

Associação entre o fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) e o transtorno depressivo: uma revisão de literatura

Association between brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and depressive disorder: a literature review

Asociación entre el factor neurotrófico derivado del encéfalo (BDNF) y el trastorno depresivo: una revisión de la literatura

Recebido: 06/08/2021 | Revisado: 11/08/2021 | Aceito: 12/08/2021 | Publicado: 15/08/2021

Thayná Bertolini dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9767-2334>
Centro Universitário São Lucas, Brasil
E-mail: thaynareiche@outlook.com

Vytor Hugo Staut de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2019-7907>
Centro Universitário São Lucas, Brasil
E-mail: vytors11@hotmail.com

Noéli Cristina Gouveia Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8869-4104>
Centro Universitário São Lucas, Brasil
E-mail: noeligouvea@hotmail.com

Flávia Albuquerque Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1562-9330>
Centro Universitário São Lucas, Brasil
E-mail: flavialbuquerque@hotmail.com

Cleber Queiroz Leite

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7847-1166>
Centro Universitário São Lucas, Brasil
E-mail: cleberqueiroz05@hotmail.com

Messias Genézio Santana da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8199-5374>
Centro Universitário São Lucas, Brasil
E-mail: messias.g.santana@gmail.com

Brian França dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1574-630X>
Universidade Iguazu, Brasil
E-mail: drbrianfranca@hotmail.com

Resumo

Objetivos: O presente trabalho teve por objetivo, reunir e sistematizar os principais estudos disponíveis, que esclarecessem a íntima relação entre os níveis de Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF) com o transtorno depressivo. **Metodologia:** Foram selecionados 30 trabalhos relacionados com o BDNF e transtorno depressivo de plataformas intexadoras, publicadod entre os anos de 2017 – 2021, sendo que, o foco foram artigos que apresentassem contribuições para o tema associando as duas condições. **Resultados e Discussão:** Diversos trabalhos que relacionam o BDNF ao transtorno depressivo demonstram uma relação entre níveis diminuídos desse polipeptídeo em pacientes com a patologia quando comparado com indivíduos saudáveis, servindo mesmo como biomarcador da doença, ademais, houve aumento dos níveis do citado fator quando realizados os tratamentos específicos para a depressão. Outros autores relacionam o aumento dos níveis do BDNF com a realização de atividades físicas e restrição calórica e aventam a possibilidade de tal atividade ser considerada como tratamento adjuvante ao convencional. Por fim, outros trabalhos se detêm nas alterações genéticas e epigenéticas rastreáveis através de análise genômica podem interferir na expressão do BDNF e servir como fatores de risco aumentado para desenvolvimento de desordens neuropsiquiátricas. **Conclusão:** Há evidências suficientes para embasar a fala de que o BDNF está relacionado e pode ser uma ferramenta promissora para o diagnóstico e futuras abordagens da patologia, porém são necessários novos estudos para consolidar os achados já demonstrados anteriormente, bem como determinar os níveis de BDNF a serem considerados como preditores de doença.

Palavras-chave: Fator neurotrófico derivado do encéfalo; Transtorno depressivo; Plasticidade neuronal; Antidepressivos.

Abstract

Objectives: This study aimed to gather and systematize the main available studies, which would clarify the close relationship between the levels of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) with depressive disorder. **Methodology:** 30 articles related to BDNF and depressive disorder from indexing platforms, published between 2017 and 2021, were selected, and the focus was on articles that presented contributions to the theme by associating the two conditions. **Results and Discussion:** Several studies linking BDNF to depressive disorder demonstrate a relationship between decreased levels of this polypeptide in patients with the pathology when compared to healthy individuals, even serving as a biomarker of the disease, in addition, there was an increase in the levels of this factor when performed specific treatments for depression. Other authors relate the increase in BDNF levels with the performance of physical activities and caloric restriction and suggest the possibility of such activity being considered as an adjuvant treatment to the conventional one. Finally, other studies focus on genetic and epigenetic alterations traceable through genomic analysis that can interfere with BDNF expression and serve as increased risk factors for the development of neuropsychiatric disorders. **Conclusion:** There is enough evidence to support the statement that BDNF is related and may be a promising tool for the diagnosis and future approaches to the pathology, but further studies are needed to consolidate the findings already demonstrated above, as well as to determine the levels of BDNF to be considered as predictors of disease.

Keywords: Brain-derived neurotrophic factor; Depressive disorder; Neuronal plasticity; Antidepressive agents.

Resumen

Objetivos: Este trabajo tuvo como objetivo recopilar y sistematizar los principales estudios disponibles en el área de la salud y que evidencian la estrecha relación entre los niveles de Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) con el trastorno depresivo. **Metodología:** Se seleccionaron 30 artículos relacionados con el BDNF y el trastorno depresivo de plataformas de indexación, publicados entre 2017 y 2021, y el foco estuvo en los artículos que presentaban contribuciones al tema asociando las dos condiciones. **Resultados y Discusión:** Varios estudios que relacionan el BDNF con el trastorno depresivo demuestran una relación entre la disminución de los niveles de este polipéptido en pacientes con la patología, en comparación con individuos sanos, sirviendo incluso como biomarcador de la enfermedad. Además, se percibe un aumento en los niveles de este factor cuando se realizan tratamientos específicos para la depresión. Otros autores relacionan el aumento de los niveles de BDNF con la realización de actividades físicas y restricción calórica y sugieren la posibilidad de que dicha actividad sea considerada como un tratamiento adyuvante al convencional. Finalmente, otros estudios se centran en alteraciones genéticas y epigenéticas rastreables a través del análisis genómico que pueden interferir con la expresión de BDNF y operar como factores de riesgo incrementados para el desarrollo de trastornos neuropsiquiátricos. **Conclusión:** Existe evidencia suficiente para apoyar la afirmación de que el BDNF está relacionado y puede ser una herramienta prometedora para el diagnóstico y tratamiento del trastorno depresivo. Sin embargo, continuar el camino de la investigación permitirá consolidar los hallazgos realizados y referidos en este trabajo destacando que la determinación de los niveles de BDNF resultan relevantes al momento de considerar los eventuales predictores del trastorno depresivo.

Palabras clave: Factor neurotrófico derivado del encéfalo; Trastorno depresivo; Plasticidad neuronal; Antidepresivos.

1. Introdução

O Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo, ou ainda Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF – Brain-derived neurotrophic factor), é um polipeptídeo que faz parte da família das neurotrofinas, juntamente com o fator de crescimento do nervo (NGF – Nerve Growth Factor), neurotrofina-3, neurotrofina-4, dentre outros. Tais peptídeos atuam no tecido cerebral com importante contribuição para o crescimento, manutenção e sobrevivência neuronal, ademais, desempenham funções no aprendizado, memória e neuroplasticidade (Mizoguchi, Yao, Imamura, Hashimoto & Monji, 2020).

O BDNF é produzido pelo tecido nervoso, tanto central como periférico, principalmente em áreas ligadas às emoções, humor e cognição, tais como córtex cerebral, hipocampo e amígdala (Chiou & Huang, 2019) (Capibaribe, 2018). Além do tecido nervoso, ele pode ser originado em outros tecidos, a saber, o fígado, endotélio vascular e músculo liso (Chiou & Huang, 2019). Essa produção pode ser afetada, tanto com aumento ou diminuição, a depender de estímulos, como os exercícios físicos resistidos, aprendizagem e estresse (Colaço, 2018).

A forma madura do BDNF é um polipeptídeo (13-kDa), que é originada a partir de uma proteína precursora chamada pró-BDNF (~32-kDa). Essa, por sua vez, é produzida no retículo endoplasmático intracelular e pode seguir por algumas vias diferentes, sendo clivado em BDNF maduro ou BDNF pró-peptídeo (~17-kDa) (Chiou & Huang, 2019). Essa clivagem pode ocorrer tanto no retículo endoplasmático (intracelular) ou por proteases, tais como a plasmina, ativador de plasminogênio tecidual ou metaloproteases no extracelular (Mizoguchi *et al.*, 2020). Por fim, outra via possível é a excreção pelo retículo endoplasmático

do próprio pró-BDNF, que vai agir em seu receptor sem ser clivado (Chiou & Huang, 2019).

Quanto à ligação desses peptídeos aos seus respectivos receptores, o BDNF maduro possui afinidade com o receptor do tipo tirosina cinase B (TrkB) e as outras neurotrofinas se ligam a outros receptores dessa mesma classe, já em relação ao pró-BDNF, ele possui afinidade ao receptor p75, que pertence à família de moléculas transmembrana e também é receptor de citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF- α) (Capibaribe, 2018).

A partir do momento em que se ligam aos seus respectivos receptores, o conjunto BDNF-TrkB e pró-BDNF-p75, produzem ações opostas no tecido nervoso do organismo, sendo que o conjunto BDNF maduro-TrkB é responsável, dentre outras coisas, pela estimulação do crescimento dendrítico, potencialização da capacidade sináptica, manutenção, crescimento e sobrevivência neuronal. Já o conjunto pró-BDNF-p75 faz estímulo à apoptose celular, atenuação da transmissão sináptica e supressão do crescimento dendrítico. É necessário que haja um equilíbrio entre as ações desses dois sistemas para que ocorra uma potencialização da plasticidade sináptica (Capibaribe, 2018) (Sartori, 2010).

Dito isso, nota-se a importância da função do BDNF para a fisiopatologia de várias doenças neurológicas, sendo que, estudos realizados na última década vêm propondo relações entre a expressão do BDNF e patologias como a esquizofrenia, transtorno bipolar e depressivo (Capibaribe, 2018) (Colaço, 2018).

Em se tratando de depressão, o Brasil pode ser classificado como o país mais deprimido de toda a América do Sul, e ocupa o segundo lugar no ranking de todo o continente americano, perdendo apenas para os Estados Unidos da América. São confirmados até o segundo semestre de 2017, 11.548.577 casos, o que corresponde a 5,8% da população brasileira. (World Health Organization, 2017). Nesse contexto, observa-se que a depressão tem impacto significativo não só no indivíduo, mas também no mundo, sendo, assim, identificada pelo Ministério da Saúde, como o mal do século (Pastori, 2020).

O transtorno depressivo é composto por oito subtipos, segundo o Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-V), sendo o transtorno depressivo maior a condição clássica desse grupo de transtornos. A patologia caracteriza-se por episódios distintos com duração mínima de duas semanas, onde envolve alterações no afeto, cognição, funções neurovegetativas ou remissões interepisódicas. O diagnóstico pode ser baseado em episódio único, embora seja frequente haver recorrência nesse transtorno. Cabe ressaltar, ainda, a direta relação dos episódios de depressão maior e a possibilidade de comportamento suicida (Associação Psiquiátrica Americana, 2014).

De acordo com os critérios diagnósticos do transtorno depressivo maior, segundo o DSM-V, para confirmar o diagnóstico é necessário que dentre os sintomas haja, obrigatoriamente, humor depressivo ou perda de interesse ou prazer por pelo menos duas semanas, além dos demais sintomas relacionados como alterações psicomotoras e distúrbio do sono, redução no grau de concentração, alteração do peso corporal e perda de energia (Guerra & Mesquita, 2020)

Ao observar a fisiopatologia do transtorno depressivo é possível verificar redução no sistema de monoaminas, o qual representa um grupo de neurotransmissores composto por serotonina, dopamina, noradrenalina, entre outros. De modo que, a depressão maior relaciona-se com danos na via de sinalização que coordena a neuroplasticidade, sobrevivência celular, diminuição no número e tamanho das células nervosas no hipocampo. Além disso, correlaciona-se com alteração no sistema endócrino, mais precisamente na redução de fatores do crescimento, principalmente o BDNF, o qual pode estar envolvido na gênese da depressão (Perito & Fortunato, 2012).

As neurotrofinas, são proteínas capazes de estimular a diferenciação e sobrevivência dos neurônios, assim como promover atividade na modulação de transmissão e plasticidade sináptica. Nesse contexto, o BDNF tem experimentado importante relação com a atividade sináptica e de plasticidade, uma vez que o estresse crônico reduz a expressão do BDNF e inibe a fosforilação da proteína ligante ao elemento de resposta ao cAMP (CREB), sendo que a diminuição de seus níveis relaciona-se com a gravidade da depressão (Perito & Fortunato, 2012).

O CREB, é responsável por promover a transcrição de éxons e genes que proporcionem resistência celular evitando o

efeito anti-apoptótico. Já o BDNF, ativa uma cascata de sinalização para transdução de sinais, que podem liberar e ativar receptores neurotróficos. Assim, com a exposição ao estresse crônico ocorre diminuição dos seus níveis, além dos níveis de outras neurotrofinas, os quais reduzem a neurogênese, formação dendrítica e aumenta a vulnerabilidade celular (Perito & Fortunato, 2012).

Tal fator tem significado, pois a relação entre o CREB e BDNF pode contribuir com novas perspectivas relacionadas aos medicamentos antidepressivos. Uma vez que, a ativação do CREB aumenta a expressão do BDNF e de proteínas anti-apoptóticas, de modo que essa relação pode conferir ação farmacológica no sentido de evitar a morte celular e aumentar a resistência a apoptose e, conseqüentemente, ser um alvo para terapia antidepressiva (Perito & Fortunato, 2012).

Nesse contexto, o presente trabalho teve por objetivo, reunir e sistematizar os principais estudos primários, assim como abranger outras revisões literárias disponíveis, que esclarecessem a íntima relação entre os níveis de BDNF com o transtorno depressivo, bem como os diversos fatores que influenciam diretamente os níveis desse polipeptídeo no organismo, tais como a prática de atividade física, outras doenças neuropsiquiátricas, alterações genéticas e epigenéticas, estresse, dentre outros.

2. Metodologia

O trabalho em questão se trata de uma revisão integrativa e descritiva da literatura, a abordagem usada foi qualitativa, onde buscou-se as associações descritas na literatura, entre o Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo e o transtorno depressivo, objetivando sumarizar os pontos relevantes nessa temática.

Consoante a Ritter, Allonço e Lima (2021), trabalhos descritivos trazem por função descrever resultados a partir da busca de dados relacionados ao objetivo do trabalho. Dessa forma, deve-se buscar atingir uma descrição clara e representativa ao leitor, sobre a visão dos pesquisadores, ao que se relaciona à associação descrita na literatura entre o BDNF e o transtorno depressivo.

Para a elaboração do método do presente, utilizou-se a recomendação PRISMA como base de metodologia. Essa recomendação se trata de um checklist com 27 itens e 4 etapas, que, quando seguidos, servem para auxiliar os pesquisadores e autores a aprimorar o relato de revisões sistemáticas e meta-análises, trazendo os conceitos que são importantes na elaboração de qualquer trabalho científico (Galvão, Pansan, & Harrad, 2015).

Seguindo o supracitado checklist, ressalta-se os critérios de elegibilidade para os trabalhos que compuseram a base de pesquisa para essa revisão, sendo: trabalhos publicados e finalizados, com acesso gratuito, que tenham sido publicados nos últimos 5 anos (2017-2021), redigidos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola e que se relacionem com a temática aqui proposta.

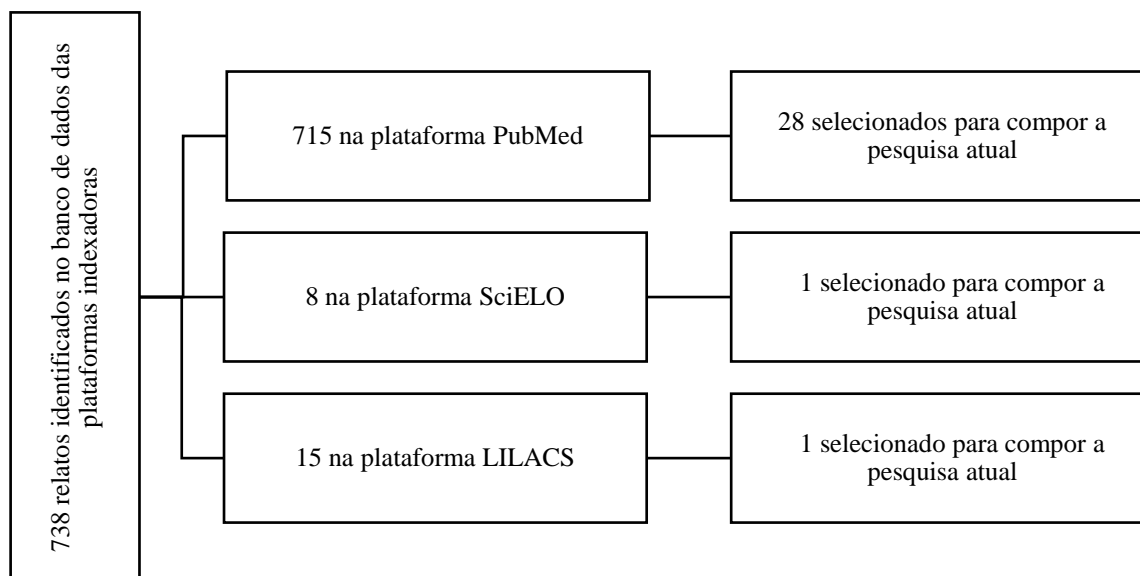
As fontes utilizadas para a busca de tais trabalhos incluíram as plataformas indexadoras LILACS, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed, sendo que as buscas se deram no mês de julho do ano de 2021.

Para a pesquisa dos trabalhos, foram utilizados os descritores "Depressive Disorder" or "Depression" and "Brain-Derived Neurotrophic Factor", nas plataformas citadas acima.

Após a aplicação dos filtros de busca, foram encontrados 738 trabalhos relacionados com os descritores pesquisados. Desses, 715 eram indexados pela plataforma PubMed, 8 pela plataforma SciELO e 15 pela plataforma LILACS. Todos os trabalhos foram analisados pelos autores quanto ao seu conteúdo, a fim de selecionar os que pudessem contribuir para o tema proposto na pesquisa presente.

Em seguida à supracitada análise, 30 trabalhos foram selecionados para compor a base de pesquisa desse artigo, 28 da plataforma PubMed, 1 da plataforma SciELO e 1 da plataforma LILACS. Todo o processo de seleção dos trabalhos é demonstrado na Figura 1, a seguir.

Figura 1: Fluxo de seleção dos relatos a partir das buscas nas plataformas indexadoras.



Fonte: Autores (2021).

3. Resultados

Entre os artigos selecionados, 03 foram publicados no ano de 2017, 05 no ano de 2018, 09 no ano de 2019, 08 no ano de 2020 e 05 no ano de 2021.

Os artigos foram dispostos abaixo na Tabela 1, onde são enfatizadas suas principais variáveis, tais como título, objetivos e conclusões atingidas.

Tabela 1. Detalhamento dos estudos selecionados.

TÍTULO DO ARTIGO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Blood brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and major depression: do we have a translational perspective?	O estudo fez uma revisão bibliográfica, a fim de determinar a influência do fator neurotrófico derivado do cérebro no sangue, relacionado ao mecanismo patológico do transtorno depressivo maior.	Resultados empíricos já indicavam uma associação entre o aumento da expressão gênica do BDNF e a concentração periférica com o aumento da plasticidade neuronal e neurogênese. Meta-análises também já demonstraram a eficácia do uso de antidepressivo e a terapia eletroconvulsiva na elevação dos níveis de BDNF no sangue.
The role of BDNF on neural plasticity in depression	Esta revisão destaca a relevância da plasticidade neural mediada por fatores neurotróficos e da fisiopatologia da depressão.	Um grande número de estudos mostrou que os fatores neurotróficos, especialmente o BDNF, apresentam estreita relação com a depressão. E alterações de fatores neurotróficos funcionais podem resultar na fisiopatologia da depressão por seu mecanismo de atenuação da plasticidade neural.

Antidepressant drugs and physical activity: a possible synergism in the treatment of major depression?	O artigo mostrou uma visão geral sobre o possível sinergismo entre atividade física e antidepressivos no Transtorno Depressivo Maior (TDM).	A atividade física estimula a neurogênese e a plasticidade sináptica, por meio da síntese e liberação de BDNF. Este é responsável por induzir alterações fisiológicas nos níveis de endorfina e monoaminas, aumentar a concentração plasmática de TGF- β 1 e reduzir os níveis de cortisol; também pode atuar como um “fator anti-inflamatório” aumentando os níveis de IL-10 e suprimindo a produção de TNF- α , além de exercer “efeitos semelhantes aos antidepressivos”. O exercício também mostrou-se capaz de atuar nos principais sintomas da depressão, diminuindo a tristeza, a anedonia e os distúrbios do sono, ademais melhora o controle metabólico e as funções cognitivas, bem como reduz o risco de depressão e desenvolvimento de demência.
Physical exercise increased brain-derived neurotrophic factor in elderly population with depression	Este estudo objetivou avaliar o papel do exercício físico no efeito dos níveis de BDNF em idosos com depressão.	O percentual crescente do nível de BDNF mostrou-se maior em idosos depressivos que praticam exercícios físicos. O exercício físico pode ser benéfico no apoio à terapia de idosos com depressão.
Plasma BDNF concentrations and the antidepressant effects of six ketamine infusions in unipolar and bipolar depression	Este estudo teve finalidade de determinar a correlação das concentrações plasmáticas de BDNF (pBDNF) e a eficácia antidepressiva da cetamina.	Este estudo preliminar, sugere que as concentrações basais de pBDNF parecem estar correlacionadas com a eficácia antidepressiva da cetamina em pacientes chineses com depressão.
Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration and the Val66Met polymorphism in suicide: a prospective study in patients with depressive disorder	Foi investigada a relação entre as concentrações de fator neurotrófico derivado do cérebro, um polimorfismo do <i>BDNF</i> (196G> A) e a resposta a inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRIs) entre pacientes chineses com transtorno depressivo maior (TDM).	As concentrações de BDNF foram significativamente menores em pacientes com tentativa / ideação de suicídio. As concentrações de BDNF podem servir como um marcador de resposta para o tratamento com antidepressivos em TDM.
Alterations in serum BDNF and gdnf levels after 12 weeks of antidepressant treatment in female outpatients with major depressive disorder.	Foram avaliados os níveis séricos de BDNF e GDNF antes e após 12 semanas de tratamento com antidepressivos em pacientes ambulatoriais com TDM.	O presente estudo, sugere que os níveis séricos de BDNF e GDNF basais são mais elevados do que os níveis pós-tratamento em alguns pacientes ambulatoriais de TDM leve a moderado. Ademais, a alteração significativa no nível de BDNF e GDNF após o tratamento foi observada em pacientes com remissão do quadro.
Low serum brain-derived neurotrophic factor is associated with suicidal ideation in major depressive disorder.	O estudo avalia os níveis séricos de BDNF em indivíduos divididos em grupos de controles saudáveis, transtorno depressivo maior que não expressam ideação suicida e que expressam ideação suicida, sendo não medicados por pelo menos 6 semanas.	Em síntese, o artigo apresenta uma nova relação da hipertrofia neuronal por fatores neurotróficos, assim como uma nova hipótese sobre os níveis de BDNF como marcador periférico associado a ideação suicida dentro do transtorno depressivo maior, o qual propõe explorar posteriormente a neurobiologia para compreender tal mecanismo.
Low BDNF levels in serum are associated with cognitive impairments in medication-naïve patients with current depressive episode in BD II and MDD.	O estudo teve como princípio, investigar a função do BDNF na clínica e nos resultados cognitivos em pacientes sem tratamento prévio com transtorno depressivo maior (TDM) e transtorno bipolar II (TB II).	Foi demonstrado a diminuição do BDNF sérico em paciente com TDM e TBII, sugerindo que o fator neurotrófico pode estar envolvido na fisiopatologia dos dois transtornos, e ainda que tanto o BDNF, quanto déficits cognitivos, são de baixa eficiência em distinguir depressão e bipolaridade. Além disso, sugere que amostras maiores e longitudinais para estudos finais de acompanhamento são necessárias para explorar futuramente esse tópico.
Selective depletion of CREB in serotonergic neurons affects the upregulation of brain-derived neurotrophic factor evoked by chronic fluoxetine treatment.	A obra teve como premissa investigar alterações moleculares na expressão de neurotrofinas em camundongos, <i>Creb1</i> TPH2CreERT2, após tratamento crônico com fluoxetina, bem como avaliar regiões cerebrais implicadas na depressão com inervação serotoninérgica profunda.	Observou regulação positiva do BDNF no hipocampo ou córtex pré-frontal, após o uso da fluoxetina, por serem dependentes do CREB em neurônios exclusivamente serotoninérgicos. Dessa forma, então, propõe explorar futuramente novas hipóteses da regulação do CREB, nos neurônios serotoninérgicos relacionado à manutenção da ação de drogas antidepressivas pela regulação do BDNF.
Brain-derived neurotrophic factor and major depressive disorder: evidence from meta-analyses.	Na presente mini revisão, foi explorado a associação entre o BDNF, o polimorfismo do Val66Met e o transtorno depressivo maior (TDM), assim como os seus níveis após utilização de antidepressivos e eletroconvulsoterapia.	O BDNF é o biomarcador melhor compreendido para o estado de transtorno depressivo maior e sua resposta ao tratamento, apesar de não ter havido relação entre o polimorfismo Val66Met do gene BDNF com o TDM ou o volume hipocampal. No entanto, os níveis de plasma/soro de BDNF foram reduzidos em pacientes com TDM agudo em comparação com controles saudáveis, além disso, tanto o tratamento com antidepressivos, quanto a

<p>Brain-derived neurotrophic factor precursor in the hippocampus regulates both depressive and anxiety-like behaviors in rats.</p>	<p>O artigo teve como ponto norteador, investigar o papel do pró-BDNF no hipocampo de ratos com fenótipo semelhante com de depressão ou ansiedade, fazendo uso ainda da injeção intra-hipocampal de anticorpo anti-proBDNF, neutralizador do pró-BDNF.</p>	<p>eletroconvulsoterapia aumentaram os níveis séricos de BDNF em pacientes com TDM.</p>
<p>Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression.</p>	<p>A meta-análise visa revisar os diferentes efeitos dos medicamentos antidepressivos nos níveis periféricos de BDNF relacionado ao transtorno depressivo maior, e fazer recomendações futuras para pesquisas.</p>	<p>Observou-se, que em ambos os modelos o proBDNF aumenta no hipocampo e a injeção anti-proBDNF melhorou o quadro de depressão e da ansiedade no comportamento dos ratos. Sugerindo, dessa forma, que apesar de existir fatores comportamentais e morfológicos distintos entre as duas comorbidades, o proBDNF é um mediador comum para regular os dois transtornos.</p>
<p>Accuracy of brain-derived neurotrophic factor levels for differentiating between Taiwanese patients with major depressive disorder or schizophrenia and healthy controls.</p>	<p>O artigo busca avaliar, com precisão, os níveis do BDNF entre pacientes com transtorno depressivo maior, esquizofrenia e controle saudáveis, visto que há associação da psicopatologia desses eventos, mas estudos nesse sentido são raros.</p>	<p>Há indício de aumento dos níveis periféricos do BDNF com o uso de antidepressivos e, ainda que antidepressivos distintos induzam diferentes níveis de BDNF, ressalta-se a sertralina, que tem efeito singular na concentração de BDNF em um período curto de tempo. Entretanto, ensaios confirmatórios são necessários para as observações feitas pelo estudo.</p>
<p>Serum brain-derived neurotrophic factors in taiwanese patients with drug-naïve first-episode major depressive disorder: effects of antidepressants.</p>	<p>O presente estudo, por um período de 6 anos, examinou o nível sérico de BDNF em pacientes com transtorno depressivo maior, sem uso de fármacos, e os comparou com controles saudáveis de acordo com o sexo. Além disso, avaliou a relação do BDNF, comportamento suicida e depressão, de acordo com escala de Hamilton, antes e depois do tratamento com antidepressivo.</p>	<p>O estudo apoiou a premissa de que o BDNF tem precisão moderada na distinção de homens com transtorno depressivo maior e mulheres com esquizofrenia, quando comparados com os controles saudáveis. De modo que, sugeriram amostras maiores no futuro para confirmar ainda mais os resultados.</p>
<p>The diagnostic value of the combination of serum brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor-1 for major depressive disorder diagnosis and treatment efficacy</p>	<p>Objetivou avaliar a relação entre o BDNF e o IGF-1 com a depressão, bem como analisar se tais fatores podem ser usados, juntos ou separados, como biomarcadores para o transtorno depressivo.</p>	<p>Observou que os níveis de BDNF em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM), que nunca fizeram uso de fármacos, foi menor quando comparado com os controles saudáveis, bem como pacientes com TDM, com tratamento prévio, foram mais propensos a responder. Os resultados quanto a ação da droga e a fisiopatologia da depressão permanece sem desfecho adequadamente estabelecido, necessitando novas pesquisas para comprovar resultados futuramente.</p>
<p>BDNF genetic variants and methylation: effects on cognition in major depressive disorder</p>	<p>Analisar a associação entre as variações genéticas e epigenéticas do BDNF, com o desempenho neurocognitivo, de pacientes portadores de transtorno depressivo em comparação com pacientes saudáveis.</p>	<p>Concluiu-se que, o BDNF está diminuído em pessoas com depressão e o IGF-1 aumentado. Ademais, esses fatores separadamente são bons biomarcadores para o transtorno depressivo, porém, quando unidos, são um excelente biomarcador.</p>
<p>Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer</p>	<p>Examinar o conhecimento disponível sobre o BDNF e os mecanismos de sinalização a ele relacionados, analisar os efeitos antidepressivos do BDNF relacionados com a plasticidade neuronal e ressaltar a função do BDNF na neuroproteção, bem como na patogênese dos gliomas cerebrais.</p>	<p>O estudo conclui que a metilação do gene promotor do BDNF, juntamente com interações com fatores moduladores, pode influenciar no desempenho cognitivo o paciente.</p>
<p>Reduced serum BDNF levels are associated with the increased risk for developing MDD: a case-control study with or without antidepressant therapy</p>	<p>Avaliar o BDNF sérico em pacientes com transtorno depressivo, com e sem tratamento, e comparar com pessoas saudáveis.</p>	<p>O BDNF se mostra como uma das moléculas promissoras para o melhor entendimento da etiologia da depressão relacionada a transmissão sináptica, bem como demonstra relação com a neuroproteção e neuroplasticidade e, mais recentemente, parece estar envolvido na patogênese e desenvolvimento de tumores cerebrais.</p>
<p>Changes in Hippocampal Plasticity in Depression and Therapeutic Approaches Influencing These Changes</p>	<p>Introduzir as várias alterações na plasticidade da região hipocampal na depressão, assim como discutir qual o papel do BDNF e da restrição calórica no tratamento da depressão.</p>	<p>O nível sérico reduzido de BDNF pode estar envolvido na fisiopatologia do transtorno depressivo, e esses níveis baixos podem ser usados como um marcador de risco para a depressão maior.</p>
<p>O BDNF desempenha um papel central na neuroplasticidade hipocampal e uma variedade de alterações envolvem a ativação ou inibição das vias de sinalização do mesmo. A restrição calórica mostra benefícios em uma variedade de doenças neurológicas,</p>		

		incluindo a depressão, e pode ser usada como uma forma fisiológica de tratamento no futuro.
BDNF overexpression in the ventral hippocampus promotes antidepressant- and anxiolytic-like activity in serotonin transporter knockout rats	Objetivou estudar os efeitos da superexpressão de BDNF na região ventral do hipocampo de animais que apresentavam comportamentos semelhantes a depressão, além de uma baixa expressão de BDNF.	A superexpressão de BDNF modulada em laboratório, em ratos, mostrou um desfecho positivo, podendo ser um alvo terapêutico em estudos posteriores para a melhora dos sintomas depressivos.
Effect of exercise on major depressive disorder and schizophrenia: a BDNF focused approach	Revisar qual o efeito dos exercícios aeróbicos em pessoas que apresentam doenças neurológicas, tais como esquizofrenia e depressão enfatizando o papel do BDNF no aprendizado, memória e atenção.	Os exercícios aeróbicos causam diferentes respostas nos níveis de BDNF e em alguns estudos verificou-se melhora das funções cognitivas acompanhadas do aumento do BDNF, no entanto, novos estudos precisam ser aplicados para entender qual o papel do exercício no transtorno depressivo e esquizofrenia.
Relationship of brain-derived neurotrophic factor, malondialdehyde, and 8-Hydroxy 2-Deoxyguanosine with post-ischemic stroke depression	Elucidar a correlação entre BDNF, malondialdeído (MDA) e 8-hidroxi 2-desoxiguanosina (8-OhdG) nos casos de depressão com acidente vascular cerebral agudo (AVC agudo) tipo isquêmico.	Os níveis de BDNF no soro está altamente relacionado com depressão no quadro agudo pós AVC isquêmico, os quais interligam-se com distúrbios de memória e neuropsiquiátricos.
Differential neuroinflammatory response in male and female mice: a role for BDNF	Analisar a resposta, bem como o impacto do BDNF e do sistema imunológico em camundongos machos e fêmeas tratados com lipopolissacarídeo indutor de citocina (LPS).	O aumento da resposta inflamatória em camundongos machos foi independente do genótipo, enquanto que na fêmea foi predominante em genótipos heterozigotos, sugerindo correlação entre BDNF e o sexo.
Brain-derived neurotrophic factor, depression, and physical activity: making the neuroplastic connection	Analisar os níveis de BDNF nas principais regiões do cérebro e sua correlação com transtorno depressivo maior, assim como função da farmacoterapia.	Demonstrou-se que, níveis alterados de BDNF contribuí para o transtorno depressivo maior, enquanto que terapêuticas como antidepressivos e atividades físicas otimizam o BDNF para promover saúde neuronal.
Brain-derived neurotrophic factor and mental disorders	Revisar resultados sobre níveis de BDNF e modificações epigenéticas na esquizofrenia, transtorno depressivo maior e transtorno bipolar.	BDNF se mostrou diferencialmente expresso em diversos transtornos psiquiátricos. A utilização de plantas medicinais usados em distúrbios do sono obteve correlação positiva com a atividade do BDNF.
Screening of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) single nucleotide polymorphisms and plasma BDNF levels among Malaysian major depressive disorder patients	Investigar e determinar a associação de três variantes do BDNF (rs6265, rs1048218 e rs1048220) em pacientes com transtorno depressivo maior na Malásia.	O alelo BDNF rs6265 (A) presente, aumenta o risco de desenvolver transtorno depressivo maior (TDM) na população estudada, sugerindo relação entre BDNF e TDM.
Association of BDNF VAL66MET polymorphism and brain bdnf levels with major depression and suicide	Investigar a associação do polimorfismo Val66Met do BDNF com depressão, suicídio e adversidades no início da vida.	A diminuição do alelo Met aumentou o risco de depressão nos indivíduos, além disso, encontrou-se menores níveis de BDNF naqueles indivíduos expostos à adversidades no início da vida.
Interaction between polymorphisms in SLC6A4 and BDNF on major depressive disorder in a sample of the argentinean population	Analisar associação entre transtorno depressivo maior com BDNF, gene APOE e HTR2A em uma amostra da população argentina.	Sugeriu uma possível relação entre BDNF, APOE e neurotransmissão serotoninérgica na patogênese do transtorno depressivo maior.
Brain-derived neurotrophic factor as a clinical biomarker in predicting the development of post-stroke depression: a review of evidence	Revisar evidências já existentes sobre a mudança na expressão do BDNF em pacientes com depressão pós acidente vascular cerebral (AVC).	Há associação entre mudanças nos níveis séricos de BDNF e depressão pós AVC (PSD), existindo um debate sobre os níveis de BDNF na fase inicial do AVC como fator de prevenção para desenvolver PSD.

Fonte: Autores (2021).

4. Discussão

O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro é de extrema importância para a sobrevivência e manutenção dos neurônios, estando intimamente envolvido com funções emocionais e cognitivas. Arosio, Guerini, Voshaar e Aprahamian (2021), realizou uma revisão bibliográfica, a fim de determinar a influência do BDNF no sangue, como mecanismo patológico relativo ao

transtorno depressivo maior. Resultados empíricos já indicaram uma associação entre o aumento da expressão gênica do BDNF e a concentração periférica com o aumento da plasticidade neuronal e neurogênese. Meta-análises também já demonstraram a eficácia do uso de antidepressivo e a terapia eletroconvulsiva na elevação dos níveis de BDNF no sangue. Entretanto, embora as evidências tenham apontado para níveis aumentados de BDNF após a terapia antidepressiva, vários fatores, como resultados heterogêneos, tamanho de amostra reduzido, viés de publicação e diferentes medidas de BDNF (soro ou plasma), representam um desafio na interpretação da relação entre o BDNF no sangue periférico e transtorno depressivo maior (TDM).

O autor conclui que, a ausência de evidências científicas contundentes impede o uso na prática clínica do BDNF para diagnóstico e tratamento do transtorno depressivo, no entanto, deixa claro que estudos futuros com maiores amostras e melhores metodologias podem definir a concentração/alteração do BDNF como biomarcador da desordem depressiva, abrindo caminho para tratamentos específicos dessa patologia.

Phillips (2017), por sua vez, coletou dados e estudos demonstrando que a síntese do BDNF ocorre tanto no sistema nervoso central quanto no sistema nervoso periférico através de neurônios, e que há firme conexão da redução do mesmo no plasma de pacientes que cometeram suicídio ou que sofrem de transtorno depressivo maior. O mesmo relata que um estudo post-mortem de pessoas com depressão revelou decréscimo na proteína BDNF no hipotálamo e no hipocampo, sendo eventualmente usado como biomarcador de depressão e comportamento suicida para aprimorar os diagnósticos e seguimentos psiquiátricos.

Nesse contexto, Emon *et al.* (2020), fez uso da curva característica de operação do receptor (ROC) para análise da possibilidade de uso do BDNF como um parâmetro diagnóstico ou preditivo de depressão, encontrando uma área sob a curva de 0.821 e sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 72,4%, 73,1%, 68,3% e 78,5% respectivamente, com um valor de corte de BDNF de 221.05 pg/mL.

Do mesmo modo, em seu estudo, Troyan e Levada (2020), demonstraram que os valores de BDNF e IGF-1 eram relevantes para o diagnóstico ou predição de transtorno depressivo em pessoas sem tratamento, o que corrobora com Emon *et al.* (2020), em relação ao BDNF. Através da análise da curva ROC foi demonstrado área sob a curva de 0.840 para o BDNF, com sensibilidade de 81% e especificidade de 73% para um corte de 763.17 pg/mL e 0.824 para o IGF-1, com sensibilidade de 84% e especificidade de 64%. Ademais, ressaltam que, quando combinados, os dois fatores mostram excelência para o diagnóstico do transtorno depressivo, com área sob a curva de 0.916.

Estudos demonstraram que, o BDNF desempenha um papel importante na fisiopatologia de vários transtornos psiquiátricos e no mecanismo de ação de drogas psicotrópicas. Dados fornecem evidências diretas para apoiar a hipótese neurotrófica de depressão, que demonstrou diminuir a expressão de fatores neurotróficos em pacientes deprimidos, sendo que está pode ser revertida com tratamento antidepressivo eficaz. Por fim, conclui-se que alterações de fatores neurotróficos funcionais podem resultar na fisiopatologia da depressão, por seu mecanismo de atenuação da plasticidade neural, e um grande número de estudos evidencia que os fatores neurotróficos, especialmente o BDNF, apresentam uma estreita relação com a depressão.

O estresse e depressão crônica estão associados à redução da produção do BDNF, já o uso de medicamentos antidepressivos aumenta a quantidade deste no hipocampo, sendo que a administração de fluoxetina de forma crônica e dentro da faixa terapêutica em humanos, restabeleceu a plasticidade neuronal (Maya Vetencourt *et al.*, 2008 citado por Phillips, 2017). Os dados acima descritos, confirmam o que diz Yang *et al.* (2020), que revisou uma recente literatura sobre o papel do BDNF na plasticidade neural da depressão. Tais resultados corroboram com Emon *et al.* (2020), em seu estudo, no qual houve a análise de 82 pacientes controle, comparados com pacientes diagnosticados com transtorno depressivo em tratamento (44 indivíduos) e ainda com pacientes diagnosticados com transtorno depressivo sem tratamento anterior (41 indivíduos) e revelou níveis diminuídos de BDNF em pacientes sem tratamento prévio, bem como que o tratamento com antidepressivos, tais como sertralina, paroxetina, venlafaxina, escitalopram e fluoxetina puderam causar aumento, tanto do nível de BDNF, quanto da neurogênese.

Zhou *et al.* (2017), reafirma em seu estudo que o nível de BDNF sérico, à custa do nível do soro, após tratamento antidepressivo, com inibidores seletivo da recaptção de serotonina (SSRI) e inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (SNRI), subiu consideravelmente em pacientes com transtorno depressivo maior, em curto período de tempo, cerca de 4-12 semanas.

Kishi, Yoshimura, Ikuta e Iwata (2018), mencionam a redução do volume hipocampal em indivíduos com transtorno depressivo maior, e que em indivíduos saudáveis, o volume do hipocampo é significativamente maior. Além disso, revelam que os níveis do BDNF no sangue decrescem significativamente no transtorno depressivo maior agudo, o que tem relação positiva com Chiou e Huang (2017), assim como relaciona-se com a afirmativa de Zhou *et al.* (2017), onde afirma que os níveis de BDNF do soro são significativamente alterados, mas o plasmático não, na presença de depressão. É mencionado ainda, em sua revisão de literatura, a eletroconvulsoterapia como farmacocinética para depressão resistente ao tratamento convencional, onde observou-se elevação dos níveis séricos, mas não plasmáticos de BDNF. Cita-se, dessa forma, a direta relação do uso de eletroconvulsoterapia e antidepressivos como fatores que aumentam os níveis séricos de BDNF no transtorno depressivo maior.

Não só Guerrero *et al.* (2020), como também Kurdi e Flora (2019), Colucci-D'Amato, Speranza e Volpicelli (2020) e Gökçe, Güneş e Nalçacı (2019), avaliaram a influência da atividade física na depressão. Guerrero, *et al.* 2020, fornece uma visão geral sobre o possível sinergismo entre atividade física e antidepressivos no TDM. A atividade física pode agir em conjunto com o tratamento antidepressivo ao resgatar a sinalização de neurotrofinas em pacientes com TDM, promover melhora da saúde neuronal e recuperação da função em circuitos relacionados ao transtorno, além de aumentar a resposta farmacoterapêutica.

A atividade física exerce efeitos benéficos no desenvolvimento cerebral pré e pós-natal, estimulando a neurogênese e a plasticidade sináptica, bem como faz aumentar a síntese e liberação de BDNF e reduz a hiperativação do eixo HPA, induzindo alterações fisiológicas nos níveis de endorfina e monoaminas, além de aumentar a concentração plasmática de TGF- β 1 e reduzir os níveis de cortisol.

Ademais, também pode atuar como um “fator anti-inflamatório” aumentando os níveis de IL-10 e suprimindo a produção de TNF- α , e dessa forma, exerce efeitos semelhantes aos antidepressivos. A atividade física, do mesmo modo, se mostrou capaz de atuar nos principais sintomas da depressão, onde diminui a tristeza, a anedonia e os distúrbios do sono, tal qual melhorou o controle metabólico e as funções cognitivas, como atenção e concentração, também declinou o risco de depressão e desenvolvimento de demência.

Tais dados, falam a favor dos estudos de Colucci-D'Amato *et al.* (2020) e Gökçe *et al.* (2019). De maneira que, o primeiro relacionou exercícios aeróbios com o aumento dos níveis de BDNF e conseqüente aumento volumétrico de áreas cerebrais, tais como a região hipocampal. Já o segundo trabalho, traz em sua revisão, que a maior parte dos estudos relacionando os exercícios aeróbios e BDNF remetem à uma associação positiva com aumento das neurotrofinas. Porém, há estudos que são controversos e com resultados sem demonstrar tal associação. Todavia, é descrito na revisão uma melhora na cognição, principalmente em atividades relacionadas à memória, em pessoas que praticam exercícios aeróbios, o que pode estar relacionado ao aumento do BDNF.

Kurdi e Flora (2019), em seu estudo avaliaram o papel do exercício físico no efeito dos níveis de BDNF em idosos com depressão. O estudo teve a participação de 35 mulheres idosas com episódios depressivos com base no (DSM-V), inscritas como grupo de tratamento, e 35 mulheres idosas sem episódios depressivos, inscritas como grupo de controle, e submetidas exercício físico em forma de esteira. Ficou evidenciado que, o exercício físico aumentou a produção de BDNF em ambos os grupos de idosos com e sem depressão, porém, o percentual crescente do nível de BDNF mostrou-se maior em idosos depressivos que praticam exercícios físicos, pois o mesmo reduz os níveis de glicose no sangue, fazendo com que a produção de corpos cetônicos do fígado aumente como compensação pela diminuição dos níveis de glicose no cérebro e mantém a estabilidade das fontes de energia para o mesmo.

Outra categoria que mostrou-se eficaz no combate ao transtorno depressivo são as com gastos de energia e movimentos corporais gerados pelos músculos esqueléticos, também denominada “PA”, sendo o exercício físico uma subcategoria da PA. Trabalho pré clínico demonstrado por Philips (2017), relatou que a PA crônica tem capacidade de otimizar os níveis centrais de BDNF, principalmente no hipocampo, sendo mais relevante na depressão induzida por estresse, pela ligação com vias neuro inflamatórias e de neuroplasticidade, devido à degradação do triptofano e ativação do receptor 5-HT. Exercício aeróbico crônico também aumenta os níveis de BDNF de forma periférica.

Alguns estudos paralelos, citados pelo mesmo autor, evidenciam que PA aumenta o BDNF mesmo em pacientes não medicados para transtorno depressivo maior, apesar de portador da doença, bem como eleva a eficácia do tratamento quando realizados antes da terapia farmacológica, indicando a importância do pré-tratamento com exercícios físicos para ampliar as chances de sucesso da terapia medicamentosa. Apesar do tratamento eficaz para o transtorno depressivo ainda ser um mistério, alguns métodos estão contribuindo para otimizar a terapêutica oferecida aos pacientes que sofrem deste mal.

Nesse sentido, outra análise feita por Teng *et al.* (2021), narrou a correlação entre os indivíduos com depressão que não usam antidepressivos, onde observaram baixos níveis de BDNF quando comparados com os controles saudáveis. Teng *et al.* (2021), ainda, relata a hipótese de que os níveis baixos de BDNF, em grupos com depressão, podem estar relacionados à interrupção da homeostase do pro-BDNF, m-BDNF e BDNF, sendo, dessa forma, o nível de BDNF um gatilho para desordem psíquica, como a depressão, visto que danifica funções dos neurônios, consequentemente desencadeia problemas cognitivos, entre outros. Nesse contexto, o estudo apoia a hipótese de que o nível sérico de BDNF é um provável biomarcador de função cognitiva deteriorada e ressalta que o aumento deste, por meio de exercícios aeróbicos, melhora a atrofia hipocampal e reduz a depressão.

Ademais, Zheng *et al.* (2021), em seu estudo, teve como objetivo determinar a correlação das concentrações plasmáticas de BDNF (pBDNF) e a eficácia antidepressiva da cetamina na depressão unipolar e bipolar. O método avaliou 94 indivíduos com depressão que receberam seis infusões intravenosas de cetamina, nessa conformidade, os resultados apresentaram uma melhora significativa nas pontuações da Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) e aumento das concentrações de pBDNF encontrada após completar seis infusões de cetamina, em comparação com a linha de base. Esse estudo preliminar sugeriu que as concentrações basais de pBDNF parecem estar correlacionadas com a eficácia antidepressiva da cetamina em pacientes com depressão.

Colucci-D’Amato *et al.* (2020), em seu trabalho de revisão, corroboram com os autores anteriormente citados em relação ao aumento do BDNF após o tratamento do transtorno depressivo, ressaltando que todas as classes medicamentosas interferem e estimulam a ativação do receptor TrkB, além de citarem que a cetamina pode causar alterações agudas com aumento do BDNF e dos receptores TrkB.

Outra revisão, realizada por Xu *et al.* (2020), reforça o pensamento relacionado à diminuição dos níveis de BDNF em pacientes portadores de depressão, bem como traz à tona as relações com a neuroplasticidade, que é diminuída em situações de queda do BDNF. Outrossim, adiciona que a restrição calórica pode demonstrar efeitos antidepressivos, devido a essa prática ser relacionada com uma menor morte neuronal na região hipocampal, assim como menor perda de material genético (DNA) nessa região e, sobretudo, redução dos níveis de leptina que, por ser considerado como um fator pro-inflamatório, pode se relacionar com a perda neuronal e depressão, sendo a restrição calórica fator protetor.

Por conseguinte, Ai *et al.* (2019), em seu estudo avaliou a relação entre as concentrações de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, o polimorfismo do *BDNF* (196G> A) e a resposta a inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRIs), entre 125 pacientes e 91 controles saudáveis chineses, com transtorno depressivo maior (TDM). Na conclusão do estudo, observou-se a utilização de concentrações de BDNF como biomarcador para suicídio, sendo que a ideação suicida foi apoiada pela observação de concentrações de BDNF significativamente mais baixas em pacientes com tentativa de suicídio.

Já Ferrer *et al.* (2019), em seu trabalho relacionado ao estudo da metilação genética de genes, relacionados a expressão do BDNF e o transtorno depressivo, após analisar 134 pessoas, sendo 64 diagnosticadas com transtorno depressivo e 70 pacientes saudáveis, demonstrou que houve associação entre a metilação de áreas do gene promotor do BDNF e a cognição, influenciado por sexo (sendo mais prevalente em mulheres), traumas prévios na infância e diagnóstico de transtorno depressivo. Ademais, sugere que tais metilações podem contribuir para déficits cognitivos observados em pacientes com transtorno depressivo.

Ainda sobre as alterações genéticas e epigenéticas do BDNF, Aldoghachi *et al.* (2019), realizou um estudo caso controle, com um total de 300 casos e 300 controles na Malásia, combinando pacientes recrutados de hospitais públicos e selecionados por idade e sexo, associado ao risco de suscetibilidade ao transtorno depressivo maior (TDM). O objetivo, dessa forma, de tal abordagem foi denominar a associação de três variantes do BDNF (rs6265, rs1048218 e rs1048220) com a patologia referida. Dentre os resultados, o mais expressivo indica que a variante mutante rs6265 aumenta a chance de desenvolver TDM em 2,05 vezes (IC 1,48-3,65) em comparação com o tipo selvagem.

O mesmo estudo, revelou que indivíduos com genótipo mutante obtiveram razão de chances de 1,7 (IC 95% 1,17-2,47) de desenvolver TDM em comparação com outros genótipos, o que corrobora com outros estudos caso-controle realizado em outros países como China e Coreia. Rossetti *et al.* (2019), por sua vez, evidenciou o aumento da resposta inflamatória em camundongos fêmeas com genótipos heterozigotos, sugerindo associação entre BDNF dependente do sexo. Tais descobertas reforçaram a importância dos níveis de BDNF relacionados as chances de desenvolver TDM, ressaltando a necessidade de futuras pesquisas para polimorfismos dos nucleotídeos do gene BDNF.

Diniz *et al.* (2021), realizou estudo com ratos, nos quais gerou uma superexpressão de BDNF, demonstrando que os ratos tiveram uma melhora do comportamento anedônico, bem como efeito positivo nos transtornos do humor, não expressando influência significativa sobre a ansiedade. Tais conclusões, podem sugerir que humanos apresentem resultados parecidos, porém novos estudos são necessários para avaliar quais são os efeitos adversos que a superexpressão do BDNF pode causar.

Rafa-Zablocka, kreiner, Baginska e Nalepa (2018), em seu estudo, avaliou as neurotrofinas Creb1 de camundongos em tratamento crônico com fluoxetina e observou expressão intensamente aumentada de BDNF após 21 dias de tratamento, mas que essa condição se deve a íntima relação do BDNF com o CREB, visto que, após tratamento crônico com fluoxetina, houve aumento no hipocampo de CREB, que diretamente aumenta a expressão de BDNF. Além disso, o estudo ainda relata a interação entre essas duas neurotrofinas e o sistema serotoninérgico, onde regulam a plasticidade neural, o estímulo de estresse e conseqüentemente a eficácia de antidepressivos. Porém, devido a heterogenicidade da transmissão de serotonina essa interdependência não é de fato definida, uma vez que os níveis baixos de BDNF também contribuem para essa alteração nos receptores de serotonina, diminuindo a sua expressão.

Zhong *et al.* (2019), em seu estudo, avaliou a alteração cerebral de ratos com fenótipo semelhante a ansiedade e outros com fenótipo semelhante a depressão, o qual observou diminuição da complexidade de neurônios nos ratos com depressão comparados com o grupo controle, ou seja, há diminuição da complexidade dendrítica. Mas, surpreendentemente, ao avaliar o nível de BDNF nessas amostras, não foram observadas mudanças significativas, o que levou a sugerir que tanto depressão, quanto ansiedade tornam a regulação do pro-BDNF positiva no hipocampo.

Nesse sentido, para confirmar que o pro-BDNF se encontrava aumentado, no hipocampo dos ratos com fenótipo semelhante a depressão e outros semelhantes a ansiedade, aplicaram uma injeção intra-hipocampal bilateral de Ab-pro-BDNF monoclonal, o qual neutraliza o pro-BDNF. Observando, em seguida, que as injeções não alteraram o comportamento basal, mas que nos ratos com fenótipo semelhante aos de depressão, haviam diferentes expressões de pro-BDNF em regiões diferentes do cérebro, sendo que no núcleo accumbens ela se encontrou diminuída. Nesse contexto, o estudo, não foi conclusivo se a neutralização do pro-BDNF hipocampal inibe o comportamento depressivo ou mesmo o ansioso.

Syafrita, Amir, Susanti e Fadhilah (2020), realizaram um estudo observacional com 72 pacientes pós quadro de acidente

vascular cerebral (AVC), tipo isquêmico, no Hospital Dr. M. Djamil na Indonésia, para observar os níveis de BDNF usando método ELISA e teste de Mann-Whitney. Dividiu-se em dois grupos: com e sem depressão, sendo evidenciado que os níveis de BDNF eram mais baixos no grupo com depressão comparados àqueles sem depressão. Tal resultado está de acordo com o trabalho realizado por Shan, Zheng e Froud (2021), no qual correlaciona os níveis baixos de BDNF e depressão pós AVC.

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) é o tipo mais comum de AVC, configurando 85% de todos os casos. Há uma incidência elevada de sequelas e depressão pós AVC isquêmico, estando o mesmo fortemente associado à produção de espécies reativa de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS), as quais, segundo o estudo de Liu *et al.* (2017) citado por Syafrita *et al.* (2020), apoiado pelo estudo de Rybka *et al.* (2013) citado por Syafrita *et al.* (2020), desempenham um papel importante na patogênese da depressão, apontando o melondialdeído (MDA) como marcador preditivo de pós AVC, sendo este, formado pela reação oxidativa no tecido cerebral.

O dano oxidativo no DNA pode ser previsto pela elevação dos níveis de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OhdG) no tecido corporal, sangue ou urina; sua elevação associada a pacientes com depressão foi demonstrada pelo estudo de Black, Bot, Scheffer, Cuijpers e Penninx (2015) após quadro de AVC isquêmico (Black, *et al.*, 2015 citado por Syafrita *et al.*, 2020). O nível de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, encontrado no soro, após quadros de acidente vascular encefálico, está diretamente correlacionado com distúrbios psiquiátricos e de memória.

Embora muitos estudos corroborem com a diminuição do BDNF em associação com o transtorno depressivo maior, outros demonstram resultados conflitantes. Em 2017, Chiou e Huang estudaram os níveis séricos de BDNF em 71 pacientes deprimidos e 71 pacientes controles saudáveis, os quais observaram baixos níveis séricos do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, mas que a quantidade sérica desse fator, não dita a gravidade da depressão e, ainda, quando correlaciona o nível de BDNF após tratamento com antidepressivos em grupos com transtorno depressivo maior, esse valor não varia significativamente (Chiou & Huang, 2017).

No entanto, foi relatado que mesmo com poucos estudos a época, os autores mencionaram a importância dos baixos níveis do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro em pacientes com o comportamento suicida, o qual desempenha associação relevante na fisiopatologia, visto que, foi demonstrado níveis ainda mais baixos da proteína BDNF sérica em indivíduos com tal comportamento. Além disso, de acordo com o estudo, foi observado, ainda, tendência de queda do nível de BDNF no sexo feminino com depressão, mas não no sexo masculino com depressão.

Desenvolvendo o que diz o estudo de Chiou e Huang (2017), é descrito uma íntima relação entre os níveis séricos de BDNF e depressão, acrescido ainda da interligação com a ideação suicida, segundo Khan *et al.* (2019). Em seu estudo, foram analisados os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro em 76 controles saudáveis e 68 indivíduos unipolares com transtorno depressivo maior (TDM), os quais foram subclassificados em TDM com e sem ideação suicida. Observou-se que, os níveis de BDNF no grupo com depressão, é menor ao comparar com os indivíduos que não possuem a comorbidade, assim como ao correlacionar dentre os que apresentam o transtorno de depressão, aqueles com ideação suicida possuem níveis ainda mais baixos de BDNF.

Contudo, ao relacionar quão menor é o nível de BDNF no grupo saudável com o grupo com depressão sem ideação suicida, percebeu-se que a diferença não é significativa entre eles. Dessa forma, Khan *et al.* (2019), ao longo de seu estudo, questiona a verdadeira relação do nível de BDNF com o transtorno depressivo e enfatiza sua maior dependência com o suicídio, visto que o grupo com depressão associado a ideação suicida teve valores de BDNF significativamente mais baixos comparados aos outros.

Somado a mesma perspectiva, o estudo de Teng *et al.* (2021) obteve relação semelhante ao de Khan *et al.* (2019) ao relacionar os níveis séricos de BDNF em 3 grupos, sendo eles: pacientes com transtorno bipolar II, transtorno depressivo maior e pacientes controles saudáveis. Avaliou-se que, os níveis séricos de BDNF são significativamente menores no grupo com

transtorno bipolar II em comparação com o depressivo. Além disso, que os níveis do fator neurotrófico no grupo com transtorno depressivo também é inferior quando correlacionado com o grupo de controles saudáveis, porém não há diferença estatística relevante entre eles.

Chiou e Huang (2019) em seu estudo, analisaram três grupos, os quais são: transtorno depressivo maior, esquizofrenia e controles saudáveis, sendo respectivamente 273, 224 e 390 amostras no total. Seus resultados concordam com os estudos de Khan *et al.* (2019) e Teng *et al.* (2021), onde afirma diferença pouco significativa dos níveis de BDNF ao comparar transtorno depressivo maior com controles saudáveis, mas que, no entanto, ao relacionar esquizofrenia com controles saudáveis os níveis de BDNF caem significativamente. Ressalta-se, porém, que uma das limitações do estudo foi a dificuldade para dividir, com precisão, os grupos de pacientes de acordo com seus respectivos transtornos psíquicos, dada a possibilidade de sobreposição de transtornos e o fato de os diagnósticos serem eminentemente clínicos.

Por fim, Park e Lee (2018), avaliaram alterações nos níveis séricos de BDNF e GDNF, após 12 semanas de tratamento com antidepressivos, em 23 pacientes ambulatoriais, do sexo feminino, com transtorno depressivo maior, sendo que, nos resultados, 19 indivíduos (82,6%), estavam em depressão leve a moderada. Todos os pacientes com TDM, tinham níveis séricos de BDNF e GDNF significativamente mais elevados, na linha de base, do que aqueles após 12 semanas de tratamento com antidepressivos. O presente estudo, sugere que os níveis séricos de BDNF e GDNF basais são mais altos do que os níveis pós-tratamento, em alguns pacientes ambulatoriais, de TDM leve a moderado, o que vai de encontro com diversos trabalhos supracitados, e a alteração significativa no nível de BDNF e GDNF, após o tratamento, foi observada apenas em pacientes com remissão.

5. Conclusão

O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, é um polipeptídeo que é produzido, em sua maioria, nos tecidos nervosos centrais e periféricos, e está associado ao crescimento e manutenção neuronal, além de desempenhar funções no aprendizado, memória e neuroplasticidade, afetando aspectos emocionais e cognitivos do ser. Nesse sentido, diversos estudos recentes buscam associações entre tal fator e doenças neuropsiquiátricas recorrentes na atualidade, tal como a depressão.

No presente estudo, após a revisão de diversos artigos relacionados ao BDNF em associação com o transtorno depressivo, fica evidenciado que há relação entre os seus níveis e a patologia citada, de modo que o mesmo se encontra diminuído em associação com diversas doenças neuropsiquiátricas, dentre as quais, a depressão, onde há estreita relação, principalmente ao se somar às ideações suicidas.

Ademais, os níveis de BDNF se elevam de acordo com a instituição de tratamento para a patologia, expressando que, ao abordar a doença, as vias desse fator são positivamente afetadas. Dessa forma, alguns autores, sugerem que o BDNF pode ser um aliado no diagnóstico do transtorno depressivo, sendo que apresenta boa sensibilidade e especificidade, as quais ainda podem ser acuradas quando em associação com outros fatores ligados à doença.

Outrossim, ressalta-se que alterações genéticas e epigenéticas rastreáveis por análise genômica, ao afetarem a expressão do BDNF, se relacionam com a maior predisposição ao desenvolvimento de desequilíbrios do humor e até transtorno depressivo, o que pode indicar que existem marcadores de fatores de risco para o desenvolvimento de tais doenças, consoantes aos genes que expressam o BDNF.

Além disso, diversos autores sugerem o uso de técnicas que aumentam o BDNF, como adjuvância aos tratamentos convencionais para o transtorno depressivo, de forma que se destacam a prática de exercícios aeróbios que estimulam a neurogênese e a neuroplasticidade, assim como técnicas de gasto de energia e movimentos corporais gerados pelos músculos esqueléticos, denominada PA e, por fim, a restrição calórica como fator protetor para os tecidos neuronais.

Entretanto, nem tudo ainda está bem estabelecido em relação ao BDNF, inclusive, existem estudos que, apesar de

reconhecerem os níveis alterados do mesmo em consonância com o transtorno depressivo, não encontraram resultados robustos o suficiente para afirmar que o BDNF poderia ser usado como um dos principais marcadores para a doença, limitando essa posição apenas quando a depressão está relacionada com ideação suicida, esquizofrenia ou, ainda, o transtorno bipolar.

Por fim, e baseado nas informações sumarizadas acima, fica evidente que há um caminho promissor a ser percorrido, tendo o BDNF e suas associações com o transtorno depressivo como alvo. No entanto, novos estudos precisam ser realizados, com maior abrangência quanto à quantidade de amostras e mais esclarecedores no que tange aos valores séricos desse fator, a serem considerados como corte para o diagnóstico ou predição da depressão. Assim, o uso de tal marcador poderá ser acoplado à rotina de hospitais e instituições de saúde e ficará à disposição da população no auxílio de suas necessidades.

Como sugestão aos trabalhos futuros que abordarem a mesma temática, fica o fato de que, quanto mais abrangentes são as amostras pesquisadas, mais se obterá um resultado fidedigno, bem como quanto mais semelhantes forem os grupos estudados, melhor acurado será o resultado. Um caminho relevante a ser explorado, será a pesquisa dos valores de corte, para definir os níveis de BDNF que podem ser considerados como preditores de transtorno depressivo. Ademais, poderá haver foco nos estudos que demonstram quais os benefícios de técnicas que englobem a mudança de estilo de vida, a fim de restaurar os níveis de BDNF e prevenir ou mesmo tratar os transtornos neuropsicológicos e, finalmente, trabalhos que demonstrem definitivamente quais as consequências que a superexpressão do BDNF pode gerar ao organismo a longo prazo, são essenciais para estabelecer técnicas e tratamentos que atuam elevando o mesmo.

Agradecimentos

Expressamos nossos sinceros agradecimentos à Sra. Prof.^a Alejandra Bagnoli, por sua gentil cooperação com este trabalho, auxiliando na correção dos termos aqui contidos em língua espanhola, e também a Sra. Vanderleia Mello, por sua prestatividade em nos contactar com a Prof.^a Alejandra Bagnoli.

Referências

- Ai, M., Wang, J., Chen, J., Wang, W., Xu, X., Gan, Y., Li, X., Gou, X., Cao, J., Lv, Z., Chen, X., Wang, H., Ma, Q., & Kuang, L. (2019). Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration and the *BDNF* Val66Met polymorphism in suicide: a prospective study in patients with depressive disorder. *Pharmacogenomics and personalized medicine*. (12). 97-106. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S201187>
- Aldoghachi, A. F., Tor, Y. S., Redzun, S. Z., Lokman, K. A. B., Razaq, N. A. A., Shahbudin, A. F., Badamasi, I. M., Cheah, P-S., Stanslas, J., Veerakumarasivam, A., Rosli, R., Ibrahim, N., Lye, M. S., & Ling, K-H. (2019). Screening of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) single nucleotide polymorphisms and plasma BDNF levels among Malaysian major depressive disorder patients. *PLoS ONE*. 14(1). e0211241. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211241>.
- Arosio, B., Guerini, F. R., Voshaar, R. C., & Aprahamian, I. (2021). Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Major Depression: Do We Have a Translational Perspective? *Front Behav Neurosci*. 626906(15) 10.3389/fnbeh.2021.626906
- Associação Psiquiátrica Americana. (2014). *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (5a ed.). American Psychiatric Publishing
- Bassi, S., Costa, L., Lesik, L., Faccioli, J., Finkelsztejn, C., & Cajal, A. (2018). Interaction between polymorphisms in *SLC6A4* and *BDNF* on major depressive disorder in a sample of the Argentinean population. *Rev. Hosp. Ital.* 38(1), 5-10.
- Capibaribe, V. C. C. (2018). *Potencial antidepressivo do timolol: efeitos sobre os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no modelo de estresse crônico induzido por corticosterona em camundongos*. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil.
- Chiou, Y. J., & Huang, T. L. (2017). Serum Brain-Derived Neurotrophic Factors in Taiwanese Patients with Drug-Naïve First-Episode Major Depressive Disorder: Effects of Antidepressants. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 20(3). 213–218. 10.1093/ijnp/pyw096
- Chiou, Y. J., & Huang, T. L. (2019). Accuracy of brain-derived neurotrophic factor levels for differentiating between Taiwanese patients with major depressive disorder or schizophrenia and healthy controls. *PLoS ONE*. 14(2): e0212373. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212373>
- Colaço, C. S. (2018). *Avaliação do potencial antidepressivo da ayahuasca em ratos: comportamento, quantificação de monoaminas e do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)*. Dissertação de mestrado, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil.
- Colucci-D'Amato, L., Speranza, L., & Volpicelli, F. (2020). Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 21(7777). <https://doi.org/10.3390/ijms21207777>.
- Diniz, D. M., Calabrese, F., Brivio, P., Riva, M. A., Grandjean, J., & Homberg, J. R. (2021). BDNF overexpression in the ventral hippocampus promotes antidepressant- and anxiolytic-like activity in serotonin transporter knockout rats. *Int. J. Mol. Sci.* 22(5040). <https://doi.org/10.3390/ijms22095040>.

- Emon, P. Z., Das, R., Nishuty, N. L., Qusar, M. M. A. S., Bhuiyan, M. A., & Islam, R. (2020). Reduced serum BDNF levels are associated with the increased risk for developing MDD: a case-control study with or without antidepressant therapy. *BMC Res Notes*. 13(83). <https://doi.org/10.1186/s13104-020-04952-3>.
- Ferrer, A., Labad, J., Salvat-Pujol, N., Barrachina, M., Costas, J., Urretavizcaya, M., Arriba-Arnau, A., Crespo, J. M., Soriano-Mas, C., Carracedo, Á., Menchón, J. M., & Soria, V. (2019). BDNF genetic variants and methylation: effects on cognition in major depressive disorder. *Translational Psychiatry*. 9(265). <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0601-8>.
- Galvão, T. F., Pansan, T., & Harrad, D. (2015). Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 24 (2)
- Gökçe, E., Güneş, E., & Nalçacı, E. (2019). Effect of exercise on major depressive disorder and schizophrenia: a BDNF focused approach. *Arch Neuropsychiatry*. 2019(56). 302–310. <https://doi.org/10.29399/npa.23369>.
- Guerra, T. R. B., & Mesquita, E. T. (2020). Visão metabólica envolvendo depressão e insuficiência cardíaca: uma análise reflexiva. *Research, Society and Development*. 9(8). e455986035. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i8.6035>.
- Guerrera, C.S., Furneri, G., Grasso, M., Caruso, G., Castellano, S., Drago, F., Di Nuovo, S., & Caraci, F. (2020). Antidepressant Drugs and Physical Activity: A Possible Synergism in the Treatment of Major Depression? *Front. Psychol*. 857(11). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00857>
- Khan, M. S., Wu, G. W. Y., Reus, V. I., Hough C. M. Lindqvist, D., Westrinc, A., Nier, B. M., Wolkowitz, O. M., & Mellond, S. H. (2019). Low serum brain-derived neurotrophic factor is associated with suicidal ideation in major depressive disorder. *Psychiatry Research*. 273. 108-113. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.01.013>
- Kishi, T., Yoshimura, R., Ikuta, T., & Iwata, N. (2018). Brain-Derived Neurotrophic Factor and Major Depressive Disorder: Evidence from Meta-Analyses. *Frontiers in Psychiatry*. 8 (308). 10.3389/fpsyg.2017.00308
- Kurdi, F. N., & Flora, R. (2019). Physical Exercise Increased Brain-Derived Neurotrophic Factor in Elderly Population with Depression. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 13(7). 2057–2061. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.574>
- Lin, C.-C., & Huang, T.-L. (2020). Brain-derived neurotrophic factor and mental disorders. *biomedical journal*. 43. 134-142. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.01.001>.
- Mizoguchi, Y., Yao, H., Imamura, Y., Hashimoto, M., & Monji, A. (2020). Lower brain-derived neurotrophic factor levels are associated with age-related memory impairment in community-dwelling older adults: the Sefuri study. *Nature Scientific Reports*. 10 (16442). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73576-1>
- Oh, H., Piantadosi, S. C., Rocco, B. R., Lewis, D. A., Watkins, S. C., & Sibille, E. (2019). The Role of Dendritic Brain-Derived Neurotrophic Factor Transcripts on Altered Inhibitory Circuitry in Depression. *Biological psychiatry*, 85(6), 517–526. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.026>
- Park, Y. M., & Lee, B. H. (2018). Alterations in Serum BDNF and GDNF Levels after 12 Weeks of Antidepressant Treatment in Female Outpatients with Major Depressive Disorder. *Psychiatry investigation*. 8(15). p.818-823. <https://doi.org/10.30773/pi.2018.03.31>
- Pastori, T. A. N. (2020). *Depressão: uma epidemia?* Dissertação de mestrado. Fundação Oswaldo Cruz (Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- Perito, M. E. S., & Fortunato, J. J. (2012). Marcadores biológicos da depressão: uma revisão sobre a expressão de fatores neurotróficos. *Rev Neurocienc*. 20(4). 597-603.
- Phillips, C. (2017). Brain-derived neurotrophic factor, depression, and physical activity: making the neuroplastic connection. *Neural Plasticity*. 2017(7260130). 17. <https://doi.org/10.1155/2017/7260130>.
- Rafa-Zablocka, K., kreiner, G., baginska, M., & Nalepa, I. (2018). Selective Depletion of CREB in Serotonergic Neurons Affects the Upregulation of Brain-Derived Neurotrophic Factor Evoked by Chronic Fluoxetine Treatment. *Frontiers in Neuroscience*. 12 (637). <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00637>
- Ritter, O. M. S., Allonço, M., & Lima, F. (2021). Content analysis as a methodology in Qualis-CAPES A1 journals in Science Education. *Research, Society and Development*. 10(3), e43110313378
- Rossetti, A. C., Paladini, M. S., Trepci, A., Mallien, A., Riva, M. A., Gass, P., & Molteni, R. (2019). Differential Neuroinflammatory Response in Male and Female Mice: A Role for BDNF. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 12 (166). 10.3389/fnmol.2019.00166
- Sartori, C. R. (2010). *Efeito antidepressivo e cognitivo da atividade física associado a alterações pós-traducionais do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF)*. Tese de doutorado, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil.
- Shan, D., Zheng, Y. D., & Froud, K. (2021). Brain-derived neurotrophic factor as a clinical biomarker in predicting the development of post-stroke depression: a review of evidence. *Cureus*. 13(6). p. e15662. <https://doi.org/10.7759/cureus.15662>.
- Syafrita, Y., Amir, D., Susanti, R., & Fadhilah, I. (2020). Relationship of brain-derived neurotrophic factor, malondialdehyde, and 8-Hydroxy 2-Deoxyguanosine with post-ischemic stroke depression. *Dement Neuropsychol*. 14(1) p. 41-46. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-010007>.
- Teng, Z., Wang, L., Li, S., Tan, Y., Qiu, Y., Wu, C., Jin, K., Chen, J., Huang, J., Tang, H., Xiang, H., Wang, B., Yuan, H., & Wu, H. (2021). Low BDNF levels in serum are associated with cognitive impairments in medication-naïve patients with current depressive episode in BD II and MDD. *Journal of Affective Disorders*. 293. 90-9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.06.018>
- Troyan, A. S., & Levada, O. A. (2020). The diagnostic value of the combination of serum brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor-1 for major depressive disorder diagnosis and treatment efficacy. *Front. Psychiatry*. 11(800). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00800>.

World Health Organization - WHO. (2017). Depression and other common mental disorders. Global health estimates. Documento técnico. World Health Organization, Geneva, Suíça.

Xu, W., Yao, X., Zhao, F., Zhao, H., Cheng, Z., Yang, W., Cui, R., Xu, S., & Li, B. (2020). Changes in hippocampal plasticity in depression and therapeutic approaches influencing these changes. *Neural Plasticity*. 2020(8861903). 16. <https://doi.org/10.1155/2020/8861903>.

Yang, T., Nie, Z., Shu, H., Kuang, Y., Chen, X., Cheng, J., Yu, S., & Liu H. (2020). The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. *Front Cell Neurosci*. 82(14). 10.3389/fncel.2020.00082.

Youssef, M. M., Underwood, M. D., Huang, Y-Y., Hsiung, S-c., Liu, Y., Simpson, N. R., Bakalian, M. J., Rosoklija, G. B., Dwork, A. J., Arango, V., & Mann, J. J. (2018). Association of BDNF Val66Met polymorphism and brain BDNF levels with major depression and suicide. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 21(6). 528–538. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy008>.

Zheng, W., Zhou, Y. L., Wang, C. Y., Lan, X. F., Zhang, B., Zhou, S. M., Yan, S., & Ning, Y. P. (2021). Plasma BDNF concentrations and the antidepressant effects of six ketamine infusions in unipolar and bipolar depression. *PeerJ*. 10989 (9). <https://doi.org/10.7717/peerj.10989>

Zhong, F., Liu, L., Wei, J. L., Hu, Z. L., Li, L., Wang, S., Xu, J. M., Zhou, X. F., Li, C. Q., Yang, Z. Y., & Dai, R. P. (2019). Brain-Derived Neurotrophic Factor Precursor in the Hippocampus Regulates Both Depressive and Anxiety-Like Behaviors in Rats. *Front. Psychiatry*. 9 (776). 10.3389/fpsyt.2018.00776

Zhou, C., Zhong, J., Zou, B., Fang, L., Chen, J., Deng, X., Zhang, L., Zhao, X., Qu, Z., Lei, Y., & Lei, T. (2017). Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression. *PLoS ONE*. 12(2): e0172270. 10.1371/journal.pone.0172270