

**Neuroprogressão e depressão: uma revisão de literatura**

**Neuroprogression and depression: a literature review**

**Neuroprogresión y depresión: revisión de la literatura**

Recebido: 14/07/2020 | Revisado: 04/08/2020 | Aceito: 10/08/2020 | Publicado: 15/08/2020

**Vinicius Oliveira de Andrade**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0367-9082>

Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental, Brasil

E-mail: [viniciusandrademed@gmail.com](mailto:viniciusandrademed@gmail.com)

**Matheus Gonçalves Chaves Mello**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5990-1204>

Universidade Anhanguera, Brasil

E-mail: [matheusmellochaves@hotmail.com](mailto:matheusmellochaves@hotmail.com)

**José Carlos Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4460-3770>

Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, Brasil.

E-mail: [josecarlossouza@uol.com.br](mailto:josecarlossouza@uol.com.br)

**Resumo**

Esta revisão tem por objetivo mostrar evidências de possíveis agentes neuroprotetores, e identificar novas vias de possível intervenção, em busca da neuroproteção nos pacientes acometidos por depressão. Trata-se de uma revisão narrativa que utilizou a PubMed, Lilacs, Scielo, Cochrane e Latindex como base de dados, no período entre 2015 a 2020, resultando em 1009 artigos e utilizados 19 artigos distintos seguindo critérios de seleção. Transtornos neuropsiquiátricos, incluindo depressão, frequentemente exibem um curso neuroprogressivo do pródromo à cronicidade. Há uma variedade de agentes exibindo capacidade de atenuar mecanismos biológicos associados à neuroprogressão. Sinais de evidência de neuroproteção clínica são evidentes quando avaliados os estudos de diferentes autores. O uso adjuvante de múltiplos agentes medicamentosos pode apresentar um caminho viável para a realização clínica de neuroproteção. Estudos prospectivos definitivos a respeito da neuroproteção com avaliação multimodal são necessários.

**Palavras-chave:** Transtorno depressivo; Neuropsiquiatria; Psiquiatria biológica; Doenças neurodegenerativas.

## **Abstract**

This review aims to show evidence of possible neuroprotective agents, and to identify new avenues for possible intervention, in search of neuroprotection in patients affected by depression. It is a narrative review that used PubMed, Lilacs, Scielo, Cochrane and Latindex as a database, in the period between 2015 to 2020, resulting in 1009 articles and 19 different articles using selection criteria. Neuropsychiatric disorders, including depression, often exhibit a neuroprogressive course from the prodrome to chronicity. There are a variety of agents exhibiting the ability to attenuate biological mechanisms associated with neuroprogression. Signs of evidence of clinical neuroprotection are evident when evaluating studies by different authors. The adjuvant use of multiple drug agents may present a viable path for the clinical realization of neuroprotection. Definitive prospective studies on neuroprotection with multimodal assessment are needed.

**Keywords:** Depressive disorder; Neuropsychiatry; Biological psychiatry; Neurodegenerative diseases.

## **Resumen**

Esta revisión tiene como objetivo mostrar evidencia de posibles agentes neuroprotectores e identificar nuevas vías para una posible intervención, en busca de neuroprotección en pacientes afectados por depresión. Se trata de una revisión narrativa que utilizó PubMed, Lilacs, Scielo, Cochrane y Latindex como base de datos, en el período de 2015 a 2020, dando como resultado 1009 artículos y utilizando 19 artículos diferentes según criterios de selección. Los trastornos neuropsiquiátricos, incluida la depresión, a menudo presentan un curso neuroprogresivo desde el pródromo hasta la cronicidad. Existe una variedad de agentes que exhiben la capacidad de atenuar los mecanismos biológicos asociados con la neuroprogresión. Los signos de evidencia de neuroprotección clínica son evidentes al evaluar estudios de diferentes autores. El uso adyuvante de múltiples fármacos puede presentar una vía viable para la realización clínica de la neuroprotección. Se necesitan estudios prospectivos definitivos sobre neuroprotección con evaluación multimodal.

**Palabras clave:** Trastorno depresivo; Neuropsiquiatría; Psiquiatría biológica; Enfermedades neurodegenerativas.

## 1. Introdução

Dentre os transtornos psiquiátricos a depressão se destaca como um dos mais frequentes. Atualmente, segundo dados da Organização Mundial de Saúde(OMS), mais de trezentos milhões de pessoas, sofrem de depressão sendo a principal causa de incapacidade em todo o mundo, gerando um significativo gasto global. Quando associada a desordens ansiosas, estima-se um gasto anual de cerca de US \$ 1 trilhão na economia global, por perda de produtividade (World Health Organization, 2018). No Brasil tal fato possui maior relevância, uma vez que o país é considerado o oitavo com maior número de mortes por suicídio, no mundo, e com a depressão o risco de suicídio aumenta significativamente, de modo a deflagrar um importante problema de saúde pública com aumento gradual e recorrência dos quadros.(Meine, Cheiram, & Jaeger, 2019) (Oliveira, Carvalho, Moreira, Melo, Lima, & Ximenes Neto, 2020).

Essa recorrência muitas vezes encontrada em distúrbios neuropsiquiátricos ocorre por seguirem um curso, que vem sendo estudado desde o século XIX, porém, naquela época apenas a progressão clínica era avaliada. Esta evolução pode ser dividida em fases, a qual se inicia com a fase prodrômica, seguida pelo primeiro episódio, a recorrência e a potencial cronicidade. Inúmeros elementos estão subjacentes a esse processo, como alterações genéticas, neuroimunoendócrinas, anatômicas, chegando até nível mitocondrial. Tais elementos geram insultos repetitivos ao cérebro durante o progresso das patologias neuropsiquiátricas, levando a disfunção na sinalização intracelular, da neuroplasticidade e neurogênese. Pode ocorrer ainda um aumento do potencial apoptótico, levando à uma reorganização patológica. A todo este processo de retroalimentação patológica dá-se o nome de neuroprogressão (Robertson, Coronado, Sethi, Berk, & Dodd, 2019; Bansal, Singh, Parhar, Kuhad, & Soga, 2019).

Dentre potenciais fatores neuroprotetores estão os atuais antidepressivos, uma vez que, agem inibindo ou retardando inúmeras vias que permitem a perpetuação da neuroprogressão (Krivoy, Hochman, Sendt, Hollander, Vilner, Selakovic, Weizman, & Taler, 2018, ; Ignácio, Réus, Abelaira, Moura, Souza, Matos, Goldin, Mathias, Garbossa, Petronilho, & Quevedo 2017). O estudo de tais mecanismos é necessário para que mais alvos terapêuticos possam ser testados para o tratamento dos episódios depressivos, reduzindo custos e aprimorando a eficácia. Esta revisão reúne as mais recentes evidências de possíveis agentes neuroprotetores, e possíveis novas vias de intervenção, em busca da neuroproteção nos pacientes acometidos por depressão.

## 2. Métodos

Para desenvolver essa revisão narrativa, inicialmente a questão norteadora do processo narrativo de revisão foi analisar e compilar a literatura especializada, a fim de estudos de *evidências que abordassem sobre novos possíveis agentes neuroprotetores para depressão* através dos descritores “Depressive Disorder”; “Neuropsychiatry”; “Biological Psychiatry” e “Neurodegenerative Diseases” excluindo estudos direcionados a transtorno afetivo bipolar nas seguintes bases de dados : Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos(PubMed) Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde(Lilacs), Scientific Electronic Library Online(Scielo), Cochrane e o Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal( Latindex) que foram consultados independentemente de sua língua de origem.

## 3. Resultados

Obtivemos um total de 6569 artigos. Lançando um olhar mais cuidadoso sobre estes trabalhos, optamos por excluir de nossa amostra estudos anteriores a 2015. Além disso, foram excluídos os artigos que focassem apenas no diagnóstico das patologias psiquiátricas descritas. Após tais critérios de exclusão, restaram um total de 1009 artigos. Utilizamos então critérios de inclusão, favorecendo artigos que abordassem temas como a imunoendocrinologia, sua interferência na neuroprogressão e possíveis tratamentos para "frear" tal processo. Por fim, restaram 19 artigos, que compõem este trabalho.

Tendo a amostra definida, analisamos o ano de publicação do artigo, a revista em que foi publicado, as palavras-chave e a área de concentração do estudo. Dados estes que obtivemos tanto pelas informações fornecidas pelo Portal de Periódicos da CAPES quanto pelo resumo e pelo texto completo. Estes dados serão apresentados e discutidos a seguir.

## 4. Discussão

O termo neuroprogressão da depressão se baseia em estudos da psiquiatria biológica, que mostram fatores neuroimuneendócrinos que tem interferência no desenvolvimento e perpetuação da depressão como patologia. Sendo de suma importância entender como tais fatores podem estar envolvidos neste processo de cronificação dos transtornos depressivos, de

modo a favorecer a busca por terapias psicológicas e psiquiátricas que possam barrar algum destes mecanismos, levando a uma possível melhora da qualidade de vida destes pacientes.

#### **4.1. Histologia e fisiopatologia da neuroprogressão**

As células que compõe a histologia do encéfalo agem sinergicamente para que todo o metabolismo cerebral funcione corretamente, de modo que uma mínima alteração de qualquer uma dessas células pode levar a uma desorganização generalizada. Além das hipóteses já bem aceitas sobre a disfunção sináptica e desregulação da liberação de serotonina, outras estão começando a ganhar mais espaço. Embora as monoaminas estejam desreguladas no estado depressivo, não necessariamente são elas a causa do distúrbio, podendo ser apenas uma consequência de uma disfunção anterior. Tal ideia surge do pressuposto de que inúmeros fatores endócrinos, imunes e até mesmo, alterações do ritmo circadiano podem alterar a liberação e a manutenção dessas monoaminas na fenda sináptica (Leonard & Wegener, 2019; Baxter & Hardingham, 2016).

Dentre as células da glia, os astrócitos e a micróglia tem se mostrado importantes para o desenvolvimento da depressão e, principalmente, para a fisiopatologia da neuroprogressão. Fisiologicamente, essas células atuam no metabolismo do triptofano, um aminoácido essencial para formação da serotonina. (Mendoza, Perez-Urrutia, Alvarez-Ricartes, Barreto, Pérez-Ordás, Iarkov, & Echeverria, 2018). Os astrócitos convertem o triptofano em quinurina e, posteriormente, em ácido quinurênico (QUINA). O QUINA tem ação antagonista aos receptores N-metil D-Aspartato(NMDA) e é considerado neuroprotetor. A micróglia, ao contrário, produz ácido quinolínico (AQ) e 3-hidroxiquinurenina (3-HK), a partir do triptofano, que agem como agonistas dos receptores NMDA e são neurotóxicos, quando em grandes quantidades. Em pacientes com transtorno depressivo maior, percebe-se um desbalanço da relação QUINA/AQ, resultando no aumento dos fatores neurotóxicos, que favorecem a apoptose neuronal. Estudos com animais mostram um aumento das células da micróglia e um decréscimo dos astrócitos em ratos com Depressão maior, relacionado com igual alteração na relação QUINA/AQ (Mendoza, Perez-Urrutia, Alvarez-Ricartes, Barreto, Pérez-Ordás, Iarkov, & Echeverria, 2018). Além deste fato, o estado pró-inflamatório parece induzir ao aumento dos níveis de lipopolissacarídeos (LPS), levando a maior produção da enzima indolamina-2,3-dioxigenase (IDO), que serve para a conversão de triptofano em quinurenina e ácido quinolínico, nas células da glia. Recente metanálise mostrou aumento dos níveis de QA e queda dos níveis da QINA nos cérebros de pacientes com depressão maior,

estando acentuado em determinadas regiões do encéfalo, como o hipocampo e amígdala, quando comparados à indivíduos saudáveis (Savitz, Drevets, Wurfel, Ford, Bellgowan, Victor, Boturka, Teaguer, & Dantzer, 2015; Ogyu, Kubo, Noda, Iwata, Tsugawa, Omura, Wada, Tarumi, Graff-Guerrero, Mimura & Nakajima, 2018).

Além da alteração no metabolismo do triptofano, alterações imunes e hormonais parecem estar presentes no transtorno depressivo. A serotonina sintetizada pelo triptofano é após sua liberação na fenda sináptica é recapturada e degradada pela monoaminoxidase (MAO), presente na membrana externa das mitocôndrias neuronais e nas células da glia. Após um quadro estressor os hormônios hormônio liberador de corticotrofina (CRF) e arginina-vasopressina(AVP) são liberados pelo hipotálamo, estimulando a produção de Hormônio adrenocorticotrófico(ACTH) pela hipófise e iniciando assim uma ativação do eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal. A resposta fisiológica esperada, que seria uma ativação e consequente liberação de hormônios pela adrenal, gerando um *feedback* negativo na adeno-hipófise e diminuindo a liberação de ACTH, no paciente depressivo está ausente. Desta forma, há uma ativação desregulada do eixo HHA (Hipotálamo-Hipófise-Adrenal), elevando a quantidade de cortisol circulante, que estimula o gene codificador do transporte de serotonina, fazendo com que haja maior receptação desse neurotransmissor, continuamente (Leonard & Wegener, 2019).

Em organismos saudáveis, o aumento do cortisol circulante age no sistema imune e suprime a resposta inflamatória. Porém, no quadro depressivo, não parece ocorrer o mesmo, uma vez que há um estado pró-inflamatório associado à um hipercortisolismo. Além das interleucinas, as prostaglandinas E2 e espécies reativas de oxigênio estão aumentadas em resposta ao estresse, de modo podem atuar na fisiopatologia da depressão, tanto à nível sináptico, como na própria estrutura neuronal (Leonard & Wegener, 2019). O óxido nítrico (NO) pode afetar o comportamento sexual, a agressividade e a ansiedade. Xantina oxidase é a enzima que realiza a catalização da xantina em ácido úrico, e está elevada no paciente depressivo, porém esse aumento oxidativo libera superóxidos e peróxidos de hidrogênio, que são tóxicos ao organismo humano, gerando dano neural a nível mitocondrial e estimulando a apoptose. Tanto o processo oxidativo, como a degeneração astrocitária, contribuem para a apoptose de neurônios ricos em receptores 5HT de modo a favorecer o desenvolvimento da depressão (Baxter & Hardingham, 2016).

No transtorno depressivo, não há apenas o aumento de substâncias deletérias ao organismo, mas há também a diminuição em quantidade ou em função das que exercem ação protetiva. Dentre estes que estariam diminuídos, pode-se citar o fator neurotrófico derivado

do cérebro (BDNF) e o fator nuclear eritróide-2 (Nrf2)(Ruiz, Ángel, Olguín & Silva, 2018) . Percebeu-se que os níveis de BDNF estão aumentados em pacientes com bipolaridade e depressão, porém sua função compensatória não parece ser efetiva. Há uma diminuição comprovada de áreas como hipotálamo e sistema límbico, porém, este decréscimo ocorre devido a toda agressão proveniente do estado pró inflamatório e oxidante. Altos níveis de BDNF em pacientes controles, estão relacionados ao aumento da massa encefálica, por maior estímulo a neuroplasticidade (Poletti, Aggio, Hoogenboezem, Ambrée, Wit, Wijkhuijs, Locatelli, Colombo, Arolt, Drexhage & Benedetti, 2017). Já o Nrf2, é um fator de transcrição, produzido em maior quantidade pelos astrócitos, que serve de substrato para formação de uma série de enzimas que tem ação protetora contra o estresse oxidativo, agindo na sua regulação e levando ao retorno da homeostase (Yao, Zhang, Ishima, Dong, Yang, Ren, Ma, Han, Wu, Jin, Suganuma, Ishida, Yamamoto & Hashimoto, 2016).Recentemente, os estudos têm mostrado que com o estresse prolongado e indução da produção de QA pode levar a degradação dos astrócitos por duas vias, tanto diretamente, como pela inibição do fator de transcrição Nrf2, contribuindo para a atividade oxidante cerebral e para degeneração dos astrócitos (Bansal, Singh, Parhar, Kuhad & Soga, 2019).

Os distúrbios metabólicos, também tem sido considerado como agentes na fisiopatologia da depressão e da neuroprogressão. Há muito tempo já se correlaciona a relação do diabetes mellitus com a depressão. Pacientes depressivos apresentam cerca de 60% mais chances de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 assim como pacientes diabéticos estão mais predispostos a depressão (Sotelo & Nemeroff, 2017). Alterações no eixo imune hipotálamo-hipófise-adrenal(HHA) estão bem estabelecidas na depressão e podem predispor a síndrome metabólica, além das alterações no metabolismo do triptofano, como na via da quinurenina e seus metabólicos, que contribuem para resistência insulínica. Alguns autores chegam a classificar a depressão como uma síndrome metabólica do tipo 2. A hiperestimulação do eixo HHA por períodos prolongados, faz com que haja um aumento crônico do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas, devido ao aumento dos glicocorticoides. Desta forma, grandes quantidades de lipídeos são liberadas na circulação, o que pode aumentar o risco cardiovascular destes pacientes, predispondo á múltiplas patologias. Além do fato de que o estado pró-inflamatório, já descrito anteriormente, com aumento de fator de necrose tumoral alfa(TNF- $\alpha$ ), também está relacionado com a resistência insulínica (Morris, Puri, Walker, Maes, Carvalho, Bortolasci, Walder & Berk, 2019).

Todos esses fatores associados, levam à inúmeras alterações cerebrais simultâneas, que, se mantidas por longos períodos, podem levar, inclusive, a demência (Leonard &



Wegener, 2019). Porém, com a diminuição do estado pró-inflamatório, do hipercortisolismo e da resistência insulínica, pode-se prevenir que essas alterações ocorram (Morris, Puri, Walker, Maes, Carvalho, Bortolasci, Walder & Berk, 2019).

#### **4.2. Psicotrópicos e Sua Ação na Neuroprogressão**

Apesar do tratamento com antidepressivos, os pacientes com depressão apresentam taxas maiores de recaída. Os antidepressivos apresentam efeitos anti-inflamatórios já comprovados, como a diminuição da produção de interferon-**gama** (IFN- $\gamma$ ), fator de necrose tumoral alfa(TNF- $\alpha$ ), interleucina 12, e o aumento da interleucina 10, a principal citocina anti-inflamatória. Dentre eles os inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS) fluoxetina e paroxetina, antidepressivos tricíclicos como a imipramina, lítio e antidepressivos atípicos, como tianeptina. Eles também possuem propriedades capazes de diminuir a indução glial, resultante do processo pró oxidante. De tal forma a estimular a plasticidade sináptica, diferenciação neural, diminuindo a apoptose e estimulando o desenvolvimento axonal. Alguns estudos mostram que a inibição do NO no cérebro pode induzir efeitos antidepressivos (Bell, Al-Mubarak, Martel, McKay, Wheelan, Hasel, Márkus, Baxter, Deighton, Serio, Bilican, Chowdhry, Meakin, Ashford, Wyllie, Scannevin, Chandran, Hayes, & Hardingham, 2015). Além disso, quando analisados animais tratados drogas inibidoras da recaptação de serotonina (SIRS), notou-se aumento dos níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), sugerindo que este aumento ocorreria como fator protetivo e reparador, contra a neurodesregulação (Schmidt, Brandwein, Luoni, Sandrini, Calzoni, Deuschle, Cirulli, Riva & Gass, 2016).

#### **5. Conclusão**

Por muito tempo a busca pela explicação da evolução e desenvolvimento da depressão vem sendo estudada, porém, com os novos estudos que demonstram e sugerem as causas fisiopatológicas da depressão, a psiquiatria acaba por iniciar uma nova fase a respeito desta doença. Dentre as que podemos destacar, a desregulação da neuroplasticidade, o aumento da liberação de substâncias neurotóxicas e a diminuição de substâncias neuroprotetoras, por todo o organismo, seriam os principais acontecimentos nas síndromes depressivas, podendo levar ao desenvolvimento de inúmeras patologias, que contribuiriam para a perpetuação do estado atual, gerando um mecanismo de retroalimentação patológica. Com as novas descobertas,



muitas portas se abrem para a análise dos tratamentos atualmente utilizados, busca por intervenções que interfiram na neuroprogressão ou até mesmo retardem o aparecimento da depressão.

## Referências

Bansal, Y., Singh, R., Parhar, I., Kuhad, A., & Soga, T. (2019). Quinolinic Acid and Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 in Depression: Role in Neuroprogression. *Frontiers in Pharmacology*. DOI: 10.3389/fphar.2019.00452

Baxter, P. S., & Hardingham, G. E. (2016). Adaptive regulation of the brain's antioxidant defences by neurons and astrocytes. *Free Radical Biology and Medicine*, 100, 147-152. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.06.027

Bell, K. F. S., Al-Mubarak, B., Martel, M.-A., McKay, S., Wheelan, N., Hasel, P., Márkus, N.M, Baxter, P., Deighton, R. F., Serio, A., Bilican, B., Chowdhry, S., Meakin, P.J., Ashford, M. L. J., Wyllie, D. J. A., Scannevin, R. H., Chandran, S., Hayes, J. D., & Hardingham, G. E. (2015). Neuronal development is promoted by weakened intrinsic antioxidant defences due to epigenetic repression of Nrf2. *Nature Communications*, 6, 1-15. DOI:10.1038/ncomms8066

Ignácio Z. M., Réus, G. Z., Abelaira, H. M., Moura, A. B., Souza, T. G., Matos, D., Goldin, M. P., Mathias, K., Garbossa, L., Petronilho, F., Quevedo, J. (2017). Acute and chronic treatment with quetiapine induces antidepressant-like behavior and exerts antioxidant effects in the rat brain. *Metabolic Brain Disease*, 32(4), 1195-1208. DOI: 10.1007/s11011-017-0028-y

Krivoy A., Hochman, E., Sendt, K.-V., Hollander, S., Vilner, Y., Selakovic, Weizman, A., M.Taler, M. (2018). Association between serum levels of glutamate and neurotrophic factors and response to clozapine treatment. *Schizophrenia Research*, 192, 226-231. DOI: 10.1016/j.schres.2017.05.040

Leonard B. E., & Wegener G. (2019). Inflammation, insulin resistance and neuroprogression in depression. *Acta Neuropsychiatrica*, 32(1) 1-19. Acesso em 8 setembro, em <https://doi.org/10.1017/neu.2019.17>. DOI: 10.1017/neu.2019.17

Meine, I. R., Cheiram, M. C., Jaeger, F. P. (2019). Depressão e suicídio: o adolescente frente a fatores de risco socioculturais. *Research, Society and Development*; 8(12), 1-15. Acesso em 8 setembro. DOI: 10.33448/rsd-v8i12.1882

Mendoza, C., Perez-Urrutia, N., Alvarez-Ricartes, N., Barreto, G. E., Pérez-Ordás, R., Iarkov, A., & Echeverria, V. (2018). Cotinine plus krill oil decreased depressive behavior, and increased astrocytes survival in the hippocampus of mice subjected to restraint stress. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 1-11. DOI: 10.3389/fnins.2018.00952

Morris, G., Puri, B. K., Walker, A. J., Maes, M., Carvalho, A. F., Bortolasci, C. C., Walder, K., Berk, M. (2019). Shared pathways for neuroprogression and somatoprogession in neuropsychiatric disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 107, 862-882. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.09.025

Ogyu, K., Kubo, K., Noda, Y., Iwata, Y., Tsugawa, S., Omura, Y., Wada, M., Tarumi, R., Graff-Guerrero, A., Mimura, M. & Nakajima, S. (2018). Kynurenine pathway in depression: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 90, 16-25. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.03.023

Oliveira, E. N., Carvalho, A. G., Moreira, R. M. M., Melo, B. T., Lima, G. F., & Ximenes Neto, F. R. G. (2020). Interfaces entre o uso abusivo de substâncias psicoativas, presença de comorbidades e risco de suicídio. *Research, Society and Development*, 9(7), 1-18. DOI: 10.33448/rsd-v9i7.4172

Poletti, S., Aggio, V., Hoogenboezem, T. A., Ambrée, O., Wit, H., Wijkhuijs, Locatelli, C., Colombo, C., Arolt, V., Drexhage, H. A., & Benedetti, F.. (2017). Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) and gray matter volume in bipolar disorder. *European Psychiatry*, 40, 33-37. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2016.06.008

Robertson, O. D., Coronado, N. G., Sethi, R., Berk, M. & Dodd, S. (2019). Putative neuroprotective pharmacotherapies to target the staged progression of mental illness. *Early Intervention In Psychiatry*, 13(5), 1032-1049. DOI: 10.1111/eip.12775

Ruiz, N. A. L., Ángel, D. S., Olguín, H. J. & Silva, M. L. (2018). Neuroprogression: the hidden mechanism of depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, 2837-2845. DOI: 10.2147/NDT.S177973

Savitz, J., Drevets, W. C., Wurfel, B. E, Ford, B. N., Bellgowan, P. S. F, Victor, T. A., Bodurka, J., Teague, T. K., & Dantzer, R. (2015). Reduction of kynurenic acid to quinolinic acid ratio in both the depressed and remitted phases of major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 46, 55-59. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.02.007

Schmidt, M., Brandwein, C., Luoni, A., Sandrini, P., Calzoni, T., Deuschle, M., Cirulli, F. Riva M. A., & Gass, P. (2016). Morc1 knockout evokes a depression-like phenotype in mice. *Behavioural Brain Research*, 296, 7-14. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.08.005

Sotelo, J. L., & Nemeroff, C. B. (2017). Depression as a systemic disease. *Personalized Medicine in Psychiatry*, 1(2), 11-25. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.pmip.2016.11.002>

World Health Organization. (2018). *Depression*. WHO. Recuperado de <https://bit.ly/3bxfHZz>.

Yao, W., Zhang, J.-C., Ishima, T., Dong, C., Yang, C., Ren, Q., Ma, M., Han, M., Wu, Jin, Suganuma, H., Ishida, Y., Yamamoto, M. & Hashimoto, K. (2016). Role of Keap1-Nrf2 signaling in depression and dietary intake of glucoraphanin confers stress resilience in mice. *Scientific Reports*, 6, 1-13. DOI: 10.1038/srep30659

#### **Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Vinicius Oliveira de Andrade – 45%

Matheus Gonçalves Chaves Mello – 35%

José Carlos Souza – 20%