



Universidade de Brasília

Faculdade UnB Planaltina
Licenciatura em Ciências Naturais

**FATORES EPIGENÉTICOS E O SUICÍDIO:
UMA ANÁLISE CIENCIOMÉTRICA**

Hyago da Silva Nunes

Brasília-DF,
Outubro de 2021

Hyago da Silva Nunes

FATORES EPIGENÉTICOS E O SUICÍDIO:
UMA ANÁLISE CIENCIOMÉTRICA

Orientadora: Tatiana Barbosa Rosado Laviola

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora, como exigência parcial para a obtenção de título de Licenciado do Curso de Ciências Naturais, da Faculdade UnB Planaltina.

Brasília-DF,
Outubro de 2021

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a toda minha família, por me incentivar a acreditar que a educação é transformadora em todos os sentidos. Em especial, à minha mãe, Angelitta Pereira da Silva, e ao meu pai, Alexandre da Costa Nunes.

À professora Tatiana Barbosa Rosado Laviola, por ter me orientado com extrema dedicação, empatia e direcionamento durante a elaboração deste trabalho.

À professora Ana Clara Mendes da Silva, pelas contribuições na pesquisa e na construção do trabalho.

Muito obrigado a todos!

RESUMO

Há registros de milhares de mortes por suicídio todos os anos no mundo, um problema de saúde causado por vários fatores. Entre estes, os epigenéticos que podem modificar a expressão gênica e contribuir para o desenvolvimento do suicídio. Instituições e autores têm se interessado em pesquisas que investiguem a relação entre os fatores epigenéticos e o suicídio. Dessa forma, por meio de uma análise bibliométrica, este estudo tem como objetivo principal identificar trabalhos que relacionam os fatores epigenéticos ao suicídio, e, a partir disso, elaborar indicadores bibliométricos sobre o tema conforme os objetivos específicos. As análises indicaram que houve uma tendência de crescimento a respeito de pesquisas sobre o tema e que os países com maior quantidade de publicação são Canadá e Estados Unidos. Nesse sentido, os autores que mais publicaram trabalhos científicos sobre o tema afiliaram os seus estudos a instituições canadenses. A metilação do DNA foi o fator epigenético de maior destaque em relação ao estudo do suicídio. Por fim, concluiu-se que os fatores epigenéticos podem ser um fator de risco para o suicídio e um importante tema para pesquisas científicas que querem compreender essa relação.

Palavras-chave: fatores epigenéticos; suicídio; bibliometria; epigenética.

ABSTRACT

There are thousands of recorded deaths from suicide every year in the world, a health problem caused by several factors. Among these, are epigenetics that can modify gene expression and contribute to the development of suicidal tendencies. Institutions and authors are interested in research investigating the relationship between epigenetic factors and suicide. Thus, through a scientometric analysis, this study aims to identify work that relates epigenetic factors to suicide, and, based on this, to develop scientometric indicators on the subject according to the specific objectives. The analyses indicated that there was a growing trend regarding research on the subject and that the countries with the highest number of publications are Canada and the United States. In that regard, the authors who most published scientific papers on the subject were affiliated to Canadian institutions. DNA methylation was the most prominent epigenetic factor in relation to the study of suicide. Finally, it was concluded that epigenetic factors can be a risk factor for suicide and an important theme for scientific research that attempts to understand this relationship.

Keywords: epigenetic factors; suicide; scientometry; epigenetics.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	7
1. EPIGENÉTICA	9
2. FATORES EPIGENÉTICOS	10
2.1 Modificações de histonas	10
2.2 Metilação do DNA	11
2.3 RNAs não codificantes	12
3. FATORES EPIGENÉTICOS E O SUICÍDIO	13
3.1 Modificações de histonas e o suicídio	13
3.2 Metilação do DNA e o suicídio	14
3.3 RNAs não codificantes e o suicídio	15
4. CIENCIOMETRIA	17
5. OBJETIVOS	18
5.1 Objetivo geral	18
5.2 Objetivos específicos	18
6. METODOLOGIA	18
7. RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
7.1 Distribuição espaço-temporal	19
7.2 Locais de estudo	20
7.3 Fatores epigenéticos associados ao suicídio	22
7.4 Principais autores	23
7.5 Análise de coautoria	24
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
REFERÊNCIAS	27

INTRODUÇÃO

O suicídio é um problema de saúde em vários países. Aproximadamente, 700.000 pessoas morrem todos os anos, vítimas de suicídio (Organização Mundial da Saúde, 2021). A maioria da população mundial vive em países de baixa e média renda, e, justamente, nesses países, ocorre a maioria das mortes por suicídio (Organização Mundial da Saúde, 2021). No Brasil, ocorreram 112.230 mortes por suicídio entre 2010 e 2019. Nesse período, também houve um crescimento de 43% no número de mortes anuais. Em 2010, foram 9.454 mortes em comparação com as 13.523 mortes de 2019. Outro dado que chama a atenção refere-se ao aumento da mortalidade por suicídio entre os adolescentes no país. Houve um aumento de 81% no mesmo período citado anteriormente (Ministério da Saúde, 2021).

O suicídio é um termo complexo que reflete um contínuo, que inclui a tentativa de suicídio, a ideação suicida, o comportamento suicida, como também a conclusão do suicídio (Turecki, 2014; Cheung *et al.*, 2020). Vários são os fatores que influenciam o desenvolvimento do suicídio, como psicopatologia, depressão, ansiedade, histórico familiar, adversidades na infância, uso crônico de substâncias, fatores psicossociais, fatores genéticos, fatores epigenéticos, entre outros fatores (Turecki *et al.*, 2012; Turecki e Brent, 2016). Dentre todos os fatores que exercem um papel importante para o desenvolvimento do suicídio, os fatores epigenéticos têm ganhado notoriedade nos últimos anos, devido a sua influência na mudança da expressão gênica e, principalmente, porque essa mudança no padrão da expressão gênica causada por modificações epigenéticas parece contribuir para o suicídio em alguns casos (Lockwood *et al.*, 2015; Misztak *et al.*, 2020).

Fatores epigenéticos é uma expressão derivada da epigenética, uma área da ciência que estuda as mudanças na expressão gênica que não são causadas por mudanças na sequência de bases nitrogenadas do ácido desoxirribonucleico (DNA) (Kanherkar *et al.*, 2014; Lockwood *et al.*, 2015). Os principais fatores epigenéticos que podem modificar a expressão de genes em um organismo são: modificações de histonas, metilação do DNA e RNAs não codificantes (ncRNAs). As modificações de histonas consistem em mudanças nas histonas que compõem o nucleossomo e podem ser categorizadas em: acetilação de histonas, fosforilação de histonas e metilação de histonas. A metilação do DNA ocorre quando algumas enzimas especializadas adicionam um grupo metil nas citosinas presentes nos nucleotídeos

que formam o DNA. Já a atuação dos ncRNAs pode ocorrer de diversas maneiras. Sendo que o principal mecanismo de atuação é a repressão da tradução de RNAs mensageiros (mRNAs) (Alberts *et al.*, 2017; Ramos-Rosales *et al.*, 2021).

A complexidade do suicídio envolve as interações gene-ambiente. Fatores ambientais, como abusos físicos na infância, uso excessivo de drogas, entre outros, podem desencadear alterações epigenéticas de longo prazo, que, por sua vez, podem contribuir para o risco do suicídio (Turecki e Brent, 2016). Estudiosos, nos últimos anos, chegaram à conclusão de que fatores epigenéticos exercem funções no formato da cromatina e na repressão da tradução de mRNAs, modificando a expressão gênica de tal maneira que modulam a atividade de expressão de alguns genes e, provavelmente cooperam para o fenótipo do suicídio (Keller *et al.*, 2010; Turecki, 2014; Roy *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2018). Por esse ângulo, é possível afirmar que a relação que um indivíduo estabelece com o ambiente pode ser determinante para o surgimento de marcas epigenéticas que poderão contribuir para o desdobramento do suicídio.

Nessa perspectiva, é importante compreender a amplitude e o desenvolvimento dos estudos que relacionam os fatores epigenéticos ao suicídio, visto que este é um problema que atinge o mundo inteiro. Para tanto, a cienciometria é uma ferramenta eficaz para avaliar uma área de pesquisa. Ela colabora com a avaliação do crescimento e desenvolvimento de campos científicos, constatando tendências e identificando novos temas (Netto e Laurindo, 2015). Além disso, a cienciometria mapeia o domínio do conhecimento, identifica autores que impulsionam o avanço científico e fornece uma visão global (Pollack e Adler, 2015).

Dessa forma, este trabalho realizou uma pesquisa avançada na plataforma da *Web of Science* (WoS) para identificar trabalhos que relacionam os fatores epigenéticos ao suicídio, usando uma metodologia cienciométrica para analisar os dados coletados. A WoS é uma ferramenta de pesquisa cada vez mais utilizada em pesquisas científicas, contém as principais plataformas do mundo e dezenas de milhões de registros bibliográficos (Li *et al.*, 2018).

1. EPIGENÉTICA

O termo epigenética surgiu ao final da primeira metade do século XX, com Conrad Waddington, em seu artigo intitulado “The Epigenotype”. Waddington era a favor da ideia de que deveríamos investigar os processos envolvidos no genótipo que causavam mudanças no fenótipo. Para ele, existia uma importância crucial em investigar esses mecanismos de correlação, principalmente no que diz respeito ao desenvolvimento. Seu artigo propôs que seriam necessárias duas tarefas principais para compreender os mecanismos que correlacionam a herança genética e o desenvolvimento: a primeira referiu-se, apenas, a observações e descrições dos processos de desenvolvimento; a segunda, e mais importante, à identificação dos mecanismos causais em ação e a relação destes com a embriologia experimental. Essa segunda tarefa recebeu o nome de epigenética (Waddington, 1942).

A compreensão sobre a epigenética evoluiu ao longo das décadas conforme novos estudos foram surgindo. Porém, a ideia de Waddington, de investigar os mecanismos de correlação entre o genótipo e o fenótipo, se mostrou correta e a própria compreensão atual sobre a epigenética confirma isso. A epigenética é uma espécie de ponte entre o genótipo e o fenótipo que altera o cromossomo e a expressão dos genes sem alterar o emparelhamento das bases do DNA (Goldberg et al., 2007). De uma maneira mais ampla, a epigenética é definida como uma área da ciência que estuda as mudanças na expressão gênica causadas por fatores epigenéticos, como modificações de histonas, metilação do DNA e atuação de ncRNAs, sendo alguns desses fatores herdáveis e reversíveis, e não por mudanças nas sequências de bases nitrogenadas dos nucleotídeos que estruturam o DNA (Tammen *et al.*, 2013; Cheung *et al.*, 2020).

Já se sabe, há algum tempo, que fatores ambientais constituem uma das causas para o aparecimento de marcas epigenéticas na estrutura celular de um indivíduo (Turecki, 2014; Turicki e Brent, 2016). Por exemplo, gêmeos monozigóticos, ou seja, indivíduos geneticamente idênticos, apresentam padrões de modificações epigenéticas diferentes com forte influência de fatores externos, como estilo de vida diferentes (Fraga *et al.*, 2005). Outra questão sólida, atualmente, é a herança epigenética. Os padrões de modificações epigenéticas podem ser herdados por meio do processo de mitose. Na mitose, uma célula com modificações epigenéticas, geralmente metilação do DNA, consegue transferir esse padrão de metilação do seu

DNA para as células filhas com ajuda de algumas enzimas (Strachan e Read, 2013; Bani-Fatemi *et al.*, 2015). Além da herança mitótica, marcas epigenéticas também podem ser transmitidas de pais para filhos por meio da herança meiótica que, no contexto do suicídio, pode conferir um risco adicional (Bani-Fatemi *et al.*, 2015).

2. FATORES EPIGENÉTICOS

2.1 Modificações de histonas

O DNA é uma estrutura extremamente importante para o funcionamento de um organismo. O DNA carrega, na sua estrutura, os genes que são sequências do DNA com instruções específicas. Os genes são essenciais para expressão gênica e, conseqüentemente, para a produção de RNAs e de proteínas. No núcleo das células humanas, o DNA se encontra associado a proteínas histonas, essa associação torna o DNA compactado e enovelado. Essa conformação compactada é conhecida como cromatina (Strachan e Read, 2013). A cromatina pode apresentar duas formas, a heterocromatina e a eucromatina. Quando a cromatina se encontra na forma de heterocromatina, ela está mais compactada em comparação com a forma de eucromatina. Desse modo, a heterocromatina dificulta a expressão gênica e a eucromatina facilita a expressão gênica (Ramos-Rosales *et al.*, 2021).

O nucleossomo é nível mais básico de organização da cromatina, essa estrutura é formada por uma fita dupla de DNA contendo 147 nucleotídeos e um complexo formado por duas de cada uma das histonas H2A, H2B, H3 e H4, que originam um octâmero. Cada uma das histonas que formam um nucleossomo possui uma “cauda” N-terminal de aminoácidos. Nessas caudas podem ocorrer diversas modificações covalentes. As principais modificações de histonas são: a acetilação, fosforilação e metilação de histonas (Alberts *et al.*, 2017). As modificações de histonas têm grande influência na compactação da cromatina, por isso, também influenciam a atividade transcricional (Strachan e Read, 2013; Kanherkar *et al.*, 2014).

A acetilação de histonas ocorre quando histonas acetiltransferases (HATs) adicionam um grupo acetil em lisinas específicas das histonas e alteram a carga dessas proteínas de positiva para negativa. As HATs são classificadas como ativadores transcricionais. Por outro lado, as histonas desacetilases (HDACs) removem o grupo acetil das lisinas e restauram a estrutura anterior, devolvendo carga

positiva às histonas. As HDACs são classificadas como repressores transcricionais (Tammen *et al.*, 2013). A acetilação das histonas torna a cromatina mais acessível, facilitando a atividade transcricional, já a desacetilação torna a cromatina mais compacta, dificultando a atividade transcricional (Kanherkar *et al.*, 2014)

A fosforilação de histonas ocorre, principalmente, nas caudas N-terminais. Os aminoácidos presentes nessas caudas, mais afetados pela fosforilação, são: serinas, treoninas e tirosinas. A fosforilação é realizada pela enzima quinase que adiciona um grupo fosfato na hidroxila do aminoácido alvo. Em contraste, a fosfatase é a enzima responsável pela remoção do grupo fosfato. A fosforilação das histonas altera a carga das mesmas que passa a ser negativa, e com isso, altera a estrutura da cromatina (Bannister e Kouzarides, 2011).

A metilação de histonas consiste na adição de um grupo metil nas caudas N-terminais das histonas. Geralmente, essa adição ocorre nos aminoácidos lisina e arginina. As lisinas podem ser alteradas por monometilação, dimetilação e trimetilação, e as argininas por monometilação e dimetilação. A histona lisina metiltransferase (HKMT) é responsável por metilar a lisina; e a arginina metiltransferase (PRMT) por metilar a arginina (Bannister e Kouzarides, 2011; Tammen *et al.*, 2013). A desmetilação é executada pelas enzimas desmetilases (Bannister e Kouzarides, 2011).

2.2 Metilação do DNA

A metilação do DNA, diferentemente da metilação das histonas, ocorre na própria estrutura do DNA nas bases nitrogenadas, em especial, nas citosinas (C). As citosinas são metiladas pelas enzimas DNA-metiltransferases (DNMTs), que adicionam um grupo metil na posição 5 das citosinas. As citosinas que são modificadas pela metilação recebem o nome de 5-metilcitosina (5-metil C). Essas citosinas metiladas quase sempre estão acompanhadas de uma guanina (G), formando uma sequência CG. As sequências CG também são detonadas como ilhas CpG, em que p indica a ligação fosfato (Alberts *et al.*, 2017). Quando o DNA é metilado, normalmente, ocorre a formação de heterocromatina e a atividade transcricional diminui (Bani-Fatemi *et al.*, 2015; Hervouet *et al.*, 2018).

Marcas epigenéticas de metilação do DNA podem ser herdadas durante a mitose pelas células filhas, um processo denominado herança epigenética (Alberts *et*

al., 2017). O DNA que se encontra metilado em determinada célula pode originar duas fitas filhas metiladas durante a replicação. Essas fitas filhas metiladas são pareadas com fitas novas complementares não metiladas. A DNA metiltransferase 1 (DNMT1) é responsável por manter o padrão de metilação e adicionar um grupo metil nas fitas novas não metiladas (Strachan e Read, 2013; Tammen *et al.*, 2013; Alberts *et al.*, 2017).

Outras DNA-metiltransferases importantes no processo de metilação são as DNMT3A e DNMT3B, essas enzimas são conhecidas como metiltransferases *de novo* pela capacidade que ambas têm de metilar citosinas não modificadas, ou seja, citosinas que não tinham nenhuma metilação (Hervouet *et al.*, 2018).

A metilação do DNA pode ser revertida. A reversão pode acontecer de maneira passiva, em que a célula filha não herda as marcas de metilação da célula mãe, e, também, de maneira ativa em que a desmetilação acontece pela atuação de enzimas especializadas que removem os grupos metil das citosinas metiladas (Tammen *et al.*, 2013; Hervouet *et al.*, 2018).

2.3 RNAs não codificantes

Há outros mecanismos que controlam a expressão gênica como os ncRNAs. Os ncRNAs são RNAs que não codificam proteínas e desempenham outras funções. Os ncRNAs influenciam a arquitetura da cromatina, em relação à transcrição, ao splicing de RNA, à tradução e a outros fatores da expressão gênica. Nesse sentido, os ncRNAs controlam vários níveis da expressão gênica (Mattick e Makunin, 2006).

Os ncRNAs podem ser classificados em duas categorias de acordo com quantidade de nucleotídeos. A primeira são os ncRNAs pequenos, geralmente com menos de 200 nucleotídeos. Os principais representantes dessa categoria são os microRNAs (miRNAs), pequenos RNAs de interferência (siRNAs) e RNAs que interagem com piwi (piRNAs). A segunda categoria são os ncRNAs longos (lncRNAs), com mais de 200 nucleotídeos (Yoshino e Dwivedi, 2020).

Os principais ncRNAs pequenos são os miRNAs. Estes são produzidos com base em alguns genes na forma de miRNAs primários (priRNAs). Os priRNAs passam por mudanças estruturais realizadas por enzimas e proteínas desde o núcleo até o citoplasma, quando assumem a forma de miRNAs maduros. Esses miRNAs maduros se associam a um conjunto de proteínas para formar o complexo de silenciamento

induzido por RNA (RISC). Quando formado, RISC atua se pareando com mRNAs e reprime a tradução (Smalheiser *et al.*, 2012; Yoshino e Dwivedi, 2020). Os siRNAs, assim como os miRNAs, também podem interferir na expressão gênica se pareando com mRNAs e causando repressão traducional (Yoshino e Dwivedi, 2020), como também podem agir diretamente no núcleo em nível transcricional formando heterocromatina (Strachan e Read, 2013; Alberts *et al.*, 2017). Já as funções dos piRNAs não são claras (Yoshino e Dwivedi, 2020) eles são produzidos especialmente em linhagens germinativas e agem em elementos transponíveis (Alberts *et al.*, 2017; Yoshino e Dwivedi, 2020).

Por último, os lncRNAs que são, na maioria das vezes, transcritos pela RNA polimerase II. Ainda há muitos mistérios sobre as funções dos lncRNAs, porém já foram descobertas diversas funções atribuídas aos lncRNAs. Esses RNAs podem servir de suporte, controlar a atividade enzimática e bloquear a tradução de mRNAs (Zhou *et al.*, 2018).

3. FATORES EPIGENÉTICOS E O SUICÍDIO

3.1 Modificações de histonas e o suicídio

Alguns estudos identificaram influência das modificações de histonas no suicídio. Um estudo buscou encontrar modificações nos resíduos de histonas que poderiam comprometer a expressão do receptor de tropomiosina quinase B (TrkB), um importante receptor para a diferenciação neural (Ernst *et al.*, 2009). O estudo testou se havia metilação diferenciada na lisina 27 da histona H3 em pessoas que cometeram suicídio em comparação às pessoas do grupo controle. Segundo Ernst *et al.* (2009), a expressão diminuída de TrkB já havia sido implicada ao suicídio e a depressão maior em outras pesquisas. Dessa forma, foram selecionadas 10 pessoas para o grupo controle e 20 pessoas que cometeram suicídio para testar a hipótese de metilação diferenciada. Os resultados demonstraram que, no córtex orbital frontal das pessoas que cometeram suicídio, havia metilação da lisina 27 da histona H3 com uma diferença significativa para o grupo controle.

O segundo estudo buscou uma visão abrangente sobre a desregulação do sistema de resposta ao estresse da poliamina no suicídio. Os autores testaram a hipótese de uma possível trimetilação na lisina 4 da histona H3 que poderia desregular

quatro genes ligados ao metabolismo do sistema da poliamina. Para testar a hipótese, foram selecionados indivíduos do sexo masculino que foram divididos em dois grupos, um grupo que cometeu suicídio e um grupo que não cometeu suicídio. Dos quatro genes analisados, apenas o gene OAZ1 teve um aumento significativo da trimetilação da lisina 4 da histona H3 na região promotora do córtex pré-frontal dos indivíduos suicidas. Assim, o estudo sugeriu que a desregulação de OAZ1 pode estar relacionada à neurobiologia do suicídio (Fiori *et al.*, 2012).

A possibilidade de existência de modificações de histonas no hipocampo, e no córtex pré-frontal de vítimas de suicídio, foi avaliada em um estudo recente (Misztak *et al.*, 2020). Os autores identificaram uma diminuição da acetilação das histonas, acompanhada de um aumento das desacetilases HDAC2 e HDAC3 nas vítimas de suicídio. Por fim, relataram, ainda, uma diminuição do nível do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BNDF), causada pela diminuição da acetilação das histonas e outros fatores nos suicidas.

3.2 Metilação do DNA e o suicídio

Diversos estudos sobre metilação do DNA e suicídio avaliaram a metilação de todo o genoma. Murphy *et al.* (2013) avaliaram a metilação global do DNA no sangue de pessoas que tentaram suicídio com doença psiquiátrica e pessoas que não tentaram suicídio com doença psiquiátrica. O DNA foi hipermetilado nas pessoas que tentaram suicídio com doença psiquiátrica. Em outra análise do nível global de metilação do DNA, Haghghi *et al.* (2014) também identificaram hipermetilação do DNA no córtex pré-frontal pós-morte de suicidas com transtorno depressivo maior. Além disso, os suicidas apresentaram oito vezes mais sítios CpG metilados em relação aos controles, como, também, a metilação do DNA aumentou ao longo da vida no grupo suicida (Haghghi *et al.*, 2014).

O BDNF pertence ao grupo das neurotrofinas e é fundamental para o crescimento, diferenciação de células neuronais e plasticidade neuronal. Desse modo, a metilação do BDNF e sua possível desregulação poderia contribuir para o suicídio (Kang *et al.*, 2013). Um estudo avaliou se alterações de metilação do DNA podem estar envolvidas na desregulação da expressão do gene do BDNF (Keller *et al.*, 2010). Foram avaliadas amostras do cérebro pós-morte de indivíduos suicidas e de um grupo controle. Os indivíduos suicidas apresentaram hipermetilação na região do promotor

do BDNF. Essa hipermetilação pode contribuir para a regulação negativa da expressão do BDNF e comprometer seu funcionamento nos indivíduos suicidas. Mais recentemente, Roy *et al.* (2017) examinaram se há modificações epigenéticas em alguns genes relacionados ao estresse e diferenças nas marcas epigenéticas entre os grupos selecionados. Entre os genes analisados, estava presente o gene do BDNF que apresentou hipermetilação do promotor em pacientes com transtorno depressivo maior com ideação suicida grave. A baixa expressão do gene do BDNF pode aumentar o risco de ideação ou comportamento suicida em indivíduos com transtorno depressivo maior (Roy *et al.*, 2017)

Uma região bastante importante para a resposta ao estresse é o eixo Hipotálamo-Pituitário-Adrenal (HPA). Essa região medeia a liberação de diversos hormônios que respondem, metabolicamente, aos eventos de estresse (Cheung *et al.*, 2020; Ramos-Rosales *et al.*, 2021). Um exemplo de desregulação do funcionamento do eixo HPA é a mudança na expressão da proteína 2, associada ao fuso e ao cinetócoro (SKA2). A SKA2 é importante para o funcionamento dos receptores de glicocorticoides e para o controle do nível de cortisol no organismo. Alguns estudos identificaram alterações epigenéticas de metilação no gene da SKA2 e forneceram novas perspectivas sobre a desregulação dessa proteína e sua participação na etiologia do suicídio (Guintivano *et al.*, 2014; Kaminsky *et al.*, 2015; Sadeh *et al.*, 2016). A desregulação de outros genes no eixo HPA por metilação do DNA, como alguns genes do Receptor de Glicocorticoides (GR) e do Hormônio Liberador de Corticotrofina (CRF) também são estudados na etiologia do suicídio (Cheung *et al.*, 2020; Ramos-Rosales *et al.*, 2021). Já é de conhecimento científico que traumas, no início da vida, podem alterar o funcionamento do eixo HPA por meio de alterações epigenéticas de longo prazo (Turecki e Brent, 2016).

Outros estudos também avaliaram locais que estão sujeitos à metilação do DNA e podem modificar a expressão de genes importantes para o desenvolvimento do suicídio. Entre esses locais estão: o sistema neurotóxico, o sistema serotoninérgico, o sistema de resposta ao estresse da poliamina, entre outros locais (Cheung *et al.*, 2020; Ramos-Rosales *et al.*, 2021).

3.3 RNAs não codificantes e o suicídio.

De todos os ncRNAs, os micros RNAs são os mais bem estudados (Smalheiser et al., 2012; Yoshino e Dwivedi, 2020). Neste trabalho, foram identificados alguns estudos que correlacionam os miRNAs ao suicídio. Smalheiser *et al.* (2012) examinaram se uma rede de miRNAs estava alterada no cérebro de suicidas deprimidos. O estudo usou como método a análise do córtex pré-frontal de indivíduos suicidas deprimidos em comparação com indivíduos saudáveis que morreram de causas naturais ou acidentes. Os resultados indicaram que a rede de miRNAs analisada foi regulada, negativamente, no córtex pré-frontal dos indivíduos suicidas deprimidos. A partir dos resultados obtidos, os autores sugeriram que a expressão desregulada da rede de miRNAs, provavelmente, participa da patogênese da depressão e/ou do suicídio.

Em outro estudo, sugeriu-se como hipótese uma possível desregulação dos genes SAT1 e SMOX do sistema de resposta ao estresse da poliamina no cérebro de pessoas deprimidas que cometeram suicídio. Os autores sugeriram que essa possível desregulação poderia ser influenciada por miRNAs que atuam na pós-transcrição. O estudo examinou o córtex pré-frontal de indivíduos suicidas deprimidos em comparação com indivíduos que tiveram morte súbita. Os resultados demonstraram que quatro miRNAs que interagem com os genes SAT1 e SMOX foram regulados positivamente e que esses miRNAs regulavam, negativamente, a expressão de SAT1 e SMOX no grupo suicida deprimido. Esse achado sugere que essa regulação negativa dos genes pode estar ligada ao suicídio (Lopez *et al.*, 2014).

Uma região do cérebro bastante importante é o lócus cerúleo, envolvido na atenção, memória, tarefas cognitivas e no estresse (Roy *et al.*, 2017). Nessa perspectiva, um trabalho comparou o lócus cerúleo de suicidas deprimidos com controles saudáveis. Os resultados identificaram uma rede de treze miRNAs que foram regulados de maneira diferente nos dois grupos. Destes, três foram regulados para baixo e dez regulados para cima nas vítimas de suicídio. Além disso, outra análise do estudo avaliou a importância funcional dos miRNAs regulados positivamente. A análise buscou verificar se os miRNAs regulados positivamente poderiam desregular um conjunto de genes-alvo associados à depressão e ao suicídio. Os resultados demonstraram que os genes RELN, GSK-3 β e MAOA foram regulados, negativamente, em vítimas de suicídio. As alterações na expressão de miRNAs e a regulação negativa de genes-alvo no lócus cerúleo, provavelmente, participam do suicídio. (Roy *et al.*, 2017).

Recentemente, um estudo complexo relatou a atuação de um miRNA (miR-19a-3p) juntamente a outros mecanismos, incluindo hipometilação do promotor, que regularam, positivamente, a expressão do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em pessoas que morreram por suicídio. O TNF- α refere-se a um grupo de citosinas pró-inflamatórias que podem ser um fator de risco para o suicídio (Wang *et al.*, 2018).

Outros ncRNAs já foram associados ao suicídio, é o caso dos lncRNAs. Punzi *et al.* (2019) revelaram que um lncRNA (LINC01268) foi expresso, significativamente, mais elevado em pessoas que cometeram suicídio em comparação com pessoas que não cometeram suicídio. Além do mais, o estudo revelou que pessoas que cometeram suicídio por meios violentos apresentaram uma expressão de LINC01268 maior do que os suicidas não violentos e os não suicidas. Outro estudo investigou a associação entre a expressão de lncRNAs em células mononucleares do sangue periférico e o risco de suicídio de pacientes com transtorno depressivo maior. Os resultados indicaram que seis lncRNAs foram regulados, negativamente, em pacientes com transtorno depressivo maior e ideação suicida em comparação aos grupos de pacientes com transtorno depressivo maior sem ideação suicida e controle. (Chi *et al.*, 2017).

4. CIENCIOMETRIA

A cienciometria é uma área de pesquisa bastante utilizada para mediação e avaliação do desempenho de um campo de pesquisa. Usando a metodologia cienciométrica, é possível investigar o impacto da pesquisa, a sua qualidade, gerar resultados quantitativos e aplicar esse conhecimento em diversas áreas, como na elaboração de indicadores para a política. Essa abordagem de pesquisa permite a produção de mapas de produções científicas, avaliação de instituições e autores, quantificação de documentos em determinado periódico ou plataforma, visualização das relações entre os autores, utilização de vários programas e diversas outras possibilidades (Mingers e Leydesdorff, 2015)

Como a cienciometria procura fazer uma avaliação ampla e com diversos dados coletados, a elaboração de indicadores cienciométricos se tornou uma ferramenta essencial para as análises cienciométricas. Desse ponto de vista, é preciso conhecer quais são os principais indicadores da cienciometria para a aplicabilidade dos mesmos. Os principais indicadores cienciométricos são: número de trabalhos,

coautorias, publicações do autor, instituição ou país; número de citações obtidas; número de patentes; número de artigos publicados; fator de impacto; potenciais e limitações da área investigada (Parra *et al.*, 2019).

5. OBJETIVOS.

5.1 *Objetivo geral*

Realizar uma pesquisa avançada na WoS para identificar trabalhos que relacionam os fatores epigenéticos ao suicídio, usando uma metodologia cienciométrica para analisar os dados coletados.

5.2 *Objetivos específicos*

Identificar quais fatores epigenéticos estão relacionados com o suicídio.

Identificar qual o fator epigenético está mais relacionado com o suicídio.

Verificar se, na distribuição espaço-temporal, houve, ou não, um aumento no número de pesquisas entre 1991 e 2020.

Verificar quais países mais publicaram sobre os fatores epigenéticos associados ao suicídio.

Verificar quais autores mais publicaram. Além de verificar se há correlação entre os autores.

6. METODOLOGIA

A pesquisa foi feita na base de dados da *Web of Science* (WoS), que é um instrumento científico cada vez mais significativo entre países e domínios do conhecimento, sendo usado por pesquisadores globais de diferentes maneiras para responder a perguntas científicas (Li *et al.*, 2018). O início da busca foi limitado para o ano de 1991, quando resumos de autores e palavras-chave começaram a se tornar disponíveis na plataforma.

Foi feita uma busca avançada de artigos dos anos de 1991 a 2020, utilizando um comando de busca por títulos que deveria conter os termos, epigenética, metilação, modificação de histonas, RNA não codificante, miRNA, microRNA

associados ao suicídio: TI= ((epigenetic* OR methylation OR histone modification OR noncoding RNA OR miRNA* OR microRNA*) AND (suicid*)). Asteriscos foram utilizados, pois permitem a pesquisa de palavras em formas derivadas e plurais.

Após utilizar o comando de busca, os artigos passaram por uma análise minuciosa. Dessa forma, para garantir que os artigos realmente abordassem pesquisas direcionadas aos fatores epigenéticos e o suicídio, consideraram-se: 1) artigos que abordaram pelo menos um dos fatores epigenéticos e o suicídio 2) foram excluídos resumos que não apresentavam métodos, resultados e conclusão.

As informações sobre os autores, anos de publicação e instituições foram extraídas em formato de texto da WoS. Utilizou-se o *software* estatístico sigmaPlot, versão 11 para avaliar, por meio de uma regressão linear, se o número de publicações apresentou uma tendência crescente ao longo dos anos.

O *software* VOSViewer™, versão 1.6.8 (Leiden, Holanda), foi utilizado para construir a conexão de rede de pesquisadores (ou termos baseados na co-autoria). De forma que o tamanho de um círculo representa a relevância de um tópico e as conexões de rede mostram a força do link (Van e Waltman, 2010).

Realizou-se uma leitura minuciosa em todos os artigos considerados a fim de detectar os fatores epigenéticos relacionados com o suicídio. Além disso, a densidade da atividade de pesquisa foi calculada após uma busca minuciosa do país de estudo (em que a pesquisa foi desenvolvida), contida na metodologia de cada artigo, expressa por meio de um mapa com o auxílio do *software* de geoprocessamento Qgis versão 3.16.

7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

7.1 Distribuição espaço-temporal

Utilizando o comando de busca, foram recuperados 135 artigos e, após a análise dos critérios, foram considerados 89 artigos. O número de publicações, ao decorrer dos anos, apresentou um comportamento linear (Figura 1). Iniciaram-se as publicações em 2008, e, no ano de 2020, obteve-se o maior número de artigos publicados, um total de 15 publicações.

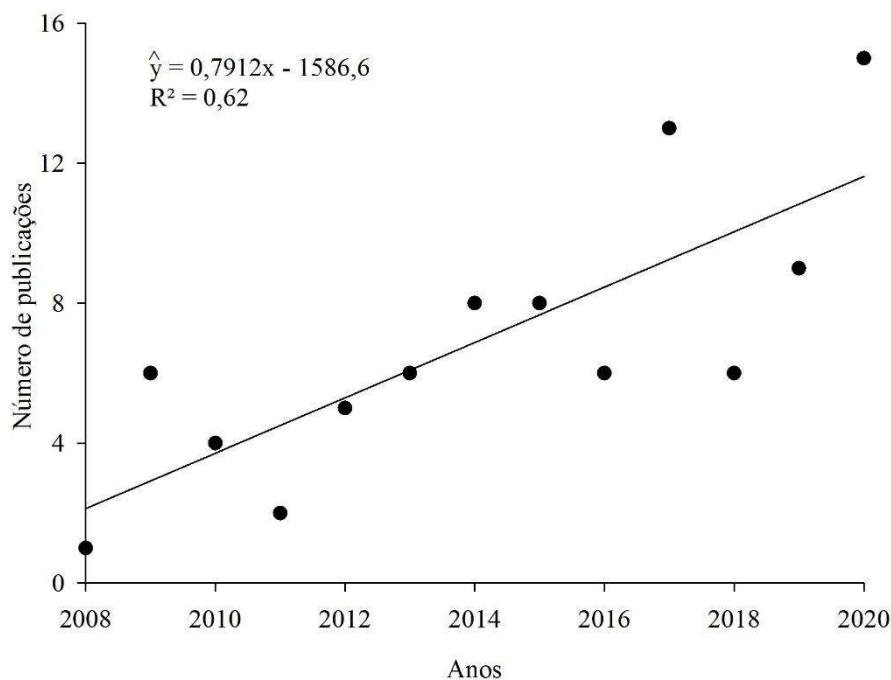


Figura 1 - número de publicações sobre fatores epigenéticos e suicídio entre 1991 e 2020.

7.2 Locais de estudos

Em relação à área de estudo identificada em cada trabalho, o maior número de publicações teve como origem o Canadá, com 32 publicações, seguido dos Estados Unidos, com 22 publicações e Itália, com 6 publicações (Figura 2).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2021), os Estados Unidos e o Canadá estão acima da média global de suicídio padronizada por idade, considerando-se os dados de 2019. Nos Estados Unidos, no ano de 2019, o número de mortes por suicídio padronizada por idade foi de 14,3 mortes por 100.000 habitantes; o Canadá teve 10,3 mortes por 100.000 habitantes no mesmo ano, enquanto a média global foi de 9 mortes por 100.000 habitantes. Porém os dois países não estão entre os dez primeiros em mortes por 100.000 habitantes.

Segundo os dados encontrados na WoS, em relação as publicações, o Canadá se destaca por conta da Universidade McGill e a Universidade de Toronto, juntamente a seus pesquisadores e afiliados. A Universidade de Toronto possui o maior hospital universitário do país, o Centro para Dependência e Saúde Mental (CAMH), que é um dos principais centros de pesquisa do mundo na área. Além disso, o país, ainda, conta com o The Douglas Research Center (Centro de Pesquisa Douglas), afiliado à

Universidade McGill, e é o segundo maior centro de pesquisas em saúde mental do Canadá com mais de 400 publicações científicas por ano. Alguns dos principais autores que mais publicaram sobre fatores epigenéticos e suicídio fazem parte do corpo docente dessas universidades, como também são pesquisados e cientistas ativos nessas instituições.

Um grupo especial, também, chama a atenção para o maior número de publicações no Canadá: o Grupo McGill para Estudos de Suicídio (MGSS). Esse grupo foi criado em 2002 com o objetivo de investigar as principais causas do suicídio e outras condições relacionadas, como a depressão. Um dos principais propósitos desse grupo é compreender, em nível molecular e celular, o que, de fato, ocorre no cérebro de pessoas que sofrem de depressão e cometem suicídio. Para isso, os estudos neurobiológicos desse grupo têm como um dos seus focos a epigenética.

Também é importante relatar que há um déficit de publicações sobre o tema ao redor do mundo, principalmente na América do Sul e continente Africano (Figura 2).

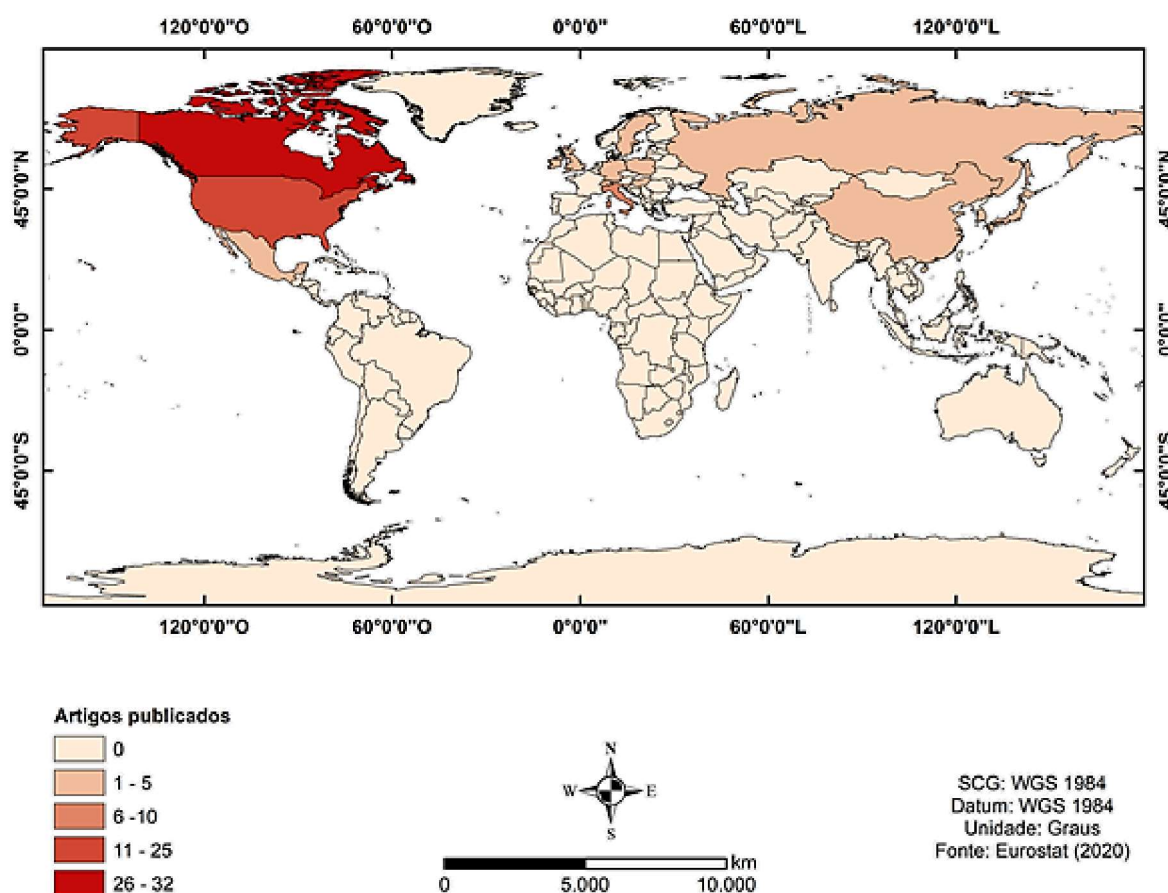


Figura 2 - ranking de artigos publicados por área de estudo entre 1991 e 2020

7.3 Fatores epigenéticos associados ao suicídio

Em relação aos 89 artigos analisados, 78 apresentaram, claramente, o fator epigenético. Nestes, detectaram-se os três diferentes fatores: metilação do DNA, modificações de histonas e RNAs não codificantes (ncRNAs). Dentre esses, o fator metilação do DNA foi o mais frequente (55), seguido dos RNAs não codificantes (19) e modificações de histonas (4), conforme Figura 3.

Dentre os fatores epigenéticos, a metilação do DNA é o mais bem estudado na literatura, principalmente em relação a transtornos psiquiátricos (Bani-Fatemi *et al.*, 2015; Misztak *et al.*, 2020). Esse estudo verificou que a metilação do DNA também é fator epigenético mais estudado no suicídio com uma diferença significativa para os outros dois fatores. A variedade de estudos de metilação do DNA, relacionados ao suicídio, é grande. Verificou-se que vários estudos abordaram a metilação em todo o genoma, outros estudos enfocaram regiões específicas do cérebro, bem como houve vários estudos de metilação de genes específicos.

Entre os estudos dos ncRNAs, o destaque vai para os miRNAs, que representam a maioria dos estudos nesse fator. Como já relatado anteriormente nesse trabalho, os miRNAs são os mais estudados e suas funções são mais bem documentadas. Verificou-se, também, estudos que relataram a desregulação dos lncRNAs relacionados ao suicídio.

Verificou-se, ainda, que há um déficit grande em relação aos estudos que abordam as modificações de histonas e o suicídio. Novos estudos são necessários, abordando esse fator epigenético e o suicídio para podermos compreender melhor essa relação.

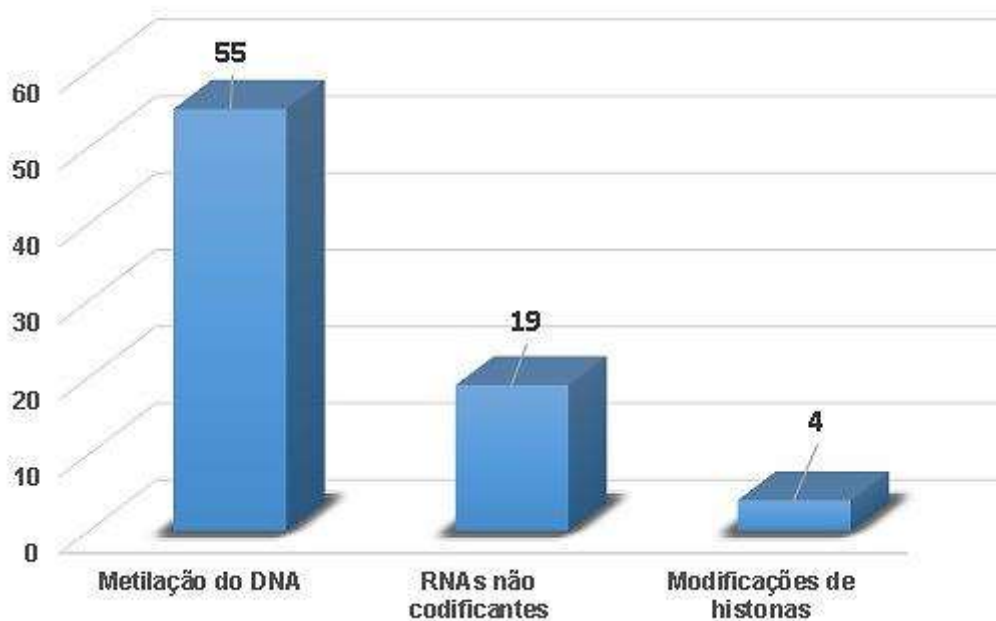


Figura 3 - fatores epigenéticos relacionados ao suicídio mais abordados nos estudos entre 1991 e 2020

7.4 Principais autores

Foram identificados um total de 417 autores. Na Figura 4, destacam-se os dez principais autores com o número de publicações de cada autor.

A respeito dos dez autores que mais publicaram, a maioria já manteve ou ainda mantém vínculo com alguma instituição do Canadá, principalmente a Universidade McGill e a Universidade de Toronto. Entre os três autores que mais publicaram, destaca-se Vincenzo De Luca, professor do Departamento de Psiquiatria da Universidade de Toronto. O foco do autor é o estudo de doenças psiquiátricas, e suas alterações neurobiológicas, incluindo alterações epigenéticas. Destaca-se, também, o autor Gustavo Turecki, professor titular do Departamento de Psiquiatria da Universidade McGill. Além de professor, ele é chefe do Departamento de Psiquiatria da Universidade McGill e diretor do Grupo McGill para Estudos de Suicídio.

Turecki, inclusive, é o autor que mais publicou sobre fatores epigenéticos e suicídio. Atuou como clínico e é diretor do Instituto Universitário de Saúde Mental Douglas e hospitais associados. O autor é membro da Academia Canadense de Ciências da Saúde e da Academia Internacional de Pesquisa de Suicídio.

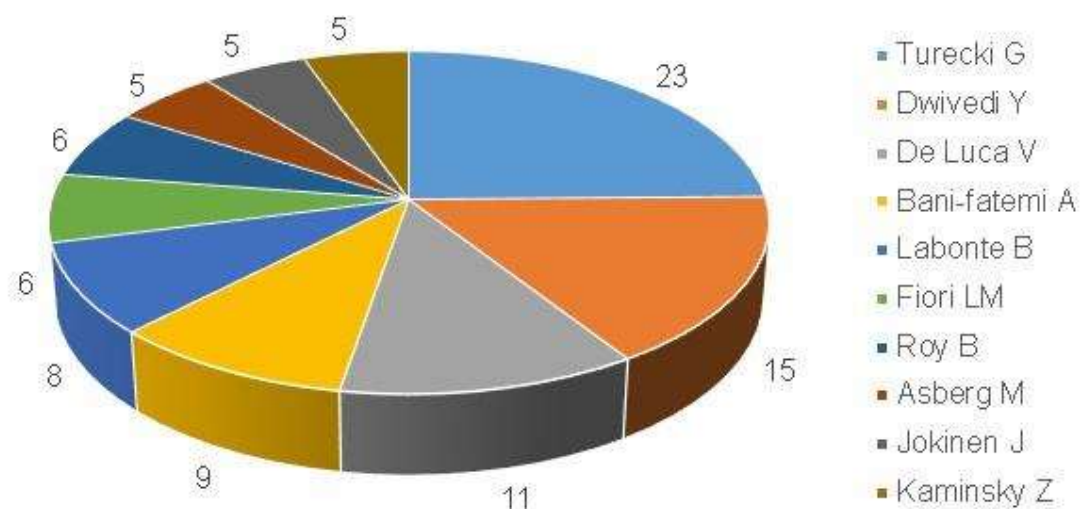


Figura 4 - autores que mais publicaram trabalhos sobre os fatores epigenéticos e o suicídio entre 1991 e 2020.

7.5 Análise de coautoria

Na análise de coautoria, em relação aos 417 autores, 36 publicaram, no mínimo, 3 artigos. Tais autores se qualificaram como nós nas redes de colaboração e esses nós compunham 7 principais *clusters* conforme Figura 5.

Os *clusters* demonstram a interação entre os autores no que diz respeito às publicações. Dentro de um mesmo *clusters*, há diversos autores que trabalham em conjunto. Dos 7 *clusters* formados, apenas dois deles apresentaram interação, considerando-se os critérios estabelecidos por este trabalho.

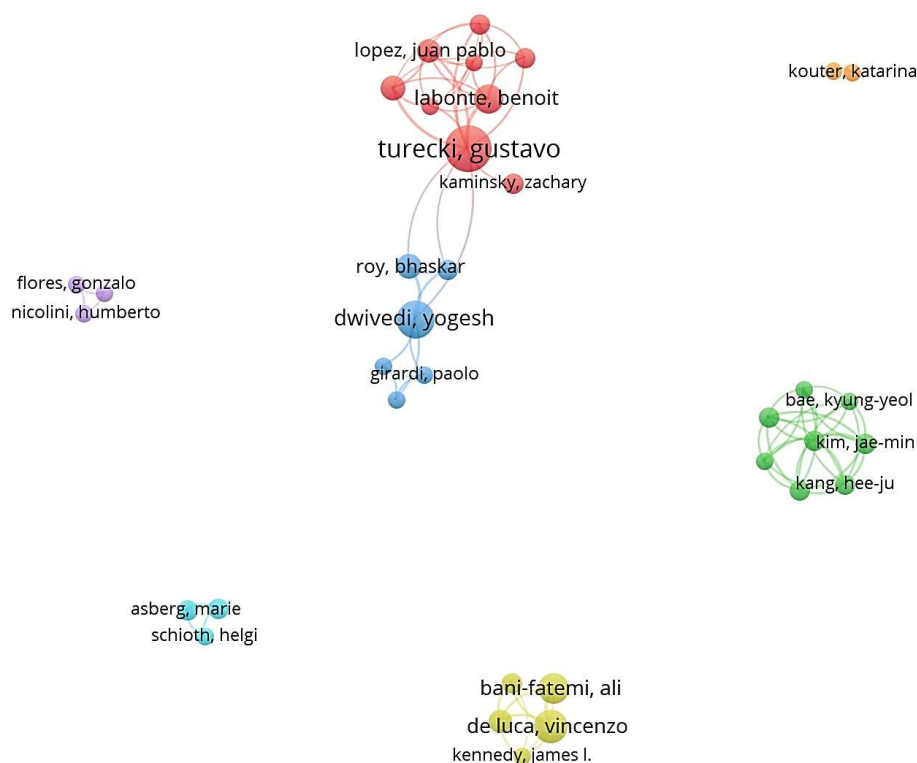


Figura 5 - redes de associações entre os autores mais comuns nas publicações sobre fatores epigenéticos e o suicídio entre 1991 a 2020. As cores representam o agrupamento entre elas.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho, por meio de uma pesquisa avançada, apresenta evidências na literatura mundial de que os fatores epigenéticos e suas alterações na expressão gênica constituem fator de risco para o suicídio.

A distribuição espaço-temporal das publicações sobre fatores epigenéticos e o suicídio apresentou um comportamento linear com tendência de crescimento entre 2008 e 2020. Porém, houve oscilações no número de publicações nesse período. O ano de 2020 teve o maior número de publicações com 15 no total.

Os países que mais publicaram sobre os fatores epigenéticos e o suicídio são Canadá e Estados Unidos. A distribuição das publicações entre os países é desigual, há um déficit grande na América do Sul e no continente Africano.

A metilação do DNA é o fator epigenético mais estudado no suicídio, seguido dos RNAs não codificantes (ncRNAs) e das modificações de histonas

Gustavo Turecki é o autor que mais publicou sobre os fatores epigenéticos e o suicídio. A maioria dos autores que mais publicaram realizaram seus estudos afiliados a instituições canadenses. A análise de coautoria identificou a formação de 7 *clusters*, com dois deles interagindo.

REFERÊNCIAS

- Alberts, B. *et al.* **Biologia Molecular da Célula**. 6. ed. Porto Alegre: Grupo A, 2017.
- Bani-Fatemi, A; Howe, A.S; De Luca, V. Epigenetic studies of suicidal behavior. **Neurocase**, v. 21, p. 134-143, 2015. DOI: 10.1080/13554794.2013.826679
- Bannister, A; Kouzarides, T. Regulation of chromatin by histone modifications. **Cell Research**, v. 21, p. 381-395, 2011. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.22>
- Cheung, S. *et al.* Suicide epigenetics, a review of recent progress. **Journal of Affective Disorders**, v. 265, p. 423-438, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.040>
- Cui, X. *et al.* Long noncoding RNA expression in peripheral blood mononuclear cells and suicide risk in Chinese patients with major depressive disorder. **Brain and Behavior**, v. 7, 2017.
- Ernst, C; Chen, E; Turecki, G. Histone methylation and decreased expression of TrkB.T1 in orbital frontal cortex of suicide completers. **Molecular Psychiatry**, v. 14, p. 830-832, 2009. DOI: 10.1038/mp.2009.35
- Fiori, L.M; Gross, J.A; Turecki, G. Effects of histone modifications on increased expression of polyamine biosynthetic genes in suicide. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 15, p. 1161-1166, 2012.
- Fraga, M.F. *et al.* Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. **National Academy of Sciences**, v. 102, n. 30, p. 10604-10609, 2005. DOI: 10.1073/pnas.0500398102
- Goldberg, A.D; Allis, C.D; Bernstein, E. Epigenetics: A Landscape Takes Shape. **Cell**, v. 128, p. 635-638, 2007.
- Guintivano, J. *et al.* Identification and Replication of a Combined Epigenetic and Genetic Biomarker Predicting Suicide and Suicidal Behaviors. **American Journal of Psychiatry**, v. 171, n. 12, p. 1287-1296, 2014.
- Haghighi, F. *et al.* Increased DNA methylation in the suicide brain. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 16(3), p. 430-438, 2014.
- Hervouet, E. *et al.* Specific or not specific recruitment of DNMTs for DNA methylation, an epigenetic dilemma. **Clinical Epigenetics**, p. 10-17, 2018. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0450-y>
- Kang, H.J. *et al.* BDNF promoter methylation and suicidal behavior in depressive patients. **Journal of Affective Disorders**, v. 151(2), p. 679-685, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.08.001>

Kanherkar, R.R; Bhatia-Dey, N; Csoka, A.B. Epigenetics across the human lifespan. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 2, p. 49, 2014.

Kaminsky, Z. *et al.* Epigenetic and genetic variation at SKA2 predict suicidal behavior and post-traumatic stress disorder. **Translational Psychiatry**, v. 5, 2015.

Keller, S. *et al.* Increased BDNF Promoter Methylation in the Wernicke Area of Suicide Subjects. **Archives of General Psychiatry**, v. 67, n. 3, p. 258-267, 2010. DOI: doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.9

Li, K.; Rollins, J.; Yan, E. Web of Science use in published research and review papers 1997–2017: A selective, dynamic, cross-domain, content-based analysis. **Scientometrics** 2018, 115, 1–20.

Lockwood, L.E; Su, S; Youssef, N.A. The role of epigenetics in depression and suicide: A platform for gene-environment interactions. **Psychiatry Research**, v. 228, n. 3, p. 235-242, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.05.071>.

Lopez, J.P. *et al.* Regulatory role of miRNAs in polyamine gene expression in the prefrontal cortex of depressed suicide completers. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 17, p. 23-32, 2014.

Mattick, J.S; Makunin, I.V. Non-coding RNA. *Human Molecular Genetics*, v. 15, p. 17-29, 2006. DOI: 10.1093/hmg/ddl046

Mingers, J; Leydesdorff, L. A review of theory and practice in scientometrics. **European Journal of Operational Research**, v. 246, p. 1-19, 2015.

Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. **Secretária de Vigilância em Saúde**, v. 52, n. 33, set. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/setembro/20/boletim_epidemiologico_svs_33_final.pdf

Misztak, P. *et al.* Epigenetic marks and their relationship with BDNF in the brain of suicide victims. **PLOS ONE**, v. 15, p. 1-18, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239335>

Murphy, T.M. *et al.* Genetic variation in DNMT3B and increased global DNA methylation is associated with suicide attempts in psychiatric patients. **Genes, Brain and Behavior**, v. 12, p. 125-132, 2013.

Netto, O.V.C; Laurindo, F.J.B. Uma análise cienciométrica da literatura de inteligência competitiva. **Production**, v. 25, n. 4, p. 764-778, 2015.

Organização Mundial da Saúde. Suicide worldwide in 2019: global health estimates. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

Parra, M. R; Coutinho, R. X; Pessano, E. F. C. UM BREVE OLHAR SOBRE A CIENCIOMETRIA: ORIGEM, EVOLUÇÃO, TENDÊNCIAS E SUA CONTRIBUIÇÃO PARA O ENSINO DE CIÊNCIAS. **Revista Contexto e Educação**, 34(107), 126–141, 2019. <https://doi.org/10.21527/2179-1309.2019.107.126-141>

Pollack, J; Adler, D. Emergent trends and passing fads in project management research: A scientometric analysis of changes in the field. **International Journal of Project Management**, v. 33 n. 1, p. 236-248, 2015.

Punzi, G. *et al.* Association of a Noncoding RNA Postmortem With Suicide by Violent Means and In Vivo With Aggressive Phenotypes. **Biological Psychiatry**, v. 85, p. 417-424, 2019.

Ramos-Rosales, D. F. *et al.* Epigenetic marks in suicide: a review. **Psychiatric Genetics**, v. 31 (5), p. 145-161, 2021.

Roy, B. *et al.* Altered miRNA expression network in locus coeruleus of depressed suicide subjects. **Scientific reports**, v. 7, n. 4387, 29 Jun. 2017.

Roy, B; Shelton, R.C; Dwivedi, Y. DNA methylation and expression of stress related genes in PBMC of MDD patients with and without serious suicidal ideation. **Journal of Psychiatric Research**, v. 89, p. 115-124, 2017.

Sadeh, N. *et al.* EPIGENETIC VARIATION AT SKA2 PREDICTS SUICIDE PHENOTYPES AND INTERNALIZING PSYCHOPATHOLOGY. **Depression and Anxiety**, v. 33, p. 308-315, 2016.

Smalheiser, N.R. *et al.* MicroRNA Expression Is Down-Regulated and Reorganized in Prefrontal Cortex of Depressed Suicide Subjects. **PLOS ONE**, v. 7, 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033201>

Strachan, T.; Read, A. **Genética Molecular Humana**. 4. ed. Porto Alegre: Grupo A, 2013.

Tammen, S.A; Friso, S; Choi, S. Epigenetics: The link between nature and nurture. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 34, p. 753-764, 2013.

Turecki, G. The molecular bases of the suicidal brain. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 5, p. 802-816, 2014. <https://doi.org/10.1038/nrn3839>

Turecki, G. *et al.* The neurodevelopmental origins of suicidal behavior. **Trends in Neurosciences**, v. 35, n.1, p. 14-23, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.008>.

Turecki, G; Brent, D.A. Suicide and suicidal behaviour. **The Lancet**, v. 387, n.10024, p. 1227-1239, 2016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00234-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00234-2).

Van Eck, N.J.; Waltman, L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. **Scientometrics** 2010, 84, 523–538.

WADDINGTON, C. The Epigenotype. **International Journal of Epidemiology**, v. 41, n. 1, p. 10-13, 2012.

Wang, Q. *et al.* Role of Complex Epigenetic Switching in Tumor Necrosis Factor- α Upregulation in the Prefrontal Cortex of Suicide Subjects. **American Journal of Psychiatry**, v. 175, p. 262-274, 2018. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.16070759

World Health Organization. Suicide worldwide in 2019: global health estimates. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Yoshino Y; Dwivedi, Y. Non-Coding RNAs in Psychiatric Disorders and Suicidal Behavior. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, p. 890, 2020. DOI=10.3389/fpsy.2020.543893

Zhou, Y. *et al.* Global long non-coding RNA expression in the rostral anterior cingulate cortex of depressed suicides. **Translational Psychiatry** 8, 224 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0267-7>