo de base populacional na cidade de Pelotas, no sul do Brasil. No período de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2004, todas as crianças nascidas no município foram identificadas e suas mães convidadas a participar do estudo. Até o momento, oito acompanhamentos foram conduzidos. A metodologia de coorte foi previamente descrita (SANTOS et al. 2011; SANTOS et al., 2014. TOVO-RODRIGUES et al., 2023).

Como desfecho das análises, as funções executivas relacionadas à atenção aos 11 anos foram avaliadas por meio de tarefas do *Test of Everyday Attention for Children* (TEA-Ch), um teste neuropsicológico desenvolvido para mensurar a natureza multidimensional da atenção e das funções executivas relacionadas, em crianças e adolescentes (MANLY et al., 2001). As duas funções executivas avaliadas foram atenção seletiva e flexibilidade cognitiva, em que escores mais altos indicam maior prejuízo. Aos 15 anos, a memória de trabalho espacial foi examinada por meio de um subteste da *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) (LUCIANA & NELSON, 2002). O número total de erros foi utilizado como indicador da memória de trabalho espacial. Escores mais altos refletem maior comprometimento dessa função.

As amostras de saliva para análise de DNA foram coletadas aos 6 anos de idade, utilizando o kit de coleta Oragene Genotek® – 250 DNA (SANTOS et al., 2014). As amostras de DNA foram genotipadas para aproximadamente 600.000 SNPs usando um *Infinium Global Screening Array 2* (Illumina). A imputação das variantes não genotipadas restantes foi realizada com base nos dados da população geral do Projeto 1000 Genomas (fase 3) como um painel de referência. O PGS de depressão foi criado com base nas estatísticas summarizadas do recente GWAS sobre depressão (ADAMS et al., 2025). Este GWAS incluiu 688.808 indivíduos com depressão maior e 4.364.225 controles de 29 países, abrangendo diferentes ancestralidades e populações miscigenadas, nos quais os autores identificaram 697 associações em 635 loci, sendo 293 delas novas. O PGS foi criado utilizando o método SBayesRC. Essa abordagem bayesiana ajusta simultaneamente os efeitos de cada variante genética considerando o desequilíbrio de ligação (LD) local e permite modelar a heterogeneidade da arquitetura genética do fenótipo (ZHENG et al., 2024). Os escores foram exportados e analisados no Stata 17.

Para investigar se o PGS de depressão está associado a prejuízos nas funções executivas na adolescência foram utilizados modelos de regressão linear brutos e ajustados. No modelo ajustado, incluímos sexo do adolescente e os primeiros 10 componentes principais (PCs) de ancestralidade. Os resultados são apresentados como coeficientes beta (β) e os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas. Foi obtido consentimento informado por escrito das mães ou dos responsáveis legais, e os adolescentes também assinaram um termo de consentimento informado.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tamanho amostral aos 11 anos consistiu em 3.516 participantes da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004, com 51,4% do sexo masculino, peso médio ao nascer de 3.181 g e idade materna média de 26,6 anos. A maioria das mães

declarou-se de cor branca (73,2%) e vivia com companheiro (84,5%). Mais de 40% tinha ≥9 anos de escolaridade (43,9%), 39,5% eram primíparas e 26,7% relataram haver fumado durante a gestação. Aos 15 anos, a amostra incluiu 1.910 participantes, com distribuição de características sociodemográficas semelhantes: 50,9% do sexo masculino, peso médio ao nascer de 3.179 g, idade materna média de 28,8 anos, 72,7% das mães de cor branca, 84,9% vivendo com companheiro, 45,2% com escolaridade ≥9 anos, 40,4% primíparas e 26,7% fumantes na gestação.

Analisamos a associação entre o PGS de depressão e funções executivas aos 11 e 15 anos (Tabela 1), incluindo participantes com dados genéticos e de funções executivas. Nos modelos brutos, escores mais altos de PGS estiveram relacionados a pior desempenho em todos os domínios avaliados, sendo estes atenção seletiva e flexibilidade cognitiva aos 11 anos, e memória de trabalho aos 15 anos. Após ajuste para sexo e ancestralidade, as associações com atenção seletiva e memória de trabalho permaneceram significativas. O aumento de um desvio padrão no PGS levou a um aumento médio de 0,14 pontos no teste de atenção seletiva ($\beta = 0,17$, IC 95% = 0,05 a 0,29, $p = 0,005$) e 0,63 pontos no teste de memória de trabalho ($\beta = 0,63$, IC 95% = 0,24; 1,03, $p = 0,002$). A proporção de variância explicada pelo PGS (ΔR^2) variou de 0,12% para flexibilidade cognitiva a 0,52% para memória de trabalho. A associação entre o PGS e flexibilidade cognitiva foi atenuada no modelo multivariado e deixou de ser estatisticamente significativa.

Tabela 1. Modelo de regressão linear investigando a associação entre a suscetibilidade à depressão (PGS) e os desfechos de funções executivas aos 11 e 15 anos de idade. Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2004.

Funções Executivas	PGS depressão					
	β_{bruto} (95%CI)	P-valor	$\beta_{ajustada}$ (95%CI)	P-valor	ΔR^2	
Atenção seletiva (11 anos)	0,39 (0,28;0,51)	<0,001	0,17 (0,05;0,29)	0,005	0,24%	
Flexibilidade cognitiva (11 anos)	1,91 (0,78;3,03)	0,001	1,19 (-0,02;2,40)	0,054	0,12%	
Memória de trabalho (15 anos)	1,08 (0,70;1,46)	<0,001	0,63 (0,24;1,03)	0,002	0,52%	

N atenção seletiva: 3,221

N flexibilidade cognitiva: 3,211

N memória de trabalho: 1,173

PGS: escore poligênico; β : coeficiente beta; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Ajustado por sexo e pelos 10 primeiros componentes principais de ancestralidade.

Os resultados deste estudo indicam que o risco genético para depressão está associado a prejuízos em funções executivas na adolescência. Esses achados corroboram evidências de que a depressão está associada a déficits em funções executivas (SEMKOVSKA et al., 2019; ROCK et al., 2014; LEE et al., 2012; MCDERMOTT et al., 2009) e sugerem que fatores genéticos contribuem para vulnerabilidades cognitivas, mesmo em amostras populacionais não clínicas. A proporção de variância explicada pelo PGS reflete a complexidade poligênica da depressão e o papel de fatores ambientais e de desenvolvimento na determinação do desempenho cognitivo.

4. CONCLUSÕES

Em conclusão, este estudo demonstra que o risco genético para depressão, avaliado por meio do PGS, está associado a déficits em funções executivas durante a adolescência, especialmente em atenção seletiva e memória de trabalho. Esses achados sugerem que a vulnerabilidade genética à depressão pode influenciar precocemente o desempenho cognitivo, mesmo em populações não clínicas, reforçando a importância de estratégias preventivas e intervenções direcionadas ao desenvolvimento cognitivo em adolescentes com história familiar de depressão.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, M. J. et al. Trans-ancestry genome-wide study of depression identifies 697 associations implicating cell types and pharmacotherapies. *Cell*, v.188, n.3, p.640-652.e9, 2025.
- AGERBO, E. et al. Risk of Early-Onset Depression Associated With Polygenic Liability, Parental Psychiatric History, and Socioeconomic Status. *JAMA Psychiatry*, v.78, n.4, p.387-397, 2021.
- CAO, Z. et al. Polygenic risk score, healthy lifestyles, and risk of incident depression. *Transl Psychiatry*, v.11, n.1, p.189, 2021.
- DIAMOND, A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol*, v.64, p.135-168, 2013.
- LEE, R. S. et al. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *J Affect Disord*, v.140, n.2, p.113-124, 2012.
- LUCIANA, M.; NELSON, C. A. Assessment of neuropsychological function through use of the Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery: performance in 4- to 12-year-old children. *Dev Neuropsychol*, v.22, p.595-624, 2002.
- MANLY, T. et al. The differential assessment of children's attention: the Test of Everyday Attention for Children (TEA-Ch), normative sample and ADHD performance. *J Child Psychol Psychiatry*, v.42, p.1065-1081, 2001.
- MCDERMOTT, L. M.; EBMEIER, K. P. A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *J Affect Disord*, v.119, n.1-3, p.1-8, 2009.
- ROCK, P. L. et al. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*, v.44, n.10, p.2029-2040, 2014.
- SALEHINEJAD, M. A. et al. Hot and cold executive functions in the brain: A prefrontal-cingulate network. *Brain Neurosci Adv*, v.5, p.23982128211007769, 2021.
- SANTOS, I. S. et al. Cohort profile update: 2004 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. Body composition, mental health and genetic assessment at the 6 years follow-up. *Int J Epidemiol*, v.43, n.5, p.1437-1437f, 2014.
- SANTOS, I. S. et al. Cohort profile: The 2004 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol*, v.40, n.6, p.1461-1468, 2011.
- SEMKOVSKA, M. et al. Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, v.6, n.10, p.851-861, 2019.
- SIMON, G. E. et al. Management of Depression in Adults: A Review. *JAMA*, v.332, n.2, p.141-152, 2024.
- TOLENTINO, J. C.; SCHMIDT, S. L. DSM-5 Criteria and Depression Severity: Implications for Clinical Practice. *Front Psychiatry*, v.9, p.450, 2018.
- TOVO-RODRIGUES, L. et al. Cohort profile update: 2004 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study follow-up during adolescent years. *Int J Epidemiol*, v.53, n.1, dyad156, 2023.
- ZHENG, Z. et al. Leveraging functional genomic annotations and genome coverage to improve polygenic prediction of complex traits within and between ancestries. *Nat Genet*, v.56, p.767-777, 2024.