

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

Pedro Henrique da Rosa Corrêa

**O ESTUDO DA DEPRESSÃO MAIOR EM MODELOS ANIMAIS: UMA REVISÃO
DA LITERATURA**

Porto Alegre

2020

Pedro Henrique da Rosa Corrêa

**O ESTUDO DA DEPRESSÃO MAIOR EM MODELOS ANIMAIS: UMA REVISÃO
DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Luís Valmor Cruz Portela
Coorientador: MSc. Marcelo Salimen Rodolphi

Porto Alegre

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

CIP - Catalogação na Publicação

Corrêa, Pedro Henrique da Rosa
O estudo da depressão maior em modelos animais: uma
revisão da literatura / Pedro Henrique da Rosa
Corrêa. -- 2020.

44 f.

Orientador: Luis Valmor Portela.

Coorientador: Marcelo Rodolphi.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto
de Ciências Básicas da Saúde, Curso de Biomedicina,
Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Modelos animais. 2. Transtorno depressivo Maior.
3. Depressão. 4. Revisão. I. Portela, Luis Valmor,
orient. II. Rodolphi, Marcelo, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Pedro Henrique da Rosa Corrêa

**O ESTUDO DA DEPRESSÃO MAIOR EM MODELOS ANIMAIS: UMA REVISÃO
DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: 14 de dezembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Mestra Radharani Benvenuti - UFRGS

Professora Adriane Ribeiro Rosa – UFRGS

Professor Luis Valmor Cruz Portela - UFRGS (orientador)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a minha família em especial minha mãe Patrícia da Rosa que desde pequeno foi minha amiga, companheira, professora e educadora; apesar de muitas vezes eu não conseguir retribuir o amor e a atenção que me davas, tu sempre esteves ao meu lado lutando por mim até quando eu mesmo já havia desistido. Saiba que tenho muito orgulho de ti e de toda a tua história como mãe e mulher; peço desculpas por todas as preocupações que te dei ao longo desses 25 anos, tu sempre serás uma grande inspiração na minha vida. Gostaria de agradecer também a minha sobrinha Isabella que com todo seu amor incondicional me motiva a cada dia a levantar e continuar lutando. Amo muito vocês.

Agradeço profundamente aos meus colegas do Laboratório de Neurotrauma e Biomarcadores por me acolherem e me ajudarem na difícil tarefa de produzir este trabalho. Gostaria de agradecer especialmente ao meu amigo Afonso por ter me levado a conhecer este grupo e ter demonstrado inúmeras vezes sua amizade, até mesmo quando eu não o cumprimentava nos corredores; Ao meu amigo Nathan que sempre foi muito carinhoso, educado e solícito nas diversas vezes que lhe pedi ajuda e ao meu amigo Marcelo que me auxiliou diretamente na produção deste trabalho e que apesar de termos tido um começo conturbado me ensinou não apenas a produzir um TCC, mas também (com seu jeito doce) me ensinou lições valiosas sobre a vida. Ao Professor Doutor Luís Valmor Cruz Portela minha profunda gratidão por ter me dado duas vezes a oportunidade de trabalhar em seu laboratório e ter sido um grande mentor, me ensinando lições que levarei comigo para o resto da vida. Vocês me ajudaram em uma tarefa muito mais difícil do que preparar um TCC, vocês me ensinaram a crescer e evoluir como amigo e como pessoa.

Gostaria de agradecer a todos os meus amigos que vêm me aguentando e me proporcionando momentos incríveis, vocês foram essenciais para que eu conseguisse chegar até aqui. Um agradecimento que não poderia faltar é ao meu amigo Guilherme que foi e ainda é uma fada madrinha, uma “parceira de crimes” e principalmente um amigo valoroso, apesar de nossas idas e vindas e de nosso orgulho saibas que sempre podes contar comigo a qualquer momento assim como eu sei que tu também estarás lá para mim. Tua amizade é muito especial e me dá força e motivos para não desistir.

Não poderia terminar meus agradecimentos sem dedicar minha gratidão ao meu psicólogo Dr. Guilherme Poletto e ao meu psiquiatra Dr. Carlos Chies, sem o apoio profissional e emocional deles eu jamais teria condições de realizar este trabalho. Muito obrigado

RESUMO

Introdução: O transtorno depressivo maior é a principal causa individual de invalidez e o principal precursor do suicídio atualmente. 350 milhões de pessoas ao redor do mundo vivem com esta doença sendo duas vezes mais predominante em mulheres. Em 2019 a pesquisa nacional de saúde relata que 15,3% da população brasileira acima de 18 anos referiu estar em depressão até a data da entrevista. De acordo com o DSM-5 o TDM é caracterizado por alterações nítidas no afeto, cognição e funções neurovegetativas podendo apresentar especificidades que afetam a maneira de conduzir o tratamento com antidepressivos que visam evitar a disfunção monoaminérgica no cérebro; no entanto novas alternativas terapêuticas vêm surgindo para casos em que não há resposta ao tratamento convencional. A depressão é uma patologia com etiologia multifatorial, entretanto já se sabe que o fatores genéticos e o estresse têm papéis fundamentais no desenvolvimento do transtorno. Os modelos animais têm papeis importantes na descoberta de novos tratamentos para a depressão, neste sentido, o objetivo deste trabalho é, através de uma revisão da literatura, apresentar os principais tipos de modelos animais de depressão existentes e abordar suas especificidades. Isso é fundamental para entender os mecanismos associados a doença e buscar novos alvos terapêuticos.

Métodos: Foi realizada uma revisão não sistemática sobre a variedade de modelos animais e suas especificidades. A procura foi realizada nas bases de dados Pubmed, Scielo e Google acadêmico utilizando-se, principalmente, o descritor “*animal model of depression*”, foi utilizado como critério de escolha artigos que foram produzidos nos últimos dez anos e que obrigatoriamente contivessem em seus títulos ou resumos os termos: *Animal model e depression*. Pela vasta quantidade de modelos encontrada optou-se por focar nos bem estabelecidos e mais utilizados.

Resultados e discussão: Foram apresentados e analisados os modelos animais de: estresse crônico moderado e imprevisível; desamparo aprendido; derrota social; modelos de linhagem e o modelo induzido por bulbectomia olfatória bilateral; sendo os três primeiros pertencentes a categoria de modelos baseados em estresse.

Conclusão: Ao longo dos anos muito se avançou no entendimento da doença e os modelos comportamentais fizeram parte do centro deste avanço, especialmente na descoberta de fármacos e alvos terapêuticos importantes atualmente; não obstante, ainda carecemos de informação sobre esta patologia tão complexa, principalmente no que diz respeito à etiologia e alternativas terapêuticas que fujam da “teoria das monoaminas”. Outro fator pertinente a ser trabalhado é a área de modelos voltados para as fêmeas da espécie; mulheres têm duas vezes mais chances de desenvolver transtorno depressivo maior, porém o que vemos na pesquisa é a utilização de uma série de paradigmas feitos e padronizados em roedores machos, o que pode gerar uma generalização e vieses. Através da revisão dos atuais modelos e da maneira que a pesquisa científica é conduzida poderemos diminuir os vieses translacionais e mimetizar de maneira mais eficaz os sintomas vivenciados por seres humanos, desta maneira tornando o tratamento desta patologia algo produtivo e eficiente para grande parte da população que vive com esta condição.

Palavras-chave: Depressão maior. modelos animais. Bulbectomia. Estresse. modelos de linhagem.

ABSTRACT

Introduction: Major depressive disorder (MDD) is the single biggest cause of disability and the main precursor to suicide behavior. Approximately, 350 million people around the world live with this disease: being twice as prevalent in women. In 2019, the national health survey reports that 15.3% of the Brazilian population over 18 years old reported being depressed until the date of the interview. According to DSM-5, MDD is characterized by clear changes in affection, cognition and neurovegetative functions and may present specificities that affect the way of conducting treatment with antidepressants based on restoration of monoamine levels in the brain; however, new therapeutic alternatives are emerging for cases in which there are no response to conventional treatment. Depression is a pathology with a multifactorial etiology; however, it is already known that the hereditary factor and stress have fundamental roles in the development of the disorder. Animal models have important roles in the discovery of new treatments for depression. Given this, the objective of this work is, through a literature review, to present the main types of existing animal models of depression and address their specificities.

Methods: A non-systematic review was carried out on the variety of animal models and their specificities. The search was carried out in the PubMed, Scielo and Google academic databases using, mainly, the descriptor “*animal model of depression*”, the selection criteria used were articles that were produced in the last ten years and that must contain in their titles or summarize the terms: Animal model and depression. Due to the vast number of models found, it was decided to focus on the well-established and most used ones.

Results and discussion: Here it was presented and analyzed animal models of: chronic unpredictable mild stress; learned helplessness; social defeat; lineage models and the model induced by bilateral olfactory bulbectomy; the first three models belonging to the category of stress-based models.

Conclusion: Animal modeling for major depressive disorder has been attesting to its magnitude since the second half of the 20th century, over the years much progress has been made in understanding the disease and behavioral models have been at the center of this advance, especially in the discovery of drugs and important therapeutic targets today; nevertheless, we still lack information on this pathology so complex, mainly with regard to the etiology and therapeutic alternatives that escape the theory of monoamines. Another relevant factor to be worked on is the area of models aimed at females of the species; women are twice as likely to develop major depressive disorder, but what we see in the research is the use of a series of paradigms made and standardized in male rodents, and in many of them it is not possible to obtain similar results in female specimens. By reviewing current models and the way scientific research is conducted, we can reduce translational biases and more effectively mimic the symptoms experienced by human beings, thus making the treatment of this pathology something productive and efficient for a large part of the population that lives with this condition.

Keywords: major depression. animal models. Bulbectomy. Stress. strain models.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Sintomas necessários para o diagnóstico do Transtorno Depressivo Maior....	48
TABELA 2 - Diretriz para o tratamento do TDM	49
TABELA 3 - Antidepressivos mais utilizados	50
TABELA 4 - Principais alterações fisiológicas.....	53

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5-HT	5-HIDROXITRIPTAMINA (SEROTONINA)
5-HT _{1a}	RECEPTOR DE 5-HIDROXITRIPTAMINA SUBTIPO 1a
5-HT _{1c}	RECEPTOR DE 5-HIDROXITRIPTAMINA SUBTIPO 1c
ACTH	ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE
AMPA	ALFA-AMINO-3-HIDROXI-METIL-5-4-ISOXAZOLPROPIÓNICO
BDNF	BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR
BOB	BULBECTOMIA OLFATORIA BILATERAL
CRH	CORTICOTROPIN-RELEASING HORMONE
DA	DOPAMINA
DAT	DOPAMINE TRANSPORTER
DEA	DESAMPARO APRENDIDO
DS	DERROTA SOCIAL
DSM-5	DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL Nº 5
ECMI	ESTRESSE CRÔNICO MODERADO E IMPREVISIVEL
ECT	ELETROCONVULSOTERAPIA
GABA	GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID
GDNF	GLIAL CELL-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR
HNK	HIDROXINORCETAMINA
HPA	HIPOTÁLAMO-PITUITARIA-ADRENAL
IL-6	INTERLEUCINA-6
IMAO	INIBIDORES DA MONOAMINA OXIDASE
IRNS	INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE NORADRENLINA E SEROTONINA
ISRS	INIBIDORES SELETIVO DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA

LCE	LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO
MA	MODELOS ANIMAIS
MAO	MONOAMINA OXIDASE
MAO-A	MONOAMINA OXIDASE-A
MAO-B	MONOAMINA OXIDASE-B
ML	MODELO DE LINHAGEM
NA	NORADRENALINA
NAT	NORADRENALINE TRANSPORTER
NF	NADO FORÇADO
NGF	NERVE GROWTH FACTOR
NMDA	N-METIL-D-ASPARTATO
NMDAR	N-METIL-D-ASPARTATO RECEPTOR
OMS	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE
SERT	SEROTONIN TRANSPORTER
SPC	SUSPENSÃO PELA CAUDA
T3	TRI-IODOTIRONINA
TB	TESTE DE BORRIFAGEM
TDM	TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR
TNF	TUMOR NECROSIS FACTOR
TPS	TESTE DE PREFERÊNCIA POR SACAROSE

SUMÁRIO

1 Introdução	12
1.1 Epidemiologia.....	12
1.2 Diagnóstico.....	12
1.3 Especificidades do Transtorno depressivo maior.....	13
1.3.1 Característica ansiosa.....	13
1.3.2 Características mistas.....	14
1.3.3 Característica melancólica.....	14
1.3.4 Características atípicas.....	14
1.3.5 Características psicóticas.....	15
1.3.6 Características catatônicas.....	15
1.4 Tratamento Farmacológico.....	15
1.4.1 Teoria das monoaminas e antidepressivos associados.....	16
1.4.2 Cetamina.....	17
1.5 Etiologia e Fisiopatologia.....	19
1.5.1 Estresse e depressão.....	20
2 Objetivos.....	21
2.1 Objetivo geral.....	21
2.2 Objetivos Específicos.....	21
3 Justificativa	21
4 Artigo científico.....	23
4.1 Introdução.....	23
4.1.1 Modelos Animais (MA).....	24
4.2 Métodos.....	28
4.3 Resultados e Discussão.....	28
4.3.1 Modelos Baseados Em Estresse.....	28
4.3.2 Modelos De Linhagem (ML).....	35
4.3.3 Bulbectomia Olfatória Bilateral (BOB).....	36
4.4 Conclusão.....	37
4.5 Conflito de interesse.....	38
4.6 Referências.....	38
4.7 Tabelas.....	48
5 Conclusões e Perspectivas.....	54
6 Referências	55
ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA Brain and Behavior	60

1 Introdução

1.1 Epidemiologia

O transtorno depressivo maior (TDM) também conhecido apenas por depressão maior é uma das principais enfermidades presentes na humanidade e, segundo a organização mundial da saúde (OMS), cerca de 350 milhões de pessoas vivem com esse transtorno sendo duas vezes mais predominante em mulheres (Bromet et al., 2011; Seedat et al., 2009). O TDM é classificado como a maior causa individual de invalidez e está associado a um aumento do risco de desenvolver diabetes mellitus, doenças cardíacas, derrame, hipertensão, obesidade, câncer, deficiência cognitiva e Alzheimer (Malhi & Mann, 2018; Otte et al., 2016; Walker et al., 2015a), além disso, tanto na população em geral quanto em populações com doenças médicas específicas, o TDM aumenta o risco de mortalidade em 60-80% (Cuijpers, Vogelzangs, et al., 2014; Walker et al., 2015b), um dado mais preocupante é que a depressão é o principal precursor do suicídio que faz aproximadamente 800 000 vítimas ao ano e é a segunda maior causa de morte entre jovens de 15 a 29 anos (Hemming et al., 2019). O período mais provável para o aparecimento do primeiro episódio depressivo é entre a adolescência e 40 anos de idade, porém 40% dos pacientes tiveram seu primeiro caso antes dos 20 anos o que deixa a média de casos perto de 25 anos (Malhi & Mann, 2018). A prevalência anual de casos gira em torno de 6% da população adulta, não variando muito entre países de baixa e alta renda, entretanto cerca de 50-60% da população de países com renda mais elevada recebe tratamento adequado enquanto em alguns países mais pobres este número não chega a 10% (Ten Have et al., 2013; P. S. Wang et al., 2007) . No Brasil, a situação é preocupante, na maior cidade do país, São Paulo, a prevalência média de casos permeia 10,4% (Otte et al., 2016) e em 2019 a pesquisa nacional de saúde relata que 15,3% da população acima de 18 anos referiu estar em depressão até a data da entrevista (Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2020).

1.2 Diagnóstico

De acordo com o DSM-5 o TDM é caracterizado por alterações nítidas no afeto, cognição e funções neurovegetativas, o diagnóstico deve ser realizado por um profissional de

saúde e o paciente precisa demonstrar 5 ou mais sintomas, sendo anedonia e/ou humor depressivo obrigatórios no diagnóstico (tabela 1).

Os sintomas descritos precisam estar presentes diariamente, por no mínimo, duas semanas além de terem causado sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo nas áreas sociais, ocupacionais ou outras áreas importantes do funcionamento da vida do paciente (American Psychiatric Association, 2014), acredita-se que 20% da população preencherá os critérios diagnósticos para o TDM em algum ponto da vida (Otte et al., 2016)

Além dos sintomas citados é necessário que outras doenças psiquiátricas como transtorno de humor bipolar, transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante ou outros transtornos psicóticos sejam descartadas, por este motivo é de extrema importância que o profissional realize uma anamnese bem minuciosa e detalhada. Os episódios não podem ser atribuídos a efeitos fisiológicos referentes a outra condição médica ou provocados por substâncias químicas, além disso é importante que o paciente não tenha histórico de episódios maníacos ou hipomaníacos, que poderiam caracterizar um diagnóstico de transtorno de humor bipolar. Após feito o diagnóstico de TDM ainda é feita a caracterização de possíveis especificidades que podem ou não estar presentes, avaliar a presença dessas especificidades é de suma importância pois pode definir caminhos terapêuticos que podem ou não serem seguidos. A primeira especificidade avaliada é a gravidade do transtorno que pode variar de leve até severo, a seguir serão detalhadas outras especificidades importantes a serem diagnosticadas (American Psychiatric Association, 2014; Malhi & Mann, 2018; Otte et al., 2016; Ten Have et al., 2013; P. S. Wang et al., 2007).

1.3 Especificidades do Transtorno depressivo maior

1.3.1 Característica ansiosa

A detecção deste especificador é muito importante, pois pacientes com depressão e ansiedade são muito mais propensos a ter pensamentos e ideias suicidas e ser menos responsivos a tratamentos com antidepressivos tradicionais do que os outros (Otte et al., 2016). Para que esse especificador seja diagnosticado o paciente precisa ter experienciado pelo menos 2 dos seguintes sintomas: sensação de estar “ligado” ou tenso; inquietação incomum; dificuldade de concentração secundária à preocupação; medo de que coisas horríveis acontecerão; preocupação em perder o autocontrole. É necessária a presença dos sintomas na

maior parte dos dias em que o paciente esteja experimentando um episódio depressivo (Otte et al., 2016).

1.3.2 Características mistas

Este especificador reflete a ideia de que um paciente com qualquer diagnóstico de transtornos neuropsiquiátricos pode apresentar características de outros distúrbios mentais durante um episódio de outro transtorno diagnosticado. Alguns pacientes portadores do TDM podem apresentar raciocínio rápido e redução da necessidade de sono, características de fase maníaca do transtorno de humor bipolar. O paciente deve experimentar pelo menos 3 dos seguintes sintomas durante um episódio depressivo: humor elevado e expansivo; autoestima elevada ou grandiosa; aumento da fala ou pressão por falar; devaneios; aumento da energia ou atividade direcionada; excessiva atividade em comportamentos com possíveis consequências negativas. Um questionamento presente é se pacientes com TDM com características mistas necessita de uma terapia diferente da de pacientes sem esta especificidade (Otte et al., 2016).

1.3.3 Característica melancólica

Refere-se à presença do que muitas vezes foi referido como características endógenas. Os critérios incluem anedonia, falta de prazer e perda de reatividade a estímulos positivos, qualidade distinta de humor depressivo (tal qual desespero), depressão pior pela parte da manhã, acordar muito cedo, distúrbios psicomotores, perda de peso e pensamento excessivo de culpa (Otte et al., 2016).

1.3.4 Características atípicas

O TDM com características atípicas apesar do nome é bem comum e se refere a pacientes que frente a situações concretamente ou potencialmente positivas elevam seu humor (conhecido como reatividade do humor) ao contrário de pacientes com sintomas típicos que não melhoram perante esses estímulos. Para seu diagnóstico é necessário que o paciente apresente 2 dos seguintes sintomas: aumento significativo no peso ou apetite; aumento do

sono; sensação de “paralisia” de chumbo (sensação de braços e pernas pesados); reação intensa e maior sensibilidade a críticas ou rejeição, o que resulta em comprometimento social e do trabalho significativo (Otte et al., 2016)

1.3.5 Características psicóticas

Características psicóticas em depressão maior são muitas vezes correspondentes com os sintomas típicos da doença, como inadequação pessoal, culpa, pensamentos suicidas, niilismo ou castigo merecido, entretanto características psicóticas incongruentes também podem ocorrer (Otte et al., 2016).

1.3.6 Características catatônicas

Esta especificidade refere-se a distúrbios psicomotores acentuados que podem envolver diminuições das atividades motoras, diminuições no envolvimento do paciente durante a entrevista, exame físico, ou atividade motora excessiva e peculiar. Esses pacientes são frequentemente psicóticos (Otte et al., 2016).

1.4 Tratamento Farmacológico

O manejo terapêutico para pacientes com TDM varia em relação as especificidades citadas anteriormente, a estratégia inicial geralmente leva em conta a severidade da depressão; pacientes com casos leves e moderados podem começar somente com psicoterapia, entretanto, muitos estudos demonstram que iniciar o tratamento com psicoterapia e farmacoterapia produz resultados significativamente mais expressivos (Cuijpers et al., 2009; Cuijpers, Sijbrandij, et al., 2014). A psicoterapia é uma ferramenta chave para um bom prognóstico do paciente, no entanto será dado maior enfoque na parte farmacoterápica do tratamento. Abaixo serão demonstradas as recomendações para o tratamento do transtorno depressivo maior, é válido ressaltar que estas recomendações não são regra, o protocolo para o tratamento do TDM deve levar em conta as características de cada pessoa, por este motivo é importante uma anamnese rigorosa e um acompanhamento regular do paciente.

1.4.1 Teoria das monoaminas e antidepressivos associados

A teoria monoaminérgica se baseia na hipótese de que os sintomas de humor depressivo estão relacionados a uma deficiência dos neurotransmissores serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e dopamina (DA) na fenda sináptica. Os primeiros fármacos utilizados como antidepressivos foram a imipramina e a isoniazida em 1950, na época dos seus descobrimentos seus alvos farmacológicos ainda eram pouco conhecidos, porém hoje sabemos que a imipramina é um inibidor da recaptção de 5-HT e NA enquanto a isoniazida bloqueia o metabolismo da serotonina e noradrenalina através da inibição da monoamina oxidase (MAO) (Sharp, 2013). A partir dessas descobertas produziu-se uma série de outras classes e fármacos com mecanismos de ação voltados para o aumento das monoaminas no cérebro de pacientes com TDM (tabela 3). Apesar da descoberta revolucionária, esses dois medicamentos iniciais não eram seletivos e tinham uma série de efeitos adversos, além disso, haviam muitas interações com outras drogas, por estes motivos a tolerabilidade a eles era baixa (Sharp, 2013). Inicialmente havia um debate sobre qual monoamina era a mais importante na fisiopatologia do transtorno, porém atualmente a teoria monoaminérgica sugere que todo o sistema de transmissão monoaminérgico pode estar disfuncional em diversos circuitos cerebrais (Cleare et al., 2015). Por volta dos anos noventa surgiu uma nova classe de antidepressivos os Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina (ISRS). Trazendo uma revolução para a área, os ISRS são a principal classe de fármacos antidepressivos prescrita atualmente. Todos os principais antidepressivos desta classe têm como semelhança a inibição seletiva e potente do transportador de serotonina (SERT), com essa inibição a serotonina permanece mais tempo na fenda sináptica aumentando o número de ligações com os receptores pós-sinápticos. Foi identificado que os níveis de serotonina (ou de qualquer outra monoamina que tenha sua recaptção inibida) no cérebro aumentam horas após a administração do medicamento, entretanto só é possível identificar uma melhora terapêutica após 4 semanas de uso contínuo dos antidepressivos. A teoria proposta para explicar este fenômeno é que no cérebro de um paciente com depressão a serotonina está diminuída não apenas na parte axonal do neurônio, mas também na porção somatodendrítica onde os autorreceptores 5HT_{1a} estão supra regulados, a frequência de descargas neuronais também pode estar desregulada neste caso, entretanto atualmente a controvérsias sobre esta teoria. Quando a concentração de serotonina aumenta pelo efeito do medicamento este aumento é

mais acentuado na porção somatodendrítica do corpo celular devido ao bloqueio do SERT na região da rafe no mesencéfalo onde estão os corpos dos neurônios, o aumento da 5-HT nesta região estimula os autorreceptores 5HT_{1a} supra regulados, essa estimulação constante faz com que o genoma responda emitindo informações para que haja a infra regulação e dessensibilização destes mesmo receptores. Consequente a todo este processo há um aumento do fluxo de impulsos e da liberação de serotonina na fenda sináptica, pois a dessensibilização dos auto receptores impede que a serotonina iniba sua própria liberação a consequência é um aumento da quantidade do neurotransmissor na fenda sináptica, esta alta na concentração do neurotransmissor fará com que o neurônio pós sináptico tenha reação parecida com a do neurônio pré-sináptico, o genoma do neurônio pós sináptico manda informações para que haja a dessensibilização dos receptores pós sinápticos. O tempo que leva para que todo esses mecanismos regulatórios ocorram é similar ao tempo necessário para observar mudanças na parte clínica do paciente (Cleare et al., 2015; Cuijpers, Sijbrandij, et al., 2014; Gelenberg, 2010; Malhi & Mann, 2018; Otte et al., 2016; Sharp, 2013; Stahl, 2014b).

A diretriz Brasileira para a terapia farmacológica da depressão recomenda utilizar como primeira escolha a classe de fármacos conhecida como ISRS (De Almeida Fleck et al., 2003), entretanto 30-40% dos pacientes não respondem a eles (Stern et al., 2018), nesses casos é recomendado o aumento da dose. Se ainda não houver uma resposta efetiva do paciente pode-se adotar como conduta a potencialização com lítio ou triiodotironina (T₃); associação de antidepressivos; troca de classes e eletroconvulsoterapia (tabela 2); entretanto existem evidências limitadas sobre qual estratégia seria a melhor alternativa quando o método inicial proposto não produz o efeito desejado (De Almeida Fleck et al., 2003; Mhn et al., 2011). Apesar de um grande avanço no entendimento patofisiológico do transtorno ainda existe um longo caminho a ser percorrido principalmente na descoberta de novas alternativas terapêuticas.

1.4.2 Cetamina

Uma alternativa terapêutica que vem demonstrando resultados sólidos e promissores é a ação antidepressiva da cetamina. O primeiro ensaio clínico relatando estas ações foi publicado em 2000, onde foi administrada por via intravenosa em uma dose subanestésica de 0,5mg/kg, o resultado deste ensaio demonstrou um efeito antidepressivo robusto 4 horas após a infusão em comparação aos indivíduos que receberam placebo, esta velocidade de ação é o

que torna a cetamina tão promissora (Berman et al., 2000). Ensaios clínicos controlados forneceram fortes evidências da ação rápida e sustentada dos efeitos antidepressivos da cetamina com a administração de uma única dose subanestésica, além disso outros ensaios demonstram as mesmas ações em pacientes refratários a outros tratamentos. Este perfil de ação rápida é de suma importância em casos onde o paciente apresenta ideias suicidas e que a espera dos efeitos dos antidepressivos convencionais acarreta em um grave risco a sua vida (Berman et al., 2000; DiazGranados et al., 2010; Lapidus et al., 2014; Price et al., 2014; Zarate et al., 2006). Com todos esses efeitos superiores aos dos antidepressivos tradicionais por que não usamos a cetamina como tratamento de primeira escolha? Em 1994 foi realizado um estudo com 12 homens e sete mulheres, saudáveis, sem histórico de doenças psiquiátricas e com média de idade de 23 e 25 anos respectivamente para avaliar os efeitos de doses subanestésicas de cetamina em humanos; os resultados indicaram que a cetamina pode induzir psicose, paranoia, perda de controle dos pensamentos, retardo psicomotor, alucinações, visão borrada, problemas de orientação espacial, euforia, além de aumentar o *score* de 4 sintomas positivos e 3 sintomas negativos da esquizofrenia; a cetamina também proporciona o aumento da hostilidade e ansiedade (em doses elevadas)(Krystal et al., 1994); além de tudo a cetamina pode gerar dependência e precisa ser administrada por via intravenosa (Krystal et al., 1994). Estas limitações e efeitos adversos levaram a um esforço maior de encontrar o exato mecanismo de ação que envolve a resposta clínica da cetamina à depressão, sem apresentar ou apresentando o mínimo possível de efeitos colaterais. Atualmente há uma substância derivada da cetamina utilizada para o tratamento do transtorno depressivo, a escetamina, porém seu uso é aprovado somente em casos em que o paciente é refratário aos tratamentos convencionais.

Mecanismo de ação

A maior parte das hipóteses iniciais sobre seu mecanismo de ação, consistiam na inibição do receptor NMDA (NMDAR). Essas hipóteses incluíam efeitos diretos na transmissão espontânea mediada pelo receptor, inibição preferencial do NMDAR em interneurônios GABAérgicos e um papel na inibição de NMDAR extra sináptica (P. Zanos & Gould, 2018); no entanto, evidências indicam que mecanismos adicionais estão provavelmente envolvidos na mediação das propriedades únicas da cetamina como um antidepressivo, dentre esses mecanismos os metabólitos da cetamina podem estar também envolvidos. Alguns estudos mostraram que a cetamina exerce ações antidepressivas

independentes da inibição de NMDAR e que esses efeitos requerem o metabolismo da cetamina para o metabólito (2S,6S;2R,6R) -HNK. Além disso, o metabólito (2R, 6R)-HNK mostrou-se suficiente para induzir ações antidepressivas, semelhantes às observadas após a administração de cetamina em testes com animais (Panos Zanos et al., 2016) ; outro consenso em pesquisas pré-clínicas é a necessidade de ativação do receptor AMPA para as ações antidepressiva da cetamina. Estes resultados nos mostram que apesar da sua principal função ser a inibição do NMDAR a cetamina atua em várias outras rotas para proporcionar sua ação antidepressiva (Thompson et al., 2015).

1.5 Etiologia e Fisiopatologia

O TDM é uma patologia de origem e mecanismos variados e complexos, apesar dos avanços alcançados através de décadas de pesquisa sobre o transtorno, até hoje não conhecemos completamente toda a singularidade dos aspectos envolvidos. A etiologia do TDM é multifatorial e o risco de desenvolvimento pode estar associado tanto a fatores genéticos quanto a fatores ambientais, porém não é possível prever se a pessoa apresentará ou não o transtorno (Otte et al., 2016). A herdabilidade, que indica quanto da variação fenotípica é de origem genética, foi quantificada como aproximadamente 35% e é conhecido que parentes de primeiro grau de pacientes com depressão demonstram um risco triplicado de manifestarem a doença. Apesar de grandes pesquisas e alguns achados interessantes, não foi possível revelar nenhum grande determinante genético que possa prever o aparecimento dos sintomas demonstrando que o risco é altamente poligênico e envolve vários genes com pequenos efeitos (Charney & Manji, 2004; Malhi & Mann, 2018; Ménard et al., 2016; Otte et al., 2016; Shadrina et al., 2018; Stern et al., 2018; Paul Willner & Belzung, 2015). Em relação aos fatores ambientais os primeiros estudos indicavam uma forte relação entre eventos estressores que tendiam a ocorrer normalmente um ano antes do aparecimento do transtorno depressivo, porém estudos mais recentes dão um enfoque maior a eventos ocorridos na infância que podem acarretar consequências na vida adulta. Maus tratos infantis são o principal contribuinte para o desenvolvimento de depressão e ansiedade entre crianças e adultos (Li et al., 2016), abusos físicos, psicológicos e sexuais vem sendo associados a diversas desordens psiquiátricas. Crianças que experimentam abusos físicos tem duas vezes mais chances de desenvolverem depressão e ansiedade; quando avaliamos crianças que sofreram abusos sexuais este número sobe para 2.66 vezes, indicando que esses dois fatores

são de alto risco (Li et al., 2016; Otte et al., 2016). O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) está no centro do modelo neurobiológico que busca explicar as consequências duradouras do trauma precoce. Muitos estudos em animais mostraram que o estresse no início da vida produz aumentos persistentes na atividade do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), este aumento pode acarretar em uma estimulação contínua que não apresenta sintomas, porém pode gerar respostas inadequadas ao estresse na vida adulta (Charney & Manji, 2004; Li et al., 2016).

1.5.1 Estresse e depressão

A hiperatividade do eixo HHA em pacientes com sintomas depressivos é um dos achados mais consistentes nos estudos da biologia psiquiátrica, estima-se que cerca de 20% a 80% de indivíduos apresenta algum nível de hiperatividade deste eixo (Stetler & Miller, 2011). O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é responsável por mediar inúmeras funções em vários sistemas do corpo em resposta a estímulos estressores internos e externos, entre seus efeitos é importante destacar sua atuação sobre a regulação do metabolismo energético, sua ação anti-inflamatória e efeitos imunossupressores. A resposta a um evento estressor agudo se inicia com a estimulação do hipotálamo que liberará o hormônio liberador de corticotrofina (*do inglês*, CRH), este hormônio estimulará a secreção de outro hormônio na glândula pituitária (hipófise), o hormônio adrenocorticotrófico (*do inglês*, ACTH) que agirá na glândula adrenal e estimulará a liberação de cortisol. Este cortisol tem receptores em várias áreas do corpo para promover a resposta necessária ao estímulo estressor. Estes receptores estão presentes também na amígdala, hipotálamo e hipocampo que serão os responsáveis em inibir esse sistema fazendo cessar a resposta, porém esse funcionamento normal do sistema não é o que ocorre em pacientes que sofrem de depressão (Joseph & Whirledge, 2017; Liyanarachchi et al., 2017; Spencer & Deak, 2017). Teoricamente na depressão há uma disfunção da concentração de monoaminas no cérebro, principalmente de serotonina. A serotonina faz parte da regulação do eixo HHA inibindo a liberação do CRH pelo hipotálamo, sem esta inibição há uma estimulação contínua do eixo e conseqüentemente um aumento dos níveis circulantes de cortisol, esses níveis altos trazem grandes consequências para a fisiologia do paciente com depressão (tabela 4), entre eles podemos citar a inibição do sistema imune, aumento do risco de desenvolver de doenças cardíacas e diabetes mellitus tipo 2 além de distúrbios do sono (Joseph & Whirledge, 2017; Menke, 2019; Spencer & Deak, 2017). Outro componente deste panorama é o estresse crônico que leva a toda essa rota

patológica de hiperativação do eixo HHA. O estresse crônico é um grande contribuinte da fisiopatologia da depressão, além de alimentar o eixo HHA, o estresse crônico exerce efeitos na resiliência e plasticidade celular cerebral inibindo a expressão de fatores neurotróficos como o fator de crescimento nervoso, fator neurotrófico derivado do cérebro e o fator neurotrófico derivado da glia (*do inglês*, NGF, BDNF e GDNF, respectivamente). Esses fatores são conhecidos promotores de sobrevivência celular por supressão da maquinaria apoptótica intrínseca. uma das consequências dessas inibições é uma diminuição significativa no volume hipocampal de pacientes depressivos, essa diminuição dificulta a regulação do eixo HHA, pois o hipocampo, como dito anteriormente, tem receptores para o cortisol e através desta sinalização ele inibe a liberação de ACTH pela hipófise (Joseph & Whirledge, 2017; Lin et al., 2017; Liyanarachchi et al., 2017; Menke, 2019; Spencer & Deak, 2017).

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

Através de uma revisão da literatura apresentar os principais tipos de modelos animais de depressão existentes abordando suas especificidades

2.2 Objetivos Específicos

- a) Analisar e catalogar os principais modelos existentes.
- b) Abordar os protocolos destes modelos analisando possíveis variações e modelos mais utilizados.
- c) Pontuar as vantagens e desvantagens de cada um dos modelos animais apresentado

3 Justificativa

O transtorno depressivo maior é a maior causa individual de invalidez e o principal precursor do suicídio atualmente. Cerca de 350 milhões de pessoas vivem com o transtorno e 20% da população mundial preencherá os critérios diagnósticos para o TDM em algum

momento da vida. Para podermos ofertar um tratamento e uma qualidade de vida adequados a estes pacientes é necessário que haja um avanço no conhecimento existente e uma procura por novas alternativas terapêuticas. Com essa visão decidimos reunir e discutir os principais modelos animais para o transtorno depressivo para que sirva de base e orientação em futuras pesquisas e achados científicos.

4 Artigo científico

O estudo da depressão maior em modelos animais: uma revisão da literatura

Pedro Henrique da Rosa ¹, Afonso Kopczynski¹ Nathan Ryzewski Strogulski, MSc. ¹, Vitória Girelli de Oliveira¹, Luis Valmor Portela, PhD¹, Marcelo Salimen Rodolphi MSc. ^{1*}

1. Laboratório de Neurotrauma e Biomarcadores - Departamento de Bioquímica, Programa de Pós-graduação em Bioquímica, ICBS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

Correspondence:

* Dr. Luis V. Portela,

Department of Biochemistry,

ICBS, UFRGS. Rua Ramiro Barcelos, 2600 anexo

90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil.

Tel: 55 51 33085558; Fax: 55 51 33085544;

E-mail: roskaportela@gmail.com

4.1 Introdução

O transtorno depressivo maior (TDM) também conhecido apenas por depressão maior é uma das principais patologias do século 21 e, segundo a organização mundial da saúde (OMS), cerca de 350 milhões de pessoas vivem com esse transtorno sendo duas vezes mais predominante em mulheres (Bromet et al., 2011; Seedat et al., 2009). O TDM é classificado como a maior causa individual de invalidez e está associado a um aumento do risco de desenvolver diversas doenças metabólicas, assim como câncer e outras doenças cognitivas (Malhi & Mann, 2018; Otte et al., 2016; Walker et al., 2015a). O TDM também é o principal precursor do suicídio que faz aproximadamente 800 000 vítimas ao ano e é a segunda maior causa de morte entre jovens de 15 a 29 anos (Hemming et al., 2019). De acordo com o DSM-5 o TDM é caracterizado por alterações nítidas no afeto, cognição e funções neurovegetativas e para que seja feito o diagnóstico corretamente o paciente precisa demonstrar 5 ou mais sintomas característicos diariamente, por no mínimo, duas semanas, sendo anedonia e/ou humor depressivo obrigatórios (tabela 1).

A origem do TDM é multifatorial e complexa, apesar dos avanços alcançados através de décadas de pesquisa sobre o transtorno, até hoje não conhecemos completamente a lógica e os gatilhos que fazem com que o indivíduo desenvolva a doença. Sabe-se que apesar da sua característica etiológica complexa o TDM pode estar associado tanto a fatores genéticos quanto a fatores ambientais, porém não é possível prever se a pessoa apresentará ou não o transtorno (Otte et al., 2016). Apesar de grandes pesquisas e alguns achados interessantes, não foi possível revelar nenhum grande determinante genético que possa prever o aparecimento dos sintomas demonstrando que o risco é altamente poligênico. (Charney & Manji, 2004; Malhi & Mann, 2018; Ménard et al., 2016; Otte et al., 2016; Shadrina et al., 2018; Stern et al., 2018; Paul Willner & Belzung, 2015). Os fatores ambientais correlacionados ao aparecimento dos primeiros sintomas depressivos geralmente estão associados a eventos estressores que ocorrem um ano antes, porém já há estudos demonstrando e dando enfoque a fenômenos ocorridos na infância do indivíduo. Maus tratos infantis são o principal contribuinte para o desenvolvimento de depressão e ansiedade entre crianças e adultos (Li et al., 2016), abusos físicos, psicológicos e sexuais vem sendo associados a diversas desordens psiquiátricas.

4.1.1 Modelos Animais (MA)

Historicamente os seres humanos vêm utilizando modelos animais para avaliar situações e comparar sintomas com a perspectiva de adquirir conhecimento sobre a biologia, fisiologia e, muitas vezes sobre a fisiopatologia de doenças. O relato mais antigo desta prática é de Aristóteles em 384 a.C. onde os gregos utilizavam animais mortos para estudos, com o passar dos anos muito se avançou e o uso de animais tornou-se um instrumento importantíssimo no descobrimento de novas drogas, alvos terapêuticos e biomarcadores. Relativo à psicofarmacologia os modelos animais foram e ainda são extremamente relevantes, ajudam a entender mecanismos de ação, estabelecer padrões de toxicidade, segurança e relações farmacodinâmicas/farmacocinéticas. No estudo do transtorno depressivo maior, os MA auxiliaram a descobrir muito do que sabemos atualmente, desde a década de 50 os modelos vem sendo desenvolvidos e melhorados e, apesar de bem estabelecidos, ainda existem limitações na translação de sintomas encontrados na área clínica (Abelaira et al., 2013; Hajar, 2011).

Essas barreiras acontecem, pois, a depressão maior tem etiologia multifatorial e alguns sintomas são subjetivos e de alta complexidade (por exemplo, ideação suicida e sentimento de

culpa). Para que haja a validação do modelo animal é necessária uma avaliação seguindo os critérios de validade de face, de construto e preditividade. A validade aparente ou validade de face refere-se a fisiopatologia do transtorno e a capacidade que o modelo tem de mimetizar os sintomas apresentados em humanos. A validade de construto está relacionada com a etiologia da doença, o quanto o modelo consegue simular a origem dos sintomas encontrados em pacientes com depressão. A última é a validade preditiva que diz respeito a quão similar é a resposta a um agente terapêutico clinicamente efetivo em humanos (Abelaira et al., 2013; Czéh et al., 2016a; Hao et al., 2019; Harro, 2019; Q. Wang et al., 2017). É interessante enfatizar a diferença entre modelos animais e testes comportamentais, os modelos são organismos ou o estado de um organismo feito para reproduzir aspectos de uma doença humana já o teste é uma avaliação específica do momento comportamental ou fisiológico do organismo, feito para analisar a manipulação dos efeitos genéticos, farmacológicos ou ambientais (Yan et al., 2010).

Testes Comportamentais

Para analisar se os critérios reportados acima estão presentes e podem ser validados existe uma série de testes comportamentais que possibilitam investigar alguns aspectos e sintomas dos animais submetidos aos modelos de TDM. Alguns apresentam variações de acordo com a espécie (rato ou camundongo), tamanho, idade e linhagem do animal, aqui apresentaremos os mais utilizados. Os protocolos experimentais podem variar em diferentes grupos de pesquisa, assim como os aparatos e as condições utilizadas. Por um lado, essa variação pode trazer problemas de replicação, e por outro, a variabilidade pode ser um fator interessante que mimetiza a variabilidade da própria população humana.

Testes para avaliar desespero

Este tipo de teste visa avaliar o instinto de autopreservação da vida e do bem-estar do animal. Nestes testes o animal é posto em uma situação aversiva onde é necessário que ele apresente um comportamento de autopreservação.

Nado forçado (NF)

Neste teste os animais são colocados dentro de um tanque de vidro cilíndrico contendo água limpa e aquecida a 35°C, o nível de água varia para o tipo de animal, porém deve ser posta uma quantidade que impossibilite o animal de alcançar o fundo do cilindro com as patas traseiras. Ao final do teste contabiliza-se o tempo total que o animal ficou imóvel. Para camundongos é feita uma seção de 6 minutos dividida em pré-teste (2 minutos iniciais) e teste (4 minutos finais). No caso dos ratos são feitas duas seções com um intervalo de 24h entre elas, a primeira seção (pré-teste) dura 15 minutos e a segunda (teste) tem duração de 5 minutos. O nado forçado também é utilizado como um modelo para TDM, porém aconselha-se fazer este teste para a validação preditiva apenas (Yankelevitch-Yahav et al., 2015).

Suspensão pela cauda (SPC)

O animal é pendurado de cabeça para baixo usando uma fita adesiva para fixar sua cauda a uma superfície horizontal. O teste tem duração de 6 minutos, entretanto o tempo de imobilidade é contabilizado a partir dos últimos 4 minutos do teste. O tempo total de imobilidade é registrado através de observação direta. Junto com o nado forçado este teste é um dos mais utilizados, sua vantagem é a falta de necessidade de colocar os animais na água, prevenindo possíveis casos de diminuição da temperatura corporal, porém uma desvantagem é que este teste não pode ser feito com ratos por seu tamanho e peso elevado (Stukalin et al., 2020).

Testes para avaliar anedonia e cuidado pessoal

Como relatado anteriormente a anedonia e a falta de cuidado pessoal são sintomas que podem ser encontrados em pacientes com transtorno depressivo maior. Estes tipos de testes visam mensurar estes sintomas em roedores servindo para a validação de face.

Teste de preferência por sacarose (TPS)

Após 48 horas de privação de água e comida os roedores são expostos a duas garrafas, uma contendo 1-2% de sacarose diluída e outra apenas com água, ao final do teste é medida a quantidade de água consumida. Roedores tem preferência maior por alimentos doces, a partir deste princípio espera-se que eles consumam uma maior quantidade da água com sacarose, porém se o animal apresenta comportamento tipo depressivo não haverá esta diferença de consumo. A vantagem deste teste comportamental é ser o mais adequado para avaliar anedonia e validar o modelo de estresse crônico moderado, suas desvantagens, no entanto são, a demora, pois o teste leva 3 dias para ser executado e a falta de precisão em indicar o estado depressivo do animal, outra limitação é que os animais ficam em grupo na caixa, o que dificulta a análise de quantidade de sacarose consumida por cada animal. (Moore et al., 2018).

Teste de borrifagem (TB)

Uma solução de sacarose 10% é esguichada no dorso do animal. A duração da atividade de *grooming* e higiene corporal é observada e computada, animais que apresentam comportamento tipo depressivo tendem a passar menos tempo nesta atividade. Um teste complementar a este é a avaliação da pelagem do animal utilizando o mesmo princípio do auto cuidado, para obter os resultados (Hu et al., 2017).

Testes para avaliar ansiedade

Como relatado anteriormente em muitos casos de TDM há associação com transtorno de ansiedade. Estes testes visam avaliar um possível perfil ansioso em roedores submetidos a modelos animais de depressão o que pode contribuir para a validação de face do modelo.

Labirinto em cruz elevado (LCE)

No LCE o roedor é colocado no centro de um "aparato" em forma de cruz. A ansiedade é medida pela quantidade de tempo que o roedor passa nos braços fechados versus

os braços abertos. Normalmente os animais mais ansiosos tendem a passar mais tempo nos braços fechados, enquanto animais menos ansiosos tendem a passar mais tempo explorando os braços abertos. O tempo de duração do teste é de 5 minutos (Kraeuter et al., 2019)

4.2 Métodos

Foi realizada uma revisão não sistemática sobre a variedade de modelos animais e suas especificidades. A procura foi realizada nas bases de dados Pubmed, Scielo e Google acadêmico utilizando-se, principalmente, o descritor “*animal model of depression*”. Com o vasto número de trabalhos referente ao tema, foi utilizado como critério de escolha artigos que foram produzidos) nos últimos dez anos, em roedores (ratos e/ou camundongos e que obrigatoriamente contivessem em seus títulos ou resumos os termos: *Animal model e depression*, porém outros termos não obrigatórios como: *behavioral test, stress model, bulbectomy e genetic models*, foram levados em conta nos critérios de seleção. Buscas adicionais nas referências dos artigos selecionados foram feitas para ampliar o alcance da pesquisa. Pela vasta quantidade de modelos encontrada optou-se por focar nos bem estabelecidos e mais utilizados. Para decidir quais testes são mais utilizados e bem estabelecidos utilizou-se como critério a quantidade de informações referentes aos mesmos nos principais artigos e revisões sobre o tema. Artigos que tratassem do tema foram revisados e utilizados na formulação dos resultados e da discussão.

4.3 Resultados e Discussão

4.3.1 Modelos Baseados Em Estresse

Os paradigmas mais utilizados atualmente são os baseados em estresse; há uma variedade grande destes modelos, com diferentes focos, em diferentes estágios da vida do roedor, aqui traremos os mais bem estabelecidos e utilizados.

Estresse Crônico Moderado Imprevisível (ECMI)

No modelo proposto por Katz (Katz et al., 1981) em 1981 o animal era submetido a eletrochoques, submersão em água fria e restrição de movimentos entre outros estressores semelhantes por um período de no mínimo 3 semanas, o intuito era provocar sintomas tipo depressivos semelhantes aos encontrados em humanos. Anos depois Willner e colaboradores (P Willner, 1997; P Willner et al., 1992) aperfeiçoaram e validaram este método, criando as bases para o paradigma dos modelos animais através do estresse. Este paradigma tem como meta criar um modelo de estado depressivo que se desenvolve de forma gradual em resposta ao estresse, dessa forma mimetizando os sintomas observado em pacientes de estudos clínicos (Czéh et al., 2016a; Q. Wang et al., 2017; Yan et al., 2010), entretanto este método não é comumente utilizado atualmente, pois enfrenta uma série de problemas éticos. Após uma reformulação, o novo protocolo consiste em expor o animal a situações estressoras de maneira contínua, porém desta vez moderadamente e de forma aleatória, impedindo que o animal possa prever qual será o próximo evento, essa imprevisibilidade ajuda a evitar uma adaptação dos roedores e também traz uma semelhança um pouco maior com a vida de pacientes que sofrem de depressão.(Czéh et al., 2016b; Q. Wang et al., 2017; Yan et al., 2010)

O protocolo de indução de sintomas tipo depressivos em roedores através de estresse crônico moderado e imprevisível consiste em uma variedade de diferentes estressores físicos como, privação de comida e água, inversão do ciclo claro/ escuro, maravalha molhada, realocagem para caixas utilizadas por outro grupo de animais, ter a caixa inclinada, exposição a luz estroboscópica entre outros (Czéh et al., 2016b; Ramaker & Dulawa, 2017; P Willner, 1997; P Willner et al., 1992). Não há diferença significativa na escolha de quais tipos de estressores serão utilizados para ratos ou camundongos (Antoniuk et al., 2019), entretanto a duração dos mesmos pode variar levando em conta o tipo de situação imposta, a espécie, a linhagem, a idade e o sexo do animal. Os eventos seguem por semanas e de maneira totalmente randômica.

Não há um consenso a respeito da duração do protocolo, no entanto foi constatado que é preciso no mínimo 3 semanas para que sintomas relativamente expressivos apareçam e também que na maioria dos casos a extensão de tempo é diretamente proporcional a persistência dos sintomas, podendo perdurar por semanas após o término dos eventos (Hao et al., 2019; Liu et al., 2015; Q. Wang et al., 2017; P Willner, 1997; Yan et al., 2010). Em uma metanálise realizada em 2018 notou-se que diferentes espécies e linhagens de roedores podem ser mais sensíveis ou resistentes a estresse de acordo com a sua duração; ratos Sprague-

Dawley, de forma similar a camundongos ICR apresentam uma probabilidade maior de manifestar sintomas anedóticos após 6-8 semanas, ao contrário de ratos wistar que demonstram que uma exposição que dure mais do que 4 semanas se torna 50% menos efetiva (Antoniuk et al., 2019).

O ECMI é um modelo extensamente utilizado por sua capacidade de produzir os principais sintomas tipo depressivos de forma comparável à ocorrida em humanos. A anedonia é o principal fenótipo tipo depressivo encontrado em roedores submetidos ao protocolo, a incapacidade de sentir prazer em situações agradáveis ou a falta de interesse em buscar estas situações é um dos sintomas utilizados para diagnosticar pacientes possivelmente afetados (Otte et al., 2016; Planchez et al., 2019a; P Willner et al., 1992; P Willner, 1997).

Anedonia não é o único sintoma que os animais apresentam. Chen et al., 2016 em seu trabalho relatam que os animais submetidos ao protocolo de estresse também apresentaram ganho e perda de peso e aumento nos níveis de ansiedade; de acordo com Remus et al., 2015 a diminuição da atividade locomotora e sexual e aumento da agressividade e do limiar de autoestimulação intracraniana também são encontrados em roedores nesse modelo. Pertinente as mudanças fisiológicas clássicas encontradas no TDM, Kvarta et al., 2015 confirma a alteração da atividade do eixo HHA e o consequente aumento dos níveis de corticosteroides; atrofia hipocampal e do córtex pré-frontal, todavia, os animais não apresentaram um perfil ansioso ao serem submetidos aos testes de PME e de interação social (Remus et al., 2015).

O ECMI de modo geral é um teste bem sólido, entregando boa validação referente a etiologia, face e preditividade, não obstante, a ausência de sintomas ansiosos provoca ruídos na comunicação entre o modelo e os pacientes já que muitos apresentam comorbidade dos dois transtornos.

Desamparo Aprendido (DeA)

O modelo de desamparo aprendido simula o sentimento humano de que não é possível “escapar” de situações estressantes com base em situações em que o indivíduo se viu desamparado diante de um estímulo aversivo e incontrolável (Hao et al., 2019; Maier & Seligman, 2016; Planchez et al., 2019a). Estudos citam que situações desse tipo podem preceder casos de depressão em humanos (Vollmayr & Gass, 2013). Este paradigma foi um dos primeiros a simular o fenótipo tipo depressivo em animais; em 1967 Overmier e Seligman (Overmier & Seligman, 1967) avaliaram os efeitos de eletrochoques inevitáveis em cães sobre

a resposta de fuga do mesmo em uma situação onde é possível escapar; posteriormente o protocolo foi adaptado à roedores, já que o conhecimento das espécies, seus comportamentos e parâmetros são melhor padronizados. O modelo original consistia em aplicar choques ao pé de cães sem a possibilidade de fuga, na adaptação para roedores eles são expostos a uma ou várias sessões de choques repetidas vezes sem a possibilidade de evita-los; após estas sessões os animais são expostos a situação semelhante, entretanto desta vez eles não estão mais presos e podem fugir; a partir disto mede-se a latência dos roedores para escapar da situação (Maier & Seligman, 2016; Planchez et al., 2019a; Smalheiser et al., 2011; Vollmayr & Gass, 2013; Yan et al., 2010). Para que os choques cessem o animal, em alguns protocolos, precisa pressionar algum tipo de alavanca ou simplesmente saltar para a parte isolada e é aqui que encontramos algumas diferenças entre ratos e camundongos; pois, por seu tamanho e peso mais elevado, os ratos apresentam uma certa dificuldade em saltar alguns obstáculos sendo mais adequado utilizar o modelo onde é preciso acionar a alavanca, camundongos em contrapartida demonstram melhor performance utilizando o obstáculo como modo de fuga (Hao et al., 2019; Maier & Seligman, 2016; Pryce et al., 2011; Smalheiser et al., 2011; Vollmayr & Gass, 2013). Os animais controle; isto é, os que tinham a oportunidade de evitar os choques, manifestam menor latência na hora do teste comparado aos roedores aprisionados àquela situação (Hao et al., 2019; Shumake et al., 2010; Yan et al., 2010).

As manifestações comportamentais apresentadas por animais desamparados, após o término do protocolo, vão de encontro com a sintomatologia do TDM, dentre esses sintomas podemos salientar a perda de apetite, de peso, redução da atividade locomotora e baixo desempenho em tarefas que medem o impulso motivacional além de apresentarem menor preferência pela sacarose e alterações no padrão de sono (Aznar et al., 2010; Maier & Seligman, 2016; Smalheiser et al., 2011; Vollmayr & Gass, 2013; Q. Wang et al., 2017; Yan et al., 2010). Um dado muito curioso é que roedores fêmeas que são submetidas ao DeA nunca desenvolvem a forma tradicional apresentada pelos machos de suas espécies, nos mostrando a importância de estudar a questão de sexo nos modelos animais de TDM, tendo em vista que mulheres apresentam probabilidade dobrada de desenvolver o transtorno (Kim et al., 2016; Pryce et al., 2011; Vollmayr & Gass, 2013). Acerca do tempo de duração dos sintomas comportamentais, notou-se que a síndrome do desamparo aprendido demonstra ter um tempo relativamente mais curto em camundongos (de dois a três dias) quando comparado aos ratos (Planchez et al., 2019a; Pryce et al., 2011; Vollmayr & Gass, 2013; Yan et al., 2010; S.-J. Yang et al., 2019). Uma característica deste modelo é a variabilidade do grau de desamparo que os animais podem apresentar; variabilidade essa sendo demonstrada inter e

intra especificamente. O grau de DeA pode variar de 10 a 80% dependendo do animal, alguns podem até nunca demonstrar um déficit de latência; um achado que abre portas para novos estudos referentes ao nível dos sintomas tipo depressivos e a criação de linhagens resistentes, todavia esse perfil “incerto” pode ser inconveniente em certas situações (Hao et al., 2019; Maier & Seligman, 2016; Planchez et al., 2019a; Ramaker & Dulawa, 2017; Q. Wang et al., 2017; Yan et al., 2010).

No que concerne ao perfil patofisiológico desenvolvido por esses roedores, a validade etiológica e de construto são adequadas e bem validadas; além dos sintomas mais característicos Maier e Seligman em 2016 e Mondal e Fatima em 2019 destacam em seus trabalhos o prejuízo cognitivo e a apresentação de disfunções do sistema nervoso autônomo, além da hipoatividade nos circuitos do córtex pré-frontal e na diminuição de BDNF, todas podendo ser revertidas perante a administração crônica e subcrônica de antidepressivos clássicos; cetamina; eletroconvulsoterapia e alguns agentes não antidepressivos como a escopolamina, entretanto alguns compostos não provocam remissão dos sintomas e outros tem efeitos seletivos para espécies e linhagens diferentes, o que para alguns autores, compromete a validação preditiva (Aznar et al., 2010; Kim et al., 2016; Planchez et al., 2019a; Shumake et al., 2010; Smalheiser et al., 2011; S.-J. Yang et al., 2019).

Derrota Social (DS)

Como sabemos, o TDM é um transtorno com etiologia multifatorial, porém alguns acontecimentos podem servir de gatilho para o desenvolvimento do transtorno, o estresse como foi apresentado aqui é um destes grandes fatores bem conhecidos e descritos (Abelaira et al., 2013; Czéh et al., 2016a; Q. Wang et al., 2017). Existem uma variedade de tipos de eventos estressores que podem contribuir com o aparecimento do TDM, um deles é o estresse social; Perda de status social, “bullying” e assédios são exemplos de eventos que podem estar associados a maior risco de depressão por seu caráter de alta pressão social (Czéh et al., 2016b).

Baseando-se nessas ideias foram criados modelos onde roedores vivenciassem perturbações sociais pertinentes ao cotidiano deles. Partindo destas informações criou-se o paradigma residente/intruso que consiste em colocar um animal (intruso) no espaço de outro maior, mais forte e dominante (residente); rapidamente o intruso é atacado e subjugado, após o ataque os animais são separados (geralmente por uma tela, acrílico (com furos) ou uma

gaiola de proteção, porém permanecendo no mesmo ambiente, onde o intruso ainda pode receber sinais psicogênicos estressantes emitidos pelo residente, após alguns minutos o intruso é devolvido para a sua caixa; se este protocolo ocorrer apenas uma vez o modelo é considerado de estresse agudo, porém o protocolo pode repetir-se várias vezes com o mesmo ou com diferentes residentes; se isso ocorrer o modelo é de estresse crônico; a quantidade neste caso é bastante variável, há protocolos que os eventos ocorrem por dias e outros por semanas (Berton et al., 2006; Boyko et al., 2015; Brachman et al., 2016; Buwalda et al., 2005; Hammels et al., 2015; Ramaker & Dulawa, 2017; Reader et al., 2015; Russo et al., 2012; Yan et al., 2010).

Este modelo é bem eficiente em reproduzir mudanças comportamentais e fisiológicas semelhantes às encontradas na área clínica. Hultman et al. em 2016 nos apresenta alterações neurobiológicas relevantes dos animais expostos à este modelo, dentre elas podemos citar a desregulação do córtex pré-frontal, aumento da atividade da amígdala, e diminuição do volume hipocampal; referente ao hipocampo Lagace et al., 2010 demonstrou que a proliferação de células hipocampais é suprimida transitoriamente de 50 a 75% após exposição ao modelo de estresse social agudo, essa diminuição pode ser causada pela falta de suporte neurotrófico, a exposição ao estresse social diminui a sinalização de fatores neurotróficos, principalmente o BDNF, esta diminuição dos fatores neurotróficos afeta diretamente a sobrevivência e proliferação celular assim como a diferenciação de novas células (Skaper, 2012). O modelo de derrota social também altera as funções do sistema imunológico causando o aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias, hipercortisolemia e mudanças nas neurotrofinas, alterações essas que corroboram com a literatura da área (Hammels et al., 2015; Han et al., 2017; Hao et al., 2019; Hultman et al., 2016; Tian et al., 2018; Q. Wang et al., 2017; C. Yang et al., 2018) ; no que diz respeito as mudanças comportamentais foi demonstrado que camundongos C57BL/6 e BalbC que sofreram um único episódio de derrota social não apresentaram sintomas anedóticos, por outro lado Yu et al., 2011 demonstrou em seu trabalho que camundongos C57BL/6 submetidos a um protocolo de estresse social crônico apresentam diminuição na preferência por sacarose indicando que nessas linhagens de camundongos os sintomas anedóticos surgem apenas após a exposição ao estresse social crônico. Roedores de diferentes espécies e linhagens apresentam ingestão de alimentos e mudanças de peso corporal diferentes em resposta ao estresse social de intensidade variável; usando o modelo de derrota social crônica, Chuang et al., 2010 demonstrou que camundongos C57BL/6 perderam peso inicialmente durante os primeiros dias do protocolo, no entanto, após o sétimo dia os camundongos derrotados mostraram um

aumento da ingestão de alimentos e rapidamente recuperaram o peso perdido e continuaram ganhando peso. Outros sintomas tipo depressivos clássicos, incluindo diminuição da interação sexual e social, mudanças na ritmicidade circadiana, distúrbios do sono e aumento da ansiedade; assim, tendo uma sólida validação de face (Boyko et al., 2015; Buwalda et al., 2005; Hammels et al., 2015; Reader et al., 2015; Russo & Nestler, 2013; Q. Wang et al., 2017; Yan et al., 2010). Roedores alojados em grupo têm uma probabilidade menor de exibir comportamentos semelhantes à depressão de longo prazo do que ratos que vivem sozinhos, demonstrando a importância do fator social tanto no desenvolvimento do transtorno quanto na formação de certa resiliência perante situações adversas; este achado nos ajuda a estudar a vulnerabilidade humana a estas situações, tendo em vista que a maioria das pessoas atravessam eventos estressores e são ou se tornam resilientes, estas e outras especificidades tornam o modelo DS um tipo especial de estressor e se distingue de outros paradigmas de estresse no que diz respeito à magnitude e à qualidade da resposta ao estresse (Buwalda et al., 2005; Russo et al., 2012; Q. Wang et al., 2017). Há uma divergência em relação a eficácia dos antidepressivos clássicos administrados de forma crônica; alguns autores mostram que estes antidepressivos revertem os sintomas de forma eficaz (Ramaker & Dulawa, 2017), outros, no entanto dizem que os mesmos revertem os sintomas de forma parcial, colocando (de certa forma) em xeque a validade preditiva do modelo (Xiong et al., 2019) (Brachman et al., 2016; Donahue et al., 2014; Isingrini et al., 2016; Ramaker & Dulawa, 2017; Tian et al., 2018; Q. Wang et al., 2017; B. Yang et al., 2016; C. Yang et al., 2018; Panos Zanos et al., 2016).

Dentro das desvantagens do modelo é possível ressaltar a necessidade de um número elevado de animais, já que cerca de 50% dos roedores que são submetidos ao protocolo se tornam resilientes e não apresentam o fenótipo desejado (Boyko et al., 2015; Hammels et al., 2015; Hultman et al., 2016; Russo et al., 2012); outro ponto importante sobre o modelo de DS é o fato do protocolo poder ser feito apenas com roedores adultos e também dos resultados não serem tão facilmente obtidos em fêmeas; as fêmeas das espécies de roedores não lutam entre si quando colocadas nas situações equivalentes as dos machos (Ramaker & Dulawa, 2017). Acreditava-se; pela razão citada anteriormente, não ser possível um modelo de derrota social para roedoras fêmeas, entretanto Jacobson-Pick et al., 2013 demonstrou ser possível obter resultados semelhantes colocando uma rata menor e mais nova no espaço de uma mãe em lactação por 15 minutos; para poder realizar este protocolo os filhotes são retirados imediatamente antes da colocação da intrusa. Outro achado interessante mostrou que em camundongos fêmeas, os efeitos comportamentais induzidos pelo estresse foram mais

pronunciados 2 semanas após a exposição ao estresse do que 2 horas depois (Jacobson-Pick et al., 2013).

4.3.2 Modelos De Linhagem (ML)

O modelo animal de depressão baseado em fatores genéticos é uma área que vem ganhando destaque considerável nas últimas décadas. Como já relatamos a depressão tem uma forte carga genética associada, porém ainda não é possível afirmar qual ou quais seriam os genes agregados ao desenvolvimento do transtorno. Diversas linhagens transgênicas foram criadas visando genes envolvidos nos sistemas monoaminérgicos e de regulação do eixo HHA. Uma muito utilizada para pesquisa animal é a dos ratos albinos Sprague-Dawley por seu comportamento fleumático e suas características físicas comparadas a outras subespécies de ratos. (Abelaira et al., 2013; Czéh et al., 2016b; Hinojosa et al., 2006). Com base nestes hábitos, dentre as cepas existentes selecionou-se as que mais expressavam atributos neuronais e comportamentais condizentes com sintomas tipo depressivos ; um exemplo é a linhagem sensível Flinders (LSF) caracterizada por animais com alterações no sistema imunológico, neuroquímico e com desregulação do ritmo circadiano, porém com regulação GABAérgica e do eixo HHA normais (Overstreet & Wegener, 2013; Q. Wang et al., 2017). A LSF primeiramente foi selecionada por sua hipersensibilidade a diisopropil fosforatos, entretanto observou-se características comportamentais sob estresse agudo e crônico que fez esta linhagem se tornar um modelo para depressão maior (Overstreet, 2012; Overstreet & Wegener, 2013). Levando em conta os paradigmas comportamentais, a linhagem de ratos Sprague-Dawley são comumente selecionados para testes de estresse por contenção, estresse moderado imprevisível e modelos de manipulação genética (*knock-in / knock-out*), todavia não recomenda-se o uso destes ratos em paradigmas de Desamparo Aprendido, pois essa linhagem tem uma maior resiliência comparada com outras como os ratos wistar (Hinojosa et al., 2006; Overstreet, 2012). Outro exemplo de cepa utilizada é a de ratos Wistar-Kyoto (WKY), inicialmente desenvolvida como um modelo para o uso em pesquisa sobre o sistema circulatório (OKAMOTO & AOKI, 1963), a linhagem apresenta comportamento e anormalidades fisiológicas similares às que são encontradas na área clínica. Dentre essas anormalidades é válido destacar a desregulação do eixo HHA e a hiper-reatividade ao estresse (Ménard et al., 2016; Overstreet, 2012). Outro modelo utilizado é o do desamparo aprendido congênito (DeAc) onde os ratos passam pelo protocolo de DeA e os que

demonstram maior comportamento do tipo depressivo são postos para procriar. Os filhotes gerados a partir destes ratos demonstram mudanças cerebrais muito similares às encontradas através de exames de neuroimagem em pacientes com o transtorno, ademais, os animais falham no teste de Fuga sem Necessidade de Gatilho e apresentam resistência à maior parte dos tratamentos com antidepressivos, podendo desta forma, ser utilizada como modelo de casos onde há resistência ao tratamento (Q. Wang et al., 2017).

Como abordado anteriormente, apesar de um conjunto significativo de modelos nesta área, não é possível elencar genes ou polimorfismos que expliquem sozinhos o desenvolvimento e o agravamento da doença, por este motivo muitas pesquisas investem em produzir ou utilizar modelos que apresentem melhor interação gene/ambiente (Planchez et al., 2019a). Os modelos de modo geral são bem validados em relação aos critérios de face e preditividade (com exceção de modelos de resistência a antidepressivos), porém há controvérsias em relação a validade etiológica alguns.

4.3.3 Bulbectomia Olfatória Bilateral (BOB)

O olfato é um sentido importantíssimo aos roedores e o bulbo olfatório junto do hipocampo e amígdala formam o sistema límbico responsável pelas atividades emocionais e cognitivas (Czéh et al., 2016b). Sua retirada cirúrgica desestabiliza o sistema inteiro provocando a perda olfativa e sintomas similares aos do TDM. É fundamental ressaltar que a maior parte do fenótipo depressivo não é consequência da perda olfativa, esses sintomas são efeito da disfunção dos circuitos nervosos presentes entre córtex-hipocampo-amígdala ou da tentativa compensatória do organismo (Harro, 2019; Q. Wang et al., 2017).

Duas semanas após a remoção cirúrgica, os roedores apresentam hiperatividade, maior sensibilidade a estresse, ciclos de sono interrompidos e perda de peso, sintomas similares aos encontrados em pacientes (Hendriksen et al., 2015; Rajkumar & Dawe, 2018), entretanto são poucos os trabalhos que relatam um comportamento anedótico dos roedores submetidos a bulbectomia (Czéh et al., 2016b). Relativo aos sintomas neurofisiológicos Machado et al. em 2012 e Rajkumar e Dawe em 2018 nos mostram que os roedores apresentam degeneração neuronal progressiva não apenas no sistema límbico, mas também em outras regiões relacionadas a fisiopatologia da depressão como: hipocampo, amígdala, lócus cerúleos, e os núcleos da rafe; essas degenerações levam a disfunções serotoninérgicas, noradrenérgicas, colinérgicas, GABAérgicas e glutamatérgicas presentes nos animais bulbectomizados,

diminuição do número e da força sináptica, perda da densidade de espinhos dendríticos, redução da arborização dendrítica e aumento da secreção noturna de corticosteroides. (Harro, 2019).

Apesar de apresentarem sintomatologia semelhante há diferenças entre resultados encontrados em ratos e camundongos; Machado et al., 2012 observou que camundongos não apresentaram aumento nos níveis séricos de corticosterona apesar de ratos algumas vezes não apresentarem este crescimento também (Hendriksen et al., 2015). Hendriksen et al em 2015 relata em sua revisão que a remoção dos bulbos olfatórios em ratos machos leva a diminuição da atividade sexual. Nas fêmeas jovens o procedimento atrasa sua maturação sexual e em ratas mães lactantes o tempo gasto amamentando os filhotes é reduzido. Quando a retirada dos bulbos é feita durante a gestação os filhotes são canibalizados logo após o nascimento este acontecimento é aumentado em fêmeas de camundongos em comparação com as de ratos. Em relação a hiperatividade, Hendriksen et al., 2012 descreve que 5 semanas de alojamento enriquecido são o suficiente para reverter o perfil hiperativo de ratos Sprague-Dawley, todavia o mesmo tempo não surte efeito em camundongos C57/b16. As diferenças nas alterações podem ocorrer dentro da mesma espécie, a bulbectomia modificou o número de receptores 5-HT_{2C} em camundongos DBA/2J, entretanto na cepa de camundongos C57B1/6J foi relatado um aumento destes receptores; em ratos, não apenas a regulação foi positiva, mas também o agonista de 5-HT_{2C} way-163909 foi eficaz em reduzir a hiperatividade.

Todos os sintomas apresentados podem ser revertidos ou atenuados pelos principais antidepressivos e relativo ao aumento da secreção de corticosteroides a supressão pode também ser produzida com a administração de dexametasona(Planchez et al., 2019b). De modo geral a bulbectomia bilateral preenche satisfatoriamente os critérios de face e preditividade, porém no que concerne ao critério de construto o modelo perde um pouco sua robustez.

4.4 Conclusão

Os modelos animais de depressão vêm se apresentando cada dia mais como peças-chave para entendermos a fisiopatologia do TDM e com isso melhorarmos as alternativas terapêuticas já existentes, além disso o aperfeiçoamento destes modelos nos auxilia na descoberta de novos fármacos e tratamentos. A melhora nos estudos do TDM passa por um aperfeiçoamento nos modelos voltados para as fêmeas da espécie, já que entre os humanos as

mulheres têm duas vezes mais chances de desenvolverem o transtorno, é fundamental transpormos este obstáculo para que possamos diminuir cada vez mais as barreiras translacionais e proporcionar uma melhora na qualidade de vida de pacientes acometidos por essa doença.

4.5 Conflito de interesse

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse de nenhum gênero.

4.6 Referências

- Abelaira, H. M., Reúus, G. Z., & Quevedo, J. (2013). Animal models as tools to study the pathophysiology of depression. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *35*(SUPPL.2), 112–120. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1098>
- Antoniuk, S., Bijata, M., Ponimaskin, E., & Wlodarczyk, J. (2019). Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: Meta-analysis of model reliability. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *99*, 101–116. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.002>
- Aznar, S., Klein, A. B., Santini, M. A., Knudsen, G. M., Henn, F., Gass, P., & Vollmayr, B. (2010). Aging and depression vulnerability interaction results in decreased serotonin innervation associated with reduced BDNF levels in hippocampus of rats bred for learned helplessness. *Synapse (New York, N.Y.)*, *64*(7), 561–565. <https://doi.org/10.1002/syn.20773>
- Berton, O., McClung, C. A., Dileone, R. J., Krishnan, V., Renthal, W., Russo, S. J., Graham, D., Tsankova, N. M., Bolanos, C. A., Rios, M., Monteggia, L. M., Self, D. W., & Nestler, E. J. (2006). Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science (New York, N.Y.)*, *311*(5762), 864–868. <https://doi.org/10.1126/science.1120972>
- Boyko, M., Kutz, R., Grinshpun, J., Zvenigorodsky, V., Gruenbaum, S. E., Gruenbaum, B. F., Brotfain, E., Shapira, Y., & Zlotnik, A. (2015). Establishment of an animal model of depression contagion. *Behavioural Brain Research*, *281*, 358–363. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.12.017>

- Brachman, R. A., McGowan, J. C., Perusini, J. N., Lim, S. C., Pham, T. H., Faye, C., Gardier, A. M., Mendez-David, I., David, D. J., Hen, R., & Denny, C. A. (2016). Ketamine as a Prophylactic Against Stress-Induced Depressive-like Behavior. *Biological Psychiatry*, *79*(9), 776–786. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.022>
- Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., Iwata, N., Karam, A. N., Kaur, J., Kostyuchenko, S., Lépine, J.-P., Levinson, D., Matschinger, H., Mora, M. E. M., Browne, M. O., Posada-Villa, J., ... Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, *9*, 90. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-90>
- Buwalda, B., Kole, M. H. P., Veenema, A. H., Huininga, M., de Boer, S. F., Korte, S. M., & Koolhaas, J. M. (2005). Long-term effects of social stress on brain and behavior: a focus on hippocampal functioning. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *29*(1), 83–97. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.05.005>
- Charney, D. S., & Manji, H. K. (2004). Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Science's STKE : Signal Transduction Knowledge Environment*, *2004*(225). <https://doi.org/10.1126/stke.2252004re5>
- Chen, J., Wang, Z. zhen, Zuo, W., Zhang, S., Chu, S. feng, & Chen, N. hong. (2016). Effects of chronic mild stress on behavioral and neurobiological parameters - Role of glucocorticoid. *Hormones and Behavior*, *78*, 150–159. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.11.006>
- Chuang, J.-C., Krishnan, V., Yu, H. G., Mason, B., Cui, H., Wilkinson, M. B., Zigman, J. M., Elmquist, J. K., Nestler, E. J., & Lutter, M. (2010). A beta3-adrenergic-leptin-melanocortin circuit regulates behavioral and metabolic changes induced by chronic stress. *Biological Psychiatry*, *67*(11), 1075–1082. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.003>
- Czéh, B., Fuchs, E., Wiborg, O., & Simon, M. (2016a). Animal models of major depression and their clinical implications. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *64*, 293–310. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.04.004>
- Czéh, B., Fuchs, E., Wiborg, O., & Simon, M. (2016b). Animal models of major depression and their clinical implications. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological*

- Psychiatry*, 64, 293–310. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.04.004>
- Donahue, R. J., Muschamp, J. W., Russo, S. J., Nestler, E. J., & Carlezon, W. A. J. (2014). Effects of striatal Δ FosB overexpression and ketamine on social defeat stress-induced anhedonia in mice. *Biological Psychiatry*, 76(7), 550–558. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.12.014>
- Hajar, R. (2011). Animal testing and medicine. *Heart Views*, 12(1), 42. <https://doi.org/10.4103/1995-705x.81548>
- Hammels, C., Pishva, E., De Vry, J., van den Hove, D. L. A., Prickaerts, J., van Winkel, R., Selten, J.-P., Lesch, K.-P., Daskalakis, N. P., Steinbusch, H. W. M., van Os, J., Kenis, G., & Rutten, B. P. F. (2015). Defeat stress in rodents: From behavior to molecules. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 59, 111–140. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.10.006>
- Han, Q.-Q., Yang, L., Huang, H.-J., Wang, Y.-L., Yu, R., Wang, J., Pilot, A., Wu, G.-C., Liu, Q., & Yu, J. (2017). Differential GR Expression and Translocation in the Hippocampus Mediates Susceptibility vs. Resilience to Chronic Social Defeat Stress. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 287. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00287>
- Hao, Y., Ge, H., Sun, M., & Gao, Y. (2019). Selecting an appropriate animal model of depression. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(19), 1–16. <https://doi.org/10.3390/ijms20194827>
- Harro, J. (2019). Animal models of depression: pros and cons. *Cell and Tissue Research*, 377(1), 5–20. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2973-0>
- Hemming, L., Taylor, P., Haddock, G., Shaw, J., & Pratt, D. (2019). A systematic review and meta-analysis of the association between alexithymia and suicide ideation and behaviour. *Journal of Affective Disorders*, 254, 34–48. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.05.013>
- Hendriksen, H., Mechiel Korte, S., Olivier, B., & Oosting, R. S. (2015). The olfactory bulbectomy model in mice and rat: One story or two tails? *European Journal of Pharmacology*, 753, 105–113. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.10.033>
- Hendriksen, H., Meulendijks, D., Douma, T. N., Bink, D. I., Breuer, M. E., Westphal, K. G. C., Olivier, B., & Oosting, R. S. (2012). Environmental enrichment has antidepressant-like action without improving learning and memory deficits in olfactory bulbectomized

- rats. *Neuropharmacology*, 62(1), 270–277.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.018>
- Hinojosa, F. R., Spricigo, L., Izídio, G. S., Brüske, G. R., Lopes, D. M., & Ramos, A. (2006). Evaluation of two genetic animal models in behavioral tests of anxiety and depression. *Behavioural Brain Research*, 168(1), 127–136. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.10.019>
- Hu, C., Luo, Y., Wang, H., Kuang, S., Liang, G., Yang, Y., Mai, S., & Yang, J. (2017). Re-evaluation of the interrelationships among the behavioral tests in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *PloS One*, 12(9), e0185129.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185129>
- Hultman, R., Mague, S. D., Li, Q., Katz, B. M., Michel, N., Lin, L., Wang, J., David, L. K., Blount, C., Chandy, R., Carlson, D., Ulrich, K., Carin, L., Dunson, D., Kumar, S., Deisseroth, K., Moore, S. D., & Dzirasa, K. (2016). Dysregulation of Prefrontal Cortex-Mediated Slow-Evolving Limbic Dynamics Drives Stress-Induced Emotional Pathology. *Neuron*, 91(2), 439–452. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.05.038>
- Isingrini, E., Perret, L., Rainer, Q., Amilhon, B., Guma, E., Tanti, A., Martin, G., Robinson, J., Moquin, L., Marti, F., Mechawar, N., Williams, S., Gratton, A., & Giros, B. (2016). Resilience to chronic stress is mediated by noradrenergic regulation of dopamine neurons. *Nature Neuroscience*, 19(4), 560–563. <https://doi.org/10.1038/nn.4245>
- Jacobson-Pick, S., Audet, M. C., McQuaid, R. J., Kalvapalle, R., & Anisman, H. (2013). Social Agonistic Distress in Male and Female Mice: Changes of Behavior and Brain Monoamine Functioning in Relation to Acute and Chronic Challenges. *PLoS ONE*, 8(4).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060133>
- Katz, R. J., Roth, K. A., & Carroll, B. J. (1981). Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: Implications for a model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 5(2), 247–251. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(81\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0149-7634(81)90005-1)
- Kim, Y., Perova, Z., Mirrione, M. M., Pradhan, K., Henn, F. A., Shea, S., Osten, P., & Li, B. (2016). Whole-Brain Mapping of Neuronal Activity in the Learned Helplessness Model of Depression. *Frontiers in Neural Circuits*, 10, 3.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00003>
- Kraeuter, A.-K., Guest, P. C., & Sarnyai, Z. (2019). The Elevated Plus Maze Test for Measuring Anxiety-Like Behavior in Rodents. *Methods in Molecular Biology (Clifton,*

- N.J.), 1916, 69–74. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_4
- Kvarta, M. D., Bradbrook, K. E., Dantrassy, H. M., Bailey, A. M., & Thompson, S. M. (2015). Corticosterone mediates the synaptic and behavioral effects of chronic stress at rat hippocampal temporoammonic synapses. *Journal of Neurophysiology*, *114*(3), 1713–1724. <https://doi.org/10.1152/jn.00359.2015>
- Lagace, D. C., Donovan, M. H., DeCarolis, N. A., Farnbauch, L. A., Malhotra, S., Berton, O., Nestler, E. J., Krishnan, V., & Eisch, A. J. (2010). Adult hippocampal neurogenesis is functionally important for stress-induced social avoidance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(9), 4436–4441. <https://doi.org/10.1073/pnas.0910072107>
- Li, M., D’Arcy, C., & Meng, X. (2016). Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: Systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychological Medicine*, *46*(4), 717–730. <https://doi.org/10.1017/S0033291715002743>
- Liu, B., Xu, C., Wu, X., Liu, F., Du, Y., Sun, J., Tao, J., & Dong, J. (2015). Icaritin exerts an antidepressant effect in an unpredictable chronic mild stress model of depression in rats and is associated with the regulation of hippocampal neuroinflammation. *Neuroscience*, *294*, 193–205. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.02.053>
- MacHado, D. G., Cunha, M. P., Neis, V. B., Balen, G. O., Colla, A., Grandó, J., Brocardo, P. S., Bettio, L. E. B., Capra, J. C., & Rodrigues, A. L. S. (2012). Fluoxetine reverses depressive-like behaviors and increases hippocampal acetylcholinesterase activity induced by olfactory bulbectomy. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *103*(2), 220–229. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2012.08.024>
- Maier, S. F., & Seligman, M. E. P. (2016). Learned helplessness at fifty: Insights from neuroscience. *Psychological Review*, *123*(4), 349–367. <https://doi.org/10.1037/rev0000033>
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet*, *392*(10161), 2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Ménard, C., Hodes, G. E., & Russo, S. J. (2016). Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*, *321*(May), 138–162. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.053>

- Mondal, A. C., & Fatima, M. (2019). Direct and indirect evidences of BDNF and NGF as key modulators in depression: role of antidepressants treatment. *The International Journal of Neuroscience*, *129*(3), 283–296. <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1527328>
- Moore, A., Beidler, J., & Hong, M. Y. (2018). Resveratrol and Depression in Animal Models: A Systematic Review of the Biological Mechanisms. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *23*(9). <https://doi.org/10.3390/molecules23092197>
- OKAMOTO, K., & AOKI, K. (1963). Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Japanese Circulation Journal*, *27*, 282–293. <https://doi.org/10.1253/jcj.27.282>
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D. C., & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, *2*(Mdd), 1–21. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
- Overmier, J. B., & Seligman, M. E. (1967). Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *63*(1), 28–33. <https://doi.org/10.1037/h0024166>
- Overstreet, D. H. (2012). Modeling depression in animal models. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 829, pp. 125–144). https://doi.org/10.1007/978-1-61779-458-2_7
- Overstreet, D. H., & Wegener, G. (2013). The flinders sensitive line rat model of depression--25 years and still producing. *Pharmacological Reviews*, *65*(1), 143–155. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005397>
- Planchez, B., Surget, A., & Belzung, C. (2019a). Animal models of major depression: drawbacks and challenges. *Journal of Neural Transmission*, *126*(11), 1383–1408. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02084-y>
- Planchez, B., Surget, A., & Belzung, C. (2019b). Animal models of major depression: drawbacks and challenges. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, *126*(11), 1383–1408. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02084-y>
- Pryce, C. R., Azzinnari, D., Spinelli, S., Seifritz, E., Tegethoff, M., & Meinschmidt, G. (2011). Helplessness: a systematic translational review of theory and evidence for its relevance to understanding and treating depression. *Pharmacology & Therapeutics*, *132*(3), 242–267. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.06.006>
- Rajkumar, R., & Dawe, G. S. (2018). OBscure but not OBsolete: Perturbations of the frontal

- cortex in common between rodent olfactory bulbectomy model and major depression. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, *91*, 63–100.
<https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2018.04.001>
- Ramaker, M. J., & Dulawa, S. C. (2017). Identifying fast-onset antidepressants using rodent models. *Molecular Psychiatry*, *22*(5), 656–665. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.36>
- Reader, B. F., Jarrett, B. L., McKim, D. B., Wohleb, E. S., Godbout, J. P., & Sheridan, J. F. (2015). Peripheral and central effects of repeated social defeat stress: monocyte trafficking, microglial activation, and anxiety. *Neuroscience*, *289*, 429–442.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.01.001>
- Remus, J. L., Stewart, L. T., Camp, R. M., Novak, C. M., & Johnson, J. D. (2015). Interaction of Metabolic Stress With Chronic Mild Stress in Altering Brain Cytokines and Sucrose Preference. *Behavioral Neuroscience*, *129*(3), 321–330.
<https://doi.org/10.1037/bne0000056>
- Russo, S. J., Murrough, J. W., Han, M.-H., Charney, D. S., & Nestler, E. J. (2012). Neurobiology of resilience. *Nature Neuroscience*, *15*(11), 1475–1484.
<https://doi.org/10.1038/nn.3234>
- Russo, S. J., & Nestler, E. J. (2013). The brain reward circuitry in mood disorders. *Nature Reviews. Neuroscience*, *14*(9), 609–625. <https://doi.org/10.1038/nrn3381>
- Seedat, S., Scott, K. M., Angermeyer, M. C., Berglund, P., Bromet, E. J., Brugha, T. S., Demyttenaere, K., de Girolamo, G., Haro, J. M., Jin, R., Karam, E. G., Kovess-Masfety, V., Levinson, D., Medina Mora, M. E., Ono, Y., Ormel, J., Pennell, B.-E., Posada-Villa, J., Sampson, N. A., ... Kessler, R. C. (2009). Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Archives of General Psychiatry*, *66*(7), 785–795.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.36>
- Shadrina, M., Bondarenko, E. A., & Slominsky, P. A. (2018). Genetics factors in major depression disease. *Frontiers in Psychiatry*, *9*(JUL), 1–18.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00334>
- Shumake, J., Colorado, R. A., Barrett, D. W., & Gonzalez-Lima, F. (2010). Metabolic mapping of the effects of the antidepressant fluoxetine on the brains of congenitally helpless rats. *Brain Research*, *1343*, 218–225.

<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.05.015>

- Skaper, S. D. (2012). The neurotrophin family of neurotrophic factors: an overview. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 846, 1–12. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-536-7_1
- Smalheiser, N. R., Lugli, G., Rizavi, H. S., Zhang, H., Torvik, V. I., Pandey, G. N., Davis, J. M., & Dwivedi, Y. (2011). MicroRNA expression in rat brain exposed to repeated inescapable shock: differential alterations in learned helplessness vs. non-learned helplessness. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(10), 1315–1325. <https://doi.org/10.1017/S1461145710001628>
- Stern, S., Linker, S., Vadodaria, K. C., Marchetto, M. C., & Gage, F. H. (2018). Prediction of response to drug therapy in psychiatric disorders. *Open Biology*, 8(5). <https://doi.org/10.1098/rsob.180031>
- Stukalin, Y., Lan, A., & Einat, H. (2020). Revisiting the validity of the mouse tail suspension test: Systematic review and meta-analysis of the effects of prototypic antidepressants. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 112, 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.01.034>
- Tian, Z., Dong, C., Zhang, K., Chang, L., & Hashimoto, K. (2018). Lack of Antidepressant Effects of Low-Voltage-Sensitive T-Type Calcium Channel Blocker Ethosuximide in a Chronic Social Defeat Stress Model: Comparison with (R)-Ketamine. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 21(11), 1031–1036. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy072>
- Vollmayr, B., & Gass, P. (2013). Learned helplessness: unique features and translational value of a cognitive depression model. *Cell and Tissue Research*, 354(1), 171–178. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1654-2>
- Walker, E. R., McGee, R. E., & Druss, B. G. (2015). Mortality in mental disorders and global disease burden implications a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 334–341. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502>
- Wang, Q., Timberlake, M. A., Prall, K., & Dwivedi, Y. (2017). The recent progress in animal models of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 77, 99–109. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.008>

- Willner, P. (1997). Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology*, *134*(4), 319–329. <https://doi.org/10.1007/s002130050456>
- Willner, P, Muscat, R., & Papp, M. (1992). Chronic mild stress-induced anhedonia: a realistic animal model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *16*(4), 525–534. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(05\)80194-0](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(05)80194-0)
- Willner, Paul, & Belzung, C. (2015). Treatment-resistant depression: are animal models of depression fit for purpose? *Psychopharmacology*, *232*(19), 3473–3495. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4034-7>
- Xiong, Z., Zhang, K., Ishima, T., Ren, Q., Ma, M., Pu, Y., Chang, L., Chen, J., & Hashimoto, K. (2019). Lack of rapid antidepressant effects of Kir4.1 channel inhibitors in a chronic social defeat stress model: Comparison with (R)-ketamine. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *176*, 57–62. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2018.11.010>
- Yan, H. C., Cao, X., Das, M., Zhu, X. H., & Gao, T. M. (2010). Behavioral animal models of depression. *Neuroscience Bulletin*, *26*(4), 327–337. <https://doi.org/10.1007/s12264-010-0323-7>
- Yang, B., Zhang, J.-C., Han, M., Yao, W., Yang, C., Ren, Q., Ma, M., Chen, Q.-X., & Hashimoto, K. (2016). Comparison of R-ketamine and rapastinel antidepressant effects in the social defeat stress model of depression. *Psychopharmacology*, *233*(19–20), 3647–3657. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4399-2>
- Yang, C., Ren, Q., Qu, Y., Zhang, J.-C., Ma, M., Dong, C., & Hashimoto, K. (2018). Mechanistic Target of Rapamycin-Independent Antidepressant Effects of (R)-Ketamine in a Social Defeat Stress Model. *Biological Psychiatry*, *83*(1), 18–28. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.05.016>
- Yang, S.-J., Song, Z.-J., Wang, X.-C., Zhang, Z.-R., Wu, S.-B., & Zhu, G.-Q. (2019). Curculigoside facilitates fear extinction and prevents depression-like behaviors in a mouse learned helplessness model through increasing hippocampal BDNF. *Acta Pharmacologica Sinica*, *40*(10), 1269–1278. <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0238-4>
- Yankelevitch-Yahav, R., Franko, M., Huly, A., & Doron, R. (2015). The forced swim test as a

model of depressive-like behavior. *Journal of Visualized Experiments : JoVE*, 97.
<https://doi.org/10.3791/52587>

Yu, T., Guo, M., Garza, J., Rendon, S., Sun, X.-L., Zhang, W., & Lu, X.-Y. (2011). Cognitive and neural correlates of depression-like behaviour in socially defeated mice: an animal model of depression with cognitive dysfunction. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(3), 303–317.
<https://doi.org/10.1017/S1461145710000945>

Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P. J., Georgiou, P., Fischell, J., Elmer, G. I., Alkondon, M., Yuan, P., Pribut, H. J., Singh, N. S., Dossou, K. S. S., Fang, Y., Huang, X.-P., Mayo, C. L., Wainer, I. W., Albuquerque, E. X., Thompson, S. M., Thomas, C. J., Zarate, C. A. J., & Gould, T. D. (2016). NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature*, 533(7604), 481–486. <https://doi.org/10.1038/nature17998>

4.7 Tabelas

Tabela 1. Sintomas necessários para o diagnóstico do Transtorno Depressivo Maior	
Humor depressivo*	Anedonia*
Diminuição perceptiva de interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades (anedonia)*	
Ganho/perda de peso considerável sem estar em dieta ou aumento/diminuição de apetite	
Insônia ou hipersonia	
Agitação ou retardo motor	
Cansaço ou falta de energia	
Sentimentos de inutilidade ou excesso de culpa que pode ser delirante	
Diminuição da capacidade de pensar, se concentrar ou indecisão	
Pensamentos recorrentes de morte (não apenas medo de morrer)	
Ideação suicida recorrente sem um plano específico	
Tentativa de suicídio ou um plano específico para cometer suicídio	

*Humor depressivo ou anedonia precisam estar obrigatoriamente presentes entre os sintomas descritos pelo paciente. ** Anedonia é diminuição perceptiva de interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades

Tabela 2. Diretriz para o tratamento do TDM

Episódio depressivo leve ou moderado	psicoterapia
Agravamento dos sintomas ou episódio depressivo severo	Prescrição de um antidepressivo de primeira escolha. (geralmente um ISRS)
Sem diminuição ou desaparecimento dos sintomas	Aumento da dose
Sem obtenção de respostas	Uso de IMAOs.
Potencialização ou combinação de antidepressivos	Trocar por antidepressivos de outras classes
Casos gravíssimos, de urgência ou refratários	Eletroconvulsoterapia (ECT)

Recomendação de tratamento do transtorno depressivo maior.

Tabela 3. Antidepressivos mais utilizados

FÁRMACO	MECANISMO DE AÇÃO	EFEITOS ADVERSOS	CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS
Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)			
R, S-CITALOPRAM	Inibição seletiva da recaptação de 5-HT, através do bloqueio do SERT	Dores de cabeça; náuseas; insônia; sonolência, problemas de ejaculação; diminuição da libido, boca seca; retenção urinária	Propriedade anti-histamínica derivada do enantiômero R
S-CITALOPRAM	Inibição seletiva da recaptação de 5-HT, através do bloqueio do SERT	Dores de cabeça; náuseas; insônia; sonolência, problemas de ejaculação; diminuição da libido, boca seca	Retirada do enantiômero R do citalopram, o escitalopram não apresenta propriedades anti-histamínicas e é o ISRS mais bem tolerado
FLUOXETINA	Inibição seletiva da recaptação de 5-HT, através do bloqueio do SERT	Dores de cabeça; náuseas; insônia; sonolência; problemas de ejaculação; diminuição da libido; agitação; ansiedade; ataques de pânico; retenção urinária	Ação antagonista de 5-HT _{2c} ; ação bloqueadora fraca da recaptação da NA
SERTRALINA	Inibição seletiva da recaptação de 5-HT, através do bloqueio do SERT	Dores de cabeça; náuseas; insônia; sonolência; problemas de ejaculação; agitação; ansiedade; ataques de pânico Inibição da enzima óxido nítrico sintase o que pode contribuir para a disfunção sexual; retenção urinária	Inibição do DAT; ação inibitória sobre σ -1
PAROXETINA	Inibição seletiva da recaptação de 5-HT, através do bloqueio do SERT	Dores de cabeça; náuseas; insônia; sonolência, problemas de ejaculação; diminuição da libido, boca seca retenção urinária	Perfil tranquilizante e sedativo maior em comparação a outros fármacos da classe
Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN)			
DULOXETINA	Inibição da recaptação de 5-HT e NA através do bloqueio do SERT e NAT	Náusea; boca seca; dores de cabeça; fadiga; sonolência; hipertensão	Ação atenuante em todos os tipos de dor

VENLAFAXINA	Inibição da recaptação de 5-HT e NA através do bloqueio do SERT e NAT	Sudorese; elevação da pressão arterial; Náusea; boca seca; dores de cabeça; fadiga; sonolência; tonturas	Alteram a sensibilidade de receptores beta-adrenérgicos após dose única, diferente de outros antidepressivos que levam à dessensibilização desses receptores após doses repetidas
Tricíclicos			
AMITRIPTILINA	Inibição da recaptação de 5-HT e NA através do bloqueio do SERT e NAT	náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, agitação, ansiedade, insônia, tremores, efeitos extrapiramidais, perda ou ganho de peso, disfunções sexuais, reações dermatológicas	Um dos poucos antidepressivos tricíclicos que podem ser usados durante a amamentação
IMIPRAMINA	Inibição da recaptação de 5-HT e NA através do bloqueio do SERT e NAT	náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, agitação, ansiedade, insônia, tremores, efeitos extrapiramidais, perda ou ganho de peso, disfunções sexuais, reações dermatológicas	Um dos poucos antidepressivos tricíclicos que podem ser usados durante a amamentação
AMOXAPINA	Inibição da recaptação de 5-HT e NA através do bloqueio do SERT e NAT	náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, agitação, ansiedade, insônia, tremores, efeitos extrapiramidais, perda ou ganho de peso, disfunções sexuais, reações dermatológicas	É um dos poucos antidepressivos tetracíclicos
CLOMIPRAMINA	Inibição da recaptação de 5-HT e NA através do bloqueio do SERT e NAT	náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, agitação, ansiedade, insônia, tremores, efeitos extrapiramidais, perda ou ganho de peso, disfunções sexuais, reações dermatológicas	Um dos poucos antidepressivos tricíclicos que podem ser usados durante a amamentação
TRIMIPRAMINA	Inibição da recaptação de 5-HT e NA através do bloqueio do SERT e NAT	náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, agitação, ansiedade, insônia, tremores, efeitos extrapiramidais, perda ou ganho de peso, disfunções sexuais, reações dermatológicas	Antidepressivo tricíclico com propriedades Antipsicóticos e Anti-histamínicos.
Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO)			
ISOCARBOXAZIDA	Inibição de maneira não seletiva e irreversível da MAO-A e MAO-B	hipotensão ortostática grave, diarreia, edema, secreção inadequada do	Dentro dos IMAO, é um dos fármacos que mais demoram para atingir seu

		hormônio antidiurético, estimulação simpática, disfunção sexual	pico de concentração plasmática
TRANILCIPROMINA	Inibição de maneira não seletiva e irreversível da MAO-A e MAO-B	hipotensão ortostática grave, edema, secreção inadequada do hormônio antidiurético, estimulação simpática, disfunção sexual	Dentro dos IMAO, é um dos fármacos que mais rápidos para atingir seu pico de concentração plasmática
FENELZINA	Inibição de maneira não seletiva e irreversível da MAO-A e MAO-B	hipotensão ortostática grave, diarreia, edema, secreção inadequada do, estimulação simpática, disfunção sexual	Se usada em conjunto com a Succinilcolina a fenelzina pode levar a apneia prolongada
MOCLOBEMIDA	Inibição seletiva e reversível da MAO-A	Náuseas, insônia; agitação; agitação; ansiedade; boca seca; coceira; distúrbios de visão; distúrbios do sono; dor de cabeça	Alternativa mais segura que aos Primeiros inibidores da MAO
ISOCARBOXAZIDA	Inibição de maneira não seletiva e irreversível da MAO-A e MAO-B	hipotensão ortostática grave, diarreia, secreção inadequada do hormônio antidiurético, estimulação simpática, disfunção sexual	é recomendado na maioria das vezes em estados depressivos leves resultantes de problemas ocasionais e transitórios.
Atípicos			
BUPROPIONA	Inibição da recaptação de DA e NA através do bloqueio do DAT e NAT	agitação, ansiedade, rash cutâneo, diminuição do apetite, boca seca, constipação intestinal, aumento do risco de indução de convulsões	Seu mecanismo de ação por si já é algo único, porém a bupropiona também é utilizada em pacientes que estejam largando o tabagismo
TRAZODONA	inibição da recaptação de noradrenalina e serotonina através de atividade antagonista sobre os receptores α -1, 5-HT _{2a} e 5-HT _{2c}	sedação, hipotensão ortostática, tonturas, cefaleia, náuseas, boca seca, reações alérgicas, irritação gástrica, priapismo	Pode atuar tanto como antidepressivo (doses altas) quanto hipnótico (doses baixas)
REBOXETINA	Inibição seletiva da recaptação de NA através de atividade antagonista sobre os receptores α -2	taquicardia, impotência, hesitação ou retenção urinária, insônia, sudorese excessiva, obstipação intestinal, boca seca	A reboxetina foi o primeiro composto comercializado de uma nova classe de antidepressivos – inibidores da recaptação de noradrenalina, porém, a estudos que duvidam de sua eficácia
Referências: (Laurence L. Brunton; Randa Hilal-Dandan; Björn C. Knollmann, 2018; RITTER, 2020; Stahl, 2014a)			

Principais antidepressivos utilizados no tratamento do TDM e suas classes, mecanismos de ação, efeitos adversos e especificidades.

Tabela 4. Principais alterações fisiológicas
SISTEMA NERVOSO CENTRAL
disfunção do sistema monoaminérgico
Redução do volume hipocampal
Redução da arborização dendrítica;
Neuro inflamação;
Redução da conectividade neuronal do lobo pré-frontal;
Diminuição dos níveis de BDNF;
Diminuição da atividade e conectividade do estriado ventral (e outras áreas envolvidas com o circuito de recompensa);
OUTROS SISTEMAS
Aumento dos níveis de corticosteroides através da hiperatividade do eixo HHA
Comprometimento da atividade do sistema imune;
Aumento dos níveis de citocinas como: TNF e IL-6

Principais alterações fisiológicas encontradas em pacientes com depressão maior

5 Conclusões e Perspectivas

A modelagem animal para transtornos mentais, principalmente para o transtorno depressivo maior vem atestando sua magnitude desde a segunda metade do século 20, de lá para cá muito se avançou no entendimento fisiocomportamental do transtorno e os modelos comportamentais fizeram parte do centro deste avanço, especialmente na descoberta de fármacos e alvos terapêuticos; não obstante, ainda carecemos de muita informação sobre esta patologia tão complexa, principalmente no que diz respeito à etiologia e alternativas terapêuticas que fujam da teoria das monoaminas. Atualmente temos visto novos fármacos sendo desenvolvidos neste sentido e, o avanço nas descobertas através de modelos animais referentes a estes sistemas neurais, será de imensa relevância para o futuro do tratamento da depressão. Outro fator extremamente pertinente a ser trabalhado é a área de modelos voltados para as fêmeas da espécie; nos seres humanos, as mulheres têm duas vezes mais chances de desenvolver transtorno depressivo maior, porém o que vemos na pesquisa é a utilização de uma série de paradigmas feitos e padronizados em roedores machos, não sendo possíveis, em muitos deles, obter resultados semelhantes em fêmeas. Com o intuito de avançarmos na área é necessária uma maior compreensão da depressão para que possamos desenvolver tratamentos psicoterapia e farmacológicos mais eficazes. Nesse sentido através da construção de novos e mais eficazes modelos animais poderemos diminuir os vieses translacionais e mimetizar de maneira mais eficaz os sintomas vivenciados por seres humanos, desta maneira tornando o tratamento desta patologia algo produtivo e eficiente para grande parte da população que vive com esta condição.

6 Referências

- American Psychiatric Association. (2014). *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5* (Grupo A (ed.); 5.ed).
- Berman, R. M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D. A., Heninger, G. R., Charney, D. S., & Krystal, J. H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 47(4), 351–354. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00230-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00230-9)
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (2020). *Pesquisa Nacional de Saúde PNS. Atenção Primária à Saúde e Informações Antropométricas*.
- Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., Iwata, N., Karam, A. N., Kaur, J., Kostyuchenko, S., Lépine, J.-P., Levinson, D., Matschinger, H., Mora, M. E. M., Browne, M. O., Posada-Villa, J., ... Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, 9, 90. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-90>
- Charney, D. S., & Manji, H. K. (2004). Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Science's STKE : Signal Transduction Knowledge Environment*, 2004(225). <https://doi.org/10.1126/stke.2252004re5>
- Cleare, A., Pariante, C. M., Young, A. H., Anderson, I. M., Christmas, D., Cowen, P. J., Dickens, C., Ferrier, I. N., Geddes, J., Gilbody, S., Haddad, P. M., Katona, C., Lewis, G., Malizia, A., McAllister-Williams, R. H., Ramchandani, P., Scott, J., Taylor, D., & Uher, R. (2015). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(5), 459–525. <https://doi.org/10.1177/0269881115581093>
- Cuijpers, P., Sijbrandij, M., Koole, S. L., Andersson, G., Beekman, A. T., & Reynolds, C. F. 3rd. (2014). Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *World Psychiatry : Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 13(1), 56–67. <https://doi.org/10.1002/wps.20089>
- Cuijpers, P., van Straten, A., Warmerdam, L., & Andersson, G. (2009). Psychotherapy versus

the combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis. *Depression and Anxiety*, 26(3), 279–288.

<https://doi.org/10.1002/da.20519>

Cuijpers, P., Vogelzangs, N., Twisk, J., Kleiboer, A., Li, J., & Penninx, B. W. (2014).

Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. *The American Journal of Psychiatry*, 171(4), 453–462. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13030325>

De Almeida Fleck, M. P., Lafer, B., Botelho Sougey, E., Del Porto, J. A., Brasil, M. A., & Juruena, M. F. (2003). Guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (complete version). *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 25(2), 114–122.

<https://doi.org/10.1590/s1516-44462003000200013>

DiazGranados, N., Ibrahim, L. A., Brutsche, N. E., Ameli, R., Henter, I. D., Luckenbaugh, D.

A., Machado-Vieira, R., & Zarate, C. A. J. (2010). Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(12), 1605–1611.

<https://doi.org/10.4088/JCP.09m05327blu>

Gelenberg, A. J. (2010). A review of the current guidelines for depression treatment. *The*

Journal of Clinical Psychiatry, 71(7), e15. <https://doi.org/10.4088/JCP.9078tx1c>

Hemming, L., Taylor, P., Haddock, G., Shaw, J., & Pratt, D. (2019). A systematic review and meta-analysis of the association between alexithymia and suicide ideation and behaviour.

Journal of Affective Disorders, 254, 34–48. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.05.013>

Joseph, D. N., & Whirledge, S. (2017). Stress and the HPA Axis: Balancing Homeostasis and Fertility. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(10).

<https://doi.org/10.3390/ijms18102224>

Krystal, J. H., Karper, L. P., Seibyl, J. P., Freeman, G. K., Delaney, R., Bremner, J. D.,

Heninger, G. R., Bowers, M. B. J., & Charney, D. S. (1994). Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Archives of General Psychiatry*, 51(3), 199–214.

<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950030035004>

Lapidus, K. A. B., Levitch, C. F., Perez, A. M., Brallier, J. W., Parides, M. K., Soleimani, L.,

Feder, A., Iosifescu, D. V., Charney, D. S., & Murrough, J. W. (2014). A randomized

- controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 76(12), 970–976. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.03.026>
- Li, M., D’Arcy, C., & Meng, X. (2016). Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: Systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychological Medicine*, 46(4), 717–730. <https://doi.org/10.1017/S0033291715002743>
- Lin, T.-K., Zhong, L., & Santiago, J. L. (2017). Association between Stress and the HPA Axis in the Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(10). <https://doi.org/10.3390/ijms18102131>
- Liyanarachchi, K., Ross, R., & Debono, M. (2017). Human studies on hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 31(5), 459–473. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.10.011>
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet*, 392(10161), 2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Ménard, C., Hodes, G. E., & Russo, S. J. (2016). Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*, 321(May), 138–162. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.053>
- Menke, A. (2019). Is the HPA Axis as Target for Depression Outdated, or Is There a New Hope? *Frontiers in Psychiatry*, 10, 101. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00101>
- Mhn, C., Vg, G., Ah, G., Sf, T., Am, R., At, S., & Nc, A. (2011). *Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*. 1–14.
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D. C., & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(Mdd), 1–21. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
- Price, R. B., Iosifescu, D. V., Murrough, J. W., Chang, L. C., Al Jurdi, R. K., Iqbal, S. Z., Soleimani, L., Charney, D. S., Foulkes, A. L., & Mathew, S. J. (2014). Effects of ketamine on explicit and implicit suicidal cognition: a randomized controlled trial in treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*, 31(4), 335–343. <https://doi.org/10.1002/da.22253>

- Seedat, S., Scott, K. M., Angermeyer, M. C., Berglund, P., Bromet, E. J., Brugha, T. S., Demyttenaere, K., de Girolamo, G., Haro, J. M., Jin, R., Karam, E. G., Kovess-Masfety, V., Levinson, D., Medina Mora, M. E., Ono, Y., Ormel, J., Pennell, B.-E., Posada-Villa, J., Sampson, N. A., ... Kessler, R. C. (2009). Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Archives of General Psychiatry*, *66*(7), 785–795.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.36>
- Shadrina, M., Bondarenko, E. A., & Slominsky, P. A. (2018). Genetics factors in major depression disease. *Frontiers in Psychiatry*, *9*(JUL), 1–18.
<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00334>
- Sharp, T. (2013). Molecular and cellular mechanisms of antidepressant action. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, *14*, 309–325. https://doi.org/10.1007/7854_2012_216
- Spencer, R. L., & Deak, T. (2017). A users guide to HPA axis research. *Physiology & Behavior*, *178*, 43–65. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.11.014>
- Stahl, S. M. (2014). *Psicofarmacologia - Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas* (Guanabara Koogan (ed.); 4.ed).
- Stern, S., Linker, S., Vadodaria, K. C., Marchetto, M. C., & Gage, F. H. (2018). Prediction of response to drug therapy in psychiatric disorders. *Open Biology*, *8*(5).
<https://doi.org/10.1098/rsob.180031>
- Stetler, C., & Miller, G. E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: A quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic Medicine*, *73*(2), 114–126. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31820ad12b>
- Ten Have, M., Nuyen, J., Beekman, A., & de Graaf, R. (2013). Common mental disorder severity and its association with treatment contact and treatment intensity for mental health problems. *Psychological Medicine*, *43*(10), 2203–2213.
<https://doi.org/10.1017/S0033291713000135>
- Thompson, S. M., Kallarackal, A. J., Kvarta, M. D., Van Dyke, A. M., LeGates, T. A., & Cai, X. (2015). An excitatory synapse hypothesis of depression. *Trends in Neurosciences*, *38*(5), 279–294. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.03.003>
- Walker, E. R., McGee, R. E., & Druss, B. G. (2015a). Mortality in mental disorders and

- global disease burden implications a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 334–341. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502>
- Walker, E. R., McGee, R. E., & Druss, B. G. (2015b). Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 334–341. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502>
- Wang, P. S., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Angermeyer, M. C., Borges, G., Bromet, E. J., Bruffaerts, R., de Girolamo, G., de Graaf, R., Gureje, O., Haro, J. M., Karam, E. G., Kessler, R. C., Kovess, V., Lane, M. C., Lee, S., Levinson, D., Ono, Y., Petukhova, M., ... Wells, J. E. (2007). Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. *Lancet (London, England)*, 370(9590), 841–850. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61414-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61414-7)
- Willner, P., & Belzung, C. (2015). Treatment-resistant depression: are animal models of depression fit for purpose? *Psychopharmacology*, 232(19), 3473–3495. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4034-7>
- Zanos, P., & Gould, T. D. (2018). Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Molecular Psychiatry*, 23(4), 801–811. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.255>
- Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P. J., Georgiou, P., Fischell, J., Elmer, G. I., Alkondon, M., Yuan, P., Pribut, H. J., Singh, N. S., Dossou, K. S. S., Fang, Y., Huang, X.-P., Mayo, C. L., Wainer, I. W., Albuquerque, E. X., Thompson, S. M., Thomas, C. J., Zarate, C. A. J., & Gould, T. D. (2016). NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature*, 533(7604), 481–486. <https://doi.org/10.1038/nature17998>
- Zarate, C. A. J., Singh, J. B., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., Ameli, R., Luckenbaugh, D. A., Charney, D. S., & Manji, H. K. (2006). A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*, 63(8), 856–864. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.856>

ANEXO A – NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA *Brain and Behavior*

1. INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Brain and Behavior will give rapid consideration to papers in all areas of clinical and basic research. Molecular, cellular, systems and population-level research in humans and animal models are welcome. Brain and Behavior will consider empirical and theoretical submissions in areas including but not limited to mechanisms and treatment of all neurological diseases and psychiatric disorders, behavioral and cognitive science, neuronal and glial cell biology, neurosurgery, neurophysiology, neuropharmacology, neuroimmunology, neuropathology, computational neuroscience, functional and structural neuroimaging, neurogenetics and psychiatric genetics, child and adolescent psychiatry, psychiatry of affective and cognitive disorders, epidemiology, emerging technologies and new research methods, translational research, neuropsychology, clinical psychology, and developmental, cognitive, and social psychology.

2. MANUSCRIPT CATEGORIES AND REQUIREMENTS

Brain and Behavior publishes the following contribution types:

- Research Articles
- Review Articles
- Method Papers
- Data Articles
- Editorials
- Commentaries
- Registered Reports

3. PREPARING THE SUBMISSION

- Cover Letters
- Cover letters are not mandatory; however, they may be supplied at the author's discretion.

- Parts of the Manuscript
- The manuscript should be submitted in separate files: main text file; figures.
- Main Text File
- The text file should be presented in the following order:
- A short informative title containing the major key words. The title should not contain abbreviations (see Wiley's best practice SEO tips);
- A short running title of less than 40 characters;
- The full names of the authors;
- The author's institutional affiliations where the work was conducted, with a footnote for the author's present address if different from where the work was conducted;
- Acknowledgments;
- Abstract and keywords;
- Main text;
- References;
- Tables (each table complete with title and footnotes);
- Figure legends;
- Appendices (if relevant)

Authorship

Please refer to Brain and Behavior's Authorship policy in the Editorial Policies and Ethical Considerations section for details on author listing eligibility.

In accordance with Wiley's Best Practice Guidelines on Research Integrity and Publishing Ethics and the Committee on Publication Ethics' guidance, Brain and Behavior will allow authors to correct authorship on a submitted, accepted, or published article if a valid reason exists to do so. All authors - including those to be added or removed - must agree to any proposed change. To request a change to the author list, please complete the Request for Changes to a Journal Article Author List Form and contact either the journal's editorial or production office, depending on the status of the article. Authorship changes will not be considered without a fully completed Author Change form. [Correcting the authorship is different from changing an author's name; the relevant policy for that can be found in Wiley's Best Practice Guidelines under "Author name changes after publication."]

Acknowledgements

Contributions from anyone who does not meet the criteria for authorship should be listed, with permission from the contributor, in an Acknowledgments section. Financial and material support should also be mentioned. Thanks to anonymous reviewers are not appropriate.

Conflict of Interest Statement

Authors will be asked to provide a conflict of interest statement during the submission process. For details on what to include in this section, see the ‘Conflict of Interest’ section in the Editorial Policies and Ethical Considerations section below. Submitting authors should ensure they liaise with all co-authors to confirm agreement with the final statement.

Abstract

Please provide an abstract containing an introduction, methods, results, conclusions, and three keywords. For submissions of Commentaries, please use the abstract space to summarize the key points.

Keywords

Please provide 4-6 keywords. Keywords should be taken from those recommended by the US National Library of Medicine's Medical Subject Headings (MeSH) browser list at www.nlm.nih.gov/mesh.

Main Text

Brain and Behavior uses British/US spelling; however, authors may submit using either option, as spelling of accepted papers is converted during the production process.

Footnotes to the text are not allowed and any such material should be incorporated into the text as parenthetical matter.

References

References should be prepared according to the Publication Manual of the American Psychological Association (6th edition). This means in text citations should follow the author-date method whereby the author's last name and the year of publication for the source should appear in the text, for example, (Jones, 1998). The complete reference list should appear alphabetically by name at the end of the paper.

Examples of APA references are listed below. Please note that a DOI should be provided for all references where available. For more information about APA referencing style, please refer to the APA FAQ. Please note that for journal articles, issue numbers are not included unless each issue in the volume begins with page one.

Journal article

Beers, S. R. , & De Bellis, M. D. (2002). Neuropsychological function in children with maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 483–486.

<http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.159.3.483>

Book

Bradley-Johnson, S. (1994). *Psychoeducational assessment of students who are visually impaired or blind: Infancy through high school* (2nd ed.). Austin, TX: Pro-ed.

Internet Document

Norton, R. (2006, November 4). How to train a cat to operate a light switch [Video file]. Retrieved from www.youtube.com/watch?v=Vja83KLQXZs

Endnotes

Endnotes should be placed as a list at the end of the paper only, not at the foot of each page. They should be numbered in the list and referred to in the text with consecutive, superscript Arabic numerals. Keep endnotes brief; they should contain only short comments tangential to the main argument of the paper.

Footnotes

Footnotes should be placed as a list at the end of the paper only, not at the foot of each page. They should be numbered in the list and referred to in the text with consecutive, superscript Arabic numerals. Keep footnotes brief; they should contain only short comments tangential to the main argument of the paper and should not include references.

Figure Legends

Legends should be concise but comprehensive—the figure and its legend must be understandable without reference to the text. Include definitions of any symbols used and define/explain all abbreviations and units of measurement.

Tables

Tables should be self-contained and complement, not duplicate, information contained in the text. They should be supplied as editable files, not pasted as images. Legends should be concise but comprehensive – the table, legend, and footnotes must be understandable without reference to the text. All abbreviations must be defined in footnotes. Footnote symbols: †, ‡, §, ¶, should be used (in that order) and *, **, *** should be reserved for P-values. Statistical measures such as SD or SEM should be identified in the headings.

Figures

Although authors are encouraged to send the highest-quality figures possible, for peer-review purposes, a wide variety of formats, sizes, and resolutions are accepted. Click [here](#) for the basic figure requirements for figures submitted with manuscripts for initial peer review, as well as the more detailed post-acceptance figure requirements.

Color Figures

Figures submitted in color may be reproduced in color online free of charge. Please note, however, that it is preferable that line figures (e.g. graphs and charts) are supplied in black and white so that they are legible if printed by a reader in black and white.

General Style Points

- **Abbreviations:** In general, terms should not be abbreviated unless they are used repeatedly and the abbreviation is helpful to the reader. Initially, use the word in full, followed by the abbreviation in parentheses. Thereafter use the abbreviation only.
- **Units of measurement:** Measurements should be given in SI or SI-derived units. Visit the Bureau International des Poids et Mesures (BIPM) website for more information about SI units.
- **Numbers:** Numbers under 10 are spelt out, except for: measurements with a unit (8mmol/l); age (6 weeks old), or lists with other numbers (11 dogs, 9 cats, 4 gerbils).
- **Trade Names:** Chemical substances should be referred to by the generic name only. Trade names should not be used. Drugs should be referred to by their generic names. If proprietary drugs have been used in the study, refer to these by their generic name, mentioning the proprietary name and the name and location of the manufacturer in parentheses.

Conflict of Interest

Brain and Behavior requires that all authors disclose any potential sources of conflict of interest. Any interest or relationship, financial or otherwise that might be perceived as influencing an author's objectivity is considered a potential source of conflict of interest. These must be disclosed when directly relevant or directly related to the work that the authors describe in their manuscript. Potential sources of conflict of interest include, but are not limited to: patent or stock ownership, membership of a company board of directors, membership of an advisory board or committee for a company, and consultancy for or receipt of speaker's fees from a company. The existence of a conflict of interest does not preclude

publication. If the authors have no conflict of interest to declare, they must also state this at submission. It is the responsibility of the corresponding author to review this policy with all authors and collectively to disclose with the submission ALL pertinent commercial and other relationships.