UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

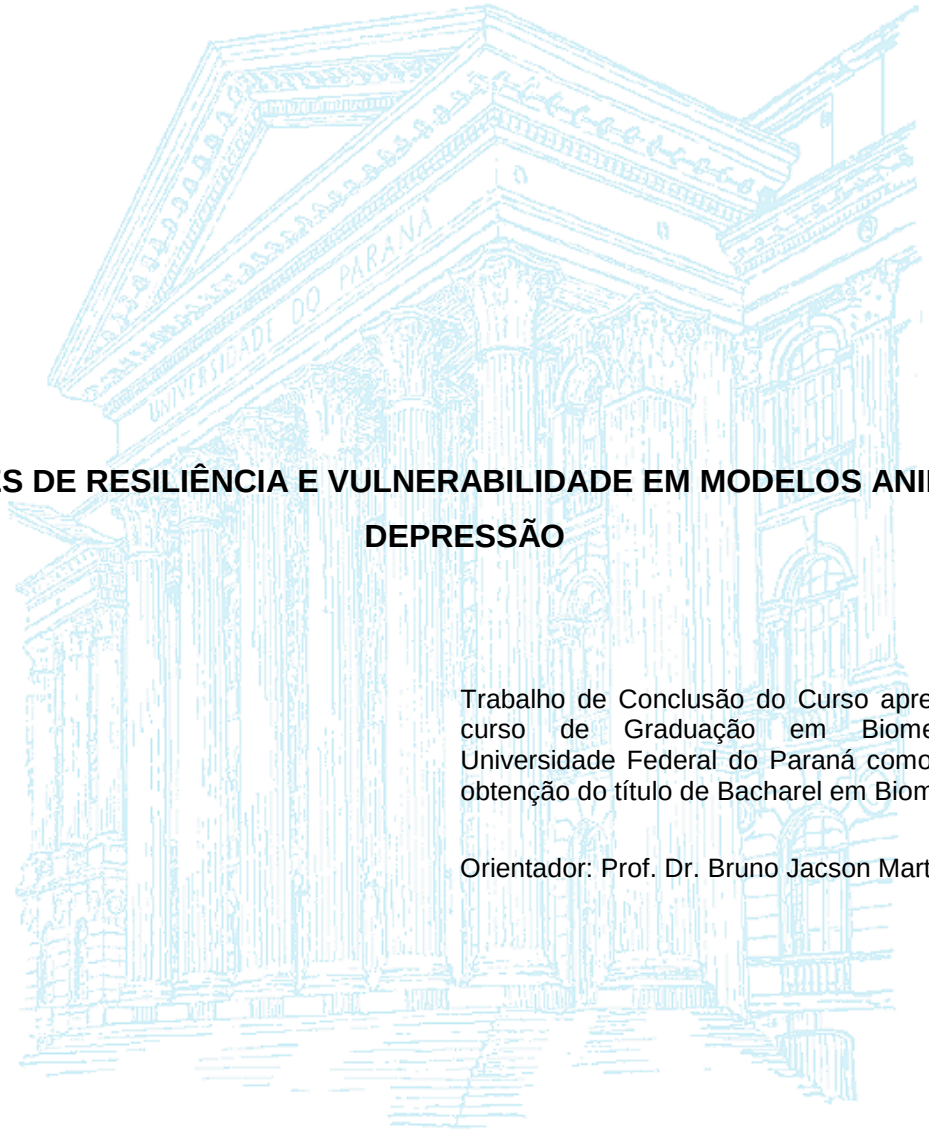
DANIELA KAORI ISHII

FATORES DE RESILIÊNCIA E VULNERABILIDADE EM MODELOS ANIMAIS DE DEPRESSÃO

CURITIBA

2017

DANIELA KAORI ISHII



FATORES DE RESILIÊNCIA E VULNERABILIDADE EM MODELOS ANIMAIS DE DEPRESSÃO

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado ao curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal do Paraná como requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Jacson Martynhak

CURITIBA

2017

TERMO DE APROVAÇÃO

DANIELA KAORI ISHII

FATORES DE RESILIÊNCIA E VULNERABILIDADE EM MODELOS ANIMAIS DE DEPRESSÃO

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Biomedicina da Universidade Federal do Paraná como requisito à obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina.

BANCA EXAMINADORA

_____

Prof. Dr Bruno Jacon Martynhak

Orientador - Departamento Fisiologia da Universidade Federal do Paraná

_____

Prof. João Borgio

Departamento de Medicina Forense e Psiquiatria da Universidade Federal do Paraná

_____

Ms Jéssica Ilkiw

Departamento Fisiologia da Universidade Federal do Paraná

Curitiba, 15 de dezembro de 2017

RESUMO

A depressão é a maior causa de invalidez em todo o mundo, afetando mais de 300 milhões de pessoa. No entanto, o tratamento com as atuais drogas farmacológicas disponíveis não é 100% eficaz em diminuir os sintomas depressivos de todos os pacientes. Isso se deve ao fato de que nem todos os mecanismos biológicos relacionados à depressão são conhecidos. Desse modo, o estudo de fatores e mecanismo relacionados à resiliência e à vulnerabilidade em desenvolver comportamentos depressivos pode ter grandes implicações no tratamento e prevenção dessa doença. Esse estudo teve como objetivo identificar os principais fatores que estão envolvidos na resiliência ou vulnerabilidade a depressão em modelos animais de depressão, com foco nos três principais modelos: estresse moderado crônico imprevisível, estresse de derrota social e desamparo aprendido. A busca resultou num total de 734 artigos na plataforma PubMed e 307 artigos na plataforma Web of Science e, ao final, foram selecionados 41 artigos para compor esta revisão. A presente revisão identificou diversos possíveis biomarcadores para a resiliência ou vulnerabilidade em desenvolver comportamentos tipo-depressivo, dentre eles os níveis alterados de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), interleucina-6 (IL-6), alterações no volume de certas áreas cerebrais como o hipocampo e o hipotálamo, ativação da biossíntese de receptores dopaminérgicos, disponibilização de receptores AMPAs de baixa sensibilidade, alterações nas sinapses excitatórias, composição da microbiota intestinal e fatores comportamentais.

Palavras-chaves: Comportamento tipo-depressivo, depressão, depressão induzido pelo estresse, modelos animais, resiliencia e vulnerabilidade

ABSTRACT

Depression is a major cause of invalidity worldwide, which affects globally more than 300 million people. However, the treatments with the current available pharmacological drugs are not 100% effective in decreasing the depressive symptoms of all patients. This is due to the fact that not all biological mechanisms related to depression are well known. Thus, studies about the factors and mechanisms involved with the resilience and vulnerability to develop depression-like behavior may have great impact on the treatment and prevention of this disorder. This study aimed to identify the main factors involved with resilience and vulnerability to depression in animal models of depression, focusing on the three main models: Unpredictable chronical mild stress, chronic social defeat stress and learned helplessness. The search found a total of 743 articles on PubMed website and 307 articles on Web of Science website and, finally, 41 articles were selected for this review. This review identified many possible biomarkers of resilience and vulnerability to develop depressive-like behavior, such as altered levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), interleukine-6 (IL-6), changes on the volume of local brain areas like hippocampus and hypothalamus, activation of dopamine receptors' biosynthesis, AMPA receptors availability and low sensibility, alteration on excitatory synapses, composition of gut microbiota and behavior factors.

Keyword: Animal models, depression, depressive-like behavior, resilience stress-induced depression and vulnerability

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – OBJETIVO GERAL DA REVISÃO.....12

FIGURA 2 - PROCESSO DE SELEÇÃO DE ARTIGOS PUBLICADOS**.....**.14

FIGURA 3 - PRODUÇÃO DE BDNF E BDNF PRO-PEPTÍDEO A PARTIR DOS SEUS PRECURSORES.....23

FIGURA 4 - RESUMO ESQUEMÁTICO DA VULNERABILIDADE AO COMPORTAMENTO TIPO-DEPRESSIVO.....,25

FIGURA 5 - MUDANÇAS PATOFISIOLÓGICAS EM NEURÔNIOS GABAÉRGICOS NO NÚCLEO ACCUMBENS EM CAMUNDONGOS COM COMPORTAMENTO DEPRESSIVO INDUZIDO PELO ESTRESSE E CAMUNDONGOS RESILIENTES.....31

FIGURA 6 - RESUMO ESQUEMÁTICO DA RELAÇÃO DE HIERARQUIA E VULNERABILIDADE AO ESTRESE.....33

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 8

2 OBJETIVOS 10

2.1 OBJETIVO GERAL 10

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 10

3 METODOLOGIA 10

3.1 IDENTIFICAÇÃO DOS TRABALHOS 11

3.2 AVALIAÇÃO PRELIMINAR DOS ESTUDOS 11

3.3 ASPECTOS ÉTICOS 12

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E DISCUSSÃO 13

4.1 MODELOS ANIMAIS DE DEPRESSÃO 17

4.1.1 Estresse moderado crônico imprevisível (UCMS) 17

4.1.2 Estresse de derrota social crônico (CSDS) 18

4.1.3 Desamparo aprendido (LH) 19

4.2 FATORES DE RESILIÊNCIA OU VULNERABILIDADE 20

4.2.1 Eixo HHA (Hipotálamo-Hipófise-Adrenal) 20

4.2.2 Estresse oxidativo 22

4.2.3 Fatores inflamatórios 25

4.2.4 Fatores estruturais 27

4.2.5 Sistemas de neurotransmissão 29

4.2.6 Microbiota 32

4.2.7 Fatores comportamentais 32

5 CONCLUSÃO 34

REFERÊNCIAS 35

1 INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo é a doença mental mais debilitante e acomete mais de 300 milhões de pessoas de todas as idades em todo o mundo (WHO, 2017). A depressão é um transtorno de ocorrência comum, séria e recorrente, que está associado à diminuição do papel funcional e da qualidade de vida de um indivíduo. Ela é caracterizada pela tristeza, perda de interesse ou prazer, sentimento de culpa ou baixa autoestima, distúrbios de sono e apetite, cansaço e falta de concentração (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). A sua prevalência ao longo da vida varia entre 6 a 17%, segundo dois grandes estudos epidemiológicos estadunidenses: o *Epidemiological Catchment Area* (ECA) e o *National Comorbity Survey*, repectivamente (BLAZER, 1995). A Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou-a como a maior causa de invalidez em todo o mundo (4,4% da população mundial em 2015) (WHO, 2017). Além disso, a depressão é o maior contribuinte para as mortes por suicídio, um número que chega a quase 800 mil por ano (WHO, 2017).

Os mecanismos para desenvolvimento de drogas terapêuticas são principalmente baseados na “hipótese monoaminérgica da depressão”, sugerindo que disfunções no sistema de neurotransmissores monoaminérgicos possui um papel importante no transtorno de depressão maior (TRAN *et al.*, 2003). Essas drogas incluem inibidores seletivos da receptação de serotonina (SSRIs, do inglês *selective serotonina reuptake inhibitors*), antidepressivos tricíclicos e inibidores da degradação de neurotransmissores como os inibidores da monoamina oxidase (MAOIs, do inglês *Monoamine oxidase inhibitors*) entre outros (BRUNELLO *et al.*, 2002). No entanto, o primeiro tratamento farmacológico com as atuais drogas disponíveis possui baixa eficácia em diminuir os sintomas depressivos em cerca de 20% a 30% dos pacientes depressivos. Uma das razões que contribui para esse fato é que ainda não se conhece precisamente todos os mecanismos biológicos associados à depressão (KRISHNAN E NESTLER, 2008). Alterações na complexa rede de sinalização envolvendo sistemas de neurotransmissores monoaminérgicos, sistema neuroendrócrino, fatores neurotróficos, alterações no sistema imune, modificações epigenéticas e fatores genéticos estão envolvidas na fisiopatologia da depressão (ABROUS *et al*., 2005; BUTLER *et a*l., 1989; CALVANO *et al*., 2005; CASTRÉN *et al*., 2007; KIM *et al.*, 2006; PONOMAREV *et al*., 2012; SHI *et al*.,

2011). No entanto, a maior limitação em delinear os mecanismos neurobiológicos precisos da depressão é a sua natureza complexa, heterogênea e que esta comumente associada a outras comorbidades psiquiátricas (KRISHNAN E NESTLER, 2008).

Desse modo, modelos animais de depressão possuem um papel essencial para avaliar circuitos neurais, juntamente com vias moleculares e celulares que podem ter uma função crítica na patogênese da depressão. Com o passar dos anos, esses modelos animais foram desenvolvidos e aprimorados para abrangerem vários aspectos do comportamento depressivo e cognitivo presentes em humanos (NESTLER AND HYMAN, 2010; WONG AND LICINIO, 2001). Além disso, o uso de animais em pesquisas é útil tanto para evitar conflitos éticos de estudos em humanos, quanto para obter um tamanho adequado de amostras (PRYCE *et al*., 2005). Modelos animais são estabelecidos com base em diversos fatores, dentre eles os três principais são: validade de construto (reprodução do desenvolvimento de um comportamento ou doença), validade fenomenológica (reprodução da manifestação comportamental dos processos) e validade preditiva (reprodução dos efeitos de tratamentos farmacológicos) (NESTLER AND HYMAN, 2010). Os modelos animais para a depressão são baseados na sua etiologia, e se fundamentam na exposição ao estresse agudo ou crônico, interações entre genes e ambiente, administração exógena de glucocorticóides e manipulações genéticas (CASPI AND MOFFITT, 2006; MCGONAGLE AND KESSLER, 1990; SURÍS et al., 2010; UHER AND MCGUFFIN, 2010). No entanto, o desenvolvimento de comportamentos tipo-depressivo é influenciado pela vulnerabilidade ou resiliência desses animais aos modelos de depressão a que foram submetidos. Resiliência refere-se à capacidade de um individuo em prevenir, minimizar ou superar os efeitos nocivos de adversidades (ANGST, 2009). Já a vulnerabilidade é o oposto, estando relacionado à facilidade de um individuo em desenvolver os efeitos nocivos frente a situações estressantes. Entretanto, muitos estudos que utilizam os modelos animais de depressão não verificam quais animais se tornaram resilientes ao modelo e nem as possíveis causas da vulnerabilidade ou resiliência. A falta de conhecimento sobre esses fatores e a não verificação do desenvolvimento do comportamento tipo-depressivo em animais após a exposição ao modelo de depressão pode alterar os resultados em pesquisas. Desse modo, este trabalho visa fazer uma revisão sistemática dos estudos sobre fatores e mecanismos relacionados à resiliência e

vulnerabilidade em desenvolver comportamentos tipo-depressivo em modelos animais de depressão.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O presente trabalho tem por objetivo realizar uma revisão sistemática dos fatores que contribuem para o desenvolvimento da resiliência ou vulnerabilidade ao comportamento tipo-depressivo em modelos animais de depressão

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar busca sistemática (levantamento bibliográfico) de publicações científicas sobre fatores envolvidos na resiliência ou vulnerabilidade em modelos animais de depressão, sem restrição de data de publicação.
- Realizar triagem dos artigos, por título e resumo, aplicando critérios de inclusão / exclusão especificados na Metodologia.
- Realizar triagem dos artigos pelo texto completo
- Realizar revisão dessa bibliografia, identificando os modelos animais de depressão utilizados e os fatores analisados que contribuem para a resiliência ou vulnerabilidade em desenvolver comportamentos tipo-depressivo.

3 METODOLOGIA

O presente trabalho foi conduzido sob a forma de uma revisão sistemática da produção científica cujo objetivo foi reunir e avaliar os principais achados sobre os fatores que contribuem para o desenvolvimento da resiliência ou vulnerabilidade ao comportamento tipo-depressivo em modelos animais de depressão. Foram realizadas as seguintes etapas:

3.1 IDENTIFICAÇÃO DOS TRABALHOS

Para essa revisão, foram identificados artigos originais e completos indexados nas bases eletrônicas Medline/PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov) e *Web of Science* (http://www.isiknowledge.com), publicados em língua inglesa sem restrição de data de publicação. Para a base de dados Medline/PubMed foi utilizando o descritor ((depress[All Fields] OR ("depressive disorder"[MeSH Terms] OR ("depressive"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "depressive disorder"[All Fields] OR "depression"[All Fields] OR "depression"[MeSH Terms]) OR depressive[All Fields] OR depressao[All Fields]) AND (resilience[All Fields] OR vulnerability[All Fields] OR "intraindividual variability"[All Fields] OR "individual variability"[All Fields]) AND ("animal model"[All Fields] OR ("rats"[MeSH Terms] OR "rats"[All Fields] OR "rat"[All Fields]) OR ("mice"[MeSH Terms] OR "mice"[All Fields]) OR ("rodentia"[MeSH Terms] OR "rodentia"[All Fields] OR "rodents"[All Fields]) OR preclinical[All Fields]) NOT review[filter]). Já para a base de dados *Web of Science* foi utilizados o descritor (((TS=(depress OR depression OR depressive)) AND (TI=(resilience OR vulnerability OR intraindividual variability OR individual variability)) AND (TS=(animal model OR rat OR mice OR rodents OR preclinical))) *AND* **Idioma:**(English) *AND* **Tipos de documento:** (Article) **Tempo estipulado:** Todos os anos.**Índices:** SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI. A última pesquisa foi realizada em 06 de dezembro de 2017. Foram selecionadas publicações originais, envolvendo apenas modelos animais de depressão, em língua inglesa sobre os fatores envolvidos na resiliência ou vulnerabilidade em modelos animais de depressão.

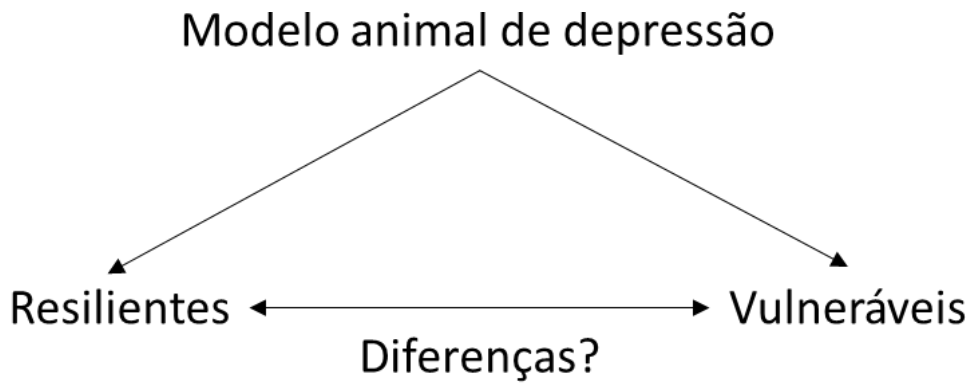
3.2 AVALIAÇÃO PRELIMINAR DOS ESTUDOS

Utilizou-se como critério de inclusão artigos científico originais sobre o tema proposto, em que foram formados subgrupos para avaliar fatores relacionados ao desenvolvimento de resiliência ou vulnerabilidade ao comportamento tipo-depressivo em modelo animais de depressão. Os critérios de exclusão estabelecidos foram: artigo que não contribuíam para o objetivo da revisão sistemática; artigos em que não foram estabelecidos subgrupos de resiliência e/ou vulnerabilidade para o comportamento tipo-depressivo em modelos animais de depressão; artigos em que

os subgrupos de resiliência e/ou vulnerabilidade não foram formados a partir de um mesmo modelo de depressão; artigos em que os subgrupos de resiliência e/ou vulnerabilidade foram formados a partir de fatores externos e que não analisavam os fatores biológicos ou comportamentais envolvidos; artigo cujo texto não esteja disponível de forma completa online ou impresso; artigos não científicos; e artigos de revisão. Após a seleção dos artigos foi incluído apenas artigo que utilizaram um dos três principais modelos de depressão em animais: Estresse moderado crônico imprevisível (UCMS, do inglês *Unpredictable chronic mild stress*), estresse crônico de derrota social (CSDS, do inglês *Chronic social defeat stress*) e desamparo aprendido (LH, do inglês *Learned helplessness*). Isso se deve ao fato de que a grande maioria dos artigos que se enquadram no tema proposto utilizam um desses três modelos animais. Desse modo, a seleção apenas dos artigos relacionados ao UCMS, CSDS e LH facilita a comparação de resultados.

Desse como, se visou selecionar artigos que usaram modelos animais de depressão e analisavam as diferenças entre grupos resilientes e/ou vulneráveis com relação a fatores biológicos e comportamentais (FIGURA 1).

FIGURA 1 – ESQUEMA DO OBJETIVO GERAL DA REVISÃO



3.3 ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de uma revisão sistemática da literatura sobre o tema, não houve a necessidade de submeter o projeto ao parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E DISCUSSÃO

Na plataforma PubMed foram obtidos 734 publicações científicas originais. Desses, 690 artigos não obedeciam aos critérios de inclusão e 46 artigos foram selecionados (3 artigos não estavam disponíveis para consulta no site, havendo apenas o resumo). Na plataforma *Web of Science,* foram resgatadas 307 publicações científicas originais. Desses, 278 artigos não obedeciam aos critérios de inclusão e 28 artigos foram selecionados, sendo que 19 deles estavam em duplicata com os artigos selecionados na base de dados PubMed. Dos 52 artigos selecionados, 11 artigos não utilizaram um dos três modelos principais de depressão (FIGURA 2).

Os 41 estudos selecionados, de um período de 2008 a 2017, se adequaram plenamente aos critérios de inclusão, foram lidos na íntegra e seus resultados compilados na presente análise. O Gráfico 1 mostra que houve um aumento no número de artigos relacionados ao tema pesquisado nos últimos 4 anos, sendo que 73% deles foram publicados a partir de 2014. A Tabela 1 mostra a sua distribuição segundo o tipo de alterações, modelo animal de depressão, resultados principais e autor.

FIGURA 2 - PROCESSO DE SELEÇÃO DE ARTIGOS PUBLICADOS

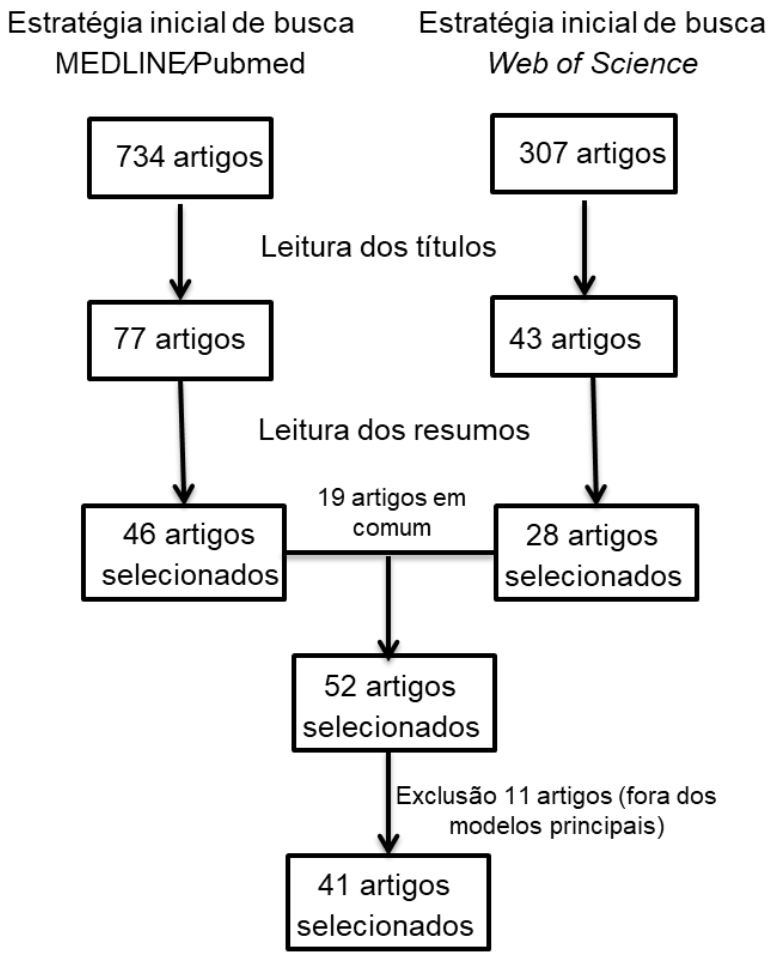


GRÁFICO 1 – NÚMERO DE PUBLICAÇÕES SELECIONADAS NA REVISÃO POR ANO

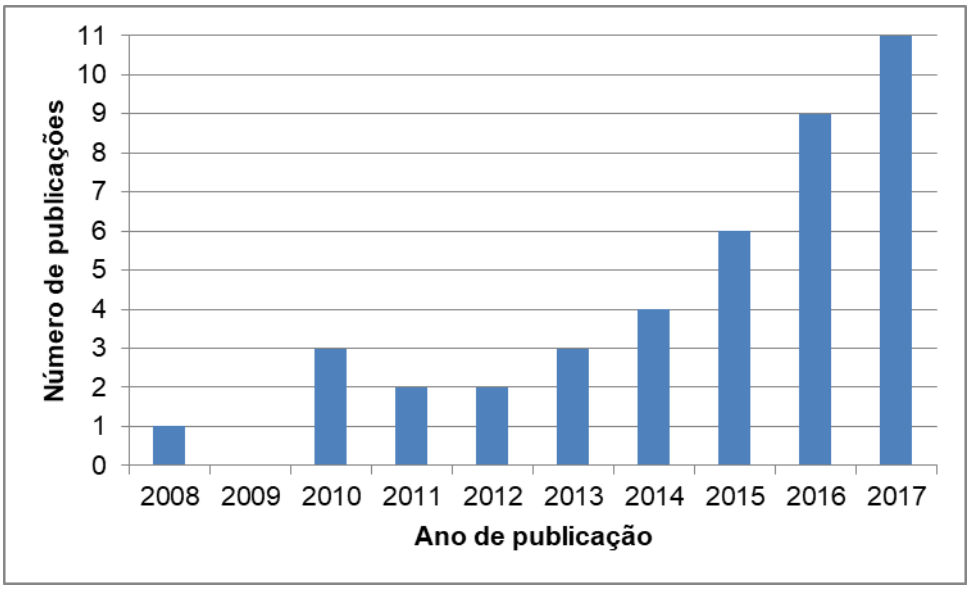


TABELA 1 - RESULTADOS PRINCIPAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO

nº	Tipos de alterações	Resultados prinicpais		Referência
1	Eixo HHA	LH-vulnerável	↓ Expressão de ERK1 e ERK2 ↓ Ativação e fosforilação de frações nucleares e citosólicas	Dwivedi *et al*, 2016
2		CSDS-vulnerável	↑ cortisol ↓GR ↓translocação nuclear	Han *et al*, 2017
3		CSDS-vulnerável	↓ Hsp90 acetilados ↑ GR-Hsp90 ↑Translocação de GR	Jochems *et al*, 2015
4		CSDS-resiliente	↓ Eficácia CRF	Wood *et al*, 2010
		CSDS-vulnerável	Desregulação eixo HPA	
5		CSDS-resiliente	Reditribuição de CRF1 e CRF2 em neurônios 5-HT	Wood *et al*, 2013
6		UCMS-resiliente	↑ Expressão de miR-16	Zurawek *et al*, 2016
		UCMS-vulnerável	↓ Atividade eixo HPA	
7	Eixo HPA/Estresse oxidativo	CSDS-vulnerável	↓ BDNF ↓ Volume hipocampal ↓ Neurogenese ↓Densidade espinhas dendríticas	Blugeot *et al*, 2011
8	Estresse oxidativo	LH-vulnerável	↓ Densidade de fibras serotoninérgicas ↓BNDF	Aznar *et al*, 2010
9		UCMS-resiliente	↑ Expressão gênica (mRNA) de BDNF (Hipocampo CA3) ↑ Ativação do eixo HPA	Bergström *et al*, 2008
		UCMS-vulnerável	↓Expressão gênica (mRNA) de VEGF (Hipocampo CA3)	
10		CSDS-vulnerável	↓ BDNF	Bouvier *et al*, 2017
11		UCMS-resiliente	↑ Proteínas de proteção ao estresse oxidativo	Palmfeldt *et al*, 2016
12		LH-vulnerável	↑ Expressão preproBDNF, proBDNF and BDNF pro-peptideo no PFC ↓ Expressão preproBDNF, proBDNF and BDNF pro-peptideo no NAc	Yang *et al*, 2016
13		LH-vulnerável	↓BDNF no PFC, CA3, DG ↓ Densidade de espinhas dendríticas no PFC, CA3, DG	Yang *et al*, 2015
14		LH-vulnerável	↓Keap1 ↓Nrf2	Zhang *et al*, 2017
15	Estresse oxidativo / Fatores inflamatórios	CSDS-vulnerável	↑Imobilidade ↓ exploração não social ↑ IL-6 ↑ TNF-α ↓ BDNF	Gómez-Lázaro *et al*, 2011

16	Fatores inflamatórios	CSDS-vulnerável	↑ IL-6	Hodes *et al*, 2014
17		CSDS-vulnerável	↑ Eixo caspase-1/IL-1β Desregulação da transmissão glutamatérgica	Li *et al*, 2017
18		CSDS-vulnerável	↑ Atividade neural, ↑ remodelação vascular, ↑ processos inflamatórios, ↑ microglia	Pearson-Leary *et al*, 2017
19		LH-vulnerável	↑ IL-6	Yang *et al*, 2015
20		CSDS-resiliente	↓Il-1β	Wood *et al*, 2015
		CSDS-vulnerável	↑Il-1β	
21	Fatores estruturais	CSDS-vulnerável	↑ Volume hipocampo, hipotalamo, VTA ↓ Córtex cingulado	Anacker *et al*, 2016
22		CSDS-vulnerável	↓ Densidade de espinhas dendríticas no PFC, CA1. CA3 e DG ↑ Densidade de espinhas dendríticas no NAc e VTA	Qu *et al*, 2017
23		CSDS-resiliente	↑ Volume hipocampo pós-estresse	Tse *et al*, 2014
		CSDS-vulnerável	↑ Volume hipocampo pré-estresse sem alteração de volume pós-estresse	
24		LH-resiliente	Enfraquecimento sináptico	Wang *et al*, 2014
		LH-vulnerável	Potenciação sináptica	
25	Sistemas de neurotransmissão	CSDS-vulnerável	↑ Excitabilidade dos neuronios DA na VTA ↑DA no Nac ↓c-Fos	Isingrini *et al*, 2016
26		CSDS-vulnerável	↓ Expressão gênica (mRNA) de receptores AMPA GluR1 ↑ Expressão gênica (mRNA) de receptores AMPA GluR2	Schmidt *et al*, 2010
27		UCMS-vulnerável	↑ Expressão gênica (mRNA) e proteica de mGluR5 Associação positiva de GR e mGluR5	Sun *et al*, 2017
28		UCMS-vulnerável	↓ Liberação de GABA e ↓ recepção de entrada excitatória ↓ Transportador de GABA vesicular e descarboxilase	Zhu *et al*, 2017
29		UCMS-resiliente	Ativação da biosintese de receptores de dopamina	Zurawek *et al*, 2013
		UCMS-vulnerável	↓ Receptor de dopamina D2	
30	Microbiota	CSDS-vulnerável	↑ (IL)-1β and IL-6 ↑Flavobacterium spp. ↓ Turicibacter spp.	Szyszkowicz *et al*, 2017
31		CSDS-resiliente	Presença Bifidobacterium	Yang *et al*, 2017
32	Fatores comportamentais	UCMS-resiliente	↓ Comportamento ansioso	Carlos *et al*, 2012
		UCMS-vulnerável	↑ Comportamento ansioso	
33		CSDS-resiliente	Individuo subordinados (hierarquia)	Larrieu *et al*, 2017
		CSDS-vulnerável	Individuo dominantes (hierarquia)	

34	Outros	CSDS-resilientes e vulneráveis	Expressão de diferentes microRNA	Chen *et al*, 2015
35		UCMS-resiliente	↑ Expressão de proteína de canal de sodio (SCN9A) ↑Fosforilação oxidativa no hipocampo	Henningsen *et al*, 2012
		UCMS-vulnerável	Déficit na liberação de vesículas sinapticas envolvendo SCNA, SYN-1 e AP-3	
36		UCMS-vulnerável	↑ Expressão de ephrinA3 ↓Expressão de EphA4	Li *et al*, 2014
37		CSDS-vulnerável	↑ atividade neural, ↑ remodelação vascular, ↑ processos inflamatórios, ↑ microglia	Pearson-Leary *et al*, 2017
38		UCMS-resiliente	Presença de metabolitos cerebelares (prolina, lisina, glutamina e fosfato de dihidroxiacetona)	Shao *et al*, 2013
39		CSDS-vulnerável	↑ Expressão de DCC ↓ miR-218	Torres-berrío *et al*, 2016
40		CSDS-vulnerável	↓ EphB2 no PFC	Zhang *et al*, 2016
41		UCMS-resiliente	↑ Expressão de microRNA (transporte de serotonina) no VTA ↓Expressão de microRNA (transporte de serotonina) no PFC	Zurawek *et al*, 2016

4.1 MODELOS ANIMAIS DE DEPRESSÃO

Nesse estudo foram analisados os resultados de artigos que utilizaram um dos três principais modelos animais de depressão para investigar fatores de resiliência ou vulnerabilidade para desenvolver comportamentos tipo-depressivo induzido pelo estresse.

4.1.1 Estresse moderado crônico imprevisível (UCMS)

O primeiro modelo de UCMS foi desenvolvido por Katz e colegas (KATZ et al., 1981). Nesse modelo, o animal recebe uma serie de diferentes estímulos estressores num período de várias semanas, como choques elétricos, imobilização, alterações do ciclo claro/escuro, inclinação das caixas, dentre outros (KATZ et al., 1981). Os estímulos precisam ser variados, uma vez que o uso do mesmo estressor normalmente leva a adaptação. Esse método tenta desenvolver cronicamente um estado depressivo através da resposta aos estímulos estressores imprevisíveis. O

ponto principal desse modelo é diminuir a sensitividade à recompensa e desenvolver a anedonia, avaliado pela diminuição do consumo de açúcar no teste de preferência a sacarose (WANG, 2017). A primeira publicação utilizando esse modelo expôs cronicamente (5 a 9 semanas) ratos ao UCMS, e testou semanalmente a preferência por sacarose (WILLNER *et al*, 1987). Nele notou-se uma redução no consumo da solução de sacarose e uma preferencia pelas soluções com menos sacarose, o que foi revertido com o tratamento durante 2 a 4 semanas com um antidepressivo tricíclico (WILLNER *et al*, 1987).

No entanto, alguns animais expostos a esses estresses crônicos acabam por não desenvolver comportamento tipo-depressivo, denominados então de “resilientes” (WANG, 2017).

4.1.2 Estresse de derrota social crônico (CSDS)

Esse modelo utiliza o conflito social como um estressor capaz de produzir estresse emocional e psicológico. Nesse modelo, um roedor macho é introduzido na caixa de outro roedor macho, agressivo e dominante. O roedor intruso é então atacado e derrotado pelo outro roedor. Uma vez que o ataque físico ou ameaça acontece, os roedores intruso e residente são separados por uma barreira. Depois disso, o roedor testado é exposto a um agressor diferente e após sofrer diversos ataques, o intruso passa por diversos testes comportamentais, para identificar os níveis de inibição social. Neles, verifica-se que o roedor derrotado apresenta anedonia, assim como outras mudanças fisiológicas como diminuição do comportamento sexual, aumento de comportamentos defensivos, aumento da ansiedade, diminuição da locomoção ou atividade exploratória, alterações no ritmo circadiano, alterações na alimentação e peso, distúrbios do sono e prejuízo de funções imunes (BOHUS et al., 1993; KOOLHAAS et al., 1997; MARTINEZ et al., 1998; MEERLO et al., 1996). Além disso, verifica-se uma ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) em roedores derrotados, o que se assemelha a outro modelo de depressão. Níveis maiores de inibição social estão associados com animais mais vulneráveis a desenvolver comportamentos tipo-depressivo. No entanto, este modelo não pode ser usado para estudar animais fêmeas e é restrito a animais adultos (WANG et al., 2017). .

4.1.3 Desamparo aprendido (LH)

O fenômeno do desamparo aprendido foi descoberto e explorado inicialmente por Seligman e colegas nos anos 70 (SELIGMAN, 1972). Os primeiros experimentos colocavam cachorros em câmaras onde choques elétricos eram aplicados nas patas de onde eles não conseguiam escapar. Depois eles eram testados em uma câmara onde havia uma visível rota de fuga; então eles precisavam pular o obstáculo quando o choque era aplicado para escapar dele. De acordo com Seligman, quando os animais são colocados em uma caixa com rota fácil de escape, dois terços (2⁄3) dos animais expostos ao choque imprevisível e inescapável não tentam escapar do choque ou apresentam uma maior latência de escape. Desse modo, esses animais desenvolviam o chamado “desamparo aprendido”. Também se verificou que mesmo colocando-os em câmaras sem barreiras e a presença do choque não os fazia escapar daquela situação, eles ficavam deitados esperando o término do choque. Se o adestrador arrastasse o cachorro para o lado da caixa sem choque, os animais eventualmente aprendiam a escapar do choque sozinho. Assim, esse modelo foi proposto como um modelo para depressão, por produzir um cenário de desamparo inescapável e incontrolável, resultando em reações depressivas que conseguiam ser revertidas. Além disso, grupos de cachorros que tinham a habilidade de controlar o seu ambiente (pressionar uma alavanca para acabar com o choque) não desenvolviam o comportamento de desamparo aprendido quando colocados na caixa com rota de escape. Assim, a inabilidade de controlar eventos traumáticos levou ao desenvolvimento do fenótipo de desamparo aprendido. Um dos pontos fortes desse modelo é que ele se derivou de uma visão cognitiva da depressão, onde eventos são vistos negativamente e interpretados como sem controle, o que leva ao desenvolvimento de ansiedade e desamparo. Mais tarde, esse modelo também foi aplicado em roedores com resultados similares quando eles eram sujeitos a choques inescapáveis aleatórios (WANG et al., 2017).

Há muitas similaridades entre os comportamentos depressivos em humanos e em animais LH; como por exemplo, eventos estressantes incontroláveis, que precipitam comportamentos tipo-depressivo em roedores, precedem o inicio de algumas depressões em humanos na clínica (GOLD et al., 1988; LLOYD,1980). Além disso, vários sintomas característicos da depressão clínica são vistos em

animais estressados, como uma diminuição da atividade motora (SELIGMAN e MAIER, 1967; WEISS et al., 1980),, diminuição do ato de comer e beber, perda de peso ou falta do aumento de peso (RITTER AND BALCH, 1978),, diminuição do grooming (ZACHARKO et al., 1983),, diminuição dos comportamentos competitivos (CORUM E THURMOND, 1977; PETERS E NINCH, 1961) , aumento dos erros em tarefas de escolha/discriminação (SHERMAN E PETTY, 1982), diminuição da resposta de recompensa à estimulação cerebral (ZACHARKO et al., 1983) e distúrbios do sono (WEISS et al., 1985). Assim, animais expostos a evento altamente estressores e incontroláveis produz um modelo de depressão caracterizado pela etiologia e sintomatologia que lembra a depressão em humanos, fazendo dele um modelo confiável para explorar a patofisiologia da depressão (WANG et al., 2017). Assim, roedores que apresentam o comportamento de "desamparo aprendido" podem ser considerados vulneráveis ao desenvolvimento de comportamentos tipo-depressivo. Já o um terço (1/3) dos animais que não desenvolveram esse comportamento, podem ser considerados resilientes ao estresse.

4.2 FATORES DE RESILIÊNCIA OU VULNERABILIDADE

4.2.1 Eixo HHA (Hipotálamo-Hipófise-Adrenal)

Blugeot *et al.* (2011), Han *et al.*, (2017) e Wood *et al.*, (2010) verificaram que animais vulneráveis ao comportamento tipo-depressivo possuíam uma hipersecreção do fator de liberação de corticotrofina (CRF, do ingês *Corticotropin-releasing fator*) , aumento da glândula adrenal, regulação para baixo de receptores CRF1 na hipófise, hipercortisolemia, menor expressão de proteínas do receptor de glucocorticoide (GR, do inglês *Glucocorticoid receptor*), menor translocação nuclear no hipocampo e presença do desespero comportamental no teste de nado forçado. A liberação exagerada de CRF não é devido a defeito no *feedback* negativo, pois a dexametasona teve efeito inibitórios similares na liberação do hormônio adenocorticotrófico (ACTH) induzida pela restrição em animais controle, vulneráveis e resilientes.

Além disso, Zurawek *et al.*, (2016) verificou que animais resilientes possuíam níveis elevados de corticosterona sérica após um período curto de estresse (2

semanas) e após a exposição de períodos longos de estresse (7 semanas) a corticosterona sérica havia retornado para os níveis controle. No entanto, animais vulneráveis ao desenvolvimento do comportamento tipo-depressivo não tiveram as mesmas mudanças tempo-dependente da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) em reposta ao estresse.

A ativação rápida da atividade do eixo HPA em animais resilientes após a curta exposição ao estresse, em consequência de concentrações altas de corticosterona, é uma reação primária de defesa que visa manter o balanço homeostático do organismo. No entanto, a exposição por longos períodos faz com que a resposta hormonal seja reduzida para proteger o organismo da influencia prejudicial prolongada de elevados níveis de glucocorticóides (SCHUMANN et al., 2014). Além disso, mudanças comportamentais relacionadas à anedonia e ansiedade têm sido reportadas como mais prevalentes em ratos com respostas tênues do eixo HPA e baixas concentrações de corticosterona no plasma (COHEN et al, 2006). Mesmo assim, vários estudos têm mostrado que animais vulneráveis ao estresse, e não os resilientes, possuem níveis elevados de corticosterona sob condições estressantes (BLUGEOT et al., 2011, TALIAZ et al., 2011). Isso pode ser devido a mudanças tempo-dependente da atividade do eixo HPA em reposta ao estresse.

O estudo de Wood *et al.*, (2013) verificou que o CRF inibiu a atividade serotoninérgica (5-HT) neuronal em ratos controle e vulneráveis ao estresse, e as ativou em ratos resilientes ao estresse, um efeito mediado pelo CRF2. Além disso, o estímulo de estresse promoveu a internalização de CRF1 com o recrutamento de CRF2 para a membrana plasmática em neurônios do núcleo dorsal da rafe (DR, em inglês *dorsal raphe*) em ratos resilientes. Assim, estratégias de adaptação proativa ao estresse social (grupo resiliente) estão associadas com a redistribuição de CRF1 e CRF2 em neurônios 5-HT na DR. A falta dessa adaptação em animais vulneráveis ao estrese pode contribui para o seu fenótipo de comportamento tipo-depressivo.

Jochems *et al.*, (2015) verificou que baixas acetilações em proteínas de choque térmico 90 (Hsp90, do inglês *heat shock protein* 90), alta associação GR-Hsp90 e aumento da translocação de receptores de GR foram observados no núcleo dorsal da rafe em camundongos vulneráveis após CSDS. A administração de inibidores de histona deacetilase-6 (ACY-738) no cérebro e em culturas neuronais levou à hiperacetilação de Hsp90, o que em cultura celular aumentou a associação

relativa de Hsp90 com a proteína 51 de ligação FK506 em relação à proteína 52 de ligação FK506 e inibiu a translocação do GR induzido por hormônio. Além disso, *in vivo*, promoveu o comportamento de resiliência ao CSDS. Assim, a hiperacetilação de Hsp90 é um fator preditivo e determinante causal molecular de resiliência ao estresse em camundongos.

4.2.2 Estresse oxidativo

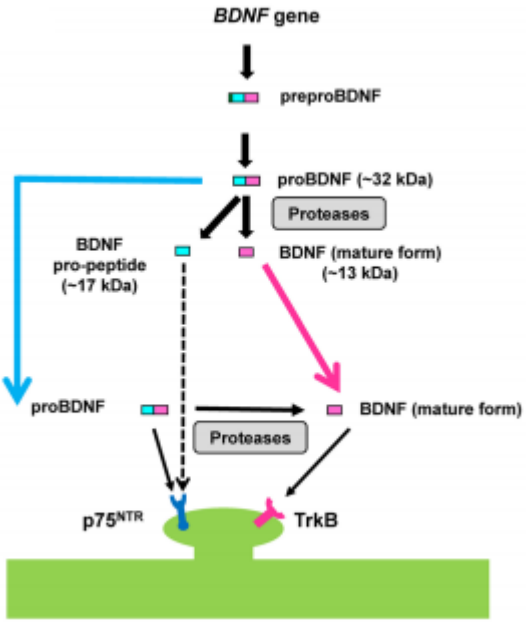
Oito artigos avaliaram o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês *Brain-derived neurotrophic factor*) e o estresse oxidativo como fatores que podem estar envolvidos na resiliência ou vulnerabilidade ao desenvolvimento do comportamento tipo-depressivo induzido pelo estresse. O BDNF é o fator mais expresso e bem caracterizado da família das neurotrofinas em cérebros de mamíferos (ANASTASIA et al, 2014). Alterações nos seus níveis podem afetar o desenvolvimento e a regulação de circuitos neurais e a funcionalidade cerebral. Ele esta envolvido em diversos estágios do desenvolvimento de circuitos neurais, como sobrevivência de células tronco e seu progenitores, neurogênese e diferenciação neuronal, polarização neuronal, ramificação e sobrevivência de neurônios diferenciados, formação e maturação de espinhos dendríticos e sinapses (ANASTASIA et al, 2014). Em sistemas nervosos já desenvolvidos (maduros) o BDNF promove a elaboração e refinamento de estruturas de circuitos neurais, modula a plasticidade sináptica e consequentemente, regula funções cognitivas do cérebro (ANASTASIA et al, 2014).

O estudo de Bergström *et al* (2008) verificou uma regulação para cima do mRNA (RNA mensageiro) do BDNF na região CA3 do hipocampo ventral no grupo de ratos resilientes ao paradigma de estresse moderado crônico imprevisível (UCMS). Nessa mesma área do hipocampo, também foi verificado uma regulação para baixo do mRNA do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF, do inglês *Vascular endotherlial growth factor*) no grupo vulnerável ao estresse. Isso pode sugerir um comprometimento da função do hipocampo, causada pela perda do suporte neuroprotetor de fatores tróficos, tendo o BDNF um possível papel protetivo. Já *Aznar et al* (2010), Blugeot *et al*.(2011), Gómez-Lázaro *et al.* (2011) e Yang *et al.* (2015), verificaram que baixas concentrações de BDNF sérico, no hipocampo, córtex pré-frontal (PFC, do inglês *prefrontal cortex*) e giro denteado (DG, do inglês *dentate*

gyrus), altos níveis de interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), redução do volume do hipocampo e neurogênese, retração dos dendritos na área CA3 e a diminuição da densidade de espinhos dendríticos pode contribuir para a vulnerabilidade à depressão. Além disso, Blugeot *et al*.(2011) identificou a associação de baixos níveis de BDNF com níveis normais de corticosterona sérica como um biomarcador preditivo para a vulnerabilidade à depressão.

No estudo feito por Yang *et al.* (2016), animais vulneráveis ao modelo de desamparo aprendido tinham maior expressão de precursores do BDNF (proBDNF e preproBDNF) e o pro-peptídeo BDNF (FIGURA 3) no córtex pré-frontal medial (mPFC, em inglês *medial pre-frontal córtex*) e menor expressão no núcleo accumbens (NAc) do que animais controle. Como níveis de proteína BDNF estavam baixos no mPFC e CA3 nesses animais, é provável que alterações na conversão de pró-BDNF em BDNF e BDNF pro-peptídeo contribuam para o fenótipo de resiliência ou vulnerabilidade ao comportamento tipo-depressivo.

FIGURA 3 - PRODUÇÃO DE BDNF E BDNF PRO-PEPTÍDEO A PARTIR DOS SEUS PRECURSORES



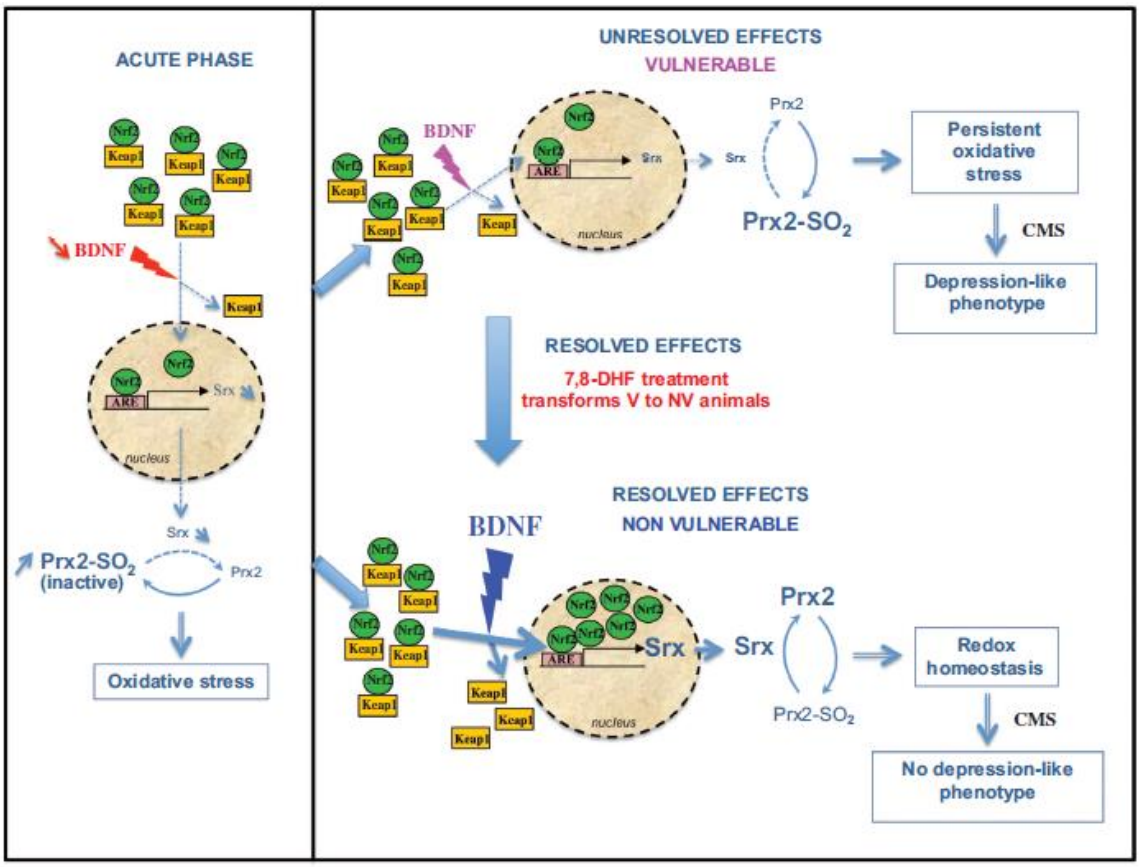
Fonte: Yang *et al.* (2016)

Já Bouvier *et al.* (2017) verificou que a vulnerabilidade à depressão, caracterizados pelos baixos níveis de BDNF, resultava de um estado persistente de

estresse oxidativo e foi revertido com o tratamento de antioxidantes. Verificou que o BDNF controla de forma constitutiva a translocação nuclear do fator de transcrição redox-sensitivo Nrf2, que ativa defesas antioxidantes. Desse modo, baixos níveis de BDNF impedem a translocação de Nrf2 e consequentemente previne a ativação de enzimas antioxidantes, o que resulta na geração de um estado persistente de estresse oxidativo em animais vulneráveis (Figura 4). Além disso, Zhang *et al.* (2017) confirmou baixos níveis proteicos de Keap1 e Nrf2 no córtex pré-frontal e giro denteado em animais vulneráveis em relação aos grupos controles e resilientes.

Com base nos resultados apresentado, o BDNF possui um papel defesa contra os prejuízos causados pelo estresse oxidativo induzidos pelo estímulo estressor, ativando fatores de transcrição responsáveis pela defesa antioxidante. Assim, o BDNF estaria envolvido mais em relação à vulnerabilidade em desenvolver comportamentos tipo-depressivo do que na etiologia da depressão. Isso explicaria a razão pelo qual dados clínicos nem sempre encontram essa correlação entre níveis BDNF e depressão (FERNANDES et al., 2011). Mesmo que animais vulneráveis tenham uma maior expressão de precursores de BDNF no mPFC, os níveis de BDNF se apresentam baixos, indicando que alterações na conversão dessa molécula seja um fator que contribua para o desenvolvimento do fenótipo resiliente ou vulnerável à depressão.

FIGURA 4 - RESUMO ESQUEMÁTICO DA VULNERABILIDADE AO COMPORTAMENTO TIPO-DEPRESSIVO



Um grande evento estressor leva a uma resposta inicial ao estresse oxidativo, que precisa ser eliminado por processos endógenos antioxidantes. Se o estado de estresse oxidativo persistir, será produzido um estado de vulnerabilidade ao comportamento tipo-depressivo. Níveis baixos de BDNF, durante a fase aguda, prejudicam a translocação apropriada de Nrf2 e a transcrição de genes subsequentes, principalmente a sulfiredoxina envolvida na regeneração da peroxiredoxina-2 (Prx-2). A restauração da translocação de Nrf2 com o tratamento de 7,8 – dihidroxiflavona (7,8 – DHF) recupera a homeostase redox e transforma ratos vulneráveis em resilientes.

Fonte: Bouvier *et al.* (2017),

4.2.3 Fatores inflamatórios

Cinco artigos avaliaram fatores pró-inflamatórios como a interleucina-6 (IL-6), interleucina-1β e TNF-α como possíveis fatores envolvidos na resiliência ou vulnerabilidade ao desenvolvimento do comportamento tipo-depressivo induzido pelo estresse.

Os estudo de Gómez-Lázaro *et al.* (2011), Hodes et *a.* (2014), Yang *et al*.(2015) mostram que animais com o fenótipo comportamental suscetível à depressão possuíam altos níveis periféricos de IL-6 e TNF-α em relação aos animais controle e resilientes. No entanto, não foram encontradas diferenças entre os três grupos nos níveis de IL-6 no córtex pré-frontal. Para mudar a sensitividade do sistema imune periférico para um estado antidepressivo, foram produzidas quimeras de medula ósseas transplantadas ou de célula progenitoras hematopoiéticas de camundongos vulneráveis ao estresse que liberavam altos níveis de IL-6, ou de camundongos *knockout* para IL-6. Quimeras de medula óssea de camundongo vulneráveis ao estresse tiveram um aumento do comportamento de inibição social após a exposição a um estressor. Já quimeras *knockout* para IL-6 e camundongos *knockout* para IL-6 apresentaram comportamentos resilientes ao estresse social. Assim, mostrou-se que IL-6 periférico é um possível biomarcador para vulnerabilidade ao estresse.

Pearson-Leary *et al.* (2017) analisou os microRNAs que eram diferentemente expressos no hipocampo ventral em ratos resilientes e vulneráveis ao estresse. Verificou-se que ratos vulneráveis exibiam um aumento na atividade neural, remodelação vascular e processos inflamatórios que incluíam maior permeabilidade na barreira hematoencefálica e aumento no número de micróglias no hipocampo em relação aos animais controle e resiliente.

Já Wood *et al.* (2015) verificou que ratos vulneráveis ao estresse social, além de exibirem uma ativação exagerada do eixo HPA e hipertrofia adrenal, também possuem maiores níveis de IL-1β que contribuem para a neuroinflamação e anedonia. Li *et al.* (2017) verificou que a perda da expressão da caspase-1 (camundongos caspase-1 *knockout*) diminuía o comportamento tipo-depressivo induzido pelo estresse; e a superexpressão de caspase-1 (caspase inflamatória) em camundongos do tipo selvagem induziam ao comportamento tipo-depressivo. Além disso, a inibição farmacológica da via de sinalização caspase-1-interleucina-1β preveniu o comportamento tipo-depressivo e a diminuição da expressão de receptores AMPAs. O estresse crônico reduz a transmissão glutamatérgica e diminuiu a expressão de receptores de glutamato no hipocampo, mas isso não aconteceu em camundongos *knockout* para caspase-1. Desse modo, pode-se dizer que o aumento no eixo caspase-1/IL-1β facilita a internalização de receptores

AMPA, que desregulam as transmissões sinápticas glutamatérgicas, diminuem a regulação transcricional de BNDF e resultam num comportamento tipo-depressivo.

4.2.4 Fatores estruturais

Quatro artigos avaliaram fatores estruturais e funcionais como possíveis fatores envolvidos na resiliência ou vulnerabilidade ao desenvolvimento do comportamento tipo-depressivo induzido pelo estresse.

Em Wang *et al.*(2014), verificou-se que sinapses excitatórias em uma determinada população de neurônios do córtex pré-frontal medial (mPFC) são fortalecidas em camundongos vulneráveis ao estresse, um resultado que sugere um potencial mecanismo celular baseado no hiperatividade do mPFC, fato observado na depressão clínica. No entanto, no grupo resiliente ao estresse, essas sinapses excitatórias no mPFC estavam enfraquecidas, uma mudança que pode representar a ativação de um processo de adaptação celular para reduzir a hiperatividade do mPFC.

Já Tse *et al.* (2014) avaliou a contribuição das diferenças inatas do volume do hipocampo e a susceptibilidade ao encolhimento do hipocampo induzido pelo estresse na formação de psicopatologias relacionadas ao estresse, principalmente depressão e estresse pós-traumático. Estudos anteriores em humanos sugerem que um volume menor do hipocampo confere vulnerabilidade à depressão e estresse pós-traumático (GILBERTSON *et al.*, 2002; CHEN *et al.*, 2010). Antes da exposição ao estresse, foi observada uma correlação positiva entre o volume do hipocampo e a inibição social. Desse modo, camundongos mais vulneráveis a desenvolverem comportamentos tipo-depressivo possuíam volumes inatos maiores de hipocampo. Todavia, após o modelo de derrota social crônico (CSDS), verificou-se um aumento do volume do lado esquerdo do hipocampo em animais resilientes ao estresse e controle, e esse aumento não foi observado em ratos vulneráveis. Essas evidências sugerem que tanto a susceptibilidade a mudança de volume do hipocampo induzido pelo estresse quanto à presença de um tamanho maior de hipocampo antes da exposição ao estresse confere vulnerabilidade ao desenvolvimento do comportamento tipo-depressivo após o estresse crônico.

Já Anacker *et al.* (2016), verificou que o comportamento de inibição social (animais suscetíveis ao estresse) com o volume local no córtex cingulado, núcleo

accumbens, tálamo, núcleo da rafe e núcleo leito da estria terminal tinham uma correlação negativa. Assim, animais vulneráveis ao estresse possuíam volumes menores de córtex cingulado, núcleo accumbens, tálamo, núcleo da rafe e núcleo leito da estria terminal. A inibição social teve uma correlação positiva com o volume da área tegmental ventral (VTA, do inglês *ventral tegmental area*), habênula, substância cinzental periaquedutal, cerebelo, hipotálamo e área CA3 do hipocampo. Assim, infere-se que animais vulneráveis ao estresse possuíam volumes maiores de VTA, habênula, substância cinzental periaquedutal, cerebelo, hipotálamo e área CA3 do hipocampo.

Além disso, Qu *et al.* (2017) verificou que camundongos vulneráveis ao estresse possuíam uma densidade de espinhos dendríticos menor nas áreas pré-limbicas do córtex pré-frontal medial, CA3 e giro denteado do que grupos controle e resiliente. E a densidade de espinhos dendríticos no núcleo accumbens (Nac) e nas áreas tegmental ventral (VTA) eram maiores no grupo vulnerável ao estresse do que o controle e resiliente.

O hipocampo controla a atividade do eixo HPA através da modulação da função hipotalâmica (SURGET et al., 2011). No estudo de Anacker *et al.* (2016), houve uma correlação positiva do volume do hipocampo e hipotálamo e a inibição social. O aumento do volume do hipotálamo pode estar associado à hiperatividade do eixo HPA em animais vulneráveis, porém o aumento do volume do hipocampo se mostra contrário a alguns estudos anteriores em que menores volumes de hipocampo foram encontrados em pacientes depressivos (MACQUEN et al., 2003; SHELINE, 1996) e houve a atrofia do hipocampo após o estresse (WATANABE et al., 1992). No entanto, homens com hipocampo maiores mostraram maiores níveis de liberação de cortisol em resposta ao estresse social, sugerindo que um volume maior de hipocampo pode estar associado à maior reatividade ao estresse e hiperatividade do eixo HPA (PRUESSNER et al, 2007). Ainda não se sabe se as diferenças de volume são a base ou o resultado de uma maior susceptibilidade ao estresse. Como Anacker *et al.* (2016) não encontrou um correlação de volume cerebral e inibição social em animais controles, isso sugere que diferentes anatomias e conectividades podem ser consequência da exposição ao estresse. Essas alterações induzidas pelo estresse podem ser resultado de elevado níveis de glucocorticóides e diferenças na sensibilidade ao glucocorticóide em animais vulneráveis e resilientes (HARE et al., 2014). No entanto, como Tse *et al.* (2014)

observaram um aumento do volume do hipocampo de animais vulneráveis em relação aos animais resilientes antes da exposição ao estresse, esses resultados divergentes do volume do hipocampo podem refletir diferenças de traços individuais.

4.2.5 Sistemas de neurotransmissão

Cinco artigos avaliaram fatores relacionados à neurotransmissão como possíveis fatores envolvidos na resiliência ou vulnerabilidade ao desenvolvimento do comportamento tipo-depressivo induzido pelo estresse.

No estudo de Zurawek *et al,* (2013), o grupo resiliente ao estresse teve o circuito dopaminérgico mesolímbico fortemente afetado após duas semanas de estresse moderado crônico imprevisível (UCMS). Já o grupo vulnerável ao estresse apresentou uma diminuição no nível de proteínas do receptor dopaminérgico D2, sem alteração na expressão de mRNA D2 após 5 semanas do protocolo de UCMS. No entanto, o grupo resiliente, após as 5 semanas, já havia se adaptado ao estresse prolongado, em que o aumento na expressão de mRNA D2 retornou a densidade de receptores de D2 à níveis normais. Desse modo, a ativação da biossíntese receptores dopaminérgicos no sistema dopaminérgico do mesoaccumbens em ratos resilientes ao estresse esta envolvido na adaptação ativa a experiências estressantes e precisa de um determinado período para que essa resposta seja ativada.

Isingrini *et al.* (2016) demonstrou que a neurotransmissão noradrenérgica no *locus coeruleus* (LC) e na área tegmental ventral (VTA) é necessária e suficiente para promover resiliência ao estresse pela derrota social em camundongos. Os dados mostraram que camundongos vulneráveis ao estresse tinham uma maior excitabilidade de neurônios dopaminérgicos na VTA do que grupos controle e resiliente. Eles também apresentaram níveis mais elevados de dopamina (DA) no núcleo accumbens (NAc), mas não no córtex pré-frontal, sugerindo a maior liberação de dopamina na VTA de neurônios dopaminérgicos que se projetam para o NAc. Também se achou uma forte correlação entre o número de neurônios noradrenérgicos projetados da VTA com o tempo de interação social, sugerindo que tanto o estado de ativação de neurônios noradrenérgicos projetando da VTA para o LC e a quantidade de noradrenalina (NE) liberada na VTA são fatores críticos para a determinação da vulnerabilidade emocional ao estresse. Desse modo, verificou-se

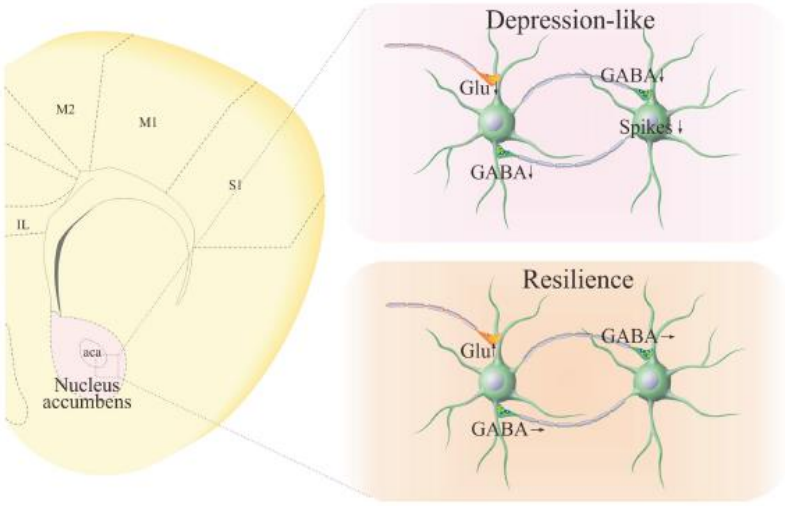
que mudanças no controle noradrenérgico de neurônio da VTA em resposta ao estresse emocional modula a ativação neuronal de vias dopaminérgicas na VTA contribuindo na formação comportamental (vulnerável ou resiliente).

Já Schmidt *et al.* (2010), estudou o envolvimento do sistema glutamatérgico na patogênese da depressão. Verificou-se que animais vulneráveis ao estresse tinham uma menor expressão de mRNA de receptores AMPA subunidade GluR1 , do que animais controle e resilientes, na área CA1 e no giro denteado do hipocampo. Além disso, apresentaram uma maior expressão de mRNA para receptores AMPA subunidade GluR2 em comparação as animais resilientes. Uma autorradiografia com radioligante também revelou que animais vulneráveis tinham maiores quantidade de receptores AMPA-ligados a moléculas radioativas no hipocampo do que animais resilientes. Assim, os dados sugerem que animais vulneráveis ao estresse possuem um maior número total de receptores AMPA disponível com uma composição de subunidades que favorece a baixa sensibilidade desses receptores. Sugere-se que a sinalização de AMPA estaria reduzida em animais vulneráveis ao estresse, por causa da baixa sensibilidade do receptor, mesmo com o aparente número alto de receptores AMPA. O teste de memória espacial de curta duração, um comportamento dependente de receptores AMPA, se mostrou preditivo à vulnerabilidade individual ao estrese e responsivo ao tratamento de potenciadores do receptor AMPA. Também se verificou que variações genéticas na subunidade GluR1 de receptores AMPA estão ligados ao fenótipo de vulnerabilidade ao estresse. Esses resultado corroboram com as análise feitas por Li *et al.* (2017) em que a inibição farmacológica da via de sinalização caspase-1-interleucina-1β preveniu o comportamento tipo-depressivo e diminuiu a expressão de receptores AMPAs. O aumento no eixo caspase-1⁄IL-1β facilita a internalização de receptores AMPA no hipocampo, o que desregula a transmissão glutamatérgica em animais vulneráveis ao estresse.

Sun *et al.* (2017) verificou um aumento nos níveis de mRNA e proteínas do mGluR5 (receptor metabotrófico de glutamato-5) no hipocampo de rato vulneráveis ao estresse. Além disso, viu-se uma associação positiva de receptores de glucocorticoides (GRs) e mGluR5 no grupo de animais vulneráveis ao UCMS, sugerindo que GRs poderiam ter algum papel na regulação de níveis proteicos e de mRNA de mGluR5 na resposta individual à susceptibilidade e resiliência.

Neurônios GABAergicos são vulneráveis ao estresse crônico e sua deficiência é associada ao transtorno de depressão maior (CROARKIN *et al.*, 2010). No estudo realizado por Zhu *et al*. (2017), neurônios GABAérgicos no núcleo accumbens (NAc) de camundongos vulneráveis ao estresse mostraram uma diminuição nos níveis de proteína relacionadas a síntese de GABA (GAD-67, descarboxilase do ácido glutâmico) e reabsorção de GABA (VGAT, transportador veicular de GABA), diminuição da saída de sinapses inibitórias, diminuição da excitabilidade e diminuição da recepção de sinapses excitatórias, comparado ao grupo resiliente. O grupo de camundongos resilientes apresentou um aumento da entrada de sinapses excitatórias em neurônios GABAérgicos. Camundongos vulneráveis ao comportamento tipo-depressivo induzidos pelo estresse são caracterizados por uma menor entrada de sinapses excitatórias, o que diminui a excitabilidade neuronal e a saída de sinapses inibitórias (FIGURA 5). Desse modo, a resistência ou vulnerabilidade ao estresse pode estar ligada a uma disfunção de neurônios GABAérgicos.

FIGURA 5 - MUDANÇAS PATOFISIOLÓGICAS EM NEURÔNIOS GABAÉRGICOS NO NÚCLEO ACCUMBENS EM CAMUNDONGOS COM COMPORTAMENTO DEPRESSIVO INDUZIDO PELO ESTRESSE E CAMUNDONGOS RESILIENTES.



Fonte: Zhu *et al*. (2017)

4.2.6 Microbiota

Dois artigos relacionam a composição da microbiota intestinal como um possível fator envolvido na resiliência ou vulnerabilidade ao desenvolvimento do comportamento tipo-depressivo induzido pelo estresse

Muitas evidências sugerem que perturbações na microbiota intestinal e alterações no sistema imune tem um papel importante na patogênese da depressão causada por experiências estressantes (Dinan and Cryan, 2017; Weber et al., 2017). No estudo de Szyszkowicz *et al.* (2017), verificou-se que camundongos vulneráveis ao estresse não tiveram alterações significativas de citocinas plasmáticas ou cerebrais. No entanto, mudanças na expressão do mRNA de IL-1β e IL-6 no PFC estavam associados com o aumento na abundância de *Flavobacterium* spp e diminuição de *Turicibacter* spp..

Já Yang *et al.* (2017) verificou a presença de *Bifidobacterium* em animais resilientes ao estresse, o que não foi detectado em camundongos controle e vulneráveis. A ingestão oral de *Bifidobacterium* aumentou significativamente o número de camundongos resilientes após o CSDS comparado ao grupo tratamento-veículo.

4.2.7 Fatores comportamentais

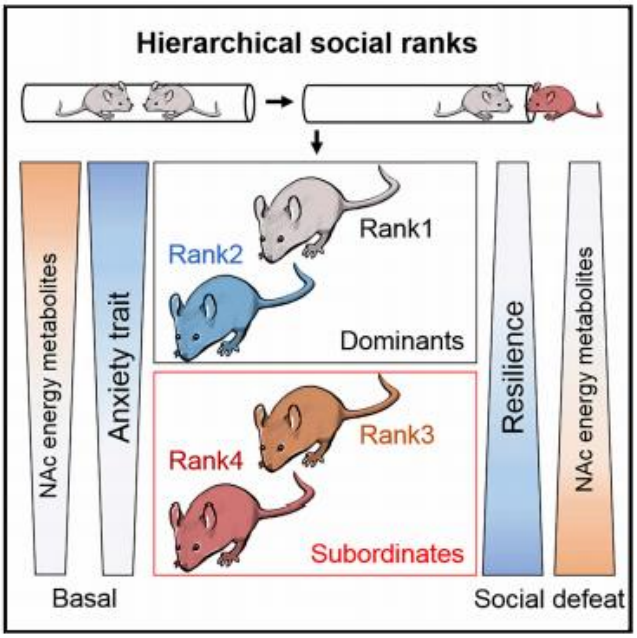
Dois artigos relacionam fatores comportamentais como possíveis biomarcadores para o desenvolvimento de resiliência ou vulnerabilidade ao comportamento tipo-depressivo induzido pelo estresse.

Castro *et al.,* 2012 verificou uma combinação de traços comportamentais para caracterizar indivíduos com diferentes vulnerabilidade em desenvolver comportamentos tipo-depressivo induzidos pelo estresse. A combinação de traços comportamentais de ansiedade e exploração se correlacionou com a variabilidade de resposta ao estresse. Animais com maior ansiedade tiveram maior risco de desenvolver comportamentos tipo-depressivo quando expostos progressivamente ao estresse. Já um perfil baseado na combinação de baixa ansiedade e baixa exploração se mostrou resiliente às alterações relacionadas ao comportamento

social; e perfis com alta ansiedade e baixa exploração exibiram padrões de comportamento vulnerável ao estresse.

Larrieu *et al.,* 2017 investigou se a hierarquia de dominância pré-existente em camundongos poderia prever a vulnerabilidade ao estresse crônico no desenvolvimento de comportamentos tipo-depressivo. Assim, indivíduos dominantes mostraram ser mais susceptíveis em desenvolver comportamentos tipo-depressivo, constatados pela maior inibição social seguido do CSDS. Já camundongos subordinados não foram afetados. Em condições basais, os subordinados possuíam níveis menores de metabólitos energéticos em comparação aos dominantes. Após a exposição ao estresse, apenas o subordinados tiveram um aumento no nível desses metabólitos no núcleo accumbens (FIGURA 6). Esse aumento pode ser reflexo da integridade do NAc em subordinados comparado ao dominantes. Além disso, vários desses metabólitos (Ala, Cr, PCr, Tau) foram descritos como redutores do estresse oxidativo.

FIGURA 6 - RESUMO ESQUEMÁTICO DA RELAÇÃO DE HIERARQUIA E VULNERABILIDADE AO ESTRESE



Fonte: Larrieu *et al.,* (2017)

5 CONCLUSÃO

O objetivo do presente estudo foi identificar possíveis biomarcadores que previssem o desenvolvimento de resiliência ou vulnerabilidade aos comportamentos do tipo depressivo em modelos animais de depressão. Ao comparar as diferenças entre os grupos resilientes e vulneráveis nos três principais modelos animais de depressão (UCMS, CSDS e LH) verificou-se que diversos fatores biológicos estão associados ao seu desenvolvimento. Alguns fatores foram associados com a vulnerabilidade de desenvolver o comportamento tipo-depressivo, como baixos níveis de BDNF, receptores CRF1, receptores de glucocortidóides, receptores dopaminérgicos D2, receptores AMPA; além de altos níveis de IL-6, CRF, VEGF, alterações no volume do hipocampo e composição da microbiota intestinal. A caracterização desses fatores pode auxiliar tanto na pesquisa de tratamentos farmacológicos mais eficazes.

A literatura, com relação ao tema proposto, tem crescido significativamente nos últimos 10 anos. Mesmo com a busca pela literatura sem restrição de período de publicação, dentre os 41 artigos selecionados, um artigo de 2008 foi a mais antigo. 73% dos artigos selecionados foram publicados a partir de 2014, sendo 1⁄4 deles apenas no ano de 2017. Assim, o desenvolvimento de mais estudos que investiguem as diferenças individuais com relação à resiliência e vulnerabilidade ao comportamento depressivo irá aumentar.

REFERÊNCIAS

Abrous, D.N., Koehl, M., Le Moal, M..Adult neurogenesis: from precursors to network and physiology. Physiol Rev. v.85, n.2, p. 523-569,2005

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-V. Manual Diagnóstico e Estatítico de Transtornos Mentais. Porto Alegre: ARTMED, 5a. ed, 2013

Anacker, C., Scholz, J., O'Donnell, K.J., Allemang-Grand, R., Diorio, J., Bagot, R.C., Nestler, E.J., Hen, R., Lerch, J.P., Meaney, M.J.,Neuroanatomic Differences Associated with Stress Susceptibility and Resilience. Biological Psychiatry v.79,p. 840–849. 2016 doi:10.1016/j.biopsych.2015.08.009

Anastasia, A., Hempstead, B.L. BDNF function in health and disease. Nature review (Neuroscience). V.15, n. 2. 2014

Angst, R. Psicologia e resiliência: Uma revisão de literatura. Psicol. Argum. V. 27, n.58, p. 253-260. 2009.

Aznar, S., Klein, A.B., Santini, M.A., Knudsen, G.M., Henn, F., Gass, P., Vollmayr, B., Aging and depression vulnerability interaction results in decreased serotonin innervation associated with reduced BDNF levels in hippocampus of rats bred for learned helplessness. Synapse v.64,p. 561–565. 2010 doi:10.1002/syn.20773

Bergström, A.; Jayatissa, M.N.; Mørk, A.; Wiborg, O.- Stress sensitivity and resilience in the chronic mild stress rat model of depression; an in situ hybridization study. Brain Research. V. 1196, p. 41-52. 2008

Blazer D.G. Mood disorders: epidemiology. In: Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive of 6th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; p. 1079-88, 1995.

Blugeot, A., Rivat, C., Bouvier, E., Molet, J., Mouchard, A., Zeau, B., Bernard, C., Benoliel, J.J., Becker, C.,Vulnerability to depression: from brain neuroplasticity to identification of biomarkers. J. Neurosci. V.31 n.36, p.12889–12899. 2011

Blugeot, A., Rivat, C., Bouvier, E., Molet, J., Mouchard, A., Zeau, B., Bernard, C., Benoliel, J.-J., Becker, C.. Vulnerability to Depression: From Brain Neuroplasticity to Identification of Biomarkers. Journal of Neuroscience v. 31, p.12889–12899. 2011 doi:10.1523/JNEUROSCI.1309-11.2011

Bohus, B., Koolhaas, J.M., Heijneri, C., de Boer, O., Immunological responses to social stress: dependence on social environment and coping abilities. Neuropsychobiology. 28(1-2), 95-99.1993

Bouvier E, Brouillard F, Molet J, Claverie D, Cabungcal J, Cresto N, Doligez N, Rivat C, Do K, Bernard C, Benoliel J, Becker C. Nrf2-dependent persistent oxidative stress results in stress-induced vulnerability to depression. Molecular Psychiatry. V. 22, n. 12, p. 1701 – 1713. 2016

Brunello, N., Mendlewicz, J., Kasper, S., Leonard, B., Montgomery, S., Nelson, J.C., Paykel, E., Versiani, M., Racagni, G., The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. Eur. Neuropsychopharmacol. V. 12, n. 5, p.461-475. 2002
Butler, L.D., Layman, N.K., Riedl, P.E., Cain, R.L., Shellhaas, J., Evans, G.F., Zuckerman, S.H., Neuroendocrine regulation of in vivo cytokine production and effects: I. In vivo regulatory networks involving the neuroendocrine system, interleukin-1 and tumor necrosis factor-α. J. Neuroimmunol. V. 24,n.1-2, p.143-153. 1989

Calvano, S.E., Xiao, W., Richards, D.R., Felciano, R.M., Baker, H.V., Cho, R.J.,
Caspi, A., Moffitt, T.E. Gene–environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. Nature Rev Neurosci. V.7,n.7, p.583-590. 2006

Castrén, E., Võikar, V., Rantamäki, T., 2007. Role of neurotrophic factors in depression. Curr Opin Pharmacol. V.7 n.1, p.18-21.2007

Castro, J.E., Diessler, S., Varea, E., Márquez, C., Larsen, M.H., Cordero, M.I., Sandi, C.,. Personality traits in rats predict vulnerability and resilience to developing stress-induced depression-like behaviors, HPA axis hyper-reactivity and brain changes in pERK1/2 activity. Psychoneuroendocrinology V.37, P.1209–1223. 2012 doi:10.1016/j.psyneuen.2011.12.014

Chen M.C., Hamilton J.P., Gotlib IH. Decreased hippocampal volume in healthy girls at risk of depression. Arch Gen Psychiatry v.67:p.270–276 2010.

Chen, R.J., Kelly, G., Sengupta, A., Heydendael, W., Nicholas, B., Beltrami, S., Luz, S., Peixoto, L., Abel, T., Bhatnagar, S.,. MicroRNAs as biomarkers of resilience or vulnerability to stress. Neuroscience V. 305, P. 36–48. 2015 doi:10.1016/j.neuroscience.2015.07.045

Chen, R.O., Brownstein, B.H., Cobb, J.P., Tschoeke, S.K., A network-based analysis of systemic inflammation in humans. Nature. V.437,n.7061, p.1032-1037.2005

Cohen, H., Zohar, J., Gidron, Y., Matar, M.A., Belkind, D., Loewenthal, U., Kozlovsky, N., Kaplan, Z., Blunted HPA axis response to stress influences susceptibility to posttraumatic stress response in rats. Biol. Psychiatry V. 59 N.12, P.1208–1218. 2006

Corum, R.C., Thurmond, J.B.,. Effects of acute exposure to stress on subsequent aggressionand locomotion performance. Psychosom Med. V.39,n.6, p.436-443. 1977

Croarkin P.E., Levinson A.J., Daskalakis Z.J.. Evidence for GABAergic inhibitory deficits in major depressive disorder. Neurosci Biobehav Rev; v.35:p.818–25. 2011 doi: 10.1016/j. neubiorev.2010.10.002. .

Dinan TG, & Cryan JF. Microbes, immunity, and behavior: psychoneuroimmunology meets the microbiome. Neuropsychopharmacology, v.42, p.178-192. 2017

Dwivedi, Y., Zhang, H.,. Altered ERK1/2 signaling in the brain of learned helpless rats: Relevance in vulnerability to developing stress-induced depression. Neural Plasticity 2016. doi:10.1155/2016/7383724

Fernandes BS, Gama CS, Cereser KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. J Psychiatr Res; v.45:p. 995–1004. 2011

Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, Pitman RK.. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. Nat Neurosci v. 5:p.1242–1247. 2002

Gold, P.W., Goodwin, F.K., Chrousos, G.P.,. Clinical and biochemical manifestations of depression. N Engl J Med. V.319,n.6, p.348-353. 1988

Gómez-Lázaro, E., Arregi, A., Beitia, G., Vegas, O., Azpiroz, A., & Garmendia, L. Individual differences in chronically defeated male mice: Behavioral, endocrine, immune, and neurotrophic changes as markers of vulnerability to the effects of stress. *Stress*, v.*14* n.5,p. 537–548. 2011

Hare BD, Beierle JA, Toufexis DJ, Hammack SE, Falls Exercise-associated changes in the corticosterone response to acute restraint stress: Evidence for increased adrenal sensitivity and reduced corticosterone response duration. Neuropsychopharmacology v.39:p.1262–1269. 2014

Henningsen, K., Palmfeldt, J., Christiansen, S., Baiges, I., Bak, S., Jensen, O.N., Gregersen, N., Wiborg, O.. Candidate Hippocampal Biomarkers of Susceptibility and Resilience to Stress in a Rat Model of Depression. Molecular & Cellular Proteomics 11, M111.016428.2012 doi:10.1074/mcp.M111.016428

Hodes, G.E., Pfau, M.L., Leboeuf, M., Golden, S.A., Christoffel, D.J., Bregman, D., Rebusi, N., Heshmati, M., Aleyasin, H., Warren, B.L., Labonté, B., Horn, S., Lapidus, K.A., Stelzhammer, V.,

Wong, E.H.F., Bahn, S., Krishnan, V., Bolaños-Guzman, C.A., Murrough, J.W., Merad, M., Russo, S.J. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress. Proceedings of the National Academy of Sciences 111, 16136–1614
in dopamine. Neurochem Res. V.5 n.1, p.9-22. 2014

Isingrini, E., Perret, L., Rainer, Q., Amilhon, B., Guma, E., Tanti, A., Martin, G., Robinson, J., Moquin, L., Marti, F., Mechawar, N., Williams, S., Gratton, A., Giros, B., Resilience to chronic stress is mediated by noradrenergic regulation of dopamine neurons. Nature Neuroscience v.19, p.560–563. 2016 doi:10.1038/nn.4245

Jochems, J., Teegarden, S.L., Chen, Y., Boulden, J., Challis, C., Ben-Dor, G.A., Kim, S.F., Berton, O. Enhancement of stress resilience through histone deacetylase 6-mediated regulation of glucocorticoid receptor chaperone dynamics. Biological Psychiatry v.77, p.345–355. 2015 doi:10.1016/j.biopsych.2014.07.036

Katz, R., Roth, K., Carroll, B.. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. Neurosci Biobehav Rev. v.5, n.2, p.247 251. 1981
Kim, H., Lee, H., Rowan, J., Brahim, J., Dionne, R.A., Genetic polymorphisms in monoamine neurotransmitter systems show only weak association with acute post-surgical pain in humans. Mol Pain v.2 n.1, 2006

Koolhaas, J., Meerlo, P., De Boer, S., Strubbe, J., Bohus, B.,. The temporal dynamics of thestress response. Neurosci Biobehav Rev.v. 21, n.6, p.775-782.1997

Krishnan, V., Nestler, E.J.,. The molecular neurobiology of depression. Nature. V. 455,n.7215, p.894-902.2008

Larrieu, T., Cherix, A., Duque, A., Rodrigues, J., Lei, H., Gruetter, R., Sandi, C.,. Hierarchical Status Predicts Behavioral Vulnerability and Nucleus Accumbens Metabolic Profile Following Chronic Social Defeat Stress. Current Biology v.27, p. 2202–2210.e4. 2017 doi:10.1016/j.cub.2017.06.027

Li M, Zheng H, Luo Y, He J, Wang W, Han J, Zhang L, Wang X, Ni L, Zhou H, Hu Z, Wu P, Jin Y, Gene deficiency and pharmacological inhibition of caspase-1 confers resilience to chronic social defeat stress via regulating the stability of surface AMPARs. Molecular Psychiatry p. 1 – 13. 2017

Li, Y., Wang, H., Wang, X., Liu, Z., Wan, Q., Wang, G., Differential expression of hippocampal EphA4 and ephrinA3 in anhedonic-like behavior, stress resilience, and antidepressant drug treatment after chronic unpredicted mild stress. Neuroscience Letters v. 566, p.292–297. 2014

Lloyd, C.,. Life events and depressive disorder reviewed: II. Events as precipitating factors. Arch. Gen. Psychiatry v.37 n.5,,p. 541-548 1980

MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT: Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. Proc Natl Acad Sci U S A v.100:p.1387–1392. 2003

McGonagle, K.A., Kessler, R.C.. Chronic stress, acute stress, and depressive symptoms. Am J Community. V.18 n.5, p.681-706.1990

Meerlo, P., Overkamp, G., Daan, S., Van Den Hoofdakker, R., Koolhaas, J.,. Changes in behaviour and body weight following a single or double social defeat in rats. Stress. V.1n.1, p.21-32.1996

Nestler, E.J., Hyman, S.E., Animal models of neuropsychiatric disorders. Nat Neurosci. V.13n.10, p.1161-1169. 2010

Palmfeldt, J., Henningsen, K., Eriksen, S.A., Müller, H.K., Wiborg, O., Protein biomarkers of susceptibility and resilience to stress in a rat model of depression. Molecular and Cellular Neuroscience v.74, p.87–95. 2016 doi:10.1016/j.mcn.2016.04.001

Pearson-Leary, J., Eacret, D., Chen, R., Takano, H., Nicholas, B., Bhatnagar, S., Inflammation and vascular remodeling in the ventral hippocampus contributes to vulnerability to stress. Translational Psychiatry 7, e1160. 2017 doi:10.1038/tp.2017.122

Peters, J.E., Finch, S.B., 1961. Short-and long-range effects on the rat of a fear-provoking stimulus. Psychosom Med. V.23, n.2, p.138-152 1961

Ponomarev, I., Wang, S., Zhang, L., Harris, R.A., Mayfield, R.D., 2012. Gene coexpression networks in human brain identify epigenetic modifications in alcohol dependence. J Neurosci. V.32n.5, p.1884-1897 2012

Pruessner M, Pruessner JC, Hellhammer DH, Bruce Pike G, Lupien SJ .The associations among hippocampal volume, cortisol reactivity, and memory performance in healthy young men. Psychiatry Res v.155:p.1–10. 2007

Pryce, C.R., Rüedi-Bettschen, D., Dettling, A.C., Weston, A., Russig, H., Ferger, B., Feldon, J., 2005. Long-term effects of early-life environmental manipulations in rodents and primates: potential animal models in depression research. Neurosci Biobehav Rev. v.29 n.4,p. 649-674.2005

Qu, Y., Yang, C., Ren, Q., Ma, M., Dong, C., Hashimoto, K., Regional differences in dendritic spine density confer resilience to chronic social defeat stress. Acta Neuropsychiatrica p.1–6. 2017 doi:10.1017/neu.2017.16

Ritter, R.C., Balch, O.K.,. Feeding in response to insulin but not to 2-deoxy-D-glucose inthe hamster. Am J Physiol Endocrinol Metab. p. 234 n.1, 1978

Schmidt, M.V., Trumbach, D., Weber, P., Wagner, K., Scharf, S.H., Liebl, C., Datson, N., Namendorf, C., Gerlach, T., Kuhne, C., Uhr, M., Deussing, J.M., Wurst, W., Binder, E.B., Holsboer, F., Muller, M.B., 2010. Individual Stress Vulnerability Is Predicted by Short-Term Memory and AMPA Receptor Subunit Ratio in the Hippocampus. Journal of Neuroscience v.30, p.16949–16958. 2010 doi:10.1523/JNEUROSCI.4668-10.2010

Schumann, G., Binder, E.B., Holte, A., de Kloet, E.R., Oedegaard, K.J., Robbins, T.W., Walker-Tilley, T.R., Bitter, I., Brown, V.J., Buitelaar, J., Ciccocioppo, R., Cools, R., Escera, C., Fleischhacker, W., Flor, H., Frith, C.D., Heinz, A., Johnsen, E., Kirschbaum, C., Klingberg, T., Lesch, K.P., Lewis, S., Maier, W., Mann, K., Martinot, J.L., Meyer-Lindenberg, A., Müller, C.P., Müller, W.E., Nutt, D.J., Persico, A., Perugi, G., Pessiglione, M., Preuss, U.W., Roiser, J.P., Rossini, P.M., Rybakowski, J.K., Sandi, C., Stephan, K.E., Undurraga, J., Vieta, E., van der Wee, N., Wykes, T., Haro, J.M., Wittchen, H.U., Stratified medicine for mental disorders. Eur. Neuropsychopharmacol.v. 24 n.1, p.5–50. 2014

Seligman, M.E., Learned helplessness. Annu Rev Med. V.23 n.1, p.407-412.1972
Seligman, M.E., Maier, S.F.,. Failure to escape traumatic shock. J Exp Psychol. V.74 n.1, p.1. 1967

Shao, W.-H., Fan, S.-H., Lei, Y., Yao, G.-E., Chen, J.-J., Zhou, J., Xu, H.-B., Liu, H.-P., Wu, B., Zheng, P., Fang, L., Xie, P. Metabolomic identification of molecular changes associated with stress resilience in the chronic mild stress rat model of depression. Metabolomics v.9, p.433–443.2013 doi:10.1007/s11306-012-0460-2

Sheline YI : Hippocampal atrophy in major depression: A result of depression-induced neurotoxicity? Mol Psychiatry v.1:p.298–299. 1996

Sherman, A., Petty, F., Additivity of neurochemical changes in learned helplessness and imipramine. Behav Neural Biol. V.35 n.4, p.344-353. 1982

Shi, J., Potash, J., Knowles, J., Weissman, M., Coryell, W., Scheftner, W., Lawson, W., DePaulo, J., Gejman, P., Sanders, A., Genome-wide association study of recurrent early-onset major depressive disorder. Mol Psychiatry. V.16 n.2, p.193-201. 2011

Shin, S., Kwon, O., Kang, J.I., Kwon, S., Oh, S., Choi, J., Kim, C.H., Kim, D.G.,. mGluR5 in the nucleus accumbens is critical for promoting resilience to chronic stress. Nature Neuroscience v.18, p. 1017–1024. 2015 doi:10.1038/nn.4028

Sun, H., Su, R., Zhang, X., Wen, J., Yao, D., Gao, X., Zhu, Z., Li, H., . Hippocampal GR- and CB1-mediated mGluR5 differentially produces susceptibility and resilience to acute and chronic mild stress in rats. Neuroscience v.357, p.295–302. 2017 doi:10.1016/j.neuroscience.2017.06.017

Surget A, Tanti A, Leonardo ED, Laugeray A, Rainer Q, Touma C, et al. Antidepressants recruit new neurons to improve stress response regulation. Mol Psychiatry v.16 n.12:p.1177–1188. 2011

Surís, A., North, C., Adinoff, B., Powell, C.M., Greene, R., Effects of exogenous glucocorticoid on combat-related PTSD symptoms. Ann Clin Psychiatry. V. 22 n.4, p.274-279. 2010

Szyszkowicz, J.K., Wong, A., Anisman, H., Merali, Z., Audet, M.C., Implications of the gut microbiota in vulnerability to the social avoidance effects of chronic social defeat in male mice. Brain, Behavior, and Immunity v.66, p.45–55. 2017 doi:10.1016/j.bbi.2017.06.009

Taliaz, D., Loya, A., Gersner, R., Haramati, S., Chen, A., Zangen, A.. Resilience to chronic stress is mediated by hippocampal brain-derived neurotrophic factor. J. Neurosci. V.31 n.12, p.4475–4483. 2011

Torres-Berrío, A., Lopez, J.P., Bagot, R.C., Nouel, D., Dal Bo, G., Cuesta, S., Zhu, L., Manitt, C., Eng, C., Cooper, H.M., Storch, K.F., Turecki, G., Nestler, E.J., Flores, C.,. DCC Confers Susceptibility to Depression-like Behaviors in Humans and Mice and Is Regulated by miR-218. Biological Psychiatry v.81, p. 306–315. 2017 doi:10.1016/j.biopsych.2016.08.017

Tran, P.V., Bymaster, F.P., McNamara, R.K., Potter, W.Z., Dual monoamine modulation for improved treatment of major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol. V.23 n.1, p. 78-86. 2003

Tse, Y.C., Montoya, I., Wong, A.S., Mathieu, A., Lissemore, J., Lagace, D.C., Wong, T.P., A longitudinal study of stress-induced hippocampal volume changes in mice that are susceptible or resilient to chronic social defeat. Hippocampus v. 24, p.1120–1128. 2014 doi:10.1002/hipo.22296

Uher, R., McGuffin, P., 2010. The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression: 2009 update. Mol Psychiatry. V.15 n.1, p.18-22 2010

Wang Q., Timberlake M.A., Prall K., Dwivedi Y. The recent progre in animal models of depression. Progress in Neuropsychophasmacology & Biological Psychiatry. Elsevier Inc. 2017 Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.008>.Acesado em: 9 de dezembro de 2017.

Wang, M., Perova, Z., Arenkiel, B.R., Li, B., Synaptic Modifications in the Medial Prefrontal Cortex in Susceptibility and Resilience to Stress. Journal of Neuroscience v.34, p.7485–7492. 2014 doi:10.1523/JNEUROSCI.5294-13.2014

Watanabe Y, Gould E, McEwen BS: Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. Brain Res v.588:p.341–345.1992

Weber MD, Godbout JP, & Sheridan. Repeated social defeat, neuroinflammation, and behavior: monocytes carry the signal. Neuropsychopharmacology,v. 42,p. 46-61.

Weiss, J., Bailey, W., Pohorecky, L., Korzeniowski, D., Grillione, G.. Stress-induced depression of motor activity correlates with regional changes in brain norepinephrine but not stress: dependence on social environment and coping abilities. Neuropsychobiology. V.28 n.1-2, p.95-99. 1980

Weiss, J., Simson, P.G., Ambrose, M., Webster, A., Hoffman, L., Neurochemical basis of behavioral depression. Advances in behavioral medicine v.1, p.233-275. 1985

Willner, P., Towell, A., Sampson, D., Sophokleous, S., Muscat, R. Rreduction os sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant.Psychopharmacology. v. 93, n. 3, p. 358-364. 1987.

Wong, M.L., Licinio, J., Research and treatment approaches to depression. Nat Rev Neurosci. V.2 n.5, p.343-351.2001

Wood, S. K., Wood, C. S., Lombard, C. M., Lee, C. S., Zhang, X. Y., Finnell, J. E., & Valentino, R. J.. Inflammatory factors mediate vulnerability to a social stress-induced depressive-like phenotype in passive Coping Rats. *Biological Psychiatry*, v.*78* n.1, p.38–48. 2015 https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.10.026

Wood, S.K., Zhang, X.Y., Reyes, B.A.S., Lee, C.S., Van Bockstaele, E.J., Valentino, R.J., Cellular adaptations of dorsal raphe serotonin neurons associated with the development of active coping in response to social stress. Biological Psychiatry v.73, p.1087–1094. 2013 doi:10.1016/j.biopsych.2013.01.026

Wood, Susan K.; Walker, Hayley E.; Valentino, Rita J.; Bhatnagar, Seema. Individual Differences in Reactivity to Social Stress Predict Susceptibility and Resilience to a Depressive Phenotype: Role of Corticotropin-Releasing Factor. Endocronology. V. 151, n.4, p. 1795-1805. 2010.

Yang, B., Yang, C., Ren, Q., Zhang, J. chun, Chen, Q. X., Shirayama, Y., & Hashimoto, K.. Regional differences in the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) pro-peptide, proBDNF and preproBDNF in the brain confer stress resilience. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, v.*266* n.8, p.765–769.2016 https://doi.org/10.1007/s00406-016-0693-6

Yang, C., Fujita, Y., Ren, Q., Ma, M., Dong, C., & Hashimoto, K. Bifidobacterium in the gut microbiota confer resilience to chronic social defeat stress in mice. *Scientific Reports*, v.*7*. 2017 https://doi.org/10.1038/srep45942

Yang, C., Shirayama, Y., Zhang, J. C., Ren, Q., & Hashimoto, K. Regional differences in brain-derived neurotrophic factor levels and dendritic spine density confer resilience to inescapable stress. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, v.*18* n.7, p.121.2015 https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu121

Yang, C., Shirayama, Y., Zhang, J.-C., Ren, Q., Hashimoto, K.,. Peripheral interleukin-6 promotes resilience versus susceptibility to inescapable electric stress. Acta Neuropsychiatrica p.1–5. 2015 doi:10.1017/neu.2015.36

Zacharko, R.M., Bowers, W.J., Kokkinidis, L., Anisman, H., 1983. Region-specific reductions ofintrac processes. Behav Brain Res. V.9 n.2, p.129-141.1983

Zhang J, Yao W, Dong C, Han M, Shirayama Y, Hashimoto K. Keap1–Nrf2 signaling pathway confers resilience versus susceptibility to inescapable electric stress. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience p. 1-6 . 2017

Zhang, R. X., Han, Y., Chen, C., Xu, L. Z., Li, J. L., Chen, N., … Lu, L. EphB2 in the Medial Prefrontal Cortex Regulates Vulnerability to Stress. *Neuropsychopharmacology*, v.*41* n.10, p.2541–2556. 2016 https://doi.org/10.1038/npp.2016.58

Zhu, Z., Wang, G., Ma, K., Cui, S., Wang, J.-H., GABAergic neurons in nucleus accumbens are correlated to resilience and vulnerability to chronic stress for major depression. Oncotarget. 2017 doi:10.18632/oncotarget.16411

Zurawek, D., Faron-Górecka, A., Kuśmider, M., Kolasa, M., Gruca, P., Papp, M., Dziedzicka-Wasylewska, M., Mesolimbic dopamine D2 receptor plasticity contributes to stress resilience in rats subjected to chronic mild stress. Psychopharmacology v.227, p.583–593. 2013

Zurawek, D., Kusmider, M., Faron-Gorecka, A., Gruca, P., Pabian, P., Solich, J., Kolasa, M., Papp, M., Dziedzicka-Wasylewska, M.,. Reciprocal MicroRNA Expression in Mesocortical Circuit and Its

Interplay with Serotonin Transporter Define Resilient Rats in the Chronic Mild Stress. Molecular Neurobiology v.54, p.5741–5751. 2017 doi:10.1007/s12035-016-0107-9

Zurawek, D., Kusmider, M., Faron-Gorecka, A., Gruca, P., Pabian, P., Kolasa, M., Solich, J., Szafran-Pilch, K., Papp, M., Dziedzicka-Wasylewska, M.. Time-dependent miR-16 serum fluctuations together with reciprocal changes in the expression level of miR-16 in mesocortical circuit contribute to stress resilient phenotype in chronic mild stress - An animal model of depression. European Neuropsychopharmacology v.26, p.23–36. 2016 doi:10.1016/j.euroneuro.2015.11.013