

FACULDADE NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ  
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

SARAH VIANA BARRETO BASTOS

**NEUROQUÍMICA DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO  
INTEGRATIVA.**

MOSSORÓ-RN  
2020

SARAH VIANA BARRETO BASTOS

**NEUROQUÍMICA DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO  
INTEGRATIVA.**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado á Faculdade Nova Esperança  
de Mossoró, como requisito para a  
obtenção de nota no curso de Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Almino Afonso de Oliveira

MOSSORO-RN  
2020

B327n Bastos, Sarah Viana Barreto.  
Neuroquímica da depressão: uma revisão integrativa /  
Sarah Viana Barreto Bastos. – Mossoró, 2020.  
47f. : il.

Orientadora: Prof. Dr. Almino Afonso de Oliveira Paiva.  
Monografia (Graduação em Biomedicina) – Faculdade  
Nova Esperança de Mossoró.

1. Neurotransmissores. 2. Depressão. 3. Diagnóstico. 4.  
Estresse. I. Paiva, Almino Afonso de Oliveira. II. Título.

CDU 612.8:616.89-008.454

# NEUROQUÍMICA DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado á Faculdade Nova Esperança de Mossoró, como requisito para a obtenção de nota no curso de Biomedicina.

Data da Apresentação: Mossoró- RN, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

## BANCA EXAMINADORA

*Almino Afonso de Oliveira Paiva*

---

Prof. Dr. Almino Afonso de Oliveira Paiva  
Orientador

*Bianca Norrara Costa Gomes da Silva*

---

Prof<sup>a</sup>. Me. Bianca Norrara Costa Gomes da Silva  
Docente da FACENE

*Kalina Fernandes Freire*

---

Prof<sup>a</sup> Me. Kalina Fernandes Freire  
Docente da FACENE

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a todos que convivem com a depressão, em especial aqueles que têm ou que tiveram esse transtorno. Onde por muitas vezes não foi compreendido nem por si próprio, se colocando numa ponte de culpa por não entender ao certo o que lhe estava acontecendo. Pois sabemos o quanto é angustiante não ser dono dos seus próprios pensamentos.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pelo seu imenso amor, sua infinita misericórdia e bondade. Pois sua vontade é boa, agradável e perfeita. Durante toda minha faculdade esteve comigo. Obrigada, Senhor!

Agradeço aos meus pais pela ajuda, pelo incentivo e por sempre acreditarem na minha capacidade, principalmente as palavras de amor e carinho nos momentos mais difíceis. Por poder contar com o apoio da família como minha base em qualquer situação. A minha mãe Maria Antonia pelo seu grande amor, dedicação, proteção, disciplina imposta a mim e pelo seu imenso coração de mãe. Mãe, obrigada por ter me incentivado a terminar esta faculdade. Ao meu pai, Orlando, por ter me dado “assas a voar”, com muita responsabilidade me deu sempre liberdade para fazer minhas escolhas, mesmo sabendo que eu poderia errar ele preferiu que eu aprendesse a lidar com os obstáculos que a vida nos põe. Também não posso deixar de te agradecer por ter sido sempre tão duro comigo, isso me fez aprender a insistir, a lutar. Obrigado, meus amados pais por todo esforço e apoio para me manter aqui durante esses anos.

Ao meu namorado Rodrigo, ofereço um agradecimento especial, por estar do meu lado me dando força, e vivenciando essa etapa da minha vida. Pela paciência, pela compreensão, pelo apoio e pelas palavras, que me confortavam nos momentos árdus. Pelo carinho e o respeito que sempre teve, em especial quando me aturava nos estados de ansiedade, nos momentos de estresse, nos devaneios e nas minhas chatices. Tornando meus dias melhores e mais felizes. Te amo!

As minhas colegas e amigos que compartilharam dessa experiência comigo, escutando meus desabafos. Muito obrigada!

Ao meu orientador Almino Afonso, agradeço pela paciência, pelos apontamentos, pelas ideias, pelo conhecimento compartilhado que foram essenciais para o desenvolvimento desse trabalho.

A minha banca, fico muito grata, pela presença da Prof<sup>a</sup>. Me. Bianca Norrara e da Prof<sup>a</sup>. Me Kalina Freire que prontamente aceitaram o convite e foram muito receptivas e disponíveis para avaliar o meu trabalho.

Só tenho a agradecer a todos que de alguma forma fizeram parte deste processo. Não consigo achar palavras que meçam a minha eterna gratidão, mas fica aqui, o meu muitíssimo obrigado!

*Esse trabalho é o resultado de uma inquietação particular, pois através dele, tive oportunidade de buscar sobre a verdadeira face da depressão principalmente, como ela se apresenta para cada pessoa de forma única.*

*Esse estudo trouxe uma contribuição íntima, onde pude perceber o quanto é importante a compreensão do ser humano que se encontra sem saída, sem direção, vendo sua vida passar sem sentir vontade de vivê-la.*

*Foi possível perceber como a vida pode ser um fardo pesado de ser carregado. Trouxe-me também a vontade de querer ir cada vez mais longe a busca de um mundo mais humano, mais aberto a acolher quem necessita ser compreendido de acordo com os seus conflitos individuais*

## RESUMO

A depressão vem sendo uma das doenças mais comentadas das últimas décadas, além de ser uma doença incapacitante e sem caráter “específico” de pacientes. A disfunção na quantidade de alguns neurotransmissores está diretamente relacionada com a depressão, como: Serotonina, Dopamina e BDNF, assim como outros fatores como estresse e cobranças sociais e profissionais. A bioquímica tenta explicar a relação da depressão ao funcionamento bioquímico da atividade de alguns neurotransmissores. O objetivo desse trabalho é compreender e discutir o desenvolvimento da depressão bem como a sua relação com os neurotransmissores. Desse modo, entender os processos fisiopatológicos dos transtornos depressivos, e encontrar justificativas para os seus aspectos fisiológicos e neuroquímicos. O estudo é uma revisão integrativa da literatura científica nacional e internacional sobre a depressão, com uma abordagem qualitativa de artigos. Para tal pesquisa foi utilizada bases de dados eletrônicas como: Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PUBMED, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline). Serão utilizados os seguintes termos de busca: Depressão, Neurotransmissores, Estresse e Diagnóstico. Também foram utilizados operadores booleanos: “AND” (“E”) e “OR” (“OU”). Os resultados mostraram que as alterações neuroquímicas assim como os diversos fatores, em especial o estresse, influenciam na gravidade e tipo de depressão. Uma possível compreensão do desenvolvimento da depressão poderá garantir benefícios no tratamento como em um diagnóstico precoce. Muitas variáveis se relacionam a um endofenótipo vulnerável ao desenvolvimento de depressão. A modulação dos neurotransmissores que afeta a neurogênese e a neuroplasticidade ocasionada por diversos fatores em especial o estresse, pode muito bem servir para o desencadeamento da depressão.

**Palavras-chave:** Depressão. Neurotransmissores. Diagnóstico.



## ABSTRACT

Depression has been one of the most talked about diseases in recent decades, in addition to a disabling disease and without a “specific” character of patients. A dysfunction in the number of some neurotransmitters is directly related to depression, such as: Serotonin, Dopamine and BDNF, as well as other factors such as stress and social and professional demands. Biochemistry tries to explain the relationship between depression and the biochemical functioning of the activity of some neurotransmitters. The objective of this work is to understand and discuss the development of depression, as well as its relationship with neurotransmitters. In this way, understand the pathophysiological processes of depressive disorders and find justifications for their physiological and neurochemical aspects. The results changed as neurochemical changes, as well as several factors, in particular or stress, influence on severity and type of depression. Many variables relate to an endophenotype that is vulnerable to the development of depression. A modulation of neurotransmitters that affects a neurogenesis and a neuroplasticity caused by several factors in particular or stress, may well serve to trigger depression. The study is an integrative review of the scientific and international literature on depression, with a qualitative approach to the articles. For such research, electronic databases were used, such as: Google Scholar, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), PUBMED, Medical Literature Analysis and Online Recovery System (Medline). The following search terms will be used: Depression, Neurotransmitters, Stress and Diagnosis. Boolean operators were also used: “AND” (“E”) and “OR” (“OR”). A possibility of understanding the development of depression can guarantee benefits in treatment as in early diagnosis.

**Keywords:** Depression. Neurotransmitters. Diagnosis.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Teoria Monoaminérgica da Depressão.....	19
FIGURA 2 – Teoria Neurotrófica da Depressão.....	21

## LISTA DE FIGURAS

FLUXOGRAMA 1 - Fluxograma Seleção dos artigos.....	33
--	----

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Principais hipóteses da depressão.....	23
QUADRO 2 – Critérios diagnósticos para depressão conforme DSM-IV.....	25
QUADRO 3 - Classificação dos Episódios Depressivos.....	27
QUADRO 4 - Subtipos da Depressão .....	28
QUADRO 5 - Resultado das buscas em cada base de dados .....	32
QUADRO 6- Revistas das publicações e suas classificações .....	33
QUADRO 7 - Distribuição dos artigos que constituem o corpus do estudo segundo autores, ano de publicação, título e conclusões .....	35

## LISTA DE ABREVIATURAS

APA – *American Psychiatric Association*

BDNF – *Brain-derived neurotrophic factor*

CID 10 – *Classificação Internacional de Doenças*

CREB – *Camp response element*

DSM-IV – *Diagnostico e Estatístico De Transtornos Mentais IV*

GABA – *Ácido gama-aminobutírico*

HHA – *Hipófise -adrenal*

MAO – *Monoaminoxidase*

MEDLINE – *Medical Literature Analysis and Retrieval*

MRS – *Espectroscopia por ressonância magnética*

NA – *Noradrenalina*

OMS – *Organização Mundial de saúde*

SCIELO– *Scientific Eletronic Library Online*

SNC – *Sistema Nervoso Central*

WHO – *World Health Organization*

5 HT – *5 hidroxitriptamina*

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
1.1 PROBLEMATIZAÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	13
1.2 HIPÓTESE.....	14
1.3 OBJETIVOS .....	14
1.3.1 Objetivo geral.....	14
1.3.2 Objetivos específicos.....	15
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>15</b>
2.1 Depressão.....	15
2.2 Aspectos Fisiológicos e Neurobiológicos da Depressão.....	17
2.3 Fatores Desencadeantes.....	18
2.4 Hipóteses da Depressão.....	18
2.5 Depressão e seus diferentes tipos.....	24
2.6 Tratamentos.....	28
<b>3 CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS.....</b>	<b>30</b>
3.1 TIPO DA PESQUISA.....	30
3.2 LOCAL DA PESQUISA.....	30
3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	30
3.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	30
3.5 PROCEDIMENTO PARA COLETA DE DADOS.....	31
3.6 ANÁLISE DOS DADOS.....	32
3.7 ASPECTOS ÉTICOS.....	32
3.7. DESFECHO PRIMÁRIO.....	32
3.9. DESFECHO SECUNDÁRIO.....	32
3.10 FINANCIAMENTO.....	32
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>32</b>
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>44</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>45</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A depressão vem se tornando uma das doenças que mais tem afetado a população no mundo nas últimas décadas. Sua incidência tem despertado o interesse de novos estudos e pesquisas sobre suas causas. Segundo o Relatório da Organização Mundial de saúde (OMS) relata que o número de casos de depressão aumentou 18% entre 2005 e 2015: são 322 milhões de pessoas em todo o mundo, a maioria mulheres. No Brasil, a depressão atinge 11,5 milhões de pessoas afetando, portanto 5,8% dos brasileiros e 4,4% da população mundial (OMS, 2017). A depressão é uma doença de alta relevância hoje em dia, que afeta não só a pessoa como também a família e a sociedade (COSTA, 2018).

No Brasil, um estudo populacional de 2013 com amostra nacionalmente representativa, baseado na Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), mostrou que a prevalência da depressão é mais significativa entre as mulheres que vivem em áreas urbanas, com níveis educacionais mais baixos e com condições crônicas, como hipertensão e diabetes (LOPES CS, HELLWIG N, SILVA GA, MENEZES PR, 2016). Dados da mesma pesquisa evidenciaram iniquidades no acesso aos cuidados em saúde mental. Verificou-se que a maioria dos brasileiros com sintomas, depressivos clinicamente relevantes (78,8%) não recebia nenhum tipo de tratamento (LOPES CS HELLWIG N, SILVA GA, MENEZES PR, 2016).

Os transtornos depressivos constituem um grave problema de saúde pública devido a sua alta prevalência, repercussões na saúde geral e impacto psicossocial (APA 2014). Em termos mundiais, estimasse-se que em 2020 a depressão será a doença que mais causará incapacidade a saúde. Essa patologia é reconhecidamente um problema de saúde pública e evidencia-se pelo comprometimento das atividades cotidianas do indivíduo, principalmente nos relacionamentos sociais (BLAS E, KURUP AS. 2010).

Existem diversas teorias no estudo da depressão, uma vez que ela pode ser decorrente de fatores genéticos, familiares, psicológicos e sociais. Segundo a OMS caracteriza-se como um conjunto de transtornos, sendo sistematizado como "transtornos do humor" pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais IV (DSM-IV) e "transtornos afetivos" pela Classificação Internacional

de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10).

De acordo com o Ministério da Saúde a depressão caracteriza-se como um distúrbio afetivo muito evidente na sociedade atual, mas que já vem sendo projeto de estudo há muito tempo, sendo que recentemente o Ministério da Saúde a catalogou como questão de saúde pública (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

No Brasil, são escassos os estudos epidemiológicos de prevalência sobre depressão, um dos motivos seria a dificuldade do uso de instrumentos/escalas para o diagnóstico (SZWARC WALD CL, 2014).

Velasco (2009) afirma que existem mudanças no comportamento do indivíduo após a manifestação da depressão, como apresentar danos na vida profissional incluindo depleção na produtividade, prejudica também as relações familiares e sociais podendo levar ao retraimento, pouco interesse em cuidar de si mesmo, dificuldade de aderir ao tratamento, e pensamentos suicidas.

Para Lutz (1985), um ser depressivo, tem o fracasso como uma das principais características, demonstrando um comportamento “diferente” para se relacionar. Não possui a “busca da felicidade” ou do amor próprio que é um dos princípios de todo indivíduo. Cada indivíduo apresenta a doença de forma distinta, devido a subjetividade de cada pessoa. Além da subjetividade a depressão é uma doença que possui classificações e tipos sendo assim cada indivíduo com depressão apresentará uma sintomatologia diferente.

A depressão é uma doença sem um motivo específico, apresentando assim algumas hipóteses. Os fármacos antidepressivos de primeira linha baseiam-se na Hipótese Monoaminérgica, que seria uma depleção da densidade de receptores de Serotonina (5-HT) e Noradrenalina (NA) no córtex pré-frontal e em estruturas límbicas, níveis aumentados de Monoaminoxidase (MAO) em indivíduos deprimidos, diminuição do número de neurônios (MALETIC V, RAISON CL, 2009).

As hipóteses permeiam entre os conceitos relacionados aos neurotransmissores, em especial a Serotonina, Dopamina (DA) e o fator neurotrófico derivado do cérebro, do inglês brain-derived neurotrophic factor (BDNF),(ARANCIO et al 2007). Esses neurotransmissores estão vinculados há neuroplasticidade, ao stress e a apoptose neuronal. O fato de ser um transtorno do humor multifatorial que se manifesta por meio de uma ampla sintomatologia explica a subjetividade de cada paciente. Essa mesma subjetividade será importante para definir a classificação, e o tratamento da doença. Essa classificação é importante, pois os variados quadros



clínicos da doença diferem quanto ao curso e ao prognóstico, assim como apresentam respostas diferentes aos tratamentos (ANTONIO et al, 2006).

A sintomatologia da depressão não apresenta apenas alterações do humor, mas também se manifesta por meio de sintomas cognitivos (dificuldade para tomar decisão, preocupações, padrões de pensamento relativos a culpa, ideação suicida,) e neurovegetativos (alteração no sono, no apetite, no prazer sexual) (LOTUFO NETO, YACUBIAN, SCALCO, E GONÇALVES, 2004). A prevalência de sintomatologia depressiva em diferentes gravidades (leve, moderada e severa) nos estudos variou de 7,8% a 83,49%. (MOREIRA et al,2014). Mais difícil do que o diagnóstico é o tratamento, pois o mesmo depende de algumas variáveis bem como o tipo e os sinais e sintomas associados.

Como um dos fatores da depressão o stress psicológico também está relacionado com a gravidade do episódio, o risco de recidiva e a menor resposta aos antidepressivos convencionais interferindo assim no tratamento (MELLO AAF, MELLO AF, CARPENTER LL, PRICE LH, 2003).

Segundo Fontenelle (2008), é praticamente consenso entre os especialistas de que a associação entre medicamentos e psicoterapia é a maneira mais eficaz para o tratamento da depressão. Até porque, em muitos casos, a doença é uma consequência de dificuldades internas em lidar com a dor, a perda e as dificuldades cotidianas.

## PROBLEMATIZAÇÃO E JUSTIFICATIVA

A depressão é um sério problema de saúde pública que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, é acompanhada por sérios prejuízos funcionais e ocupacionais e altos custos para a sociedade (WHO, 2012). Sabe-se que episódios de estresse prolongado são a principal causa de desenvolvimento de depressão, e entre os mecanismos moleculares responsáveis por seus efeitos sobre o cérebro, destaca-se: atrofia cerebral e neuronal; diminuição da neurogênese; diminuição das ramificações dendríticas e do número de espinhas dendríticas. Em conjunto estes eventos causam danos aos contatos sinápticos e conseqüentemente prejudicam a comunicação neuronal e o processo de neuroplasticidade (DUMAN,2014; ABDALLAH ET AL., 2015). A mesma pode ser caracterizada por transtorno de humor grave com prejuízo da função

mental e com distorção da forma como a pessoa vivencia e entende a realidade.

Durante anos convivi com a depressão e sempre me questionava por não conseguir controlar certos sentimentos, em especial a ansiedade e o medo. Depressão não é aquele sentimento melancólico das tardes de domingo. Tampouco o luto pela perda de algum ente querido, este até pode ser o "gatilho", mas não a doença em si. O que realmente desencadeia a depressão ainda não se é bem estabelecido visto que há mais de uma hipótese e sua manifestação não tem caráter de pacientes específicos.

Desse modo, surge a pergunta: Como se caracteriza a neuroquímica da depressão e como o indivíduo acometido desenvolve esse transtorno?

## 1.1 HIPÓTESES

H0 – O desencadeamento da depressão está relacionado a um desarranjo mental, a fatores genéticos, socioculturais e ambientais, a fatores relacionados à globalização como: cobrança profissional e social, stress e ansiedade.

H1 – O desencadeamento da depressão não está relacionados a um desarranjo mental, a fatores genéticos, socioculturais e ambientais a fatores relacionados a globalização como: cobranças profissionais e sociais, stress e ansiedade.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

Compreender e discutir o desenvolvimento da depressão analisando estudos relacionados aos neurotransmissores que estão vinculados a esse transtorno.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

- ✓ Entender o processo neuroquímico da depressão.
- ✓ Diferenciar os tipos de transtornos depressivos.
- ✓ Discutir as relações entre estresse e depressão.

## 1 REFERENCIAL TEÓRICO

### 1.1 Depressão

Em um estudo recente realizado por MUNHOZ e colaboradores (2016) foi estimado que no Brasil cerca de 4% da população apresenta risco de desenvolver depressão, o que resultaria em cerca de 6,5 milhões de brasileiros com risco de desenvolver esse transtorno. Esse é um dado preocupante, pois este elevado risco indica uma sobrecarga para os serviços de saúde e uma diminuição na produtividade, podendo acarretar um grande impacto socioeconômico (MUNHOZ et al., 2016).

A depressão é um transtorno complexo e multidimensional, a depressão afeta diretamente a qualidade de vida, a saúde mental e a vida social do indivíduo em todos os sentidos. É um dos problemas de saúde mais predominante em todo o mundo, caracterizado por isolamento social, acarretando um risco para suicídios, além de ser um transtorno incapacitante e que está relacionado a desequilíbrios químicos de algumas substâncias do cérebro (HASLAM E JETTEN, 2014). Os principais conceitos do modelo cognitivo-comportamental sobre a depressão surgiram na década de 1960, quando Albert Ellis e Aaron Beck evidenciaram que a depressão é decorrente de pensamentos disfuncionais. Tais distorções se relacionam com as crenças desadaptativas e acarretando comportamentos e emoções disfuncionais (NEUFELD, 2014; RODRIGUES E HORTA, 2012).

É um transtorno que possui um conceito ambíguo devido ser uma doença

multifatorial, dificultando assim, sua exata definição e até mesmo sua compreensão. Evidenciaram que a depressão seria decorrente de pensamentos distorcidos (erros cognitivos). Tais distorções se relacionariam com as crenças desadaptativas e provocariam comportamentos e emoções disfuncionais (NEUFELD, 2014; RODRIGUES; HORTA, 2012).

Deve-se considerar também o histórico familiar de depressão em um dos pais aumenta os riscos, seguidos por estressores ambientais. (MARQUES E HELLIWELL, 2015). A depressão tem se tornado preocupante devido a sua predominância elevada e recorrência, acarretando assim disfunções sociais e ocupacionais, morbidade e de atentados contra a própria vida, além disso, o desenvolvimento de transtornos mentais pode produzir diversos danos psicossociais. (KOLVALSKI, 2015).

A depressão é classificada como um transtorno do humor, multifatorial, que possui uma ampla sintomatologia, que inclui alterações de humor, sintomas cognitivos e neurovegetativos. (RODRIGUES E HORTA, 2012). Considera-se que os sintomas depressivos apresentam natureza duradoura, afetando múltiplas funções e causando danos psicossociais, irritabilidade, desinteresse, desmotivação, o pode apresentar crises de explosão de raiva. (BIAZUS et al.,2016). A tristeza pode ser mascarada por irritabilidade, consumo excessivo de álcool, preocupações e fóbias. Um paciente pode ter depressão, que se manifesta com exacerbação do comportamento histriônico, que aumenta a incapacitação e as relações interpessoais e, em geral, desaparece com um tratamento adequado. A anedonia, perda da capacidade de sentir prazer, pode referir-se não só ao prazer sexual, como no prazer das atividades diárias. Devem ser avaliadas quais atividades antes davam prazer e que se perderam com a depressão. Existem episódios depressivos em que a capacidade de sentir prazer não é alterada, principalmente na depressão atípica (TENG; CEZAR, 2010). Esse transtorno pode aparecer como um sintoma secundário de determinada doença, ou mesmo coexistir junto com outros estados emocionais. (KOLVALSKI, 2015). Sendo assim estudos relacionados ao suicídio mencionam a depressão como um dos principais fatores de riscos, pois é relevante, diante dos atos suicidas (BRAGA, 2013; DELL'AGLIO et al., 2013).

## 1.2 Aspectos Neurofisiológicos e Neuroquímicos da Depressão

Os estudos anatômicos de neuroimagem estrutural e funcional revelam, em pacientes com depressão, uma diminuição do volume do hipocampo. O que ainda não se sabe é se essa depleção é o que ocasiona ou se ela é decorrente da depressão. Há ainda estudos que indicam o volume do hipocampo menor em indivíduos com múltiplos episódios depressivos ou em casos de uma maior duração da depressão (KEMPTON et al., 2011). Estudos recentes de imagem sugerem que sub-regiões do hipocampo são diferencialmente afetadas (MALYKHIN et al., 2010). Em um estudo realizado com um exame de imagem foi observado uma redução volumétrica significativa no giro reto e no córtex orbitofrontal bilateralmente em pacientes depressivos. (RIBEIZ, SALMA ROSE IMANAR, 2014).

Outras alterações estruturais associadas à depressão foram: um menor volume nos lobos pré-frontal e temporal frontal, córtex orbitofrontal, temporal, parietal, hipocampo, amígdala, tálamo, e pálido. Além disso, atrofia em lobo frontal à direita tem sido associada à depressão de início tardio. (RIBEIZ, SALMA ROSE IMANAR, 2014).

Salienta-se, ainda, que através da neuroimagem vem sendo mostrado que existem alguns locais no cérebro mais prejudicados, em especial, o sistema límbico (responsável por controlar as emoções) e o hipotálamo (ligado às sensações de fome, sede, sono, desejo sexual, etc.) (SHIRATORI, 2011).

A perda de prazer é uma característica essencial da depressão isso ocorre, devido à redução dos neurotransmissores. Quando fazemos algo empolgante esses neurotransmissores são liberados em maiores quantidades como recompensa. A falta dos neurotransmissores serotonina, noradrenalina e gama-aminobútrico (Gaba) provoca uma desregulação durante a noite deixando o indivíduo acordado e conseqüentemente cansado ao longo do dia, isso explicaria a insônia ou o sono excessivo. As mudanças de peso estariam vinculadas com as alterações da comunicação entre os neurônios. Essas alterações podem afetar o apetite. Além disso, há suspeitas que indivíduos depressivos possam ter alterações na microbiota intestinal o que pode interferir no comportamento do humor e na sensação de saciedade. O cortisol também afetará no humor em excesso deixando o indivíduo mais tenso e ansioso, além disso, o cortisol desequilibra o sistema imunológico, que já estará debilitado em um indivíduo

depressivo (SCOCCA; BUSIN, PAGLIARIONE, 2018).

### 2.3 Fatores Desencadeantes da Depressão

Estudos dos últimos 40 anos têm demonstrado que o principal fator ambiental que contribui com a depressão é o estresse crônico, pois causa alterações de plasticidade sináptica em regiões límbicas responsáveis pelo humor (OTA E DUMAN, 2013; PENA et al., 2014). Vários estudos indicam que o estresse está relacionado a alterações na liberação e transmissão glutamatérgica implicando modificações estruturais e funcionais em neurônios hipocámpais (SANACORA. et al, 2012). Indivíduos que sofrem de depressão apresentam elevados níveis corticais de glutamato, prejudicando as funções sinápticas, reduzindo a densidade, a conectividade neuronal e o número de ramificações dendríticas (HARDINGHAM E BADING, 2010; KANG et al., 2012).

Estresses crônicos são fatores de risco para o desenvolvimento de depressão, pois sua fisiopatologia está fortemente ligada a prejuízos na neurotransmissão da serotonina (5-ht). Exposição ao estresse crônico desencadeia comportamentos depressivos, anedonia, juntamente com outros sintomas afetivos e comportamentais. (IAN MAHAR. et al, 2013).

Existem vários fatores que podem afetar as substâncias neurotransmissoras, bem como: emoções fortes, drogas, medicamentos, alucinógenos em excesso, infecções, inflamações crônicas, pressões (stress) contínuas, hábitos pessoais como álcool, fumo e alimentação rica em gordura tran. (COSTA, 2018). No passado, acreditava-se equivocadamente, que o único fator desencadeante para depressões seria a genética, mas essa teoria é duvidável, pois o que se herda é a predisposição para a doença. A depressão é um transtorno multifatorial, entre eles estão: alterações genéticas, deficiência alimentar do aminoácido triptofano, entre outros (SHIRATORI, 2011).

### 2.4 Hipóteses da Depressão

Embora existam muitas teorias para explicar todos os contextos da doença, nenhuma delas é conclusiva e totalmente abrangente. A primeira teoria discutida pelos

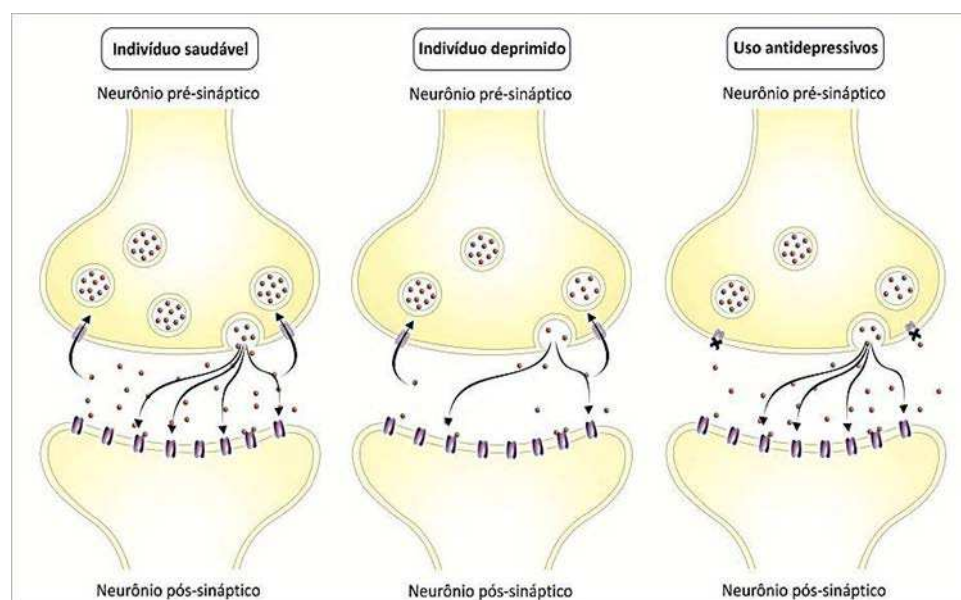
cientistas é a teoria das monoaminas (JOYCE GOMES, DANIELLE GASPAR, 2018).

Na década de 1950, medicamentos como a iproniazida (IMAO) demonstraram resultados na reversão do quadro depressivo em ensaios duplo-cego. Mais tarde, descobriu-se que o medicamento inibia a ação da monoaminoxidase, enzima responsável pela degradação de serotonina e norepinefrina. Então, a depressão foi entendida como um déficit funcional dos transmissores de monoaminas em certos locais do cérebro (RANG, 2016).

Entretanto, esta teoria não explica completamente as bases fisiopatológicas da depressão, principalmente quanto à sua origem. (JOYCE GOMES, DANIELLE GASPAR, 2018).

Essa teoria monoaminérgica (Figura 1), afirma que essa doença está relacionada a uma deficiência de monoaminas (noradrenalina, serotonina e dopamina) na fenda sináptica e que o restabelecimento dessas está associado à melhora dos sintomas depressivos. (PRISCILA B. ROSA, 2016).

FIGURA 1 - Teoria Monoaminérgica da Depressão



Fonte: Adaptado de CASTRÉN (2005).

Em um indivíduo saudável, neurotransmissores monoaminérgicos são liberados pelo neurônio pré-sináptico e podem se ligar a receptores específicos no neurônio pós-sináptico. Segundo a teoria monoaminérgica da depressão, no indivíduo deprimido há uma redução de monoaminas na fenda sináptica. Os fármacos antidepressivos

restabelecem os níveis de monoaminas, como ocorre, por exemplo, no caso dos inibidores seletivos de recaptação de monoaminas, que promovem um aumento da concentração de neurotransmissores monoaminérgicos disponíveis nas sinapses, causando uma diminuição dos sintomas depressivos. (PRISCILA B. ROSA, 2016).

Mesmo a hipótese das monoaminas sendo congruente, surge outra dúvida mediada sobre a eficácia dos antidepressivos. Após poucas horas da ingestão do medicamento os níveis de neurotransmissores são ascendidos. No entanto os sintomas só cessam após semanas sugerindo, assim, que a inibição de recaptação dos neurotransmissores não seja suficiente para obter resultados. Eis que vem a primeira hesitação sobre a teoria monoaminérgica: neurotransmissores ou neuroreceptores? Essa questão levantou uma nova hipótese, a da Dessensibilização dos receptores. Tal hipótese propunha uma desregulação dos neuroreceptores, alterações no número e na sensibilidade dos receptores monoaminérgicos. Como esse efeito demora dias ou semanas para ocorrer, é proposto que a depressão pode ser explicada por uma supersensibilidade de receptores beta-adrenérgicos (CHARNEY et al,1981) (ver Quadro 1).

A sensibilidade beta-adrenérgica melhora as respostas à estimulação serotoninérgica e alfa-adrenérgica, sugerindo que a modulação da sensibilidade do receptor pode ser um mecanismo de ação comum aos antidepressivos tricíclicos, antidepressivos "atípicos" e inibidores da monoamina oxidase (CHARNEY et al.1981).

Essa teoria além de não ser objetiva, tem muitas limitações, uma vez que as alterações relacionadas à sensibilidade e no número de receptores podem ser vistas meramente como marcadores de adaptações crônicas dos neurônios monoaminérgicos, ao invés de representarem o mecanismo terapêutico (HYMAN et al, 1993).

No final do século XIX Albert Von Kölliker e Wilhelm His afirmavam que cada indivíduo possuía quantidades fixas de neurônios e que essas células eram imutáveis. Após anos de estudos e de desenvolvimentos de novas técnicas foi corrigido o equívoco, onde, hoje, sabe-se que os neurônios são células que apresentam mecanismos neurogênicos. A teoria neurotrófica foi desenvolvida a partir de técnicas que mensuravam a quantidade de BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro, do inglês brain-derived neurotrophic factor).

Este peptídeo está relacionado com o desenvolvimento cerebral e diferenciação celular, neuroplasticidade e apoptose. Além disso, tem um efeito neuroprotetor durante toda a vida. Quando ocorre a queda na expressão desta



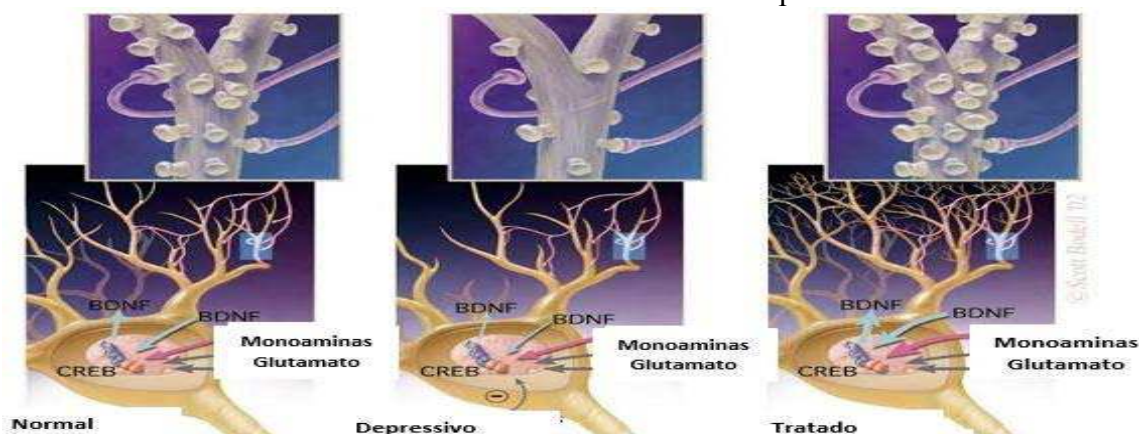
substância, áreas como o sistema límbico e o hipocampo são severamente prejudicados, porém ainda não se sabe quais zonas do hipocampo que, ao apresentar atrofia, promove sintomas depressivos. (BASTOS, 2011).

O BDNF tem se mostrado crucial na regulação da atividade sináptica e plasticidade, tanto através de mudanças funcionais como estruturais nos neurônios (WATERHOUSE et al. 2009).

A teoria neurotrófica também associa essa diminuição de BDNF ao estresse. O aumento de cortisol causa uma interferência na via de sinalização alterando assim o BDNF. Alterações desencadeiam a depressão, onde cérebros depressivos possuem baixos níveis de BDNF o eixo Hipotalâmico-hipófise-adrenal é extremamente ativado em situações de estresse crônico. O cortisol é o produto final do eixo hipotálamo e atua em resposta ao estresse no organismo. Além disso, este hormônio age como um regulador de feedback negativo no hipotálamo e na hipófise. O cortisol também exerce uma função de feedback negativo no eixo hipotálamo através do hipocampo. A regulação do feedback negativo ocorre através de um sistema duplo de receptores de mineralocorticóides e de glicocorticóides. Na depressão, o eixo está desregulado e os mecanismos de feedback negativos são enfraquecidos. O cortisol favorece uma maior atividade da via glutamatérgica, que promove o estresse oxidativo, isto é a prevalência de radicais livres sobre os mecanismos antioxidantes; estes radicais, ao reagir com os neurônios, causa apoptose (PRISCILA B. ROSA, 2016).

A plasticidade sináptica representa uma das funções mais importantes e fundamentais do cérebro - a capacidade de detectar, avaliar e armazenar informações complexas e de obter respostas adequadas e adaptativas a estímulos relacionados subsequentes (DUMAN, R., AGHAJANIAN, G., SANACORA, G. et al. 2016 ).

**FIGURA 2-** Teoria Neurotrófica da Depressão



**Fonte: Adaptado de Redrawn, (2002).**

Outra teoria muito importante é em relação ao neurotransmissor excitatório, é o glutamato. As evidências de que haja ligação entre o neurotransmissor e a depressão foi detectada em exames de imagem e post-mortem. (MATHEWS, 2012).

Pesquisadores encontraram altas taxas de glutamato no fluido cérebro-espinhal de pacientes psicóticos que se suicidaram. O glutamato tem ligação com a fisiopatologia da depressão é a informação de que o neurotransmissor liga as áreas corticais ao sistema límbico, regulando a neurotransmissão. Regula a neurotransmissão noradrenérgica, a neurotransmissão serotoninérgica ao nível dos núcleos da rafe e a dopaminérgica na substância negra e área tegmentar ventral. (BASTOS, 2011).

Estas áreas citadas anteriormente são as principais envolvidas na depressão. O estresse crônico provoca uma disfunção na via glutamatérgica, expressada através da hiperatividade desta, e conseqüentemente há regressão do crescimento neuronal, devido à excitotoxicidade desse neurotransmissor. Embora essa teoria explique a depressão de um modo satisfatório, ainda faltam evidências contundentes que demonstrem mecanismos definitivos de disrupção da via do glutamato, porém, a aplicação de antagonistas de receptores NMDA vem demonstrando uma ótima capacidade de reverter a sintomatologia depressiva. (THOMPSON, 2015).

Outra teoria que vem sustentando o desencadeamento da depressão é a Neuroimunoendócrina. O eixo-hipotalâmico-hipofisário-adrenal sofre alterações que prejudicam a sua regulação. Com efeito, os níveis de cortisol são encontrados em níveis elevadíssimos. O cortisol liberado pelas glândulas suprarrenais se liga no cérebro com alta afinidade aos receptores e com menor afinidade aos receptores de glicocorticóides. Os glicocorticóides é distribuído por todo o cérebro, enquanto o mineralocorticoides é fortemente localizado no hipocampo. (KELLER, 2017).

Com efeito, o hipercortisolismo associado ao aumento de glicocorticoides e mineralocorticoides promovem danos graves. Os mineralocorticoides afetam o hipocampo, promovendo perda de memória. As citocinas que são recrutadas após o dano cerebral destroem as estruturas neuronais, causando a depressão (VISMARI, 2008).

**QUADRO 1 – Principais hipóteses da Depressão.**

<b>HIPÓTESES</b>	<b>CONCEITOS</b>	<b>CONTRA</b>	<b>REFERENCIAS</b>
MONOAMINERGICA	↓ Monoaminas.	Latência da reposta terapêutica.	JOYCE GOMES, DANIELLE GASPAR (2018)
DESSENSIBILIZAÇÃO DE RECEPTORES	Mudança da sensibilidade de receptores. Sem alterações da quantidade.	Não ser objetiva e possuir muitas limitações. E pouca relevância.	CHARNEY <i>et al.</i> ,(1981).
NEUROTRÓFICA  ↓ Neuroplasticidad e Neurogênese <b>BDNF</b>	Alterações da neurogênese, e neuroplasticidade causando atrofia em determinadas regiões neurológicas. Coarctação das células nervosas <b>ESTRESSE</b>	A depressão muitas vezes tem o início “súbito”, o que não. Condiz com a hipótese neurotrófica. Pois as alterações neuroplásticas são processos lentos.	BASTOS, (2011) PRISCILA B. ROSA, (2016)
GLUTAMATO	Neurotransmis-são de algumas moléculas.	Faltam evidências	(THOMPSON, 2015). BASTOS, (2011) MATHEWS, (2012)
NEUROIMUNO- ENDÓCRINA	Cascata inflamatória no cérebro.	Faltam evidências	KELLER, (2017)

Fonte: Do Autor.

Existem vários fatores que podem afetar as substâncias neurotransmissoras, bem como: emoções fortes, drogas, medicamentos, alucinógenos em excesso, infecções, inflamações crônicas, pressões (estresse) contínuas, hábitos pessoais (como uso de álcool e fumo) e alimentação rica em gordura trans. Essas situações contribuem para causar estresses celulares causando descontroles de comunicações intra e intercelulares (COSTA, 2018).

## 2.5 Depressões e seus tipos.

A DSM-IV tem uma tabela com nove critérios para o diagnóstico (Imagem 3). Para ser considerada depressão o paciente deve apresentar pelo menos cinco entre os nove critérios sendo um deles humor deprimido ou perda de interesse. (APA, 2014).

Cezar (2010) caracterizam os sintomas relacionados ao episódio depressivo: humor depressivo; anedonia; alterações no sono, repouso e apetite; diminuição da concentração e da atenção; fadigabilidade, cansaço excessivo; desânimo; sentimento de culpa; ideias de morte e de suicídio; alterações da psicomotricidade. O humor depressivo se refere à tristeza frequente, a maior parte do tempo, em geral, não responsivo a estímulos positivos. Entretanto, não é necessário ter tristeza todo o tempo. E existe a possibilidade de reatividade do humor depressivo em situações positivas na depressão atípica. Sendo assim uma pessoa pode estar em um episódio depressivo e estar se divertindo basta que tenha passado a maior parte do tempo depressivo ao longo das últimas duas semanas. Os outros sintomas comuns são os vegetativos (sono perturbado e apetite diminuído), cognitivos funcionais (concentração e atenção reduzidas, fadigabilidade) e cognitivos de conteúdo depressivo (culpa inutilidade, pessimismo, de morte e suicídio). O sono perturbado pode acontecer tanto na insônia como no sono excessivo. O apetite diminuído pode não ocorrer nas depressões leves ou moderadas e, por vezes, ocorre aumento substancial do apetite, em especial para alimentos ricos em carboidratos. A diminuição da concentração e da atenção pode ser caracterizada pela dificuldade em leitura, pelo esquecimento de palavras ou fatos nas conversas e ineficiência geral da memória. Atividades ou compromissos que antes não eram cansativos passam a ser. As ideias de morte e de suicídio devem ser sempre perguntadas aos pacientes. São ideias que vão desde a vontade de sumir, de desaparecer, de ir para

um lugar muito longe dos problemas até a ideia de que a morte pode ser bem-vinda, um descanso. Essas ideias e planos muitas vezes são secretos. (TENG; CEZAR, 2010).

**QUADRO 2** – Critérios diagnósticos para depressão conforme DSM-IV

<b>Critérios diagnósticos para depressão conforme DSM-IV</b>
1. Humor deprimido
2. Acentuada diminuição de interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (conforme indicado por relato subjetivo ou observação).
3. Perda ou ganho significativo de peso.
4. Insônia ou hipersônia quase diária.
5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias.
6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente auto recriminação ou culpa por estar doente).
8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outra pessoa).
9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

**Fonte:** Adaptado de American Psychiatric Association (2014).

A Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID10) classifica a depressão por episódios depressivos. Nos episódios típicos de cada um dos três graus de depressão: leve, moderado ou grave. Existe alteração da capacidade de experimentar o prazer, perda de interesse, diminuição da concentração, relacionadas à fadiga, mesmo após um pequeno esforço (APA, 2014).

**QUADRO 3** - Classificação dos Episódios Depressivos.

<b>Episódios Depressivos CID 10-F32</b>	
CID10-F32. 0	Episódios Leves
CID10-F32. 1	Episódios Moderados
CID10-F32. 2	Episódios depressivos graves sem sintoma psicóticos
CID 10-F32. 3	Episódios depressivos grave com sintoma psicótico
CID 10-F32. 8	Outros Episódios depressivos
CID 10-F32. 9	Episódios depressivos não especificados

**Fonte:** Organização Mundial de Saúde. Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde: (1997).

**QUADRO 4-** Subtipos e sinais e sintomas da Depressão

SUBTIPOS	CONCEITO	SINAIS E SINTOMAS	REFERÊNCIAS
DISTIMIA	Depleção persistida crônica do humor podendo durar anos.	Dificuldades de tomar decisões, diminuição da autoestima, fadiga, irritabilidade, desesperança.	APA – American Psychiatric Association  CID 10 – Classificação Internacional de Doenças
ATÍPICA	Acontecimentos depressivos recorrentes que podendo ser de intensidade leve ou grave.	Aumento do apetite, fobias, hipersonia, reatividade de humor.	
ENDÓGENA	Prepondera as características endógenas, independentes de fatores psicológicos.	Lentidão psicomotora, anedonia, insônia, perda do apetite, idealização de culpa.	
PSICÓTICA	Grave, sintomas depressivos e psicóticos.	Delírio de ruína ou culpa, delírio hipocondríaco e alucinações.	
ESTUPOR DEPRESSIVO	Grave, podendo levar a morte.	Estado de catalepsia recusa fazer qualquer de suas necessidades fisiológicas podendo fazer no local de permanência.	
ORGÂNICA	Muitas vezes associada a uma doença ou um quadro clínico somático.	Sintomas e sinais gerais da depressão, acompanhados pelos sintomas e sinais das doenças secundárias.	
<i>Transtorno de ansiedade não é visto pela CID10 como um tipo de depressão. A CID11 que entrara em vigor em 2022 a ansiedade será classificada como um tipo de depressivo.</i>			

**Fonte:** Do Autor, 2020.

## 2.6 Tratamento.

Os principais tratamentos disponíveis atualmente são os tratamentos medicamentosos e as psicoterapias. Dentre os tratamentos medicamentosos, os psicofármacos antidepressivos são a opção mais amplamente utilizada (TENG; CEZAR, 2010).

Os antidepressivos atuam diretamente no cérebro, modificando e corrigindo a transmissão neuro-química em áreas do sistema nervoso que regulam o estado do humor (o nível da vitalidade, energia, interesse, emoções e a variação entre alegria e tristeza), quando o humor está afetado negativamente num grau significativo (COSTA, 2018). Há três classes de fármacos mais usados na depressão: inibidores dos transportadores das monoaminas (tricíclicos), inibidores seletivos do transportador da serotonina (SSRIs) e inibidores da enzima (MAO). Estes fármacos funcionam aumentando as concentrações de dopamina, noradrenalina e serotonina entre os neurônios (sinapses). Deste modo aumenta a excitação nas vias cerebrais cujos neurônios utilizam estes neurotransmissores, que são aquelas relacionadas com o bem-estar emocional. (JÚLIA FROZI, RAFAEL MONDRZAK, BETINA LEJDERMAN, 2013).

Os ISRSs inibem de forma potente e seletiva a recaptação de serotonina, resultando em potencialização da neurotransmissão serotoninérgica. Embora compartilhem o principal mecanismo de ação, os ISRS são estruturalmente distintos com marcadas diferenças no perfil farmacodinâmico e farmacocinético. A potência da inibição de recaptação da serotonina é variada, assim como a seletividade por noradrenalina e dopamina. Sertralina e paroxetina são os mais potentes inibidores de recaptação (GOODNICK PJ, GOLDSTEIN BJ, 1998).

O mecanismo de ação comum aos antidepressivos tricíclicos em nível pré-sináptico é o bloqueio de recaptura de Monoaminas, principalmente Norepinefrina (NE) e Serotonina (5-HT), em menor proporção dopamina (DA). Aminas terciárias inibem preferencialmente a recaptura de 5-HT e secundárias a de NE (Kessel JB, Simpson GM, 1995).

A escolha do fármaco a ser usado é individual e deve se basear na tolerabilidade dos efeitos adversos, preferência do paciente, custo, além de levar em consideração os resultados de estudos clínicos realizados, e a qualidade dos mesmos (JÚLIA FROZI, RAFAEL MONDRZAK, BETINA LEJDERMAN, et al.,2013).



Cada vez mais as psicoterapias comportamentais, tratamentos com fitoterapicos e os exercicios físicos vêm apresentando resultados eficientes na modificação do comportamento de pessoas com depressão. O indivíduo com depressão tende a apresentar redução na frequência de comportamentos positivamente reforçados (atividades prazerosas) e aumento, concomitante, de comportamentos de fuga e esquiva de situações aversivas. Parece que a perda de reforçadores positivos e aumento da presença de estímulos aversivos, bem como dificuldade em lidar com situações-problema favoreceriam o desenvolvimento da depressão (LUCIANA CARDOSO, 2011).

O exercício afeta o desempenho cognitivo. Agudamente, especula-se que os efeitos do exercício sobre a resposta cognitiva sejam mediados por aumentos no fluxo sanguíneo cerebral e, por conseguinte, no aporte de nutrientes, ou por um aumento na atividade de neurotransmissores (CARLOS FILHO et 2014).

## 2. CONSIDERAÇÕES METODOLÓGICAS

### 2.1 TIPO DE PESQUISA

Foi realizada uma análise qualitativa, seguindo os passos propostos por GIORGI (1978), MARTINS & BICUDO (1989), FORGHIERI (1993), VALLE (1997)

- Leitura atenta de todos os textos selecionados para aquisição de uma configuração geral sobre a temática;
- Releitura do material selecionado para alcançar o objetivo do trabalho e embasada em uma análise compreensiva dos dados;
- As leituras foram feitas quantas vezes foram necessárias a fim de encontrar as convergências e divergências entre as temáticas dos estudos;
- Síntese através de fichamentos entre as variadas temáticas, possibilitando, assim, uma abrangência dos diversos estudos encontrados

### 2.2 LOCAIS DA PESQUISA

O presente trabalho teve levantamento das publicações realizado nas bases de dados eletrônicas Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), e PUBMED.

### 2.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Corresponde aos artigos encontrados nos bancos de dados referidos no local de pesquisa. Os parâmetros de inclusão definidos: foram textos completos publicados a partir de 2010 sendo eles em inglês e português, experimentais com seres humanos e não experimentais. Como critérios de exclusão foram adotados: artigos publicados antes de 2010

## 2.4 INSTRUMENTO E PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS

Para a coleta de dados foi utilizado descritores cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DECS): Depressão, Estresse, Neurotransmissores, Diagnóstico. Após a identificação, foi realizado a seleção dos artigos de acordo com o tema. Os parâmetros de inclusão definidos foram: textos completos; publicados a partir de 2010. Como critérios de exclusão optou-se pelos editoriais, resumos, os artigos repetido e aqueles publicados antes de 2010.

## 2.5 PROCEDIMENTO DE COLETA DOS DADOS

Para realizar a busca dos artigos científicos, foram utilizados os seguintes Descritores Ciência e Saúde (DeCS): “Depressão” e “Neurotransmissores” e “Diagnóstico” e “Estresse”. Após a identificação, será realizada a seleção dos artigos de acordo com o tema. Também foram utilizados os operadores Booleanos “AND” (“E”) e “OR” (“OU”) no intuito de prospectar trabalhos com maior grau de relação.

## 2.6 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram analisados de forma qualitativa, com o auxílio do instrumento descrito no Anexo 1

## 2.7 ASPECTOS ÉTICOS

Os aspectos éticos quanto à estruturação, referências e normativas deste projeto foram mantidos, ou seja, os conceitos, as autenticidades das ideias, e definições dos autores trabalhados seguirão à risca as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Durante a pesquisa e adotando os cruzamentos: “1#”, “2#” e “3#” foi encontrado 110 artigos. Com relação ao cruzamento “1#” encontrou-se 61 estudos, o “2#” 33 e o “3#” 16. Quando extraído os 110 documentos partiu-se para leitura para analisar o material. A priori, os estudos foram selecionados a partir da análise de título e resumo, onde foram apurados e verificados de modo minucioso. Os documentos podem ser visualizados na. QUADRO 4 .

**QUADRO 5 - Resultado das buscas em cada base de dados.**

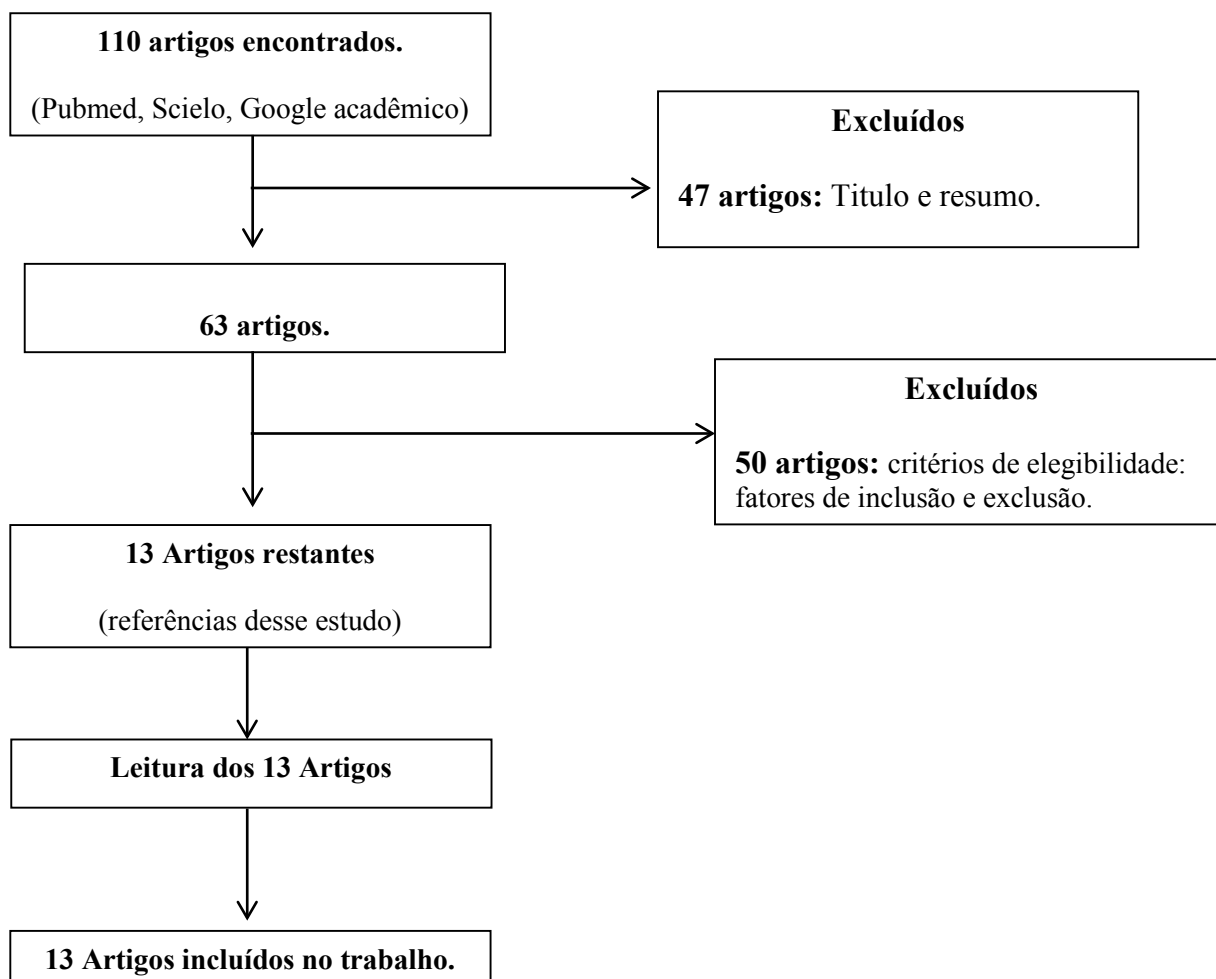
<b>Base de Dados</b>	<b>Cruzamento 1#</b>	<b>Cruzamento 2#</b>	<b>Cruzamento 3#</b>
SCIELO	17	4	3
GOOGLE ACADÊMICO	18	9	4
PUBMED	26	20	9
<b>TOTAL</b>	<b>61</b>	<b>33</b>	<b>16</b>

Fonte: Elaborado pela autora, 2020.

Ressalta-se que após a utilização dos critérios de elegibilidade foram excluídos 97 estudos porque durante análise verificou-se que estes não possuíam pertinência adequada e conteúdo para se adequar a pesquisa, pois não seguiam os critérios de inclusão. Ademais, partiu-se para leitura de 13 documentos.

Na tabela 2, esta melhor descrito os 13 artigos que melhor embasaram e direcionaram esta pesquisa, seguindo os critérios de inclusão e sendo os mais relevantes e assim melhor contribuíram no processo discursivo deste estudo.

## FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DOS ARTIGOS



Dentre os artigos selecionados 10 são do banco de dados da PUBMED, dois foram do banco de dados SCIELO, e um dos artigos, foi selecionado do banco de dados GOOGLE ACADÊMICO.

**QUADRO 6** - Revistas das publicações e suas classificações

ARTIGO	REVISTA	CLASSIFICAÇÃO
Serotonina e neuroplasticidade - Ligações entre fisiopatologia molecular, funcional e estrutural na	Revista Elsevier Science Direct	Qualis-capes em Medicina II como A1

depressão .		
Alterações morfológicas, celulares e moleculares induzidas pelo estresse nas lições do cérebro aprendidas com o modelo de depressão crônica leve.	Revista Elsevier Science Direct	Qualis-capes em Medicina II como A1
Alterações imunes e neurotransmissores: possíveis interações na depressão?	Revista Elsevier Science Direct	Qualis-capes em Medicina II como A1
Mecanismos emergentes de tratamento para depressão: foco no glutamato e na plasticidade sináptica.	Revista Elsevier Science Direct	Qualis-capes em Medicina II como A1
Estresse, serotonina e neurogênese do hipocampo em relação aos efeitos da depressão e antidepressivos	Revista Elsevier Science Direct	Qualis-capes em Medicina II como A1
Plasticidade sináptica e depressão: novos insights sobre estresse e antidepressivos de ação rápida	Revista Nature medicine,	Qualis-capes é A2 em Medicina I.
Alterações morfológicas, celulares e moleculares induzidas pelo estresse nas lições do cérebro aprendidas com o modelo de depressão crônica leve.	Revista Científica da MDP	Qualis-capes Interdisciplinar é A2.
O papel do BDNF na depressão com base em sua localização no circuito neural.	Revista APS	Qualis-capes Interdisciplinar é A1.
Neurotransmissores atípicos e a neurobiologia da depressão.	Revista CNS	Qualis-capes é A2 em Medicina I.
Base celular e molecular da depressão induzida pelo estresse.	Revista americana Psiquiatria Molecular.	Qualis- capes Interdisciplinar é A1.

Depressão e o suicídio.	Revista da Sociedade Brasileira de Psicologia Hospitalar.	Qualis-capes é A2 em Medicina.
Depressão aspectos relevantes	RESO - Revista de Estudos Sociais	Qualis-capes é A2.
Trabalho e depressão: um estudo com profissionais afastados do ambiente laboral	Revista psico	Qualis-capes é A2

Com relação aos níveis de evidência científico em cada artigo, identificou-se que possuem nível 1, ou seja, são estudos de evidências resultantes. Os estudos podem ser verificados no quadro 7.

**QUADRO 7 - Distribuição dos artigos que constituem o corpus do estudo segundo autores, ano de publicação, título e conclusões.**

<b>Autores</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Ano e Título</b>	<b>Conclusões</b>
Daniel Lindqvist et all.	Investigar marcadores de inflamação e estresse oxidativo em indivíduos.	(2016) <b>Estresse oxidativo, inflamação e resposta ao tratamento na depressão maior.</b>	Estão alinhados com relatos anteriores de níveis aumentados de marcadores de inflamação e estresse oxidativo.
Ronald S Duman et all.	Analisar eventos ambientais e outros fatores de risco contribuem para a depressão através de mecanismos celulares e moleculares convergentes que perturbam a função e morfologia neuronal,	(2016) <b>Plasticidade sináptica e depressão: novos insights sobre estresse e antidepressivos de ação rápida.</b>	Foco emergente na sinapse do glutamato como um dos principais alvos do estresse, depressão.

<p>Kraus C, Castrén E, Kasper S, Lanzenberger R.</p>	<p>Observar que a serotonina modula a neuroplasticidade, especialmente no início da vida, e as disfunções em ambos os sistemas também contribuem para a fisiopatologia da depressão.</p>	<p>(2017) <b>Serotonina e neuroplasticidade - Ligações entre fisiopatologia molecular, funcional e estrutural na depressão .</b></p>	<p>A serotonina é um importante fator neuromodulador que regula a neuroplasticidade durante o desenvolvimento inicial e algumas funções permanecem ativas em cérebros totalmente maduros.</p>

<p>Khan AR, Geiger L, Wiborg O, Czéh B.</p>	<p>Discutimos as últimas neuroimagens histopatológicas e post-mortem, bem como alterações moleculares, incluindo descobertas recentes sobre níveis de microRNA</p>	<p>(2020) <b>Alterações morfológicas, celulares e moleculares induzidas pelo estresse nas lições do cérebro aprendidas com o modelo de depressão crônica leve.</b></p>	<p>Os diversos papéis do BDNF na depressão dependem de sua localização.</p>
<p><u>Hui Yu</u> , <u>Zhe-yu Chen.</u></p>	<p>Investigar a contribuição do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e sua sinalização intracelular em diferentes regiões do cérebro para tratamentos de depressão e antidepressivos</p>	<p>(2011) <b>O papel do BDNF na depressão com base em sua localização no circuito neural.</b></p>	<p>Os principais estudos sugerem quatro pontos: primeiro, depressão ou estresse podem reduzir os níveis de BDNF.</p>



<p>Samia Regiane Joca, Gregers Wegener.</p>	<p>O importante papel como mensageiros neurais classificaram o NO e os endocanabinóides como neurotransmissores atípicos.</p>	<p>(2015) <b>Neurotransmissores atípicos e a neurobiologia da depressão.</b></p>	<p>A neurobiologia da depressão tem sido a chamada "hipótese monoaminérgica". No entanto, um crescente corpo de evidências das últimas duas décadas também apóia um envolvimento importante de mecanismos não monoaminérgicos na neurobiologia da depressão e ação antidepressiva.</p>
<p>BarbaraSperner Unterweger Dietmar Fuchs</p>	<p>Analisar os dados recentes que sugerem que condições inflamatórias crônicas pode reduzir a biossíntese das catecolaminas, que podem estar relacionadas às vias perturbadas dos neurotransmissores</p>	<p>(2016) <b>Alterações imunes e neurotransmissores: possíveis interações na depressão?</b></p>	<p>Os estímulos pró-inflamatórios interferem não apenas nos circuitos neurais e neurotransmissores.</p>

<p>Danielle M. Gerhard Eric S. Wohleb Ronald S. Duman</p>	<p>Discutir os mecanismos celulares subjacentes às ações antidepressivas rápidas da cetamina e agentes relacionados, bem como novos alvos seletivos de receptores glutamatérgicos mais seguros e com menos efeitos colaterais.</p>	<p>(2016) <b>Mecanismos emergentes de tratamento para depressão: foco no glutamato e na plasticidade sináptica.</b></p>	<p>Esforços recentes têm sido direcionados para a investigação de agentes de ação rápida que revertem os déficits comportamentais e neuronais do estresse e São discutidos os mecanismos celulares subjacentes às ações antidepressivas rápidas da cetamina e agentes relacionados.</p>
<p>Ian Mahar; Francis Rodriguez Bambico; Naguib Mechawar; José N. Nobrega.</p>	<p>Vincular as hipóteses serotoninérgicas e neurogênicas dos efeitos da depressão e antidepressivos no contexto do estresse.</p>	<p>(2014) <b>Estresse, serotonina e neurogênese do hipocampo em relação aos efeitos da depressão e antidepressivos.</b></p>	<p>Eventos estressantes crônicos da vida são fatores de risco para o desenvolvimento de depressão.</p>
<p>J.-S. Seo; Y. Kim; P. Greengard.</p>	<p>Mostrar que o estresse crônico de restrição induz a perda seletiva de uma proteína</p>	<p>(2017) <b>Base celular e molecular da depressão induzida pelo estresse.</b></p>	<p>Os hormônios do estresse com corticosteróides servem como importantes</p>

	multifuncional que se liga aos receptores 5-HT, nos neurônios		reguladores dos processos cognitivos e emocionais, exercendo efeitos complexos no sistema nervoso central.
Luiz Carlos Golanoski Junior Debora Fiuza Rickli	Observar todos os aspectos da depressão.	(2018) <b>Depressão: aspectos relevantes.</b>	A depressão é um transtorno de humor, caracterizada principalmente por humor triste e diminuído, associado a outros
Gabriela Cavalheiro; Suzana da Rosa Tolfo.	Trabalho e depressão; como associar tais fenômenos?	(2011) <b>Trabalho e depressão: um estudo com profissionais afastados do ambiente laboral.</b>	O trabalho, mesmo sendo considerado central na vida do homem, implica uma parcela muito expressiva do cotidiano da vida das pessoas e que, diante disso, necessita ser administrado.
Fabiana de Oliveira Barbosa; Paula Costa	Revisar as contribuições recentes acerca das características clínicas da	(2011) <b>Depressão e o suicídio.</b>	Uma série de fatores estão associados com o risco de suicídio, incluindo a depressão.

Mosca Macedo; Rosa Maria Carvalho da Silveira	depressão que se encontram vinculadas ao desfecho suicídio.				
--	--	--	--	--	--

Fonte: Elaborado pela autora, 2020.

Verificou-se que todos os estudos possuem objetivos claros e coesos, possibilitando um fácil entendimento. Os anos de publicação variaram entre 2010 a 2020, verificando uma maior incidência de publicação no ano de 2016. As evidências científicas levantadas nesta revisão integrativa apontaram que a depressão é um distúrbio que pode ser desencadeado por muitos fatores (COSTA, 2018).

A explicação mais aceita tem sido a de que no cérebro dos deprimidos haveria diminuição da produção de certos neurotransmissores. Baixos níveis de serotonina em áreas do cérebro seriam a causa da depressão. A hipótese monoaminérgica se tornou duvidável e hoje as hipóteses vinculadas ao estresse são as mais aceitáveis. Pois o cotidiano da vida das pessoas necessita ser administrado junto a outros interesses, vínculos e compromissos, seja com a família, seja com responsabilidades econômicas e sociais, e quando a uma pressão nesses aspectos isso interferem na condição de saúde e doença. (PRISCILA B. ROSA; 2016).

Para os autores J.-S. Seo; Y. Kim; P. Greengard (2017), o estresse é um dos fatores em maior evidencia para o desenvolvimento da depressão. As evidências científicas levantadas nesta revisão integrativa apontaram que a depressão pode ser desencadeada em qualquer pessoa independente de sexo ou idade. Segundo essa hipótese, como resposta ao estresse, a hipófise manda um comando para as adrenais produzirem cortisol e outros derivados da cortisona. Os trabalhos selecionados mostram que esses hormônios do estresse danificam os neurônios. O estresse constante altera os circuitos neuronais que chegando a modificar a anatomia cerebral.

Gabriela Cavalheiro e Suzana da Rosa Tolfo (2011), afirmam que a depressão pode manifestar-se em diferentes momentos do ciclo de vida de uma pessoa. Pode ser entendida, no senso comum, como qualquer manifestação de tristeza.

. Os estudos sobre a depressão são ainda controversos, entretanto, autores como: Kraus C, Castrén E, Kasper S, Lanzenberger R (2017), esclarecem que os impactos da depressão são associados a plasticidade sináptica e neurogênese alteradas.A

ressonância magnética estrutural em pacientes revela reduções específicas da doença na substância cinzenta, um marcador de neuroplasticidade e reversibilidade após o tratamento seletivo com inibidores da recaptação de serotonina.

A teoria monoaminérgica também é defendida pelos autores Samia Regiane Joca, Fabricio Araujo Moreira, Gregers Wegener (2015), mas com ressalvas. Pois a descoberta de óxido nítrico (NO) e sinalização endocanabinóide no cérebro desafia a hipótese monoaminérgica já estabelecida. Esses transmissores são sintetizados e liberados sob demanda pelos neurônios pós-sinápticos, e podem atuar como um mensageiro retrógrado no terminal pré-sináptico, modulando a liberação de neurotransmissores. Esses mecanismos de sinalização não convencionais e o importante papel como mensageiros neurais classificaram o NO e os endocanabinóides como neurotransmissores atípicos. Uma melhor compreensão dos mecanismos de sinalização de NO e endocanabinóides na depressão poderia fornecer novos caminhos para o desenvolvimento de novos antidepressivos não baseados em monoamina.

Segundo Ian Mahar *et al* (2014), eventos estressantes são fatores de risco para o desenvolvimento de depressão, sua fisiopatologia está fortemente ligada a prejuízos na neurotransmissão da serotonina (5-HT). Verificou-se que a exposição ao estresse acarreta comportamentos depressivos, incluindo anedonia como muitos outros sintomas afetivos, cognitivos e comportamentais. A heterogeneidade desses sintomas representa a pluralidade de estruturas corticolímbicas envolvidas na regulação do humor que são afetadas adversamente no distúrbio. Também se demonstrou que o estresse crônico regula negativamente a neurogênese do hipocampo.

O avanço da neurociência tem permitido uma melhor compreensão a respeito da plasticidade de sinapses glutamatérgicas. Danielle M. *et al* (2016), explica que a comunicação entre neurônios é passível de frequentes modificações, até mesmo no encéfalo. Esta capacidade de circuitos neuronais fortalecerem ou enfraquecerem interações sinápticas específicas. E essas modificações ocorrem de acordo com as diferenças ambientais.

Os autores Hui Yu e Zhe-Yu Chen (2011) vinculam a depressão com o estresse. Um dos neurotransmissores relacionado ao estresse é o BDNF. O mesmo está relacionado com a apoptose e a neuroplasticidade neuronal. A exposição a fatores estressantes tem papel importante no desenvolvimento de transtornos depressivos. Os mecanismos envolvidos nesta relação, no entanto, ainda são pouco conhecidos, mas algumas evidências sugerem a participação da formação hipocampal. O estresse pode

causar alterações plásticas no hipocampo, que incluem remodelação dendrítica e inibição de neurogênese.

Barbara Sperner, Unterweger Dietmar e Fuchs Vincul (2016), dizem que distúrbios inflamatórios crônicos, como infecções, e doenças autoimunes estariam relacionadas com depressão pois um metabolismo perturbado das catecolaminas e de outros neurotransmissores desempenham um papel importante na patogênese da depressão. A patogênese desses sintomas ainda não está clara. Os estímulos pró-inflamatórios interferem não apenas nos circuitos neurais e neurotransmissores do sistema serotoninérgico, mas também nos do sistema adrenérgico.

Contudo a hipótese H0 seria totalmente aceitável, visto que o desencadeamento da depressão estaria sim relacionado a um desarranjo mental, ocasionado a fatores genéticos, socioculturais e ambientais e essencialmente relacionado ao estresse e ansiedade. Para compreender melhor o desenvolvimento da depressão podemos fazer uma relação entre muitos fatores, começando pela hereditariedade, ambiente, traumas, eventos estressantes. O estudo de Samia Regiane Joca, Gregers Wegener (2015), relata também que o eixo HPA é um dos sistemas mais importantes a ser estudado para esclarecer a etiologia da depressão, mas muitos outros fatores também precisam receber atenção.

Analisando os estudos relacionados foi possível entender os processos fisiopatológicos dos transtornos depressivos bem como relacionar o estilo de vida de indivíduos com sintomas de depressão. O conhecimento nesta área de interesse está se tornando mais consistente.

## 4 CONCLUSÃO

Foi muito importante a busca na literatura pelas características da depressão. Na perspectiva da abordagem fenomenológica, cada pessoa acometida com a depressão experiencia a doença à sua maneira e particularidade, por este motivo, o primordial é que haja a compreensão deste ser humano, respeitando seu mundo próprio, que se encontra em conflito.

A depressão é um distúrbio que não escolhe suas vítimas, pode acometer qualquer um. Embora os estudos de incidência sejam escassos não tenha um cálculo exato, estima-se que mais cerca de 30% da população mundial sofra de depressão. Nesse trabalho podemos entender que a depressão é uma doença multifatorial ligada a diversas respostas fisiológicas e neuroquímicas. Que pode ter cura através de tratamento adequado mediante ao tipo de depressão. Quimicamente, a depressão é causada através de desarranjo nos neurotransmissores.

A depressão segue ainda com muitas hipóteses sendo a mais relevante vinculada ao estresse. Eventos estressantes crônicos da vida são fatores de risco para o desenvolvimento de depressão, onde a fisiopatologia está fortemente ligada a prejuízos na neurotransmissão da serotonina e ao BDNF. Também Há uma correlação entre depressão e reatividade do eixo pituitária-adrenal-cortical, que se constitui em um dos eixos do estresse. Há também evidência de que a depressão possa ser um sintoma de stress patológico, principalmente do stress interpessoal.

## REFERÊNCIAS

- American Psychiatric Association (APA). **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. Porto Alegre: Artmed. (2014).
- ALONSO, J., PETUKHOVA, M., VILAGUT, G., CHATTERJI, S., HEERINGA, S., USTUN, TB, & ARANCIO O, CHAO MV. **Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia**. *Curr Opin Neurobiol* 2010; 7:325-30.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- ANDREW F. LEUCHTER, IAN A. COOK, AIMEE M. HUNTER, CHAOCHAO CAI, STEVE HORVATH. **Resting-State Quantitative Electroencephalography Reveals Increased Neurophysiologic Connectivity in Depression**. *PLoS ONE*, 2012; 7 (2): e32508 OI: 10.1371/journal.pone.0032508
- ANDREWS, P. W. et al. **Is serotonin an upper or a downer? The evolution of the serotonergic system and its role in depression and the antidepressant response**. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, Ontario, v. 51, n. 2015, p. 164-188, jan. 2015.
- AQUINO, THIAGO ANTÔNIO AVELLAR DE; DARA, DANY MONIQUE BATISTA E SIMEAO, SHIRLEY DE SOUZA SILVA. **Depressão, percepção ontológica do tempo e sentido da vida**. *Rev. bras. ter. cogn.* [online]. 2016, vol.12, n.1, pp. 35-41.
- ARNONE, D. et al. **Role of Kynurenine pathway and its metabolites in mood disorders: A systematic review and meta-analysis of clinical studies**. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, Houston, v. 92, n. 2018, p. 477-485, nov./jun. 2018.
- BARBARA SPERNER-UNTERWEGER, CLAUDIA KOHL, DIETMAR FUCHS; **Alterações imunológicas e neurotransmissores: possíveis interações na depressão?** Publicação: *Progresso em Neuro-Psicofarmacologia* 3 de janeiro de 2012.
- BELZUNG, Catherine; WILLNER, Paul; PHILIPPOT, Pierre. **Depression: from psychopathology to pathophysiology**. *Current opinion in neuroscience*, Tours, v. 2015, n. 30, p. 24-30, set. 2014.
- BRADLEY, K. A. L. et al. **The role of the kynurenine pathway in suicidality in adolescent major depressive disorder**. *Psychiatry Research*, New York, v. 227, n. 2015, p. 206-212, nov./abr. 2015.
- BRYLEVA, Elena Y.; BRUNDIN, Lena. **Kynurenine pathway metabolites and suicidality**. *Neuropharmacology*, Grand Rapids, v. 112, n. 2017, p. 324-330, jan. 2016.



BLAS E, KURUP AS. **Equity, social determinants and public health programmes.** Geneva: WHO; 2010.

CHRISTOPH KRAUS, EERO CASTRÉN, SIEGFRIED KASPER, RUPERT LANZENBERGER. **Serotonina e neuroplasticidade - Ligações entre fisiopatologia molecular, funcional e estrutural na depressão.** Comentários sobre Neurociência e Bio-comportamental. Elsevier

COSTA, R. **Bioquímica da Depressão 2.** Disponível em: FEIJÓ, M. F.; BERTOLUCCI C. M.; REIS C. 2010.

DANIELLE M. GERHARD, ERIC S. WOHLER, RONALD S. DUMAN **Mecanismos emergentes de tratamento para depressão: foco no glutamato e na plasticidade sináptica.** Hoje a descoberta de drogas. Elsevier. Março de 2016.

DUMAN, RONALD S.; LI, NANXIN. **A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists.** Philosophical Transactions of the Royal Society, New Haven, v. 2012, n. 367, p. 2475-2484, jan. 2012

EEDE, Filip Van Den; CLAES, Stephan J.. **Mechanisms of depression: role of the HPA axis.** Drug discovery Today: Disease Mechanisms, Antwerp, v. 1, n. 4, p. 413-418, fev. 2004.

FABIANA DE OLIVEIRA BARBOSA; PAULA COSTA MOSCA MACEDO; ROSA MARIA CARVALHO DA SILVEIRA. **Depressão e o suicídio.** Rev. SBPH vol.14 no.1 Rio de Janeiro jun. 2011.

GABRIELA CAVALHEIRO; SUZANA DA ROSA TOLFO. **Trabalho e depressão: um estudo com profissionais afastados do ambiente laboral.** Psico-USF (Impr.) vol.16 no.2 Itatiba May/Aug. 2011

GOODNICK PJ, GOLDSTEIN BJ. **Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders – I: Basic pharmacology.** J Psychopharmacol 1998;12(3 suppl B): S3-S20

HAASE, Jana; BROWN, Eric. **Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression —A central role for the serotonin transporter?** Pharmacology & Therapeutics, Dublin, v. 147, n. 2015, p. 1-11, nov. 2014.

HAMON, Michel; BLIER, Pierre. **Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments.** Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, Paris, v. 45, n. 2013, p. 54-63, abr. 2012.

IAN MAHAR, FRANCIS RODRIGUEZ BAMBICO, NAGUIB MECHAWAR, JOSÉ N. NOBREGA. **Estresse, serotonina e neurogênese do hipocampo em relação aos efeitos da depressão e antidepressivos.** Comentários sobre Neurociência e Bio-comportamental. Elsevier. Janeiro de 2014.

Joca SR, Moreira FA, Wegener G. **Atypical Neurotransmitters and the Neurobiology of Depression.** *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2015;14(8):1001-1011. doi:10.2174/1871527314666150909114804.

KESSEL JB , SIMPSON GM. **Tricyclic and Tetracyclic Drugs.** In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 6th ed. Baltimore: Williams e Wilkins; 1995. p. 2096-112.

KELLER, J. et al. HPA Axis in Major Depression: Cortisol, Clinical Symptomatology, and Genetic Variation Predict Cognition. *Molecular Psychiatry, Palo Alto,* v. 22, n. 4, p. 527-536, mar. 2017.

Khan AR, Geiger L, Wiborg O, Chéz B. **Alterações morfológicas, celulares e moleculares induzidas pelo estresse nas lições do cérebro aprendidas com o modelo de depressão crônica leve.** *Células* . 2020; 9 (4): 1026. Publicado em 2020, em 21 de abril. Doi: 10.3390 / cells9041026.

KOLVALSKI, A. **An economic theory of suicide.** *The journal of political economy.* v.82, n.1, p.83-98, 2015.

LAFER, Beny e VALLADA FILHO, Homero Pinto. **Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos.** *Rev. Bras. Psiquiatr. [conectados].* 1999, vol.21, suppl.1 [citado 2019-09-30], pp.12-17.

LEVINSON, D. (2011). **Dias fora do papel devido às condições físicas e mentais comuns: resultados dos inquéritos de saúde que mundo mental.** *Molecular Psychiatry,* 16 ( 12), 1234-1246.

LIU, X. **Imbalanced kynurenine pathway in schizophrenia and depression - immunological and genetic aspects.** Tese (Doutorado em Farmacologia) - Department of Physiology and Pharmacology, Karolinska Institutet. Estocolmo, p. 80. 2016.

LOPES CS, HELLWIG N, SILVA GA, MENEZES PR. **Inequities in access to depression treatment: results of the Brazilian National Health Survey - PNS.** *Int J for Equity Health* 2016; 15: 154.

LUIZ G, JUNIOR; DEBORA FIUZA RICKLI. **Depressão Aspectos Relevantes.** *Revista reso* v. 1 n. 1.2018.

MAHAR, I. et al. **Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects.** *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* Montreal, v. 38, n. 2014, p. 173-192, mai./nov. 2013.

MARQUES et al HELLIWELL, J.H. **Does suicide pose a puzzle?** *Indicators.* 2014.

MATHEWS, Daniel C.; HENTER, Ioline D.; JR, Carlos A. Zarate. **Targeting the Glutamatergic System to Treat Major Depressive Disorder: Rationale and Progress to Date.** *Drugs*, Bethesda, v. 72, n. 10, jul. 2012.

NEUFELD, C. B. (2014). **Intervenções e pesquisas em terapia cognitivo- comportamental com indivíduos e grupos.** Novo Hamburgo: Sinopsys.

MAHAR, I. et al. **Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects.** *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* Montreal, v. 38, n. 2014, p. 173-192, mai./nov. 2013.

QUEIROZ, L. **Depressão e Bioquímica Cerebral: Além do Aspecto Psicológico.**

RODRIGUES, V. S. M., & HORTA, R. L. **Modelo cognitivo comportamental da depressão.** (2012).

RENSHAW PF, LAFER B, BABB SM, FAVA M, STOLL AL, CHRISTENSEN JD, *et al.*. **Basal ganglia choline levels in depression and response to fluoxetine treatment: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study.**

TAVARES, LEANDRO A **depressão como "mal-estar" contemporâneo medicalização e (ex)-sistêcia do sujeito depressivo.** São Paulo: UMESP, Cultura Acadêmica, 2010.

SAMIA REGIANE JOCA, FABRICIO ARAUJO MOREIRA E GREGERS WEGENER, **"Neurotransmissores atípicos e neurobiologia da depressão", CNS e distúrbios neurológicos - Drug Targets** (2015) 14: 1001.

SEO, J., WEI, J., QIN, L. et al. Base celular e molecular para depressão induzida por estresse. *Mol Psychiatry* 22, 1440-1447 (2017).

SPERNER-UNTERWEGER B, KOHL C, FUCHS D. **Alterações imunológicas e neurotransmissores: possíveis interações na depressão ?.** *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* . 2014; 48: 268-276. doi: 10.1016 / j.pnpbp.2012.10.006

YU H, CHEN ZY. **The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry.** *Acta Pharmacol Sin*. 2011;32(1):3-11. doi:10.1038/aps.2010.184

World Health Organization (WHO). **Depression and Other Common Mental Disorders – Global Health Estimates.**