UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

LUANA GONÇALVES ZAMARRENHO

Efeitos agudos centrais do canabidiol por meio de neuroimagem funcional
e sobre o reconhecimento de emoções faciais em pacientes com transtorno
depressivo maior

Ribeirão Preto

2019

LUANA GONÇALVES ZAMARRENHO

Efeitos agudos centrais do canabidiol por meio de neuroimagem funcional
e sobre o reconhecimento de emoções faciais em pacientes com transtorno
depressivo maior

Tese de Doutorado apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Saúde Mental, da
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da
Universidade de São Paulo para a obtenção
do título de Doutor.

Área de Concentração: Saúde Mental

Orientador: Prof. Dr.
José Alexandre de Souza Crippa

Ribeirão Preto

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Zamarrenho, Luana Gonçalves

Efeitos agudos centrais do canabidiol por meio de neuroimagem funcional e sobre o reconhecimento de emoções faciais em pacientes com transtorno depressivo maior

195 f. : il.

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/Universidade de São Paulo.

Área de Concentração: Saúde Mental

Orientador: Crippa, José Alexandre de Souza

1. Canabidiol 2. Transtorno Depressivo Maior 3. Ressonância Magnética Funcional 4. Reconhecimento de Expressões Faciais de Emoções

ZAMARRENHO, Luana Gonçalves

Efeitos agudos centrais do canabidiol por meio de neuroimagem funcional e sobre o reconhecimento de emoções faciais em pacientes com transtorno depressivo maior

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor.

Área de Concentração: Saúde Mental

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura _____

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Isidoro e Thereza e ao meu irmão André, que sempre estiveram ao meu lado me amparando e apoiando. Sou imensamente grata ao amor que eles sempre dedicaram a mim. Agradeço também a toda a minha família.

Ao meu companheiro Diego que, independente de todas as situações inusitadas do caminho, sempre esteve ao meu lado me ajudando nos momentos difíceis e comemorando os momentos felizes. Agradeço também aos seus pais Marcos e Maria Alice à sua irmã Alinne, que sempre me acolheram como membro de sua família.

Ao meu orientador Prof. Dr. José Alexandre de Souza Crippa, pela orientação, apoio e dedicação e por ter me proporcionado a oportunidade de desenvolver este estudo. Foi um privilégio poder contar com seu conhecimento e experiência, que tanto contribuíram para o meu crescimento.

À Profa. Dra. Rocío Martín-Santos, que sempre esteve ao meu lado, oferecendo todo o seu carinho, dedicação, conhecimento e seus “olhos de lince” que tanto contribuíram para a minha evolução.

Aos nossos queridos voluntários, por sua determinação, dedicação e imensa paciência. Por participarem do estudo e me oferecerem a oportunidade de aprender mais diariamente. Sem eles este estudo jamais seria realizado.

Aos professores do nosso laboratório de Psicofarmacologia, especialmente à Profa. Dra. Flávia de Lima Osório, que sempre me tratou com tanto carinho e nunca hesitou em contribuir para o desenvolvimento deste estudo sob todos os aspectos, por compartilhar seu conhecimento. Agradeço também ao Prof. Dr. Antônio Waldo Zuardi, Prof. Dr. Jaime Eduardo Cecílio Hallak, Prof. Dr. João Paulo Machado de Sousa, Prof. Dr. Rafael Sanches e ao Prof. Dr. Rafael Guimarães dos Santos, que sempre estiveram presentes, contribuindo com seu conhecimento e me motivando a seguir em frente.

À Sandra, Solange, Marcela e Ivana, que além de oferecer diariamente a competência do seu trabalho, sempre me trataram com muito carinho. Agradeço também a todos os funcionários do HC, sem eles o nosso trabalho não seria possível, pela manutenção da organização, da limpeza e dos nossos equipamentos.

A todos os funcionários do Departamento de Psicologia e Educação – FCLRP, a todos os funcionários do atendimento da Saúde Mental, dos Núcleos de Saúde da Família, dos Ambulatórios do HC-FMRP, da Imprensa USP e aos profissionais que atendem em clínicas privadas, pela disponibilidade e contribuição para o recrutamento dos voluntários.

A todos os funcionários responsáveis pelos exames de ressonância do HC-FMRP, especialmente à Lucina e Célia que sempre estavam ao meu lado em todos os momentos do desenvolvimento do estudo.

A todos os funcionários da UPC, especialmente Luci, Carlos, Fabiana, Maria Amélia e todos os enfermeiros que sempre estavam disponíveis e dedicados.

Aos meus amigos de laboratório, Aline, Livia, Mariana, André, Mara, Thiago, Vanessa, Juliana, Giordano e Ana, por terem me acolhido com carinho nos momentos em que mais precisei.

Aos professores que colaboraram para o desenvolvimento desse estudo, sempre com muita dedicação: Prof. Dr. Antonio Carlos dos Santos, Prof. Dr. Carlos Ernesto Garrido Salmon e seu aluno Dr. Rodolfo, à Profa. Dra. Alline Cristina de Campos e seus alunos Eduardo, Dra. Maria José e Dra. Maria Adrielle, à Profa. Dra. Maria Eugênia Queiroz Nassur e aos seus alunos Camila e Israel.

Às Instituições Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), por contrinuírem com auxílio financeiro referente à bolsa de doutorado e auxílio com os materiais necessários para o estudo, respectivamente.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

PRODUÇÃO CIENTÍFICA REFERENTE À TESE

ZAMARRENHO, L. G.; CRIPPA, J. A. S.; MARTÍN-SANTOS, R. **Effect of Antidepressant Treatment on Functional Cerebral Connectivity in Major Depressive Disorder: Systematic Review.** Neuroscience & Behavioral Reviews. (APENDICE - A).

RESUMO

ZAMARRENHO, L. G. **Efeitos agudos centrais do canabidiol por meio de neuroimagem funcional e sobre o reconhecimento de emoções faciais em pacientes com transtorno depressivo maior.** 2019. 195 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Estudos pré-clínicos verificaram que o canabidiol (CBD) possui propriedades antidepressivas. Entretanto, não foram realizados estudos clínicos sobre este aspecto. O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos agudos do CBD sobre a conectividade funcional cerebral e sobre o processamento emocional em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM). O recrutamento foi realizado em Núcleos de Saúde, Ambulatórios do HC-FMRP-USP, Departamento de Psicologia e Saúde Mental, indicação de clínicas privadas e divulgação pela imprensa USP, de maio 2016 a maio 2019. Os critérios de inclusão foram: idade entre 20 e 50 anos, Índice de Massa Corporal (IMC) entre 18 e 30 kg/m, diagnóstico de transtorno de TDM (SCID-5), episódio depressivo atual (HAMD $\geq$ 17). Os critérios de exclusão foram: tabagismo, uso de medicamentos, *Cannabis* ou outras substâncias, gravidez, doença clínica importante, doença neurológica, sintomas psicóticos ou ideação suicida e contraindicações para RM. O recrutamento teve duas etapas: triagem inicial (*e-mail*), que consistiu na aplicação de questionário com os critérios supracitados; e entrevista de diagnóstico (SCID-5, HAMD e MADRS). Após o recrutamento, os voluntários elegíveis foram contatados para a coleta, que consistiu em duas sessões experimentais (quatro horas de duração), separadas por no mínimo 14 dias. As sessões foram idênticas e consistiram em exame de urina (toxicológico e gravidez), escalas autoaplicáveis (PHQ-9 e BAI), administração via oral de cápsulas de CBD (300 mg) ou placebo (procedimento duplo cego e cruzado), tarefa de REFE (+90 min), exame de RMf (+120 min) e coleta de sangue (+180 min). Durante as sessões, foi aferida a pressão arterial e aplicadas as escalas VAMS e VAMS-D por cinco vezes (-30, 0, +90, +120 e +150 min). A caracterização dos voluntários (escore nas escalas, idade, gênero e escolaridade) foi realizada por estatística descritiva, para as comparações entre placebo e CBD foi utilizado teste t para amostras pareadas (REFE e RMf – SPM12). Foi utilizada ANOVA (medidas repetidas) para pressão arterial e escalas analógicas. Ao nível de significância $p < 0.05$. Passaram pela triagem inicial 1.124, 35 foram considerados elegíveis e 20 passaram pela etapa de entrevista SCID-5. Foram elegíveis 12 voluntários. A coleta foi concluída com 10 voluntários e as análises com seis voluntários de ambos os sexos e idade de 34,3 (8,6) anos. O CBD não alterou a pressão arterial, nem os sintomas de humor durante as sessões. O CBD não alterou o desempenho na tarefa de REFE. Foram observadas alterações na conectividade funcional, caracterizadas pelo aumento na conectividade entre córtex parietal superior e núcleo caudado, giro supramarginal e córtex visual, e córtex pré-frontal rostral e vermis no dia que foi administrado placebo e conectividade aumentada entre córtex cingulado anterior e córtex temporal inferior, córtex cingulado posterior com córtex occipital e visual, e do pré-cúneo com área suplementar motora, após administração do CBD. Em pacientes com TDM, o CBD não alterou o processamento emocional, mas aumentou a conectividade funcional entre estruturas do *salience network* e do *default mode network*.

Palavras-chaves: Canabidiol, Transtorno Depressivo Maior, Ressonância Magnética Funcional, Reconhecimento de Expressões Faciais de Emoções.

ABSTRACT

ZAMARRENHO, L. G. **Central acute effects of cannabidiol through functional neuroimaging and on facial emotions recognition in patients with major depressive disorder**. 2019. 195 f. Thesis - Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Pre-clinical studies verified CBD antidepressant potential. However, no clinical study investigated this aspect. The objective of this study was investigated CBD acute effects on functional connectivity and emotional processing in major depressive disorder (MDD) patients. The recruitment was made in health primary care, in HC-FMRP-USP ambulatory, on Department of Psychology and Mental Health, by private clinics indication and USP divulgation, of May 2016 to May 2019. The inclusion criteria were age of 20 to 50 years old, Body Mass Index (BMI) of 18 to 30 kg/m, MDD diagnostic (SCID-5) with current depressive episode (HAMD $\geq$ 17). The exclusion criteria were tabagismo, pregnancy, use of medication, *Cannabis* or other abuse substances, clinical or neurological disease, psychotic symptoms or suicidal ideation and fMRI contraindications. Recruitment had two steps: initial screening (e-mail), consisting on application of a questionnaire with inclusion and exclusion criteria; and diagnostic interview (SCID-5, HAMD e MADRS). After recruitment the eligible volunteers were contact to trial, compose by two experimental sessions (lasting four hours), with interval of 14 days. The sessions were identical and compose by toxicological and pregnancy urine test, PHQ-9 and BAI scales, administration of placebo or CBD (300 mg) capsules (double-blinded and crossover), REFE task (+90 min), fMRI (+120 min) and blood collection (+180 min). During experiment were collected measures of blood pressure and about VAMS and VAMS-D scales for five times (-30, 0, +90, +120 e +150 min). The description of demographic characteristics of patients were made by descriptive statistics and comparison between placebo and CBD effects in REFE task and fMRI (BOLD) were made by t test for paired samples. To compare the five measures of blood pressure and scales scores (VAMS and VAMS-D) were used ANOVA for repeated measurements. At significance level of $p < 0.05$. The initial screening had 1.124 volunteers, 35 were considered eligible and 20 were submitted to diagnostic interview (SCID-5). Of total sample, 12 patients were considered eligible and 10 concluded the experimental sessions, but the statistical analysis were made with six patients of both sex and with 34.3 (8.6) years old. CBD not change blood pressure nor humor and depression symptoms. CBD don't alter the REFE task performance. The CBD changes the functional connectivity of MDD patients. In placebo day, the functional connectivity were increased to parietal superior cortex and caudate, supramarginal gyrus and visual cortex and to rostral prefrontal cortex and vermis. In CBD day, the functional connectivity were increased between anterior cingulate cortex and temporal inferior cortex, to posterior cingulate cortex with visual and occipital cortex and for precuneus and supplementary motor area. In MDD patients the CBD not change emotional processing, but change the functional connectivity of salience and default mode network.

Keywords: Cannabidiol, Major Depressive Disorder, Functional Magnetic Resonance Imaging, Facial Emotion Expression Recognition.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
1. 1. Canabidiol (CBD).....	15
1. 1. 1. Toxicidade, Tolerância e Efeitos Adversos do CBD.....	16
1. 1. 2. Farmacocinética do CBD.....	17
1. 1. 3. Mecanismos de Ação do CBD.....	19
1. 1. 4. Efeito Neuroprotetor e Anti-inflamatório do CBD.....	21
1. 1. 5. Efeito Antidepressivo do CBD.....	23
1. 2. O Transtorno Depressivo Maior (TDM).....	25
1. 3. O Transtorno Depressivo Maior no Contexto do Reconhecimento de Expressões Faciais de Emoções (REFE).....	28
1. 3. 1. As Tarefas de Reconhecimento de Expressões Faciais de Emoções (REFE).....	28
1. 3. 2. Alterações no Desempenho nas Tarefas de REFE Observadas no TDM	29
1. 3. 3. Efeitos dos Tratamentos Antidepressivos sobre o Desempenho nas Tarefas de REFE na Depressão Maior.....	30
1. 4. O Transtorno Depressivo Maior no Contexto da Neuroimagem.....	31
1. 4. 1. Ressonância Magnética Funcional.....	31
1. 4. 2. Alterações dos Padrões Neuroniais Cerebrais Observadas na Depressão Maior.....	32
1. 4. 3. Efeitos dos Tratamentos Antidepressivos sobre os Padrões Neurais na Depressão Maior.....	34
1. 5. Canabidiol no Contexto da Depressão Maior.....	35
1. 6. Justificativa.....	38
1. 7. Hipóteses.....	38

2. OBJETIVOS.....	39
2. 1. Objetivos Gerais.....	39
2. 1. Objetivos Específicos.....	39
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	40
3. 1. Sujeitos.....	40
3. 1. 1. Critérios de inclusão.....	40
3. 1. 2. Critérios de Exclusão.....	41
3. 2. Canabidiol.....	41
3. 3. Instrumentos de Avaliação.....	41
3. 3. 1. Escala de Depressão de Hamilton (HAMD-17).....	42
3. 3. 2. Questionário Sobre a Saúde do Paciente – 9 (PHQ-9).....	42
3. 3. 3. Escala de Depressão de Montgomery and Asberg (MADRS).....	43
3. 3. 4. Escala Analógica de Humor (VAMS).....	43
3. 3. 5. Escala Analógica de Humor – Versão Depressão (VAMS-D).....	43
3. 3. 6. Inventário de Ansiedade de Beck (BAI).....	44
3. 3. 7. Questionário Clínico para o Recrutamento.....	44
3. 4. Ressonância Magnética Funcional de Repouso (RMf).....	44
3. 4. 1. Técnica de Avaliação por Oxigenação do Sangue (BOLD).....	45
3. 5. Tarefa de Reconhecimento de Expressões Faciais de Emoções (REFE).....	45
3. 6. Procedimentos Experimentais.....	46
3. 6. 1. Recrutamento.....	46
3. 6. 2. Randomização.....	47
3. 6. 3. Preparação pré-testes: jejum.....	47

3. 6. 4. Avaliações Clínicas.....	47
3. 6. 5. Tarefa de Reconhecimento de Expressões Faciais de Emoções (REFE).....	49
3. 6. 6. Ressonância Magnética Funcional (RMf).....	49
3. 6. 7. Exames Laboratoriais.....	50
3. 7. Processamento e Análise de Dados.....	51
3. 7. 1. Análise dos Resultados das Escalas de Medidas.....	51
3. 7. 2. Processamento e Análise das Imagens de RMf.....	52
3. 7. 3. Análise de Dados – REFE.....	53
3. 8. Dificuldades Encontradas.....	54
3. 9. Aspectos Éticos.....	56
3. 10. Logística e Orçamento.....	57
3. 11. Estudo Secundário: Revisão Sistemática.....	58
4. RESULTADOS.....	59
4. 1. Fase de Recrutamento.....	59
4. 2. Perfil dos Voluntários Incluídos.....	62
4. 3. Quantificação dos Níveis Plasmáticos de Fitocanabinóide (CBD e Δ^9 -THC) e de Endocanabinóides (AEA e 2AG).....	64
4. 4. Efeitos colaterais e sintomas subjetivos.....	66
4. 4. Efeitos do CBD sobre os Sintomas de Humor (VAMS e VAMS-D).....	68
4. 5. Efeitos do CBD sobre o Processamento Emocional (Tarefa de REFE).....	73
4. 6. Efeitos do CBD sobre a Conectividade Funcional Cerebral.....	75

5. DISCUSSÃO.....	78
5. 1. A Concentração Plasmática do CBD.....	78
5. 2. Potencial Efeito do CBD sobre a Concentração Plasmática dos Endocannabinóides (eCB) (AEA e 2-AG).....	80
5. 3. Atuação do CBD sobre os Sintomas de Humor e de Depressão (VAMS e VAMS-D).....	81
5. 4. Atuação do CBD sobre o Processamento Emocional.....	83
5. 5. O CBD no Contexto da Conectividade Funcional Cerebral.....	84
5. 6. Integração entre os Mecanismos de Ação do CBD e as Alterações sobre Conectividade Funcional no Contexto da Depressão Maior.....	87
5. 7. Limitações.....	90
6. CONCLUSÕES.....	92
REFERÊNCIAS.....	94
APÊNCICE - A: Artigo de Revisão Sistemática.....	114
APÊNDICE - B: Termo de Consentimento (TCLE).....	175
APÊNDICE - C: Questionário Clínico para o Recrutamento.....	179
ANEXO - A: Escala de Hamilton (HAMD-17).....	184
ANEXO - B: Questionário Sobre a Saúde do Paciente – 9 (PHQ-9).....	189
ANEXO - C: Escala de Depressão de Montgomery and Asberg (MADRS).....	190
ANEXO - D: Escala Analógica de Humor (VAMS).....	192
ANEXO - E: Escala Analógica de Humor – Versão Depressão (VAMS-D).....	193
ANEXO - F: Inventário de Ansiedade de Beck (BAI).....	194
ANEXO - G: Aprovação do Comitê de Ética.....	195

1. INTRODUÇÃO

1. 1. Canabidiol (CBD)

O Canabidiol (CBD) é um dos 100 canabinóides presentes em espécies vegetais do gênero *Cannabis*, sendo juntamente com o delta9-tetrahidrocanabinol (THC), o composto mais abundante deste gênero (MECHOULAM et al., 1970). O CBD foi isolado pela primeira vez do extrato de maconha em 1940 por Roger Adams, Madison Hunt e J. H. Clark (ADAMS et al., 1940), mas somente em 1963 sua estrutura química foi elucidada por Raphael Mechoulam e Youval Shvo (MECHOULAM; SHVO, 1963). Os estudos iniciais com o composto verificavam que ele não era capaz de produzir os efeitos psicoativos típicos da planta (HOLLISTER, 1973; KUBENA; BARRY, 1972; MARTÍN-SANTOS et al., 2012; MECHOULAM et al., 1970; PEREZ-REYES et al., 1973).

Na década de 70, um grupo de pesquisadores brasileiros, coordenado por Elisaldo Carlini, deram contribuições importantes para o estudo do CBD, especialmente sobre a relação entre o THC e o CBD (ZUARDI, 2008). Vários estudos sobre a interação entre estes compostos foram realizados por grupos diferentes, produzindo resultados contraditórios em animais (FERNANDES et al., 1974; KARNIOL; CARLINI, 1973) e em humanos (DALTON, 1976; KARNIOL et al., 1974). Foi observado que, quando o CBD era administrado antes do THC, ele aumentava os níveis do último composto (JONES; PERTWEE, 1972), provavelmente por inibir sua hidroxilação metabólica (NADULSKI et al., 2005). Entretanto, o uso concomitante dos dois compostos sugeria que o CBD não alterava os níveis plasmáticos de THC em ratos (LEVY; MCCALLUM, 1975) nem em humanos (AGURELL et al., 1981). Pelo contrário, é sugerido que o CBD pode antagonizar os efeitos do THC (ZUARDI; KARNIOL, 1984), e que pode ainda minimizar os efeitos psicomiméticos provocados pelo mesmo em usuários crônicos (ENGLUND et al., 2013).

Em trabalhos que utilizaram a ressonância magnética funcional (RMf) em voluntários saudáveis e em usuários ocasionais e crônicos de *Cannabis*, os

pesquisadores observaram que o CBD e o THC apresentavam efeitos opostos, não somente sobre sintomas subjetivos (ansiedade e psicóticos), mas também sobre a ativação e conectividade de várias estruturas encefálicas relacionadas com transtornos psiquiátricos, especialmente sobre a amígdala, hipocampo, estriado, tálamo e córtex cingulado anterior (BHATTACHARYYA et al., 2010; 2015; BORGWARDT et al., 2008; FUSAR-POLI et al., 2009; 2010). Este antagonismo também foi observado em relação ao processamento emocional em usuários de *Cannabis* no contexto do reconhecimento facial de emoções. Ao administrarem CBD, THC ou um composto de CBD+THC, os pesquisadores verificaram que o THC diminuía a acurácia na identificação de emoções, o composto (CBD+THC) não apresentou diferenças em relação ao placebo e o CBD promoveu um aprimoramento na acurácia (HINDOCHA et al., 2015).

1. 1. 1. Toxicidade, Tolerância e Efeitos Adversos do CBD

A partir do momento em que os pesquisadores verificaram que, diferentemente do THC, o CBD não produzia efeitos subjetivos, vários estudos começaram a investigar seus potenciais efeitos terapêuticos (CUNHA et al., 1980; ZHORNITSKY; POTVIN, 2012; ZUARDI, 2008). Atualmente os estudos que investigam o uso terapêutico do CBD abrangem uma gama de doenças e transtornos sobre os quais o CBD é capaz de produzir efeitos diferentes de acordo com a dose utilizada (CRIPPA et al., 2018). Uma extensa revisão dos estudos de toxicidade e efeitos adversos do CBD, na qual foram avaliados mais de 120 estudos com animais e humanos, sugere que este canabinóide é bem tolerado e extremamente seguro, mesmo em doses elevadas e com uso crônico (BERGAMASCHI et al., 2011a).

Os estudos de toxicidade e efeitos adversos do uso continuado de CBD em humanos envolveram voluntários saudáveis, pacientes com epilepsia, doença de Huntington, doença de Parkinson e esquizofrenia. Nesses estudos, as doses de CBD variaram de 200 a 1.500 mg (dosagem mais frequente de 800 mg), por períodos entre quatro e 18 semanas. As medidas de acompanhamento incluíram: testes bioquímicos e laboratoriais de sangue, eletrocardiograma, eletroencefalograma, pressão arterial,

frequência cardíaca, exame físico e neurológico e relato subjetivo de sintomas adversos. Nesses estudos não foram encontradas alterações consistentes associadas ao uso do CBD (CARLINI; CUNHA, 1981; CONSROE et al., 1991; CUNHA et al., 1980; LEWEKE et al., 2012; ZUARDI et al., 1995; 2006; 2009). A partir de tratamentos agudos e crônicos, não foram observados efeitos colaterais significativos sobre o SNC, sinais vitais ou sobre alterações de humor, mesmo em doses acima de 1.500 mg/dia (via oral) ou acima de 30 mg (via intravenosa) (BERGAMASCHI et al., 2011a). O uso repetido do CBD, diferente do que ocorre com o THC, não produziu tolerância dos seus efeitos, nem qualquer sinal de dependência ou abstinência em testes com camundongos (HAYAKAWA et al., 2007).

Apesar da alta tolerabilidade do canabidiol sua utilização em conjunto com outros medicamentos deve ser investigada com cautela, pois o CBD é capaz de inibir enzimas hepáticas microsossomais do tipo citocromo P450 (CYP450) que atuam no metabolismo de vários medicamentos (JAEGER et al., 1996; BERGAMASCHI et al., 2011a; JIANG et al., 2013). Esta propriedade pode induzir o aumento do nível destes medicamentos no organismo e ocasionar efeitos colaterais associados a eles, levando à necessidade de alteração na dosagem (GEFFREY et al., 2015; DEVINSKY et al., 2018). Dessa forma, o uso do canabidiol em conjunto com outros medicamentos deve ser estudado, considerando especialmente a natureza do medicamento utilizado, se é capaz de produzir efeito tóxico em doses elevadas, se é metabolizado pelas mesmas enzimas ou se também possui o potencial de inibir estas enzimas. Assim, é imprescindível um monitoramento adequado dos níveis plasmáticos destes medicamentos, bem como do funcionamento hepático durante o tratamento concomitante com CBD (GASTON et al., 2017).

1. 1. 2. Farmacocinética do CBD

A literatura sobre a farmacocinética do canabidiol é escassa, mas alguns aspectos são conhecidos e foram reproduzidos em vários estudos, um deles é o comportamento do seu efeito em curva do tipo U- invertido, observado quando o CBD é testado em várias doses diferentes e geralmente atinge seu pico de efeito em doses

intermediárias. As doses mais baixas e mais altas são incapazes de produzir o mesmo efeito observado com a dose intermediária. O primeiro estudo que obteve indícios deste padrão foi o de Guimarães et al. (1990), neste estudo os pesquisadores verificaram que em ratos o CBD produziu efeito semelhante ao ansiolítico no labirinto em cruz elevado apenas quando utilizado em doses mais baixas (2,5 a 10mg/kg). Esse padrão foi posteriormente observado em estudos pré-clínicos que investigaram os efeitos do canabidiol em modelos animais utilizados para o estudo de medicamentos ansiolíticos e antidepressivos (CAMPOS; GUIMARÃES, 2008; RESSTEL et al., 2009; ZANELATI et al., 2010; EL-ALFY et al., 2010).

Recentemente este padrão foi observado em alguns estudos clínicos duplo-cegos. Zuardi et al. (2017) estudaram o efeito do CBD (100, 300 e 900 mg), clonazepam (1 mg) ou placebo sobre a ansiedade induzida por um teste de falar em público em uma situação real em 60 voluntários saudáveis do sexo feminino e masculino. Os autores observaram efeito ansiolítico após o teste apenas na dose intermediária (300 mg). Linares et al. (2019) investigaram o efeito do CBD em três doses diferentes (150, 300 e 600 mg) ou placebo sobre a ansiedade induzida por um teste simulado de falar em público em 57 voluntários saudáveis do sexo masculino. Os autores verificaram que apenas a dose intermediária (300 mg), quando comparada ao placebo, foi capaz de produzir efeito ansiolítico. É interessante ressaltar que uma dose específica também parece atuar de forma diferente de acordo com a população estudada. A dose de 600 mg, por exemplo, não foi capaz de produzir efeito ansiolítico em voluntários saudáveis (LINARES et al., 2019), mas produziu em voluntários com transtorno de ansiedade social (TAS) que foram submetidos ao mesmo teste (BERGAMASCHI et al., 2011b).

Atualmente foi realizada uma revisão sistemática sobre a farmacocinética do CBD, através da qual os autores verificaram que a concentração plasmática e a meia vida do CBD apresentam um perfil dependente da dose e da via de administração, ao passo que o pico da concentração plasmática parece ser atingido entre uma e quatro horas após a administração, independe da dose e da via (MILLAR et al., 2018). Este estudo verificou que a meia vida do CBD variou de uma hora a cinco dias. Estudos em animais também demonstraram que as concentrações plasmáticas e teciduais de CBD variam de acordo com a dose e com a via de administração (DEIANA et al., 2012; HAMMELL et al., 2016).

O CBD também apresenta uma alta capacidade lipofílica, propriedade que pode garantir uma absorção mais eficiente quando administrado após ou em conjunto com alimentos ou quando diluído em óleo, aumentando sua biodisponibilidade (MILLAR et al., 2018). Esta propriedade foi verificada em modelos animais que utilizaram CBD em conjunto com lipídios (ZGAIR et al., 2016) e em estudos clínicos, a partir da ingestão de alimentos ricos em lipídios antes ou após a ingestão de cápsulas de CBD (BIRNBAUM et al., 2019). Esta propriedade pode ainda garantir que o CBD fique acumulado em tecido adiposo e seja liberado gradualmente na corrente sanguínea, como foi observado em ratos tratados cronicamente com THC, que tiveram os níveis plasmáticos de THC e dos seus metabólitos aumentados em situações que induziam a lipólise (GUNASSKARAN et al., 2009).

1. 1. 3. Mecanismos de Ação do CBD

O CBD age sobre múltiplas vias (ZUARDI, 2008; CRIPPA et al., 2018) e os mecanismos precisos, através dos quais ele exerce seus efeitos sobre diversas patologias ainda são desconhecidos. O CBD possui mecanismos de ação complexos e pode agir em diversas vias, dependendo da sua concentração (CAMPOS et al., 2012a; LIGRESTI et al., 2016). Após a descrição dos canabinóides (MECHOULAM; SHVO, 1963; GAONI; MECHOULAM, 1964) e do primeiro receptor canabinóide (DEVANE et al., 1988), o Professor Raphael Mechoulam e sua equipe também elucidaram a estrutura química do primeiro endocanabinóide (anandamida - AEA) (DEVANE et al., 1992). Assim iniciou-se a busca pelo sistema endocanabinóide (eCB) e suas funções (MECHOULAM et al., 1994). Vários autores iniciaram estudos sobre esse sistema (LUTZ et al., 2015; LEWEKE et al., 2012; KHOURY et al., 2017; HILLARD; LUI, 2015), que parece estar envolvido na regulação do estresse, medo e ansiedade, bem como das respostas comportamentais (LAFENETRE et al., 2007; RIEBE et al., 2012; RUEHLE et al., 2012; AKIRAV, 2011; GUNDUZ-CINAR et al., 2013; MCLAUGHLIN et al., 2014; CASTILLO et al., 2012).

O sistema eCB é composto por receptores canabinóides tipo 1 (CB1) e tipo 2 (CB2), pelos ligantes lipídios (endocanabinóides) 2-aracdonoil glicerol (2-AG) e N-

aracdonil tanolamina, também conhecido como anandamida (AEA), e pelas enzimas eCB de síntese e eCB de degradação (KATONA; FREUND, 2012). Os receptores CB1 se localizam em terminais pré-sinápticos ou na membrana mitocondrial (mtCB1) de neurônios glutamatérgicos, GABAérgicos, colinérgicos, serotoninérgicos, noradrenérgicos e nos astrócitos e parecem atuar na modulação da neurotransmissão no hipocampo, hipotálamo, amígdala e córtex pré-frontal (MARSICANO; LUTZ, 1999; KATONA et al., 1999; LAFOURCADE et al., 2007; PUENTE et al., 2010). Os receptores CB2 se localizam na micróglia e participam da regulação do comportamento de ansiedade (BAHI et al., 2014; BUSQUETS-GARCIA et al., 2013).

A anandamida (AEA) atua como agonista parcial dos receptores CB1R e possui baixa afinidade pelos receptores CB2R (DEVANE et al., 1992; HILLARD et al., 1999; KEARN et al., 1999; SCHMID et al., 1983). O 2-AG atua como agonista dos receptores CB1R e CB2R (SUGIURA et al., 2002). É proposto que o sistema eCB atuaria como uma via rápida sobre a regulação do humor (HILL et al., 2009). O estresse agudo aumentaria os níveis de 2-AG no hipotálamo, hipocampo, córtex pré-frontal e nos núcleos da rafe. No hipotálamo, o 2-AG inibiria a liberação de glutamato nesta região e a ativação dos receptores CB1 inibiria a atividade do eixo HPA por *neurofeedback*. Já o estresse crônico (aumento nos níveis de glicocorticoides) aumentaria os níveis da enzima FAAH, diminuindo os níveis de AEA na amígdala e no CPF. Na região da amígdala, este endocanabinóide (AEA) atuaria na inibição da liberação de glutamato, que poderia contribuir para a diminuição dos sintomas de ansiedade (HILLARD; LIU, 2015).

Apesar de o CBD possuir baixa afinidade pelos receptores CB1 e CB2, constituintes do sistema eCB (MECHOULAM et al., 2002), ele é capaz de bloquear a recaptação da anandamida (AEA) (BISOGNO et al., 2001), pela inibição da enzima FAAH (LEWEKE et al., 2012), agindo de forma indireta sobre o sistema eCB, contribuindo para o aumento ou a diminuição da ansiedade, dependendo da dosagem administrada (MOREIRA et al., 2009) e possivelmente para a diminuição dos sintomas depressivos, uma vez que na depressão é observada a diminuição dos níveis de AEA (HILL et al., 2009).

A interação indireta do CBD sobre o sistema endocanabinóide, especialmente através da inibição da recaptação da AEA parece estar relacionada a uma possível

modulação da liberação de neurotransmissores excitatórios (Glu) e inibitórios (GABA) no SNC através da facilitação da neurotransmissão via CB1 (HILL et al., 2007). Esta atuação poderia explicar os efeitos ansiolíticos e anti-estresse do CBD observados em modelos animais de estresse crônico, uma vez que estes efeitos foram bloqueados pela administração de agonistas iversos dos receptores CB1 (BITENCOURT et al., 2008; CASAROTTO et al., 2010; CAMPOS et al., 2013). Apesar disso, os efeitos sobre o sistema endocanabinóide devem ser estudados com cautela, uma vez que as ligações nos receptores canabinóides CB1 e CB2 são complexas e pode acontecer de um mesmo ligante ativar vias totalmente diferentes (*biased agonism*) (IBSEN et al., 2017; KHAJEHALI et al., 2015). Além disso, os endocanabinóides podem agir em vários receptores além do CB1 e CB2, incluindo TRPV1, BKCa, receptores da família GPR, PPAR α (PACHER et al., 2019).

Os efeitos ansiolítico e antidepressivo do CBD, observados em modelos animais de estresse agudo, parecem estar associados à sua atuação sobre receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT_{1A}, uma vez que estes efeitos foram bloqueados pela administração prévia de antagonista 5-HT_{1A} em vários estudos (CAMPOS; GUIMARAES, 2008; RESSEL et al., 2009; ZANELATI et al., 2010; CAMPOS et al., 2012b; TWARDOWSCHY et al., 2013), porém, a natureza da atuação do CBD sobre estes receptores é ainda desconhecida, ela pode estar relacionada à sua atuação direta ou indireta como agonista dos receptores 5-HT_{1A} (RUSSO et al., 2005; ROCK et al., 2012) ou ainda através da inibição da receptação de serotonina (LINGE et al., 2016).

Já o efeito ansiolítico do CBD em curva do tipo U-invertido, observado em dose aguda parece estar relacionado à sua atuação sobre a estimulação e dessensibilização de receptores vaniloides (TRPV) (IANNOTTI et al., 2014), uma vez que a ausência de efeito ansiolítico do CBD quando utilizado em doses mais altas é revertida através da aplicação de um antagonista de TRPV (CAMPOS; GUIMARÃES, 2009).

1. 1. 4. Efeito Neuroprotetor e Anti-inflamatório do CBD

Estudos recentes discutem a atuação do CBD sobre a plasticidade neuronal e sobre os seus possíveis efeitos anti-oxidativo e anti-inflamatório, propriedades

relevantes para o tratamento de doenças neurodegenerativas e transtornos psiquiátricos (CAMPOS et al., 2016; CRIPPA et al., 2018). Uma recente revisão investigou os mecanismos através dos quais o CBD exerceria seus efeitos sobre a plasticidade neuronal. Neste estudo os autores discutem sobre os efeitos neuroplásticos, anti-oxidativo e anti-inflamatórios do CBD a partir da sua atuação em múltiplas vias (CAMPOS et al., 2017).

Existem vários indícios de que o CBD possua efeitos sobre a plasticidade neuronal, prevenindo a diminuição volumétrica de algumas estruturas encefálicas, produzida por modelos animais de estresse crônico. A partir do tratamento crônico de ratos com uma dieta rica em CBD durante seis semanas, verificou-se que o CBD facilitou a neurogênese hipocampal. Esta atuação parece ter a participação dos receptores CB1, uma vez que esse efeito foi bloqueado em ratos que não expressavam este receptor (WOLF et al., 2010). Em um estudo que investigou o efeito do tratamento crônico com CBD em ratos expostos a um modelo de estresse crônico imprevisível verificou que o CBD preveniu o efeito ansiogêncio e a diminuição da neurogênese hipocampal causados por este modelo. Estes efeitos foram bloqueados por antagonistas de CB1 e CB2 (CAMPOS et al., 2013). O CBD também possui efeito anti-oxidativo através da prevenção da neurotoxicidade mediada por receptores glutamatérgicos (NMDA e Kainato) por um mecanismo que parece ser independente do sistema eCB (HAMPSON et al., 1998).

O efeito neuroprotetor do CBD parece estar associado a mecanismos anti-inflamatórios, uma vez que ele foi capaz de diminuir os níveis de glutamato e interleucinas pró-inflamatórias *in vitro* (CASTILLO et al., 2010) e apresentar efeitos neuroprotetores em vários modelos animais de doenças neurodegenerativas (GARCIA-ARENCIBIA et al., 2007; SAGREDO et al., 2007; 2011). O CBD possui outros potenciais terapêuticos que podem contribuir para o tratamento de várias doenças neurodegenerativas e transtornos psiquiátricos, pois também é capaz de restaurar os níveis de serotonina e BDNF em modelo animal de encefalopatia (AVRAHAM et al., 2011) e de depressão (SALES et al., 2018; 2019), além de prevenir a degradação da dopamina em modelos animais de doença de Parkinson (GARCIA-ARENCIBIA et al., 2007; LASTRES-BECKER et al., 2005).

1. 1. 5. Efeito Antidepressivo do CBD

No contexto da depressão, o CBD foi testado apenas em estudos pré-clínicos, em um dos primeiros estudos que investigou o efeito antidepressivo do CBD, foi verificado que este canabinóide é capaz de prevenir as respostas autonômicas e alterações comportamentais resultantes do estresse inescapável (RESSTEL et al., 2009). Neste estudo, os ratos foram submetidos ao estresse de restrição, que aumentava a frequência cardíaca e a pressão sanguínea e causava respostas ansiogênicas quando estes animais eram expostos ao labirinto em cruz elevado (24 horas após a exposição ao estressor). O CBD foi administrado antes do estressor nas doses de 1, 10 ou 20 mg/Kg. As doses de 10 e 20 mg/Kg atenuaram as respostas autonômicas e a dose de 10 também preveniu a resposta ansiolítica tardia. Não foram encontradas diferenças na atividade motora nem nos parâmetros cardiovasculares basais, descartando qualquer possibilidade de fator confundidor (RESSTEL et al., 2009). Efeitos similares foram encontrados a partir da administração de CBD intra-cisterna magna (GRANJEIRO et al., 2011), sugerindo uma mediação central sobre esses efeitos (CAMPOS et al., 2012).

Outro modelo animal utilizado para avaliar o efeito de drogas antidepressivas é o teste de nado forçado. Neste teste os animais expostos ao nado forçado inescapável assumem uma postura de imobilidade que é prevenida por antidepressivos (CRYAN et al., 2002). A partir deste teste Zanelati et al. (2010) estudaram os efeitos do CBD (3, 10, 30, 100 mg /Kg), injetado 30 minutos antes e verificaram um efeito dose-resposta em “U” invertido. Na dose de 30 mg/Kg o CBD reduziu a imobilidade, com efeito semelhante à mesma dose do antidepressivo tricíclico imipramina. Estes achados comportamentais foram corroborados por outro estudo publicado no mesmo ano. Neste estudo o CBD foi injetado nas doses de 20, 100 e 200 mg/Kg e neste caso apenas a dose mais alta foi efetiva (EL-ALFY et al., 2010). Recentemente outro estudo que utilizou o mesmo modelo verificou que os efeitos do CBD parecem ser dependentes dos níveis de serotonina no SNC, mas não dos níveis de noradrenalina (SALES et al., 2018).

Semelhantes aos achados dos estudos pré-clínicos relacionados à ansiedade, os efeitos antidepressivos do CBD observados também em modelos animais apontam para a participação dos receptores 5-HT_{1A} (CAMPOS; GUIMARÃES, 2008; RESSTEL et al., 2009; ZANELATI et al., 2010). Uma vez que, quando os animais receberam um

antagonista de 5-HT_{1A} (WAY 100635) 30 minutos após a administração de CBD seu efeito, semelhante ao dos medicamentos antidepressivos no teste de nado forçado, foi bloqueado (ZANELATI et al., 2010). Apesar de os trabalhos serem escassos, as evidências em trabalhos pré-clínicos apontam para um potencial efeito antidepressivo do CBD e que este efeito não parece ser secundário à sedação, uma vez que doses diferentes de CBD não causaram alterações motoras em relação aos controles (GUIMARÃES et al., 1990; ZANELATI et al., 2010).

Atualmente o CBD foi testado em um modelo animal de depressão de bulbectomia olfatória (OBX) e foi capaz de reverter às alterações comportamentais, através da diminuição da hiperatividade e da ansiedade observadas no campo aberto, efeitos observados tanto após tratamento agudo (dose única) como crônico (14 dias). Após uma semana de tratamento, o CBD também foi capaz de reverter à diminuição da preferência por alimento açucarado (efeito associado à anedonia). De maneira interessante, o CBD não alterou estes comportamentos nos animais que foram submetidos à cirurgia controle (LINGE et al., 2016).

No mesmo estudo, o tratamento agudo (dose única) com CBD aumentou o nível extracelular de serotonina apenas nos animais bulbectomizados e de glutamato, inclusive no grupo submetido à cirurgia controle, na região do córtex pré-frontal ventral medial (vmPFC). O tratamento crônico (14 dias) aumentou os níveis extracelulares de serotonina nos dois grupos e de glutamato apenas nos animais bulbectomizados. As alterações comportamentais e bioquímicas observadas foram bloqueadas pela aplicação de um antagonista de receptores 5-HT_{1A} (WAY100635), mas não foram alteradas pela aplicação de um antagonista de receptores CB1R (AM251) (LINGE et al., 2016).

Outro estudo recente que utilizou vários modelos animais de depressão verificou que quando o CBD é administrado em dose única ele produz efeitos imediatos (após 30 minutos) e sustentados durante sete dias. Neste estudo o CBD produziu efeito semelhante ao antidepressivo no modelo de nado forçado e de desamparo aprendido. Além disso, ele aumentou os níveis de BDNF no córtex pré-frontal e hipocampo e o número de espinas dendríticas no córtex pré-frontal medial (infralímbico e pré-límbico). Estes efeitos foram associados à atuação do CBD na sinalização dependente das vias BDNF, TrkB e mTOR (SALES et al., 2019).

Apesar deste corpo de evidências, nenhum estudo clínico investigou como o CBD poderia atenuar sintomas depressivos em pacientes. Este canabinóide foi testado em pacientes com transtorno bipolar, mas não foi efetivo para a atenuação da fase de mania (ZUARDI et al., 2010). Resultados que corroboram aos achados sobre hiperatividade motora em modelos animais (VALVASSORI et al., 2011). Além disso, alguns artigos de revisões tem estudado a participação do sistema endocanabinóide no controle do estresse (LUTZ et al., 2015) e sua relação com a depressão (HILLARD; LIU, 2015). Eles encontram indícios da participação da anandamida (AEA) nestes processos que poderiam indicar uma possível ação do CBD via AEA, uma vez que ele tem como um de seus efeitos a inibição do metabolismo deste endocanabinóide (LEWEKE et al., 2012). Estudos recentes indicam um potencial efeito terapêutico do CBD sobre processos de neuroinflamação que também fazem parte da etiologia da depressão maior (CRIPPA et al., 2018; CAMPOS et al., 2017; DUMAN et al., 2016). Sobre este aspecto, o CBD poderia atuar através de várias vias, incluindo os receptores 5-HT_{1A} e CB2, sobre os níveis de serotonina e glutamato e sobre outros fatores, como o BDNF ou mTOR (CAMPOS et al., 2017; PACHER et al., 2019).

1. 2. O Transtorno Depressivo Maior

O transtorno depressivo maior (TDM) está entre os transtornos psiquiátricos mais debilitantes, com alta prevalência mundial, com estimativas de 350 milhões de pessoas (WHO, 2016) e no Brasil (8 a 12%) (VILLANO; NANHAY, 2011). O seu diagnóstico inclui sintomas psíquicos; fisiológicos e efeitos comportamentais. Os sintomas psíquicos são relacionados ao humor depressivo (sensação de tristeza, autodesvalorização e sentimentos de culpa); à redução da capacidade de experimentar prazer (anedonia); fadiga ou sensação de perda de energia e diminuição da concentração. Os sintomas fisiológicos incluem alterações no sono (insônia ou hipersonolência), alterações no apetite (diminuição ou aumento) e redução da libido. Os efeitos comportamentais incluem comportamento suicida, crises de choro, retraimento social e lentificação generalizada. O transtorno pode ainda incluir a ocorrência de delírios e alucinações (DEL PORTO, 1999).

É um transtorno recorrente, uma vez que três quartos dos pacientes depressivos sofrem mais de um episódio (BOLAND; KELLER, 2009) e com índice de remissão em torno de 40% em resposta a um primeiro tratamento (RUSH et al., 2006). A gravidade e recorrência da depressão maior podem estar associadas à heterogeneidade dos fatores envolvidos na sua etiologia, bem como na persistência de determinados sintomas e déficits independente do sucesso clínico do tratamento empregado, incluindo alterações em padrões neurais envolvidos no processamento emocional e déficits em relação à interpretação de estímulos externos e cognitivos (memória, atenção) (AUSTIN et al., 2001; BORTOLATO et al., 2016; LEE et al., 2012; REPPERMUND et al., 2009; ROCK et al., 2014, SOLÉ et al., 2015).

As alterações relacionadas ao TDM podem ser revertidas pelo menos em parte pelos tratamentos antidepressivos por monoterapia ou terapias combinadas, que podem incluir intervenção psicossocial, psicoterapia e uso de medicamentos, com aumento gradativo da intensidade ou dosagem dos mesmos de acordo com a persistência dos sintomas ou pela ausência de resposta clínica, muitas vezes exigindo a troca do medicamento ou do tipo de terapia. Aos casos mais resistentes de depressão severa e complexa, com risco à vida e alta negligência, incluindo catatonia, características psicóticas graves e ideação suicida persistente, pode ser indicada a terapia eletroconvulsiva, além de medicação, alta intervenção psicológica e internação (NICE, 2009).

Existem atualmente aproximadamente 50 tipos de drogas antidepressivas que atuam em diferentes vias de neurotransmissão (ZOHAR et al., 2015). Os antidepressivos mais utilizados são os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI) e os inibidores da recaptação de noradrenalina (SNRI) desde as décadas de 80 e 90, formando a linha de base para o tratamento da depressão maior. Os inibidores da monoamina oxidase também são utilizados, porém em menor escala (SANCHEZ; MEIER, 1997; SANCHEZ et al., 2003; OWENS et al., 2001). Apesar da eficiência dos antidepressivos, estes medicamentos apresentam um tempo de início de ação longo, que geralmente requer semanas de tratamento, além de ocasionar diversos efeitos colaterais, como náuseas, ganho de peso e diminuição da libido, entre outros efeitos que dificultam a adesão ao tratamento (ANDERSON et al., 2012). A principal causa da ausência de resposta ao tratamento é a falta de aderência ao uso de medicamentos antidepressivos (HASSAN et al., 2016), estima-se que 25-42% abandonam o tratamento durante o

primeiro mês e que esta taxa pode aumentar para 72% após 3 meses (OLFSON et al., 2006). Dessa forma, os pesquisadores apontam para a necessidade da busca por novos tratamentos, especialmente de início de ação mais rápida, com menos efeitos adversos e com ação em sintomas de ansiedade e sono (DALE et al., 2015).

Além do tratamento medicamentoso, também é indicada psicoterapia (NICE, 2009). Os tipos de psicoterapia mais utilizados são: Terapia Cognitiva Comportamental e Terapia por Ativação Comportamental, ambas apresentando bons resultados (RICHARDS et al., 2016). Apesar disto, 30% dos pacientes com depressão maior são considerados resistentes a tratamentos por não entrarem em remissão após tratamento com medicamentos ou psicoterapia de forma separada ou combinada (FAVA, 2003). Como já referido, para estes casos podem ser indicados tratamento por terapia eletroconvulsiva (UK ECT REVIEW GROUP, 2003) ou por estimulação (estimulação magnética transcraniana) (CHEN et al., 2017; GRUNHAUS et al., 2000; MAGNEZI et al., 2016). Para a escolha do tratamento mais adequado é importante que se leve em consideração no diagnóstico de TDM, não apenas os sintomas, mas a história familiar, história pessoal e do transtorno, além da presença de comorbidades, uma vez que o TDM é complexo e possui inúmeros fatores determinantes, que incluem alterações na neurotransmissão, padrão de funcionamento cerebral, fatores genéticos e neuroinflamatórios (CESKOVA et al., 2016; DUMAN et al., 2016).

Em pacientes com TDM, o processamento cognitivo geralmente encontra-se alterado em diversos domínios, incluindo processamento emocional, memória, aprendizagem e integração de estímulos (BORTOLATO et al., 2016; PORTER et al., 2003; ROCK et al., 2014), estas alterações podem ser observadas desde o primeiro episódio (LEE et al., 2012) e sua gravidade pode estar relacionada à duração do transtorno e ao número de episódios (BORA et al., 2012; ELGAMAL et al., 2010). As alterações cognitivas podem persistir apesar da recuperação clínica ou da remissão (CONRADI et al., 2011; HAMMAR et al., 2003; REPPERMUND et al., 2007), atuando como um marcador de traço da TDM (CONRADI et al., 2011). Assim, é importante o estudo dos efeitos dos tratamentos não apenas em relação à melhoria dos sintomas clínicos, mas também em outros aspectos, como o padrão de atividade neural e sobre o processamento de estímulos. Nos últimos anos é crescente o interesse no estudo da conectividade cerebral em repouso e da atividade cerebral mediante a realização de tarefas cognitivas específicas no TDM, bem como em relação à resposta terapêutica

(DICTER et al., 2015; FRISTON et al., 2011; IWABUCHI et al., 2015; KERESTES et al., 2013; SMITH, 2015; SUNDERMANN et al., 2014).

1. 3. O Transtorno Depressivo Maior no Contexto do Reconhecimento de Expressões Faciais de Emoções

1. 3. 1. As Tarefas de Reconhecimento de Expressões Faciais de Emoções (REFE)

O reconhecimento de uma expressão facial é um dos aspectos fundamentais para o funcionamento adaptativo emocional e caracteriza-se pela capacidade de decodificar sinais de emoções, especialmente em relação às seis emoções básicas: raiva, nojo, medo, tristeza, alegria e surpresa (FOISY et al., 2007). Para que as emoções desempenhem um papel adequado na modulação do comportamento social é necessário que as mesmas sejam adequadamente reconhecidas (YOUNG et al., 1993; MACEDO, 2012; RIVEST et al., 2009).

Para avaliar a habilidade de reconhecer expressões faciais de emoções são utilizadas as tarefas de reconhecimento facial de emoções (REFE). Estas tarefas são utilizadas para o estudo do processamento emocional e consistem na apresentação de estímulos emocionais positivos, negativos ou neutros, caracterizados por fotos de atores de ambos os sexos simulando várias expressões de emoções, especialmente as expressões de tristeza, medo, raiva, nojo, surpresa, alegria. Podem ser utilizadas fotos com emoções em intensidades variadas, de face neutra (0% de intensidade) até fotos de faces que representam o máximo de intensidade de cada emoção (100% de intensidade). Podem ser utilizadas tarefas estáticas, que consistem na apresentação da foto (EKMAN; FRIESEN, 1976) e tarefas dinâmicas ou animadas, cujas fotos de diferentes intensidades são apresentadas de uma forma sobreposta e dão a impressão de que a expressão está mudando, como em um vídeo (ARRAIS et al., 2010).

1. 3. 2. Alterações no Desempenho nas Tarefas de REFE Observadas no TDM

Diversos estudos utilizam-se das tarefas de REFE no contexto de vários transtornos psiquiátricos (BOURKE et al., 2010; VENN et al., 2005). Teorias iniciais indicavam que pacientes com depressão maior geralmente reconhecem uma expressão de valência negativa como sendo “mais negativa” e as expressões de valência positiva como “menos positivas” ou neutras (BOURKE et al., 2010). Além disso, a investigação de outras expressões faciais, como as ambíguas e neutras, verificou que os pacientes costumam reconhece-las também como negativas, o que estaria associado ao humor deprimido, interações sociais negativas e à autopercepção negativa (BECK et al., 1979; BOUHUYS et al., 1996; GEERTS; BOUHUYS, 1998; HALE et al., 1998; LEVKOVITZ et al., 2003).

Uma recente metanálise detectou que os pacientes com transtorno depressivo maior apresentam uma deficiência global na acurácia do reconhecimento facial de emoções, representada pela maior dificuldade em identificar emoções tanto com valência negativa, como positiva, sendo que o reconhecimento da expressão de tristeza poderia estar preservado (DALILI et al., 2015). Porém, em período de remissão, podem apresentar um aprimoramento no reconhecimento de emoções (MIKHAILOVA et al., 1996). Os déficits na acurácia do reconhecimento de expressões faciais em pacientes com transtorno depressivo maior, associados a falhas no processamento emocional, constituem aspectos relevantes na etiologia do transtorno (BOURKE et al., 2010) e estão associados à alteração na ativação de várias regiões encefálicas (VENN et al., 2005). Em pacientes com TDM geralmente é observado o aumento da ativação (reatividade) de várias regiões encefálicas envolvidas no processamento emocional durante o processamento de emoções negativas, incluindo o córtex cingulado anterior (ACC), a amígdala, o tálamo e a ínsula (SHELIN et al., 2001; SURGULADZE et al., 2005; SUSLOW et al., 2010; VICTOR et al., 2010).

1. 3. 3. Efeitos dos Tratamentos Antidepressivos sobre o Desempenho nas Tarefas de REFE na Depressão Maior

No contexto da investigação do efeito do tratamento antidepressivo em estudos que utilizam tarefas de REFE, a maior parte dos estudos investiga o efeito do tratamento sobre a resposta neuronal relacionada ao processamento emocional, poucos deles investigam o efeito dos tratamentos sobre a acurácia nestas tarefas. Dentre estes poucos estudos, vários investigaram o efeito de medicamentos antidepressivos sobre a acurácia no reconhecimento de emoções em voluntários saudáveis. Nesta população, os antidepressivos geralmente aumentam o reconhecimento de emoções positivas (como as faces de felicidade) e diminuem o reconhecimento de emoções negativas (como as faces de medo), relacionado à diminuição da ativação da amígdala durante o processamento emocional (HARMER et al., 2004; 2006; 2011; NORBURY et al., 2007).

Os estudos que investigaram o efeito destes tratamentos sobre a acurácia de pacientes com depressão maior, verificaram efeitos parecidos aos observados em voluntários saudáveis, porém, caracterizados pelo aumento na acurácia tanto de emoções negativas (faces de nojo e medo), quanto de emoções positivas (faces de felicidade e surpresa). Este aumento foi observado a partir de duas semanas de tratamento e está relacionado à resposta clínica posterior (após seis semanas de tratamento) (TRANTER et al., 2009). Assim, o aprimoramento precoce (1 a 2 semanas) do processamento emocional no TDM atua como um fator preditivo de resposta clínica aos tratamentos antidepressivos (GODLEWSKA et al., 2016; TRANTER et al., 2009).

Os estudos que investigaram os efeitos dos tratamentos antidepressivos sobre o processamento emocional a partir das alterações neuronais associadas às tarefas de REFE verificaram que o aumento da reatividade de várias regiões encefálicas durante o processamento de emoções negativas, incluindo o córtex cingulado anterior (ACC) e a amígdala, pode ser revertido pelo uso de medicamentos antidepressivos (RUHÉ et al., 2012; SHELINE et al., 2001). A diminuição da ativação destas regiões, bem como o aumento da conectividade funcional entre ACC e amígdala e entre ACC e pálido estriado, então associados ao aprimoramento do processamento emocional e à resposta clínica no TDM (RUHÉ et al., 2012; ANAND et al., 2005).

1. 4. O Transtorno Depressivo Maior no Contexto da Neuroimagem

1. 4. 1. Ressonância Magnética Funcional

Para o estudo das alterações nas atividades neuronais foram criadas diferentes técnicas de neuroimagem, sendo a técnica mais utilizada ultimamente, a ressonância magnética funcional (RMf), que mede indiretamente a atividade cerebral por meio das variações de fluxo sanguíneo. Na maior parte dos estudos de RMf é utilizada a RMf de tarefa, quando o sujeito desempenha tarefas durante a aquisição de imagens cerebrais (GUSNARD; RAICHLE, 2001). Mais recentemente, foram desenvolvidos protocolos para avaliações de RMf de repouso, a fim de investigar padrões de atividade cerebral em voluntários sem a realização de nenhuma tarefa mental. Esta abordagem tem sido crescentemente utilizada em pesquisas (BISWAL et al., 1995), uma vez que, mesmo quando o sujeito não está engajado em nenhuma tarefa específica, o cérebro mantém uma vigorosa atividade neural. Os dados obtidos nas aquisições de RMf de repouso representam estimativas da variação da atividade neuronal (VANDIJK et al., 2010). Ao medir as correlações inter-regionais destas variações de sinal obtêm-se estimativas de conectividade funcional, que se define por correlação temporal entre medidas neurofisiológicas em diferentes regiões cerebrais (FRISTON et al., 1993). As anormalidades observadas na conectividade funcional de repouso podem estar associadas a doenças neuropsiquiátricas (BROYD et al., 2009; GREICIUS, 2008). Assim, a aquisição de RMf de repouso pode fornecer informações relevantes sobre o funcionamento cerebral (BUCKNER et al., 2008).

Para a RMf de repouso são utilizadas várias técnicas de avaliação, dentre elas, a avaliação que utiliza imagem de contraste dependente dos níveis de oxigenação do sangue (*blood oxygenation level dependent* ou *BOLD effect*). Técnicas como o BOLD foram desenvolvidas desde 1990 (GUSNARD; RAICHLE, 2001), e oferecem uma boa localização espacial com uma resolução temporal adequada (NORRIS, 2006). (BOROGOVAC, 2012).

1. 4. 2. Alterações dos Padrões Neuroniais Cerebrais Observadas na Depressão Maior

Revisões e metanálises sobre estudos com RMf em pacientes com transtorno depressivo maior têm indicado alterações na ativação de regiões frontais, límbicas, e tálamo-estriatais sobre a mediação do processamento emocional, controle cognitivo e processo de recompensa (DIENER et al., 2012; HAMILTON et al., 2012; KERESTES et al., 2013; TREADWAY; PIZZAGALLI, 2014). Os achados, em geral, convergem para a hipótese de que o processamento emocional em pacientes depressivos recrutaria circuitos neurais mais primitivos (DREVETS et al., 2008) além de se caracterizar por menor recrutamento de circuitos de processamento superiores, como o córtex pré-frontal (BOURKE et al., 2010), perfil caracterizado pela hipoativação de regiões frontais e hiperativação em estruturas límbicas (DREVETS et al., 1992; FOSSATI et al., 2003; PHILLIPS et al., 2003; SHELINE et al., 2001; SIEGLE et al., 2002; VICTOR et al., 2010), relacionado aos sintomas de humor e aos déficits no processamento de emoções (JOHNSTONE et al., 2007; OCHSNER et al., 2004, 2009).

Assim, na depressão maior geralmente é observada uma diminuição na conectividade córtico-límbica, caracterizada pela diminuição da conectividade funcional entre o córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) e o córtex cingulado anterior (ACC), o que causaria hiperativação do ACC com diminuição da sua conectividade com regiões sobre as quais exerceria mediação durante o processamento emocional, incluindo amígdala, resultando em um aumento na ativação destas regiões (DISNER et al., 2011; FALES et al., 2008; PIZZAGALLI, 2011). Além disso, pacientes com depressão maior apresentam diminuição no recrutamento do DLPFC e aumento da ativação e conectividade funcional do mPFC, o que poderia enviesar a atenção para o *self*, mesmo durante o processamento de estímulos externos, contribuindo para futuras recaídas (DISNER et al., 2011; SHELINE et al., 2010).

A partir de estudos recentes sobre os padrões neuronais no TDM, reforçou-se a ideia de que a depressão é um transtorno complexo e heterogêneo e suas causas e consequências envolvem diversos sistemas neurais (DICHTER et al., 2015; IWABUCHI et al., 2015; KERESTES et al., 2013; SMITH, 2015; SUNDERMANN et al., 2014). Assim, na depressão são observadas alterações em várias redes neuronais (*networks*), incluindo o *cognitive control network* (CCN), que compreende DLPFC e o

córtex parietal posterior, regiões associadas à modulação *top-down* da atenção e da memória de trabalho (CORBETTA; SHULMAN, 2002), responsáveis pelas resoluções de conflitos (ROGERS, 2004). O *affective network* (AN) compreende as regiões do ACC (córtex cingulado anterior pregenual - pgACC e córtex cingulado anterior subgenual - sgACC) e possui conexões com várias regiões envolvidas no processamento emocional, incluindo o hipotálamo, amígdala, córtex entorrinal, núcleo *accumbens* e outras estruturas, como o hipocampo (ONGÜR et al., 2003). Suas funções incluem o processamento emocional e a regulação da resposta autonômica (BUSH et al., 2000; JOHANSEN-BERG et al., 2008; KENNEDY et al., 2001; MAYBERG et al., 1999; ONGÜR et al., 2003; PHILLIPS et al., 2003).

O *salience network* (SN), composto pelo córtex pré-frontal ventral lateral (VLPFC) e a ínsula anterior (córtex fronto-insular), com o córtex cingulado anterior dorsal (dACC), possui funções de monitorar e orientar estímulos internos e externos (HAMILTON et al., 2012; SEELEY et al., 2007). Por último, o *default mode network* (DMN), compreende as regiões do córtex pré-frontal medial (mPFC), córtex cingulado posterior (PCC), pré-cúneo, córtex parietal inferior e lobo temporal medial e está associado à internalização e ao pensamento autorreferente, geralmente estudado em estado de repouso (BUCKNER et al., 2008; RAICHLE et al., 2001; RAICHLE; SNYDER, 2007). O *default mode network* está relacionado ao funcionamento cognitivo na depressão maior (MINZENBERG et al., 2011). Ele apresenta conectividade funcional aumentada tanto durante o estado de repouso, como durante o processamento emocional nestes pacientes (SHELIN et al., 2009). As alterações observadas na ativação e conectividade funcional desta rede no TDM estão associadas ao processo de ruminação (ZHU et al., 2017).

Em uma recente metanálise, Kaiser et al. (2015) verificaram que a conectividade funcional intrínseca e extrínseca de todos os *networks* estão alteradas na depressão maior, alterações que incluem a hipoconectividade do *network* frontoparietal, com diminuição do controle por regiões frontais que compõem o *cognitive control network* (CCN) e hiperconectividade do *default mode network* (DMN). Todas estas alterações parecem ser pontos relevantes no processo disruptivo córtico-límbico observado na depressão maior, bem como sobre a persistência destes déficits e à recorrência dos episódios depressivos.

1. 4. 3. Efeitos dos Tratamentos Antidepressivos sobre os Padrões Neuroniais Observados na Depressão Maior

A depressão maior trata-se, portanto, de um transtorno complexo, que apesar de bastante estudado, não está totalmente esclarecido, e sobre este aspecto é imprescindível a investigação do efeito dos seus diversos tratamentos, não somente sobre a melhoria clínica, mas também sobre os aspectos neuroniais envolvidos no transtorno, uma vez que a persistência de déficits cognitivos durante a remissão (AUSTIN et al., 2001; BORTOLATO et al., 2016; HASSELBALCH et al., 2011; REPPERMUND et al., 2009; ROCK et al., 2014) pode indicar um importante fator de recaídas (DE RAEDT; KOSTER 2010; DEMEYER et al. 2012) e de neuroprogressão do transtorno (AUSTIN et al., 2001; HASSELBALCH et al., 2013; SNYDER et al., 2014).

As diferentes modalidades de neuroimagem tem se mostrado técnicas promissoras para o estudo das alterações associadas ao TDM, bem como das respostas a tratamentos específicos (LENER; IOSIFESCU, 2015). Neste contexto, vários estudos observaram a partir da neuroimagem, os padrões de ativação e de conectividade funcional de diversas estruturas encefálicas antes e após o uso de tratamentos antidepressivos. Todos os tratamentos antidepressivos são capazes de aumentar a conectividade córtico-límbica e diminuir a hiperativação límbica durante o processamento de estímulos, incluindo tratamentos com psicofármacos (ANAND et al., 2005; ANDREESCU et al., 2013; AIZENSTEIN et al., 2009; CULLEN et al., 2016; FU et al., 2015; FU et al., 2004; LISIECKA et al., 2011; RUHÉ et al., 2012; SHELINE et al., 2001; YANG et al., 2014), com psicoterapia (CHEN et al., 2015; FU et al., 2008; YUAN et al., 2014), com terapia eletroconvulsiva (ECT) (ABBOTT et al., 2013; BEALL et al., 2012; LIU et al., 2015) ou com tratamentos de estimulação (transcraniana do DLPFC ou transcutânea do nervo vago) (BAEKEN et al., 2014; FANG et al., 2016). Esta alteração pode ser observada pelo aumento na conectividade entre regiões pré-frontais e o ACC (ou aumento da integração frontal), aumento na conectividade entre regiões pré-frontais e estruturas límbicas, assim como entre o ACC e regiões basais. Algumas destas alterações podem estar diretamente associadas à resposta clínica (BEALL et al., 2012; CULLEN et al., 2016; LIU et al., 2015; ANAND et al., 2005; RUHÉ et al., 2012; BAEKEN et al., 2014).

Apesar do aumento na conectividade córtico-límbica observada através da utilização dos tratamentos antidepressivos convencionais, nos estudos que investigaram o efeito dos tratamentos antidepressivos sobre as redes neuronais de uma forma mais abrangente (estudos dos *networks*), foi verificado que os tratamentos antidepressivos geralmente agem de forma parcial sobre a hiperativação do DMN, uma vez que a hiperconectividade funcional de regiões anteriores do DMN, incluindo o mPFC é persistente (LI et al., 2013), revertida apenas em pacientes nunca medicados durante o primeiro episódio depressivo (WANG et al., 2014). A hiperatividade desta região é observada desde o primeiro episódio (SONG et al., 2016), apesar de que a sua diminuição volumétrica é observada em pacientes crônicos (BORA et al., 2012). Sua hiperativação e hiperconectividade esta geralmente associada à recaídas e ao processo de ruminação (FARB et al., 2011; SHELINE et al., 2010).

1. 5. Canabidiol no Contexto da Depressão Maior

Na literatura existem indícios de que o CBD possa aprimorar o processamento emocional por diminuir a ativação da amígdala e ACC durante o processamento de faces de medo (BHATTACHARYYA et al., 2010; FUSAR-POLI et al., 2009), resultados semelhantes aos observados a partir dos tratamentos com antidepressivos convencionais (ANAND et al., 2007; CULLEN et al., 2016; FANG et al., 2016; RUHÉ et al., 2012). Apesar disso, existem poucos estudos que avaliaram os efeitos do CBD sobre o desempenho em tarefas de REFE. Nestes estudos os resultados obtidos foram inconsistentes, pois quando testado em usuários, o CBD (16 mg inalado) foi capaz de aprimorar o desempenho em tarefas de REFE em relação ao placebo, efeitos opostos aos do THC (HINDOCHA et al., 2015), mas quando testado em voluntários saudáveis em diferentes dosagens (300, 600 e 900 mg via oral), o CBD não foi capaz de produzir alterações sobre o desempenho nas tarefas (ARNDT; DE WIT, 2017). É interessante ressaltar que os efeitos do CBD parecem atuar de uma forma variável de acordo com a população estudada, a dose utilizada e a via de administração. Seu efeito ansiolítico (teste de simulação de falar em público), por exemplo, foi observado na dose de 600 mg em voluntários com TAS (BERGAMASCHI et al., 2011b), mas quando utilizado na mesma dose em voluntários saudáveis não foi capaz de produzir os mesmos efeitos.

Nestes voluntários, o efeito ansiolítico foi observado na dose de 300 mg (LINARES et al., 2019).

Estudos realizados com CBD em dose aguda (400 mg) verificaram que tanto em voluntários saudáveis como em pacientes com transtorno de ansiedade social (TAS) o canabidiol produziu efeito ansiolítico, porém através de mecanismos diferentes; a partir da diminuição da ativação do giro parahipocampal e hipocampo e do aumento da ativação do PCC em pacientes com TAS (CRIPPA et al., 2011) e através do aumento da ativação dos giros parahipocampal e fusiforme e diminuição da ativação do complexo amígdala-hipocampal esquerdo, hipotálamo e PCC em voluntários saudáveis (CRIPPA et al., 2004). A diminuição da ativação da amígdala e do hipotálamo também é associada ao efeito de tratamentos antidepressivos e ao aprimoramento na acurácia do reconhecimento de emoções faciais (RUHÉ et al., 2012; SHELINE et al., 2001; YANG et al., 2014). Esta alteração pode ser atribuída à modulação da atividade destas estruturas pelo aumento da conectividade do ACC com o estriado ou amígdala ou através do aumento da conectividade do hipotálamo, com estruturas inibitórias, efeitos observados a partir do tratamento com antidepressivos (ANAND et al., 2005; YANG et al., 2014; RUHÉ et al., 2012).

No TDM, o tálamo tem sua conectividade aumentada com o córtex temporal (amígdala), efeito relacionado ao aumento na reatividade emocional (BROWN et al., 2017). Esta alteração pode estar relacionada ao aumento da neurotransmissão glutamatérgica e à neuroinflamação (HAROON et al., 2016). O CBD pode diminuir a toxicidade glutamatérgica (HAMPSON et al., 1998). Alguns achados podem dar suporte para esta informação, incluindo seus efeitos sobre a diminuição da conectividade do tálamo com regiões pré-frontais mediais e aumento na conectividade destas regiões com o estriado (BHATTACHARYYA et al., 2015), além do aumento ativação do estriado (BHATTACHARYYA et al., 2010), contribuindo para a diminuição na ativação destas estruturas e do efeito excitotóxico provocado pelo excesso de glutamato, observados na depressão maior (MULLER; SCHWARZ, 2007; MUSAZZI et al., 2011; POPOLI et al., 2013). Este efeito pode ser corroborado pela atuação do CBD sobre a diminuição da ativação da amígdala e hipotálamo em estado de repouso (CRIPPA et al., 2004) e da amígdala e do ACC durante o processamento emocional (FUSAR-POLI et al., 2009).

Figura 1 - Modelo de neurotransmissão excitatória (+ Glu) e inibitória (- GABA e - DA) observada entre as estruturas representadas na cor preta. Na cor cinza estão representadas as alterações na conectividade funcional observadas na depressão maior. Adaptado de Hélie et al. (2015). ACC: córtex cingulado anterior, vmPFC: córtex pré-frontal ventromedial, OFC: córtex orbitofrontal, VTA: área tegmental ventral.

Um estudo recente de neuroimagem investigou os efeitos agudos do CBD (600 mg, via oral) em voluntários saudáveis e verificaram através de RMf de repouso (75 minutos após a ingestão) que ele aumentou a conectividade córtico estriatal, especificamente aumentou a conectividade do putame com mPFC (BA9), IOFC (BA10) e regiões somatossensoriais (BA 6) (GRIMM et al., 2018). Estas estruturas constituem alças córtico-estriatais que podem ser ativadas em conjunto com o *Cognitive Control Network (CCN)*, participando da adequação da resposta comportamental diante de estímulos de recompensa (CLARK et al., 2004; FELLOWS, 2007; FETTES et al., 2017). Assim, o aumento na conectividade entre estas estruturas poderia estar associado ao efeito de tratamentos antidepressivos (CHEN et al., 2015; YOUNG et al., 2018).

O CBD produziu efeitos semelhantes ao de antidepressivos tradicionais em modelos animais de depressão (EL-ALFY et al., 2010; LINGE et al., 2016; RESSTEL et al., 2009; SALES et al., 2018; 2019; ZANELATI et al., 2010). Estes efeitos podem estar associados à atuação direta ou indireta do CBD sobre múltiplas vias. A facilitação da neurogenese hipocampal e os efeitos neuroprotetores, anti-oxidativos e anti-inflamatórios do CBD também estão associados ao seu efeito antidepressivo (HAMPSON et al., 1998; CAMPOS et al., 2017; CRIPPA et al., 2018; PACHER et al., 2019). Estes processos parecem envolver vias que também estariam associadas à

atuação de medicamentos antidepressivos de ação rápida (SALES et al., 2018; 2019; DUMAN et al., 2016; FOGAÇA; DUMAN, 2019).

1. 6. Justificativa

Apesar de até o momento não existirem estudos sobre o efeito antidepressivo do CBD em humanos, os estudos pré-clínicos sobre este aspecto verificaram um potencial uso terapêutico do CBD na depressão maior e, apesar disso, os mecanismos centrais envolvidos nesse processo ainda não foram bem esclarecidos. Assim, a neuroimagem funcional e as tarefas de reconhecimento de expressões faciais de emoções seriam ferramentas importantes para a investigação das áreas encefálicas envolvidas neste processo, bem como para o estudo dos efeitos do CBD sobre o processamento emocional. Este será o primeiro estudo avaliando os efeitos do CBD em pacientes com o transtorno depressivo maior. Assim, os resultados deste Projeto poderão aumentar o nosso entendimento sobre os potenciais efeitos terapêuticos do CBD e fornecer dados para novas aplicações clínicas da droga. Igualmente, os achados também poderão sugerir um papel do CBD sobre o processamento emocional (tarefa de REFE) e sobre a conectividade cerebral (ressonância magnética) na depressão maior e contribuir para um maior entendimento da neurobiologia desta condição psiquiátrica.

1. 7. Hipóteses

A partir das evidências levantamos a hipótese de que o canabidiol em dose aguda (300 mg) será capaz de produzir alterações sobre a conectividade funcional cerebral e sobre o processamento emocional de pacientes com Transtorno Depressivo Maior em episódio agudo.

2. OBJETIVOS

2. 1. Objetivo Geral

- Investigar os efeitos agudos do CBD em pacientes com transtorno depressivo maior em episódio agudo, em um estudo cruzado, duplo-cego, controlado por placebo.

2. 2. Objetivos Específicos

- Investigar os efeitos agudos do CBD sobre a conectividade funcional cerebral de pacientes com TDM, em episódio agudo, através do método de avaliação por oxigenação do sangue (BOLD), por meio de exames de Ressonância Magnética Funcional de repouso;

- Investigar os efeitos agudos do CBD sobre o reconhecimento de expressões faciais de emoções em pacientes com TDM, em episódio agudo, através de tarefa de REFE computadorizada.

- Investigar os efeitos agudos do CBD sobre a sintomatologia subjetiva, variáveis fisiológicas, níveis plasmáticos do CBD e dos endocanabinóides (AEA e 2-AG).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3. 1. Sujeitos

Participaram do estudo dez sujeitos de ambos os sexos, cinco homens e cinco mulheres, com Transtorno Depressivo Maior em episódio atual de depressão ($HAMD \geq 17$), sem tratamento medicamentoso. Eles foram recrutados em Núcleos de Saúde da Família (Núcleos 2 ao 6), na fila de espera dos ambulatórios do HC-FMRP-USP, na fila de espera para atendimento psicoterapêutico no Departamento de Psicologia e Educação (FFCLRP), ou por indicação de profissionais que atendem em clínicas privadas na cidade de Ribeirão Preto (SP). O recrutamento foi realizado diretamente nos locais citados, através de referência direta de profissionais que atuam em clínica privada, a partir de divulgação pela imprensa do campus USP - Ribeirão Preto por *internet* ou por rádio e por *folders* fixados em painéis nos locais supracitados e em blocos didáticos da Universidade. Para cada um dos pacientes foi preenchido um questionário clínico com informações gerais (identificação, histórico clínico e psiquiátrico, entre outros). Houve a tentativa de incluir pacientes com diagnóstico exclusivo de Transtorno Depressivo Maior, sem comorbidades clínicas ou psiquiátricas, em episódio agudo. Todos os voluntários assinaram um termo de compromisso livre e esclarecido (TCLE – APÊNDICE - B).

3. 1. 1. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior (SCID, DSM-V) (OSÓRIO et al., 2019), com episódio atual de depressão (pontuação ≥ 17 na Escala de Depressão de Hamilton, HAMD-17), idade entre 20 e 50 anos e Índice de Massa Corporal (IMC) entre 18 e 30 kg/m².

3. 1. 2. Critérios de Exclusão

Diagnóstico de outros transtornos psiquiátricos, estar com sintomas psicóticos ou ideação suicida, ingestão de algum medicamento por menos de duas semanas antes do estudo, doença clínica importante, doença neurológica, uso pregresso de *Cannabis* por mais do que cinco vezes (ou no último ano), uso de outra droga ilícita (foi realizado exame toxicológico de urina), tabagismo, gravidez (foi realizado exame de gravidez de urina) e contraindicações relacionadas ao exame de ressonância magnética, como claustrofobia e presença de objetos metálicos no corpo, como marca-passos cardíacos, cliques intracranianos para aneurismas, implantes, neuroestimulador, estimulador medular, fragmentos metálicos intraoculares, aparelho dentário fixo ou qualquer outro objeto metálico.

3. 2. Canabidiol

Foram utilizadas cápsulas de 300mg de CBD em pó (99,6% puro), fornecido pela BSPG-Pharm (Sandwich, Reino Unido), dissolvido em óleo de milho (CRIPPA et al., 2004; ZUARDI et al., 1993; 1995). A mesma quantidade de óleo de milho foi utilizada como placebo. A droga e o placebo foram acondicionados dentro de cápsulas idênticas de gelatina pela técnica do laboratório.

3. 3. Instrumentos de Avaliação

A intensidade de sintomas depressivos foi avaliada por meio das seguintes escalas: Escala de Depressão de Hamilton (HAMD-17) (HAMILTON, 1960), Escala de Depressão de Montgomery and Asberg (MADRS) (MONTGOMERY; ÅSBERG, 1979) e Questionários Sobre a Saúde do Paciente (PHQ-9 e PHQ-2) (KROENKE et al., 2001). Para o nível de ansiedade foi utilizada a Escala de Beck (BECK et al., 1988). A classe

socioeconômica (dos sujeitos e dos pais) foi avaliada pelo CCEB (2015) (ABEP, 2015) e para avaliação dos estados subjetivos durante o procedimento de aquisição das imagens, foram utilizadas as Escalas Analógicas de Humor (VAMS) (NORRIS, 1971) e de Depressão (VAMS-D) (FOLSTEIN; LURIA, 1973).

As escalas MADRS e HAMD-17 foram aplicadas durante o recrutamento por um profissional treinado e a escala HAMD-17 foi considerada um dos critérios de inclusão. Foram incluídos apenas os voluntários que tiveram pontuação maior ou igual a 17, ou seja, no mínimo moderadamente deprimidos (0-7 sem depressão, 7-17 depressão leve, 18-25 depressão moderada, acima de 25 depressão grave) (DRATCU et al., 1985; DRATCU et al., 1987).

3. 3. 1. Escala de Depressão de Hamilton (HAMD-17)

Versão traduzida e adaptada do instrumento proposto por Hamilton (1960). Foi elaborada para avaliação e quantificação da sintomatologia depressiva em pacientes portadores de transtornos do humor. Sintomas de ansiedade foram incluídos, apesar da correlação negativa entre depressão e ansiedade na versão de 1960 (HAMILTON, 1960). Contém 17 itens categorizados em escores (0 a 4) de intensidade dos sintomas (ANEXO - A).

3. 3. 2. Questionário Sobre a Saúde do Paciente – 9 (PHQ-9)

Versão traduzida e adaptada para o português do Brasil por Osório et al. (2009) do instrumento proposto por Kroenke et al. (2001). Objetiva rastrear a presença de episódio depressivo através de nove itens pontuados em escala *likert* de zero (“nunca”) a três (“quase todos os dias”) referentes a sintomas presentes nos últimos 15 dias anteriores à aplicação (ANEXO - B).

3. 3. 3. Escala de Depressão de Montgomery and Asberg (MADRS)

Foi desenvolvida por Montgomery e Åsberg, (1979) especialmente para medir mudanças clínicas no curso do tratamento da depressão. Contém 10 itens elaborados para medir a gravidade do transtorno (ANEXO - C).

3. 3. 4. Escala Analógica de Humor (VAMS)

Instrumento traduzido e adaptado para o português do Brasil por Zuardi e Karniol (1981). Trata-se de uma escala composta por 16 itens, sendo que cada um destes possui uma linha reta de 100 mm que liga dois adjetivos opostos. O sujeito deve assinalar como se sente no momento do preenchimento com relação a cada uma das condições com um traço vertical, sendo que o centro da linha é como o mesmo se sente habitualmente e os extremos indicam aumento positivo ou negativo da intensidade de uma ou outra condição. É composto por quatro fatores: ansiedade, sedação física, sedação mental e outros sentimentos e atitudes (ANEXO - D).

3. 3. 5. Escala Analógica de Humor – Versão Depressão (VAMS-D)

Trata-se de uma escala composta por um único item, sendo ancorado pelas expressões “nada deprimido” à esquerda e “o mais deprimido que eu já senti”, separadas por uma linha reta de 100 mm que liga as duas condições opostas. A VAMS-D é apresentada como um cartão retangular no qual a seguinte instrução está impressa “Como está o seu humor agora?” O sujeito deve assinalar como se sente no momento com um traço vertical, considerando que a região central corresponde ao sentimento habitual (ANEXO - E).

3. 3. 6. Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)

Versão traduzida e adaptada para o português do Brasil por Cunha (2001). É um instrumento autoaplicável utilizado para a avaliação dos aspectos gerais de ansiedade, composto por 21 itens, de múltipla escolha, pontuados em uma escala *likert* de cinco pontos, sendo a maior pontuação indicativa de maior ansiedade (ANEXO - F).

3. 3. 7. Questionário clínico para o recrutamento

Questionário clínico elaborado pelos autores para aplicação durante o recrutamento, o qual compreende informações sobre: contato, dados sociodemográficos, incluindo o Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB-2015), histórico clínico e informações sobre os critérios de inclusão e exclusão. Este questionário tem como objetivo contribuir para o rastreio inicial dos participantes elegíveis (APÊNDICE - C).

3. 4. Ressonância Magnética Funcional de Repouso (RMf)

A ressonância magnética funcional de repouso (RMf) mede a atividade cerebral por meio das variações de fluxo sanguíneo a fim de investigar padrões de atividade cerebral em voluntários sem a realização de nenhuma tarefa mental. Este padrão de atividade de repouso é detectado como flutuações espontâneas de baixa frequência. A utilização desta abordagem em pesquisas tem sido crescente (BISWAL et al., 1995) e a partir dos sinais obtidos é possível extrair informações sobre a ativação e sobre a conectividade funcional cerebral de várias regiões encefálicas (VAN DEN HEUVEL; HULSHOFF, 2010).

3. 4. 1. Técnica de Avaliação por Oxigenação do Sangue (BOLD)

Obtenção de sinais relacionados à variação do estado de oxigenação do sangue nas regiões cerebrais (*blood oxygen level dependency* - BOLD) (TRACEY, 2001). Esta técnica utiliza o oxigênio presente no sangue como marcador, mais precisamente, o sinal BOLD reflete os níveis de desoxihemoglobina presente nos tecidos. Esta substância causa uma alteração de campo no tecido, criando uma zona de campo heterogêneo. A quantidade de desoxihemoglobina refletiria um maior metabolismo naquela região (aumento do consumo de oxigênio) (NORRIS, 2006).

A conectividade funcional cerebral é definida pela correlação temporal entre regiões encefálicas separadas anatomicamente (FRISTON et al., 1993). As estimativas de conectividade funcional podem ser obtidas a partir da correlação temporal dos sinais (BOLD) obtidos em regiões espacialmente separadas. Uma das técnicas de análise para a obtenção de medidas de conectividade funcional é a análise *Roi to roi*, utilizada para a realização de correlação entre os sinais obtidos em regiões de interesse pré-definidas com todas as outras regiões encefálicas.

3. 5. Tarefa de Reconhecimento de Expressões Faciais de Emoções (REFE)

Foi utilizada uma tarefa computadorizada, constituída por estímulos propostos por Ekman e Friesen (1976) (*Pictures of Facial Affect*) a partir do procedimento adotado por Arrais et al. (2010). Neste procedimento, os autores selecionaram faces de atores de ambos os sexos, representando as emoções de alegria, tristeza, medo, nojo, raiva, surpresa, além de faces neutras. Estes estímulos foram organizados em 24 blocos (4 atores e 6 emoções). As fotos foram sobrepostas e variam em diferentes intensidades de 0 (face neutra) a 100% (emoção em intensidade máxima), como um efeito de vídeo. Os voluntários devem tocar a tela assim que reconhecerem a emoção apresentada. Foram extraídas medidas de acurácia para cada tipo de emoção apresentada, a partir do número de acertos para cada emoção. Também foi possível obter informações sobre o tempo de resposta para o reconhecimento de cada tipo de emoção, a partir do tempo

necessário (segundos) para que o voluntário fosse capaz de reconhecer cada tipo de emoção apresentada.

3. 6. Procedimentos Experimentais

3. 6. 1. Recrutamento

O recrutamento foi realizado na cidade de Ribeirão Preto (SP), diretamente nos locais de recrutamento: Núcleos de Saúde, Ambulatórios do HC-FMRP-USP, (Ambulatório de Psiquiatria), Departamento de Psicologia e Educação (FFCLRP); ou a partir de referência direta de profissionais que atuam em clínica privada ou ainda via *e-mail* e telefone (divulgação pela imprensa da USP ou por *folders* anexados nos blocos didáticos). Os voluntários passaram por uma triagem inicial via *e-mail*, através de um questionário sobre os critérios de inclusão e exclusão, uma vez considerados elegíveis, foram contatados para o agendamento de uma entrevista presencial, na qual recebiam duas vias do TCLE, que foi lido juntamente com a pesquisadora responsável que explicou todos os procedimentos e detalhes do estudo. Uma vez que o voluntário aceitava participar do estudo, era solicitado a assinar o TCLE, recebia uma das vias e preenchia um questionário clínico compreendendo informações sobre sua identificação e contato, histórico clínico, histórico psicológico, inventário de dominância manual de Edimburgo, confirmação dos critérios de inclusão e exclusão e a escala PHQ-2. Adicionalmente recebia as fichas de cadastros do HC e do Departamento e as escalas PHQ-9 e BAI. Após esta etapa, no mesmo dia, os participantes que assinaram o TCLE e preenchiam os critérios de inclusão e exclusão para o estudo, passavam por uma entrevista com um psicólogo ou psiquiatra treinado, que aplicava a entrevista SCID (DSM-V) e as escalas HAMD-17 e MADRS. Após esta entrevista, os participantes elegíveis eram contatados para o agendamento dos dois dias de testes.

3. 6. 2. Randomização

A randomização foi realizada pela professora colaboradora Dr^a. Flávia de Lima Osório, que não participou da coleta de dados, a partir de um programa de computador que gera códigos numéricos para a identificação do paciente e da cápsula ingerida (placebo/CBD).

3. 6. 3. Preparação pré-testes: jejum

Foi solicitado aos participantes que não consumissem bebidas alcoólicas por 24 horas, nem cafeína por pelo menos quatro horas antes de cada dia de coleta e a dormir por pelo menos seis horas na noite anterior. Foram instruídos a comer como de costume antes de sair de casa para o experimento, pois teriam de ficar em jejum de alimentos durante o experimento (aproximadamente quatro horas), pois a alimentação poderia interferir no metabolismo do CBD ingerido alterando o seu tempo de ação e o seu nível plasmático (BIRNBAUM et al., 2019).

3. 6. 4. Avaliações Clínicas

Cada participante foi avaliado em duas ocasiões distintas e idênticas, em dois domingos das 8:00 às 12:00, com um intervalo de no mínimo 14 dias entre elas. O intervalo mínimo entre as sessões foi determinado de acordo com o tempo máximo da meia vida do CBD no organismo (cinco dias) (CONSROE et al., 1991; JUNIOR, 2013; MILLAR et al., 2018). Assim que chegavam ao laboratório, os participantes eram recebidos pela pesquisadora responsável, e submetidos a um exame toxicológico de urina e as voluntárias do sexo feminino adicionalmente a exame de urina de gravidez. Logo após os exames, eles preenchiam as escalas PHQ-9 e BAI, para a avaliação do nível dos sintomas de depressão e ansiedade ao nível basal, preenchiam também as escalas VAMS e VAMS-D (medida 1) e tinham sua pressão arterial aferida com

equipamento eletrônico para a verificação de possíveis flutuações de humor, depressão ou pressão arterial ao longo do dia de coleta. Após 30 minutos, eles ingeriam uma cápsula de CBD (300mg) ou placebo, em um procedimento duplo-cego.

As avaliações subjetivas na VAMS e VAMS-D e de pressão arterial foram realizadas 30 minutos antes (medida 1: tempo -30) e logo após a ingestão do CBD ou placebo (medida 2: tempo 0). Além de 90 minutos após a ingestão (medida 3: antes do REFE), antes e após a RMf (medida 4: 120 e medida 5: 150), totalizando 5 aplicações de ambas as escalas e medidas de pressão arterial (-30, 0, 90, 120 e 150 minutos). A tarefa computadorizada de REFE foi realizada 90 minutos após a ingestão da cápsula e as aquisições das imagens de RMf foram realizadas 120 minutos após a ingestão da cápsula. Na segunda sessão o procedimento foi idêntico com exceção da ordem da substância administrada (isto é, aqueles que receberam CBD na primeira sessão, receberam placebo na segunda e *vice versa*). Os sujeitos foram informados que receberam isoladamente CBD e placebo em cada um dos experimentos, mas não foram informados em qual ordem. Os investigadores também permaneceram cegados quanto ao conteúdo das cápsulas até o término da coleta.

Tabela 1- Informações sobre os cinco períodos em que a pressão arterial foi aferida e as escalas VAMS e VAMS-D foram aplicadas durante os experimentos: Tempo (min) em relação ao horário de ingestão da cápsula (CBD ou placebo: tempo 0) e o momento em que foram aplicadas em relação aos procedimentos experimentais.

Tempo (min)	Ingestão	Procedimento
-30	X	Antes da aplicação das escalas
0		Logo após ingestão da cápsula
+90		Logo antes da REFE
+120		Após a REFE e antes do RMf
+150		Logo após o RMf

3. 6. 5. Tarefa de Reconhecimento de Expressões Faciais de Emoções (REFE)

Noventa minutos após a ingestão da cápsula, os voluntários realizaram a tarefa de REFE, caracterizada pela apresentação 24 filmes, com duração de 10 segundos cada. Foram apresentadas as seis emoções básicas (alegria, tristeza, medo, nojo, raiva e surpresa) quatro vezes, representadas por quatro atores diferentes (dois do sexo masculino e dois do sexo feminino). A ordem de apresentação dos filmes e o gênero do primeiro ator a ser julgado foram aleatórios. Os filmes foram apresentados na tela do computador e os sujeitos eram instruídos que assim que fossem capazes de reconhecer a emoção apresentada, deveriam parar o avanço do vídeo e escolher a opção referente à emoção reconhecida. A tarefa verifica a acurácia (número de acertos) e a quantidade de acertos referentes às diferentes intensidades das emoções apresentadas. Após a execução da tarefa os sujeitos responderam aos instrumentos de escala de medidas VAMS, VAMS-D e tiveram sua pressão arterial aferida.

3. 6. 6. Ressonância Magnética Funcional (RMf)

Após a tarefa de REFE, 120 minutos após a ingestão da cápsula, os voluntários foram submetidos à RMf, realizada no Centro de Imagens do HC-FMRP-USP. Eles ficaram deitados em uma cama confortável com o mínimo de estimulação ambiental (luminosidade baixa, sem ruídos ambientais excessivos), com fones de ouvidos para minimizar os ruídos emitidos pelo equipamento e com um suporte na cabeça para minimizar os movimentos. Eles foram instruídos a manter os olhos fechados e a relaxar, sem dormir e tentando não pensar em nada específico. A aquisição das imagens de RMf iniciava 120 minutos após a ingestão da cápsula (CBD ou placebo), com duração de 30 minutos. Após o procedimento, os participantes preencheram novamente as escalas VAMS e VAMS-D (180 minutos após a ingestão da cápsula) e tiveram sua pressão arterial aferida.

3. 6. 7. Exames Laboratoriais

- Coleta de Sangue

Logo após o exame de RMf, entre 150 e 180 minutos após a ingestão da cápsula (CBD ou placebo), os voluntários foram submetidos a uma coleta de sangue, realizada pela enfermeira responsável. Esta coleta foi realizada em parceria com outros Departamentos, para a verificação dos níveis plasmáticos de CBD, Δ 9-THC, anandamida e 2-AG pelo Departamento de Química (FFCLRP), níveis de marcadores Pi3K alpha e gamma, pAkt (ser273), Akt, pmTOR (ser 2448), mTOR, pERK1/2 e ERK total e de proteínas precursoras do cortisol pelo Departamento de Farmacologia (FMRP).

Após este exame os participantes receberam um lanche padronizado (biscoito salgado) e o valor de R\$ 50,00 para o reembolso de transporte e alimentação em cada dia de coleta.

- Centrifugação, separação e armazenamento do material

Foram coletados quatro tubos de 4 mL cada, três tubos contendo EDTA para a separação do plasma e dos componentes celulares e um tubo sem EDTA para a separação do soro. Após a coleta de sangue, os tubos foram transportados em uma caixa térmica com gelo até o laboratório de Psicofarmacologia e foram centrifugados a uma velocidade de 1.500 rpm, temperatura de -4°C, durante 10 minutos. Após a centrifugação, o material foi separado em *eppendorfs* de 1,5 mL, da seguinte forma: 2 mL de plasma destinados para o Departamento de Química (FFCLRP) para investigação dos níveis de CBD, Δ 9-THC, 2-AG e anandamida; 1 mL de plasma, 1 mL de componentes celulares e 1 mL de soro destinados para o Departamento de Farmacologia (FMRP) para investigação dos níveis de Pi3K alpha e gamma, pAkt (ser273), Akt, pmTOR (ser 2448), mTOR, pERK1/2 e ERK total; e 1 mL de plasma e 1 mL de componentes celulares destinados para o Departamento de Farmacologia (FMRP) para

investigar proteínas que fazem parte da produção e do metabolismo do cortisol. Após a separação do material, os *ependorfs* foram acondicionados em caixas de papelão para *ependorfs* e transportados com caixa térmica e gelo para o laboratório da UPC, onde permaneceram armazenados em *freezer* -80°C até a distribuição para os departamentos citados, realizada mensalmente em data pré-agendada com os responsáveis de cada laboratório.

Tabela 2 - Sequência dos procedimentos experimentais com o tempo de duração em relação ao horário em que foram aplicados para cada paciente.

Tempo(min) /Cápsula	Duração (minutos)	Horário	Procedimento
-30	30	08:00	Chegada e Aplicação das Escalas
0	-	08:30	Ingestão da cápsula (CBD/placebo)
90	10	10:00	Tarefas REFE
120	30	10:30	Ressonância Magnética
150-180	15-30	11:00-11:30	Coleta de Sangue
180	-	12:00	Entrega do lanche e do reembolso
Duração Total = aproximadamente 240 minutos (4 horas)			

3. 7. Processamento e Análise de Dados

3. 7. 1. Análise dos Resultados das Escalas de Medidas

Todas as análises das escalas foram realizadas no programa SPSS. Os resultados foram considerados significativos quando $p \leq 0.05$. Os dados coletados através do questionário clínico, aplicado durante o recrutamento, incluindo idade, gênero e escolaridade, assim como os escores HAMD-17 e MADRS, foram avaliados a partir de estatística descritiva (média, mediana e desvio padrão), para a caracterização da amostra. Os escores das escalas PHQ-9 e BAI foram utilizados para verificar os níveis de depressão e ansiedade durante o recrutamento e antes do início de cada dia de coleta, para avaliação de possíveis flutuações ao longo do tempo (Recrutamento, dia 1 e dia 2) foi utilizada análise de ANOVA de uma via para medidas repetidas. Para investigarmos se houve flutuação nos níveis basais de ansiedade e depressão foi realizada análise a

partir do teste t para amostras pareadas, comparando os dois dias de coleta (placebo/CBD).

Foram extraídos quatro fatores da escala analógica VAMS (ansiedade, sedação mental, sedação física e outros sentimentos) e os níveis de sintomas depressivos, avaliados através da VAMS-D. Cada avaliação foi realizada em cinco momentos durante a coleta (-30, 0, +90 e +120 e +150), assim como as medidas de pressão sistólica e diastólica. Essas medidas foram submetidas a uma ANOVA de duas vias (tempo e tratamento) para medidas repetidas. Todos os momentos foram avaliados. O penúltimo momento, no qual a VAMS e VAMS-D foram aplicadas (medida 4: 120 minutos após a ingestão da droga) ocorreu imediatamente antes do exame de ressonância magnética funcional, período no qual é esperado um aumento no fator de ansiedade (CRIPPA et al., 2004; 2011). Além disso, é esperado que neste ponto o CBD atingisse o seu máximo efeito dentre os períodos escolhidos para avaliação durante a sessão experimental (CRIPPA et al., 2004; HOLLISTER, 1986; ZUARDI et al., 1993). O esperado é que o pico plasmático do CBD abranja as medidas de três a cinco (+90 e +120 e +150), uma vez que frequentemente ocorre entre uma e quatro horas após a ingestão via oral (AGURELL et al., 1981; JUNIOR, 2013; MILLAR et al., 2018), especialmente em sujeitos em jejum.

3. 7. 2. Processamento e Análise das Imagens de RMf

Todas as imagens de RMf foram adquiridas em um tomógrafo *Philips 3.0 T Achieva (Philips, Best, Holanda)*, utilizando quatro bobinas de crânio SENSE de 8 canais. As imagens anatômicas foram adquiridas através de uma sequência do tipo gradiente eco, ponderada em T1 (TR = 6.7 ms, TE= 3.1 ms, ângulo de flip = 8, matriz = 256 x 256, FOV = 256mm; número de fatias: 180; espessura da fatia = 1 mm, dimensão do voxel = 1 x 1 x 1 mm³, SENSE = 1). Já as imagens funcionais baseadas no contraste BOLD foram adquiridas através de uma sequência do tipo ecoplanar (EPI – *Echo Plannar Imaging*), cobrindo ambos os hemisférios cerebrais, com os seguintes parâmetros: TR = 3000 ms, TE = 30 ms, ângulo de flip = 90°, matriz = 128 x 128, FOV

= 230 mm, número de fatias = 32, espessura da fatia = 2 mm, SENSE = 2. A aquisição das imagens estruturais precedeu à das imagens funcionais.

As análises das imagens funcionais baseadas no contraste BOLD foram realizadas no programa comercial *Brain Voyager TM QX versão 10.2* (Maastrich, Holanda). O pré-processamento das imagens funcionais consistiu na correção temporal entre as fatias, aplicação de filtro temporal (passa alta de 0.01 Hz) e suavização espacial de movimento (utilizando filtro gaussiano com FWHM de 6 mm), além da correção. Além da análise mais geral, que permitiu a comparação entre os grupos, foram avaliadas também as respostas em regiões de interesse específicas (ROIs), através de análise *Roi to Roi*. As regiões escolhidas foram córtex pré-frontal dorsolateral (BA47), córtex pré-frontal medial (BA9), ínsula, córtex cingulado anterior, córtex cingulado posterior, hipotálamo, tálamo, amígdala, hipocampo e estriado. Após estas análises, os mapas estatísticos paramétricos também foram inspecionados para a investigação de diferenças em outras regiões não previstas. As possíveis variações de sinais observadas em regiões ou redes encefálicas a partir da comparação entre os grupos CBD e placebo foram consideradas estatisticamente significativas somente se resistirem à correção para comparações múltiplas, baseado na teoria Gaussiana de Campo Randômico ($p < 0,05$) (FRISTON et al., 1996). Para as comparações estatísticas foi utilizado teste *t* para amostras pareadas (contido no programa SPSS) para avaliação da diferença entre os efeitos do CBD ou placebo.

3. 7. 3. Análise de Dados – REFE

As medidas de acurácia (número de acertos) e de tempo de resposta (tempo necessário para a identificação da emoção) foram avaliadas através do teste *t* para amostras pareadas, contido no programa SPSS, para a comparação entre os grupos CBD ou placebo sobre o reconhecimento de expressões faciais de emoções.

3. 8. Dificuldades Encontradas

Durante a execução do estudo foram encontradas várias dificuldades. Cada sessão experimental envolveu vários profissionais e setores do Hospital das Clínicas (HC). Assim que o voluntário era incluído no estudo, era necessário solicitar o seu cadastro no sistema do HC e que um profissional médico fizesse o seu pedido de exame de ressonância pelo sistema do hospital. Assim que o pedido era realizado, prosseguíamos com o agendamento de exame de ressonância de acordo com a disponibilidade do voluntário e da agenda da ressonância.

Além disso, as sessões foram realizadas em três salas diferentes do hospital: sala de laboratório (localizada no terceiro andar), onde eram coletados exame de urina, preenchidas escalas basais, ingestão das cápsulas e tarefa computadorizada de REFE; sala da ressonância magnética (localizada no segundo andar), onde era realizado o exame de ressonância magnética e sala de coleta de sangue da UPC (no nono, décimo, décimo primeiro ou décimo segundo andar do HC). Assim, optamos por realizar a coleta aos domingos de manhã das 8:00 às 12:00 e quando não foi possível houve a tentativa de agendamento aos sábado de manhã, pois aos finais de semana o HC tem menor número de pessoas nos corredores e na sala de espera para os exames, facilitando a locomoção durante a coleta, uma vez que esta era cronometrada. Além disso, a maior parte dos voluntários tinha disponibilidade apenas durante os finais de semana. Nestes dias também contamos com maior facilidade para reservar a sala de laboratório e os equipamentos utilizados na coleta.

Como as sessões experimentais eram complexas, com demanda de vários profissionais, foi impossibilitado o agendamento de mais de um voluntário em um único dia, uma vez que a coleta foi realizada apenas durante o período da manhã, para minimizar os efeitos da variação circadiana e o pesquisador responsável passava quatro horas com o voluntário e mais duas horas, imediatamente após cada sessão, para a preparação e o armazenamento do material referente à coleta de sangue. Dessa forma, houve relativo atraso na execução da coleta em relação ao planejamento inicial, uma vez os dois dias de coleta de cada voluntário tiveram no mínimo 15 dias de duração, pois foram separados por no mínimo 14 dias entre eles.

Houve enorme dificuldade no recrutamento de voluntários com depressão maior que não fizessem uso de medicamento, nem de qualquer outra substância. Esta dificuldade pode ser observada a partir da figura 1 (tópico 4.1. Etapa de Recrutamento), na qual podemos observar que de 1.124 voluntários interessados, apenas 35 foram elegíveis para a entrevista SCID-5, porém, a manutenção dos critérios de inclusão e exclusão contribuiu para diminuição considerável de risco de viés, sendo a ausência de uso de medicamentos ou de qualquer outra substância, bem como a idade entre 20 e 50 anos fatores de extrema relevância para diminuição de viés na investigação do efeito do canabidiol, administrado em dose única a partir de exames de tarefa de REFE e RMf, sensíveis à variação de idade.

Outros fatores que contribuíram para a alteração do planejamento foi o intervalo entre a fase de recrutamento e a entrevista SCID-V e os intervalos em que a máquina de ressonância teve uma de suas bobinas queimada, impossibilitando o agendamento. A entrevista de diagnóstico era agendada semanalmente, geralmente uma entrevista por semana, dessa forma, 11 dos 35 voluntários elegíveis desistiram do estudo durante este período, uma vez que, como os participantes precisavam ficar sem medicamento ao longo de todo o período em que participavam do estudo, porém ainda em episódio depressivo, este fato levou a desistências, uma vez que neste período vários participantes necessitaram iniciar tratamento medicamentoso ou entraram em remissão. Além disso, a ressonância ficou parada durante alguns períodos atrasando a coleta de dados e contribuindo para a desistência de dois voluntários durante a fase de agendamentos.

Assim, o recrutamento e a coleta de dados previstos para encerrar no final do primeiro semestre de 2018 foram prorrogados até o final de maio de 2019. No final de Janeiro de 2019, quatro voluntários foram considerados elegíveis na triagem inicial e passaram pela entrevista SCID-V. Dois deles foram incluídos no estudo no início de fevereiro. Um deles (voluntário 10) teve sua coleta concluída com atraso considerável, pois a ressonância desmarcou o agendamento nos dias 10 e 17 de março/2019 para manutenção e impossibilitou nosso agendamento e do dia 24 de março até dia 19 de maio de 2019, por conta de uma de suas bobinas estarem queimadas. O outro voluntário (voluntário 11) desistiu no dia 24 de maio de 2019. Assim, tanto a fase de recrutamento como de coleta atrasaram, o que impossibilitou o início da análise de dados, iniciada no mês de junho de 2019, após o término da coleta, uma vez que o estudo possui

delineamento duplo-cego. Dessa forma, foi necessário um semestre adicional (segundo semestre de 2019) para a análise de dados e preparação da tese.

Tabela 5 - Datas das sessões experimentais de cada voluntário demonstrando a dificuldade de coleta e tempo utilizado para a coleta de cada voluntário.

Voluntário	Intervalo Recrutamento e Entrevista SCID-5	Intervalo Entrevista SCID-5 e Coleta 1	Intervalo Coleta e Coleta 2	Ressonância Parada	Tempo de Coleta (Meses)
1	15 dias	60 dias	35 dias	X	3
2	1 dia	32 dias	20 dias		1
3	68 dias	32 dias	14 dias	X	4
4	135 dias	11 dias	14 dias		5
5	139 dias	6 dias	35 dias	X	6
6	20 dias	19 dias	31 dias		2
7	6 dias	46 dias	14 dias		2
8	2 dias	9 dias	28 dias		1
9	10 dias	44 dias	14 dias		2
10	10 dias	20 dias	84 dias	X	4
Média (DP)	40,6 (54,3) (1-139)	27,9 (17,9) (6-60)	28,9 (21,3) (14-84)	-	3 (1,7) (1-6)

3. 9. Aspectos Éticos

O estudo foi submetido para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa Médica do HC-FMRP-USP e aprovado (Protocolo 10472/2015) em sua segunda versão (versão 2). Os sujeitos que preencherem os critérios necessários para constituir a amostra foram convidados a participar da pesquisa, sendo esta absolutamente voluntária. Foi assegurado ao sujeito no momento do convite, que haveria total liberdade de deixar de participar do estudo em qualquer momento sem que isso lhe trouxesse qualquer prejuízo no seu atendimento em todos os locais de recrutamento. Para todos os voluntários o termo de consentimento (TCLE) foi lido (APÊNDICE - B), fornecendo-lhes informações sobre a justificativa, objetivos, procedimentos, riscos e benefícios do estudo. Foram aceitos apenas os sujeitos que assinarem o TCLE, o qual garante os direitos de receber informações e esclarecimentos referentes a qualquer dúvida durante os procedimentos e informação atualizada sobre o estudo, ainda que isso pudesse afetar sua vontade de continuar participando. Foi garantido que todas as informações fornecidas pelos sujeitos, bem como suas identidades são confidenciais. Durante o

período do estudo, foi mantido contato diário com todos os voluntários incluídos, com disponibilidade de 24 horas para esclarecimento de dúvidas ou qualquer outro assunto. Eles foram comunicados sobre a possibilidade de desistência se sentissem piora nos seus sintomas, necessidade de iniciar tratamento, ou ainda por qualquer outro motivo, sem necessidade de justificativas.

Como já descrito, o CBD é desprovido dos efeitos psicológicos típicos da *Cannabis sativa* (ZUARDI et al., 1982), é um composto seguro quando administrado ao ser humano em uma larga faixa de dosagem, tanto em administração aguda e crônica, por via oral (HOLLISTER, 1973; KARNIOL et al., 1974; MINCIS et al., 1973), não provocando tolerância (CUNHA et al., 1980). Na dose em que foi utilizado (300 mg), não há evidências de que o CBD induza efeitos adversos significativos em voluntários (CONSROE et al., 1991; CRIPPA et al., 2004; 2009; ZUARDI et al., 1993; 1995).

3. 10. Logística e Orçamento

O CBD foi fornecido sem custo pela empresa *BSPG-Pharm* (Reino Unido) e os outros procedimentos foram pagos com verba de pesquisa (CNPq/MS/SCTIE/DECIT N° 26/2014 – Pesquisas sobre Distúrbios Neuropsiquiátricos), recebida para o Projeto “Uma abordagem translacional do estudo do canabidiol: uma substância com amplo espectro de ação no tratamento os transtornos neuropsiquiátricos” (Proc. CNPq 466805/2014-4), incluindo o ressarcimento dos voluntários em relação aos seus gastos com transporte e alimentação e exames de RMf.

3. 11. Estudo Secundário: Revisão Sistemática

Desde o início de 2016 até o presente momento realizamos uma Revisão Sistemática intitulada *Effect of Antidepressant Treatment on Functional Cerebral Connectivity in Major Depressive Disorder: Systematic Review* (APÊNDICE - A). Sua última atualização teve início no mês de junho de 2019 e a partir desta o número de artigos incluídos subiu de 18 para 65. Este artigo foi submetido para a avaliação em periódico indexado e encontra-se em avaliação.

4. RESULTADOS

4. 1. Fase de Recrutamento

A fase de recrutamento foi realizada concomitante à coleta de dados, durante todo o período do estudo, com início em julho de 2015 e término em maio de 2019, e consistiu em três etapas. Na primeira etapa foi realizada triagem através do *e-mail* divulgado em todos os locais de recrutamento, e consistiu em um documento que continha uma breve explicação sobre como seriam as sessões experimentais e algumas questões que abrangiam os critérios de inclusão e exclusão. Os voluntários interessados eram solicitados a preencher todas as questões e assim que as respostas eram avaliadas, os voluntários que não foram considerados elegíveis recebiam uma resposta com uma breve explicação sobre os critérios do estudo e os motivos de exclusão. Os voluntários elegíveis eram solicitados a preencher uma ficha com seus dados pessoais, eram cadastrados em uma lista por ordem de procura e aguardavam o contato para o agendamento da segunda etapa. Durante esta etapa foram triados 1.124 voluntários, dentre eles, 35 voluntários foram considerados elegíveis e cadastrados. A cada semana estes voluntários foram contatados para o agendamento da segunda etapa (entrevista de diagnóstico). Durante este período, 11 voluntários desistiram (antes da entrevista) sem relatar o motivo da desistência e quatro foram excluídos antes da entrevista, pois foi constatado uso de medicamento (quatro voluntários) e tabagismo (em um dos quatro voluntários).

A segunda etapa consistiu em leitura e preenchimento do TCLE, questionário clínico (histórico) e questionário de cadastro do HC. Neste momento, as sessões experimentais foram explicadas em detalhes, as dúvidas foram sanadas e apenas os voluntários que concordaram em participar da pesquisa, após assinarem o TCLE (Anexo 1), passaram por avaliação psiquiátrica a partir da entrevista clínica estruturada – versão V (SCID-V) e instrumentos MADRS e HAM-D. Foram considerados elegíveis os voluntários com diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior, com episódio atual de depressão com nível de sintomas maior ou igual a 17 pontos no HAM-D. Voluntários com diagnóstico de qualquer outro transtorno psiquiátrico não foram incluídos no

estudo. Para esta etapa foi oferecida as opções de realização presencial ou por telefone, uma vez que o estacionamento é cobrado e esta etapa não contou com reembolso. Para os voluntários que optaram por entrevista por telefone, a explicação detalhada sobre o estudo foi realizada exatamente da mesma forma por telefone e os documentos foram enviados por *e-mail*, com antecedência à ligação de entrevista de diagnóstico.

No total, 20 voluntários passaram pela entrevista de diagnóstico (segunda etapa), oito foram excluídos: dois estavam fazendo uso de medicamento, três entraram em remissão e três tiveram outro diagnóstico. Foram considerados elegíveis 12 voluntários. A maior parte dos voluntários incluídos (nove voluntários) tomou conhecimento sobre o estudo a partir da chamada pública realizada pela imprensa da USP de Ribeirão Preto (SP), um voluntário foi indicado por profissional que atende em clínica privada, um voluntário foi recrutado em um dos Núcleos de Saúde da Família e um voluntário foi indicado por um colega de laboratório.

Na terceira etapa, os 12 voluntários elegíveis foram contatados novamente para o agendamento dos dois dias de sessões experimentais de acordo com a sua disponibilidade, durante dois domingos (período da manhã), separados por no mínimo 14 dias entre eles. Nesta etapa, dois voluntários desistiram, sem relatar o motivo da desistência. Ao final, a coleta foi realizada com 10 voluntários com depressão maior, cinco mulheres e cinco homens, porém, quatro voluntários foram excluídos da análise dos dados (dois voluntários por problemas técnicos, ocorridos na ressonância e dois voluntários por problemas ocorridos durante o cegamento). Ao final, as análises foram realizadas em seis voluntários, quatro mulheres e dois homens.

Figura 2- Fluxograma com informações sobre a triagem dos voluntários interessados em participar do estudo e os procedimentos do recrutamento.

4. 2. Perfil dos Voluntários Incluídos

A coleta de dados dos voluntários com depressão maior iniciou-se em 23 de outubro de 2016 e foi encerrada no dia 19 de maio de 2019. No total, dez voluntários tiveram sua coleta concluída, cinco homens e cinco mulheres, sem medicamento por no mínimo três meses (quatro nunca tomaram medicamentos antidepressivos) antes do estudo, com idade média de 32 ± 10 anos. Para a análise dos dados, foram excluídos quatro voluntários (três homens e uma mulher), com idade média de 35 ± 12 e nível de escolaridade de $15,8 \pm 0,5$ anos, dois deles nunca medicados. Para os quatro voluntários o motivo de exclusão foi problemas técnicos durante o cegamento e dois deles também apresentaram movimentos excessivos durante o exame de ressonância. No total, foram incluídos nas análises de dados seis voluntários, quatro mulheres e dois homens, com idade média de $34,3 \pm 8,6$ anos.

Tabela 6 - Dados clínicos e demográficos referentes aos voluntários incluídos no estudo. Estão representados os voluntários que tiveram sua coleta concluída ($n=10$) e os voluntários que foram incluídos na análise de dados ($n=6$).

Dados Gerais	Voluntários Analisados ($n=6$)	Voluntários Incluídos ($n=10$)
Idade	$34,3 \pm 8,6$ (25-45)	32 ± 10 (24-50)
Gênero (F/M)	4/2	5/5
IMC	$25,2 \pm 5,1$	$25,3 \pm 5$
Escolaridade (anos)	15 ± 2	$15,8 \pm 0,4$
Estado Medicamentoso		
Sem Medicamento	6	10
Nunca Medicados	2	4
> 3 meses	4	6
Nível de Sintomas		
HAMD-17	$18,8 \pm 3,1$	$19,8 \pm 1,8$
MADRS	$24 \pm 5,3$	$24,2 \pm 5,3$

HAMD-17: Escala de Depressão de Hamilton - 17 itens, MADRS: Escala de Depressão de Montgomery e Asberg, IMC: Índice de Massa Corporal, F: feminino, M: masculino. Os valores apresentados correspondem à média $\pm$ desvio padrão. Valor P: referente à análise de teste t para amostras independentes ao nível de significância $p < 0.05$.

Não foram observadas flutuações significativas ($p > 0.05$) ao longo dos três dias de testes (recrutamento, primeira e segunda sessão) nos níveis de sintomas depressivos ($F(3)=0,779$, $p=0,104$), nem de ansiedade ($F(3)=0,32$, $p=0,561$). A partir de análise *Post hoc* foi observada uma tendência à diminuição nos escores da PHQ-9, quando comparados os escores obtidos no dia do recrutamento, com os escores obtidos no

último dia de teste (D2) ($t=-3,2$, $p=0,09$). As sessões tiveram um intervalo entre 14 dias e 84 dias (apenas um voluntário) entre elas, uma média de $28,9 \pm 21,3$. Dos seis voluntários, cinco ingeriram CBD no primeiro dia de teste e um voluntário ingeriu CBD na segunda sessão experimental. Também não foram observadas alterações significativas nos escores da PHQ-9 ($t(5)=-0,561$, $p=0,599$), nem da BAI ($t(5)=-0,879$, $p=0,42$), quando comparados os dias em que os voluntários receberam placebo ou CBD. Abaixo seguem os valores da média dos escores ao longo das sessões experimentais.

Tabela 7 - Nível de sintomas de depressão (PHQ-9) e de ansiedade (BAI) em cada sessão experimental.

Nível de Sintomas (n=6)	Basal (n=5)	Dia 1 (n=5)	Dia 2 (n=5)	PL (n=6)	CBD (n=6)	Valor P	
PHQ-9	$*17,8 \pm 1,4$	$14,2 \pm 2,2$	$*14,6 \pm 1$	$13,7 \pm 3,5$	$15 \pm 4,9$	$*0,09$	$**0,599$
BAI	$*16 \pm 4,4$	$14,8 \pm 4,6$	$*14,6 \pm 4,1$	$12,8 \pm 9,2$	$14 \pm 9,4$	$*0,79$	$**0,42$

PHQ-9: Questionário Sobre a Saúde do Paciente - 9, BAI: Inventário de Ansiedade de Beck. Os valores apresentados correspondem à média $\pm$ erro padrão para os dias: basal, primeira sessão e segunda sessão (n=5) e média $\pm$ desvio padrão para os valores PL e CBD (n=6). *Valor referente às análises dos níveis de sintomas entre os três dias de testes: recrutamento (Basal), primeiro (Dia 1) e segundo dia (Dia 2), avaliadas através de ANOVA de uma via, para medidas repetidas. **Valor referente às análises dos níveis basais de sintomas entre o dia que os voluntários ingeriram placebo (PL) e o dia que ingeriram CBD (CBD), avaliadas através de teste t para amostras pareadas. Nível de significância $p < 0.05$.

Para as análises entre os três dias de sessões experimentais foram incluídos apenas cinco voluntários (n=5), porque as aplicações dos instrumentos PHQ-9 e BAI também no dia do recrutamento foram incluídas a partir do segundo voluntário, portanto não temos estes dados referentes a uma das voluntárias, apenas para o dia do recrutamento (basal). Para as análises entre as sessões experimentais foram incluídos seis voluntários (n=6).

Gráfico 1- Resultados que demonstram a flutuação dos níveis dos sintomas depressivos (PHQ-9, A e B) e de ansiedade (BAI, C e D) ao longo dos três dias de testes, representados pela média $\pm$ erro padrão (A e C) e entre as duas sessões experimentais, comparando o dia em que os voluntários ingeriram placebo ou CBD, representados pela média $\pm$ desvio padrão (B e D). PHQ-9: Questionário Sobre a Saúde do Paciente – 9; BAI: Inventário de Ansiedade de Beck; PL: placebo; CBD: canabidiol. Foi utilizada ANOVA de uma via (tempo) para amostras repetidas (A e C) e teste t para amostras pareadas (B e D) ao nível de significância $p < 0,05$.

4. 3. Quantificação dos Níveis Plasmáticos de Fitocanabinóide (CBD e $\Delta 9$ -THC) e de Endocanabinóides (AEA e 2AG)

A coleta de sangue foi realizada três horas após a ingestão das cápsulas. Como esperado, não foi possível detectar $\Delta 9$ -THC no plasma dos voluntários e o nível de CBD variou entre 14,63 ng/mL e 109,15 ng/mL. Apenas para um voluntário (voluntário 1)

(Tabela 8) foi possível detectar CBD durante a segunda sessão experimental (20 dias após a primeira sessão).

Tabela 8 - Níveis plasmáticos de Fitocanabinóides (CBD e Δ^9 -THC) e de endocanabinóides (AEA e 2-AG) nos dias em que os voluntários ingeriram a cápsula de CBD (300mg) ou placebo. A coleta de sangue foi realizada três horas após a ingestão das cápsulas.

Voluntário	Dias de Teste	Tempo entre Sessões (dias)	Cápsula	Fitocanabinóides CBD (ng/mL)	Δ^9 -THC (ng/mL)	Endocanabinóides AEA (ng/mL)	2-AG (ng/mL)
1	1	20	CBD	81,74	ND	0,240	0,164
	2		PL	36,85	ND	0,228	0,167
2	1	14	CBD	41,81	ND	0,371	0,175
	2		PL	<LOQ	ND	0,275	0,180
3	1	31	CBD	88,65	ND	0,268	0,188
	2		PL	<LOQ	ND	0,361	0,189
4	1	14	CBD	28,98	ND	0,214	0,185
	2		PL	<LOQ	ND	0,169	0,187
5	1	14	PL	<LOQ	ND	0,714	0,176
	2		CBD	109,15	ND	0,558	0,187
6	1	84	CBD	14,63	ND	0,447	0,181
	2		PL	<LOQ	ND	0,349	0,170

ND: não detectado, <LOQ = abaixo do limite de quantificação.

O CBD em dose aguda não foi capaz de alterar significativamente os níveis plasmáticos dos endocanabinóides AEA ($t(5) = -0,008$, $p = 0,994$) e 2-AG ($t(5) = -0,622$, $p = 0,561$).

Gráfico 2 - Resultados que demonstram as médias (desvio padrão) dos níveis plasmáticos de AEA (A) e 2-AG (B) nos dias em que os voluntários ingeriram placebo (PL) ou canabidiol (CBD). Foi utilizado teste t para amostras pareadas ao nível de significância $p < 0,05$.

4. 4. Efeitos colaterais e sintomas subjetivos

Durante as sessões experimentais não foram relatados sintomas subjetivos após a ingestão das cápsulas, apenas uma voluntária relatou sintomas de ansiedade após a ingestão da cápsula de CBD, em sua primeira sessão experimental após o exame de ressonância e imediatamente antes da coleta de sangue. Os sintomas incluíram tontura, sentimento de angústia e adormecimento das mãos e dos lábios, que foram diminuindo e passaram minutos após o procedimento. Dos seis voluntários que tiveram seus dados analisados, três relataram que após a sessão experimental, apenas no dia em que ingeriram CBD, se sentiram relaxados e dormiram melhor durante a noite. Dentre os três voluntários que relataram os sintomas referidos, para uma voluntária os sintomas de relaxamento duraram a semana toda, após a sessão em que ingeriu CBD.

O CBD não causou efeitos significativos sobre a pressão arterial sistólica e diastólica dos voluntários, aferida em cinco momentos ao longo de cada sessão experimental (-30min, tempo 0, +90min, +120min e +150min). Não foram observadas interações significativas de efeito sobre o tempo (Pressão sistólica: $F(4)=0,473$, $p=0,776$; Pressão diastólica: $F(4)=0,365$, $p=0,867$), sobre o tratamento (Pressão Sistólica: $F(1)= 0,141$, $p=0,406$; Pressão diastólica: $F(1)= 0,112$, $p=0,463$), nem qualquer interação de tempo/tratamento (Pressão Sistólica: $F(4)= 0,635$, $p=0,597$; Pressão Diastólica: $F(4)= 0,215$, $p=0,954$).

Gráfico 3 - Resultados que demonstram as médias $\pm$ erro padrão da pressão arterial sistólica (A) e diastólica (B), aferidas em cinco momentos (Basal: 30 min antes da ingestão da cápsula; Cápsula: momento logo após a ingestão; Pós-cápsula: 90 min após a ingestão; Pré RMf: imediatamente antes do exame de ressonância magnética e 120 min após a ingestão da cápsula e, Pós RMf: logo após o exame de ressonância magnética, 150 min após a ingestão da cápsula), durante as sessões experimentais, nos dias em que os voluntários ingeriram placebo (PL) ou canabidiol (CBD). Foi utilizada ANOVA de duas vias (tempo e tratamento) para amostras repetidas ao nível de significância $p < 0,05$. RMf: ressonância magnética funcional.

4. 4. Efeitos do CBD sobre os Sintomas de Humor (VAMS e VAMS-D)

Não foram detectadas interações significativas entre efeito do tratamento sobre o fator ansiedade ($F(1)=0,292$, $p=0,211$), nem interações tempo/tratamento sobre a ansiedade ($F(4)=0,582$, $p=0,662$) durante as sessões experimentais. Foi verificada interação significativa do efeito do tempo sobre o fator ansiedade (VAMS) ($F(4)=0,98$, $p=0,039$). Em análise *Post hoc* foi observada diferença significativa na flutuação da ansiedade entre o tempo basal (-30min) e o tempo cápsula (tempo 0) ($t= -12,910$, $p=0,04$), pós-cápsula (+90min) ($t= -12,195$, $p=0,038$) e pré-RMf (+120min) ($t= -11,869$, $p=0,005$).

Gráfico 4 - Resultados que demonstram as médias $\pm$ erro padrão do fator ansiedade (VAMS), avaliadas em cinco momentos (Basal: 30 min antes da ingestão da cápsula; Cápsula: momento logo após a ingestão; Pós-cápsula: 90 min após a ingestão; Pré RMf: imediatamente antes do exame de ressonância magnética e 120 min após a ingestão da cápsula e, Pós RMf: logo após o exame de ressonância magnética, 150 min após a ingestão da cápsula), durante as sessões experimentais, nos dias em que os voluntários ingeriram placebo (PL) ou canabidiol (CBD) (A) e o efeito do tempo sobre o fator ansiedade (B). Foi utilizada ANOVA de duas vias (tempo e tratamento) para amostras repetidas ao nível de significância $p < 0,05$, onde “a” é diferente de “b”. VAMS: escala analógica de humor; RMf: ressonância magnética funcional.

Sobre o fator sedação mental (VAMS), não foram detectadas interações significativas entre efeito do tempo ($F(4)=0,757$, $p=0,427$), do tratamento ($F(1)=0,145$, $p=0,4$), nem interações tempo/tratamento sobre a sedação mental ($F(4)=0,598$, $p=0,642$). Da mesma forma que com os fatores: sedação física (tempo: $F(4)=0,523$, $p=0,727$; tratamento: $F(1)=0,097$, $p=0,496$; tempo/tratamento $F(4)=0,508$, $p=0,742$), e outros pensamentos ou sentimentos (tempo: $F(4)=0,513$, $p=0,737$; tratamento: $F(1)=0,01$, $p=0,827$; tempo/tratamento $F(4)=0,94$, $p=0,117$).

Gráfico 5 - Resultados que demonstram as médias $\pm$ erro padrão dos fatores sedação mental (A), sedação física (B) e outros sentimentos/pensamentos (VAMS), avaliadas em cinco momentos (Basal: 30 min antes da ingestão da cápsula; Cápsula: momento logo após a ingestão; Pós-cápsula: 90 min após a

ingestão; Pré RMf: imediatamente antes do exame de ressonância magnética e 120 min após a ingestão da cápsula e, Pós RMf: logo após o exame de ressonância magnética, 150 min após a ingestão da cápsula), durante as sessões experimentais, nos dias em que os voluntários ingeriram placebo (PL) ou canabidiol (CBD). Foi utilizada ANOVA de duas vias (tempo e tratamento) para amostras repetidas ao nível de significância $*p < 0,05$. VAMS: escala analógica de humor; RMf: ressonância magnética funcional.

Não foram detectadas interações significativas entre efeito do tempo ($F(4)=0,709$, $p=0,497$), tratamento ($F(1)=0,023$, $p=0,746$), nem tempo/tratamento ($F(4)=0,768$, $p=0,409$) sobre os sintomas de humor depressivo (VAMS-D).

Gráfico 6- Resultados que demonstram as médias $\pm$ erro padrão do nível dos sintomas de humor depressivo (VAMS-D), avaliadas em cinco momentos (Basal: 30 min antes da ingestão da cápsula; Cápsula: momento logo após a ingestão; Pós-cápsula: 90 min após a ingestão; Pré RMf: imediatamente antes do exame de ressonância magnética e 120 min após a ingestão da cápsula e, Pós RMf: logo após o exame de ressonância magnética, 150 min após a ingestão da cápsula), durante as sessões experimentais, nos dias em que os voluntários ingeriram placebo (PL) ou canabidiol (CBD). Foi utilizada ANOVA de duas vias (tempo e tratamento) para amostras repetidas ao nível de significância $*p < 0,05$. VAMS: escala analógica de humor, versão depressão; RMf: ressonância magnética funcional.

4. 5. Efeitos do CBD sobre o Processamento Emocional (Tarefa de REFE)

Não foram verificadas alterações significativas na acurácia (número de acertos) de nenhum dos seis tipos de faces (alegria: NA, tristeza: $t(5)=-0,21$, $p=0,842$; medo: $t(5)=0,307$, $p=0,771$; nojo: $t(5)=-1,00$, $p=0,363$; raiva: $t(5)=0,349$, $p=0,741$; surpresa: $t(5)=2,00$, $p=0,102$), nem no tempo necessário para a identificação de cada tipo de face (alegria: $t(5)=-0,719$, $p=0,504$; tristeza: $t(5)=-0,42$, $p=0,692$; medo: $t(5)=0,667$, $p=0,534$, nojo: $t(5)=-0,297$, $p=0,778$; raiva: $t(5)=0,734$, $p=0,496$, surpresa: $t(5)=1,296$, $p=0,252$). Não foram observadas diferenças significativas em relação ao gênero dos atores apresentados nas fotos (acurácia do gênero feminino: $t(5)=0,745$, $p=0,49$; acurácia do gênero masculino: $t(5)=0,696$, $p=0,518$; tempo do gênero feminino: $t(5)=-0,085$, $p=0,935$; tempo do gênero masculino: $t(5)=0,854$, $p=0,432$). Também não foram encontradas alterações significativas na acurácia total ($t(5)=0,355$, $p=0,737$) nem no tempo total necessário para a identificação das faces ($t(5)=0,272$, $p=0,796$).

Gráfico 7- Resultados que demonstram as médias $\pm$ desvio padrão do número de acertos (acurácia) (A) e do tempo necessário (segundos) para a identificação da emoção representada nas faces (B), nos dias em que os voluntários ingeriram placebo (PL) ou canabidiol (CBD). Foi utilizado teste t para amostras pareadas ao nível de significância $*p < 0,05$.

4. 6. Efeitos do CBD sobre a Conectividade Funcional Cerebral

A partir de análise *Roi to roi* foram encontradas algumas alterações relacionadas à conectividade funcional cerebral. No dia em que os voluntários ingeriram placebo, comparado ao dia que ingeriram CBD, a conectividade foi maior entre as regiões do córtex parietal superior e núcleo caudado ($t(5)=14,51$, $p=0,004$), giro supramarginal e córtex visual ($t(5)=13,33$, $p=0,006$) e entre o córtex pré-frontal rostralateral e o vermis ($t(5)=13,89$, $p=0,005$). A conectividade foi maior na condição CBD, em relação ao placebo, entre as regiões do córtex cingulado posterior (PCC) com o córtex visual ($t(5)=8,04$, $p=0,04$) e com o córtex occipital mediano ($t(5)=7,83$, $p=0,04$), entre o pré-cuneo e a área motora suplementar ($t(5)=9,12$, $p=0,04$) e entre o córtex temporal inferior e o córtex cingulado anterior (ACC) ($t(5)=8,74$, $p=0,048$).

Tabela 9- Resultados da análise de conectividade funcional *Roi to roi*, a partir de teste t para amostras pareadas ao nível de significância $p<0,05$, com correção para múltiplas análises.

Região de Interesse (ROI)	Vias	Beta	Valor t	Valor P (não corrigido)	Valor P (pós correção – FDR)
Placebo > Canab					
Parietal Sup L	Caudate R	0,14	14,51	0,000028	0,004212
Salience (SMG)	Visual	0,26	13,33	0,000043	0,006385
Salience (RPFC)	Vermis	0,20	13,89	0,000035	0,005207
Canab > Placebo					
Cingulum Posterior R	Visual	0,19	8,04	0,000481	0,040923
Cingulum Posterior R	Occipital Mid R	0,26	7,83	0,000546	0,040923
Precuneus R	Supp Motor Area L	0,26	9,12	0,000265	0,039726
Temporal Inf R	ACC (Salience)	0,24	8,74	0,000324	0,048616

Figura 3 – Representação das alterações observadas na depressão maior (cinza), efeitos do CBD observados na literatura (verde e laranja) e as alterações na conectividade funcional observadas em nosso estudo na condição placebo (azul) e CBD (vermelho). DLPFC: Córtex pré-frontal dorsolateral, mPFC: córtex pré-frontal medial, ACC: córtex cingulado anterior, RPFC: córtex pré-frontal rostral, SMG: giro supramarginal, PCC: córtex cingulado posterior e SMA: área motora suplementar.

Figura 4- Imagem que ilustra o resultado da análise de conectividade funcional *Roi to roi*. Foi utilizado teste t para amostras pareadas ($n=6$), FDR $p<0,05$. (A) placebo > CBD, e (B) e CBD > placebo.

5. DISCUSSÃO

No presente estudo, foram avaliados os efeitos agudos do CBD (300mg), via oral em voluntários com depressão maior, em episódio depressivo atual. O CBD, utilizado em dose aguda, não foi capaz de causar alterações significativas sobre a pressão arterial (sistólica ou diastólica), não causou alterações sobre os sintomas de humor (VAMS) ou depressão (VAMS-D), nem qualquer efeito colateral significativo. Durante as sessões experimentais, tanto o pesquisador responsável, como os voluntários não foram capazes de perceber o dia em que o CBD foi ingerido. O CBD também não alterou os níveis plasmáticos dos endocanabinóides AEA e 2-AG, nem o desempenho na tarefa de REFE, medido através da acurácia e do tempo necessário para a identificação das emoções apresentadas.

A partir das análises de neuroimagem, foram detectadas alterações na conectividade funcional entre várias regiões encefálicas, especialmente entre componentes da rede neuronal chamada *Salience Network*. Quando comparado ao dia em que os voluntários ingeriram canabidiol, no dia que ingeriram placebo foi observada conectividade aumentada entre córtex parietal superior e núcleo caudado (estriado), entre giro supramarginal e córtex visual e entre o córtex pré-frontal rostral e o vermis. No dia em que os voluntários ingeriram CBD, foi observada conectividade aumentada entre as regiões do córtex cingulado posterior (PCC) com o córtex visual e com o córtex occipital mediano, do précuneo com a área motora suplementar e entre o córtex temporal inferior e o córtex cingulado anterior (ACC), quando comparada à condição placebo.

5. 1. A Concentração Plasmática do CBD

Três horas após a administração da cápsula, a concentração do CBD variou entre os voluntários de 14,63 ng/mL a 109,15 ng/mL. Esta variação parece estar relacionada, pelo menos em partes, à alta capacidade lipofílica do CBD, que permitiria maior absorção quando dissolvido em lipídeos (ZGAIR et al., 2016). Um estudo clínico aberto e *crossover* comparou o efeito da administração do CBD (300 mg via oral) para

pacientes com epilepsia (n=8) em jejum ou após um café da manhã rico em lipídios (800 calorias), administrado 30 minutos após a cápsula. Neste estudo foi verificado que no dia em que os voluntários ingeriram alimentos após a administração da cápsula a concentração plasmática de CBD aumentou em até 14 vezes e variou entre 9 ng/mL (em jejum) e 126 ng/mL (com alimento), além disso, os autores também observaram uma alta variação no pico da concentração plasmática do CBD dentro de um mesmo grupo, como observado em nosso estudo (BIRNBAUM et al., 2019).

No presente estudo, o CBD foi diluído em óleo de milho, da mesma forma que em outros estudos realizados anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa (CRIPPA et al., 2004; 2011; ZUARDI et al., 1993; 2017; BERGAMASCHI et al., 2011b; LINARES et al., 2019), com o intuito de aumentar sua biodisponibilidade. Os voluntários foram avaliados em jejum por pelo menos duas horas antes de ingestão da cápsula como uma tentativa de diminuir a variação dos níveis plasmáticos do CBD dentro do grupo. Apesar disso, não foi possível o monitoramento dos alimentos ingeridos antes deste período, o que pode ter contribuído para a variação observada.

O período de intervalo mínimo entre as sessões experimentais (14 dias) foi suficiente para os voluntários, cuja concentração plasmática de CBD (180 minutos após a ingestão da cápsula) foi de, no máximo, 41,81 ng/mL, porém, para os voluntários, cujos níveis plasmáticos de CBD foram superiores a 80 ng/mL, ainda foi possível a detecção de CBD plasmático após 20 dias de intervalo (para uma voluntária foi detectado 81,74ng/mL na primeira sessão e 36,85 ng/mL na segunda sessão), mas não após 30 dias de intervalo (88,65 ng/mL no primeiro dia e no segundo não foi detectado), que poderia sugerir a necessidade de um período maior entre as sessões, mas não foi possível o aprofundamento desta análise por conta do baixo número amostral do estudo. Sobre este aspecto, o estudo realizado por Birnbaum et al. (2019) utilizou a mesma dosagem de CBD agudo (300 mg, via oral) (n=11) e o período *washout* de duas semanas entre as sessões foi suficiente para que os autores não detectassem efeito de *carryover*, mas nesse estudo a média do pico plasmático do CBD foi de 32,2 ng/mL (CBD com alimentos) e de 6,6 ng/mL (jejum), enquanto que no nosso estudo, a média foi de 60,8 ng/mL em jejum.

Além disso, é discutido que, assim como o Δ^9 -THC, o CBD também poderia ser absorvido e armazenado pelo tecido adiposo (MILLAR et al., 2018), aspecto que

poderia contribuir para a diminuição da sua concentração no plasma e, sob a indução de estresse, quando a lipólise é estimulada, os níveis plasmáticos aumentariam, como foi observado em um estudo pré-clínico com Δ^9 -THC (GUNASSKARAN et al., 2009), porém, são necessários mais estudos que investiguem esse potencial, especificamente para o canabidiol.

Entretanto, quando comparamos nossos resultados com os de outros estudos também devemos considerar vários outros fatores que poderiam contribuir para a variação observada, como a ingestão de outros medicamentos concomitante ao CBD, a população estudada, bem como a própria variação na velocidade do metabolismo individual dos voluntários. Assim, a investigação da dosagem plasmática do CBD se destaca como uma ferramenta relevante para os estudos que investigam os seus efeitos, uma vez que este canabinóide é uma substância que apresenta capacidade de ação em múltiplas vias (ZUARDI, 2008; CRIPPA et al., 2018) e parece atuar em vias diferentes de acordo com a dosagem utilizada, com o público estudado (CRIPPA et al., 2004; 2011; BERGAMASCHI et al., 2011b; LINARES et al., 2019) e com a sua concentração plasmática (CAMPOS et al., 2012a; LIGRESTI et al., 2016).

5. 2. Potencial Efeito do CBD sobre a Concentração Plasmática dos Endocanabinóides (eCB) (AEA e 2-AG)

Na literatura, vários estudos discutem sobre o potencial do sistema eCB no controle do estresse (LUTZ et al., 2015) e sua relação com a depressão (HILLARD; LIU, 2015). Sobre este aspecto, o efeito inibitório do CBD sobre a recaptação dos eCB (BISOGNO et al., 2001; LEWEKE et al., 2012) poderia estar relacionado a uma atuação indireta sobre este sistema. Especificamente, a atuação do CBD via AEA é geralmente relacionada à modulação de neurotransmissores excitatórios (Glu) e inibitórios (GABA) no SNC (HILL et al., 2007), e consequentemente associada ao seu efeito antidepressivo (HILL et al., 2009), uma vez que na depressão maior, estes neurotransmissores parecem estar alterados (DUMAN et al., 2016; FOGAÇA; DUMAN, 2019). Além disso, o efeito indireto do CBD sobre os receptores CB1 (via AEA) poderia estar relacionado à diminuição dos efeitos do estresse crônico no organismo, dependente dos receptores

CB1 em estudos pré-clínicos (BITENCOURT et al., 2008; CASAROTTO et al., 2010; CAMPOS et al., 2013). Outros efeitos do CBD, como a facilitação da neurogenese hipocampal e seu efeito anti-inflamatório, com a possível participação dos receptores CB2 (via 2-AG) (CAMPOS et al., 2017; PACHER et al., 2019), também poderiam contribuir para seu potencial antidepressivo (DUMAN et al., 2016; FOGAÇA; DUMAN, 2019).

Apesar das evidências, as associações entre a ativação do sistema eCBD com os seus potenciais efeitos devem ser refletidas com cautela, uma vez os possíveis efeitos que seriam produzidos pela administração dos eCB nunca foram avaliados em humanos (PACHER et al., 2019) e a ativação destes receptores através de um único ligante poderia ativar vias totalmente diferentes (*biased agonism*) (IBSEN et al., 2017; KHAJEHALI et al., 2015). Além disso, os endocanabinóides podem agir em vários receptores além do CB1 e CB2, incluindo TRPV1, BKCa, receptores da família GPR, PPAR α (PACHER et al., 2019).

Em nosso estudo, o CBD em dose aguda não foi capaz de alterar significativamente os níveis plasmáticos dos eCB AEA e 2-AG. Apesar disso, é interessante ressaltar que vários efeitos do CBD podem contar com o envolvimento dos eCB (CAMPOS et al., 2017; PACHER et al., 2019). Assim, seria interessante a investigação da atuação do CBD sobre o nível dos eCB, assim como sobre o sistema eCB, de modo geral, e em pacientes com transtorno depressivo maior em particular.

5. 3. Atuação do CBD sobre os Sintomas de Humor e de Depressão (VAMS e VAMS-D)

Em vários estudos anteriores, o CBD apresentou efeito ansiolítico, avaliado por meio da escala VAMS. Em dois estudos que utilizaram SPECT, o CBD via oral (400 mg) foi capaz de diminuir a ansiedade em voluntários saudáveis (n=10) (CRIPPA et al., 2004) e em pacientes com TAS (n=10) (CRIPPA et al., 2011) a partir de 60 minutos após a sua ingestão (antes da inserção da cânula para o contraste de SPECT). O efeito ansiolítico do CBD (VAMS) foi observado em outros dois estudos que utilizaram o teste simulado de falar em público, durante o teste (a partir de +102 min e +107 min), na

dose de 300 mg em voluntários saudáveis (n=57, n= 15 ou n= 12 por grupo) (LINARES et al., 2019) e na dose de 600 mg em pacientes com TAS (n=24, n=12 por grupo) (BERGAMASCHI et al., 2011b).

Em nosso estudo, o CBD (300 mg) não foi capaz de alterar os níveis de ansiedade (VAMS), aferido em cinco momentos (de -30 min a +150 min). A ausência de efeito pode estar relacionada a inúmeros fatores, incluindo amostra diferente, dose utilizada, concentração plasmática do CBD, ao baixo número amostral ou às características do experimento. É interessante ressaltar que três dos seis voluntários relataram sintomas subjetivos de relaxamento que ocorreram horas após a sessão experimental (apenas após a sessão em que ingeriram CBD) e que durou até a noite. Para um desses voluntários essa sensação teve duração de uma semana.

Apesar de ser um dado pouco consistente (apenas relato subjetivo, com baixo número amostral), ele pode indicar que o efeito sobre os sintomas de ansiedade na população estudada (voluntários com TDM) poderia ser observado posteriormente à nossa última medição (+150 min), como no estudo de Zuardi et al. (2017), que verificou efeito ansiolítico do CBD (300 mg) em voluntários saudáveis (n=60, n=12 por grupo) apenas no momento após o teste real de falar em público (+216 min), mas não durante o teste (+153 min) e diferente do estudo de Linares et al. (2019), que utilizou a mesma dose (300 mg) e observou o efeito ansiolítico durante o teste simulado de falar em público (+102 min).

Em nosso estudo, o CBD também não alterou os outros fatores estudados na escala VAMS (sedação mental, sedação física e outros sentimentos), resultado semelhante ao de outros estudos (CRIPPA et al., 2011, ZUARDI et al., 2017), com exceção de um estudo que verificou aumento na sensação de sedação mental em voluntários saudáveis (n=10) a partir de 60 min após a ingestão da cápsula (400 mg) (CRIPPA et al., 2004).

Sobre os sintomas depressivos, avaliados através da VAMS-D, o CBD (300 mg) em dose única também não foi capaz de alterar os níveis de depressão durante as sessões experimentais. Apesar disso, um achado interessante é a flutuação dos sintomas depressivos (PHQ-9). Não foi observada diferença significativa entre as três sessões (recrutamento, primeiro e segundo dia), nem em comparações entre o dia em que os voluntários ingeriram CBD ou placebo (o PHQ-9 foi aplicado no momento da chegada

ao laboratório), porém houve uma tendência à diminuição dos sintomas de depressão, aferidos no segundo dia de teste, quando comparado ao primeiro dia ($p=0,09$). Se considerarmos que a maior parte dos voluntários (cinco voluntários dos seis analisados) ingeriram o CBD na primeira sessão experimental (primeiro dia) e a escala PHQ-9 reflete os níveis de sintomas referentes aos últimos 15 dias, existe a possibilidade de uma possível atuação do CBD sobre os sintomas de depressão ao longo das semanas posteriores a sua ingestão. Mas esses dados devem ser observados com cautela, uma vez que a depressão pode apresentar uma flutuação natural dos sintomas, incluindo mesmo ao longo do dia, decorrente de inúmeros fatores.

5. 4. Atuação do CBD sobre o Processamento Emocional

Poucos estudos avaliaram o efeito do CBD isolado sobre o desempenho em tarefas de REFE (ARNDT; WIT, 2017; HINDOCHA et al., 2015). Dentre eles, apenas um verificou efeito significativo do CBD sobre o desempenho na tarefa de REFE (HINDOCHA et al., 2015). Neste estudo, o CBD foi capaz de aprimorar o desempenho na tarefa (30 minutos após a sua administração – 16 mg inalado) em usuários de *Cannabis*, quando comparado ao placebo e ao efeito do $\Delta 9$ -THC. O efeito antagônico do CBD, em relação aos efeitos do $\Delta 9$ -THC é geralmente esperado (BHATTACHARYYA et al., 2010; 2015; BORGWARDT et al., 2008; FUSAR-POLI et al., 2009; 2010), assim como, é esperado que o CBD minimize os efeitos psicomiméticos provocados pelo $\Delta 9$ -THC em usuários crônicos (ENGLUND et al., 2013). Em nosso estudo, o CBD (300 mg) não foi capaz de alterar o desempenho na tarefa de REFE (90 minutos após sua ingestão) em pacientes com depressão maior, da mesma forma que no estudo de Arndt e de Wit (2017), que investigou os efeitos do CBD, via oral (300, 600 e 900mg) em voluntários saudáveis, e não verificou qualquer alterações sobre o desempenho na tarefa de REFE.

Em pacientes com TDM é observada uma deficiência global na acurácia do reconhecimento facial de emoções, caracterizada por falhas na identificação de emoções positivas e negativas, sendo que o reconhecimento da emoção de tristeza poderia estar preservado (DALILI et al., 2015). Esta deficiência é associada a falhas no

processamento emocional (BOURKE et al., 2010). Os antidepressivos tradicionais são capazes de aumentar a acurácia tanto de emoções negativas (faces de nojo e medo), quanto de emoções positivas (faces de felicidade e surpresa) em pacientes com TDM. Esta alteração geralmente antecede a resposta clínica (TRANTER et al., 2009), caracterizando as tarefas como ferramentas importantes para a predição de resposta clínica (BROWNING et al., 2019; GODLEWSKA et al., 2016; PARK et al., 2018; TRANTER et al., 2009).

5. 5. O CBD no Contexto da Conectividade Funcional Cerebral

Em conjunto com a ínsula, o ACC compõe o *Salience Network* (SN) que participa da detecção de estímulos relevantes e da coordenação da resposta comportamental associada a este estímulo (LAMICHHANE et al., 2016). Evidências recentes ressaltam a importância da preservação da conectividade entre as regiões do SN e estruturas mesolímbicas (área tegmental ventral – VTA, estriado, mesencéfalo e núcleos dopaminérgicos) na organização de respostas comportamentais adequadas diante de estímulos relevantes ou de recompensa (RICHTER; GRUBER, 2018).

Na literatura, existem indícios de que o CBD possa atuar sobre a ínsula e sobre o *salience network* (SN), regulando sua ativação durante o processamento de tarefas de atenção em usuários ocasionais de *Cannabis* (BHATTACHARYYA et al., 2015) e em voluntários com alto risco de psicose, durante a fase de antecipação em tarefas de recompensa (WILSON et al., 2019).

Em nosso estudo, o CBD (300 mg) foi capaz de aumentar a conectividade entre o ACC (*salience network*) e o córtex temporal inferior, alterações associadas à resposta clínica a antidepressivos tradicionais e à diminuição da ativação destas estruturas (RUHÉ et al., 2012; ANAND et al., 2005). O aumento da conectividade da amígdala (cortex temporal inferior) com regiões corticais sugere um aumento na sua mediação, com consequente diminuição da sua ativação tanto durante o processamento emocional, como em repouso (ANAND et al., 2005; ANAND et al., 2007; CARHART-HARRIS et al., 2017; CULLEN et al., 2016; MISKOWIAK et al., 2017; RUHÉ et al., 2012; STRAUB et al., 2017; YOUNG et al., 2018; YUAN et al., 2014; WANG et al., 2016;

WANG et al., 2017; WANG et al., 2017b), corroborando com os achados de estudos anteriores, que encontraram indícios de que o CBD poderia aprimorar o processamento emocional através da diminuição da ativação da amígdala e ACC em voluntários saudáveis, durante a visualização de faces de medo (BHATTACHARYYA et al., 2010; FUSAR-POLI et al., 2009), e por diminuir a ativação do córtex temporal inferior (complexo amígdala e hipocampo), do hipotálamo e do PCC em voluntários saudáveis, durante estado de repouso (CRIPPA et al., 2004).

As alterações da conectividade funcional entre estruturas componentes do *salience network*, observadas no dia em que os voluntários ingeriram placebo, parecem corroborar com alterações geralmente observadas na depressão maior, incluindo conectividade aumentada entre o giro supramarginal com o córtex visual lateral. Esta alteração parece fazer parte da etiologia da depressão, uma vez que o giro supramarginal é uma região relacionada à percepção das emoções do ambiente e recebe informações somatosensoriais de várias estruturas encefálicas (SILANI et al., 2013), na depressão maior esta região parece apresentar efeito modulatório sobre várias redes neuronais e está relacionada à maior empatia observada nesta população (TU et al., 2018). Além disso, no dia em que os pacientes ingeriram placebo também foi observada conectividade aumentada entre o córtex pré-frontal rostral (SN) e o vermis (cerebelo). Em pacientes com depressão maior sem medicamento foi observada conectividade aumentada entre o cerebelo (vermis) com regiões rostrais do córtex pré-frontal, quando comparados a voluntários saudáveis (HE et al., 2018).

Em um estudo recente que investigou os efeitos do CBD (600 mg), THC (10 mg) ou placebo em voluntários saudáveis do sexo masculino (n=16), os autores observaram que o CBD aumentou a conectividade córtico estriatal em estado de repouso, especificamente do putâmen com estruturas pré-frontais (PFC, mPFC e IOFC) e somatosensoriais (BA 6) (GRIMM et al., 2018). Estas estruturas constituem alças córtico-estriatais que podem ser ativadas em conjunto com o *cognitive control network* (CCN), participando da adequação da resposta comportamental diante de estímulos de recompensa (CLARK et al., 2004; FELLOWS, 2007; FETTES et al., 2017). Assim, o aumento na conectividade entre estas estruturas poderia estar associado ao efeito de tratamentos antidepressivos (CHEN et al., 2015; YOUNG et al., 2018).

Em nosso estudo, a conectividade córtico estriatal estava aumentada no dia em que os voluntários ingeriram placebo, comparado ao dia que ingeriram CBD, porém entre regiões diferentes às descritas no estudo anterior, especificamente entre o córtex parietal superior e o núcleo caudado (estriado), estruturas que geralmente apresentam conectividade aumentada em pacientes com depressão maior, quando comparados a voluntários saudáveis. Este padrão foi associado à severidade dos sintomas tanto em adultos (FURMAN et al., 2011), como em pacientes jovens (KERESTES et al., 2015).

No presente estudo, o CBD aumentou a conectividade do córtex cingulado posterior (PCC) com áreas visuais (córtex mediano occipital e visual) e do pré-cúneo com a área motora suplementar. O PCC e o pré-cúneo são estruturas constituintes do (*default mode network*) (BUCKNER et al., 2008; RAICHLE et al., 2001; RAICHLE; SNYDER, 2007). Estas estruturas estão associadas à integração de estímulos, à memória autobiográfica e ao processamento autorreferente (CAVANNA; TRIMBLE, 2006; LEECH; SHARP, 2014). Em estudos anteriores, o CBD foi capaz de alterar a ativação do PCC, diminuindo sua ativação em voluntários saudáveis em estado de repouso (CRIPPA et al., 2004) e durante a visualização de faces de medo (FUSAR-POLI et al., 2010) e aumentou sua ativação em voluntários com TAS em estado de repouso (CRIPPA et al., 2011).

Em um estudo recente, o extrato de THC (8 mg) com CBD (10 mg) inalado diminuiu a conectividade do DMN em voluntários saudáveis em estado de repouso. Neste mesmo estudo, o processo disruptivo do PCC produzido pelo THC (8 mg puro) foi associado ao seu efeito psicoativo (WALL et al., 2019). No presente estudo, o CBD aumentou a conectividade do PCC com áreas visuais (córtex mediano occipital e visual) e do pré-cúneo com a área motora suplementar. A área motora suplementar está associada ao planejamento motor e na depressão maior é observada diminuição na conectividade entre a área motora suplementar e o DMN (PENG et al., 2015), alteração que pode estar envolvida, pelo menos em partes, à lentificação motora observada na MD, uma vez que uma correlação positiva entre estas estruturas é determinante na velocidade psicomotora (HINDS et al., 2013).

5. 6. Integração entre os Mecanismos de Ação do CBD e as Alterações sobre Conectividade Funcional no Contexto da Depressão Maior

Uma recente revisão investigou os possíveis mecanismos de ação envolvidos no efeito semelhante ao antidepressivo, observado em estudos pré-clínicos (SILOTE et al., 2019). Nesta revisão, os autores discutem que existe uma alta possibilidade do CBD possuir efeito similar ao de antidepressivos de ação rápida, e que este seu efeito antidepressivo agudo estaria associado principalmente à sua atuação como agonista dos receptores 5-HT_{1A} e seu efeito antidepressivo, observado em modelos crônicos estaria associado à sua atuação sobre os receptores CB1 e CB2 (pelo aumento nos níveis dos eCBDs) (SILOTE et al., 2019). Estes achados foram discutidos também por Fogaça e Duman (2019), que ressaltaram as semelhanças entre os efeitos do CBD e de antidepressivos de ação rápida, como os da quetamina, um antagonista dos receptores glutamatérgicos NMDA, capaz de produzir efeito antidepressivo rápido e sustentado (BERMAN et al., 2000; HARMER et al., 2017; ZARATE et al., 2006).

O aumento no nível de glutamato no cérebro, através do bloqueio dos receptores NMDA, consequentemente pode aumentar a liberação de BDNF, mediado pelos receptores glutamatérgicos AMPA (LEPACK et al., 2014, 2016; ZHOU et al., 2014). O BDNF, por sua vez, ativaria os receptores de membrana TrkB, que desencadeia cascatas intracelulares via Akt, eEF2K e mTOR, que contribuiria para o efeito antidepressivo e neuroplástico (AUTRY et al., 2011; DUMAN et al., 2016; LI et al., 2010). O CBD parece atuar sobre as mesmas vias em modelos animais, resultando em aumento nos níveis de serotonina e glutamato no mPFC e hipocampo (SALES et al., 2018; 2019), além de prevenir a diminuição no volume do hipocampo (CAMPOS et al., 2013; FOGAÇA et al., 2018) em modelos animais de estresse crônico e depressão.

Atualmente é discutido o desequilíbrio inibitório (GABA)/ excitatório (Glu) observado na depressão maior e envolvido em processos neuroinflamatórios (DUMAN et al., 2016; FOGAÇA; DUMAN, 2019). No DM, o tálamo tem sua conectividade aumentada com o córtex temporal (amígdala), efeito relacionado ao aumento na reatividade emocional (BROWN et al., 2017) através do aumento da ativação do eixo HPA e o consequente aumento nos níveis de glicocorticoides que causa inflamação e diminuição no volume e na ativação de estruturas inibitórias, como o PFC e hipocampo

(MANJI et al., 2001; NEMEROFF; OWENS, 2002; KRISHNAN; NESTLER, 2008) e diminuição no volume e aumento na ativação de outras estruturas que participam do processamento emocional, como tálamo, hipotálamo, amígdala e ACC. Estas alterações no volume e na ativação são associadas às alterações observadas no processamento emocional e cognitivo na depressão maior, caracterizado por diminuição no recrutamento de estruturas superiores, como o córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) e aumento na ativação de estruturas límbicas, padrão associado à diminuição na conectividade córtico-límbica.

O Córtex pré-frontal é rico em interneurônios GABAérgicos que podem inibir a ativação do eixo HPA (AKANA et al., 2001; DIORIO et al., 1993; RADLEY et al., 2009). Estes neurônios também expressam receptores 5-HT_{1A} (CELADA et al., 2013; SANTANA et al., 2004), que são ricamente expressos no núcleo dorsal da rafe, que também contribui para a mediação nos níveis de serotonina em várias estruturas encefálicas (BOWERY et al., 1980; ABELLAN et al., 2000; SERRATS et al., 2003). Estes receptores são ativados pelo aumento de glutamato ou de serotonina no meio extracelular, observado após o tratamento crônico com antidepressivos tradicionais ou através do tratamento agudo com agonistas de 5-HT_{1A}, que atuam diretamente nestes receptores, como pode ser o caso do CBD (CAMPOS; GUIMARÃES, 2008; RESSEL et al., 2009; ZANELATI et al., 2010).

O CBD pode diminuir a toxicidade glutamatérgica (HAMPSON et al., 1998). Alguns achados podem dar suporte para esta informação, incluindo seus efeitos sobre a diminuição da conectividade do tálamo com regiões pré-frontais mediais e aumento na conectividade destas regiões com o estriado (BHATTACHARYYA et al., 2015), além do aumento ativação do estriado (BHATTACHARYYA et al., 2010), contribuindo para a diminuição na ativação destas estruturas e do efeito excitotóxico provocado pelo excesso de glutamato, observados na depressão maior (MULLER; SCHWARZ, 2007; MUSAZZI et al., 2011; POPOLI et al., 2013). Este efeito pode ser corroborado pela atuação do CBD sobre a diminuição da ativação da amígdala e hipotálamo em estado de repouso (CRIPPA et al., 2004) e da amígdala e do ACC durante o processamento emocional (FUSAR-POLI et al., 2009).

O CBD também foi capaz de aumentar a conectividade córtico estriatal, especificamente entre o putâmen com mPFC (BA9), IOFC (BA10) e regiões

somatosensoriais (BA 6) (GRIMM et al., 2018). Esta alteração é semelhante às observadas através do uso de tratamentos antidepressivos tradicionais (CHEN et al., 2015; YOUNG et al., 2018).

No presente estudo foram observadas alterações na conectividade funcional semelhantes às observadas em pacientes com depressão maior no dia em que os voluntários ingeriram placebo, com conectividade aumentada entre córtex parietal superior e núcleo caudado (estriado), entre o giro supramarginal e o córtex visual lateral e entre o rostral pré-frontal córtex e o vermis (cerebelo). O CBD foi capaz de aumentar a conectividade entre o ACC e o córtex temporal inferior, entre o PCC e o córtex occipital e entre o pré-cúneo e a área motora suplementar.

Todas estas alterações são semelhantes aos resultados observados a partir da utilização de tratamentos antidepressivos tradicionais em pacientes com depressão maior (ANAND et al., 2007; CULLEN et al., 2016; FANG et al., 2016; FU et al., 2004; RUHÉ et al., 2012; SHELINE et al., 2001), uma vez que as deficiências no processamento emocional observadas na MD estão associados às alterações na ativação de várias estruturas encefálicas (VENN et al., 2005), incluindo o aumento da reatividade do córtex cingulado anterior (ACC), da amígdala, do tálamo e da ínsula durante o processamento emocional (SHELINE et al., 2001; SURGULADZE et al., 2005; SUSLOW et al., 2010; VICTOR et al., 2010). Alterações geralmente relacionadas a uma diminuição na conectividade do ACC com inúmeras estruturas (SHENG et al., 2018), inclusive com estruturas localizadas no lobo temporal inferior, associadas com a percepção emocional e motivação (ANAND et al., 2005; CROWTHER et al., 2015; HOU et al., 2018; JANES et al., 2018; VAI et al., 2016; YUAN et al., 2014; WAGNER et al., 2017). Estas alterações podem contribuir para a dificuldade na tomada de decisão e em processos adaptativos, observados no TDM (HORVITZ, 2000; RICHTER; GRUBER, 2018).

Entretanto, as conclusões sobre os possíveis mecanismos de ação do CBD são ainda desconhecidas. É necessário maior número de estudos clínicos randomizados que investiguem os efeitos do CBD isolado de uma forma mais homogênea e com maior número amostral (BONACCORSO et al., 2019; CALAPAI et al., 2019).

5. 7. Limitações

Nosso estudo apresentou várias limitações. Dentre elas, destacamos o baixo número amostral e ausência de um grupo controle (voluntários saudáveis). Foram realizadas inúmeras alterações no protocolo do estudo, como tentativas de ampliação do número de voluntários. No início foi realizado um grande esforço no sentido de ampliação dos locais de recrutamento, que começou a surtir efeito, seis meses após o início do recrutamento. Sobre este aspecto, a chamada pública através da imprensa USP mostrou-se uma iniciativa eficaz que contribuiu para atrairmos a atenção e o interesse de pacientes com depressão que não ingeriam qualquer medicamento, pois nos outros locais previamente escolhidos (núcleos de saúde da família, clínicas particulares e pelos ambulatorios do HC e da Saúde Mental), os pacientes geralmente chegavam, em sua maior parte, medicados ou em estado grave que exigia o início imediato de tratamento medicamentoso ou internação, impossibilitando a participação no estudo. Além disso, é raro encontrar pacientes com depressão maior, sem nenhum outro diagnóstico nestes locais (ex: transtorno de personalidade, transtorno bipolar, entre outros). Também foram realizadas várias alterações nos critérios de inclusão e exclusão, além de alterações realizadas no próprio delineamento do estudo, como forma de tentar aumentar as possibilidades de datas disponíveis para os experimentos, evitando dias e horários comerciais (voluntários normalmente não tinham a possibilidade de participar), retirando escalas que necessitavam de outros profissionais para sua aplicação, uma vez que estes profissionais não apresentavam disponibilidade na maior parte das datas obtidas para a realização da coleta.

Apesar de todos estes esforços, não foi possível aumentar o tamanho da amostra dentro do período em que o estudo foi realizado. Tivemos como agravantes o delineamento complexo e invasivo (quatro horas de testes, durante os domingos de manhã, incluindo exame de ressonância magnética e coleta de sangue), períodos relativamente longos de espera entre o recrutamento e a entrevista de diagnóstico e durante o agendamento das sessões experimentais, que oscilaram de acordo com a disponibilidade dos profissionais envolvidos, feriados e momentos em que o equipamento de ressonância apresentou problemas técnicos. Como a depressão é um transtorno, cujos níveis de sintomas oscilam de uma forma rápida e imprevisível, vários

voluntários desistiram porque tiveram seus sintomas aumentados e necessitaram iniciar tratamento medicamentoso ou entraram em remissão.

Outra limitação foi o monitoramento restrito à alimentação dos voluntários imediatamente antes das sessões experimentais, uma vez que o CBD pode ter a sua concentração plasmática aumentada em até quatro vezes quando os voluntários ingerem alimentos, especialmente ricos em lipídeos (BIRNBAUM et al., 2019). Foi sugerido aos voluntários que ingerissem alimentos, como de costume antes do teste (com pelo menos duas horas de antecedência), uma vez que as sessões seriam realizadas em jejum de alimentos, mas nem todos os voluntários comeram antes do estudo e não tivemos o controle dos alimentos ingeridos antes de chegarem ao laboratório.

Além disso, o tratamento foi agudo (dose única), limitando o potencial de ação do CBD, além de impossibilitar o estudo dos aspectos clínicos associados à sua utilização. Foi utilizada técnica de análise de ressonância apenas por regiões de interesse (ROI). Apesar de ter alta eficiência, esta técnica apresenta a limitação de investigar a conectividade apenas em regiões definidas *a priori*. Existe atualmente a indicação de estudos que combinem técnicas de análise de ROI, com análises mais abrangentes, como análises de componentes principais (PCA), cujo rastreo abrange o cérebro todo (WANG et al., 2012).

Apesar de todas as limitações, o protocolo experimental permitiu uma investigação abrangente, incluindo a obtenção de análises moleculares, fisiológicas, de sintomas, processamento emocional e neuroimagem. Além, de incluir um grupo de voluntários, relativamente homogêneo (faixa etária, sem utilização de medicamentos, que não utilizam substâncias psicoativas e com nível de sintomas de depressão parecido). No entanto, maiores esforços são necessários em relação à adequação do delineamento e inclusão de maior número de voluntários.

6. CONCLUSÕES

No presente estudo cruzado, duplo-cego, controlado por placebo, a administração via oral de CBD (300 mg), em dose única para pacientes com depressão maior (DSM-V), em episódio atual, não provocou efeitos colaterais subjetivos. Não alterou os sintomas de humor (VAMS), nem os sintomas depressivos (VAMS-D) durante as sessões experimentais (até 150 min após a administração).

Na administração via oral (300 mg), em dose única, para pacientes com depressão maior (DSM-V), em episódio atual, não provocou alteração na pressão arterial sistólica e diastólica durante as sessões experimentais. Como esperado, não foi possível detectar Δ 9-THC no plasma dos voluntários e o nível de CBD apresentou uma grande variabilidade em sua concentração plasmática. O CBD em dose aguda não foi capaz de alterar significativamente os níveis plasmáticos dos endocanabinóides AEA e 2-AG.

O CBD não foi capaz de alterar o desempenho na tarefa de REFE (90 min após a administração) na amostra composta por pacientes com depressão maior, em episódio atual. Não houve diferença significativa na acurácia (número de acertos), nem do tempo de resposta em relação ao placebo.

Após a administração aguda do CBD em dose única de 300 mg em comparação com o placebo, os pacientes com depressão maior apresentaram alterações na conectividade funcional em repouso (120 min após sua administração) em áreas envolvidas na resposta antidepressiva.

Estas alterações na conectividade funcional, observadas em repouso, são semelhantes às observadas a partir do uso de antidepressivos tradicionais, como inibidores seletivos da recaptação de serotonina, por quatro a seis semanas. Em particular, observamos o aumento na conectividade entre o ACC e o córtex temporal inferior, aumento na conectividade do PCC e com o córtex visual lateral e do pré-cúneus com o giro supramarginal.

O presente estudo foi o primeiro que investigou os efeitos agudos do CBD (em dose única de 300 mg) em pacientes com depressão maior, com delineamento duplo-

cego, controlado por placebo. São necessários mais estudos clínicos, com amostras maiores, que investiguem o potencial terapêutico do CBD para o TDM, entretando, as alterações observadas sobre a conectividade funcional cerebral podem sugerir uma atuação semelhante aos antidepressivos tradicionais, como foi verificado em vários estudos pré-clínicos.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT, C.C.; LEMKE, N.T.; GOPAL, S.; THOMA, R.J.; BUSTILLO, J.; CALHOUN, V.D.; TURNER, J. A. Electroconvulsive therapy response in major depressive disorder: A pilot functional network connectivity resting state fMRI investigation. **Frontiers in Psychiatry**, v. 4, 2013.
- ABELLAN, M. T.; ADELL, A.; HONRUBIA, M. A.; MENGOD, G.; ARTIGAS, F. GABAB-RI receptors in serotonergic neurons: effects of baclofen on 5-HT output in rat brain. **Neuroreport**, v. 11, p. 941–945, 2000.
- ADAMS, R.; HUNT, M.; CLARK, J. H. Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp. **J Am Chem Soc**, v. 62, p. 196-200, 1940.
- AGURELL, S.; CARLSSON, S.; LINDGREN, J. E.; OHLSSON, A.; GILLESPIE, H.; HOLLISTER, L. Interactions of delta 1-tetrahydrocannabinol with cannabiniol and cannabidiol following oral administration in man. Assay of cannabiniol and cannabidiol by mass fragmentography. **Experientia**, v. 37, n. 10, p. 1090-2, 1981.
- AIZENSTEIN, H. J.; BUTTERS, M. A.; WU, M.; MAZURKEWICZ, L. M.; STENGER, V. A.; GIANAROS, P. J.; BECKER, J. T.; REYNOLDS, C. F.; CARTER, C. S. Altered functioning of the executive control circuit in late-life depression: episodic and persistent phenomena. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 17, n. 1, p. 30-42, 2009.
- AKANA, S. F.; CHU, A.; SORIANO, L.; DALLMAN, M. F. Corticosterone exerts site-specific and state-dependent effects in prefrontal cortex and amygdala on regulation of adrenocorticotrophic hormone, insulin and fat depots. **J. Neuroendocrinol**, v. 13, p. 625–637, 2001.
- AKIRAV, I. The role of cannabinoids in modulating emotional and non-emotional memory processes in the hippocampus. **Front. Behav. Neurosci**, v. 5, n. 34, 2011.
- ANAND, A.; LI, Y.; WANG, Y.; GARDNER, K.; LOWE, M. J. Reciprocal Effects of Anti-depressant Treatment on Activity and Connectivity of the Mood Regulating Circuit: An fMRI Study. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, 2007, v. 19, n. 3, p. 274-282.
- ANAND, A.; LI, Y.; WANG, Y.; WU, J.; GAO, S.; BUKHARI, L.; MATHEUS, V. P.; KALNIN, A.; LOWE, M. J. Antidepressant Effect on Connectivity of the Mood-Regulating Circuit: An fMRI Study. **Neuropsychopharmacology**, v. 30, p. 1334-1344, 2005.
- ANDERSON, H. D.; PACE, W. D.; LIBBY, A. M.; WEST, D. R.; VALUCK, R. J. Rates of 5 common antidepressants side effects among new adult and adolescent cases of depression: A retrospective US claims study. **Clin. Ther.**, v. 34, p. 113-123, 2012.
- ANDREESCU, C.; TUDORASCU, D. L.; BUTTERS, M. A.; TAMBURRO, E.; PATEL, M.; PRICE, J.; KARP, J. F.; AIZENSTEIN, H. Resting state functional connectivity and treatment re-sponse in late-life depression. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 214, p. 313-321, 2013.
- ARNDT, D. L.; DE WIT, H. Cannabidiol Does Not Dampen Responses to Emotional Stimuli in Healthy Adults. **Cannabis Cannabinoid Res**, v. 2, n.1, p. 105-13, 2017.
- ARRAIS, K.C.; MACHADO-DE-SOUSA, J. P.; TRZESNIAK, C.; FILHO, A. S.; FERRARI, M. C. F.; OSÓRIO, F. L.; LOUREIRO, S. R.; NARDI, A. E.; HETEM, L. A. B.; ZUARDI, A. W.; HALLAK, J. E. C.; CRIPPA, J. A. S. Social anxiety disorder women easily recognize fearful, sad and happy faces: the influence of gender. **Journal of Psychiatric Research**, v. 44, p. 35–540, 2010.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA. **Critério de Classificação Econômica Brasil 2015**. São Paulo, SP, 2015.
- AUSTIN, M.; MITCHELL, P.; GOODWIN, G. M. Cognitive deficits in depression: Possible implications for functional neuropathology. **British Journal of Psychiatry**, v. 178, p. 200-206, 2001.
- AUTRY, A. E.; ADACHI, M.; NOSYREVA, E.; NA, E. S.; LOS, M. F.; CHENG, P. F.; KAVALLALI, E. T.; MONTEGGIA, L. M. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. **Nature**, v. 475, p. 91–95, 2011.

AVRAHAM, Y.; GRIGORIADIS, N.; POUTAHIDIS, T.; VOROBIEV, L.; MAGEN, I.; ILAN, Y.; MECHOULAM, R.; BERRY, E. Cannabidiol improves brain and liver function in a fulminant hepatic failure-induced model of hepatic encephalopathy in mice. **Br J Pharmacol**, v. 162, n. 7, 2011.

BAEKEN, C.; MARINAZZO, D.; WU, G.; VAN SCHUERBEEK, P.; DE MEY, J.; MARCHETTI, I.; VANDERHASSELT, M.; REMUE, J.; LUYPAERT, R. & DE RAEDT, R. Accelerated HF-rTMS in treatment-resistant unipolar depression: Insights from subgenual anterior cingulate functional connectivity. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 15, n. 4, p. 286-297, 2014.

BAHI, A.; MANSOURI, S. A.; AL MEMARI, E.; AL AMERI, M.; NURULAIN, S. M.; OJHA, S. β -caryophyllene, a CB2 receptor agonist produces multiple behavioral changes relevant to anxiety and depression in mice. **Physiology & Behavior**, v. 135, p. 119-124, 2014.

BEALL, E. B.; MALONE, D. A.; DALE, R. M.; MUZINA, D. J.; KOENIG, K. A.; BHATTACHAR-RYA, P. K.; JONES, S. E.; PHILLIPS, M. D. & LOWE, M. J. Effects of electroconvulsive therapy on brain functional activation and connectivity in depression. **Journal of ECT**, v. 28, n. 4, p. 234-241, 2012.

BECK, A. T.; EPSTEIN, N.; BROWN, G.; STEER, R. A. The Beck Anxiety Inventory. **J. Consult. Clin. Psychol.**, v. 56, p. 893-897, 1988.

BECK, A. T.; RUSH, A. J.; SHAW, B. F.; EMERY, G. Cognitive Therapy of Depression. New York: Guilford Press. 1979.

BERGAMASCHI, M. M.; QUEIROZ, R. H. C.; CRIPPA, J. A.; ZUARDI, A. W. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. **Current Drug Safety**, v. 6, p. 237-249, 2011.

BERGAMASCHI, M. M.; QUEIROZ, R. H.; CHAGAS, M. H.; DE OLIVEIRA, D. C.; DE MARTINIS, B. S.; KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J.; ROESLER, R.; SCHRÖDER, N.; NARDI, A. E.; MARTÍN-SANTOS, R.; HALLAK, J. E.; ZUARDI, A. W.; CRIPPA, J. A. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. **Neuropsychopharmacology**, v. 36, n.6, p. 1219-26, 2011b.

BERMAN, R. M.; CAPPIELLO, A.; ANAND, A.; OREN, D. A.; HENINGER, G. R.; CHARNEY, D. S.; KRYSTAL, J. H. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. **Biol. Psychiatry**, v. 47, p. 351-354, 2000.

BHATTACHARYYA, S.; FALKENBERG, I.; MARTIN-SANTOS, R.; ATAKAN, Z.; CRIPPA, J. A.; GIAMPIETRO, V.; BRAMMER, M.; MCGUIRE, P. Cannabinoid Modulation of Functional Connectivity within Regions Processing Attentional Salience. **Neuropsychopharmacology**, v. 40, p. 1343-1352, 2015.

BHATTACHARYYA, S.; MORRISON, P. D.; FUSAR-POLI, P.; MARTIN-SANTOS, R.; BORGWARDT, S.; WINTON-BROWN, T.; NOSARTI, C.; O' CARROLL, C. M.; SEAL, M.; ALLEN, P.; MEHTA, M. A.; STONE, J. M.; TUNSTALL, N.; GIAMPIETRO, V.; KAPUR, S.; MURRAY, R. M.; ZUARDI, A. W.; CRIPPA, J. A.; ATAKAN, Z.; MCGUIRE, P. K. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, p. 764-774, 2010.

BIRNBAUM, A. K.; KARANAM, A.; MARINO, S. E.; BARKLEY, C. M.; REMMEL, R. P.; ROSLAWSKI, M.; GRAMLING-ADEN, M.; LEPIK, I. E. Food effect on pharmacokinetics of cannabidiol oral capsules in adult patients with refractory epilepsy. **Epilepsia**, v. 60, n. 8, p. 1586-1592, 2019.

BISOGNO, T.; HANUS, L.; DE PETROCELLIS, L.; TCHILIBON, S.; PONDE, D.; BRANDI, I.; MORIELLO, A. S.; DAVIS, J. B.; MECHOULAM, R.; DI MARZO, V. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. **Br J Pharmacol**, v. 134, n. 4, p. 845-52, 2001.

BISWAL, B.; YETKIN, F. Z.; HAUGHTON, V. M.; HYDE, J. S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. **Magn. Reson. Med.**, v. 34, n. 4, p. 537-541, Oct, 1995.

BITENCOURT, R. M.; PAMPLONA, F. A.; TAKAHASHI, R. N. Facilitation of contextual fear memory extinction and anti-anxiogenic effects of AM404 and cannabidiol in conditioned rats. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 18, n. 12, p. 849-59, Dec 2008.

BOLAND, R. J.; KELLER, M. B. Course and outcome of depression. Gotlib, Ian H. (Ed); Hammen, Constance L. (Ed). (2009). Handbook of depression, 2nd ed. (pp. 23-43). New York, NY, US: Guilford Press, xi, 708 pp.

BONACCORSO, S.; RICCIARDI, A.; ZANGANI, C.; CHIAPPINI, S.; SCHIFANO, F. Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: A systematic review. **Neurotoxicology**, v. 74, p. 282–298, 2019.

BORA, E.; FORNITO, A.; PANTELIS, C.; YUCEL, M. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: A meta-analysis of voxel based morphometry studies. **Journal of Affective Disorders**, v. 138, p. 9–18, 2012.

BORGWARDT, S. J.; ALLEN, P.; BHATTACHARYYA, S.; FUSAR-POLI, P.; CRIPPA, J. A.; SEAL, M. L.; FRACCARO, V.; ATAKAN, Z.; MARTIN-SANTOS, R.; O'CARROLL, C.; RUBIA, C.; MCGUIRE, P. K. Neural Basis of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol: Effects During Response Inhibition. **Biol. Psychiatry**, v. 64, p. 966–973, 2008.

BOROGOVAC, A.; ASLLANI, I. Arterial Spin Labeling (ASL) fMRI: advantages, theoretical constraints, and experimental challenges in neurosciences. **Int. J. Biomed. Imaging**, 2012.

BORTOLATO, B.; MISKOWIAK, K. M.; KÖHLER, C. A.; MAES, M.; FERNANDES, B. S.; BERK, M.; CARVALHO, A. F. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? **BMC Medicine**, v. 14, n. 9, 2016.

BOUHUYS, A. L.; GEERTS, E.; MERSCH, P. P. A.; JENNER, J. A. Nonverbal interpersonal sensitivity and persistence of depression: perception of emotions on schematic faces. **Psychiatry. Res.**, v. 64, p. 193–203, 1996.

BOURKE, C.; DOUGLAS, K.; PORTER, R. Processing of facial emotion expression on major depression: a review. **N. Z. J. Psychiatry**, v. 44, p. 681–696, 2010.

BOWERY, N. G.; HILL, D. R.; HUDSON, A. L.; DOBLE, A.; MIDDLEMISS, D. N.; SHAW, J.; TURNBULL, M. (-)-Baclofen decreases neurotransmitter release in the mammalian CNS by an action at a novel GABA receptor. **Nature**, v. 283, p. 92–94, 1980.

BROWN, E. C.; CLARK, D. L.; HASSEL, S.; MACQUEEN, G.; RAMASUBBU, R. Thalamocortical connectivity in major depressive disorder. **J Affect Disord**, v. 1, n. 217, p. 125–131, Aug 2017.

BROWNING, M.; KINGSLAKE, J.; DOURISH, C. T.; GOODWIN, G. M.; HARMER, C. J.; DAWSON, G. R. Predicting treatment response to antidepressant medication using early changes in emotional processing. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 29, n. 1, p. 66–75, Jan 2019.

BROYDA, S. J.; DEMANUELEB, C.; DEBENERC, S.; HELPSA, S. K.; JAMESB, C. J.; SONUGA-BARKE, E. J. S. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 33, n. 3, p. 279–296, Marc 2009.

BUCKNER, R. L.; ANDREWS-HANNA, J. R.; SCHACTER, D. L. The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1124, p. 1–38, 2008.

BUSH, G.; LUU, P.; POSNER, M. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 4, p. 215–222, 2000.

BUSQUETS-GARCIA, A.; GOMIS-GONZÁLEZ, M.; GUEGAN, T.; AGUSTÍN-PAVÓN, C.; PASTOR, A.; MATO, S.; PÉREZ-SAMARTÍN, A.; MATUTE, C.; TORRE, R.; DIERSSEN, M.; MALDONADO, R.; OZAITA, A. Targeting the endocannabinoid system in the treatment of fragile X syndrome. **Nature Medicine**, v. 19, p. 603–607, 2013.

CALAPAI, G.; MANNUCCI, C.; CHINOU, I.; CARDIA, L.; CALAPAI, F.; SORBARA, E. E.; FIRENZUOLI, B.; RICCA, V.; GENSINI, G. F.; FIRENZUOLI, F. Preclinical and Clinical Evidence Supporting Use of Cannabidiol in Psychiatry. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 11 p., 2019.

CAMPOS, A. C.; FERREIRA, F. R.; GUIMARÃES, F. S. Cannabidiol blocks long-lasting behavioral consequences of predator threat stress: possible involvement of 5HT1A receptors. **J Psychiatr Res**, v. 46, n. 11, p. 1501–1510, Nov 2012b.

CAMPOS, A. C.; FERREIRA, F. R.; GUIMARÃES, F. S. Cannabidiol blocks longlasting behavioral consequences of predator threat stress: possible involvement of 5HT1A receptors. **J Psychiatry Res**, v. 46, n. 11, p. 1501–1510, 2012c.

CAMPOS, A. C.; FOGAÇA, M. V.; SCARANTE, F. F.; JOCA, S. R. L.; SALES, A. J.; GOMES, F. V.; SONEGO, A. B.; RODRIGUES, N. S.; GALVE-ROPERH, I.; GUIMARÃES, F. S. Plastic and Neuroprotective Mechanisms Involved in the Therapeutic Effects of Cannabidiol in Psychiatric Disorders. **Front Pharmacol**, v. 8, n. 269, May 2007.

CAMPOS, A. C.; FOGAÇA, M. V.; SONEGO, A. B.; GUIMARÃES, F. S. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. **Pharmacological Research**, v. 112, p. 119–127, 2016.

CAMPOS, A. C.; GUIMARÃES, F. S. Evidence for a potential role for TRPV1 receptors in the dorsolateral periaqueductal gray in the attenuation of the anxiolytic effects of cannabinoids. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 33, n. 8, p. 1517-1521, Nov 2009.

CAMPOS, A. C.; GUIMARÃES, F. S. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 199, n. 2, p. 223-230, Aug 2008.

CAMPOS, A. C.; MOREIRA, F. A.; GOMES, F. V.; DEL BEL, E. A.; GUIMARÃES, F. S. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**, v. 367, n. 1607, p. 3364–3378, Dec 2012a

CAMPOS, A. C.; ORTEGA, Z.; PALAZUELOS, J.; FOGAÇA, M. V.; AGUIAR, D. C.; DÍAZ-ALONSO, J.; ORTEGA-GUTIÉRREZ, S.; VÁZQUEZ-VILLA, H.; MOREIRA, F. A.; GUZMÁN, M.; GALVE-ROPERH, I.; GUIMARÃES, F. S. The anxiolytic effect of cannabidiol on chronically stressed mice depends on hippocampal neurogenesis: involvement of the endocannabinoid system. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 16, n. 6, p. 1407-1419, Jul 2013.

CARHART-HARRIS, R. L.; ROSEMAN, L.; BOLSTRIDGE, M.; DEMETRIOU, L.; PANNEKOEK, J. N.; WALL, M. B.; TANNER, M.; KAELEN, M.; MCGONIGLE, J.; MURPHY, K.; LEECH, R.; CURRAN, H. V.; NUTT, D. J. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 13187, Oct 2017.

CARLINI, E. A.; CUNHA, J. M. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. **J Clin Pharmacol**, v. 21(8-9 Suppl), p. 417S-427S, 1981.

CASAROTTO, P. C.; GOMES, F. V.; RESSTEL, L. B.; GUIMARÃES, F. S. Cannabidiol inhibitory effect on marble-burying behaviour: involvement of CB1 receptors. **Behav Pharmacol**, v. 21, n. 4, p. 353-358, Jul 2010.

CASTILLO, A.; TOLÓN, M. R.; FERNÁNDEZ-RUIZ, J.; ROMERO, J.; MARTINEZ-ORGADO, J. The neuroprotective effect of cannabidiol in an in vitro model of newborn hypoxic-ischemic brain damage in mice is mediated by CB(2) and adenosine receptors. **Neurobiol Dis**, v. 37, n. 2, p. 434-440, Feb 2010.

CASTILLO, P. E.; YOUNTS, T. J.; CHAVEZ, A. E.; HASHIMOTODANI, Y. Endocannabinoid signaling and synaptic function. **Neuron**, v. 76, p. 70–81, 2012.

CAVANNA, A. E.; TRIMBLE, M. R. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. **Brain**, v. 129, p. 564–583, 2006.

CELADA, P.; PUIG, M. V.; ARTIGAS, F. Serotonin modulation of cortical neurons and networks. **Front. Integr. Neurosci.**, v. 7, n. 25, 2013.

CESKOVA, E. Current pharmacotherapy of depression – focused on multimodal/multifunctional antidepressants, **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 17, n. 14, p. 1835-1837, Oct 2016.

CHEN, F.; LV, X.; FANG, J.; YU, S.; SUI, J.; FAN, L.; LI, T.; HONG, Y.; WANG, X.; WANG, W.; JIANG, T. The effect of body-mind relaxation meditation induction on major depressive disorder: A resting-state fMRI study. **Journal of Affective Disorders**, v. 1, n. 183, p. 75-82, Sep 2015.

CHEN, J.; ZHAO, L.; LIU, Y.; FAN, S.; XIE, P. Comparative efficacy and acceptability of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: A systematic review and multiple-treatments meta-analysis. **Behavioural Brain Research**, v. 320, p. 30–36, 2017.

CLARK, L.; COOLS, R.; ROBBINS, T. W. The neuropsychology of ventral prefrontal cortex: decision-making and reversal learning. **Brain Cogn**, v. 55, p. 41–53, 2004.

CONRADI, H. J.; ORMEL, J.; JONGE, P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. **Psychological Medicine**, v. 41, p. 1165–1174, 2011.

CONSROE, P.; KENNEDY, K.; SCHRAM, K. Assay of plasma cannabidiol by capillary gas chromatography/ion trap mass spectroscopy following high-dose repeated daily oral administration in humans. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 40, p. 517–522, 1991.

CORBETTA, M.; SHULMAN, G. L. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 3, p. 201–215, 2002.

CRIPPA, J. A.; GUIMARÃES, F. S.; CAMPOS, A. C.; ZUARDI, A. W. Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. **Front Immunol**, v. 21, n. 9, p. 2009, Sep 2018.

CRIPPA, J. A.; ZUARDI, A. W.; GARRIDO, G. E.; WICHERT-ANA, L.; GUARNIERI, R.; FERRARI, L.; AZEVEDO-MARQUES, P. M.; HALLAK, J. E.; MCGUIRE, P. K.; FILHO BUSATTO, G. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. **Neuropsychopharmacology**, v. 29, n. 2, p. 417–26, 2004.

CRIPPA, J. A.; ZUARDI, A. W.; MARTIN-SANTOS, R.; BHATTACHARYYA, S.; ATAKAN, Z.; MCGUIRE, P.; FUSAR-POLI, P. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. **Hum. Psychopharmacol.**, v. 24, n. 7, p. 515–23, 2009.

CRIPPA, J.; DERENUSSE, G.; FERRARI, T.; WICHERT-ANA, L.; DURAN, F.; MARTÍN-SANTOS, R.; SIMÕES, M.; MCGUIRE, P.; FUSAR-POLI, P.; ATAKAN, Z.; SANTOS FILHO, A.; FREITAS-FERRARI, M. C.; BHATTACHARYYA, S.; ZUARDI, A.; BUSATTO, G.; HALLAK, J. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder – a preliminary report. **Journal of Psychopharmacology**, v. 25, n. 1, p. 121–30, Jan 2011.

CROWTHER, A.; SMOSKI, M. J.; MINKEL, J.; MOORE, T.; GIBBS, D.; PETTY, C.; BIZZELL, J.; SCHILLER, C. E.; SIDERIS, J.; CARL, H.; DICHTER, G. S. Resting-state connectivity predictors of response to psychotherapy in major depressive disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 40, n. 7, p. 1659–73, Jun 2015.

CRYAN, J. F.; MARKOU, A.; LUCKI, I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. **Trends Pharmacol Sci.**, v. 23, n. 5, p. 238–245, May 2002.

CULLEN, K. R.; KLIMES-DOUGAN, B.; PHAM VU, D.; SCHREINER, M. W.; MUELLER, B. A.; EBERLY, L. E.; CAMCHONG, J.; WESTERVELT, A.; LIM, K. O. Neural Correlates of Antidepressant Treatment Response in Adolescents with Major Depressive Disorder. **Journal of Children and Adolescent Psychopharmacology**, v. 26, n. 8, p. 705–712, Oct 2016.

CUNHA, J. M.; CARLINI, E. A.; PEREIRA, A. E.; RAMOS, O. L.; PIMENTEL, C.; GAGLIARDI, R.; SANVITO, W. L.; LANDER, N.; MECHOULAM, R. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. **Pharmacology**, v. 21, p. 175–185, 1980.

CUNHA, J.A. Manual da versão em português das Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.

DALE, E.; BANG-ANDERSEN, B.; SÁNCHEZ, C. Emerging mechanisms and treatments to depression beyond SSRIs and SNRIs. **Biochemical Pharmacology**, v. 95, p. 81–97, 2015.

DALILI, M. N.; PENTON-VOAK, I. S.; HARMER, C. J.; MUNAFÒ, M. R. Meta-analysis of emotion recognition deficits in major depressive disorder. **Psychological Medicine**, v. 45, p. 1135–1144, 2015.

DALTON, W. S.; MARTZ, R.; LEMBERGER, L.; RODDA, B. E.; FORNEY, R. B. Influence of cannabidiol on delta-9-tetrahydrocannabinol effects. **Clin Pharmacol Ther.**, v. 19, n. 3, p. 300–309, 1976.

DE RAEDT, R.; KOSTER, E. H. Understanding vulnerability for depression from a cognitive neuroscience perspective: A reappraisal of attentional factors and a new conceptual framework. **Cogn Affect Behav Neurosci**, v. 10, n. 1, p. 50–70, Mar 2010.

DEIANA, S.; WATANABE, A.; YAMASAKI, Y.; AMADA, N.; ARTHUR, M.; FLEMING, S.; WOODCOCK, H.; DORWARD, P.; PIGLIACAMPO, B.; CLOSE, S.; PLATT, B.; RIEDEL, G. Plasma and brain pharmacokinetic profile of cannabidiol (CBD), cannabidivarin (CBDV), Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THCV) and cannabigerol (CBG) in rats and mice following oral and intraperitoneal administration and CBD action on obsessive-compulsive behaviour. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 219, n. 3, p. 859–873, Feb 2012.

- DEL PORTO, J. A. Conceito e diagnóstico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v.21 s.1, Mai 1999.
- DEMEYER, I.; DE LISSNYDER, E.; KOSTER, E. H. W.; DE RAEDT, R. Rumination mediates the relationship between impaired cognitive control for emotional information and depressive symptoms: A prospective study in remitted depressed adults. **Behaviour Research and Therapy**, v. 50, n. 5, p. 292–297, 2012.
- DEVANE, W. A.; DYSARZ, F. A.; JOHNSON, M. R.; MELVIN, L. S.; HOWLETT, A. C. Determination and characterization of a 23. cannabinoid receptor in rat brain. **Mol Pharmacol**, v. 34, p. 605-613, 1988.
- DEVANE, W. A.; HANU, S. L.; BREUER, A.; PERTWEE, R. G.; STEVENSON, L. A.; GRIFFIN, G.; GIBSON, D.; MANDELBAUM, A.; ETINGER, A.; MECOULAM, R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. **Science**, v. 258, p. 1946-1949, 1992.
- DEVINSKY, O.; PATEL, A. D.; THIELE, E. A.; WONG, M. H.; APPLETON, R.; HARDEN, C. L.; GREENWOOD, S.; MORRISON, G.; SOMMERVILLE, K.; GWPCARE1 PART A STUDY GROUP. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. **Neurology**, v. 90, n. 14, p. e1204-e1211, Apr 2018.
- DICHTER, G. S.; GIBBS, D.; SMOSKI, M. J. A systematic review of relations between resting-state functional-MRI and treatment response in major depressive disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 172, p. 8-17, 2015.
- DIENER, C.; KUEHNER, C.; BRUSNIAK, W.; WESSA, M.; FLOR, H. A metaanalysis of neurofunctional imaging studies of emotion and cognition in major depression. **Neuroimage**, v. 61, p. 677–685, 2012.
- DIORIO, D.; VIAU, V.; MEANEY, M. J. The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. **J. Neurosci**, v. 13, p. 3839–3847, 1993.
- DISNER, S. G.; BEEVERS, C. G.; HAIGH, E. A. P.; BECK, A. T. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. **Neuroscience**, v. 12, p. 467-477, 2011.
- DRATCU, L.; COSTA RIBEIRO, L.; CALIL, H. M. Depression Assessment in Brazil. The First Application of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale. **British Journal of Psychiatry**, v. 150, p. 797-800, 1987.
- DRATCU, L.; RIBEIRO, L. C.; CALIL, H. M. Escalas de Avaliação da Depressão e sua Utilidade Clínica: Hamilton, Montgomery. Åsberg e Visual Análoga do Humor. **Revista da Associação Brasileira de Psiquiatria**, v. 7, p. 59-65, 1985.
- DREVETS, W. C.; PRICE, J. L.; FUREY, M. L. Brain Structural and Functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. **Brain Structure and Function**, v. 213, n. 1-2, p. 93-118, 2008.
- DREVETS, W. C.; VIDEEN, T. O.; PRICE, J. L.; PRESKORN, S. H.; CARMICHAEL, S. T.; RAICHLE, M. E. A functional anatomical study of unipolar depression. **J.Neurosci**, v. 12, p. 3628–3641, 1992.
- DUMAN, R. S.; AGHAJANIAN, G. K.; SANACORA, G.; KRYSTAL, J. H. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. **Nature Medicine**, v. 22, n. 3, p. 238 – 249, Mar 2016.
- EKMAN, P.; FRIESEN, W. V. Measuring facial movement. **Environmental Psychology and Nonverbal Behavior**, v. 1, p. 56-75, 1976.
- EL-ALFY, A. T.; IVEY, K.; ROBINSON, K. et al. Antidepressant-like effect of Delta(9)-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from Cannabis sativa L. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 95, n. 4, p. 434-442, 2010.
- ELGAMAL, S.; DENBURG, S.; MARRIOTT, M.; MACQUEEN, G. Clinical factors that predict cognitive function in patients with major depression. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 55, n. 10, p. 653-661, 2010.
- ENGLUND, A.; MORRISON, P. D.; NOTTAGE, J.; HAGUE, D.; KANE, F.; BONACCORSO, S.; STONE, J. M.; REICHENBERG, A.; BRENNISEN, R.; HOLT, D.; FEILDING, A.; WALKER, L.; MURRAY, R. M.; KAPUR, S. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. **Journal of Psychopharmacology**, v. 27, n. 1, p. 19 –27, 2013.

FALES, C. L.; BARCH, D. M.; RUNDLE, M. M.; MINTUN, M. A.; SNYDER, A. Z.; COHEN, J. D.; MATHEWS, J.; SHELINE, Y. I. Altered Emotional Interference Processing in Affective and Cognitive-Control Brain Circuitry in Major Depression. **Society of Biological Psychiatry**, v. 63, p. 377-384, 2008.

FANG, J.; RONG, P.; HONG, Y.; FAN, Y.; LIU, J.; WANG, H.; ZHANG, G.; CHEN, X.; SHI, S.; WANG, L.; LIU, R.; HWANG, J.; LI, Z.; TAO, J.; WANG, Y.; ZHU, B.; KONG, J. Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates default mode network in major depressive disorder. **Biological Psychiatry**, v. 79, n. 4, p. 266-273, 2016.

FARB, N. A. S.; ANDERSON, A. K.; BLOCH, R. T.; SEGAL, Z. V. Mood Linked Responses in Medial Prefrontal Cortex Predict Relapse in Patients with Recurrent Unipolar Depression. **Society of Biological Psychiatry**. Author manuscript. v. 70, n. 4, p. 366-372, 2011.

FAVA, M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. **Society of Biological Psychiatry**, v. 53, n. 8, p. 649-659, 2003.

FELLOWS, L. K. The role of the orbitofrontal cortex in decision making: a component process account. **Ann. N Y Acad. Sci.**, v. 1121, p. 421-430, 2007.

FERNANDES, M.; SCHABAREK, A.; COPER, H.; HILL, R. Modification of delta9-THC-actions by cannabidiol and cannabidiol in the rat. **Psychopharmacologia**, v. 38, n. 4, p. 329-38, 1974.

FETTES, P.; SCHULZE, L.; DOWNAR, J. Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Orbitofrontal Cortex: Promising Therapeutic Targets in Psychiatric Illness. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 11, n. 25, p. 1-23, 2017.

FOGAÇA, M. V.; CAMPOS, A. C.; COELHO, L. D.; DUMAN, R. S.; GUIMARAES, F. S. The anxiolytic effects of cannabidiol in chronically stressed mice are mediated by the endocannabinoid system: role of neurogenesis and dendritic remodeling. **Neuropharmacology**, v. 135, p. 22-33, 2018.

FOGAÇA, M. V.; DUMAN, R. S. Cortical GABAergic Dysfunction in Stress and Depression: New Insights for Therapeutic Interventions. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 13, n. 20, 2019.

FOISY M. L.; KORNREICH, C.; FOBE, A.; D'HONDT, L.; PELC, I.; HANAK, C.; VERBANCK, P.; PHILIPPOT, P. Impaired emotional facial expression recognition in alcohol dependence: do these deficits persist with midterm abstinence? **Alcohol Clin Exp Res.**, v. 31, n. 3, p. 404-410, Mar 2007.

FOLSTEIN, M. F.; LURIA, R. Reliability, Validity, and Clinical Application of the Visual Analogue Mood Scale. **Psychological Medicine**, v. 3, p. 479-486, 1973.

FOSSATI, P.; HEVENOR, S. J.; GRAHAM, S. J. et al. In search of the emotional self: an fMRI study using positive and negative emotional words. **Am. J. Psychiatry.**, v. 160, p. 1938-1945, 2003.

FOX, M. D.; RAICHLE, M. E. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 8, p. 700-711, Sep 2007.

FRISTON, K. J. Functional and Effective Connectivity: A Review. **Brain Connectivity**, v. 1, n. 1, p. 13-36, 2011.

FRISTON, K. J.; FRITH, C. D.; LIDDLE, P. F.; FRACKOWIAK, R. S. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. **J Cereb Blood Flow Metab**, v. 13, n. 1, p. 5-14, Jan 1993.

FRISTON, K. J.; HOLMES, A.; POLINE, J. B.; PRICE, C. J.; FRITH, C. D. Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power. **Neuroimage**, v. 4, n. 3, p. 223-235, Dec 1996.

FU, C. H. Y.; COSTAFREDA, S. G.; SANKAR, A.; ADAMS, T. M.; RASENICK, M. M.; LIU, P.; DONATI, R.; MAGLANOC, L. A.; HORTON, P.; MARANGELL, L. B. Multimodal functional and structural neuroimaging investigation of major depressive disorder following treatment with duloxetine. **BMC Psychiatry**, v. 15, p. 82, 2015.

FU, C. H.; WILLIAMS, S. C.; CLEARE, A. J.; BRAMMER, M. J.; WALSH, N. D.; KIM, J.; ANDREW, C. M.; PICH, E. M.; WILLIAMS, P. M.; REED, L. J.; MITTERSCHIFFTHALER, M. T.; SUCKLING, J.; BULLMORE, E. T. Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant

treatment: a prospective event-related functional magnet resonance imaging study. **Arch. Gen. Psych.**, v. 61, p. 877-889, 2004.

FU, C. W. Y.; WILLIAMS, S. C. R.; CLEARE, A. J.; MITTERSCHIFFTHALER, M. T.; WALSH, N. D.; DONALDSON, C.; SUCKLING, J.; ANDREW, C.; STEINER, H.; MURRAY, R. M. Neural responses to sad facial expressions in major depression following cognitive behavioral therapy. **Society of Biological Psychiatry**, v. 64, p. 505-512, 2008.

FURMAN, D. J.; HAMILTON, J. P. & GOTLIB, I. H. Frontostriatal functional connectivity in major depressive disorder. *Biol. Mood Anxiety Disord.* 2011. 1(1); 11. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-5380-1-1122737995>.

FUSAR-POLI, P.; ALLEN, P.; BHATTACHARYYA, S.; CRIPPA, J. A.; MECHELLI, A.; BORGWARDT, S.; MARTIN-SANTOS, R.; SEAL, M. L.; O'CARROL, C.; ATAKAN, Z.; ZUARDI, A. W.; MCGUIRE, P. Modulation of effective connectivity during emotional processing by D9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 13, p. 421-432, 2010.

FUSAR-POLI, P.; CRIPPA, J. A.; BHATTACHARYYA, S.; BORGWARDT, S. J.; ALLEN, P.; MARTIN-SANTOS, R.; SEAL, M.; SURGULADZE, S. A.; O'CARROL, C.; ATAKAN, Z.; ZUARDI, A. W.; MCGUIRE, P. K. Distinct effects of {delta}9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. **Arch Gen Psychiatry**, v. 66, n. 1, p. 95-105, Jan 2009.

GAONI, Y.; MECOULAM, R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. **J Am Chem Soc**, v. 86, p. 1646-1647, 1964.

GARCIA-ARENCIBIA, M.; GONZALEZ, S.; DE LAGO, E.; RAMOS, J. A.; MECOULAM, R.; FERNANDEZ-RUIZ, J. Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. **Brain Res.**, v. 1134, p. 162-170, 2007.

GASTON, T. E.; BEBIN, E. M.; CUTTER, G. R.; LIU, Y.; SZAFLARSKI, J. P.; UAB CBD PROGRAM. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. **Epilepsia**, v. 58, n. 9, p. 1586-1592, Sep 2017.

GEERTS, E.; BOUHUYS, N. Multi-level prediction of short-term outcome of depression: nonverbal interpersonal processes, cognition and personality traits. **Psychiatry. Res.**, v. 79, p. 59-72, 1998.

GEFFREY, A. L.; POLLACK, S. F.; BRUNO, P. L.; THIELE, E. A. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. **Epilepsia**, v. 56, p. 1246-1251, 2015.

GODLEWSKA1, B. R.; BROWNING, M.; NORBURY, R.; COWEN, P. J.; HARMER, C. J. Early changes in emotional processing as a marker of clinical response to SSRI treatment in depression. **Transl Psychiatry**, v. 6, e957, 2016.

GRANJEIRO, E. M.; GOMES, F. B.; ALVES, F. H. F.; CRESTANI, C. C.; CORRÊA, F. M. A.; RESSTEL, L. B. M. Bed nucleus of the stria terminalis and the cardiovascular responses to chemoreflex activation. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 167, p. 21-26, 2012.

GREICIUS, M. Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. **Current Opinion in Neurology**, v. 21, n. 4, p. 424-430, Aug 2008.

GRIMM, O.; LÖFFLER, M.; KAMPING, S.; HARTMANN, A.; ROHLEDER, C.; LEWEKE, M.; FLOR, H. Probing the endocannabinoid system in healthy volunteers: Cannabidiol alters fronto-striatal resting-state connectivity. **European Neuropsychopharmacology**, v. 28, p. 841-849, 2018.

GRUNHAUS, L.; DANNON, P. N.; SCHREIBER, S.; DOLBERG, O. H.; AMIAZ, R.; ZIV, R.; LEFKIFKER, E. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Is as Effective as Electroconvulsive Therapy in the Treatment of Nondelusional Major Depressive Disorder: An Open Study. **Society of Biological Psychiatry**, v. 47, p. 314-324, 2000.

GUIMARÃES, F. S.; CHIARETTI, T. M.; GRAEFF, F. G.; ZUARDI, A. W. Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 100, n. 4, p. 558-9, 1990.

GUNASEKARAN, N.; LONG, L. E.; DAWSON, B. L.; HANSEN, G. H.; RICHARDSON, D. P.; LI, K. M.; ARNOLD, J. C.; MCGREGOR, I. S. Reintoxication: the release of fat-stored Δ9-tetrahydrocannabinol (THC)

into blood is enhanced by food deprivation or ACTH exposure. **British Journal of Pharmacology**, v. 158, p. 1330–1337, 2009.

GUNDUZ-CINAR, O., HILL, M. N., MCEWEN, B. S.; HOLMES, A. Amygdala FAAH and anandamide: mediating protection and recovery from stress. **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 34, p. 637–644, 2013.

GUSNARD, D. A.; RAICHLE, M. E. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. **Nat Rev Neurosci**, v. 2, n.10, p. 685–94, 2001.

HALE, W. W.; JANSEN, J. H. C.; BOUHUYS, A. L.; VAN DEN HOOFDAKKER, R. H. The judgment of facial expressions by depressed patients, their partners and controls. **J. Affect. Disor**, v. 47, p. 63–70, 1998.

HAMILTON, J.P.; ETKIN, A.; FURMAN, D. J. et al. Functional neuroimaging of major depressive disorder: a metaanalysis and new integration of base line activation and neural response data. **Am J. Psychiatry**, v. 169, p. 693–703, 2012.

HAMILTON, M. A rating scale for depression. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 23, p. 56–62, 1960.

HAMMAR, A.; LUND, A.; HUGDAHL, K. Long-lasting cognitive impairment in unipolar major depression: a 6-month follow-up study. **Psychiatry Research**, v. 118, p. 189–196, 2003.

HAMMELL, D. C.; ZHANG, L. P.; MA, F.; ABSHIRE, S. M.; MCILWRATH, S. L.; STINCHCOMB, A. L.; WESTLUND, K. N. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. **Eur J Pain**, v. 20, n. 6, p. 936–948, Jul 2016.

HAMPSON, A. G.; GRIMALDI, M.; AXELROD, J.; WINK, D. Cannabidiol and (–)Δ9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 95, n. 14, p. 8268–8273, Jul 1998.

HARMER, C. J.; DE BODINAT, C.; DAWSON, G. R.; DOURISH, C. T.; WALDENMAIER, L.; ADAMS, S.; COWEN, P. J.; GOODWIN, G. M. Agomelatine facilitates positive versus negative affective processing in healthy volunteer models. **Journal of Psychopharmacology**, v. 25, p. 1159–1167, 2011.

HARMER, C. J.; DUMAN, R. S.; COWEN, P. J. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. **Lancet Psychiatry**, v. 4, p. 409–418, 2017.

HARMER, C. J.; MACKAY, C. E.; REID, C. B.; COWEN, P. J.; GOODWIN, G. M. Antidepressant drug treatment modifies the neural processing of nonconscious threat cues. **Biol Psychiatry**, v. 59, p. 816–820, 2006.

HARMER, C. J.; SHELLEY, N. C.; COWEN, P. J.; GOODWIN, G. M. Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. **Am J Psychiatry**, v. 161, p. 1256–1263, 2004.

HAROON, E.; FLEISCHER, C. C.; FELGER, J. C.; CHEN, X.; WOOLWINE, B. J.; PATEL, T.; HU, X. P.; MILLER, A. H. Conceptual convergence: increased inflammation is associated with increased basal ganglia glutamate in patients with major depression. **Molecular Psychiatry**, v. 21, p. 1351–1357, 2016.

HASSAN, A. K.; FARMER, K. C.; BRAHM, N. C.; NEAS, B. R. Evaluating antidepressant treatment prior to adding second-line therapies among patients with treatment-resistant depression. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 38, p. 429–437, 2016.

HASSELBALCH, B. J.; KNORR, U.; HASSELBALCH, S. G.; GADE, A.; KESSING, L. V. The cumulative load of depressive illness is associated with cognitive function in the remitted state of unipolar depressive disorder. **European Psychiatry**, v. 28, p. 349–355, 2013.

HASSELBALCH, B. J.; KNORR, U.; KESSING, L. V. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: A systematic review. **Journal of Affective Disorders**, v. 134, p. 20–31, 2011.

HAYAKAWA, K.; MISHIMA, K.; NOZAKO, M.; OGATA, A.; HAZEKAWA, M.; LIU, A. X.; FUJIOKA, M.; ABE, K.; HASEBE, N.; EGASHIRA, N.; IWASAKI, K.; FUJIWARA, M. Repeated treatment with cannabidiol but not Delta9-tetrahydrocannabinol has a neuroprotective effect without the development of tolerance. **Neuropharmacology**, v. 52, n. 4, p. 1079–1087, Mar 2007.

HE, Y.; WANG, Y.; CHANG, T. T.; JIA, Y.; WANG, J.; ZHONG, S.; HUANG, H.; SUN, Y.; DENG, F.; WU, X.; NIU, C.; HUANG, L.; MA, G.; HUANG, R. Abnormal intrinsic cerebro-cerebellar functional connectivity in

un-medicated patients with bipolar disorder and major depressive disorder. **Psychopharmacology** (Berl), v. 235, n. 11, p. 3187-3200, Nov 2018.

HÉLIE, S.; ELL, S. W.; ASHBY, F. G. Learning robust cortico-cortical associations with the basal ganglia: An integrative review. **Cortex**, v. 64, p. 123-135, 2015.

HILL, E. L.; GALLOPIN, T.; FÉRÉZOU, I.; CAULI, B.; ROSSIER, J.; SCHWEITZER, P.; LAMBOLEZ, B. Functional CB1 receptors are broadly expressed in neocortical GABAergic and glutamatergic neurons. **J Neurophysiol**, v. 97, n. 4, p. 2580-2589, Apr 2007.

HILL, M. N.; HILLARD, C. J.; BAMBICO, F. R.; PATEL, S.; GORZALKA, B. B.; GOBBI, G. The therapeutic potential of the endocannabinoid system for the development of a novel class of antidepressants. **Trends Pharmacol Sci.**, v. 30, n. 9, p. 484-93, Sep 2009.

HILLARD, C. J.; LIU, Q. Endocannabinoid Signaling in the Etiology and Treatment of Major Depressive Illness. Author Manuscript Curr Pharm Des. Author manuscript; available in PMC 2015 January 01. Published in final edited form as: **Curr Pharm Des.**, v. 20, n. 23, p. 3795–3811, 2014.

HILLARD, C. J.; MANNA, S.; GREENBERG, M. J.; DICAMELLI, R.; ROSS, R. A.; STEVENSON, L. A.; MURPHY, V.; PERTWEE, R. G.; CAMPBELL, W. B. Synthesis and characterization of potent and selective agonists of the neuronal cannabinoid receptor (CB1). **J Pharmacol Exp Ther**, v. 289, p. 1427–1433, 1999.

HINDOCHA, C.; FREEMAN, T. P.; SCHAFER, G.; GARDENER, C.; DAS, R. K.; MORGAN, C. J. A.; CURRAN, H. V. Acute effect of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: A randomized, double-blind placebo-controlled study in cannabis users. **European Neuropsychopharmacology**, v. 25, p. 325-334, 2015.

HINDS, O.; THOMPSON, T.W.; GHOSH, S.; YOO, J.J.; WHITFIELD-GABRIELI, S.; TRIANTAFYLLOU, C.; GABRIELI, J.D. Roles of default-mode network and supplementary motor area in human vigilance performance: evidence from real-time fMRI. **J. Neurophysiol.**, v. 109, p. 1250–1258, 2013.

HOLLISTER, L. E. Cannabidiol and cannabinol in man. **Experientia**, v. 29, n. 7, p. 825-826, 1973.

HOLLISTER, L. E. Health aspects of cannabis. **Pharmacol Rev.**, v. 38, n. 1, p. 1-20, 1986.

HORVITZ, J. C. Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. **Neuroscience**, v. 96, n. 4, p. 651–656, 2000.

HOU, Z.; GONG, L.; ZHI, M.; YIN, Y.; ZHANG, Y.; XIE, C.; YUAN, Y. Distinctive pretreatment features of bilateral nucleus accumbens networks predict early response to antidepressants in major depressive disorder. **Brain Imaging Behav**, v. 12, n. 4, p. 1042-1052, Aug 2018.

IANNOTTI, F. A.; HILL, C. L.; LEO, A.; ALHUSAINI, A.; SOUBRANE, C.; MAZZARELLA, E.; RUSSO, E.; WHALLEY, B. J.; DI MARZO, V.; STEPHENS, G. J. Nonpsychotropic plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro: potential for the treatment of neuronal hyperexcitability. **ACS Chem Neurosci**, v. 5, n. 11, p. 1131-1141, Nov 2014.

IBSEN, M. S.; CONNOR, M.; GLASS, M. Cannabinoid CB1 and CB2 receptor signaling and bias. **Cannabis Cannabinoid Res**, v. 2, p. 48–60, 2017.

IWABUCHI, S. J.; KRISHNADAS, R.; LI, C.; AUER, D. P.; RADUA, J.; PALANIYAPPAN, L. Localized connectivity in depression: A meta-analysis of resting state functional imaging studies. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 51, p. 77-86, 2015.

JAEGER, W.; BENET, L. Z.; BORNHEIM, L. M. Inhibition of cyclosporine and tetrahydrocannabinol metabolism by cannabidiol in mouse and human microsomes. **Xenobiotica**, v. 26, n. 3, p. 275-84, 1996.

JANES, A. C.; ZEGEL, M.; OHASHI, K.; BETTS, J.; MOLOKOTOS, E.; OLSON, D.; MORAN, L.; PIZZAGALLI, D. A. Nicotine normalizes cortico-striatal connectivity in non-smoking individuals with major depressive disorder. **Neuro-psychopharmacology**, v. 43, n. 12, p. 2445-2451, Nov 2018.

JIANG, R.; YAMAORI, S.; OKAMOTO, Y.; YAMAMOTO, I.; WATANABE, K. Cannabidiol is a potent inhibitor of the catalytic activity of cytochrome P450 2C19. **Drug Metab Pharmacokinet**, v. 28, n. 4, p. 332-338, 2013.

JOHANSEN-BERG, H.; GUTMAN, D. A.; BEHRENS, T. E. J.; MATTHEWS, P. M.; RUSHWORTH, M. F. S.; KATZ, E.; LOZANO, A. M.; MAYBERG, H. S. Anatomical Connectivity of the Subgenual Cingulate Region Targeted with Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. **Cerebral Cortex**, v. 18, p. 1374-1383, 2008.

JOHNSTONE, T.; VANREEKUM, C. M.; URRY, H. L.; KALIN, N. H.; DAVIDSON, R. J. Failure to regulate: counterproductive recruitment of topdown prefrontal-subcortical circuitry in major depression. **J. Neurosci.**, v. 27, n. 33, p. 8877-8884, Aug 2007.

JONES, G.; PERTWEE, R. G. A metabolic interaction in vivo between cannabidiol and 1 - tetrahydrocannabinol. **Br J Pharmacol.**, v. 45, n. 2, p. 375-377, 1972.

JUNIOR, L. C. P. **Avaliação da administração oral do Canabidiol em voluntários sadios**. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013, 86p.

KAISER, R. S.; ANDREWS-HANNA, J. S.; WAGER, T. D.; PIZZAGALLI, D. A. Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. **JAMA Psychiatry**, v. 72, n. 6, p. 603-611, 2015.

KARNIOL, I. G.; CARLINI, E. A. Pharmacological interaction between cannabidiol and delta 9-tetrahydrocannabinol. **Psychopharmacologia**, v. 33, n. 1, p. 53-70, 1973.

KARNIOL, I. G.; SHIRAKAWA, I.; KASINSKI, N.; PFEFERMAN, A.; CARLINI, E. A. Cannabidiol interferes with the effects of delta 9 - tetrahydrocannabinol in man. **Eur J Pharmacol**, v. 28, n. 1, p. 172-177, 1974.

KATONA, I.; FREUND, T. F. Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. **Annu Rev Neurosci**, v. 35, p. 529-558, 2012.

KATONA, I.; SPERLÁGH, B.; SÍK, A.; KÁFALVI, A.; VIZI, E. S.; MACKIE, K.; FREUND, T. F. Presynaptically located CB1 cannabinoid receptors regulate GABA release from axon terminals of specific hippocampal interneurons. **J. Neurosci.**, v. 19, p. 4544-4558, 1999.

KEARN, C. S.; GREENBERG, M. J.; DICAMELLI, R.; KURZAWA, K.; HILLARD, C. J. Relationships between ligand affinities for the cerebellar cannabinoid receptor CB1 and the induction of GDP/GTP exchange. **J Neurochem.**, v. 72, p. 2379-2387, 1999.

KENNEDY, S. H.; EVANS, K. R.; KRÜGER, S.; MAYBERG, H. S.; MEYER, J. H.; MCCANN, S.; ARIFUZZMAN, A. I.; HOULE, S.; VACCARINO, F. J. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. **The American Journal of Psychiatry**, v. 158, p. 899-905, 2001.

KERESTES, R.; DAVEY, C. G.; STEPHANOU, K.; WHITTLE, S.; HARRISON, B. J. Functional brain imaging studies of youth depression: A systematic review. **NeuroImage: Clinical**, v. 4, p. 209-231, 2013.

KERESTES, R.; HARRISON, B. J.; DANDASH, O.; STEPHANOU, K.; WHITTLE, S.; PUJOL, J.; DAVEY, C. G. Specific functional connectivity alterations of the dorsal striatum in young people with depression. **NeuroImage: Clinical**, v. 7, p. 266-272, 2015.

KHAJEHALI, E.; MALONE, D. T.; GLASS, M.; SEXTON, P. M.; CHRISTOPOULOS, A.; LEACH, K. Biased agonism and biased allosteric modulation at the CB1 cannabinoid receptor. **Mol Pharmacol**, v. 88, p. 368-379, 2015.

KHOURY, J. M.; LOURENÇO DAS NEVES, M. C.; ROQUE, M. A. V.; QUEIROZ, D. A. B.; CORRÊA DE FREITAS, A. A.; DE FÁTIMA, A.; MOREIRA, F. A.; GARCIA, F. D. Is there a role for cannabidiol in psychiatry? **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 20, Feb 2017.

KRISHNAN, V.; NESTLER, E. J. The molecular neurobiology of depression. **Nature**, v. 455, p. 894-902, 2008.

- KROENKE, K.; SPITZER, R. L.; WILLIAMS, J. B. W. The PHQ-9: Validity Of A Brief Depression Severity Measure. **Journal Of General Internal Medicine**, v. 16, p. 606–613, 2001.
- KUBENA, R.; BARRY, H. Stimulus characteristics of marihuana components. **Nature**, v. 235, n. 5338, p. 397–8, Feb 1972.
- LAFENETRE, P.; CHAOULOFF, F.; MARSICANO, G. The endocannabinoid system in the processing of anxiety and fear and how CB1 receptors may modulate fear extinction. **Pharmacol. Res.**, v. 56, p. 367–381, 2007.
- LAFOURCADE, M.; ELEZGARAI, I.; MATO, S.; BAKIRI, Y.; GRANDES, P.; MANZONI, O. J. Molecular components and functions of the endocannabinoid system in mouse prefrontal cortex. **PLoS ONE**, v. 2, e709, 2007.
- LAMICHHANE, B.; ADHIKARI, B. M.; DHAMALA, M. Salience network activity in perceptual decisions. **Brain Connectivity**, v. 6, n. 7, p. 558–571, 2016
- LASTRES-BECKER, I.; MOLINA-HOLGADO, F.; RAMOS, J. A.; MECHOULAM, R.; FERNÁNDEZ-RUIZ, J. Cannabinoids provide neuroprotection against 6- hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: relevance to Parkinson's disease. **Neurobiol Dis**, v. 19, p. 96–107, 2005.
- LEE, R. S. C.; HERMENS, D. F.; PORTER, M. A.; REDOBLADO-HODGE, M. A. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 140, p. 113–114, 2012.
- LEECH, R.; SHARP, D. J. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. **Brain**, v. 137, n. 1, p. 12–32, Jan 2014.
- LENER, M. S.; IOSIFESCU, D. V. In pursuit of neuroimaging biomarkers to guide treatment selection in major depressive disorder: a review of the literature. **ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES; Translational Neuroscience in Psychiatry**, v. 1344, p. 50–65, 2015.
- LEPACK, A. E.; BANG, E.; LEE, B.; DWYER, J. M.; DUMAN, R. S. Fast acting antidepressants rapidly stimulate ERK signaling and BDNF release in primary neuronal cultures. **Neuropharmacology**, v. 111, p. 242–252, 2016.
- LEPACK, A. E.; FUCHIKAMI, M.; DWYER, J. M.; BANASR, M.; DUMAN, R. S. BDNF release is required for the behavioral actions of ketamine. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 19, Dec 2014.
- LEVKOVITZ, Y.; LAMY, D. TERNOCHIANO, P.; TREVES, I.; FENNIG, S. Perception of dyadic relationship and emotional states in patients with affective disorder. **J. Affect. Disor.**, v. 75, p. 19-28, 2003.
- LEVY, S.; MCCALLUM, N. K. Cannabidiol and its pharmacokinetic interaction with delta1-tetrahydrocannabinol. **Experientia**, v. 31, n. 11, p. 1268-1269, 1975.
- LEWEKE, F. M.; PIOMELLI, F. M.; PAHLISCH, F.; MUHL, D.; GERTH, C. W.; HOYER, C.; KLOSTERKÖTTER, J.; HELLMICH, M.; KOETHE, D. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. **Translational Psychiatry**, e94, 2012.
- LI, B.; LIU, L.; FRISTON, K. J.; SHEN, H.; WANG, L.; ZENG, L.; HU, D. A treatment-resistant default mode subnetwork in major depression. **Biological Psychiatry**, v. 74, n. 1, p. 48-54, 2013.
- LI, N.; LEE, B.; LIU, R. J.; BANASR, M.; DWYER, J. M.; IWATA, M.; LI, X. Y.; AGHAJANIAN, G.; DUMAN, R. S. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. **Science**, v. 329, p. 959–964, 2010.
- LIGRESTI, A.; DE PETROCELLIS, L.; DI MARZO, V. From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Pleiotropic Physiological and Pathological Roles Through Complex Pharmacology. **Physiol Rev**, v. 96, n. 4, p. 1593-659, Oct 2016.
- LINARES, I. M.; ZUARDI, A. W.; PEREIRA, L. C.; QUEIROZ, R. H.; MECHOULAM, R.; GUIMARÃES, F.S.; CRIPPA, J. A. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. **Braz J Psychiatry**, v. 41, n. 1, p. 9-14, Jan 2019.

LINGE, R.; JIMÉNEZ-SÁNCHEZ, L.; CAMPA, L.; PILAR-CUÉLLAR, F.; VIDAL, R.; PAZOS, A.; ADELL, A.; DÍAZ, Á. Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT_{1A} receptors. **Neuropharmacology**, v. 103, p. 16-26, Apr 2016.

LISIECKA, D.; MEISENZAHN, E.; SCHEUERECKER, J.; SCHOEPP, V.; WHITTY, P.; CHANEY, A.; MOELLER, H.; WIESMANN, M.; FRODL, T. Neural correlates of treatment outcome in major depression. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 4, p. 521—534, 2011.

LIU, Y.; DU, L.; LI, Y.; LIU, H.; ZHAO, W.; LIU, D.; ZENG, J.; LI, X.; FU, Y.; QIU, H.; LI, X.; QIU, T.; HU, H.; MENG, H.; LUO, Q. Antidepressant Effects of Electroconvulsive Therapy Correlate With Subgenual Anterior Cingulate Activity and Connectivity in Depression. **Medicine (Baltimore)**, v. 94, n. 45, e2033, 2015.

LUTZ, B.; MARSICANO, G.; MALDONADO, R.; HILLARD, C. J. The endocannabinoid system in guarding against fear, anxiety and stress. *Neuroscience*, **Nature Reviews**, v. 16, p. 705-718, Dec 2015.

MACEDO, L. R. H. **Efeito da administração de ocitocina intranasal a pacientes com esquizofrenia e voluntários sadios em teste de pareamento de emoções faciais**. Dissertação de Mestrado – Programa de pós-graduação em Ciências Médicas. Área de concentração: Saúde Mental; Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2012.

MAGNEZI, R.; AMINOV, E.; SHMUEL, D.; DREIFUSS, M.; DANNON, P. Comparison between neurostimulation techniques repetitive transcranial magnetic stimulation vs electroconvulsive therapy for the treatment of resistant depression: patient preference and cost-effectiveness. **Patient Preference and Adherence**, v. 10, p. 1481-1487, 2016.

MANJI, H. K.; DREVETS, W. C.; CHARNEY, D. S. The cellular neurobiology of depression. **Nature Medicine**, v. 7, p. 541–547, 2001.

MARSICANO, G.; LUTZ, B. Expression of the cannabinoid receptor CB₁ in distinct neuronal subpopulations in the adult mouse forebrain. **Eur. J. Neurosci.**, v. 11, p. 4213–4225, 1999.

MARTIN-SANTOS, R.; CRIPPA, J. A.; BATALLA, A.; BHATTACHARYYA, S.; ATAKAN, Z.; BORGWARDT, S.; ALLEN, P.; SEAL, M.; LANGOHR, K.; FARRÉ, M.; ZUARDI, A. W.; MCGUIRE, P. K. Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. **Curr Pharm Des.**, v. 18, n. 32, p. 4966-4679, 2012.

MAYBERG, H. S.; LIOTTI, M.; BRANNAN, S. K.; MCGINNIS, S.; MAHURIN, R. K.; JERABEK, P. A.; SILVA, J. A.; TEKELL, J. L.; MARTIN, C. C.; LANCASTER, J. L.; FOX, P. T. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. **The American Journal of Psychiatry**, v. 156, p. 675–682, 1999.

MCLAUGHLIN, R. J.; HILL, M. N.; GORZALKA, B. B. A critical role for prefrontocortical endocannabinoid signaling in the regulation of stress and emotional behavior. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 42, p. 116–131, 2014.

MECHOULAM, R.; HANUS, L.; MARTIN, B. R. Search for endogenous ligands of the cannabinoid receptor. **Biochemical Pharmacology**, v. 48, n. 8, p. 1537-1544, 1994.

MECHOULAM, R.; PARKER, L. A.; Gallily, R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. **J Clin Pharmacol**, v. 42, n. S1, p. 11S-19S, Nov 2002.

MECHOULAM, R.; SHANI, A.; EDERY, H.; GRUNFELD, Y. Chemical basis of hashish activity. **Science**, v. 169, n. 945, p. 611-612, 1970.

MECHOULAM, R.; SHVO, Y. Hashish. Structure of Cannabidiol. **Tetrahedron**, v. 19, n. 12, p. 2073-2078, 1963.

MIKHAILOVA, E. S.; VLADIMIROVA, T. V.; IZNAK, A. F.; TSUSULKOVSKAYA, E. G. Abnormal recognition of facial expression of emotions in depressed patients with major depression disorder and schizotypal personality disorder. **Biol. Psychiatry**, v. 40, p. 697-705, 1996.

MILLAR, S. A.; STONE, N. L.; YATES, A. S.; O'SULLIVAN, S. E. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. **Front Pharmacol**, v. 26, n. 9, p. 1365, Nov 2018.

MINCIS, M.; PFEFERMAN, A.; GUIMARAES, R. X.; RAMOS, O. L.; ZUKERMAN, E.; KARNIO, I.G. CARLINI, E. A. Administracao crônica de canabidiol em seres humanos. **Rev Asoc Med. Brasil**, v. 19, p. 185-190, 1973.

MINZENBERG, M. J.; YOON, J. H.; CARTER, C. S. Modafinil modulation of the default mode network. **Psychopharmacology**, v. 215, p. 23–31, 2011.

MISKOWIAK, K. W.; KESSING, L. V.; OTT, C. V.; MACOVEANU, J.; HARMER, C. J.; JORGENSEN, A.; REVSBECH, R.; JENSEN, H. M.; PAULSON, O. B.; SIEBNER, H. R.; JORGENSEN, M. B. Does a single session of electroconvulsive therapy alter the neural response to emotional faces in depression? A randomised sham-controlled functional magnetic resonance imaging study. **Journal of Psychopharmacology**, v. 31, n. 9, p. 1215-1224, Sep 2017.

MONTGOMERY, A. S.; ÅSBERG, M. New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. **British Journal of Psychiatry**, v. 134, n. 382, 1979.

MOREIRA, F. A.; GRIEB, M.; LUTZ, B. Central side-effects of therapies based on CB1 cannabinoid receptor agonists and antagonists: focus on anxiety and depression. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 23, p. 133–144, 2009.

MULLER, N.; SCHWARZ, M. J. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. **Molecular Psychiatry**, v. 12, p. 988–1000, 2007.

MUSAZZI, L.; RACAGNI, G.; POPOLI, M. Stress, glucocorticoids and glutamate release: Effects of antidepressant drugs. **Neurochemistry International**, v. 59, p. 138–149, 2011.

NADULSKI, T.; PRAGST, F.; WEINBERG, G.; ROSER, P.; SCHNELLE, M.; FRONK, E.; STADELMANN, A. M. Randomized, double-blind, placebo-controlled study about the effects of cannabidiol (CBD) on the pharmacokinetics of delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) after oral application of THC versus standardized cannabis extract. **Ther Drug Monit**, v. 27, n. 6, p. 799-810, 2005.

NEMEROFF, C. B.; OWENS, M. J. Treatment of mood disorders. **Nature Neuroscience**, v. 5, p. 1068–1070, 2002.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Depression in adults: recognition and management. Clinical guideline**, Oct 2009.

NORBURY, R.; MACKAY, C. E.; COWEN, P. J.; GOODWIN, G. M.; HARMER, C. J. Short-term antidepressant treatment and facial processing. Functional magnetic resonance imaging study. **Br J Psychiatry**, v. 190, p. 531–532, 2007.

NORRIS, H. Principles of magnetic resonance assessment of brain function. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 23, p. 794-807, 2006.

NORRIS, H. The action of sedatives on brain stem oculomotor systems in man. **Neuropharmacology**, v. 10, n. 21, p. 181-91, 1971.

OCHSNER, K. N.; RAY, R. D.; COOPER, J. C.; ROBERTSON, E. R.; CHOPRA, S.; GABRIELI, J. D.; GROSS, J. J. For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down-and-up-regulation of negative emotion. **Neuroimage**, v. 23, p. 483–499, 2004.

OCHSNER, K. N.; RAY, R. D.; HUGHES, B.; MCRAE, K.; COOPER, J. C.; WEBER, J.; GABRIELI, J. D.; GROSS, J. J. Bottom-up and top-down processes in emotion generation: common and distinct neural mechanisms. **Psychol Sci**, v. 20, p. 1322– 1331, 2009.

OLFSON, M.; MARCUS, S. C.; TEDESCHI, M.; WAN, G. J. Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. **American Journal of Psychiatry**, v. 163, p. 101–108, 2006.

ONGÜR, D.; FERRY, A. T.; PRICE, J. L. Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 460, p. 425–449, 2003.

OSÓRIO, F. L.; LOUREIRO, S. R.; HALLAK, J. E. C.; MACHADO-DE-SOUSA, J. P.; USHIROHIRA, J. M.; BAES, C. V. W.; APOLINARIO, T. D.; DONADON, M. F.; BOLSONI, L. M.; GUIMARÃES, T.; FRACON, V. S.; SILVA-RODRIGUES, A. P. C.; PIZETA, F. A.; SOUZA, R. M.; SANCHES, R. F.; DOS SANTOS, R.

- G.; MARTIN-SANTOS, R.; CRIPPA, J. A. S. Clinical validity and intrarater and test-retest reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-5 - Clinician Version (SCID-5-CV). **Psychiatry Clin Neurosci**, v. 6, Sep 2019.
- OSÓRIO, F. L.; MENDES, A. V.; CRIPPA, J. A.; LOUREIRO, S. R. Study of the discriminative validity of the PHQ-9 and PHQ-2 in a sample of Brazilian women in the context of primary health care. **Perspec Psychiat Care**, v. 45, n. 3, p. 216-227, 2009.
- OWENS, M. J.; KNIGHT, D. L.; NEMEROFF, C. B. Second generation of SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. **Biol Psychiatry**, v. 50, p. 345-350, 2001.
- PACHER, P.; KOGAN, N. M.; MECOULAM, R. Beyond THC and Endocannabinoids. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, v. 3, Oct 2019.
- PARK, C.; PAN, Z.; BRIETZKE, E.; SUBRAMANIPILLAI, M.; ROSENBLAT, J. D.; ZUCKERMAN, H.; LEE, Y.; FUS, D.; MCINTYRE, R. S. Predicting antidepressant response using early changes in cognition: A systematic review. **Behav Brain Res**, v. 1, n. 353, p. 154-160, Nov 2018.
- PENG, D.; LIDDLE, E. B.; IWABUCHI, S. J.; ZHANG, C.; WU, Z.; LIU, J.; JIANG, K.; XU, L.; LIDDLE, P. F.; PALANIYAPPAN, L.; FANG, Y. Dissociated large-scale functional connectivity networks of the precuneus in medication-naïve first-episode depression. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 232, n. 3, p. 250-256, Jun 2015.
- PEREZ-REYES, M.; TIMMONS, M. C.; DAULS, K. H.; WALL, M. E. A comparison of the pharmacological activity in man of the intravenously administered delta9 – tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabidiol. **Experientia**, v. 29, n. 11, p. 1368-9, 1973.
- PHILLIPS, M. L.; DREVETS, W. C.; RAUCH, S. L.; LANE, R. Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. **Biol. Psychiatry**, v. 54, p. 515–528, 2003.
- PIZZAGALLI, D. A. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. **Neuropsychopharmacology**, v. 36, p. 183–206, 2011.
- POPOLI, M.; YAN, Z.; MCEWEN, B.; SANACORA, G. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 13, n. 1, p. 22–37, 2013.
- PORTER, R. J.; GALLAGHER, P.; THOMPSON, J. M.; YOUNG, A. H. Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. **British Journal of Psychiatry**, v. 182, p. 214-220, 2003.
- PUENTE, N.; ELEZGARAI, I.; LAFOURCADE, M.; REGUERO, L.; MARSICANO, G.; GEORGES, F.; MANZONI, O. J.; GRANDES, P. Localization and function of the cannabinoid CB1 receptor in the anterolateral bed nucleus of the stria terminalis. **PLoS ONE**, v. 5, e8869, 2010.
- RADLEY, J. J.; GOSSELINK, K. L.; SAWCHENKO, P. E. A discrete GABAergic relay mediates medial prefrontal cortical inhibition of the neuroendocrine stress response. **J Neurosci**, v. 29, p. 7330–7340, 2009.
- RAICHLE, M. E.; MACLEOD, A. M.; SNYDER, A. Z.; POWERS, W. J.; GUSNARD, D. A.; SHULMAN, G. L. A default mode of brain function. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America PNAS-USA**, v. 98, p. 676–682, 2001.
- RAICHLE, M. E.; SNYDER, A. Z. A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea. **NeuroImage**, v. 37, p. 1083–1090, 2007.
- REPPERMUND, S.; ISING, M.; LUCAE, S.; ZIHL, J. Cognitive impairment in unipolar depression is persistent and non-specific: further evidence for the final common pathway disorder hypothesis. **Psychological Medicine**, v. 39, p. 603–614, 2009.
- REPPERMUND, S.; ZIHL, J.; LUCAE, S.; HORSTMANN, S.; KLOIBER, S.; HOLSBOER, F.; ISING, M. Persistent Cognitive Impairment in Depression: The Role of Psychopathology and Altered Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical (HPA) System Regulation. **Society of Biological Psychiatry**, v. 62, p. 400-406, 2007.

RESSTEL, L. B.; TAVARES, R. F.; LISBOA, S. F. 5-HT_{1A} receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioral and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. **Br J Pharmacol.**, v. 156, n. 1, p. 181-188, 2009.

RICHARDS, D.; EKKERS, D.; MCMILLAN, D.; TAYLOR, R. S.; BYFORD, S.; WARREN, F. C.; BARRETT, B.; FARRAND, P. A.; GILBODY, S.; KUYKEN, W.; O'MAHEN, H.; WATKINS, E. R.; WRIGHT, K. A.; HOLLON, S. D.; REED, N.; RHODES, S.; FLETCHER, E.; FINNING, K. Cost and Outcome of Behavioural Activation versus Cognitive Behavioural Therapy for Depression (COBRA): a randomised, controlled, non-inferiority trial. **The Lancet**, v. 338, p. 871-880, 2016.

RICHTER, A.; GRUBER, O. Influence of ventral tegmental area input on cortico-subcortical networks underlying action control and decision making. **Hum Brain Mapp**, v. 39, p.1004–1014, 2018.

RIEBE, C. J., PAMPLONA, F. A., KAMPRATH, K.; WOTJAK, C. T. Fear relief—toward a new conceptual frame work and what endocannabinoids gotta do with it. **Neuroscience**, v. 204, p. 159–185, 2012.

RIVEST, J.; MOSCOVITCH, M.; BLACK, S. A comparative case study of face recognition: the contribution of configural and part based recognition systems, and their interaction. **Neuropsychologia**, v. 47, n. 13, p. 2798-2811, 2009.

ROCK, E. M.; BOLOGNINI, D.; LIMEBEER, C. L.; CASCIO, M. G.; ANAVI-GOFFER, S.; FLETCHER, P. J.; MECHOULAM, R.; PERTWEE, R. G. PARKER, L. A. Cannabidiol, a non-psychotropic component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT_{1A} somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. **Br J Pharmacol**, v. 165, n. 8, p. 2620-2634, Apr 2012.

ROCK, P. L.; ROISER, J. P.; RIEDEL, W. J.; BLACKWELL, A. D. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. **Psychological Medicine**, v. 44, p. 2029–2040, 2014.

ROGERS, M. A.; KASAI, K.; KOJI, M.; FUKUDA, R.; IWANAMI, A.; NAKAGONE, K. FUKUDA, M.; KATO, N. Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. **Neuroscience Research**, v. 50, p. 1-11, 2004.

RUEHLE, S.; REY, A. A.; REMMERS, F.; LUTZ, B. The endocannabinoid system in anxiety, fear memory and habituation. **J Psychopharmacol.**, v. 26, p. 23–39, 2012.

RUHÉ, H. G.; BOOIJ, J.; VELTMAN, D. J.; MICHEL, M. C.; SCHENE, A. H. Successful pharmacologic treatment of major depressive disorder attenuates amygdala activation to negative facial expressions: a functional magnetic resonance imaging study. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 73, n. 4, p. 451–459, 2012.

RUSH, A. J.; TRIVEDI, A. H.; WISNIEWSKI, S. R.; NIERENBERG, A. A., et al. Acute and long-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STARD report. **Am J Psychiatry**, v. 163, p. 1905-1917, 2006.

RUSSO, E. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. **Med Hypotheses**, v. 66, n. 2, p. 234-46, 2005.

SAGREDO, O.; PAZOS, M. R.; SATTA, V.; RAMOS, J. A.; PERTWEE, R. G.; FERNÁNDEZ- RUIZ, J. Neuroprotective effects of phytocannabinoid-based medicines in experimental models of Huntington's disease. **J Neurosci Res**, v. 89, p. 1509–1518, 2011.

SAGREDO, O.; RAMOS, J. A.; DECIO, A.; MECHOULAM, R.; AND FERNÁNDEZ-RUIZ, J. Cannabidiol reduced the striatal atrophy caused 3-nitropropionic acid in vivo by mechanisms independent of the activation of cannabinoid, vanilloid TRPV1 and adenosine A_{2A} receptors. **Eur J Neurosci**, v. 26, p. 843–851, 2007.

SALES, A. J.; CRESTANI, C. C.; GUIMARÃES, F. S.; JOCA, S. R. L. Antidepressant-like effect induced by Cannabidiol is dependent on brain serotonin levels. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 86, p. 255-261, Aug 2018.

SALES, A. J.; FOGAÇA, M. V.; SARTIM, A. G.; PEREIRA, V. S.; WEGENER, G.; GUIMARÃES, F. S.; JOCA, S. R. L. Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex. **Mol Neurobiol**, v. 56, n. 2, p. 1070-1081, Feb 2019.

SANCHEZ, C.; BERGQVIST, P. B.; BRENNUM, L. T.; GUPTA, S.; HOGG, S.; LARSEN, A.; WIBORG, O. Escitalopram the S-(+)-enantiomer of citalopram, is a selective reuptake serotonin inhibitor with potent effects

in animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities. **Psychopharmacology**, v. 167, p. 353-362, 2003.

SANCHEZ, C.; MEIER, E. Behavioral profiles of SSRIs in animal models of depression, anxiety and aggression. Are they all alike? **Psychopharmacology**, v. 129, p. 197-205, 1997.

SCHMID, P. C.; REDDY, P. V.; NATARAJAN, V.; SCHMID, H. H. Metabolism of N-acyl ethanolamine phospholipids by a mammalian phosphodiesterase of the phospholipase D type. **J Biol Chem**, v. 258, p. 9302-9306, 1983.

SEELEY, W. W.; MENON, V.; SCHATZBERG, A. F.; KELLER, J.; GLOVER, G. H.; KENNA, H.; REISS, A. L.; GREICIUS, M. D. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. **The Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 9, p. 2349-2356, 2007.

SERRATS, J.; ARTIGAS, F.; MENGOD, G.; CORTES, R. GABAB receptor mRNA in the raphe nuclei: co-expression with serotonin transporter and glutamic acid decarboxylase. **J Neurochem**, v. 84, p. 743-752, 2003.

SHELINE, Y. I.; BARCH, D. M.; DONNELLY, J. M.; OLLINGER, J. M.; SNYDER, A. Z.; MINTUN, M. A. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. **Biol Psychiatry**, v. 50, p. 651-658, 2001.

SHELINE, Y. I.; BARCH, D. M.; PRICE, J. L.; RUNDLE, M. M.; VAISHNAVI, S. N.; SNYDER, A. Z.; MINTUN, M. A.; WANG, S.; COALSON, R. S.; RAICHLE, M. E. The default mode network and self-referential processes in depression. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 106, n. 6, p. 1942-1947, Feb 2009.

SHELINE, Y. I.; PRICE, J. L.; YAN, Z.; MINTUN, M. A. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 107, n. 24, p. 11020-11025, Jun 2010.

SHENG, J.; SHEN, Y.; QIN, Y.; ZHANG, L.; JIANG, B.; LI, Y.; XU, L.; CHEN, W.; WANG, J. Spatiotemporal, metabolic, and therapeutic characterization of altered functional connectivity in major depressive disorder. **Hum Brain Mapp**, v. 39, n. 5, p. 1957-1971, May 2018.

SIEGLE, G. J.; STEINHAUER, S. R.; THASE, M. E.; STENGER, V. A.; CARTER, C. S. Can't shake that feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. **Biol Psychiatry**, v. 51, p. 693-707, 2002.

SILANI, G.; LAMM, C.; RUFF, C. C.; SINGER, T. Right supramarginal gyrus is crucial to overcome emotional egocentricity bias in social judgments. **J Neurosci**, v. 33, n. 39, p. 15466-15476, 2013.

SILOTE, G. P.; SARTIM, A.; SALES, A.; ESKELUND, A.; GUIMARÃES, F. S.; WEGENER, G.; JOCA, J. Emerging evidence for the antidepressant effect of cannabidiol and the underlying molecular mechanisms. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, v. 98, p. 104-116, 2019.

SMITH, D. F. Systematic Review of an Emerging Trend in China: Resting-State Functional Connectivity in Major Depressive Disorder. **The Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences**, v. 27, n. 2, p. 104-111, 2015.

SNYDER, H. R. Major Depressive Disorder is Associated with Broad Impairments on Neuropsychological Measures of Executive Function: A Meta-Analysis and Review. *Psychol Bull.* Author manuscript; available in PMC 2014 January 01. **Psychol Bull.**, v. 139, n. 1, p. 81-132, Jan 2013.

SOLÉ, B.; JIMÉNEZ, E.; MARTINEZ-ARAN, A.; VIETAN, E. Cognition as a target in major depression: New developments. **European Neuropsychopharmacology**, v. 25, p. 231-247, 2015.

SONG, Z.; ZHANG, M.; HUANG, P. Aberrant emotion networks in early major depressive disorder patients: an eigenvector centrality mapping study. **Transl Psychiatry**, v. 6, e819, 2016.

STRAUB, J.; METZGER, C. D.; PLENER, P. L.; KOELCH, M. G.; GROEN, G.; ABLER, B. Successful group psychotherapy of depression in adolescents alters fronto-limbic resting-state connectivity. **J Affect Disord**, v. 209, p. 135-139, Feb 2017.

SUGIURA, T.; WAKU, K. Cannabinoid receptors and their endogenous ligands. **J Biochem**, Tokyo, v. 132, p. 7-12, 2002.

SUNDERMANN, B.; BEVERBORG, M. O. I.; PFLEIDERER, B. Toward literature-based feature selection for diagnostic classification: a meta-analysis of resting-state fMRI in depression. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 8, p. 1-12, 2014.

SURGULADZE, S.; BRAMMER, M. J.; KEEDWELL, P.; GIAMPIETRO, V.; YOUNG, A. W.; TRAVIS, M. J.; WILLIAMS, S. C.; PHILLIPS, M. L. A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. **Biol Psychiatry**, v. 57, p. 201-209, 2005.

SUSLOW, T.; KONRAD, C.; KUGEL, H.; RUMSTADT, D.; ZWITSERLOOD, P.; SCHÖNING, S. Automatic mood-congruent amygdala responses to masked facial expressions in major depression. **Biol Psychiatry**, v. 67, p. 155-160, 2010.

TRACEY, I. Prospects for human pharmacological functional magnetic resonance imaging (phMRI). **J. Clin. Pharmacol. Suppl**: 21S-28S, Jul 2001.

TRANter, R.; BELL, D.; GUTTING, P.; HARMER, D. H.; ANDERSON, I. M. The effect of serotonergic and noradrenergic antidepressants on face emotion processing in depressed patients. **Journal of Affective Disorders**, v. 118, p. 87-93, 2009.

TREADWAY, M. T.; PIZZAGALLI, D. A. Imaging the pathophysiology of major depressive disorder—from localist models to circuit-based analysis. **Biol. Mood Anxiety Disord**, v. 4, n. 5, 2014.

TU, Z.; JIA, Y.; WANG, T.; QU, H.; PAN, J. X.; JIE, J.; XU, X. Y.; WANG, H. Y.; XIE, P. Modulatory interactions of resting-state brain functional connectivity in major depressive disorder. **Neuropsychiatr Dis Treat**, v. 14, p. 2461-2472, 2018.

TWARDOWSCHY, A.; CASTIBLANCO-URBINA, M. A.; URIBE-MARIÑO, A.; BIAGIONI, A. F.; SALGADO-ROHNER, C. J.; CRIPPA, J. A.; COIMBRA, N. C. The role of 5-HT1A receptors in the anti-aversive effects of cannabidiol on panic attack-like behaviors evoked in the presence of the wild snake *Epicrates cenchria crassus* (Reptilia, Boidae). **J Psychopharmacol**, v. 27, n. 12, p. 1149-1159, Dec 2013.

UK ECT REVIEW GROUP. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 361, p. 799-808, 2003.

VAL, B.; BULGARELLI, C.; GODLEWSKA, B. R.; COWEN, P. J.; BENEDETTI, F.; HARMER, C. J. Fronto-limbic effective connectivity as possible predictor of antidepressant response to SSRI administration. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 26, n. 12, p. 2000-2010, Dec 2016.

VALVASSORI, S. S.; ELIAS, G.; DE SOUZA, B.; PETRONILHO, F.; DAL-PIZZOL, F.; KAPCZINSKI, F.; TRZESNIAK, C.; TUMAS, V.; DURSUN, S.; CHAGAS, M. H.; HALLAK, J. E.; ZUARDI, A. W.; QUEVEDO, J.; CRIPPA, J. A. Effects of cannabidiol on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania. **J Psychopharmacol**, v. 25, n. 2, p. 274-80, Feb 2011.

VAN DEN HEUVEL, M. P.; HULSHOFF, P. H. E. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 20, n. 8, p. 519-34, Aug 2010.

VAN DIJK, K. R. A.; HEDDEN, T.; VENKATARAMAN, A.; EVANS, K. C.; LAZAR, S. H.; BUCKNER, R. L. Intrinsic Functional Connectivity As a Tool For Human Connectomics: Theory, Properties, and Optimization. **Journal of Neurophysiology**, v. 103, n. 1, p. 297-321, Jan 2010.

VENN, H. R.; WATSON, S.; GALLAGHER, P. YOUNG, A. H. Facial Expression Perception: an objective outcome measure for treatment of mood disorders. **Int. J. Neuropsych**, v. 9, p. 1-17, 2005.

VICTOR, T. A.; FUREY, M. L.; FROMM, S. J.; OHMAN, A.; DREVETS, W. C. Relationship between amygdala responses to masked faces and mood state and treatment in major depressive disorder. **Arch Gen Psychiatry**, v. 67, p. 1128-1138, 2010.

VILLANO, L. A. B.; NANHAY, A. L. G. Depressão: epidemiologia e abordagem em cuidados primários de saúde. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 10, n. 2, Abr/Jun 2011.

WAGNER, G.; DE LA CRUZ, F.; KÖHLER, S.; BÄR, K. Treatment Associated Changes of Functional Connectivity of Midbrain/Brainstem Nuclei in Major Depressive Disorder. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 8675, Aug 2017.

WALL, M. B.; POPE, R.; FREEMAN, T. P.; KOWALCZYK, O. S.; DEMETRIOU, L.; MOKRYSZ, C.; HINDOCHA, C.; LAWN, W.; BLOOMFIELD, M. A. P.; FREEMAN, A. M.; FEILDING, A.; NUTT, D.; CURRAN, H. V. Dissociable effects of cannabis with and without cannabidiol on the human brain's resting-state functional connectivity. **Journal of Psychopharmacology**, v. 33, n. 7, p. 822–830, 2019.

WANG, J.; WEI, Q.; BAI, T.; ZHOU, X.; SUN, H.; BECKER, B.; TIAN, Y.; WANG, K.; KENDRICK, K. Electroconvulsive therapy selectively enhanced feedforward connectivity from fusiform face area to amygdala in major depressive disorder. **Soc Cogn Affect Neurosci**, v. 12, n. 12, p. 1983-1992, Dec 2017.

WANG, L.; HERMENS, D. F.; HICKIE, I. B.; LAGOPOULOS, J. A systematic review of resting-state functional-MRI studies in major depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 142, p. 6–12, 2012.

WANG, L.; XIA, M.; LI, K.; ZENG, Y.; SU, Y.; DAI, W.; ZHANG, Q.; JIN, Z.; MITCHELL, P. B.; YU, X.; HE, Y.; SI, T. The effects of antidepressant treatment on resting-state functional brain networks in patients with major depressive disorder. **Human Brain Mapping**, v. 36, n. 2, p. 768 – 778, 2014.

WANG, X.; WANG, Z.; LIU, J.; CHEN, J.; LIU, X.; NIE, G.; BYUND, J.; LIANG, Y.; PARK, J.; HUANG, R.; LIU, M.; LIU, B.; KONG, J. Repeated acupuncture treatments modulate amygdala resting state functional connectivity of depressive patients. **NeuroImage: Clinical**, v. 27, n. 12, p. 746-752, Jul 2016.

WANG, Z.; WANG, X.; LIU, J.; CHEN, J.; LIU, X.; NIE, G.; JORGENSEN, K.; SOHN, K. C.; HUANG, R.; LIU, M.; LIU, B.; KONG, J. Acupuncture treatment modulates the corticostriatal reward circuitry in major depressive disorder. **Journal of Psychiatric Research**, v. 84, p. 18-26, Jan 2017b.

WHO, 2016 - World Health Organization – WHO. Health topics. Media centre. Depression. 2016.

WILSON, R.; BOSSONG, M. G.; APPIAH-KUSI, E.; PETROS, N.; BRAMMER, M.; PEREZ, J.; ALLEN, P.; MCGUIRE, P.; BHATTACHARYYA, S. Cannabidiol attenuates insular dysfunction during motivational salience processing in subjects at clinical high risk for psychosis. **Translational Psychiatry**, v. 9, n. 203, 2019.

WOLF, S. A.; BICK-SANDER, A.; FABEL, K.; LEAL-GALICIA, P.; TAUBER, S.; RAMIREZ-RODRIGUEZ, G.; MÜLLER, A.; MELNIK, A.; WALTINGER, T. P.; ULLRICH, O.; KEMPERMANN, G. Cannabinoid receptor CB1 mediates baseline and activity-induced survival of new neurons in adult hippocampal neurogenesis. **Cell Commun Signal**, v. 17, n. 8, p. 12, Jun 2010.

YANG, R.; ZHANG, H.; WU, X.; YANG, J.; MA, M.; GAO, Y.; LIU, H.; LI, S. Hypothalamus-Anchored Resting Brain Network Changes before and after Sertraline Treatment in Major Depression. **BioMed Research International**, 7 p, 2014.

YOUNG, A. W.; NEWCOMBE, F.; DE HAAN, E. H. F.; SMALL, M.; HAY, D. C. Face perception after brain injury: Selective impairments affecting identity and expression. **Brain**, v. 116, p. 941-959, 1993.

YOUNG, K. D.; SIEGLE, G. J.; MISAKI, M.; ZOTEV, V.; PHILLIPS, R.; DREVETS, W. C.; BODURKA, J. Altered task-based and resting-state amygdala functional connectivity following real-time fMRI amygdala neurofeedback training in major depressive disorder. **Neuroimage Clin**, v. 17, p. 691-703, Dec 2018.

YUAN, H.; YOUNG, K. D.; PHILLIPS, R.; ZOTEV, V.; MISAKI, M.; BODURKA, J. Resting-state functional connectivity modulation and sustained changes after real-time functional magnetic resonance imaging neurofeed-back training in depression. **Brain Connect**, v. 4, n. 9, p. 690–701, Nov 2014.

YUAN, H.; YOUNG, K. D.; PHILLIPS, R.; ZOTEV, V.; MISAKI, M.; BODURKA, J. Resting-state functional connectivity modulation and sustained changes after real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback training in depression. **Brain Connect**, v. 4, n. 9, p. 690-701, 2014.

ZANELATI, T. V.; BIOJONE, C.; MOREIRA, F. A.; GUIMARÃES, F. S.; JOCA, S. R. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT1A receptors. **Br J Pharmacol**, v. 159, n. 1, p. 122–8, Jan 2010.

ZARATE, C. A. J.; SINGH, J. B.; CARLSON, P. J.; BRUTSCHE, N. E.; AMELI, R.; LUCKENBAUGH, D. A.; CHARNEY, D. S.; MANJI, H. K. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. **Arch Gen Psychiatry**, v. 63, p. 856–864, 2006.

ZGAIR, A.; WONG, J. C.; LEE, J. B.; MISTRY, J. SIVAK, O.; WASAN, K. M.; HENNIG, I. M.; BARRETT, D. A.; CONSTANTINESCU, C. S.; FISCHER, P. M.; GERSHKOVICH, P. Dietary fats and pharmaceutical

lipid excipients increase systemic exposure to orally administered cannabis and cannabis-based medicines. **Am J Transl Res**, v. 8, n. 8, p. 3448-59, aug 2016.

ZHORNITSKY, S.; POTVIN, S. Cannabidiol in humans – the quest for therapeutic targets. **Pharmaceuticals**, v. 5, p. 529-552, 2012.

ZHOU, W.; WANG, N.; YANG, C.; LI, X. M.; ZHOU, Z. Q.; YANG, J. J. Ketamine-induced antidepressant effects are associated with AMPA receptor-mediated upregulation of mTOR and BDNF in rat hippocampus and prefrontal cortex. **Eur Psychiatry**, v. 29, p. 419–423, 2014.

ZHU, X.; ZHU, Q.; SHEN, H.; LIAO, W.; YUAN, F. Rumination and Default Mode Network Subsystems Connectivity in First-episode, Drug-Naive Young Patients with Major Depressive Disorder. **Scientific Reports**, v. 7, p. 43105, 2017.

ZOHAR, J.; STAHL, S.; MOLLER, H.; BLIER, P.; KUPFER, D.; YAMAWAKI, S.; UCHIDA, H.; SPEDDING, M.; GOODWIN, G. M.; NUTT, D. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. **European Neuropsychopharmacology**, v. 25, p. 2318–2325, 2015.

ZUARDI, A. W. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 30, p. 271-80, 2008.

ZUARDI, A. W.; CRIPPA, J. A.; HALLAK, J. E.; PINTO, J. P.; CHAGAS, M. H.; RODRIGUES, G. G.; TUMAS, V. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. **J Psychopharmacol**, v. 23, n. 8, p. 979-983, 2009.

ZUARDI, A. W.; FINKELFARB, E.; BUENO, O. F.; MUSTY, R. E.; KARNIOL, I. G. Characteristics of the stimulus produced by the mixture of cannabidiol with delta 9-tetrahydrocannabinol. **Arch Int Pharmacodyn Ther**, v. 249, n. 1, p. 137-146, 1981.

ZUARDI, A. W.; GUIMARAES, F. S.; MOREIRA, A. C. Effect of cannabidiol on plasma prolactin, growth hormone and cortisol in human volunteers. **Braz J Med Biol Res**, v. 26, p. 213-217, 1993.

ZUARDI, A. W.; HALLAK, J. E.; DURSUN, S. M.; MORAIS, S. L.; SANCHES, R. F.; MUSTY, R. E.; CRIPPA, J. A. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. **J Psychopharmacol**, v. 20, n. 5, p. 683-686, 2006.

ZUARDI, A. W.; KARNIOL, I. G. Interação farmacológica entre delta – 9 – THC e CBD, dos constituintes activos da cannabis sativa. **Ciência e Cultura**, v. 36, n. 3, p. 386-394, 1984.

ZUARDI, A. W.; KARNIOL, I. G. Transcultural study of a self-rating scale for subjective states. **J Bras Psiquiatr**, v. 30, n. 5, p. 403-6, 1981.

ZUARDI, A. W.; MORAIS, S. L.; GUIMARÃES, F. S.; MECHOULAM, R. Anti-psychotic effect of cannabidiol. **J Clin Psychiatry**, v. 56, n. 10, p. 485-486, 1995.

ZUARDI, A. W.; RODRIGUES, N. P.; SILVA, A. L.; BERNARDO, S. A.; HALLAK, J. E. C.; GUIMARÃES, F. S.; CRIPPA, J. A. S. Inverted U-shaped dose-response curve of the anxiolytic effect of cannabidiol during public speaking in real life. **Front Pharmacol**, v. 11, n. 8, p. 259, May 2017.

ZUARDI, A. W.; SHIRAKAWA, I.; FINKELFARB, E.; KARNIOL, I. G. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. **Psychopharmacology**, Berl, v. 76, p. 245-250, 1982.

ZUARDI, A.; CRIPPA, J.; DURSUN, S.; MORAIS, S.; VILELA, J.; SANCHES, R.; HALLAK, J. Cannabidiol was ineffective for manic episode of bipolar affective disorder. **J Psychopharmacol**, v. 24, n. 1, p. 135-7, 2010.

Neuroscience & Behavioral Reviews

EFFECT OF ANTIDEPRESSANT TREATMENT ON FUNCTIONAL CEREBRAL CONNECTIVITY IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: SYSTEMATIC REVIEW

ZAMARRENHO, L. G. MARTÍN-SANTOS, R. CRIPPA, J. A. S.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Perform a systematic review of studies that evaluating the effects of antidepressant treatments on brain functional connectivity in Major depression disorder (MDD) patients.

METHODS: The literature search was conducted until June of 2019, using PRISMA indications, by two independent evaluators. Were used TREND and CONSORT for quality assessment. Were included original articles with MDD patients, studying connectivity changes by antidepressant treatments.

RESULTS: Sixty-five articles were included involving 1.626 MDD patients and 890 healthy controls (54 before/after design and 11 predictors) treated with: psychopharmacs (N=31), psychotherapy (N=11), ECT (N=11), TMS (N=6), tVNS (N=4) and acupuncture (N=2). All articles scored above 65% on quality control. All antidepressant treatments increase in cortical-limbic connectivity. Psychopharmacotherapy act mainly over the default mode network (DMN) and limbic connectivity regulation. Psychotherapy act preferentially over salience network and cognitive control network modulation.

LIMITATIONS: The review showed heterogeneity in treatments types, sample characteristics, structures studied, connectivity analysis, design and brain imaging analysis.

CONCLUSION: Despite the heterogeneity between the studies, the increase in cortical-limbic connectivity by antidepressant treatments was a consistent finding.

keywords: Major Depression Disorder; fMRI; Functional Connectivity; Antidepressants Treatments; default mode network (DMN); salience network (SN); cognitive control network (CCN).

1. INTRODUCTION

Major depressive disorder (MDD) is one of the most debilitating psychiatric disorders with a high global prevalence, around 350 million people (WHO, 2016). It's a recurrent disorder, since three-quarters of depressive patients suffer more than one episode (Boland and Keller, 2009) and around 40% have a remission rate in response to first treatment (Rush et al., 2006). The severity and recurrence of major depression may be associated with the

heterogeneity of factors involved in its etiology, comorbidity, as well as the persistence of clinical symptoms and deficits despite of treatment clinical success, including persistence of changes in neural patterns involved in emotional processing, memory, learning and external stimuli processing (Austin et al., 2001; Bortolato et al., 2016; Lee et al., 2012; Reppermund et al., 2009; Rock et al., 2014; Solé et al., 2015). These cognitive changes may be observed since the first episode (Lee et al., 2012) and their severity may be related to the duration of disorder and number of episodes (Bora et al., 2012; Elgamal et al., 2010), and may persist despite clinical recovery or remission (Conradi et al., 2011; Hammar et al., 2003; Reppermund et al., 2007), acting as a trace marker of MDD (Conradi et al., 2011).

Recently, studies of neural patterns in MDD has observed that depression is a complex and heterogeneous disorder and its causes and consequences involve not only one brain area, but several neural systems (Dichter et al., 2015; Iwabuchi et al., 2015; Kerestes et al., 2014; Smith, 2015; Sundermann et al., 2014). It has been described changes in several networks, including the cognitive control network (CCN), which comprises dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), dACC and parietal cortex, associated with top-down modulation of attention, work memory, elaborated the adequate behavioral response, decision-making and conflicts resolutions (Corbetta and Shulman, 2002; Rogers, 2004; Breukelaar et al., 2017). The default mode network (DMN), which comprises the medial prefrontal cortex (mPFC), ventral medial prefrontal cortex (vmPFC), posterior cingulate cortex (PCC), precuneus, inferior parietal cortex and medial temporal lobe, that is related to internalization and self-referenced thinking (Buckner et al., 2008; Raichle et al., 2001; Raichle and Snyder, 2007; Raichle et al., 2015). The affective network (AN), which comprises the anterior cingulate cortex (ACC) (perigenual ACC–pgACC and subgenual ACC–sgACC), has connection with several regions involved in emotional processing, including the hypothalamus, amygdala, entorhinal cortex, nucleus accumbens, and hippocampus (Ongür et al., 2003). Its functions include emotional processing and regulation of autonomic response (Bush et al., 2000; Johansen-Berg et al., 2008; Kennedy et al., 2001; Mayberg et al., 1999; Ongür et al., 2003; Phillips et al., 2003). Lastly, the salience network (SN), composed by insula and dorsal anterior cingulate cortex (dACC), that coupling with other baseline structures including striatum, thalamus, dopaminergic nuclei and limbic structures responsible to detect salience stimuli and select the adequate network to process then and elaborated the adequate behavioral response (Seeley et al., 2007; Hamilton et al., 2012; Richter and Gruber, 2018; Lamichhane et al., 2016).

Several articles have studied the functional connectivity to these networks in MDD, all of them altered, especially associated to the hyperactivity of the dorsal medial prefrontal cortex (dmPFC), as well as its strong connectivity with these networks in despite of the low connectivity of DLPFC, an opposite pattern that seen in healthy volunteers (HC) (Sheline et al.,

2010). In this aspect, the reduction of cognitive control network (CCN) activity and connectivity with the other networks, including regions that participate in the stimuli reception and processing, as well as the elaboration of the behavioral response, seems to be a relevant point in disruptive cortical-limbic process observed in MDD. Thus, decreased connectivity and recruitment of DLPFC would cause hyperactivity of ACC and limbic regions mediated by it, a process associated with cognitive deficits observed in major depression patients compared to healthy subjects (Disner et al., 2011; Fales et al., 2008; Pizzagalli, 2011).

Neural changes of MDD can be reversed, at least in part by antidepressant treatments, which may be used mono-therapy or combined therapies, which may include psychosocial intervention, psychotherapy and medication. The main cause of non-response to treatment is lack of adherence to antidepressant medications (Hassan et al., 2016), it's estimated that 25-42% discontinue treatment during first month and this rate may increase to 72% after 3 months of treatment (Olfson et al., 2006). In this context, psychotherapy, especially cognitive behavioral therapy (CBT), as well as behavioral activation (BATD) (Richards et al., 2016) both have the same efficiency of antidepressant medications (Amick et al., 2015). However, 30% of major depression patients are categorized as treatment resistant depression (TRD), because they not go into remission after drug or psychotherapy treatment separately or combined (Fava, 2003). For these cases, may be indicated electroconvulsive therapy (ECT) (UK ECT Review Group, 2003, NICE, 2009, NICE, 2017) or repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) (Chen et al., 2017b; Grunhaus et al., 2000; Magnezi et al., 2016). Actually it's being prioritized the individualized treatments, since the MDD is complex and has numerous determinants factors, included changes in neurotransmission, brain functioning pattern, genetic and neuroinflammatory factors (Ceskova et al., 2016; Duman et al., 2016).

The antidepressants treatments mechanisms of action are not fully understood, especially due to variability of response. Thus, there's a growing need to study neural changes involved in effect of antidepressant treatments in MDD. In the last years, the study of functional connectivity, defined by the temporal correlation between measurements of brain activity in different brain regions (Friston et al., 1995) in response to a cognitive task or in resting state, through the functional magnetic resonance imaging (fMRI) has been increasing (Dichter et al., 2015; Friston et al., 2011; Iwabuchi et al., 2015; Kerestes et al., 2014; Smith, 2015; Sundermann et al., 2014).

In the present study we performed a systematic review of studies in the literature until June 2019 which investigating the effects of antidepressant treatments on brain functional connectivity in MDD patients, through functional magnetic resonance imaging. We were interested in their effects related to therapeutical response.

2. METHODS

The data of this systematic review were selected through a previous elaborated protocol in accordance with the PRISMA norms (<http://www.prisma-statement.org/>). The steps of literature search were carried out by two researchers independently and the disagreements were resolved by discussion and consensus. See Supplementary Material (S1).

2. 1. Data Search

The following keywords were used: (major depression) AND (major depressive disorder) AND (fMRI) AND (functional resonance magnetic imaging) AND (functional connectivity) AND (treatment) in Pubmed, Web of Science, SCOPUS, Scielo and LILACS databases until June of 2019. Manual search was also performed for articles cited by the articles found. Initially they were reviewed by titles and summary and all eligible articles were selected.

2. 2. Article Selection

2. 2. 1. Inclusion and Exclusion Criteria

Were included: 1) original articles, 2) with patients of both sexes from adolescence, 3) patients diagnosed with major depressive disorder by DSM, ICD or CDR criteria, 4) that investigated changes in functional cerebral connectivity associated with response to antidepressant treatments, with or without control group, placebo, or comparative treatment, and.

Were excluded: 1) articles that studied patients with other disorders or only with healthy volunteers, 2) that did not perform any type of antidepressant treatment, 3) that did not evaluate functional cerebral connectivity, 4) that used other MRI techniques and 5) the duplicate articles.

2. 3. Summary of Main Variables

The main variable studied was: the changes between functional connectivity and the therapeutic response. The secondary variable was: the evaluation of basal functional connectivity as a predictive factor of the antidepressant response.

2. 4. Data Extraction

Data were independently extracted by two investigators. In each article the following variables were obtained: study (author, year), fMRI (type, power rating, analysis types, correction for multiple comparisons), study design (type, randomization, blinding, control, comparisons) dose, (duration/frequency), subjects (number, gender, age, right-handers, baseline drug status) and diagnosis (criteria, interview, symptom scales, scale used to assess therapeutic

response) (Table 1a, b and c). They also extracted variables related to functional connectivity results in relation to therapeutic response, which were demonstrated as follows: study (author, year), fMRI (type, method used), subjects (number, gender, age and baseline medical condition), treatment (type), therapeutic response (tool, scores and number of individuals responding to treatment), main results found (ratio between baseline brain areas, before/after comparisons after treatment, comparisons with healthy volunteers and between patients), clinical correlations (relationship between therapeutic response and changes in functional connectivity) (Table 2a, b and c in Supplementary Material S1).

Functional connectivity can be analyzed by different methods, the two most used methods in the included articles were: based on model method (model-based) and based on data method (data-driven), the data were extracted based on the analysis method used. The method based on the model, also known as seed-based is the most used and consists of previous selection of regions of interest (ROIs or seeds) and by investigation of how other regions are connected to them. This method requires robust prior knowledge. The data-based method is an exploratory method that investigates the whole brain and does not require prior knowledge. The most used is the decomposition-based method, which consists of the decomposition of the data into independent spatial or temporal components and the study of the connectivity between them (Li et al., 2009). Other analysis method used by articles that investigated the whole brain connectivity was the global brain connectivity (functional connectivity strength), considered a measure of nodal strength of a voxel in the whole brain network and was obtained by the extract BOLD signal value for each voxel and correlated this value with all other gray matter voxels in the brain and examining the coherence between a local region and the rest of the brain (Cole et al, 2010; Liang et al, 2013).

2. 5. Quality Analysis

The evaluation of methodological quality of studies was carried out through the following instruments: TREND–Transparent Reporting of Evaluations With Non-randomized Designs Statement (Des Jarlais et al., 2004) and CONSORT–Revised Recommendations for Improving the Quality of Reports of Parallel-Group Randomized Trials (Moher et al., 2001). A percentage of quality was calculated for each study by dividing the number of positively scored items by the total number of applicable items.

3. RESULTS

3. 1. Search Results

Figure 1 shows the flow chart of articles selection process. There were found 413 articles; 204 articles in Pubmed, 117 articles in Web of Science and 92 articles in SCOPUS. The

final selection was 65 articles included, subdivided in: 11 articles that studied functional connectivity only at baseline, three related of the therapeutic response to psychopharmacotherapy (Goldstein-Piekarski et al., 2018; Hou et al., 2018; Vai et al., 2016), four to psychotherapy (Sambataro et al., 2018; Dunlop et al., 2017; Crowther et al., 2015; Walsh et al., 2017) two related to TMS response (Du et al., 2018; Ge et al., 2017) and two related to tVNS response (Tu et al., 2018; Wang et al., 2018b); and 54 articles that studied functional connectivity before and after antidepressant treatment: including 28 articles with psychopharmacotherapy (Yang et al., 2014; Wang et al., 2014; An et al., 2017; Cullen et al., 2016; Li et al., 2016; Li et al., 2017; Karim et al., 2017; Tadayonnejad et al., 2016; Andreescu et al., 2013; Qin et al., 2015; Wagner et al., 2017; Sheng et al., 2018; Altinay et al., 2016; Carhart-Harris et al., 2017; Evans et al., 2018; Tan et al., 2018; Janes et al., 2018; Anand et al., 2005; Anand et al., 2007; Ruhé et al., 2012; Lisiecka et al., 2011; Aizenstein et al., 2009; Admon et al., 2017; Yang et al., 2016; Li et al., 2013; Fu et al., 2015; Abdallah et al., 2017; Abdallah et al., 2018), seven articles with psychotherapy (Yuan et al., 2014; Chen et al., 2015; Jacobs et al., 2016; Chattopadhyay et al., 2017; Straub et al., 2017; Young et al., 2018; Yokoyama et al., 2018), 11 with electroconvulsive therapy (ECT) (Wei et al., 2014; Wang et al., 2017; Wang et al., 2018; Beall et al., 2012; Perrin et al., 2012; Liu et al., 2015; Miskowiak et al., 2017; Abbott et al., 2013; Abbot et al., 2014; Mulders et al., 2016; Chen et al., 2017), four with transcranial magnetic stimulation (rTMS) (Baeken et al., 2014; Kang et al., 2016; Taylor et al., 2018; Baeken et al., 2017) and two with vagus nerve stimulation (Fang et al., 2016; Liu et al., 2016), and two with acupuncture (Wang et al., 2016; Wang et al., 2017) (Figure 1). All articles are published in English. All excluded articles are referenced with the exclusion reason in the supplementary material (S1).

Insert figure 1

3. 2. General Characteristics of Selected Articles

The table 1 (a, b and c) and table 2 (a, b and c in supplementary material - S1) shows results of systematic review. The studies were grouped in the tables according to antidepressant treatment type (psychopharmacological, psychological, ECT and others), to method used to obtaining the functional connectivity images (resting-state or task-related), and to functional connectivity statistical analysis method (seed-based or decomposition-based). They were ordered firstly according treatment subtype and secondly according publication year (crescent order). The articles that studied the same sample were presented in the same line of the table: their samples were counted once and the results were presented together.

By total included 65 articles, the sample quantification was calculated based on 55 articles. Were studied a total of 1.626 patients with major depression (mean of 30 participants

per study) with a mean age (SD) of 38 (9) years (65% female). Thirty three articles (60%) included healthy volunteers, totaling 890 individuals with a mean age (SD) of 37 (9) years (63% female). Only 29 articles (53%) specified the number of right-handed or left-handed participants; in 21 articles (72%) all participants were right-handed and left-handed participants were included in eight articles (28%).

At baseline drug status, 26 articles (47%) studied no-medicated participants, seven articles (13%) studied a mixed sample of never medicated (naïve) and no-medicated patients and two articles (4%) included naïve and medicated patients. In eleven articles (20%) the patients were medicated, five articles (9%) included only naïve participants and four articles (7%) did not specify the baseline drug status of the subjects included.

Related to MDD diagnosis, 47 articles (85%) used the DSM-IV diagnostic criteria, and 30 of them (64%) related the use of Structured Clinical Interview for DSM (SCID). To assess the clinical response, most articles (n=34) (62%) used the HDRS, six articles (11%) used only BDI-II, eight articles (15%) used only MADRS, three articles (5%) used other scales and four articles (7%) did not use rating scales to measure clinical response after treatment.

Fifteen articles had a before-after design and 11 articles performed the fMRI only at baseline, and investigated the correlation of basal functional connectivity to clinical response. All articles were clinical trials, 44 (68%) were open-label, 38 (69%) no-randomized studies, 35 (64%) included a healthy control group, 11 (20%) used a control group of MDD patients receiving a comparative treatment, and three articles (5%) were controlled by placebo.

3. 3. Antidepressant Treatments Effects on MDD Functional Connectivity

In table 2 (a, b and c) (supplementary material - S1) were presented the articles results with clinical and functional connectivity changes associated with antidepressant treatment effects.

3.3.1. Results of Psychopharmacological Studies

3. 3. 1a. Psychopharmacological Treatments Effects on Resting-state Functional Connectivity by Seed-based Analysis

Eighteen articles used seed-based analysis in resting-state. Sixteen with before/after design (Yang et al., 2014; *Wang et al., 2014; An et al., 2017; Cullen et al., 2016; *Li et al., 2016; Li et al., 2017; Karim et al., 2017; Tadayonnejad et al., 2016; Andreescu et al., 2013; Wagner et al., 2017; Sheng et al., 2018; Altinay et al., 2016; Carhart-Harris et al., 2017; Evans et al., 2018; Tan et al., 2018; Janes et al., 2018) and two articles related the baseline connectivity with treatment response (predictors) (Goldstein-Piekarski et al., 2018; Hou et al.,

2018). The information of articles *Wang et al. (2014) and An et al. (2017), and *Li et al. (2016) and Li et al. (2017) were presented together, because they used the same sample (Table 1a) and (Table 2a - supplementary material - S1).

Insert Table 1a

The results point to increase in cortical-limbic connectivity in seven to sixteen articles (44%) by SSRI (sertraline), SNRI (venlafaxine) or quetiapine treatment in MD adults (Yang et al., 2014; *Li et al., 2016; 2017; Altinay et al., 2016), SSRI (sertraline or fluoxetine), in adolescents (Cullen et al., 2016), and by SSRI (escitalopram) or SNRI (duloxetine or venlafaxine) treatment to late-life depression (LLD) elderly (Andreescu et al., 2013; Karim et al., 2017). The use of venlafaxine only or plus rTMS in adults increased the cortical connectivity with DMN structures (mPFC and PCC) (Li et al., 2016; Li et al., 2017) and increase cortical control to somatosensory processing in elderly LLD patients (Karim et al., 2017). The SSRI, SNRI and atypical AD treatment normalized the frontal structures connectivity in MD adults, HC related (Sheng et al., 2018).

It was observed decrease in DMN connectivity in ten to sixteen articles (63%). Decrease of DMN/limbic structures connectivity by SSRI treatment to adolescents (Cullen et al., 2016), in LLD elderly treated with SSRI or SNRI (Andreescu et al., 2013), TRD patients treated with ezogabine (Tan et al., 2018) and in MD first episode naïve adults treated with SSRI (Wang et al., 2014), as well as the decrease intrinsic DMN structures connectivity in adults and LLD elderly (Li et al., 2016; Li et al., 2017; Wang et al., 2014; An et al., 2017; Andreescu et al., 2013; Karim et al., 2017). In TRD adults the double dose psilocybin treatment increase in DMN structures connectivity (sgACC/PCC) in total patients post 5 weeks, but when there were analyzed separated this pattern was observed only in R- patients (Carhart-Harris et al., 2017). Additionally, the use of duloxetine in adults normalized the thalamus/mPFC connectivity, related to HC group through decrease of excitatory thalamic outflow to medial prefrontal regions and increase in inhibitory thalamic outflow (Tadayonnejad et al., 2016), similar to escitalopram treatment that decrease the vmPFC and thalamus connectivity in MD naïve first episode adults (An et al., 2017).

Eight of sixteen articles (50%) observe changes in Salience Network (SN). In MD adults was observed the increase in SN intrinsic structures connectivity (Yang et al., 2014; Tadayonnejad et al., 2016; Altinay et al., 2016; Sheng et al., 2018) and the decreased integration was associated with severity of depressive somatic symptoms (BDI-II) (Wagner et al., 2017). In TRD adults the ketamine treatment (single-dose) increased the SN (Insula) and DMN connectivity, clinical response associated (MADRS $p=0.03$) (Evans et al., 2018) and in MD adults the clinical remission to SSRI/SNRI treatments (HDRS-17, $p<0.001$) was predicted by

basal preserved ACC (SN) and mPFC (anterior DMN) connectivity (Goldstein-Piekarski et al., 2018). In adolescents the clinical response was associated with modulation of SN structures activation (BDI-II $p < 0.05$) (Cullen et al., 2016).

Twelve of the sixteen articles (75%) observed a significant correlation of clinical response with connectivity or activation changes by treatments. Two studies verified association with increase in amygdala/cortical structures connectivity (BDI-II $p < 0.05$; HDRS-17 $p < 0.001$) (Cullen et al., 2016; Altinay et al., 2016) and decrease in amygdala/DMN connectivity (BDI-II $p < 0.05$) (Cullen et al., 2016). One article observed association with amygdala activation decrease (QIDS-SR-16 $p < 0.001$) (Carhart-Harris et al., 2017). About the SN, four articles observed association with changes in ACC connectivity (BDI-II; HDRS-17 $p < 0.001$) (Wagner et al., 2017; Altinay et al., 2016). The baseline increased NAcc and ACC connectivity predict clinical response to SSRI/SNRI (HDRS-24 $p = 0.001$) in MD first episode adults (Hou et al., 2018) and nicotine (single-dose) treatment increased the same connectivity associated with anhedonia symptoms decrease (SHAPS $p = 0.029$) (Janes et al., 2018). One article verified association with posterior insula connectivity increase in TRD adults (MADRS $p = 0.03$) (Evans et al., 2018) and one article observe ACC decrease and insula increase activation (BDI-II $p < 0.05$) (Cullen et al., 2016). Five studies verified association of clinical response with changes in anterior (HDRS-17 $p < 0.05$; MADRS < 10 ; MADRS $p = 0.008$) (Wang et al., 2014; Karim et al., 2017; Tan et al., 2018) or posterior (HDRS, $p = 0.036$; BDI-II $p < 0.05$; MADRS $p = 0.008$) (An et al., 2017; Cullen et al., 2016; Tan et al., 2018) DMN connectivity and activation.

3. 3. 1b. Psychopharmacological Treatments Effects on Paradigm Related Functional Connectivity by Seed-based Analysis

Seven studies used seed-based analysis with paradigm related method, six with before/after design and one that related the basal connectivity with treatment response (Vai et al., 2016). Five used emotional tasks (*Anand et al., 2005; Anand et al., 2007; Ruhé et al., 2012; Lisiecka et al., 2011; Vai et al., 2016) and two used cognitive control tasks (Aizenstein et al., 2009; Admon et al., 2017). The results of Anand et al. (2005) and Anand et al. (2007) were presented together because they used the same sample (Table 1a) (Table 2a in supplementary material - S1).

The results point to an increase in cortical control of emotional processing in five of six studies (83%), characterized by increase in ACC (pgACC or dACC) and limbic structures connectivity in adults treated with sertraline during neutral and positive stimuli presentation (Anand et al., 2005; Anand et al., 2007), with paroxetine during emotional negative stimuli faces (anger and fear faces) processing (Ruhé et al., 2012) or treated with amisulpride during cognitive task (reward) (Admon et al., 2017). The preserved basal amygdala excitatory

connectivity with pgACC and VLPFC during fearful and happy faces presentation was a predictive of escitalopram clinical response (HDRS $p < 0.0001$) (Vai et al., 2016). The paroxetine treatment in LLD elderly increases the dACC/DLPFC (BA 9) connectivity, without altering the dACC/DLPFC (BA 46) hypo-connectivity related to HC, while performing a task of cognitive control (Aizenstein et al., 2009).

Four of six studies (67%) found changes in striatal and thalamic connectivity changes, including ACC/striatum connectivity increase in resting-state (Anand et al., 2005; Anand et al., 2007), increase of ACC/*nucleus accumbens* connectivity and caudate, *nucleus accumbens* and putamen activation in response to reward cues (Admon et al., 2017) and OFC connectivity with thalamus and caudate decreased during negative stimuli processing (Lisiecka et al., 2011).

In addition, a differential effect was observed in adults undergoing negative stimuli recognition (sadness and anger faces) in response to venlafaxine (SNRI) treatment, which had a major effect on OFC/cerebellum connectivity differently of mirtazapine (NaSSA) treatment, which had a major effect on the increase in frontal connectivity (OFC/DLPFC) (Lisiecka et al., 2011).

Four of the six articles (67%) observed clinical response correlation with connectivity or activation changes, three of them verified increase in ACC and limbic structures connectivity associated with clinical response and with decrease in limbic structures activation, especially amygdala (HDRS-24 < 50% score; HDRS-17 < 50% score) (Anand et al., 2005; 2007; Ruhé et al., 2012) and one study found that basal OFC/thalamus connectivity increased during negative stimuli presentation was a clinical response predictor to NaSSA/SNRI treatments in MD adults (HDRS $p < 0.05$) (Lisiecka et al., 2011).

3. 3. 1c. Psychopharmacological Treatments Effects on Resting-state Functional Connectivity by Decomposition-based Analysis

Three studies (Li et al., 2013; Fu et al., 2015) used the decomposition-based analysis in resting-state (Table 2a in supplementary material - S1).

All studies investigated effect of treatment on DMN connectivity. SSRI and SNRI treatment caused partial alteration on intrinsic DMN structures hyper connectivity, characterized by decrease in posterior structures connectivity (normalizing HC related) and persistence in anterior structures hyper connectivity (Li et al., 2013).

The treatment with sertraline (8 weeks) normalize the hypo connectivity of posterior DMN (PCC) and temporal lobe, but not changes the hyper anti correlated PCC/insula and PCC/middle frontal gyrus connectivity (Yang et al., 2016). The treatment with duloxetine (SNRI) modulated DMN connectivity by increase in DMN/medial frontal structures (sgACC,

pgACC) and frontal pole connectivity and decrease in DMN/DLPFC, inferior frontal gyrus and striatal structures connectivity, additionally to decrease in PCC activation (normalizing HC related) (Fu et al., 2015).

One of the two articles verified the increase of hippocampal volume (1week) and basal decreased dmPFC/sgACC connectivity like predictors of remission (HDRS-17<50% score) (Fu et al., 2015).

3. 3. 1d. Psychopharmacological Treatments Effects on Resting-state Functional Connectivity by Global Brain Connectivity Analysis

Three studies (Qin et al., 2015; Abdallah et al., 2017, Abdallah et al., 2018) used the global brain connectivity analysis in resting-state (Table 1a) (Table 2a in supplementary material - S1).

The SSRI/SNRI treatment to naïve MD adults changes 30% (40 connections) of total altered connections in baseline, compared to HC (131 connections). These connections changes by treatment involve DMN (PCC, precuneus, inferior temporal gyrus) and SN (insula and basal ganglia) (Qin et al., 2015). The ketamine (single dose) treatment increase global lateral PFC, DLPFC connectivity and decrease cerebellum and mPFC global connectivity in MD adults. The ketamine clinical response was associated with increase in lateral PFC, caudate and anterior insula (MADRS<50% score), DLPFC and with decrease in mPFC global connectivity (BDI $p<0.01$) (Abdallah et al., 2017; Abdallah et al., 2018).

3. 3. 2. Results of Psychotherapeutic Studies

3. 3. 2a. Psychotherapeutic Treatments Effects on Resting-state Functional Connectivity by Seed-based Analysis

Seven articles studied the functional connectivity changes (before/after design) to psychotherapy, one used decomposition-based analysis in resting-state (Yokoyama et al., 2018), six used seed-based analysis in resting-state (Yuan et al., 2014; Chen et al., 2015; Jacobs et al., 2016; Chattopadhyay et al., 2017; Straub et al., 2017), one used resting-state and positive memory recall coupling (Young et al., 2018) and four articles related the baseline connectivity with treatment response (predictors), three used seed-based in resting-state (*Crowther et al., 2015; Dunlop et al., 2017; Sambataro et al., 2018) and the other used a cognitive task coupling (Walsh et al., 2017). The results of *Crowther et al. (2015) and Walsh et al. (2017) were presented together, because they used the same sample (Table 1b) (Table 2b in supplementary material - S1).

Insert Table 1b

Yokoyama et al. (2018) found decrease in anterior DMN/SN connectivity associated with clinical response to BA (5wk) in adolescents (VAS $p < 0.01$). In four of the six articles (67%) that studied the treatment effect was observed an increase in cortical-limbic connectivity, characterized by increase in DLPFC/medial prefrontal structures (ACC and mPFC) in MD adults treated with single-dose neurofeedback (Yuan et al., 2014) or meditation induction (Chen et al., 2015), by increase in cortical structures (DLPFC or middle frontal gyrus) with limbic structures (amygdala) connectivity by single-dose neurofeedback treatment to MD adults (Young et al., 2018) or by CBT (5wk) (Straub et al., 2017) to adolescents.

In five of the six studies (83%) the treatments modulated the DMN connectivity. The meditation induction in MD adults increased the DLPFC/dmPFC (anterior DMN) connectivity in addition to dmPFC activation decrease (Chen et al., 2015). The rumination focused cognitive behavior therapy (RF-CBT) and the cognitive behavioral therapy (CBT) to MD adolescents decreased the intrinsic structures of DMN connectivity (including PCC, Precuneus, ACC and sgACC) (Jacobs et al., 2016; Chattopadhyay et al., 2017; Straub et al., 2017). The CBT additionally normalized PCC/ACC and the amygdala/thalamus connectivity, HC related (Chattopadhyay et al., 2017), by the other hand, the single-dose neurofeedback increased the amygdala/thalamus connectivity, but negative correlated with clinical response (MADRS, $p < 0.05$) (Young et al., 2018). The neurofeedback increased DMN/limbic (PCC and precuneus with amygdala) connectivity, but inversely correlated with MD adults clinical response (MADRS $p = 0.002$) (Young et al., 2018).

The modulation of SN was observed in four of the six studies (67%), characterized by the increase in cortical structures/SN connectivity, increase of SN/limbic structures integration (pgACC and anterior insula with amygdala) in MD adults treated with neurofeedback single dose (Yuan et al., 2014; Young et al., 2018) and in adolescents treated with CBT (5wk) (Straub et al., 2017) and by intrinsic SN structures connectivity increased in adolescents treated with CBT (Chattopadhyay et al., 2017).

The MD severity in adults was associated with decreased connectivity in amygdala with pgACC and cuneus (HDRS-21) (Yuan et al., 2014). Four of the five articles (80%) found association of clinical response with connectivity changes, one with increase in cortical-limbic connectivity (DLPFC with amygdala or sgACC) (BDI-II $p < 0.005$) (Straub et al., 2017), two with increase in intrinsic SN structures connectivity in adults (HDRS-21 $p < 0.05$) (Yuan et al., 2014) and adolescents (SMFQ $p < 0.001$) (Chattopadhyay et al., 2017) and one with increase in SN/limbic (amygdala/ anterior insula) connectivity in adolescents (Straub et al., 2017). The neurofeedback increased the amygdala connectivity with SN and DMN structures during the positive memory recall, the increased amygdala/DMN connectivity was negative correlated with

clinical response (MADRS $p < 0.05$) (Young et al., 2018). Jacobs et al. (2016) found association of decrease in rumination with decrease in PCC/Inferior Temporal Gyrus connectivity (RRS-22 $p < 0.05$). The four predictor's studies found SN connectivity association with remission or clinical response.

The remission in MD adults treated with CBT was predicted by baseline ACC connectivity increased and remission to medication (SSRI/SNRI) treatment was predicted by the opposite pattern (decreased ACC connectivity) (HDRS-17 $\leq$ 7) (Dunlop et al., 2017). The baseline increased ACC volume and connectivity was related to CBT clinical response in MD adults (BDI-II $p < 0.005$) (Sambataro et al., 2018). The increased baseline cortical-limbic connectivity predicts clinical response to CBT (BDI-II $p < 0.005$) (Straub et al., 2017) and anterior insula/limbic structures connectivity in resting-state was predictive of clinical response to CBT (BDI-II $p < 0.005$) (Straub et al., 2017) and to BATD treatment (*Crowther et al., 2015), specifically on anhedonia and cognitive BDI-II subscales (BDI-II $p < 0.001$) (Walsh et al., 2017). Additionally, the baseline increased striatum/ACC connectivity during monetary reward was a predictor of BATD response (BDI-II $p < 0.001$) (Walsh et al., 2017).

3. 3. 3. Results of ECT Studies

3. 3. 3a. ECT Treatment Effects on Resting-state Functional Connectivity by Seed-based Analysis

Of 11 articles with ECT, seven used seed-based analysis in resting-state (*Abbott et al., 2014; Beall et al., 2012; Perrin et al., 2012; Liu et al., 2015; *Wei et al., 2014; Wang et al., 2017; Wang et al., 2018). The results of Abbott et al. (2014) were presented together *Abbott et al. (2013) and results of Wang et al. (2017) and Wang et al. (2018) were presented together *Wei et al. (2014) because they used the same sample (Table 1c) (Table 2c in supplementary material - S1).

Insert Table 1c

In one of the four studies, unilateral stimulation in LLD elderly caused lateralized normalization of hippocampal connectivity, HC related (Abbott et al., 2014). The bifrontal ECT stimulation (6 sessions) in TRD adults increased the frontal lobe interhemispheric functional coordination that was decreased in basal level, HC related (Wei et al., 2014). Was observed contradictory results about cortical control in two of the four articles according to site of stimulation, characterized by increase in DLPFC/ACC connectivity by bilateral stimulation in TRD adults (Beall et al., 2012) and decrease in DLPFC/ACC connectivity with bitemporal stimulation in MD adults (Perrin et al., 2012). Additionally, the ACC connectivity increase with different structures that may be related to stimulus site or to depression severity, characterized

by increase in ACC connectivity with DLPFC, striatum and PCC by bilateral stimulation in TRD adults (Beall et al., 2012), increase in ACC and perception areas (parietal cortex and intra parietal sulcus) by bifrontal stimulation in TRD adults (Wang et al., 2018) and increase in pgACC connectivity with sgACC and limbic structures connectivity by bitemporal stimulation in first episode MD naïve adults (Liu et al., 2015). The bifrontal stimulation increased DMN structures (PCC and mPFC) connectivity with anterior PFC and ACC in TRD adults (Wang et al., 2018).

The clinical response to ECT treatment was associated with increase in ACC/DLPFC connectivity and increase in OFC activation in TRD adults (HDRS<50% score) (Beall et al., 2012), increase in sgACC/Middle Temporal Pole connectivity and increase in sgACC activation in first episode MD naïve adults (HDRS-24 $p<0.05$) (Liu et al. 2015), increase in anterior PFC connectivity with PCC and mPFC in TRD adults (HDRS-17 $p<0.05$) (Wang et al., 2018), to increase in amygdala volume and connectivity with fusiform gyrus in TRD adults (HDRS-17 $p<0.05$) (Wang et al., 2017), to increase in hippocampal connectivity and volume in LLD elderly (HDRS-24<50% score) (Abbott et al., 2014) and increase in hippocampal activation in first episode MD naïve adults (HDRS-24 $p<0.05$) (Liu et al., 2015).

3. 3. 3b. ECT Treatment Effects on Paradigm Related Functional Connectivity by Seed-based Analysis

One article used the seed-based analysis with an emotional task coupling to investigate the bitemporal stimulation effects (6 sessions) in MD adults (Miskowiak et al., 2017).

Post the single-dose (double-blinded) bitemporal stimulation, compared to placebo group, the treated group had increased in amygdala/temporal regions connectivity in response a fearful faces, associated with the increase in prefrontal structures and striatum activation and to decrease in parahippocampal activation in MD adults during fearful versus happy faces presentation. The decrease in supraliminar fear vigilance was associated with increase in amygdala/occipital gyrus connectivity in MD treated during fearful faces presentation (Miskowiak et al., 2017).

3. 3. 3c. ECT Treatment Effects on Resting-state Functional Connectivity by Decomposition-based Analysis

Three articles studied ETC response by decomposition-based analysis in resting state (Abbott et al., 2013; Mulders et al., 2016; Chen et al., 2017) (Table 1c) (Table 2c in supplementary material - S1).

Unilateral ECT (11 sessions) increase posterior DMN connectivity with dmPFC and DLPFC in LLD elderly, post treatment normalized related to HC (NS). Only the pDMN/DLPFC connectivity increase was clinical response associated (HDRS-24<50% score) (Abbott et al., 2013). The bifrontal stimulation decreased temporal cortex network coherence in TRD adults (Mulders et al., 2016). Interestingly Chen et al. (2017) did not observe changes in functional connectivity in TRD adults in response to bilateral stimulation (8 sessions), nor when comparing responsive with non-responsive patients. In the basal level, differently to Abbott et al. (2013) that observed alterations in LLD elderly connectivity with decrease in posterior DMN connectivity with dmPFC and DLPFC and Mulders et al. (2016) that verified basal decreased precuneus and angular gyrus network coherence in TRD adults, both related to HC, Chen et al. (2017) not found differences in TRD adults and HC functional connectivity.

3. 3. 4. Results of Transcranial Magnetic Stimulation Studies

3. 3. 4a. TMS Treatment Effects on Resting-state Functional Connectivity by Seed-based Analysis

Five articles investigated the TMS effects on resting-state seed-based, four by before/after design and one studied the association of basal functional connectivity to clinical response (Du et al., 2018) (Table 1c) (Table 2c in supplementary material - S1).

Four of them used high frequency repetitive TMS (HF-rTMS) (Baeken et al., 2014; Kang et al., 2016; Taylor et al., 2018; Du et al., 2018) and one used accelerated intermittent theta burst stimulation (aiT-rTMS) (Baeken et al., 2017), all with left DLPFC stimulation site in TRD adults. Kang et al. (2016) chose DLPFC seed and verified that TMS treatment (2wk) decreased the frontal-striatal connectivity (DLPFC/caudate), clinical response associated (HDRS-17 $p=0.001$) and find residual symptoms association with preservation of DLPFC/Caudate connectivity increased (HDRS-17 $p=0.02$). The other three studies chose sgACC seed and observed decrease in sgACC connectivity with L_DLPFC, PCC and amygdala by TMS (5wk) treatment (Taylor et al., 2018) decrease in sgACC/superior frontal gyrus (BA6) connectivity, increase in sgACC/pgACC and pgACC/mPFC (superior medial frontal gyrus, BA10 and BA11) connectivity in R+ patients, the least change was clinical response associated to HF-rTMS (2wk) (HDRS-17<50% score) (Baeken et al., 2014) or aiT-rTMS (4days) (BHS $p<0.01$) (Baeken et al., 2017). The basal decreased PCC seed with anterior insula and inferior frontal structures connectivity were predictors of clinical response to TMS (MADRS) (Taylor et al., 2018) and the basal decreased L_DLPFC/ Nucleus accumbens connectivity was predictor of clinical response to TMS (2wk) (HDRS-17 $p=0.001$; HARS-14 $p=0.005$) (Du et al., 2018).

3. 3. 4b. TMS Treatment Effects on Resting-state Functional Connectivity by Decomposition-based Analysis

One article investigated the relation of baseline functional connectivity with the clinical response to HF-rTMS and iT-rTMS in DLPFC (4 weeks) (Predictor) in TRD adults (Table 1c) (Table 2c in supplementary material - S1)

The treatment response was associated to baseline increased intrinsic SN structures connectivity (dACC/insula) and to increased ACC and aDMN connectivity (HDRS-17<50% score) (Ge et al., 2017).

3. 3. 5. Results of Vagus Nerve Transcutaneous Stimulation Studies

3. 3. 5a. tVNS Treatment Effects on Resting-state Functional Connectivity by Seed-based Analysis

Three articles investigated the tVNS treatment (4 weeks) effect by seed-based analysis, one of them used before after design in resting-state (Liu et al., 2016) and the other two articles verified the predictors of clinical response to tVNS, through resting-state and during stimulation fMRI only in basal level and this association with clinical response post treatment (Tu et al., 2018; Wang et al., 2018b) (Table 1c) (Table 2c in supplementary material - S1).

Results of Liu et al. (2016) were presented with *Fang et al. (2016) results and *Tu et al. (2018) were present with Wang et al. (2018b) because they studied the same sample of MD adults (Table 1 and Table 2). Liu et al. (2016) observed the increase of cortical-limbic (DLPFC/amygdala) connectivity, associated with clinical response (HDRS-24 $p<0.05$) and with anxiety and retardation symptoms decrease. During tVNS stimulation fMRI, comparing with placebo tVNS, the real tVNS decreased the medial hypothalamus/rACC connectivity and increased the Nucleus accumbens/rACC connectivity, both changes predicts clinical response (HDRS-24 $p=0.02$) (Tu et al., 2018; Wang et al., 2018b).

3. 3. 5b. tVNS Treatment Effects on Resting-state Functional Connectivity by Decomposition-based Analysis

Results point to modulatory effect under DMN connectivity with frontal regions and structures related to emotional processing by the real tVNS treatment (4 weeks) effects in mild to moderate MD adults, when compared with placebo stimulation (MDPL) (Table 1c) (Table 2c in supplementary material - S1).

Clinical response was associated to decrease in DMN/SN (dACC and insula) structures connectivity, to increase in DMN intrinsic structures connectivity (sgACC, precuneus and

mPFC) and related to increase in DMN/PFC structures (DLPFC and OFC) connectivity (HDRS-24 $p < 0.05$) (Fang et al., 2016).

3. 3. 6. Results of Acupuncture Studies

3. 3. 6a. Acupuncture Treatment Effects on Resting-state Functional Connectivity by Seed-based Analysis

Two articles studied the acupuncture effects in the same sample of MD adults (*Wang et al., 2016; Wang et al., 2017) and they were analyzed together (Table 1c) (Table 2c in supplementary material - S1).

The acupuncture treatment increased amygdala connectivity with sgACC, pgACC, parahippocampus and striatum (putamen) and increased striatal connectivity with mPFC and with structures involved in emotional processing. All these changes were clinical response associated (MADRS $p < 0.05$)

4. DISCUSSION

This systematic review included 65 articles that studied the functional connectivity changes (in resting-state or during cognitive tasks presentation or processing) in response to antidepressant treatments (31 psychopharmacological, 11 psychotherapeutic and 23 with other treatments: 11 with ECT, six with TMS, four with tVNS and two with acupuncture) in adults, adolescents or elderly major depression patients. Despite high heterogeneity of studies, were observed some converging in the results.

At baseline, the systematic review confirmed previous studies about functional brain connectivity in MDD, showed cortical-limbic disruption, limbic hyper-activation, decreased connectivity of SN intrinsic structures, and increased DMN intrinsic structures connectivity and decreased DMN and CCN connectivity, when compared with HC.

All antidepressant treatment, independently of treatment type and patients age, were capable to increase in cortical-limbic integration, characterized by increase in prefrontal areas and ACC connectivity, prefrontal and limbic structures connectivity or increase in ACC and limbic structures connectivity. Additionally, was observed increase in DMN connectivity with CCN and with SN, varying accordingly treatment type, patient responsiveness and depression severity. Results also show increase in SN intrinsic structures connectivity, SN integration with other associated structures and changes in medial frontal structures connectivity characterized by decrease on these structures connectivity with excitatory thalamic nuclei and increase with inhibitory thalamic or striatum.

The results show heterogeneity in functional connectivity changes associated with clinical response depending of sample variability (depression type or stage, age), treatment type,

selected structures, measuring instrument variability (HDRS, MADRS or BDI) and vary according to statistical analysis type used to correlation investigation.

4.1. Limitations

This review has several limitations that must be taken into account when discussing the results. Although all included studies showed a quality at least 65% (supplementary material), high methodological heterogeneity was observed among them. It should be noted that most of the studies were performed on small samples, with differing in clinical severity and evolutionary timing of depressive disorder (mild to moderate MDD or moderate to severe, first episode or TRD) and the age range of participants (adolescents, adults or elderly), with variations in the type, time and dosage of treatment. In addition, the studies used variable connectivity analyzes methods. Although most of the studies performed fMRI at resting-state (86%) and used seed-based analysis method (77%), the choice of seed regions differed between them, which made difficult to condense, analyze and the generalization of results. Functional magnetic resonance imaging is an efficient tool for the study of MDD, especially the seed-based technique, which is more frequently used. However, this technique presents some limitations, one are the previous choice of target encephalic structures limiting the changes perception on others areas. In this sense, there is increasing encouragement for the use of more comprehensive techniques, such as global brain connectivity or decomposition-based (Wang et al., 2012). In addition, depression is a heterogeneous disorder, which therapeutic response is limited and directly related to several factors, such as occurrence of childhood traumas, immunological aspects, comorbidities and other factors that involve life history of patients, which is generally not well documented, neglected or difficult to measure. Thus, functional connectivity changes in response to antidepressant treatments may be quite heterogeneous in different clinical groups of depression patients and may vary according to etiologic age, gender, selected structures and related to design of each study. Despite the heterogeneity, some peculiarities were found in respect to antidepressant treatments response.

4. 2. Discussion of Baseline Key Findings

Firstly, results of review confirm previously literature about cerebral functional connectivity of MD patients compared to HC at baseline, generally presents dysfunction in the frontal-limbic circuit with cortical hypo-function and limbic hyperactivity (Davidson et al., 2002; Drevets et al., 2008; Fitzgerald et al., 2008; Haldane and Frangou, 2006; Konarski et al., 2007; Mayberg, 2003; Murray et al., 2011; Pizzagalli, 2011). Articles found decreased DLPFC recruitment, as well as, decrease in DLPFC connectivity with other structures in MD adults and TRD patients in resting-state (Sheng et al., 2018; Altinay et al., 2016; Li et al., 2016; 2017; Yuan et al., 2014; Wei et al., 2014; Baeken et al., 2014), in adolescents in resting-state (Straub et al., 2017), in elderly patients in resting-state (Andreescu et al., 2013; Abbott et al., 2013) and

during cognitive task processing (Aizenstein et al., 2009). The authors also observed inter-hemispheric frontal structures connectivity decreased in MD adults (Abdallah et al., 2017). The DLPFC is related to planning and regulation of behavioral response (Diener et al., 2012; Wood and Grafman, 2003). Decrease in DLPFC recruitment point to top-down processing deficits (Fales et al., 2008).

Together with insula, ACC compose the SN, network that participated to detection of salience stimuli and coordination of behavioral response (Lamichhane et al., 2016). Recent evidences point to SN and mesolimbic structures (VTA, striatum, midbrain dopaminergic nuclei) connectivity is necessary to adequate organized motivational behavior in response to salience and reward stimuli (Richter and Gruber, 2018). Studies found reduced baseline ACC general connectivity in MD adults (Sheng et al., 2018), reduced ACC connectivity with DLPFC in MD elderly (Aizenstein et al., 2009), decreased ACC connectivity with basal structures associated with emotional perception and with dopaminergic nuclei (VTA, *nucleus accumbens* and substantia nigra *pars compacta*) in MD adults (Janes et al., 2018; Anand et al., 2005; Hou et al., 2018; Vai et al., 2016; Yuan et al., 2014; Crowther et al., 2015; Wagner et al., 2017; Abbott et al., 2014) and elderly (Abbott et al., 2014). Additionally, Straub et al. (2017) observed the decreased with amygdala/ anterior insula (SN) connectivity in adolescents, Wang et al. (2017) found decreased amygdala/ fusiform gyrus connectivity in TRD and decreased general connectivity of parahippocampal gyrus in naïve MD adults (first episode) (An et al., 2017) and MD adults (Sheng et al., 2018), all changes that may contributed to disrupted the adaptive decision make process (Horvitz et al., 2000; Richter and Gruber, 2018). Some authors also observed increased ACC and thalamus connectivity in adolescents (Chattopadhyay et al., 2017) and increased general connectivity of amygdala and thalamus in naïve MD adults (first episode) (An et al., 2017). Recent findings pointing to increased thalamus connectivity with somatosensory and temporal cortex in MD patients, compared to HC, the least change associated with depression severity (Brown et al., 2017).

The DMN is associated with internalization and self-referencing reflection (Buckner et al., 2008; Raichle et al., 2001; Raichle and Snyder, 2007) and generally have your connectivity increased in MD patients both in resting-state or during emotional processing (Sheline et al., 2009). Similarly to Chen et al. (2017), Wang et al. (2018) not found differences on basal networks connectivity in TRD patients, HC compared. The remaining majority studies found baseline results that corroborate findings of literature, including increased connectivity between anterior (mPFC) and posterior (precuneus or PCC) DMN structures in MD adults (Li et al., 2013; Li et al., 2016; Li et al., 2017), increase in anterior or posterior DMN intrinsic structures connectivity in MD naïve adults (first episode) (Wang et al., 2014; An et al., 2017), MD adults (Abdallah et al., 2017) and elderly patients (Andreescu et al., 2013). About the DMN/ temporal

lobe connectivity, were found conflicting findings with decreased in MD adults (Yang et al., 2016) or increased in MD adults (Crowther et al., 2015) and adolescents (Chattopadhyay et al., 2017). The increase posterior DMN/ sgACC connectivity in adolescents (Straub et al., 2017) and in TRD (Baeken et al., 2017), and increased DMN connectivity with thalamic excitatory nuclei in MD adults (Tadayonnejad et al., 2016), but not observed in MD naive adults (first episode) (Wang et al., 2014). Additionally studies found increased DMN connectivity with DLPFC and SN in MD adults (Yang et al., 2016) and in TRD (Evans et al., 2018). Hamilton et al. (2015) verified in your meta-analysis that DMN have increased connectivity with several structures in MD and proposed a model associated the abnormal connectivity, specifically increased sgACC connectivity with rumination state self-focused.

4. 3. Effect of antidepressant treatment in cortical-limbic connectivity

Despite the studies heterogeneity, all antidepressant treatments increased cortical-limbic connectivity in adult patients treated with psychoactive drugs (Anand et al., 2005; Yang et al., 2014; Ruhé et al., 2012; Lisiecka et al., 2011; Fu et al., 2015; Abdallah et al., 2017; Sheng et al., 2018; Evans et al., 2018; Janes et al., 2018; Abdallah et al., 2018), with psychotherapy (Yuan et al., 2014; Chen et al., 2015; Young et al., 2018), with ECT (Wang et al., 2018; Beall et al., 2012; Liu et al., 2015) or with other treatments (Baeken et al., 2014; Fang et al., 2016; Liu et al., 2016; Wang et al., 2016; Wang et al., 2017). In elderly patients treated with antidepressant medication or ECT (Andreescu et al., 2013; Aizenstein et al., 2009; Abbott et al., 2013) and in adolescents treated with medication (Cullen et al., 2016) and psychotherapy (Straub et al., 2017). This change was characterized by increase in prefrontal areas/ACC connectivity (or increase in prefrontal integration), increase in prefrontal areas/limbic structures connectivity, as well as, increase in ACC/basal structures connectivity, including different structures according to seed-regions chosen. Some this changes was clinical response associated (Beall et al., 2012; Cullen et al., 2016; Liu et al., 2015; Anand et al., 2005; Ruhé et al., 2012; Baeken et al., 2014; Janes et al., 2018; Abdallah et al., 2018; Straub et al., 2017; Wang et al., 2018). It is speculated that disruptive process between DLPFC and ACC may be related to ACC hyper-activation with failure in its monitoring and decrease its connectivity with limbic structures culminating in limbic hyperactivity (Disner et al., 2011; Fales et al., 2008; Pizzagalli, 2011).

The DLPFC (inferior frontal node and middle frontal node), dACC and parietal cortex (precuneus, superior and inferior parietal cortex) compose the CCN, network associated to elaborate the adequate behavioral response to externally stimuli, attention and memory (Breukelaar et al., 2017). The antidepressant treatments contributed to increase of DLPFC coupling with ACC and limbic structures with homogeneity in psychopharmacotherapy (Yang et al., 2014; Li et al., 2016; Li et al., 2017; Altinay et al., 2016; Sheng et al., 2018; Abdallah et

al., 2017; Abdallah et al., 2018; Lisiecka et al., 2011; Cullen et al., 2016; Andreescu et al., 2013; Karim et al., 2017; Aizenstein et al., 2009) and psychotherapy (Yuan et al., 2014; Chen et al., 2015; Young et al., 2018; Straub et al., 2017) independently of treatment type or patients age. Despite few studies investigated tVNS effect, they also found PFC cortex connectivity increased (Fang et al., 2016; Liu et al., 2016). While, on ECT studies the results presented heterogeneity according stimulation site, once the bifrontal, bilateral and unilateral stimulation increased PFC connectivity independently of age or depression severity (Wei et al., 2014; Beal et al., 2012; Wang et al., 2018; Abbott et al., 2013) and bitemporal stimulation decreased PFC connectivity (Perrin et al., 2012).

The ACC and these sub-regions were the most studied structures (43 articles: 66%). Results also show increase in ACC and basal areas (or limbic structures) connectivity, including PCC, hypothalamus, amygdala, thalamus and pallido-striatum (Anand et al., 2005; Yang et al., 2014; Andreescu et al., 2013; Ruhé et al., 2012; Tadayonnejad et al., 2016; Carhart-Harris et al., 2017; Fu et al., 2015; Yuan et al., 2014; Beall et al., 2012; Wang et al., 2016; Wang et al., 2017), the last three associated with clinical response to SSRI and acupuncture treatments (HDRS<50%, MADRS and SDS) (Anand et al., 2005; Wang et al., 2016; Wang et al., 2017).

The ACC sub-regions have different functions, for example, sgACC is associated with the rumination and its increased connectivity with PCC may be a strong indication of severity depression (Philippi et al., 2015). The sgACC is strongly connected to mPFC (Hamilton et al., 2011; Hamilton et al., 2013), and the volumetric decrease of both structures as well as their hyper-activation are observed in MDD (Bora et al., 2012; Du et al., 2012; Konarski et al., 2008; Sacher et al., 2012). This hyperactivity is related to rumination (Hamilton et al., 2011) and to increase of emotional reactivity to external stimuli through its excitatory connections directed to hypothalamus (Price and Drevets, 2010). All TMS studies used the same stimulation site (DLPFC) and three of four articles chose sgACC like seed region and observed heterogeneous effects with decreased (Taylor et al., 2018) or increased (Baeken et al., 2014; Baeken et al., 2017) sgACC connectivity in TRD patients. The decrease in sgACC activation was associated with duloxetine clinical response in moderate to severe MD patients (Fu et al., 2015). Interestingly the opposite pattern (increase in sgACC activation) was associated with clinical response to bitemporal ECT in naïve first episode patients (Liu et al., 2015).

In contrast to sgACC, pgACC seems to mediate emotional processing through its connection with amygdala. In adolescents who suffered childhood trauma, there's decrease in pgACC/amygdala connectivity with an increase in reactivity of amygdala in emotional conflict situations, which could be related to an early alteration in emotional process control (Marusak et al., 2015). This functional connectivity pattern is similar that the observed in MD adults,

characterized by greater difficulty in top-down control over conflict resolution (Etkin and Schatzberg, 2011). The psychopharmacologic (Yang et al., 2014; Janes et al., 2018; Anand et al., 2005; Anand et al., 2007; Ruhé et al., 2012; Admon et al., 2017), psychotherapy (Yuan et al., 2014; Young et al., 2018; Straub et al., 2017), ECT (Beall et al., 2012; Wang et al., 2018) and acupuncture (Wang et al., 2016; Wang et al., 2017) treatments increased the pgACC connectivity with limbic structures, associated with decrease in amygdala activation during negative stimuli processing (Ruhé et al., 2012) and in resting-state (Carhart-Harris et al., 2017). Additionally, decrease in pgACC/striatum connectivity would be related to MDD severity (Philippi et al., 2015). In articles results, the acupuncture treatment increase in pgACC connectivity with striatum and amygdala, both changes associated with clinical response (Wang et al., 2016; Wang et al., 2017). The increase in pgACC/ventral striatum connectivity was associated with decreased in amygdala, medial thalamus and pallido-striatum activation, during processing of negative and neutral stimuli in sertraline treated MD adults (Anand et al., 2007).

The findings of amygdala volume and activation in MDD are generally variable, finding or not changes when compared with HC (Konarski et al., 2008; Sacher et al., 2012; Victor et al., 2012), possibly by the high heterogeneity of samples, since these changes seem to be related to duration or severity of disorder, being most evident the decrease of its activation and volume in naïve patients during the first episode and in patients who have comorbid anxiety (Bora et al., 2012). It's observed an increase in amygdala volume in the early stages of MDD and decrease over time (Lorenzetti et al., 2009). The increase of amygdala activation is observed during emotional processing of negative stimuli in MDD (Clark et al., 2009; Fales et al., 2008; Phillips et al., 2003; Phillips et al., 2008; Sheline et al., 2001). These changes can be reversed by antidepressant treatments (Fu et al., 2004; Sheline et al., 2001). In our review, changes in amygdala functional connectivity suggest an increase in its control by cortical areas and a decrease in its activity during emotional processing and in resting-state (Anand et al., 2005; Anand et al., 2007; Cullen et al., 2016; Yuan et al., 2014; Ruhé et al., 2012; Carhart-Harris et al., 2017; Straub et al., 2017; Young et al., 2018; Wang et al., 2017; Miskowiak et al., 2017; Wang et al., 2016; Wang et al., 2017b).

The changes observed in hippocampus, as well as amygdala, also present high heterogeneity depending of MDD clinical stage (Bora et al., 2012). It has been described that hippocampal volume is generally decreased in MDD by the toxic effect of glucocorticoids (Campbell et al. 2004; Videbeck and Ravnkilde, 2004; Clark et al., 2009), associated to depressive episodes and disorder duration time (Bell-McGinty et al., 2002; Frodl et al., 2008; Sheline et al., 2003). The hippocampal volumetric decrease is associated to decrease in its activity and to memory deficits observed in disorder (Bremner et al., 2004; Campbell et al., 2004; Deckersbach et al., 2006; Videbeck and Ravnkilde, 2004). The hippocampus changes can

be reversed from antidepressant treatments (Warner-Schmidt and Duman, 2006), as was also observed in our results, the early volumetric increase of the hippocampus in response to treatment with duloxetine (first week) in MD adults was associated with clinical remission ($\text{HDRS} < 7$) (Fu et al., 2015). Additionally, results showed increase in hippocampus connectivity in MD adults treated with sertraline (Yang et al., 2014), in elderly treated with ECT (Abbott et al., 2014), adults treated with tVNS (Fang et al., 2016) and in naïve adults (first episode) treated with escitalopram (Wang et al., 2014) and increased in parahippocampal gyrus connectivity by psychopharmacologic treatments (An et al., 2017; Sheng et al., 2018) and acupuncture (Wang et al., 2016; Wang et al., 2017b).

Among other structures involved in the therapeutic effect of antidepressant treatments on functional connectivity in MDD, were verified changes in hypothalamus connectivity, structure associated with the performance of several functions, including cognitive, behavioral and autonomic processes (Cousins et al., 2009; Price and Drevets, 2010; Strakowski et al., 2005; Sublette et al., 2006). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) has increased activity in depressive patients, associated with increased glucocorticoids, which may decrease the number of synapses and cause atrophy in regions such as the PFC and hippocampus (Krishnan and Nestler, 2008; Manji et al., 2001; Nemeroff and Owens, 2002; Liu and Aghajanian, 2008; Magariños and McEwen, 1995). The volume, activation and connectivity of these regions are generally reduced in patients with MD (Bora et al., 2012; Du et al., 2012; Konarski et al., 2008; Liu and Aghajanian, 2008; Magariños and McEwen, 1995; Sacher et al., 2012). In this perspective, it was observed that sertraline exerted antidepressant effect by increase in connectivity between the hypothalamus and regions that exert an inhibitory effect on it, such as hippocampus, as well as with regions that mediate emotional processes, such as DLPFC, ACC and OFC, and by the decrease in connectivity with areas that exert an excitatory effect on hypothalamus, such as amygdala (Yang et al., 2014). Additionally, the tVNS treatment decreased hypothalamus/ rACC connectivity, associated with clinical response (Tu et al., 2018; Wang et al., 2018b).

4. 4. Effects of antidepressant treatments on functional connectivity related to remission or therapeutic response

Recently, MDD studies point to cognitive improvement as an important marker of therapeutic effect (Bortolato et al., 2016; Rock et al., 2014; Solé et al., 2015). This association is hampered by heterogeneity of samples, since some deficits may be associated with depression severity, subtype or phase (Austin et al., 2001; Hasselbalch et al., 2013; Snyder, 2013). Thus, it's important to note that attention deficits observed in MDD is independent of depression phase (Austin et al., 2001) and persist during clinical remission (Biringer et al., 2005; Douglas

and Porter et al., 2009; Rock et al., 2014). They may be related to deficits in all other cognitive domains (Reppermund et al., 2009) and act as MDD trait (Lee et al., 2012). Attention deficits may be related to decreased ACC volume in MDD (Bora et al., 2012; Du et al., 2012; Konarski et al., 2008; Sacher et al., 2012), observed regardless of disorder duration or medical status (Bora et al., 2012). In results was observed the basal decreased in ACC volume of MD patients, HC compared and the baseline increased ACC volume was associated with clinical response to CBT (Sambataro et al., 2018). The cognitive deficits also may be associated with disruption in CCN, composed to DLPFC, dACC and parietal cortex, network associated to elaborate the adequate behavioral response to externally stimuli, attention and memory (Breukelaar et al., 2017). In results, the baseline decreased connectivity of intrinsic structures of CCN was associated to depression severity in TRD (Wang et al., 2018) and articles found association beside increase in intrinsic structures of CCN connectivity with clinical response to CBT in MD adults (Sambataro et al., 2018), to bilateral ETC (Beall et al., 2012) and bifrontal ECT (Wang et al., 2018) in TRD adults. Modulation of CCN intrinsic structures activation also was clinical response associated in adolescents and elderly treated with SSRI (Cullen et al., 2016; Aizenstein et al., 2009), in MD adults treated with ketamine (Abdallah et al., 2017; Abdallah et al., 2018) and in MD adults treated with bitemporal ECT, during emotional processing (Miskowiak et al., 2017), characterized by increased in DLPFC and decrease in ACC activation, both associated with possible antidepressant effect (Disner et al., 2011; Fales et al., 2008; Pizzagalli, 2011).

Another relevant target to cognitive improve is increase in pgACC and limbic structures connectivity, once pgACC mediated the emotional processing through inhibitory control, especially to amygdala, contributing to decrease in limbic hyper-activation (Etkin and Schatzberg, 2011; Marusak et al., 2015). In results the clinical response was associated to increase in pgACC and amygdala connectivity in adolescents and MD adults treated with psychopharmacs (Altinay et al., 2016; Anand et al., 2005; Anand et al., 2007; Ruhé et al., 2012), adults treated with psychotherapy (Young et al., 2018) and adults treated with acupuncture (Wang et al., 2016; Wang et al., 2017), indicating an increase in limbic mediation by pgACC, contributed to decrease in limbic hyper-activation associated with clinical response to psychopharmacs in MD adults (Tadayonnejad et al., 2016; Carhart-Harris et al., 2017; Ruhé et al., 2012).

Insula and ACC compose the SN, a network coupling with other baseline structures including striatum, thalamus, dopaminergic nuclei and limbic structures responsible to detect salience stimuli and select the adequate network to process then and elaborated the adequate behavioral response (Richter and Gruber, 2018; Lamichhane et al., 2016). Some articles found association beside increase in SN intrinsic structures connectivity and clinical response to psychopharmacs in MD adults during resting-state (Evans et al., 2018; Janes et al., 2018) and

during emotional processing (neutral faces) in adolescents treated with psychotherapy (Chattopadhyay et al., 2017). The ACC and VTA baseline decreased connectivity was related to severity of depression symptoms in MD adults (Wagner et al., 2017). About activation, was observed association of clinical response with modulation of SN structures activation, characterized by decrease in ACC and increase in insula activation in adolescents treated with SSRI (Cullen et al., 2016). Additionally to decrease in limbic activation during neutral stimuli presentation in MD adults treated with psychopharmacs (Anand et al., 2005; Anand et al., 2007).

DMN, composed by mPFC, vmPFC, PCC, precuneus, inferior parietal cortex and medial temporal lobe, is related to internalization and self-referenced thinking (Buckner et al., 2008; Raichle et al., 2001; Raichle and Snyder, 2007; Raichle et al., 2015). The DMN activation generally is more intense during resting and attenuated during cognitive tasks (Raichle et al., 2015). In MDD, the DMN are hyper-activated both in resting and during cognitive processing (Sheline et al., 2009), which leads to argumentation that this network is related to bias for self-targeting of externally stimuli and to rumination in MDD (Hamilton et al., 2011). In results, Li et al. (2013) verified partial action of psychopharmacs treatments (SSRI and SNRI) on DMN hyper-connectivity in naïve adults, characterized by posterior DMN connectivity normalization (bilateral precuneus), but without alter the anterior DMN (mPFC) hyper connectivity, HC related. The decrease in posterior DMN (PCC) and ventral caudate was associated to clinical response to ezogabine in MD adults (Tan et al., 2018), the decrease in PCC and inferior temporal gyrus was associated to clinical response and decrease in rumination in adolescents treated with psychotherapy (Jacobs et al., 2016) and the decreased of posterior DMN (PCC and precuneus) connectivity with amygdala was associated with clinical response to SSRI in adolescents (Cullen et al., 2016). The opposite pattern (increased amygdala and precuneus connectivity) was associated to clinical response to quetiapine in MD adults (Altinay et al., 2016) and interestingly, in MD adults the baseline decreased amygdala and precuneus connectivity both in resting-state and during positive memory recall was associated with depression severity and the increased of these connectivity was associated to amygdala regulation success by neurofeedback training during positive memory recall (Young et al., 2018).

By the other hand, the decrease in hyper-connectivity of mPFC (anterior DMN) was observed only in naïve patients, during first depressive episode (Wang et al., 2014; An et al., 2017). This results could be explained by MDD neuroprogression, since changes in mPFC activation and connectivity are observed since the first episode (Song et al., 2016), also verified in our results (Wang et al., 2014), however, its volumetric decrease is only observed in chronic patients (Bora et al., 2012). This could explain the findings in our results on mPFC hyper-

connectivity, verified at baseline in both naïve patients (Li et al., 2013) and in naïve patients during first depressive episode (Wang et al., 2014; An et al., 2017), but only in the second group the treatment with psychoactive drugs was capable to reverse this pattern. In results, both decrease in dmPFC activation and decrease in dmPFC/contralateral dmPFC connectivity were associated with clinical response (Wang et al., 2014; An et al., 2017).

The mPFC hyper-activation was also associated with rumination and relapses in MDD (Farb et al., 2011). In a functional and structural neuroimaging meta-analysis (Iwabuchi et al., 2015), the mPFC was identified as the most consistent altered area in depressive patients, when compared to HC. The authors pointed to hyper-activation of this structure, especially in the resting-state and did not observe variation related to heterogeneity of age nor gender. In results the increase in mPFC activation was associated with a lack of clinical response in elderly MD patients treated with venlafaxine (Karim et al., 2017). Some authors hypothesize that the hyper-connectivity of mPFC with different networks, including DMN, is associated with deficits in the processing of stimuli in MDD (Disner et al., 2011; Sheline et al., 2010) and may be related to attention deficits, which persist during clinical remission. In MDD mPFC is recruited over DLPFC, which can be observed from its persistent hyper-connectivity with all networks, which could direct attention to self, even during the processing of external stimuli (Sheline et al., 2010).

The sgACC is strongly connected to mPFC and exert excitatory effect on this structure (Hamilton et al., 2011; Hamilton et al., 2013). The volumetric decrease of both structures as well as their hyper-activation are observed in MDD (Bora et al., 2012; Du et al., 2012; Konarski et al., 2008; Sacher et al., 2012). This pattern is related to rumination (Hamilton et al., 2011) and to increase of emotional reactivity to external stimuli through its excitatory connections to hypothalamus (Price and Drevets, 2010). In results, the baseline decreased mPFC and sgACC connectivity was predictive of clinical response to duloxetine in MD adults (Fu et al., 2015). The sgACC is also associated with the rumination and its increased connectivity with PCC (posterior DMN) may be a strong indication of severity depression (Philippi et al., 2015). Interestingly increase in sgACC and PCC connectivity was observed by psilocybin treatment in TRD patients but this change was not associated with clinical response (Carhart-Harris et al., 2017). The decreased of sgACC and PCC connectivity was associated to psychotherapy effects in adolescents (Straub et al., 2017) and rTMS in TRD (Taylor et al., 2018). Additionally, the decrease in sgACC activation was associated with duloxetine clinical response in moderate to severe MD patients (Fu et al., 2015). Interestingly the opposite pattern (increase in sgACC activation) was associated with clinical response to bitemporal ECT in naïve first episode patients (Liu et al., 2015).

Other interesting findings that emerge in the results were DMN connectivity with SN and CCN. The DMN and CCN connectivity decreased was associated with depression severity in TRD (Wang et al., 2018) and the increase in DMN with CCN connectivity was associated with clinical response to bifrontal ECT in TRD (Wang et al., 2018) to unilateral ECT in elderly (Abbott et al., 2014) and to tVNS in MD adults (Fang et al., 2016; Liu et al., 2016). By the other hand, the decrease in DMN and SN connectivity was associated to tVNS clinical response in adults (Fang et al., 2016; Liu et al., 2016) and clinical response to psychotherapy in adolescents (Yokoyama et al., 2018). Results that point to the possibility of reversal some alterations found in the MD patients DMN connectivity (Mulders et al., 2015) by antidepressant treatments.

4. 5. Baseline functional connectivity patterns, predictive of clinical response to antidepressant treatments

The SN is associated to salience stimuli detection and co-activated with adequate network to process these stimuli, generally co-activated with CCN network to process the external stimuli during cognitive processing and with the DMN specially in resting-state to process internally and self-referent stimulus (Sridharan et al., 2008; Seeley et al., 2007; Hamilton et al., 2012; Richter and Gruber, 2018; Lamichhane et al., 2016). In results the preservation of SN intrinsic structures connectivity was considered as predictive factor to success of psychotherapy (CBT and BATD) in adolescents and MD adults (Straub et al., 2017; Dunlop et al., 2017; Crowther et al., 2015; Walsh et al., 2017) and rTMS therapy in MD adults (Ge et al., 2017). The opposite pattern was an indicative to psychotherapy failure and a predictor of medication treatment clinical response in MD adults (Dunlop et al., 2017).

In literature, the increased activation in orbitofrontal cortical regions, mPFC and ACC, as well as the pgACC volume integrity are predictive factors of clinical response to psychopharmacological and psychotherapy antidepressant treatments (Fu et al., 2013; Fujino et al., 2015). In results the preservation of ACC and mPFC with PCC baseline connectivity was predictor to remission in MD adults treated to SSRI and SNRI (Goldstein-Piekarski et al., 2018) and preservation of ACC and vmPFC (aDMN) connectivity was predictor to rTMS clinical response in TRD (Ge et al., 2017). The ACC activation increased seems to be a robust marker as predictive of clinical response (Rentzsch et al., 2014; Wessa and Lois, 2015), as well as, its volume (Chen et al., 2007) and psychopharmacological treatments normalized the ACC activation, in addition to the normalization of PFC and limbic structures activation, especially from attenuation of amygdala reactivity (Wessa and Lois, 2015). In the studies evaluated in this review, the basal increased pgACC and PFC connectivity, as well as, ACC (dACC, pgACC and sgACC) baseline volume was predictor of clinical response to CBT in MD adults (Sambataro et

al., 2018). The preservation of excitatory outflow of amygdala to pgACC and vLPFC during emotional processing (fearful and happy faces) was predictor to SSRI clinical response in MD adults (Vai et al., 2016) and basal increased nucleus accumbens (NAcc) and ACC connectivity was predictor to clinical response to psychopharmacs (Hou et al., 2018) and tVNS (Tu et al., 2018; Wang et al., 2018b) in MD adults, as well as basal decreased in NAcc connectivity with DLPFC was predictor to psychopharmacs (Hou et al., 2018) and TMS (Du et al., 2018) clinical response.

Another strong predictor of remission in MDD patients to psychopharmacological treatment with SSRI or SNRI is DLPFC baseline activation, during execution of cognitive control tasks (Gyurak et al., 2016), as well as the volumetric integrity of DLPFC may be a predictor of clinical response to psychopharmacotherapy or psychotherapy (Fu et al., 2013), corroborating with observed results in this review. It was verified that greater baseline frontal connectivity integration increases susceptibility to clinical response to venlafaxine and mirtazapine treatments in MD adults (Lisiecka et al., 2011). The preservation of DLPFC and pgACC connectivity and preservation of CCN and DMN connectivity was predictors of clinical response to CBT in adults (Sambataro et al., 2018) and baseline increased DLPFC with amygdala and sgACC was predictor of clinical response to CBT in adolescents (Straub et al., 2017).

The decrease in hippocampal volume is associated with poor response to antidepressant treatments (Fu et al., 2013). In this aspect, the results of evaluated articles, Fu et al. (2015) found that early increase in volumetric hippocampal (assessed at 1 week of treatment) by duloxetine treatment was predictive of remission in adults with moderate to severe MDD.

Decreased baseline mPFC and sgACC connectivity was predictive of clinical response to duloxetine in MD adults (Fu et al., 2015). Decreased of baseline OFC with thalamus was associated with psychopharmacologic clinical response in MD adults (Lisiecka et al., 2011) and decreased baseline rACC and medial hypothalamus connectivity was predictor of clinical response to tVNS in MD adults (Tu et al., 2018; Wang et al., 2018b). In TRD the baseline increased in mOFC and sgACC connectivity was predictor of clinical response to rTMS (Baeken et al., 2017).

4. 6. Possible targets of antidepressant treatments

About general network level interaction on basal status of MDD comparing with HC, interestingly the results of this review differing partially to a recent review that found increased in anterior DMN (aDMN) and SN connectivity, decreased in posterior DMN (pDMN) and CCN and disruption in aDMN and pDMN connectivity (Mulders et al., 2015). In results the aDMN

(mPFC) connectivity with pDMN (PCC) were increased in MD adults (Li et al., 2013; Li et al., 2016; Li et al., 2017) and decreased in non-responsive patients (Goldstein-Piekarski et al., 2018) or in LDD (Abbott et al., 2013). Were observed general and intrinsic connectivity increased of pDMN (Wang et al., 2014; Andreescu et al., 2013; Abdallah et al., 2018) and aDMN (Wang et al., 2014). The aDMN and CCN connectivity was decreased in MD adults (Li et al., 2016; Li et al., 2017) and increased in naïve patients (Wang et al., 2014). The pDMN connectivity was decreased with SN (Evans et al., 2018) and the pDMN and CCN connectivity was decreased in MD adults (Li et al., 2016; 2017) and increased (Andreescu et al., 2013) or decreased (Abbott et al., 2013) in LLD, the pDMN was anti-correlated to both CCN and SN (Yang et al., 2016). The conflicting information observed here may be related to responsiveness of patients, depression type (LLD is different to MDD) and by nodes of networks variation. In figure 2 (Figure 2-A) is present a synthesis of MDD findings in baseline, excluding LLD patients.

In literature the SN is composed by insula and dACC associated with other subcortical and limbic structure and present diverse functions including detection of salience stimuli, integrating external sensory information to internal and emotional information, participate to autonomic response and switching besides DMN or CCN activation (Sridharan et al., 2008; Uddin, 2015; Golden et al., 2014; Chand and Dhamala, 2016). The dACC is also considered a component to CCN, additionally to DLPFC and parietal cortex, a network that participate to elaborate the adequate behavioral response to externally stimuli (Breukelaar et al., 2017). In results the antidepressant treatments increase in SN and CCN connectivity in MD adults treated with psychopharmacs (Abdallah et al., 2017; Abdallah et al., 2018), in adolescents treated with psychotherapy (Chattopadhyay et al., 2017) and in TRD treated with ECT (Beall et al., 2012; Wang et al., 2018). The preservation of CCN and SN connectivity was predictors of clinical response to psychotherapy in MD adults (Sambataro et al., 2018; Crowther et al., 2015; Dunlop et al., 2017), to TMS (Ge et al., 2017) and ETC in TRD (Beall et al., 2012; Wang et al., 2018). The opposite pattern was predictor of psychotherapy clinical response (Dunlop et al., 2017). Figure 2-B show a synthesis of antidepressant effects in network interaction.

The CCN and DMN connectivity decreased was associated with depression severity in TRD (Wang et al., 2018). The antidepressant treatments were conflicting results according seed of networks, the psychopharmacologic treatments decrease in aDMN and CCN connectivity in MD adults and naïve (Wang et al., 2014; Li et al., 2016; 2017; Fu et al., 2015), increase in aDMN and CCN (dACC) connectivity in responsive adults (Carhart-Harris et al., 2017) and LLD (Aizenstein et al., 2009) and increase in pDMN with CCN in LLD (Andreescu et al., 2013). Psychotherapy increase in aDMN and CCN (DLPFC) connectivity in MD adults (Chen et al., 2015), decrease in aDMN and CCN (dACC) connectivity in adolescents (Yokoyama et al., 2018) and decrease pDMN and CCN connectivity in adolescents (RFCBT) (Jacobs et al., 2016), ECT increased the pDMN (PCC) with CCN (DLPFC and dACC) in LLD and TRD

(Wang et al., 2018; Beall et al., 2012; Abbott et al., 2013) and increase (Wang et al., 2018) or decrease (Perrin et al., 2012) aDMN and CCN connectivity in TRD patients. tVNS increase in DMN and CCN connectivity (Fang et al., 2016) (Figure 2-B). The increase in CCN and DMN connectivity was associated with clinical response to ECT (Abbott et al., 2013; Wang et al., 2018), and to tVNS (Fang et al., 2016; Liu et al., 2016). By the other hand, the basal decreased of pDMN (PCC seed) with SN (anterior insula) was predictor of clinical response to TMS (Taylor et al., 2018). tVNS (Fang et al., 2016; Liu et al., 2016) and psychotherapy (Yokoyama et al., 2018) treatments decrease in DMN and SN connectivity in MD adults and adolescents.

When the SN is balance they co-active with CCN when preprocessing external cognitive stimuli and with DMN to internally stimuli process (Uddin, 2015). In results, the baseline decreased of SN intrinsic structures connectivity was associated to severity of depressive somatic symptoms (Wagner et al., 2017) and was predictor to psychopharmacotherapy clinical response (Dunlop et al., 2017). The opposite pattern (baseline increased SN intrinsic structures connectivity) was predictive to clinical response to TMS (Ge et al., 2017) and psychotherapy (Dunlop et al., 2017; Straub et al., 2017; Crowther et al., 2015; Walsh et al., 2017), treatment capable to increase in SN intrinsic structures connectivity in adolescents (Chattopadhyay et al., 2017).

Insula have subdivision with different functions, the dorsal anterior insula (da_INS) is co-activate with CCN nodes and participated to cognitive processing, ventral anterior insula (va_INS) is co-activated with limbic structures and participated to emotional processing and posterior insula (p_INS) is connecting with somatosensory cortex (Deen et al., 2011). In results, the increase in anterior insula activation was associated to clinical response to psychotropic (Cullen et al., 2016) and increase in insula general connectivity, with limbic structures or with ACC (intrinsic SN structure) were associated with antidepressant effect of psychotherapy (Chattopadhyay et al., 2017; Young et al., 2018) and was strong predictor of psychotherapy clinical response (Straub et al., 2017), specially associated with anhedonia and cognitive symptoms decrease (Crowther et al., 2015; Walsh et al., 2017). Anterior insula is related with integration of physiological sensations with conscious appraisal (Critchley and Harrison, 2013) and through your connectivity to amygdala is related to conscious of emotional state and to attribution of emotional value of external stimuli (Critchley, 2004; Gray and Critchley, 2007).

Anterior Insula and dACC have reciprocal connectivity with IOFC (BA 10, BA 11 and BA 47), structure that participate of cortico-striatal loop that is co-activated with CCN (DLPFC and parietal cortex) and is related to adaptive behavior based on the most reward outcome, inhibitory response and reappraisal of emotional stimuli (Clark et al., 2004; Fellows, 2007). The IOFC receive information to thalamus and project to caudate that direct to globo pallidus and substantia nigra, mediating thalamic nuclei (Fettes et al., 2017) (Figure 2-C, *loop 1*). Psychotherapy treatments seem to act preferentially on this circuit in MDD by increase in

components coupling or regulating comparing with HC. The neurofeedback treatment increase in amygdala connectivity with SN (Insula and dACC) and with IOFC (BA 10), striatum and thalamus during positive memory recall and resting-state (Young et al., 2018), the CBT increase in amygdala connectivity with SN (insula and dACC) and DLPFC (Straub et al., 2017) and regulated these structures connectivity, HC related (NS) and increased SN intrinsic structures connectivity (Chattopadhyay et al., 2017). Meditation increase mPFC connectivity with DLPFC and IOFC (BA 10) and decreased mPFC activation in MD patients (Chen et al., 2015) (Figure 2-C).

Insert Figure 2

In MDD the ACC is generally hyper-activated, with indicatives of functional failure in emotional processing mediation and consequent limbic hyper-activation in MDD (Disner et al., 2011; Fales et al., 2008; Pizzagalli, 2011). In results the ACC decrease in activation (Cullen et al., 2016) and increase in connectivity with limbic structures was associated with antidepressant effect and improvement of emotional processing, observed specially in MD patients treated with psychotropic drugs during emotional processing (Anand et al., 2005; Anand et al., 2007; Ruhé et al., 2012; Admon et al., 2017; Vai et al., 2016), but also changed by acupuncture in resting-state (Wang et al., 2016; Wang et al., 2017b), these alterations was associated with clinical response and with decrease in limbic activation (Anand et al., 2005; Anand et al., 2007; Ruhé et al., 2012; Wang et al., 2016; Wang et al., 2017b). Several studies report decrease in ACC volume in MD patients (pgACC and sgACC), with increase in your activation (Bora et al., 2012; Du et al., 2012; Konarski et al., 2008; Sacher et al., 2012). In results, as larger volume of these structures in basal level, greater was symptoms changes (Sambataro et al., 2018) and the decrease in ACC activation would be related to antidepressant effect, consistent with results of evaluated articles, which verified the decrease in ACC activation during negative stimuli processing in adolescents treated with fluoxetine or sertraline, associated to clinical response (Cullen et al., 2016) and related to tVNS clinical response in MD adults (Fang et al., 2016).

The pgACC and sgACC have reciprocal connections with mOFC, structure witch participated of cortico-striatal loop, generally co-activated with DMN, that are associated with attributed the relative value of a stimulus, motivation and emotional valence (Kringelbach, 2005). This target is composed to mOFC (BA 25 and BA 12), that's receive stimulus by thalamus and project information to caudate and nucleus accumbens, this structures project to globo pallidus and substantia nigra that mediate thalamus activation by neurofeedback (Fettes et al., 2017) (Figure 2-C, *loop 2*). Psychopharmacotherapy seem to act preferentially on this circuit, restoring the connectivity and regulating the activation of components structures by diverse antidepressants types (Sheng et al., 2018; Fu et al., 2015), antipsychotic (Altinay et al., 2016), and hallucinogenic (Carhart-Harris et al., 2017). Although few studies have evaluated

tVNS (Tu et al., 2018; Wang et al., 2018b) and acupuncture (Wang et al., 2016; Wang et al., 2017b) effects, some of these changes were observed in these studies. Psychopharmacs SSRI type increase in hypothalamus with SN, CCN and striatum and decrease connectivity with thalamus, DMN and temporal excitatory structures (Yang et al., 2014), decrease mPFC activation and connectivity with thalamus (only in naïve first episode patients) (Wang et al., 2014). Through increase in amygdala connectivity with DLPFC and mPFC, decrease in ACC and amygdala activation and increase in insula and DLPFC activation in response to negative stimuli presentation (Cullen et al., 2016; Ruhé et al., 2012), and increase in ACC and striatum connectivity (Anand et al., 2005), associated with decrease in limbic activation (Anand et al., 2007). The SNRI treatment decrease in excitatory outflow from thalamus to mPFC, normalizing with HC related (NS) (Tadayonnejad et al., 2016) and acupuncture increased mPFC with striatum (Wang et al., 2016; Wang et al., 2017b) and SNRI and NaSSA decrease in thalamus and OFC connectivity during negative stimuli presentation (Lisiecka et al., 2011). Increased basal NAcc connectivity with ACC and mPFC predict the clinical response to SSRI and SNRI (Hou et al., 2018). tVNS treatment increased these two connectivity during stimulation (Tu et al., 2018; Wang et al., 2018b), nicotine and antipsychotic increase in ACC and NAcc connectivity during resting-state (Janes et al., 2018) or during reward stimuli processing (Admon et al., 2017). The normalized aDMN and pDMN connectivity HC related was a predictor of SSRI and SNRI clinical response and increased of this connectivity was observed in non-responsive patients (Goldstein-Piekarski et al., 2018). Both SSRI and SNRI decrease in PCC (pDMN) general connectivity (An et al., 2017; Li et al., 2013), decrease in PCC with mPFC (aDMN) (Li et al., 2016; Li et al., 2017) and amygdala (Cullen et al., 2016) connectivity with opposite effect in LLD, but with the same general effect of decrease in mPFC and increase in DLPFC influence in network (Karim et al., 2017; Andreescu et al., 2013) (Figure 2-C).

The ACC (pgACC and sgACC) decreased volume and increased activation in MD patients (Bora et al., 2012; Du et al., 2012; Konarski et al., 2008; Sacher et al., 2012) may be related with glutamate reuptake deficits and with this conversion to glutamine in glial cells, which would initiate an excitotoxic process in pgACC cells by accumulation of glutamate in synaptic cleft (Walter et al., 2009; Horn et al., 2010). Hamilton et al. (2011) found in MDD a decrease in inhibitory dopaminergic mediation of the VTA on the thalamus, which would increase the excitatory effect of thalamus on the ventral anterior cingulate cortex (vACC), region that would directly exert excitatory effect on the mPFC. In results the basal decreased in VTA connectivity with ACC was associated with depression severity and both SSRI and SNRI pharmacologic treatments increase in VTA connectivity with ACC and thalamus (Wagner et al., 2017) (Figure 3-C).

Insert Figure 3

Figure 3 show possible models of molecular mechanisms involved in some specific alterations observed in MDD (Figure 3-A and Figure 3-B). The vACC is strongly connected to mPFC and exert excitatory effect on this structure (Hamilton et al., 2011; Hamilton et al., 2013). The volumetric decrease of both structures as well as their hyper-activation are observed in MDD (Bora et al., 2012; Du et al., 2012; Konarski et al., 2008; Sacher et al., 2012). This hyper-activation is related to rumination (Hamilton et al., 2011) and to increase of emotional reactivity to external stimuli through its excitatory connections to hypothalamus (Price and Drevets, 2010). Among the “antidepressant” targets, one is correction of excessive stimulation on medial frontal structures (ACC and mPFC) by thalamic excitatory targets, decreasing the ACC and mPFC overload and regulating the ACC function over limbic mediation and possibly restoring the SN activity. These effects can be obtained by increase in ventral tegmental area (VTA) connectivity with ACC, by increase of VTA or striatum inhibition over thalamus or directly over other structures or by decrease in thalamus and medial frontal areas connectivity (ACC and mPFC). Antidepressant treatments are able to increase the release of dopamine by VTA (D’Aquila et al., 2000; West and Weiss, 2011) and from this process increase inhibition on thalamus or directly on ACC, decreasing glutamate neurotransmission, specially related to medial frontal structures hyper activation (ACC and mPFC), consequently decrease in subcortical and limbic structures activation (Figure 3).

Different antidepressant treatments are able to increase in dopamine release by VTA, such as psychopharmacological treatments (D’Aquila et al., 2000; West and Weiss, 2011), initially by the increase of monoamines levels in dorsal raphe nucleus (DRN) (Adell, 2015) which would increase VTA dopamine levels (West and Weiss, 2011), region that exerts inhibitory effect via thalamic or extra-thalamic (directly) on pgACC. The pgACC projects direct pathways to striatum, which also exerts an inhibitory effect on the thalamus and consequently on the amygdala (Kuroda and Price, 1991; Price and Drevets, 2010; Yamamura et al., 2016; Churchill et al., 1996). In addition to thalamic inhibition by increase of dopamine levels, antidepressant treatments may decrease glutamatergic neurotransmission (Sanacora et al., 2012), by altering the release of glutamate (Geddes et al., 2015; Michael-Titus et al., 2000; Tokarski et al., 2008) and promoting adaptation of their receptors (NMDA) (Nowak et al., 1993; Paul et al., 1993; Paul et al., 1994; Chaturvedi et al., 1999) even altering its mRNA (Zarate et al., 2003). These processes may be associated with down regulation of serotonergic neurotransmission from chronic treatment, possibly via 5-HT_{1A} neurons of DRN (Geddes et al., 2015), since the acute treatment would further increase neurotransmission (Musazzi et al., 2011) or quickly by single dose of ketamine that act directly over NMDA receptors and was observed in results with

effects over general regulation, decreasing mPFC structures connectivity and increased striatum, insula and DLPFC (Abdallah et al., 2017; Abdallah et al., 2018).

In results, interestingly, psychopharmacological treatments were associated with improving emotional processing by increased of connectivity between frontal structures, preferentially ACC, and limbic structures connectivity (Anand et al., 2005; Yang et al., 2014; Cullen et al., 2016; Andreescu et al., 2013; Ruhé et al., 2012; Aizenstein et al., 2009), changes that may be related to initial increasing monoamines and catecholamines in basal structures (Holtzheimer and Nemeroff, 2006) (Figure 4).

Insert figure 4

Our review doesn't included sufficient studies with ECT and TMS to identify specific effects of these treatments on functional connectivity. Despite this both treatments seem to act emotional processing modulation, ECT through increase in DMN and CCN connectivity (Wang et al., 2018; Abbott et al., 2013), ACC increase with PCC (DMN), caudate (striatum) and with DLPFC (Beall et al., 2012) and TMS by changes in sgACC and temporal structures coupling (Baeken et al., 2014; Baeken et al., 2017; Taylor et al., 2018) and changes in striatum connectivity (Kang et al., 2016).

The reduction of glutamate neurotransmission may be resulting from down regulation of serotonergic and noradrenergic neurotransmission, observed as a consequence of chronic antidepressants treatments (Geddes et al., 2015; Pittaluga et al., 2007; Sanacora et al., 2012). In results, this pattern may be observed through the decreased activation of structures such as ACC and amygdala (Anand et al., 2005; Cullen et al., 2016; Fang et al., 2016; Ruhé et al., 2012). The decrease of glutamate neurotransmission may be point, in addition, to anti-inflammatory properties (Corcoran et al., 2005; Hestad et al., 2003; Leonard, 2001; Leonard, 2014; Walker, 2013; Muller and Schwarz, 2007) and neuroplasticity (Duman et al., 1999) of antidepressant treatments, which can be verified from the volumetric increase of structures such as the hippocampus (Joshi et al., 2016), also observed in results by psychofpharmacs and ECT (Fu et al., 2015; Abbott et al., 2014).

The psychotherapy treatments may be act specifically over appraisal and emotional conscious, corresponding with changes in SN and CCN, regulating the connectivity of these structures, similar to pharmacologic treatment with ketamine. These effects were characterized by increase in amygdala connectivity with CCN (DLPFC) (Straub et al., 2017) and SN structures (Insula and dACC) (Straub et al., 2017; Young et al., 2018), striatum and thalamus during positive memory recall and resting-state (Young et al., 2018), regulated these structures connectivity compared with HC (NS) and increased SN intrinsic structures connectivity (Chattopadhyay et al., 2017). Meditation increase mPFC connectivity with DLPFC associated

with mPFC decrease in activation (Chen et al., 2015) (Figure 3-C). Results similar to ketamine effects, associated with increase in DLPFC, caudate and anterior insula and decrease in mPFC global connectivity (Abdallah et al., 2017; Abdallah et al., 2018) (Figure 4).

5. CONCLUSIONS AND FUTURE CONSIDERATIONS

Despite high heterogeneity over included studies, all treatments appear to be capable to increase cortico-limbic connectivity. Were found clues that indicate of psychopharmacs could act preferentially over emotional processing improve by increase in ACC and limbic connectivity and decrease in limbic activation. Psychotherapy seems to act preferentially over appraisal and cognitive processing improvement by increase in DLPFC or insula with limbic connectivity. It was not possible to acquire sufficient information about the other treatments effects on connectivity to infer about specifically actions. The tVNS and acupuncture have few studies. Since ECT and TMS treatments are generally indicated for TRD patients and the changes observed on this group may be more heterogeneous and sometimes contradictory, it would be necessary to include more studies to obtain more specific information about these treatments effects.

Other changes that emerged in results and appear to be relevant aspects to avoid relapse were decrease in medial prefrontal structures (mPFC and ACC) activation, increase in connectivity between these areas and modulatory nuclei (striatum, NAcc and VTA), increase in SN and CCN intrinsic structures connectivity, decrease in connectivity of DMN and limbic structures or decrease in aDMN or pDMN general connectivity. These changes seem to be dependent on the MDD stage or treatment type.

Despite the convergence of some changes associated to antidepressant therapeutic responses found in this study, it is essential that future studies seek to replicate these findings and to standardize their research, through choose of the same seed-region in response to previously used treatments, or using the same method of analysis for research of whole brain screaming. By results, some seed-regions that can be used as key structures in functional connectivity study in MDD were DLPFC, insula, ACC (dACC, pgACC and sgACC), PCC, mPFC, amygdala, hippocampus, hypothalamus, thalamus and striatum, as well as the integration between these structures and their activation during emotional processing or at resting-state. The inclusion of some nuclei, like VTA and DRN is too interestingly by contribute to clarify possible mechanisms involved in antidepressant effects.

Hippocampus, amygdala, sgACC and PCC are structures that required more standardization of samples, once they seems highly variable according to sample heterogeneity and their activity and/or volume may be changed by several treatments types. Additionally it is

important to separate the groups that used different psychotropic drugs or create subgroup according treatments for further analysis, as well as inclusion of healthy control or placebo control groups and randomization. This greater standardization could increase the possibility of a more detailed and specific study on the mechanisms of action by each treatment related to specific clinical conditions in MDD, such as its different stages (first episode, recurrent episodes) and severity (resistance to treatments, level of severity), presence or absence of comorbidities and life history (presence or absence of early trauma, family history of the disorder and immunological aspects).

REFERENCES

- Abbott, C. C.; Jones, T.; Lemke, N. T.; Gallegos, P.; McClintock, S. M.; Mayer, A. R.; Bustillo, J. & Calhoun, V. D. Hippocampal structural and functional changes associated with electroconvulsive therapy response. *Translational Psychiatry*. 2014 Nov; 4(11): e483.
- Abbott, C. C.; Lemke, N. T.; Gopal, S.; Thoma, R. J.; Bustillo, J.; Calhoun, V. D. & Turner, J. A. Electroconvulsive therapy response in major depressive disorder: A pilot functional network connectivity resting state fMRI investigation. *Frontiers in Psychiatry*. 2013 Mar; 4: 10.
- Abdallah, C. G.; Averill, L. A.; Collins, K. A.; Geha, P.; Schwartz, J.; Averill, C.; DeWilde, K. E.; Wong, E.; Anticevic, A.; Tang, C. Y.; Iosifescu, D. V.; Charney, D. S.; Murrough, J. W. Ketamine Treatment and Global Brain Connectivity in Major Depression. *Neuropsychopharmacology*. 2017 May; 42(6): 1210-1219.
- Abdallah, C. G.; Dutta, A.; Averill, C. L.; McKie, S.; Akiki, T. J.; Averill, L. A.; Deakin, J. F. W. Ketamine, but Not the NMDAR Antagonist Lanicemine, Increases Prefrontal Global Connectivity in Depressed Patients. *Chronic stress* (Thousand Oaks, Calif.). 2018 Sep 21.
- Adell, A. Revisiting the role of raphe and serotonin in neuropsychiatric disorders. *J. Gen. Physiol*. 2015. Vol. 145 No. 4 257–259
- Admon, R.; Kaiser, R. H.; Dillon, D. G.; Beltzer, M.; Goer, F.; Olson, D. P.; Vitaliano, G.; Pizzagalli, D. A. Dopaminergic Enhancement of Striatal Response to Reward in Major Depression. *Am J Psychiatry*. 2017 Apr 1; 174(4): 378-386.
- Aizenstein, H. J.; Butters, M. A.; Wu, M.; Mazurkewicz, L. M.; Stenger, V. A.; Gianaros, P. J.; Becker, J. T.; Reynolds, C. F. & Carter, C. S. Altered functioning of the executive control circuit in late-life depression: episodic and persistent phenomena. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2009 Jan; 17(1): 30-42.
- Altinay, M.; Karne, H.; Beall, E.; Anand, A. Quetiapine Extended Release Open-Label Treatment Associated Changes in Amygdala Activation and Connectivity in Anxious Depression: An fMRI Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2016 Dec; 36(6): 562-571.
- Amick, H. R.; Gartlehner, G.; Gaynes, B. N.; Forneris, C.; Asher, G. N.; Morgan, L. C.; Coker-Schwimmer, E.; Boland, E.; Lux, L. J.; Gaylord, S.; Bann, C.; Pierl, C. B.; Lohr, K. N. Comparative benefits and harms of second generation antidepressants and cognitive behavioral therapies in initial treatment of major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015; 351: h6019.
- An, J.; Wang, L.; Li, K.; Zeng, Y.; Su, Y.; Jin, Z.; Yu, X.; Si, T. Differential effects of antidepressant treatment on long-range and short-range functional connectivity strength in patients with major depressive disorder. *Scientific reports*. 2017 Aug; 7 (8): 10214.
- Anand, A.; Li, Y.; Wang, Y.; Gardner, K.; Lowe, M. J. Reciprocal Effects of Anti-depressant Treatment on Activity and Connectivity of the Mood Regulating Circuit: An fMRI Study. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2007 Summer; 19(3): 274-82.
- Anand, A.; Li, Y.; Wang, Y.; Wu, J.; Gao, S.; Bukhari, L.; Matheus, V. P.; Kalnin, A.; Lowe, M. J. Antidepressant Effect on Connectivity of the Mood-Regulating Circuit: An fMRI Study. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Jul; 30(7): 1334-44.

Andreescu, C.; Tudorascu, D. L.; Butters, M. A.; Tamburo, E.; Patel, M.; Price, J.; Karp, J. F.; Aizenstein, H. Resting state functional connectivity and treatment response in late-life depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2013 Dec 30; 214(3): 313-21.

Austin, M. P.; Mitchell, P. & Goodwin, G. M. Cognitive deficits in depression: Possible implications for functional neuropathology. *British Journal of Psychiatry*. 2001. V. 178, p. 200-206.

Baeken, C.; Duprat, R.; Wu, G.; De Raedt, R.; van Heeringen, K. Subgenual Anterior Cingulate-Medial Orbitofrontal Functional Connectivity in Medication-Resistant Major Depression: A Neurobiological Marker for Accelerated Intermittent Theta Burst Stimulation Treatment? *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2017 Oct; 2(7): 556-565.

Baeken, C.; Marinazzo, D.; Wu, G.; Van Schuerbeek, P.; De Mey, J.; Marchetti, I.; Vanderhasselt, M.; Remue, J.; Luypaert, R. & De Raedt, R. Accelerated HF-rTMS in treatment-resistant unipolar depression: Insights from subgenual anterior cingulate functional connectivity. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2014 May; 15(4): 286-97.

Beall, E. B.; Malone, D. A.; Dale, R. M.; Muzina, D. J.; Koenig, K. A.; Bhattacharya, P. K.; Jones, S. E.; Phillips, M. D. & Lowe, M. J. Effects of electroconvulsive therapy on brain functional activation and connectivity in depression. *Journal of ECT*. 2012 Dec; 28(4): 234-41.

Bell-McGinty, S.; Butters, M. A.; Meltzer, C. C.; Greer, P. J.; Reynolds, C. F.; Becker, J. T. Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: long-term neurobiological effects of illness duration. *Am. J. Psychiatry*. 2002. V. 159, p. 1424–27.

Biringer, E.; Lundervold, A.; Stordal, K.; Mykletun, A.; Egeland, J. E.; Bottlender, R.; Lund, A. Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci*. 2005. V. 255, p. 373–380.

Boland, R. J. & Keller, M. B. Course and outcome of depression. Gotlib, Ian H. (Ed); Hammen, Constance L. (Ed). (2009). *Handbook of depression*, 2nd ed. (pp. 23-43). New York, NY, US: Guilford Press, xi, 708 pp.

Bora, E.; Fornito, A.; Pantelis, C.; Yucel, M. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: A meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Journal of Affective Disorders*. 2012. V. 138, p. 9-18.

Bortolato, B.; Miskowiak, K. W.; Köhler, C. A.; Maes, M.; Fernandes, B. S.; Berk, M.; Carvalho, A. F. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? *BMC Medicine*. 2016. V. 14, n. 9, p. 1-18.

Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Vaccarino V, Charney DS. 2004. Deficits in hippocampal and anterior cingulate functioning during verbal declarative memory encoding in midlife major depression. *Am. J. Psychiatry* 161:637–45.

Breukelaar, I. A.; Antees, C.; Grieve, S. M.; Foster, S. L.; Gomes, L.; Williams, L. M.; Korgaonkar, M. S. Cognitive control network anatomy correlates with neurocognitive behavior: A longitudinal study. *Hum Brain Mapp*. 2017 Feb; 38(2): 631-643.

Brown, E. C.; Clark, D. L.; Hassel, S.; MacQueen, G.; Ramasubbu, R. Thalamocortical connectivity in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2017 Aug. V. 1; 217: p. 125-131.

Buckner, R. L.; Andrews-Hanna, J. R.; Schacter, D. L. The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008. V. 1124, p. 1–38.

Bush, G.; Luu, P.; Posner, M. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*. 2000. V. 4, p. 215–222.

Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. 2004. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 161:598–607.

Carhart-Harris, R. L.; Roseman, L.; Bolstridge, M.; Demetriou, L.; Pannekoek, J. N.; Wall, M. B.; Tanner, M.; Kaelen, M.; McGonigle, J.; Murphy, K.; Leech, R.; Curran, H. V.; Nutt, D. J. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Scientific Reports*. 2017 Oct 13; 7(1):13187.

Ceskova, E. (2016): Current pharmacotherapy of depression – focused on multimodal/multifunctional antidepressants, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, DOI: 10.1080/14656566.2016.1219340.

Chand, G. B. & Dhamala, M. The salience network dynamics in perceptual decision-making. *NeuroImage* 2016; 134: 85–93.

- Chattopadhyay, S.; Tait, R.; Simas, T.; van Nieuwenhuizen, A.; Hagan, C. C.; Holt, R. J.; Grahama, J.; Sahakian, B. J.; Wilkinson, P. O.; Goodyer, I. M.; Suckling, J. Cognitive Behavioral Therapy Lowers Elevated Functional Connectivity in Depressed Adolescents. *EBioMedicine*. 2017 Mar; 17: 216-222.
- Chaturvedi, H. K.; Chandra, D.; Bapna, J. S. Interaction between N- methyl-D-aspartate receptor antagonists and imipramine in shock-induced depression. *Indian J Exp. Biol.* 1999. 37:952-928.
- Chen, C.; Ridler, K.; Suckling, J.; Williams, S.; Fu, C. H. Y.; Merlo-Pich, E.; Bullmore, E. Brain Imaging Correlates of Depressive Symptom Severity and Predictors of Symptom Improvement After Antidepressant Treatment. *Biol. Psychiatry*. 2007. V. 62, p. 407-414.
- Chen, F.; Lv, X.; Fang, J.; Yu, S.; Sui, J.; Fan, L.; Li, T.; Hong, Y.; Wang, X.; Wang, W. & Jiang, T. The effect of body-mind relaxation meditation induction on major depressive disorder: A resting-state fMRI study. *Journal of Affective Disorders*. 2015 Sep 1; 183:75-82.
- Chen, G. D.; Ji, F.; Li, G.; Lyu, B.; Hu, W.; Zhuo, C. Antidepressant Effects of Electroconvulsive Therapy Unrelated to the Brain's Functional Network Connectivity alterations at an Individual Level. *Chinese Medical Journal*. 2017 Feb 20; 130(4): 414-419.
- Chen, J.; Zhao, L.; Liu, Y.; Fan, S.; Xie, P. Comparative efficacy and acceptability of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: A systematic review and multiple-treatments meta-analysis. *Behavioural Brain Research*. 2017b. V. 320, p. 30-36.
- Churchill, L.; Zahm, D. S.; Kalivas, P. W. The mediodorsal nucleus of the thalamus in rats FI. Forebrain gabaergic innervation. *Neuroscience*. 1996. 70: 93-102.
- Clark, L.; Chamberlain, S. R. & Sahakian, B. J. Neurocognitive Mechanisms in Depression: Implications for Treatment. *Annu. Rev. Neurosci.* 2009. V. 32, p. 57-74.
- Clark, L.; Cools, R. & Robbins, T. W. The neuropsychology of ventral prefrontal cortex: decision-making and reversal learning. *Brain Cogn.* 2004; 55, 41-53.
- Cole, M. W.; Pathak, S.; Schneider, W. Identifying the brain's most globally connected regions. *Neuroimage*. 2010. V. 49: p. 3132-3148.
- Conradi, H. J.; Ormel, J.; Jonge, P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychological Medicine*. 2011. V. 41, p. 1165-1174.
- Corbetta, M. & Shulman, G. L. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2002. v. 3, p. 201-215.
- Corcoran C, Connor TJ, O'Keane V, Garland MK. The effects of vagal nerve stimulation on pro- and anti-inflammatory cytokines in humans: a preliminary report. *Neuroimmunology* 2005;12:307-9.
- Cousins, D. A.; Butts, K.; Young, A. H. The role of dopamine in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2009. V. 11, n. 8, p. 787-806.
- Critchley, H. D. & Harrison, N. A. Visceral influences on brain and behavior. *Neuron* 2013; 77, 624-638.
- Critchley, H. D. The human cortex responds to an interoceptive challenge. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2004; 101, 6333-6334.
- Crowther, A.; Smoski, M. J.; Minkel, J.; Moore, T.; Gibbs, D.; Petty, C.; Bizzell, J.; Schiller, C. E.; Sideris, J.; Carl, H. & Dichter, G. S. Resting-state connectivity predictors of response to psychotherapy in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2015 Jun; 40(7): 1659-73.
- Cullen, K. R.; Klimes-Dougan, B.; Vu, D. P.; Westlund Schreiner, M.; Mueller, B. A.; Eberly, L. E.; Camchong, J.; Westervelt, A. & Lim, K. O. Neural Correlates of Antidepressant Treatment Response in Adolescents with Major Depressive Disorder. *Journal of Children and Adolescent Psychopharmacology*. 2016 Oct; 26(8): 705-712. doi: 10.1089/cap.2015.0232.
- D'Aquila, P. S.; Collu, M.; Gessa, G. L.; Serra, G. The role of dopamine in the mechanism of action of antidepressant drugs. *European Journal of Pharmacology*. 2000. V. 405, p. 365-373.
- Davidson, R. J.; Pizzagalli, D.; Nitschke, J. B.; Putnam, K. Depression: Perspectives from affective neuroscience. *Annual Reviews Psychology*. 2002. V. 53, p. 545-574.

- Deen, B., Pitskel, N. B. & Pelphrey, K. A. Three systems of insular functional connectivity identified with cluster analysis. *Cereb. Cortex* 2011; 21, 1498–1506.
- Deckersbach T.; Dougherty, D. D.; Savage, C.; McMurrich, S.; Fischman, A. J.; et al. 2006. Impaired recruitment of the dorsolateral prefrontal cortex and hippocampus during encoding in bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 59:138–46.
- Des Jarlais, D. C.; Lyles, C.; Crepaz, N.; the TREND Group. Improving the Reporting Quality of Nonrandomized Evaluations of Behavioral and Public Health Interventions: The TREND Statement. *American Journal of Public Health*. 2004. Marc. Vol. 94, No. 3, p. 361-366.
- Dichter, G. S.; Gibbs, D.; Smoski, M. J. A systematic review of relations between resting-state functional-MRI and treatment response in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2015. V. 172, p. 8-17.
- Diener, C.; Kuehner, C.; Brusniak, W.; Ubl, B.; Wessa, M.; Flor, H. A meta-analysis of neurofunctional imaging studies of emotion and cognition in major depression. *NeuroImage*. 2012. V. 61, p. 677-685.
- Disner, S. G.; Beevers, C. G.; Haigh, E. A. P.; Beck, A. T. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Neuroscience*. 2011. V. 12, p. 467-477.
- Douglas, K. M. & Porter, R. J. Longitudinal assessment of neuropsychological function in major depression. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2009. V. 43, p. 1105–1117.
- Drevets, W. C.; Price, J. L.; Furey, M. L. Brain Structural and Functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure and Function*. 2008. V. 213, n. 1-2, p. 93-118.
- Du, L.; Liu, H.; Du, W.; Chao, F.; Zhang, L.; Wang, K.; Huang, C.; Gao, Y.; Tang, Y. Stimulated left DLPFC-nucleus accumbens functional connectivity predicts the anti-depression and anti-anxiety effects of rTMS for depression. *Transl Psychiatry*. 2018 Mar 9; 7(11): 3.
- Du, M.; Wu, Q.; Yue, Q.; Li, J.; Liao, Y.; Kuang, W.; Huang, X.; Chan, R. C. K.; Mechelli, A.; Gong, Q. Voxel wise meta-analysis of gray matter reduction in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2012. V. 36, p. 11–16.
- Duman, R. S.; Malberg, J. & Thome, J. Neural Plasticity to Stress and Antidepressant Treatment. *Biol. Psychiatry*. R.S. 1999. V. 46, p. 1181–1191.
- Duman, R.; Aghajanian, G. K.; Sanacora, G.; Krystal, J. H. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nature America: Nature Medicine*. 2016. Marc. V. 22, n. 3, p. 238-249.
- Dunlop, B. W.; Rajendra, J. K.; Craighead, W. E.; Kelley, M. E.; McGrath, C. L.; Choi, K. S.; Kinkadee, B.; Nemeroff, C. B.; Mayberg, H. S. Functional Connectivity of the Subcallosal Cingulate Cortex And Differential Outcomes to Treatment With Cognitive-Behavioral Therapy or Antidepressant Medication for Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry*. 2017 Jun 1; 174(6): 533-545.
- Elgamal, S.; Denburg, S.; Marriott, M.; MacQueen, G. Clinical factors that predict cognitive function in patients with major depression. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2010. V. 55, n. 10, p. 653-661.
- Etkin, A. & Schatzberg, A. F. Common Abnormalities and Disorder-Specific Compensation During Implicit Regulation of Emotional Processing in Generalized Anxiety and Major Depressive Disorders. *Am. J. Psychiatry*. 2011. V. 168, p. 968–978.
- Evans, J. W.; Szczepanik, J.; Brutsche, N.; Park, L. T.; Nugent, A. C.; Zarate, C. A. Default Mode Connectivity in Major Depressive Disorder Measured Up to 10 Days After Ketamine Administration. *Biol Psychiatry*. 2018 Oct 15;84(8):582-590.
- Eyre, H.; Baune, B.T. Neuroplastic changes in depression: a role for the immune system. *Psychoneuroendocrinology*. 2012 Sep. 37 (9), 1397e1416.
- Fales, C. L.; Barch, D. M.; Rundle, M. M.; Mintun, M. A.; Snyder, A. Z.; Cohen, J. D.; Mathews, J.; Sheline, Y. I. Altered Emotional Interference Processing in Affective and Cognitive-Control Brain Circuitry in Major Depression. *Society of Biological Psychiatry*. 2008. V. 63, p. 377-384.
- Fang, J.; Rong, P.; Hong, Y.; Fan, Y.; Liu, J.; Wang, H.; Zhang, G.; Chen, X.; Shi, S.; Wang, L.; Liu, R.; Hwang, J.; Li, Z.; Tao, J.; Wang, Y.; Zhu, B. & Kong, J. Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates default mode network in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*. 2016 Feb 15; 79(4): 266-73.

- Farb, N. A. S.; Anderson, A. K.; Bloch, R. T.; Segal, Z. V. Mood Linked Responses in Medial Prefrontal Cortex Predict Relapse in Patients with Recurrent Unipolar Depression. *Society of Biological Psychiatry. Author manuscript*. 2011. V. 70, n. 4, p. 366–372.
- Fava, M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Society of Biological Psychiatry*. 2003. v. 53, n. 8, p. 649–659.
- Fellows, L. K. The role of the orbitofrontal cortex in decision making: a component process account. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2007; 1121, 421–430.
- Fettes, P.; Schulze, L. & Downar, J. Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Orbitofrontal Cortex: Promising Therapeutic Targets in Psychiatric Illness. *Frontiers in Systems Neuroscience* 2017: 11 (25): 1-23.
- Fitzgerald, P. B.; Laird, A. R.; Maller, J.; Daskalakis, Z. J. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Human Brain Mapping*. 2008, v. 29, n. 6, p. 683-695.
- Friston, K. J. Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*. 2011. V. 1, n. 1, p. 13-36.
- Friston, K. J.; Holmes, A. P.; Worsley, K. J.; Poline, J. B.; Frith, C. D.; Frackowiak, R. S. J. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping*. 1995. 2:189-210.
- Frodl, T. S.; Koutsouleris, N.; Bottlender, R.; Born, C.; Jager, M. et al. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch. Gen. Psychiatry*. 2008. V. 65, p. 1156–65.
- Fu, C. H. Y.; Costafreda, S. G.; Sankar, A.; Adams, T. M.; Rasenick, M. M.; Liu, P.; Donati, R.; Maglanoc, L. A.; Horton, P. & Marangell, L. B. Multimodal functional and structural neuroimaging investigation of major depressive disorder following treatment with duloxetine. *BMC Psychiatry*. 2015 Apr 14; 15:82.
- Fu, C. H. Y.; Steiner, H. & Costafreda, S. G.. Predictive neural biomarkers of clinical response in depression: A meta-analysis of functional and structural neuroimaging studies of pharmacological and psychological therapies. *Neurobiology of Disease*. 2013. V. 52, p. 75–83.
- Fu, C. H. Y.; Williams, S. C. R.; Cleare, A. J.; Brammer, M. J.; Walsh, N. D.; Kim, J.; Andrew, C. M.; Pich, E. M.; Williams, P. M.; Reed, L. J.; Mitterschiffthaler, M. T.; Suckling, J.; Bullmore, E. T. Attenuation of the Neural Response to Sad Faces in Major Depression by Antidepressant Treatment: A Prospective, Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2004. V. 61, p. 877-889.
- Fujino, J.; Yamasaki, N.; Miyata, J.; Sasaki, H.; Matsukawa, N.; Takemura, A.; Tei, S.; Sugihara, G.; Aso, T.; Fukuyama, H.; Takahashi, H.; Inoue, K.; Murai, T. Anterior cingulate volume predicts response to cognitive behavioral Therapy in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2015. V. 174, p. 397–399.
- Ge, R.; Blumberger, D. M.; Downar, J.; Daskalakis, Z. J.; Dipinto, A. A.; Tham, J. C. W.; Lam, R.; Vila-Rodriguez, F. Abnormal functional connectivity within resting-state networks is related to rTMS-based therapy effects of treatment resistant depression: A pilot study. *Journal of Affective Disorders*. 2017 Aug 15; 218:75-81.
- Geddes, S. D.; Assadzada, S.; Sokolovski, A.; Bergeron, R.; Haj-Dahmane, S.; Jean-Claude, B. Time-dependent modulation of glutamate synapses onto 5-HT neurons by antidepressant treatment. *Neuropharmacology*. 2015. V. 95, p. 130-143.
- Goulden, N.; Khusnulina, A.; Davis, N. J.; Bracewell, R. M.; Bokde, A. L.; McNulty, J. P.; Mullins, P. G. The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: Replication from DCM. *NeuroImage* 2014; 99: 180–190.
- Goldstein-Piekarski, A. N.; Staveland, B. R.; Ball, T. M.; Yesavage, J.; Korgaonkar, M. S.; Williams, L. M. Intrinsic functional connectivity predicts remission on antidepressants: a randomized controlled trial to identify clinically applicable imaging biomarkers. *Transl Psychiatry*. 2018 Mar 6; 8(1): 57.
- Gray, M. A. & Critchley, H. D. Interoceptive basis to craving. *Neuron* 2007; 54, 183–186.
- Grunhaus, L.; Dannon, P. N.; Schreiber, S.; Dolberg, O. H.; Amiaz, R.; Ziv, R.; Lefkifker, E. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Is as Effective as Electroconvulsive Therapy in the Treatment of Nondelusional Major Depressive Disorder: An Open Study. *Society of Biological Psychiatry*. 2000. V. 47, p. 314–324.
- Gyurak, A.; Patenaude, B.; Korgaonkar, M. S.; Grieve, S. M.; Williams, L. M.; Etkin, A. Frontoparietal Activation During Response Inhibition Predicts Remission to Antidepressants in Patients With Major Depression. *Biological Psychiatry*. 2016. Feb. v. 79, p. 274–281.

- Haldane, M. & Frangou, S. Functional neuroimaging studies in mood disorders. *Acta Neuropsychiatrica*. 2006. V. 18, n. 2, p. 88-99.
- Hamilton, J. P.; Chen, G.; Thomason, M. E.; Schwartz, M. E.; Gotlib, I. H. Investigating neural primacy in Major Depressive Disorder: multivariate Granger causality analysis of resting-state fMRI time-series data. *Molecular Psychiatry*. 2011. V. 16, p. 763-772.
- Hamilton, J. P.; Chen, M. C.; Gotlib, I. H. Neural systems approaches to understanding major depressive disorder: An intrinsic functional organization perspective. *Neurobiology of Disease*. 2013. V. 52, p. 4-11.
- Hamilton, J. P.; Etkin, A.; Furman, D. J.; Lemus, M. G.; Johnson, R. F.; Gotlib, I. H. Functional Neuroimaging of Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis and New Integration of Baseline Activation and Neural Response Data. *American Journal of Psychiatry*. 2012. V. 169, p. 693-703.
- Hamilton, J. P.; Farmer, M.; Fogelman, P.; Gotlib, I. H. Depressive Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience. *Biol Psychiatry*. 2015 Aug 15; V. 78(4): p. 224-30.
- Hammar, A.; Lund, A.; Hugdahl, K. Long-lasting cognitive impairment in unipolar major depression: a 6-month follow-up study. *Psychiatry Research*. 2003. V. 118, p. 189-196.
- Hassan, A. K.; Farmer, K. C.; Brahm, N. C.; Neas, B. R. Evaluating antidepressant treatment prior to adding second-line therapies among patients with treatment-resistant depression. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2016. V. 38, p. 429-437.
- Hasselbalch, B. J.; Knorr, U.; Hasselbalch, S. G.; Gade, A.; Kessing, L. V. The cumulative load of depressive illness is associated with cognitive function in the remitted state of unipolar depressive disorder. *European Psychiatry*. 2013. V. 28, p. 349-355.
- Hestad KA, Tonseth S, Stoen CD, Ueland T, Aukrust P. Raised plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with depression: normalization during electroconvulsive therapy. *J ECT* 2003; 19: 183-188.
- Holthoff, V. A.; Beuthien-Baumann, B.; Zundorf, G.; Triemer, A.; Ludecke, S.; Winiecki, P. et al. Changes in brain metabolism associated with remission in unipolar major depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2004. 110: 184-194.
- Holtzheimer, P. E. & Nemeroff, C. B. Advances in the Treatment of Depression. The American Society for Experimental NeuroTherapeutics. 2006. Jan. V. 3, p. 42-56.
- Horn, D. I.; Yu, C.; Steiner, J.; Buchmann, J.; Kaufmann, J.; Osoba, A.; Eckert, U.; Zierhut, K. C.; Schiltz, K.; He, H.; Biswal, B.; Bogerts, B.; Walter, M. Glutamatergic and resting-state functional connectivity correlates of severity in major depression – the role of pregenual anterior cingulate cortex and anterior insula. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2010. V. 4, n. 33, p. 1-10.
- Horvitz, J. C. Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience*. 2000. V. 96(4), p. 651-656.
- Hou, Z.; Gong, L.; Zhi, M.; Yin, Y.; Zhang, Y.; Xie, C.; Yuan, Y. Distinctive pretreatment features of bilateral nucleus accumbens networks predict early response to antidepressants in major depressive disorder. *Brain Imaging Behav*. 2018 Aug; 12(4): 1042-1052.
- Iwabuchi, S. J.; Krishnadas, R.; Li, C.; Auer, D. P.; Radua, J.; Palaniyappan, L. Localized connectivity in depression: A meta-analysis of resting state functional imaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2015. V. 51, p. 77-86.
- Jacobs, R. H.; Watkins, E. R.; Peters, A. T.; Feldhaus, C. G.; Barba, A.; Carbray, J.; Langenecker, S. A. Targeting Ruminative Thinking in Adolescents at Risk for Depressive Relapse: Rumination-Focused Cognitive Behavior Therapy in a Pilot Randomized Controlled Trial with Resting State fMRI. *PLOS ONE*. 2016 Nov 23; 11(11):e0163952.
- Janes, A. C.; Zegel, M.; Ohashi, K.; Betts, J.; Molokotos, E.; Olson, D.; Moran, L.; Pizzagalli, D. A. Nicotine normalizes cortico-striatal connectivity in non-smoking individuals with major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2018 Nov; 43(12): 2445-2451.
- Johansen-Berg, H.; Gutman, D. A.; Behrens, T. E. J.; Matthews, P. M.; Rushworth, M. F. S.; Katz, E.; Lozano, A. M.; Mayberg, H. S. Anatomical Connectivity of the Subgenual Cingulate Region Targeted with Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Cerebral Cortex*. 2008. V. 18, p. 1374-1383.

- John, C. S.; Smith, K. L.; Van't Veer, A.; Gompf, H.S.; Carlezon Jr. W.A.; Cohen, B.M.; Ongür, D., Bechtholt-Gompf, A.J. Blockade of astrocytic glutamate uptake in the prefrontal cortex induces anhedonia. *Neuropsychopharmacology*. 2012 Oct. 37 (11), 2467e2475.
- Joshi, S. H.; Espinoza, R. T.; Pirnia, T.; Shi, J.; Wang, Y.; Ayers, B.; Leaver, A.; Woods, R. P.; Narr, K. L. Structural Plasticity of the Hippocampus and Amygdala Induced by Electroconvulsive Therapy in Major Depression. *Biol Psychiatry*. 2016. Feb 15, v. 79, n. 4, p. 282-292.
- Kang, J. I.; Lee, H.; Jung, K.; Kim, K. R.; An, S. K.; Yoon, K.; Kim, S. I.; Namkoong, K.; Lee, E. Frontostriatal Connectivity Changes in Major Depressive Disorder After Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: A Randomized Sham-Controlled Study. *J Clin Psychiatry*. 2016 Sep; 77(9): e1137-e1143.
- Karim, H. T.; Andreescu, C.; Tudorascu, D.; Smagula, S. F.; Butters, M. A.; Karp, J. F.; Reynolds, C.; Aizenstein, H. J. Intrinsic functional connectivity in late-life depression: trajectories over the course of pharmacotherapy in remitters and non-remitters. *Molecular Psychiatry*. 2017 Mar; 22(3):450-457.
- Kennedy, S. H.; Evans, K. R.; Krüger, S.; Mayberg, H. S.; Meyer, J. H.; McCann, S.; Arifuzzman, A. I.; Houle, S.; Vaccarino, F. J. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *The American Journal of Psychiatry*. 2001. V. 158, p. 899-905.
- Kerestes, R.; Davey, C. G.; Stephanou, K.; Whittle, S.; Harrison, B. J. Functional brain imaging studies of youth depression: A systematic review. *NeuroImage: Clinical*. 2014. V. 4, p. 209-231.
- Konarski, J. Z.; McIntyre, R. S.; Kennedy, S. H.; Rafi-Tari, S.; Soczynska, J. K.; Ketter, T. A. Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disorder*. 2008. V. 10, p. 1-37.
- Konarski, J. Z.; McIntyre, R. S.; Soczynska, J. K.; Kennedy, S. H. Neuroimaging approaches in mood disorders: Technique and clinical implications. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2007, v. 19, n. 4, p.265-277.
- Kong, Q.; Qiao, H.; Liu, C.; Zhang, P.; Li, K.; Wang, L.; Li, J.; Su, Y.; Li, K.; Yan, C.; Mitchell, P. B.; Si, T. Aberrant intrinsic functional connectivity in thalamo-cortical networks in major depressive disorder. *CNS Neurosci Ther*. 2018. V. 24, p. 1063-1072.
- Kringelbach, M. L. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat. Rev. Neurosci*. 2005; 6, 691-702.
- Krishnan, V. & Nestler, E.J. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008. V. 455, p. 894-902 (2008).
- Kugaya, A. & Sanacora, G. Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders. *CNS Spectr*. 2005. 10 (10), 808e819.
- Kuroda, M. & Price, J. L. Synaptic organization of projections from basal forebrain structures to the mediodorsal thalamic nucleus of the rat. *J Comp Neurol*. 1991. 303: 513-533.
- Lamichhane, B., Adhikari, B. M., & Dhamala, M. (2016). Salience network activity in perceptual decisions. *Brain Connectivity*. 2016. V. 6 (7), p. 558-571.
- Lee, R. S. C.; Hermens, D. F.; Porter, M. A.; Redoblado-Hodge, M. A. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2012. V. 140, p. 113-114.
- Leonard, B. E. Impact of inflammation on neurotransmitter changes in major depression: An insight into the action of antidepressants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2014. V. 48, p. 261-267.
- Leonard, B. E. The Immune System, Depression and the Action of Antidepressants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2001. V. 25, p. 767-780.
- Liang, X.; Zou, Q.; He, Y.; Yang, Y. Coupling of functional connectivity and regional cerebral blood flow reveals a physiological basis for network hubs of the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013. V. 110: p. 1929-1934.
- Li, B.; Liu, L.; Friston, K. J.; Shen, H.; Wang, L.; Zeng, L. & Hu, D. A treatment-resistant default mode subnetwork in major depression. *Biological Psychiatry*. 2013 Jul 1; 74(1):48-54.
- Li, K.; Guo, L.; Nie, J.; Li, G.; Liu, T. Review of methods for functional brain connectivity detection using fMRI. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 2009, v. 33, p. 131-139.

- Li, L.; Li, B.; Bai, Y.; Liu, W.; Wang, H.; Leung, H.; Tian, P.; Zhang, L.; Guo, F.; Cui, L.; Yin, H.; Lu, H.; Tan, Q. Abnormal resting state effective connectivity within the default mode network in major depressive disorder: A spectral dynamic causal modeling study. *Brain and Behavior*. 2017 Jun 4; 7(7):e00732.
- Li, L.; Li, B.; Bai, Y.; Wang, H.; Zhang, L.; Cui, L.; Lu, H. Altered effective connectivity within default mode network in major depression disorder. *Proc. of SPIE*. 2016 Mar; 9789: e97890G-2.
- Lisiecka, D.; Meisenzahl, E.; Scheuerecker, J.; Schoepf, V.; Whitty, P.; Chaney, A.; Moeller, H.; Wiesmann, M. & Frodl, T. Neural correlates of treatment outcome in major depression. *Int J Neuropsychopharmacology*. 2011 May; 14(4):521-34.
- Liu, J.; Fang, J.; Wang, Z.; Rong, P.; Hong, Y.; Fan, Y.; Wang, X.; Park, J.; Jin, Y.; Liu, C.; Zhu, B.; Kong, J. Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates amygdala functional connectivity in patients with depression. *Journal of Affective Disorders*. 2016 Nov 15; 205:319-326.
- Liu, R.J. & Aghajanian, G.K. Stress blunts serotonin- and hypocretin-evoked EPSCs in prefrontal cortex: role of corticosterone-mediated apical dendritic atrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America PNAS-USA*. 2008. v. 105, p. 359–364.
- Liu, Y.; Du, L.; Li, Y.; Liu, H.; Zhao, W.; Liu, D.; Zeng, J.; Li, X.; Fu, Y.; Qiu, H.; Li, X.; Qiu, T.; Hu, H.; Meng, H. & Luo, Q. Antidepressant Effects of Electroconvulsive Therapy Correlate With Subgenual Anterior Cingulate Activity and Connectivity in Depression. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov; 94(45):e2033.
- Lorenzetti, V.; Allen, N. B.; Fornito, A.; Yücel, M. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *J. Affect. Disord*. 2009. V. 117, p. 1–17.
- Magariños, A.M. & McEwen, B.S. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience*. 1995. V. 69, p. 89–98.
- Magnezi, R.; Aminov, E.; Shmuel, D.; Dreifuss, M.; Dannon, P. Comparison between neurostimulation techniques repetitive transcranial magnetic stimulation vs electroconvulsive therapy for the treatment of resistant depression: patient preference and cost-effectiveness. *Patient Preference and Adherence*. 2016. V. 10, p. 1481-1487.
- Manji, H.K.; Drevets, W.C.; Charney, D.S. The cellular neurobiology of depression. *Nature Medicine*. 2001. V. 7, p. 541–547.
- Marusak, H. A.; Martin, K. R.; Etkin, A.; Thomason, M. E. Childhood Trauma Exposure Disrupts the Automatic Regulation of Emotional Processing. *Neuropsychopharmacology*. 2015. V. 40, p. 1250–1258.
- Mayberg, H. S. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimized treatment. *British Medical Bulletin*. 2003. V. 65, p. 193-207.
- Mayberg, H. S.; Liotti, M.; Brannan, S. K.; McGinnis, S.; Mahurin, R. K.; Jerabek, P. A.; Silva, J. A.; Tekell, J. L.; Martin, C. C.; Lancaster, J. L.; Fox, P. T. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *The American Journal of Psychiatry*. 1999. V. 156, p. 675–682.
- Miskowiak, K. W.; Kessing, L. V.; Ott, C. V.; Macoveanu, J.; Harmer, C. J.; Jorgensen, A.; Revsbech, R.; Jensen, H. M.; Paulson, O. B.; Siebner, H. R.; Jorgensen, M. B. Does a single session of electroconvulsive therapy alter the neural response to emotional faces in depression? A randomised sham-controlled functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Psychopharmacology*. 2017 Sep; 31(9):1215-1224.
- Moghaddam, B. Stress preferentially increases extraneuronal levels of excitatory amino acids in the prefrontal cortex: comparison to hippocampus and basal ganglia. *J Neurochem*. 1993; 60:1650–1657.
- Moher, D.; Schulz, K. F.; Altman, D. G. for the CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *The Lancet*. 2001. April 14. Vol. 357, P. 1191-1194.
- Mulders, P. C.; van Eijndhoven, P. F.; Schene, A. H.; Beckmann, C. F.; Tendolkar, I. Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2015. V. 56: 330–344.
- Mulders, P. C. R.; van Eijndhoven, P. F. P.; Pluijmen, J.; Schene, A. H.; Tendolkar, I.; Beckmann, C. F. Default mode network coherence in treatment-resistant major depressive disorder during electroconvulsive therapy. *J Affect Disord*. 2016 Nov 15; 205: 130-137.
- Muller, N. and Schwarz, M. J. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Molecular Psychiatry*. 2007. V. 12, p. 988–1000.

Murray, E. A.; Wise, S. P.; Drevets, W. C. Localization of dysfunction in major depressive disorder: prefrontal cortex and amygdala. *Biological Psychiatry*. 2011. V. 69, n. 12, p. e43-e54.

Musazzi, L.; Racagni, G. & Popoli, M. Stress, glucocorticoids and glutamate release: Effects of antidepressant drugs. *Neurochemistry International*. 2011. 59: 138–149.

Nemeroff, C.B. & Owens, M.J. Treatment of mood disorders. *Nature Neuroscience*. 2002. V. 5, p. 1068–1070.

NICE, 2009 - National Institute for health and care excellence. Depression in adults: recognition and management. Clinical guideline [CG90]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/chapter/1-Guidance>.

NICE, Up-dated 2017 - National Institute for health and care excellence. Depression in adults: recognition and management. Clinical guideline [CG90]. <https://www.gponline.com/guidance-update-nice-guidelines-depression-adults/mental>

Olfson, M.; Marcus, S. C.; Tedeschi, M.; Wan, G. J. Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. *American Journal of Psychiatry*. 2006. V. 163, p. 101–108.

Ongür, D.; Ferry, A. T.; Price, J. L. Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *The Journal of Comparative Neurology*. 2003. V. 460, p. 425–449.

Palucha, A. & Pilc, A.. The involvement of glutamate in the pathophysiology of depression. *Drug News Perspect*. 2005. 18 (4), 262e268.

Paul, I. A. et al. Adaptation of the NMDA receptor in rat cortex following chronic electroconvulsive shock of imipramine. *Eur. J. Pharmacol*. 1993. 247: 305-311.

Paul, I. A. et al. Adaptation of the N-methyl-D-aspartate receptor complex following chronic antidepressant treatments. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1994. 269: 95-102.

Perrin, J. S.; Merz, S.; Bennett, D. M.; Currie, J.; Steele, D. J.; Reid, I. C. & Schwarzbauer, C. Electroconvulsive therapy reduces frontal cortical connectivity in severe depressive disorder. *Proceedings of National Academic Science U S A*. 2012 Apr 3; 109(14):5464-8.

Philippi, C. L.; Motzkin, J. C.; Pujara, M. S.; Koenigs, M. Subclinical depression severity is associated with distinct patterns of functional connectivity for subregions of anterior cingulate cortex. *J Psychiatr Res*. 2015. V. 71, p. 103–111.

Phillips, M. L.; Clark, L.; Sahakian, B. J.; Frank, E.; Kupfer, D. J. Neurocognition and neuroimaging in major depressive disorder and bipolar depression: implications for treatment and functional outcome. UK Government Foresight Project: Mental Capital and Mental Wellbeing. 2008. <http://www.foresight.gov.uk>.

Phillips, M. L.; Drevets, W. C.; Rauch, S. L.; Lane, R. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Society of Biological Psychiatry*. 2003. V. 54, p. 515–528.

Pittaluga, A.; Raiteri, L.; Longordo, F.; Luccini, E.; Barbiero, V. S.; Racagni, G.; Popoli, M.; Raiteri, M. Antidepressant treatments and function of glutamate ionotropic receptors mediating amine release in hippocampus. *Neuropharmacology*. 2007. V. 53, p. 27-36.

Pizzagalli, D. A. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology*. 2011. V. 36, p. 183–206.

Popoli, M.; Yan, Z.; McEwen, B.; Sanacora, G. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat Rev Neurosci*. 2013. 13(1): 22–37.

Price, J. L. & Drevets, W. C. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2010. V. 35, n. 8, p. 192-206.

PRISMA - TRANSPARENT REPORTING of SYSTEMATIC REVIEWS and META-ANALYSES. <http://www.prisma-statement.org/>

Qin, J.; Shen, H.; Zeng, L.; Jiang, W.; Liu, L. & Hu, D. Predicting clinical responses in major depression using intrinsic functional connectivity. *Neuroreport*. 2015 Aug 19; 26(12):675-80.

Raichle, M. E. & Snyder, A. Z. A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea. *NeuroImage*. 2007. V. 37, p. 1083–1090.

- Raichle, M. E.; MacLeod, A. M.; Snyder, A. Z.; Powers, W. J.; Gusnard, D. A.; Shulman, G. L. A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America PNAS-USA*. 2001. V. 98, p. 676–682.
- Raichle, M. E. The Brain's Default Mode Network. *Annu. Rev. Neurosci.* 2015. V. 38: 433–47.
- Rentzsch, J.; Adli, M.; Wiethoff, K.; Castro, A. G.; Gallinat, J. Pretreatment anterior cingulate activity predicts antidepressant treatment response in major depressive episodes. *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* 2014. v. 264, p. 213–223.
- Reppermund, S.; Insing, M.; Lucae, S.; Zihl, J. Cognitive impairment in unipolar depression is persistent and non-specific: further evidence for the final common pathway disorder hypothesis. *Psychological Medicine*. 2009. V. 39, p. 603–614.
- Reppermund, S.; Zihl, J.; Lucae, S.; Horstmann, S.; Kloiber, S.; Holsboer, F.; Ising, M. Persistent Cognitive Impairment in Depression: The Role of Psychopathology and Altered Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical (HPA) System Regulation. *Society of Biological Psychiatry*. 2007. V. 62, p. 400–406.
- Richards, D.; Ekers, D.; McMillan, D.; Taylor, R. S.; Byford, S.; Warren, F. C.; Barrett, B.; Farrand, P. A.; Gilbody, S.; Kuyken, W.; O'Mahen, H.; Watkins, E. R.; Wright, K. A.; Hollon, S. D.; Reed, N.; Rhodes, S.; Fletcher, E.; Finning, K. Cost and Outcome of Behavioural Activation versus Cognitive Behavioural Therapy for Depression (COBRA): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2016. V. 338, p. 871–880.
- Richter, A. & Gruber, O. Influence of ventral tegmental area input on cortico-subcortical networks underlying action control and decision making. *Hum Brain Mapp.* 2018. V. 39, p.1004–1014.
- Rock, P. L.; Roiser, J. P.; Riedel, W. J.; Blackwell, A. D. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2014. V. 44, p. 2029–2040.
- Rogers, M. A.; Kasai, K.; Koji, A.; Fukuda, R.; Iwanami, A.; Nakagome, K.; Fukuda, M.; Kato, N. Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: A review of neuropsychological and imaging evidence. *Neuroscience Research*. 2004. V. 50, p. 1–11.
- Ruhé, H. G.; Booij, J.; Veltman, D. J.; Michel, M. C. & Schene, A. H. Successful pharmacologic treatment of major depressive disorder attenuates amygdala activation to negative facial expressions: a functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2012. 2012 Apr; 73(4):451–9.
- Rush, A. J.; Trivedi, A. H.; Wisniewski, S. R.; Nierenberg, A. A., et al. Acute and long-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STARD report. *The American Journal of Psychiatry*. 2006. 163, 1905–1917.
- Sacher, J.; Neumann, J.; Fünfstück, T.; Soliman, A.; Villringer, A.; Schroeter, M. L. Mapping the depressed brain: A meta-analysis of structural and functional alterations in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2012. V. 140, p. 142–148.
- Sambataro, F.; Doerig, N.; Hanggi, J.; Wolf, R. C.; Brakowski, J.; Holtforth, M. G.; Seifritz, E.; Spinelli, S. Anterior cingulate volume predicts response to psychotherapy and functional connectivity with the inferior parietal cortex in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018 Jan; 28(1): 138–148.
- Sanacora, G.; Treccani, G. & Popoli, M. Towards a glutamate hypothesis of depression: An emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*. 2012 Jan. v. 62, n. 1, p. 63–77. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.07.036.
- Seeley, W. W.; Menon, V.; Schatzberg, A. F.; Keller, J.; Glover, G. H.; Kenna, H.; Reiss, A. L.; Greicius, M. D. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of Neuroscience*. 2007. V. 27, n. 9, p. 2349–2356.
- Sheline, Y. I.; Barch, D. M.; Donnelly, J. M.; Ollinger, J. M.; Snyder, A. Z.; Mintun, M. A. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol. Psychiatry*. 2001. V. 50, p. 651–58.
- Sheline, Y. I.; Barch, D. M.; Price, J. L.; Rundle, M. M.; Vaishnavi, S. N.; Snyder, A. Z.; Mintun, M. A.; Wang, S.; Coalson, R. S.; Raichle, M. E. The default mode network and self-referential processes in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America PNAS-USA*. 2009. V. 106, p. 1942–1947.
- Sheline, Y. I.; Gado, M. H. & Kraemer, H. C. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am. J. Psychiatry*. 2003. V. 160, p. 1516–1518.

- Sheline, Y. I.; Priced, J. L.; Yanb, Z.; Mintuna, M. A. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America PNAS-USA*. Jun. 15. 2010. V. 107, n. 2, p. 11020–11025.
- Sheng, J.; Shen, Y.; Qin, Y.; Zhang, L.; Jiang, B.; Li, Y.; Xu, L.; Chen, W.; Wang, J. Spatiotemporal, metabolic, and therapeutic characterization of altered functional connectivity in major depressive disorder. *Hum Brain Mapp*. 2018 May; 39(5): 1957-1971.
- Smith, D. F. Systematic Review of an Emerging Trend in China: Resting-State Functional Connectivity in Major Depressive Disorder. *The Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*. 2015. V. 27, n. 2, p. 104-111.
- Snyder, H. R. Major Depressive Disorder is Associated with Broad Impairments on Neuropsychological Measures of Executive Function: A Meta-Analysis and Review. *Psychol. Bull*. 2013. Jan. v. 139, n. 1, p. 81–132.
- Solé, B.; Jiménez, E.; Martínez-Aran, A.; Vieta, E. Cognition as a target in major depression: New developments. *European Neuropsychopharmacology*. 2015. V. 25, p. 231–247.
- Song, Z.; Zhang, M. & Huang, P. Aberrant emotion networks in early major depressive disorder patients: an eigenvector centrality mapping study. *Transl. Psychiatry*. 2016. V. 6, e819; doi:10.1038/tp.2016.81.
- Sridharan, D.; Levitin, D. J. & Menon, V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *PNAS* 2008; 105 (34): 12569–12574.
- Stein-Behrens, B. A.; Lin, W. J. & Sapolsky, R. M. Physiological elevations of glucocorticoids potentiate glutamate accumulation in the hippocampus. *J Neurochem*. 1994. 63: 596–602.
- Strakowski, S. M.; DelBello, M. P.; Adler, C. M. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Molecular Psychiatry*. 2005. V. 10, n. 1, p. 105-116.
- Straub, J.; Metzger, C. D.; Plener, P. L.; Koelch, M. G.; Groen, G.; Abler, B. Successful group psychotherapy of depression in adolescents alters fronto-limbic resting-state connectivity. *J Affect Disord*. 2017 Feb; 209: 135-139. doi: 10.1016/j.jad.2016.11.024.
- Sublette, M. E.; Oquendo, M. A.; Mann, J. J. Rational approaches to the neurobiologic study of youth at risk for bipolar disorder and suicide. *Bipolar Disorder*. 2006. V. 8, n. 5, p. 526-542.
- Sundermann, B.; Beverborg, M. O. I.; Pfeleiderer, B. Toward literature-based feature selection for diagnostic classification: a meta-analysis of resting-state fMRI in depression. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2014. V. 8, p. 1-12.
- Tadayonnejad, R.; Ajilore, O.; Mickey, B. J.; Crane, N. A.; Hsu, D. T.; Kumar, A.; Zubieta, J.; Langenecker, S. A. Pharmacological modulation of pulvinar resting-state regional oscillations and network dynamics in major depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2016 Jun 30; 252:10-18.
- Tan, A.; Costi, S.; Morris, L. S.; Van Dam, N. T.; Kautz, M.; Whitton, A. E.; Friedman, A. K.; Collins, K. A.; Ahle, G.; Chadha, N.; Do, B.; Pizzagalli, D. A.; Iosifescu, D. V.; Nestler, E. J.; Han, M.; Murrough, J. W. Effects of the KCNQ channel opener ezogabine on functional connectivity of the ventral striatum and clinical symptoms in patients with major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2018 Nov 1.
- Taylor, S. F.; Ho, S. S.; Abagis, T.; Angstadt, M.; Maixner, D. F.; Welsh, R. C.; Hernandez-Garcia, L. Changes in brain connectivity during a sham-controlled, transcranial magnetic stimulation trial for depression. *J Affect Disord*. 2018 May; 232: 143-151.
- Tokarski, K.; Bobula, B.; Wabno, J. Hess, G. Repeated administration of imipramine attenuates glutamatergic transmission in rat frontal cortex. *Neuroscience*. 2008. 153: 789–795.
- Tu, Y.; Fang, J.; Cao, J.; Wang, Z.; Park, J.; Jorgenson, K.; Lang, C.; Liu, J.; Zhang, G.; Zhao, Y.; Zhu, B.; Rong, P.; Kong, J. A distinct biomarker of continuous transcutaneous vagus nerve stimulation treatment in major depressive disorder. *Brain Stimul*. 2018 May - Jun; 11(3): 501-508.
- Uddin, L. Q. Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience* 2015; 15: 55-61.
- UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2003. v. 361, p. 799–808.

Vai, B.; Bulgarelli, C.; Godlewska, B. R.; Cowen, P. J.; Benedetti, F.; Harmer, C. J. Fronto-limbic effective connectivity as possible predictor of antidepressant response to SSRI administration. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Dec; 26(12): 2000-2010.

Victor, T. A.; Furey, M. L.; Fromm, S. J.; Bellgowan, P. S. F.; Ohman, A.; Drevets, W. C. The Extended Functional Neuroanatomy of Emotional Processing Biases for Masked Faces in Major Depressive Disorder. *Plos One*. 2012. V. 7. N. 10. e46439.

Videbech P, Ravnkilde B. 2004. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am. J. Psychiatry* 161:1957–66.

Wagner, G.; de la Cruz, F.; Köhler, S.; Bär, K. Treatment Associated Changes of Functional Connectivity of Midbrain/Brainstem Nuclei in Major Depressive Disorder. *Scientific Reports*. 2017 Aug 17; 7(1):8675.

Walker, F. R. A critical review of the mechanism of action for the selective serotonin reuptake inhibitors: Do these drugs possess anti-inflammatory properties and how relevant is this in the treatment of depression? *Neuropharmacology*. 2013. v. 67 (2013) p. 304-317.

Walsh, E.; Carl, H.; Eisenlohr-Moul, T.; Minkel, J.; Crowther, A.; Moore, T.; Gibbs, D.; Petty, C.; Bizzell, J.; Smoski, M. J.; Dichter, G. S. Attenuation of Frontostriatal Connectivity During Reward Processing Predicts Response to Psychotherapy in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Mar; 42(4):831-843.

Walter, M.; Henning, A.; Grimm, S.; Schulte, R. F.; Beck, J.; Dydak, U.; Schnepf, B.; Boeker, H.; Boesiger, P.; Northoff, G. The Relationship Between Aberrant Neuronal Activation in the Pregenua Anterior Cingulate, Altered Glutamatergic Metabolism, and Anhedonia in Major Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2009. V. 66, n. 5, p. 478-486.

Wang, J.; Wei, Q.; Bai, T.; Zhou, X.; Sun, H.; Becker, B.; Tian, Y.; Wang, K.; Kendrick, K. Electroconvulsive therapy selectively enhanced feedforward connectivity from fusiform face area to amygdala in major depressive disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2017 Dec 1; 12(12): 1983-1992.

Wang, J.; Wei, Q.; Wang, L.; Zhang, H.; Bai, T.; Cheng, L.; Tian, Y.; Wang, K. Functional reorganization of intra- and internetwork connectivity in major depressive disorder after electroconvulsive therapy. *Hum Brain Mapp*. 2018 Mar; 39(3): 1403-1411.

Wang, L.; Hermens, D. F.; Hickie, I. B.; Lagopoulos, J. A systematic review of resting-state functional-MRI studies in major depression. *Journal of Affective Disorders*. 2012. V. 142, p. 6–12.

Wang, L.; Xia, M.; Li, K.; Zeng, Y.; Su, Y.; Dai, W.; Zhang, Q.; Jin, Z.; Mitchell, P. B.; Yu, X.; He, Y. & Si, T. The effects of antidepressant treatment on resting-state functional brain networks in patients with major depressive disorder. *Human Brain Mapping*. 2015 Feb; 36(2):768-78.

Wang, X.; Wang, Z.; Liu, J.; Chen, J.; Liu, X.; Nie, G.; Byund, J.; Liang, Y.; Park, J.; Huang, R.; Liu, M.; Liu, B.; Kong, J. Repeated acupuncture treatments modulate amygdala resting state functional connectivity of depressive patients. *NeuroImage: Clinical*. 2016 Jul 27; 12:746-752.

Wang, Z.; Fang, J.; Liu, J.; Rong, P.; Jorgenson, K.; Park, J.; Lang, C.; Hong, Y.; Zhu, B.; Kong, J. Frequency-dependent functional connectivity of the nucleus accumbens during continuous transcutaneous vagus nerve stimulation in major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2018b Jul; 102: 123-131.

Wang, Z.; Wang, X.; Liu, J.; Chen, J.; Liu, X.; Nie, G.; Jorgenson, K.; Sohn, K. C.; Huang, R.; Liu, M.; Liu, B.; Kong, J. Acupuncture treatment modulates the corticostriatal reward circuitry in major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 2017 Jan; 84:18-26.

Warner-Schmidt, J. L. & Duman, R. S. Hippocampal Neurogenesis: Opposing Effects of Stress and Antidepressant Treatment. *HIPPOCAMPUS*. 2006. V. 16, p. 239–249.

Wei, Q.; Tian, Y.; Yu, Y.; Zhang, F.; Hu, X.; Dong, Y.; Chen, Y.; Hu, P.; Hu, X. & Wang, K. Modulation of interhemispheric functional coordination in electroconvulsive therapy for depression. *Translational Psychiatry*. 2014 Sep; 4(9): e453.

Wessa M. & Loes, G. Brain Functional Effects of Psychopharmacological Treatment in Major Depression: A Focus on Neural Circuitry of Affective Processing. *Current Neuropharmacology*. 2015. V. 13, p. 466-479.

West, C. H. K. & Weiss, J. M. Effects of chronic antidepressant drug administration and electroconvulsive shock on activity of dopaminergic neurons in the ventral tegmentum. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011. V. 14, n. 2, p. 201–210.

WHO, 2016 - World Health Organization – WHO. Health topics. Media centre. Depression. 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>

Wood, J. N. & Grafman, J. Human Prefrontal Cortex: Processing and Representational Perspectives. *Neuroscience*. 2003. V. 4, p. 139-147.

Yamamura, T.; Okamoto, Y.; Okada, G.; Takaishi, Y.; Takamura, M.; Mantani, A.; Kurata, A.; Otagaki, Y.; Yamashita, H.; Yamawaki, S. Association of thalamic hyperactivity with treatment-resistant depression and poor response in early treatment for major depression: a resting-state fMRI study using fractional amplitude of low-frequency fluctuations. *Transl Psychiatry*. 2016. 6, e754.

Yang, R.; Gao, C.; Wu, X.; Yang, J.; Li, S.; Cheng, H. Decreased functional connectivity to posterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016 Sep 30; 255: 15-23.

Yang, R.; Zhang, H.; Wu, X.; Yang, J.; Ma, M.; Gao, Y.; Liu, H.; Li, S. Hypothalamus-Anchored Resting Brain Network Changes before and after Sertraline Treatment in Major Depression. *BioMed Research International*. 2014 Mar 20.

Yokoyama, S.; Okamoto, Y.; Takagaki, K.; Okada, G.; Takamura, M.; Mori, A.; Shiota, S.; Ichikawa, N.; Jinnin, R.; Yamawaki, S. Effects of behavioral activation on default mode network connectivity in subthreshold depression: A preliminary resting-state fMRI study. *J Affect Disord*. 2018 Feb; 227: 156-163.

Young, K. D.; Siegle, G. J.; Misaki, M.; Zotev, V.; Phillips, R.; Drevets, W. C.; Bodurka, J. Altered task-based and resting-state amygdala functional connectivity following real-time fMRI amygdala neurofeedback training in major depressive disorder. *Neuroimage Clin*. 2017 Dec 5; 17:691-703.

Yuan, H.; Young, K. D.; Phillips, R.; Zotev, V.; Misaki, M. & Bodurka, J. Resting-state functional connectivity modulation and sustained changes after real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback training in depression. *Brain Connect*. 2014 Nov 1; 4(9): 690–701.

Zarate, C. A.; Du, J.; Quiroz, J.; Gray, N. A.; Denicoff, K. D.; Sing, J.; Charney, D. S.; Manji, H. K. Regulation of cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of mood disorders. Role of the glutamatergic system. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2003. 1003: 273-291.

Zou, J. & Crews, F.. CREB and NF-kappaB transcription factors regulate sensitivity to excitotoxic and oxidative stress induced neuronal cell death. *Cell. Mol. Neurobiol*. 2006. 26 (4e6), 385e405.

Table 1a: Characteristics of articles of psychopharmaco therapy response (N=28) and prediction (N=3) included on the systematic review.

Study	fMRI	Therapeutic Study Design	Treatment/ Doses/Weeks	Subject N	Gender	Age	Handed- ness	Diagnosis	Basal treat- ment status	Treatment response	Clinical assessment
Name, year	Potency Analysis Correction Study design	Randomization Blinded Placebo-controlled Parallel/cross-over	mg/d Mean(SD) N week	MD (subtype) HC	F/M	Mean(SD) (range)	LH/RH (ambidext. trous)	Criteria Interview Symptoms	Basal Status Medication/Type	Rating scale (Rem+/- Rem+/-)	Clinical
Psychopharmacotherapy response											
Seed-based connectivity analysis											
Resting-state											
Yang et al., 2014	1.5-T CCA** Before/After (MD)	Open-label	SSRI Sertraline (50-100mg) 8wk	MD: 12 HC: NA Adults	5/7 NA	35 (12) NA	MD	DSM-IV SCID HDRS	Med NoMed	HDRS (R+<50%)	Basal Post
*Wang et al., 2014; An et al., 2017	3-T CCA (FCS)** Before/After (MD and HC)	Open-label	SSRI Escitalopram (10-20mg) 18(3)mg 8wk	MD: 20 (12Ep) HC: 20 Adults	11/9	35 (12) 33 (10) (18-60)	0/20	DSM-IV MINT HDRS-17 HARS	Naive	HDRS-17 (R+<50%) (Rem+<7)	Basal Post
Cullen et al., 2016	3-T SPM** Before/After (MD)	Open-label	SSRI Fluoxetine Sertraline 8wk	MD: 13 HC: NA Adolescents	9/4	15 (2) (12-19)	1/12	RDC K-SADS-PL- P CDRS-R BDI-II	Med No AD +RZD-17 +Lorazepam +MD	BDI-II	Basal Post
*Li et al., 2016; Li et al., 2017	3-T SPM** Before/After (MD) Before (HC)	Open-label	SNRI Venlafaxine hydrochloride (150-225mg) 8wk Venlafaxine hydrochloride + CDOB (2wk, N=7) 8wk	MD: 27 HC: 27 Adults	19/8 19/8	36 (13) 33 (13)	0/16 0/16	DSM-IV (SCID) HDRS-17	Med NoMed	HDRS HARS	Basal Post
Karim et al., 2017	3-T SPM** Before/After (MD) Scan 1: Basal Scan 1: 12h post placebo Scan 3: 12h post venlafaxine Scan 4: 1wk post venlafaxine Scan 5: 12wk after venlafaxine	Open-label	SNRI Venlafaxine First dose: 37.5 mg 1st-6wk: 150mg/day 6wk-12wk: 300mg/day (37.5-300mg/day) 12wk was increased as necessary (up to a maximum of 150 mg/day by week 6) Participants who did not show signs of response by week 6 had the dosage increased up to a maximum of 300 mg/day and all participants received the	MD: 37r/33a Rem+120 Rem+13 HC: NA Elderly (>65)	15/4 7/6	66 (11) 65 (6)	ND ND	DSM-IV Rem+120 MASE	Med No AD +BDZ-9 +Lorazepam (0.61mg) +NP-4	MADR5 (Rem+<10)	Basal Post

treatment to 12 wk with variable dose (3/7.5 - 300mg).									
Tadayonejad et al., 2016	3-T SPM** Before/After (MD)	Open-label	MD:19r/ 10a HC:20 10wk	12/7 7/3 13/7	27 (8) 31 (9) 32 (10)	ND ND ND	DSM-IV (SCID)	NotMed	HDRS (R+<50%) Basal Post
Andreescu et al., 2013	3-T SPM** Before/After(MD) Before(HC)	Open-label	SSRI/SNRI** Venlafaxine XL (210mg) (n=15) Escitalopram (15mg) (n=22) Duloxetine (100mg) (n=10) 12wk	MD: 47 (LTD), ~~~~~ HC: 46 Elderly 33/13	69 (7) 73 (8) p=0.008	ND	DSM-IV SCID HDRS	NotMed	HDRS (R+<10) Basal Post
Wagner et al., 2017	3-T SPM** After (MD and HC)	Open-label	SSRI/SNRI/Atypical Citalopram/Escitalopram, Mirtazapine, Venlafaxine or Duloxetine When recruited patients were stably medicated for at least 10 days and were evaluated.	MD: 45 HC: 45 Adults 33/12 33/12	37 (13) 38 (12)	0/45 0/45	DSM-IV SCID MINT-8	Med Naive;4	HDRS BDI-II Post evaluated only once during the recruitment that was done after the treatment
Sheng et al., 2018	3-T DCA Before After 2wk After 12wk (MD and HC)	Open-label	SSRI/SNRI/Atypical Escitalopram (10-15mg) Venlafaxine (75-150mg) Mirtazapine (45mg) Agomelatine (25-34mg) 12wk	MD: 35 HC: 34 Adults 23/12 22/12	43 (14) 42 (14)	0/35 0/34	DSM-IV-TR SCID MDQ HDRS-17	NotMed Naive (N=21)	HDRS-17 Basal Post -2wk -12wk
Altınay et al., 2016	3-T SPM** Before/After (MD and HC)	Single-blinded (1wk) Open-label	Quetiapine XR (50mg) 1wk Quetiapine XR [97(23)mg] 2wk Quetiapine XR [167(41)mg] 8wk	MD:15 HC:15 Adults 9/6 9/6	27 (10) 29 (8) (18-60)	ND	DSM-IV MINT HDRS-17 HARS-11	NotMed	HDRS-17 (R+<50%) (Rem+<8) HDRS-17 HARS-11 CGI-5
Cahalan-Harris et al., 2017	3-T CCA** Before/After (MD)	Open-label	Priliclybin (10mg and 25mg) Double-dose	MD:15 HC:NA Adults 4/11 NA	43 (10) NA	ND	ND	ND	CGI-1 QIDS-SR-16 (R+<50%) Basal Post -1d -5wk
Evans et al., 2018	3-T CCA** Before/After (MD and HC) After 2 and 10 days post placebo (2dp and 10dp) and post ketamine (2dk and 10dk)	RCT Double-blinded Placebo-controlled Crossover	Ketamine (0.5mg/kg) and Double Infusion Single-dose	MD: 33 HC: 25 Adults 61%F 60% F (the authors presented with these form)	36 (10) 33 (10) (18-65)	ND	DSM-IV SCID MADRS	NotMed	MADRS Basal: -60min Post: 40, 80, 120, 230 min. Post: 1, 2, 3, 7, 10 and 11 days
Tan et al., 2018	3-T CCA** Before/After (MD)	Open-label	Esogabine (600-900mg) 10wk	MD: 18 HC: NA Adults 5/13 NA	51 (9) NA (18-65)	ND	DSM MINT QIDS-SR	NotMed	MADRS SHAPS QIDS-SR Basal Post

James et al., 2018	3-T CCA After Placebo/Nicotine (MD and HC)	RCT Double-blinded Placebo-controlled Crossover	Nicotine (2mg) Lozenge Single-dose	MD: 18 HC: 17 Adults	8/10 8/9	26 (7) 26 (6)	ND	CD-RISK C-SSRS AE MADRS SHAPS DSM-IV-TR SCID PANAS HDRS	Modified HDRS MARS SHAPS PANAS	Basal Post -2h
	Task neural response *Amad et al., 2005; Amad et al., 2007	Open-label	SSRI Sertraline (50-200mg) 6wk	MD: 12 HC: 11 Adults	9/3 8/3	30 (9) 29 (8) (18-60)	ND	DSM-IV MD HDRS-25	Naive:6 Modified:6 HDRS-25 (R+<50%)	Basal Post
Ruhé et al., 2012	"Emotional" 3-T CCA** Before/After (MD)	RCT Double-blinded Placebo controlled	SSRI Paroxetine (20mg) 6-wk	MD: 22 HC: 22 Adults	8/14 8/14	43 (8) 44 (8) (25-55)	2/20 0/21 (1MD)	DSM-IV SCID HDRS-17 IDS-SR STAI-I	Modified HDRS-17 (R+<50%) (Rem+<7)	Basal Post -6wk 12wk
	Once (HC)		Paroxetine (20mg) + Placebo 6-12wk							
Lisiecka et al., 2011	"Emotional" 3-T SPM** Before/After (MD)	RCT Open-label Non-C	NaSSA Mirtazapine 37(8)mg(n=10) SNRI Venlafaxine 200(49)mg(n=13) 4wk	MD: 23 MDMR:10 MDPL:13 HC: NA Adults	8/15 3/7 5/8	NA 38 (8) 39 (10)	ND	DSM-IV SCID HDRS	Naive:12 Modified:9 HDRS (R+<50%)	Basal Post
	"Executive Control" 1.5-T SPM Before/After(MD) Before/After(HC) "Monetary Reward" SPM** 3-T Before/After (MD and HC)	Open-label	SSRI Paroxetine (MD) 12wk	MD: 13 (LD) HC: 13 Elderly	7/6 7/6	69 (5) 69 (6)	0/13 0/13	DSM-IV SCID HDRS MARTIS MHSE DSM-IV-TR SCID BDI-II	Med No AD +NP HDRS NA	Basal Post
Decomposition-based connectivity analysis										
Resting-state										
Yang et al., 2016	1.5 T ICA** Before/After(MD) Before (HC)	Open-label	SSRI Sertraline (50-100mg) 8wk	MD: 23 HC: 25 Adults	14/9 15/10	33 (9) 33 (10)	ND	DSM-IV SCID HDRS-17 MARS AQ DSM-IV	ND	Basal Post
	1.5-T	Open-label	SSRI/SNRI**	MD: 16	13/3	33 (12)	ND	DSM-IV	Naive:30	Basal
Li et al., 2013	1.5-T	Open-label	SSRI/SNRI**	MD: 16	13/3	33 (12)	ND	DSM-IV	Naive:30	Basal
	1.5-T	Open-label	SSRI/SNRI**	MD: 16	13/3	33 (12)	ND	DSM-IV	Naive:30	Basal

Fu et al., 2015	ICA** Before/After (MD Rem+) Before (HC)	Open-label	Paroxetine (20-60mg) Venlafaxine (75-225mg) Duloxetine(60-90 mg) Citalopram (20-40mg) 12wk	HC: 29 Adults	20/9	34 (10)	SCID HDRS-17 HARS	MotMed:3 (R+<50%) (Rem+<7)	Post
	3-T ICA** Before/After At 0.18 & 12wk (MD and HC)		SNRI Duloxetine (60-120mg) 12wk	MD: 32/24a HC: 25/23a Adults	13/19	40 (11) (25-58) 39 (10) (27-58) 23-65c	DSM-IV-TR SCID HDRS-17 HARS CGI-S PGI-S SDS*	MotMed HDRS-17 (R+<50% or r<7)	Basal Post

Global Brain Connectivity analysis

Olin et al., 2015	1.5-T CCA** Before/After (MD)	Open-label	SSRI/SNRI MD 12-16wk	MD: 24 HC: 29 Adults	16/8 20/9	32 (11) 34 (10)	DSM-IV SCID HDRS-17	Naive	HDRS-17 Basal Post
	3-T CCA** Before (HC)	Open-label	Ketamine infusion (0.5mg/kg) Single-dose	MD:18 HC:25 Adults	8/10 12/13	43 (2) 39 (3) (21-65)	DSM-IV-TR SCID IDS-CR	MotMed	MAORS (R+<50%) Basal Post
Abdallah et al., 2017	3-T Before/After(MD)								
Abdallah et al., 2018	3-T CCA** Before/After(MD)	RCT	Ketamine infusion (0.5mg/kg)	MD: 60 MDK: 21 MDL: 20 MDPL: 19 Adults	60/0 21/0 20/0 19/0	ND 27.1 26.7 25.7	DSM-IV-TR SCID IDS-SR BDI	MotMed	BDI Basal Post
	3-T Before/After(MD)	Double-blinded Placebo Controlled	Lamotrigine infusion (100mg) Saline Single-dose						

Psychopharmacotherapy: predictor of response

Seed-based connectivity analysis									
Resting-state									
Goldstein-Belkash et al., 2018	3-T SPH** Before/After (MD and HC)	Open-label	SSRI/SNRI Escitalopram (10-15mg) Sertraline (20-60mg) Venlafaxine XL (80-100mg) 8wk	MD: 75 R+: 37 R-: 38 HC: 31 Adults	37/38 17/19 20/19 15/16	32 (11) 28 (7) 35 (14) 30 (11)	DSM-IV MINI HDRS-17	Naive MotMed	HDRS-17 (Rem+<7) Basal Post
	3-T CCA** Before (MD and HC)	Open-label	SSRI/SNRI/Mirtazapine MD 2wk	MD: 81 R+: 44 R-: 37 HC: 43 Adults	59/22 32/12 27/10 23/20	ND 49 (13) 47 (16) 49 (18)	DSM-IV (SCID) HDRS-24	ND	HDRS-24 (R+<50%) Basal Post
Task neural response Vaj et al., 2016	3-T DCM** Before (MD and HC)	Open-label	SSRI Escitalopram (10mg) 5/6wk	MD: 33 R+: 21 R-: 12 HC: 31 Adults	19/14 11/10 8/4 18/13	30 (11) 30 (12) 31 (10) 30 (10)	DSM-IV SCID HDRS	MotMed	HDRS Basal Post 1wk Post

*Condensed data from two articles that used the same sample of patients or added patients to the initial sample. **Correction for multiples comparisons. MD: Major Depression, HC: Health Controls, JH: left handedness, rH: right handedness, ENI: Edinburgh Handedness Inventory, F: female, M: male, N: Amodal Number, R+: responders, Rem+: remitters, NA: Not Applicable, ND: Non demonstrated.

Table 1b: Characteristics of articles of psychotherapy response (N=7) and prediction (N=4) included on the systematic review.

Estudo	fMRI	Therapeutic Study Design	Treatment/ Doses/Weeks	Subject N	Gender	Age	Handed- ness	Diagnosis	Basal treatment status	Treatment response	Clinical assessment
Name, year	Potency Analysis Correction* Study design	Randomization Blinded Placebo-controlled Parallel/cross-over	mg/d Mean(SD) N week	MD (subtype) HC	F/M	Mean (SD) (range)	LH/RH (Ambidext rous)	Criteria Interview Symptoms	Status Medication Type	Rating scale (R+/Rem+)	Clinical
Psychotherapy response											
Seed-based connectivity analysis											
Resting-state											
Yuan et al., 2014	3-T CCA** Before/After (MD) Before (HC)	Double-Blinded Placebo Controlled No randomization? (authors related only blinded method but not related if the study was randomized) Crossover; the studied was not crossover. The authors related that on final of study were offered the real treatment to placebo group, but not rated).	Neurofeedback rtfMRI-nf Single-dose	MDT:14 MDPL:13 HC: 27 Adults	11/3 11/2 22/5	38 (10) 35 (8) 36 (9) (18-55)	0/14 0/13 0/27	DSM-IV-TR SCID HDRS-21 HARS MADRS	NotMed HARS	HDRS-21 HARS	Basal Post -HARS +9(6)d
Chen et al., 2015	1.5-T SPM** Before/After (MD and HC)	Open-label	BMRPT Single-dose (15min)	MD: 21 HC:24 Adults	16/5 19/5	36 (9) 35 (8) (18-50)	0/21 0/24	DSM-IV SCID HDRS	Naive NotMed	NA	Na
Jacobs et al., 2016	3-T CCA** Before/After (MDT and MDc)	RCT Open-label	RF-CBT (8wk)	MD: 17/11a MDPL: 16/11a HC: NA Adolescents	9/8 7/8 NA	15 (2) 16 (2) NA (12-18)	2/15 2/14 NA	DSM-IV- KSAUS-PL CDRS-R	Med SSRI/SNRI:17 ST: 8 Bex: 17	RAUS-30 RRS-22 CDRS-R	Basal Post -2, 4,6 & 8 wk
Chattopadhyay et al., 2017	3-T CCA** Before/After (MD and HC)	RCT Single-blinded Placebo Controlled	CBT (24wk)	Cross-sectional: MD: 82 HC: 34 Longitudinal: MD: 17 HC: 30 Adolescents	64/18 27/7	16 (1) 16 (1) (12-18) 15 (1) 15 (1) (13-18)	EHI 54 (58) 70 (52) 66 (41) 67 (35)	DSM-IV SNFQ Med SSRI: 30 HS 1,amoxigane 1 AP Risperidone 1	Med Naive: 52 Med SSRI: 30 HS 1,amoxigane 1 AP Risperidone 1	SNFQ STAI-5 STAI-T	Basal Post
Straub et al., 2017	3-T SPM** Before/After (MD) Before (HC)	Open-label	CBT (5wk)	MD: 19 HC: 19 Adolescents	15/4 15/4	17 (1) 16 (2) (13-18)	1/18 2/17	DSM-IV CDRS-R	NotMed Med AD: 1 Escitalopram	BDI-II CDRS-R (P<0.005)	Basal Post

Resting-state and Task neural/response									
Young et al., 2018	3-T	RCT	Neurofeedback rtfMRI-nf	MD: 19	13/6	32 (12)	0/19	DSM-IV-RT	MADRS
	CCA**	Double-blinded	Single-dose	MDPL: 17	13/5	31 (9)	0/17	SCID	Basal Post
Decomposition-based connectivity analysis									
Resting-state Yokoyama et al., 2018	3-T	Open-label	BATD	MD: 19	6/13	18 (0.4)	ND	CIDI	BDI-II
	ICA**	Placebo Controlled	(5wk)	MDPL: 21	7/14	18 (0.4)		BDI-II	BAOS
	Before (MDPL)			Adolescents				EROS	Basal Post
Psychotherapy: predictor of response									
Seed-based connectivity analysis									
Resting-state									
Sambataro et al., 2018	3-T	Open-label	CBT	MD: 20	9/11	39 (13)	0/20	DSM-IV-TR	BDI-II
	CCA**	(22wk)		HC: 29	14/15	36 (12)	0/29	SCID	Basal Post
	Before (MD and HC)			Adults		(18-65)		RSQ	
Dunlop et al., 2017	3-T	RCT	First Phase: Single modality CBT (50min/16 sessions) or Escitalopram (SSRI) (10-20mg)	MDCBT: 37	20/17	38 (10)	ND	DSM-IV	BDI-II
	CCA**	Double-blinded (medication)		MDMed: 85	45/40	39 (11)		SCID	Basal Post
	Before/After (MD)	Without placebo	Duloxetine (SNRI) (30-60mg) (12wk)	HC: NA				HDRS-17	(R+<50%, Rem+≤7)
			Second Phase: Both Treatments CBT + Escitalopram (12wk)	Adults				BDI-II	HARS
Resting-state and Task neural/response									
*Coughner et al., 2015; Walsh et al., 2017	3-T	Open-label	BATD	MD: 33	22/11	33 (7)	ND	DSM-IV-TR	BDI-II
	CCA**		11/wk	HC: 20	14/6	31 (9)		SCID	Basal Post
	Before (MD and HC)		(2-15) sessions	Adults				HDRS	
								BDI-II	KSS

SIMS

*Condensed data from two articles that used the same sample of patients or added patients to the initial sample. **Correction for multiple comparisons.

RCT: Randomized Clinical Trial; fMRI: Functional Magnetic Resonance Imaging; CCA: Cross-correlation Analysis; SPM: Statistical Parametric Maps; ICA: Independent Components Analysis.

BADT: Behavioral Activation Treatment for Depression; BMRMI: Body-Mind Relaxation Meditation Induction; CBT: Cognitive Behavior Therapy; Neurofeedback: rtfMRI-nf; Real-Time Functional Magnetic Resonance Imaging; Neurofeedback: RfCBT: Rumination-Focused Cognitive Behavior Therapy.

MD: Major Depression; HC: Health Controls; LH: left handedness; RH: right handedness; F: female; M: male; N: Amostrat Number; R+: responders; Rem+: remitters; NA: Not Applicable; ND: Non demonstrated.

CIDI: Composite International Diagnostic Interview; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-Fourth Edition; DSM-IV-RT: Diagnostic and Statistical Manual-Fourth Edition-Revised; ICD-10: International Classification of Diseases-Tenth Revision; K-SADS-PL-P: Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version; MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview; SCID: Structured Clinical Interview for DSM.

BDI-II: Beck Depression Inventory II; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; HARS: Hamilton Anxiety Rating Scale; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; SDS: Self-Rating Depression Scale; SMFQ: Self-Report Short Moods and Feelings Questionnaire; IDS-SR: Inventory of Depressive Symptomatology-Self Rated; CDRS-R: Children's Depression Rating Scale-Revised; SAS: Self-Rating Anxiety Scale; STAI-A: State-Trait Anxiety Inventory; RBANS: Repeatable Assessment for Neuropsychological Status; RSQ: Response Style Questionnaire; KSS: Karolinska Sleepiness Scale; SIMS: Situational Motivation Scale.

Naive: Medication Naive; Med: Medicated; NoMed: Non-Medicated; AD: antidepressant; AP: antipsychotic; HS: humor stabilizant; NP: non-psychotropic medication; SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; SNRI: Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor; ST: Stimulant medication (SOHD); Psy: Psychotherapy.

Table 1c: Characteristics of articles of other antidepressant treatments (ECT, TMS, VNS, acupuncture) (N=23) included on the systematic review. |

Estudo	fMRI	Therapeutic Study Design	Treatment/ Doses/Weeks	Subject N	Gender F	Age	Handed- ness	Diagnosis	Basal treatment status	Treatment response	Clinical assessment
Name, year	Potency Analysis Correction* Study design	Blinded Randomization Placebo Parallel/cross-over	mg/d Mean(SD) N week	MD (subtype) HC	F/M	Mean (SD) (range)	LH/RH (Ambide- xtious)	Criteri- a Structured Interview, Symptoms	Medication Type	Rating scale, (R+/Rem+)	Clinical
ECT											
Seed-based connectivity analysis											
Resting-State											
*Wei et al., 2014; Wang et al., 2017; Wang et al., 2018	3-T CCA** and VMHC** Before/After (MD) Before (HC)	Open-label	Bifrontal 7(2) sessions 15(6)d	MD: (TRD) VMHC MD: 11 HC: 15 Seed- based	4/7 5/10	35(10) 31(11)	0/11 0/15	DSM-IV (ND) HDRS-17	Med AD:14 +AP:9	HDRS-17	Basal -12-24h Post -24-72h
Beall et al., 2012	3-T SPM** Before/After (MD)	Open-label	Bilateral 9 (4) NA	MD: 6 (TRD) HC: NA Adults	2/4 NA	39(11) 40(8) (18-55) 39(5)	0/23 0/23	DSM-IV (ND) HDRS	ND	HDRS	Basal -1wk Post -1-3wk
Perrin et al., 2012	3-T +attention task CCA** Before/After (MD)	Open label	Bitemporal 8 (3) 2/wk	MD: 9 HC: NA Adults	3/6	47	0/9	ND (ND) MADRS	Med AD:9 +AP:4 Olanzapine Haloperidol +HS:2 Litho Naive	MADRS	Basal 48h Post -Assesson -last session
Liu et al., 2015	3-T CCA** Before/After (MD)	Open label	Bitemporal (8-12)	MD: 23 (1stED) HC: NA Adults	14/9 NA	31(9) NA	0/23 NA	DSM-IV (SCID) HDRS-24	Med AD:21 AP:9	HDRS-17 BDI STAI	Basal 1d Post ->24h 25(1)d
Task neural response Mekowjak et al., 2017	"Emotional" 3-T SPM**	RCT Double-blinded Placebo Controlled	Bitemporal -Double-blinded (Stimuli-rates: raw n)	MD:15 MDRL:12	4/8 6/9	42(3) 36(3) (18-60)	ND	ND HDRS-17	Med AD:21 AP:9	HDRS-17 BDI STAI	Basal -1-4d Post

*Fang et al., 2016; Liu et al., 2016	1.5-T ICD** SPM** (seed-based) Before/After (MD)	Single-blinded Placebo Controlled	tVNS (real or sham) (30min) 2x/d 5/wk 4wk	MD:18 MDPL:16 HC: NA Adults	12/5 11/5 39(15) 43(11) (16-70)	ND	ICD-10 (ND) HARS SAS SDS	Modified HORS-24 (p<0.05) HARS SAS SDS	Basal Post
--------------------------------------	--	-----------------------------------	---	-----------------------------	---------------------------------	----	--------------------------	--	------------

tVNS: Predictors of Response

Seed-based connectivity analysis

Resting-state and during real or sham stimulation

*Tu et al., 2018; Wang et al., 2018b	1.5-T CCA** Before (MD)	Single-blinded Placebo Controlled	tVNS (real or sham) (30min) 2x/d 5d/wk 4wk	MD: 17 MDPL: 20 HC: NA Adults	12/5 13/7 41(11) 40(13) (18-70)	ND	ICD-10 (ND) HARS SAS SDS	Modified HORS-24 (p<0.05) HARS SAS SDS	Basal Post
--------------------------------------	-------------------------	-----------------------------------	--	-------------------------------	---------------------------------	----	--------------------------	--	------------

Acupuncture

Seed-based connectivity analysis

Resting-state

*Wang et al., 2016; Wang et al., 2017	1.5-T SPM** Before/After (MD)	RCT placebo Controlled	Abdominal Acupuncture (real or sham) + Fluoxetine (20mg) 8wk	MD:18 MDPL:18 HC: NA Adults	18/0 18/0 45(11) 44(10) (30-60)	0/18 0/18	ICD-10 MADRS SDS	Modified MADRS SDS	Basal Post
---------------------------------------	-------------------------------	------------------------	--	-----------------------------	---------------------------------	-----------	------------------	--------------------	------------

*Condensed data from two articles that used the same sample of patients or added patients to the initial sample. **Correction for multiples comparisons.

MD: Major Depression, HC: Health Control, RH: right handedness, RH: right handedness, F: female, M: male, N: Number, K+: responders, K-: remitters, NA: Not Applicable, ND: Non demonstrated.

Non-R CT: Non-Randomized Clinical Trial, RCT: Randomized Clinical Trial.

ECT: Electroconvulsive Therapy, TMS: Transcranial Magnetic Stimulation, (HF)-tTMS: High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, (aID)-tTMS: Accelerated Intermittent theta-burst stimulation, (iD)-tTMS: Intermittent theta-burst stimulation, VNS: Vagus Nerve Stimulation, tVNS: Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation.

CCA: Cross-correlation Analysis, SPM: Statistical Parametric Maps, ICA: Independent Components Analysis, VAMHC: Voxel-based Homotopic Connectivity.

ICD-10: International Classification of Diseases-Tenth Revision, DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition, DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition-Text Revision, MMT: Mini International Neuropsychiatric Interview, MMT-B: Multiple Choice Vocabulary Test (Premorbid Intelligence).

HDRS: Hamilton Depression Rating Scale, HARS: Hamilton Anxiety Rating Scale, HES: Hamilton Endogenomorph Scale, SHAPS: Simple Hamilton Pleasure Scale (Apathy), BDI-II: Beck Depression Inventory II, MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, SDS: Self-Rating Depression Scale, SMF-Q: Self-Report Short Moods and Feelings Questionnaire, IDS-SR: Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Rated, QIDS-SR: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Rated, CDRS-R: Children's Depression Rating Scale-Revised SAS: Self-Rating Anxiety Scale, STAI-H: State-Trait Anxiety Inventory, RBANS: Repeatable Assessment for Neuropsychological Status, MATIS: Dementia Rating Scale, MMSE: Mini Mental State Exam, Trails A/B: Trail Making Test Part A and B, RADRS: Reynolds Adolescent Depression Scale, RRS: Ruminative Responses Scale, VAS: Visual Analogue Scale, ATQ: Automatic Thoughts Questionnaire.

SPS: Sheehan Disability Scale, KSS: Karolinska Sleepiness Scale, SNS: Situational Motivation Scale.

CGI-S: Clinician Global Impression of Severity Scale, CGI-I: Clinician Global Impression of Improvement Scale, PGI-S: Patient Global Impression of Severity Scale, PANAS: Positive and Negative Affect Schedule.

Natural Medication/Native, Med: Medication, NoMed: Non-Medicated, AD: antidepressant, AP: antipsychotic, HS: humor stabilizing, BZD: benzodiazepine, AC: anticonvulsant, NP: non-psychotherapeutic medication, SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, NMSA: Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant, SNRI: Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, ST: Stimulant medication (SDHD), Pst: Psychotherapy.

APÊNDICE - B: Termo de Consentimento (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome da Pesquisa: Efeitos agudos centrais do canabidiol por meio de neuroimagem funcional e sobre o reconhecimento de emoções faciais em pacientes com transtorno depressivo maior

Pesquisador Responsável: José Alexandre de Souza Crippa CRM-SP: 80893

Pesquisadores Colaboradores: Luana Gonçalves Zamarrenho e Rafael Sanches.

A partir deste documento convidamos você a participar da pesquisa citada acima. Abaixo seguem as informações sobre esta pesquisa:

1. Objetivo da pesquisa:

Vários estudos mostraram que o canabidiol (ou CBD), uma substância extraída da planta *Cannabis sativa* (maconha), pode melhorar sintomas de depressão. Entretanto ainda não se sabe se o CBD é capaz de reduzir sintomas de depressão em pacientes com o diagnóstico semelhante ao seu (Transtorno Depressivo Maior), nem quais regiões do cérebro estão envolvidas no uso do CBD. O presente estudo pretende avaliar estas questões. Ressaltamos que o CBD não causa os mesmos efeitos da maconha.

2. Procedimentos utilizados:

Caso concorde participar da pesquisa, você terá que ir ao Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (SP) no campus da USP durante dois dias aos finais de semana (domingos), durante o período da manhã (7:30h às 11:30h) separados por duas semanas (14 dias). Para cada dia de teste você terá que dormir pelo menos seis horas na noite anterior, não poderá ingerir bebidas alcoólicas durante pelo menos 24 horas antes do teste, nem café por pelo menos quatro horas antes do teste. Em cada dia de teste, quando você chegar, será solicitado a fazer dois testes de urina (teste de gravidez e exame toxicológico) e responder alguns questionários sobre os seus sintomas depressivos ao longo das duas semanas anteriores e sobre os seus sintomas de ansiedade, além de duas escalas de medidas que você preencherá durante todos os testes (cinco vezes cada escala durante o dia), uma delas será para avaliar como estará o seu humor naquele momento, você irá assinalar a intensidade de várias emoções (Ex: alegria, tristeza) na outra escala você irá assinalar a intensidade dos seus sintomas depressivos naquele momento (Ex: nada depressivo). Estas escalas servirão para que possamos avaliar se o CBD alterou seu humor ou seu estado depressivo ao longo dos testes. Depois que você preencher essas escalas, você tomará uma cápsula de canabidiol ou placebo (cápsula de amido de milho, sem efeito medicamentoso). Você só saberá qual a ordem de qual cápsula (CBD ou placebo) tomou em cada dia no final do estudo. Uma hora depois de tomar a cápsula, você realizará uma tarefa de reconhecimento de emoções faciais, na qual serão apresentados vídeos com atores representando emoções, os rostos dos atores vão aparecer na tela de um computador e eles vão mudar de uma expressão sem emoção para uma expressão de emoção muito forte (Ex: muito feliz), quando você souber a emoção que ele está representando você tocará na tela e aparecerá outra imagem com o nome das emoções possíveis (raiva, medo, nojo, alegria ou surpresa) para você marcar qual emoção você viu. Este teste dura 10 minutos. Após este teste, você fará um

exame chamado Ressonância Magnética (RM). Este exame não utiliza contraste e você deverá permanecer deitado sem se movimentar durante 30 minutos para podermos avaliar o funcionamento de seu cérebro. Após este exame seu sangue será colhido para avaliarmos os níveis de CBD. Caso você se interesse, os resultados dos seus exames e da pesquisa serão fornecidos, assim que disponíveis.

3. Condições que impedem você de participar da pesquisa:

Se você for mulher e estiver grávida (por isso entregaremos a você um teste de gravidez no primeiro dia do teste), se estiver tomando ou tenha tomado algum medicamento nas últimas duas semanas, se você for fumante, se já utilizou maconha por mais do que cinco vezes ou no último ano ou se faz uso de outra droga ilegal (por isso entregaremos a você um exame toxicológico de urina para fazer nos dois dias de teste), se apresentar alergia à maconha, se possuir qualquer tipo de implante metálico no corpo, como marca-passos cardíacos ou cliques intracranianos para aneurismas cerebrais, implantes otológicos cocleares metálicos, estimulador medular e fragmentos metálicos intraoculares (é importante que você nos informe caso tenha feito alguma cirurgia anteriormente), se possui aparelho dentário fixo metálico, piercings ou se tiver claustrofobia (dificuldade em ficar em locais pequenos ou fechados, como elevadores).

4. Os desconfortos e riscos esperados:

A substância (CBD) que você receberá já foi estudada em outras pessoas e não apresentou efeitos indesejáveis a não ser sonolência em doses mais altas. De qualquer forma, ao final dos exames verificaremos se você estará bem e você não deverá operar máquinas nem dirigir até o dia seguinte, por isso, poderá ser levado para sua casa pelo seu acompanhante ou por um dos pesquisadores colaboradores se estiver sozinho nos dias de testes. Como qualquer injeção, a sua coleta de sangue poderá causar dor e algumas pessoas costumam passar mal neste tipo de exame (exame de sangue de rotina). O exame de RM poderá causar desconfortos caso você não goste de lugares fechados ou tenha dificuldade de se manter deitado e sem se movimentar, porque o teste tem duração de 30 minutos e algumas pessoas podem sentir incômodo nessa situação. Além disso, durante o teste você ouvirá barulhos, semelhantes a sons de batidas, estes sons são emitidos pelo equipamento para poder captar as imagens do seu cérebro. A tarefa de reconhecimento de expressões faciais de emoções pode ser cansativa, apesar de sua duração ser curta (10 minutos) e algumas pessoas podem sentir algum tipo de desconforto quando veem as emoções, neste caso você terá total liberdade para nos avisar e interromper o teste. Além disso, os testes terão duração de quatro horas, o que pode ser cansativo para algumas pessoas. Caso você sinta desconforto durante qualquer um dos exames, poderemos conversar sobre isso, e caso você continue a se sentir muito incomodado interromperemos o exame se você assim desejar sem qualquer prejuízo para você. Você terá a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem que isso lhe traga qualquer prejuízo.

5. Os benefícios da sua participação:

Podemos entender melhor como o CBD age no cérebro e se ele é capaz de diminuir os sintomas de depressão em pessoas com Transtorno Depressivo Maior. As informações colhidas nos dias de testes podem contribuir para o conhecimento sobre os efeitos terapêuticos do CBD e fornecer informações para novas aplicações médicas do CBD.

6. Pagamento para transporte e alimentação:

Você receberá 50 reais por cada dia em que participar da pesquisa (dois dias) para cobrir os seus gastos com transporte e alimentação. Você deverá voltar para sua casa com um acompanhante. Se você for ao teste com um acompanhante, o reembolso dele está incluído no valor citado acima e se você for sozinho poderá ser levado para casa por um dos pesquisadores que participarão dos dias de testes.

7. Contato para dúvidas sobre ética:

Para qualquer dúvida em relação às questões éticas desta pesquisa você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto pelo telefone (16) 3602-2228.

8. Contato (24horas) dos pesquisadores envolvidos no Projeto:

Para qualquer dúvida em relação à pesquisa, você poderá entrar em contato a aluna responsável Luana Gonçalves Zamarrenho: (16) 994353434 ou luana.gz@usp.br ou com o Prof. Dr. José Alexandre de Souza Crippa: (16) 997943315 ou jcrippa@fmrp.usp.br.

Se você decidir participar da pesquisa, nós garantimos a você:

I. O direito de receber a resposta de qualquer pergunta sobre os procedimentos, riscos, benefícios e outras dúvidas relacionadas à pesquisa, ao tratamento e aos exames e testes que será submetido;

II. A liberdade de retirar o seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem que isso traga prejuízo à continuidade do seu cuidado e tratamento ou qualquer outro tipo de prejuízo;

III. A segurança de que não será identificado e que as informações relacionadas com a sua privacidade serão mantidas sob caráter confidencial;

IV. O compromisso de fornecermos informações atualizadas durante o estudo, ainda que esta possa afetar sua vontade de continuar participando;

V. A disponibilidade de tratamento médico e a indenização que você legalmente teria direito, por parte da Instituição à saúde, em caso de danos que a justifiquem, diretamente causados pela pesquisa;

VI. Que se existirem gastos adicionais estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa;

VII. O direito de receber informações sobre os resultados da pesquisa assim que eles estiverem disponíveis.

VIII. O direito de receber uma via deste documento assinada e rubricada pelo pesquisador responsável.

Eu _____, abaixo assinado, declaro ter recebido as informações acima, estou ciente dos meus direitos acima relacionados e concordo participar da pesquisa.

Ribeirão Preto, ____ de _____ de _____

Assinatura do Participante ou do seu Responsável Legal

Eu, _____, declaro ter recebido as informações acima e ter conhecimento das minhas responsabilidades.

Ribeirão Preto, ____ de _____ de _____

Assinatura do Pesquisador Responsável

APÊNDICE - C: Questionário Clínico para o Recrutamento

I-Identificação:

1-Nome: _____

Telefone: (____) _____ E-mail: _____

Sexo: M (☐) F (☐) Idade: _____ Data de Nascimento: ____/____/____

II-Dados Sócio demográficos:

2-Você estudou? (☐) Não (☐) Sim. Até qual ano/série? _____

3-O chefe da sua família estudou? (Considere como chefe da família a pessoa que contribui com a maior parte da renda do domicílio):

(☐) Não (☐) Sim. Até qual ano/série? _____

4-Estado Civil:

(☐) Solteiro (☐) Casado (☐) Separado (☐) Viúvo (☐) Amasiado

5-Encontra-se empregado? (☐) Não (☐) Sim. Cargo/Ocupação: _____

Tem mais de um emprego? (☐) Não (☐) Sim. Cargo/Ocupação: _____

6-Você é estudante (☐) Não (☐) Sim. Qual curso? _____

7-Renda familiar:

(☐) Menos de 1 salário mínimo (menor que R\$ 880,00);

(☐) De 1 a 5 salários mínimos (entre R\$ 880,00 e R\$ 4.400,00)

(☐) Acima de 5 salários mínimos (acima de R\$ 4.400,00)

8-Assinale abaixo o número dos objetos que você ou sua família possuem:

Objetos de Conforto	Quantidade				
	Não Possui	1	2	3	4 ou +
Automóveis de passeio exclusivamente para uso particular					
Empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana					
Máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho					
Banheiros					
DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel					
Geladeiras					
Freezers independentes ou freezer em geladeira duplex					
Microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones					
Lavadora de louças					
Fornos de micro-ondas					
Motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para					

uso profissional					
Máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca					

9-A água utilizada na sua casa é proveniente de:

() Rede geral de distribuição () Poço ou nascente () Outro meio

10-Considerando o trecho da rua da sua casa, você diria que a rua é:

() Asfaltada/Pavimentada () Terra/Cascalho

III-Dominância Manual:

11-Você é: () destro, () canhoto ou () ambidestro

12-No quadro abaixo indique com qual das mãos (esquerda ou direita) você faz as atividades:
Quando nunca fez a atividade ou usou o objeto deixe em branco.

Atividade ou objeto		Qual mão você usa:				
		Apenas a esquerda, não consigo com a direita	Apenas a direita, não consigo com a esquerda	Consigo com as duas mãos	Uso a esquerda, mas consigo com a direita	Uso a direita, mas consigo com a esquerda
1	Com qual mão você escreve					
2	Com qual mão você desenha					
3	Com qual mão você joga/arremessa objetos					
4	Com qual mão você segura a tesoura para cortar					
5	Com qual mão você escova os dentes					
6	Com qual mão você usa a faca, se precisar cortar sem garfo					
7	Com qual mão você usa a colher					
8	Com qual mão você segura a parte de cima do cabo da vassoura quando varre o chão					
9	Com qual mão você segura o palito de fósforo quando vai acendê-lo					
10	Com qual mão você segura a tampa de uma caixa quando quer abrí-la					
11	Com qual pé você chuta?					
12	Qual olho você consegue manter aberto quando está com o outro olho fechado (piscando)?					

IV-Histórico Clínico:

13-Peso:_____ Altura:_____

14-Você tem alguma doença conhecida () Não () Sim. Qual (is)?_____

15-Você tem alguma das doenças abaixo:

	Sim	Não	Não sei
Doença no rim			
Doença no coração			
Doença no pulmão			
Doença gástrica (gastrite ou refluxo)			
Doença no intestino			
Doença no fígado (hepatite ou cirrose)			
Doença no pâncreas (pancreatite)			
Outra doença: _____			

16-Você faz consultas periódicas com algum médico? () Não () Sim.

Por qual (is) motivo(s)? _____

17-Você utiliza algum remédio? () Não () Sim.

Qual (is)? _____

18-Você tem alergia? () Não () Sim.

Qual (is)? _____

19-Você já fez alguma cirurgia? () Não () Sim.

Qual (is)? _____

20-Alguém da sua família tem ou já teve alguma das doenças abaixo:

	Sim	Não	Não Sei
Diabetes			
Hipertensão			
Problemas na Tireóide			
Depressão			
Outra Doença Mental _____			

V-Uso de drogas legais/ilegais:

21-Você ingere bebidas alcoólicas com qual frequência?

() Não bebo

() Raramente (1 vez por mês ou menos)

() Todos os finais de semana

() Acima de 3 vezes na semana

() Todos os dias

22-Você fuma cigarro atualmente? () Não () Sim. Frequência/Quantidade por dia: _____

23-Você já foi fumante no passado? () Não () Sim. Frequência/Quantidade por dia: _____

_____. Há quanto tempo parou de fumar? _____

24-Você **já usou** alguma das drogas ilegais listadas abaixo? Com qual frequência?

	Nunca	De 1 a 5 vezes	Acima de 5 vezes	Habitualmente
Maconha				
Cocaína				
Anfetaminas				
Êxtase (bala)				
LSD (doce)				
Crack				
Outras:				

25-Você **usa** atualmente alguma das drogas ilegais citadas abaixo? Com qual frequência?

	Não uso	Uso raramente (1 vez por mês)	Uso todo final de semana	Uso todos os dias
Maconha				
Cocaína				
Anfetaminas				
Êxtase (bala)				
LSD (doce)				
Crack				
Outras:				

26-Você já fumou maconha? () Não () Sim. Quantas vezes?

() experimentei 1 vez;

() menos que 5 vezes

() fumei por mais de 5 vezes;

Quando foi a última vez? _____

VI-Antecedentes Psicológicos/ Psiquiátricos:

27-Alguma vez você já foi atendido por algum psicólogo/psiquiatra? () Não () Sim. Qual razão? _____

28-Você já recebeu algum tratamento psiquiátrico? () Sim () Não

Já tomou algum remédio? () Não () Sim. Qual (is)? _____

29-Você está recebendo algum tratamento psiquiátrico atualmente? () Sim () Não

Esta tomando algum medicamento? () Não () Sim. Qual (is)? _____

30-Já fez algum tratamento psicológico (psicoterapia)? () Não () Sim. Qual (is)? _____

31-Está fazendo algum tratamento psicológico atualmente? () Não () Sim. Qual (is)? _____

VII-Contra indicações para a ressonância magnética:

32-Você tem fobia a lugares fechados (se sente mal em lugares pequenos e ou fechados)?

() Sim () Não () Não sei

33-Você já fez ressonância magnética? () Não () Sim. Você se sentiu mal após ou durante a ressonância? () Não () Sim. Você poderia destacar algum motivo? _____

34-Você já fez alguma cirurgia para implante de próteses ou pinos metálicos?

() Sim () Não

35-Você utiliza aparelho dentário fixo metálico? () Sim () Não

36-Você tem *piercings*? () Sim () Não

37-Você tem marca-passo? () Sim () Não

38-Você possui algum objeto metálico no corpo? () Sim () Não

VIII- Questionário da Saúde do Paciente PHQ-2:

39- Ao longo das últimas 2 (duas) semanas, com que frequência você se sentiu incomodado por algum dos seguintes problemas?

	Nunca	Vários Dias	Mais do que metade dos dias	Quase todos os dias
(a) Pouco interesse ou prazer em fazer as coisas				
(b) Sentindo-se triste, deprimido ou sem esperança				

ANEXO - A: Escala de Hamilton (HAMD-17)

Introdução

Gostaria de lhe fazer algumas perguntas sobre a última semana. Como você tem se sentido desde a última (dia da semana)? Se paciente ambulatorial: você tem trabalhado? Se não: especifique por que não?

1 - Como tem estado seu humor na última semana?

Você tem se sentido para baixo ou deprimido?

Triste? Sem esperança?

Na última semana com que frequência você se sentiu (utilize a palavra referida pelo paciente)?

Todos os dias? O dia inteiro?

Você tem chorado?

HUMOR DEPRESSIVO (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

0 () Ausente

1 () Sentimentos relatados somente se perguntados

2 () Sentimentos relatados espontaneamente, com palavras.

3 () Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial; a postura, a voz e a tendência ao choro.

4 () O paciente comunica quase exclusivamente esses sentimentos, tanto em seu relato verbal como na comunicação não verbal.

Se pontuou de 1-4, pergunte: há quanto tempo você tem se sentido dessa maneira?

2 – Você tem se sentido especialmente autocrítico nesta última semana, sentindo que fez coisas erradas ou decepcionou outras pessoas?

SE SIM: Quais foram esses pensamentos?

Você tem se sentido culpado em relação a coisas que fez ou não fez?

Você tem pensado que de alguma forma, você é responsável pela sua depressão?

Você sente que está sendo punido ficando doente?

SENTIMENTO DE CULPA

0 () Ausente

1 () Auto-recriminação, acha que decepcionou outras pessoas.

2 () Ideias de culpa ou ruminações de erros ou ações pecaminosas (más) no passado.

3 () Paciente acha que a doença atual é uma punição (castigo). Delírio de culpa.

4 () Ouve vozes que o acusam ou denunciam e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

3 – Nesta última semana, você teve pensamentos de que não vale a pena viver ou que você estaria melhor morto? Ou pensamentos de se machucar ou até de se matar?

SE SIM: O que você tem pensado sobre isso? Você já se machucou?

SUICÍDIO

0 () Ausente

1 () Acha que não vale a pena viver.

2 () Deseja estar morto ou pensa em um...

3 () Ideias ou atitudes suicidas.

4 () Tentativas de suicídio.

4 – Como tem sido seu sono na última semana?

Você teve alguma dificuldade em iniciar o sono? Após se deitar, quanto tempo levava para conseguir dormir?

Em quantas noites nesta última semana você teve problemas para iniciar o sono?

INSÔNIA INICIAL

0 () Sem dificuldades para iniciar o sono.

1 () Queixa de dificuldade ocasional para iniciar o sono, ou seja, mais que meia hora.

2 () Queixa-se de dificuldade para iniciar o sono todas as noites.

5 – Durante esta última semana, você tem acordado no meio da noite?

SE SIM: Você sai da cama? O que você faz? (somente vai ao banheiro?)

Quando volta para a cama, você volta a dormir logo?

Você sente que seu sono é agitado ou perturbado em algumas noites?

INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

0 () Sem dificuldade.

1 () Queixa-se de agitação e perturbação durante a noite.

2 () Acorda durante a noite – qualquer saída da cama (exceto por motivos de necessidade fisiológica).

6 – A que horas você tem acordado pela manhã na última semana?

Se cedo: Acorda com despertador ou sozinho? A que horas você normalmente acorda (ou seja, antes de ficar deprimido)?

INSÔNIA TARDIA

0 () Sem dificuldade.

1 () Acorda durante a madrugada, mas volta a dormir.

2 () Não consegue voltar a dormir se levantar na cama durante a noite.

7 – Como você tem passado seu tempo na última semana (quando não está no trabalho)?

Você se sente interessado em fazer (essas atividades) ou você tem de se forçar?

Você parou de fazer atividades que costumava fazer? SE SIM: Por quê?

Há alguma coisa que você aguarda ansiosamente?

(no seguimento): Seu interesse voltou ao normal?

TRABALHO E ATIVIDADES

0 () Sem dificuldades.

1 () Pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza, relacionado a atividades, trabalho ou passatempos.

2 () Perda de interesse em atividades, passatempos ou trabalho, quer relatado diretamente pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão ou vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou atividades).

3 () Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda na produtividade. No hospital, o paciente se ocupa por menos de três horas por dia em atividades (trabalho hospitalar ou passatempos), com exceção das tarefas rotineiras da enfermaria.

4 () Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, sem atividades, com exceção das tarefas rotineiras da enfermaria, ou seja, não consegue realizá-las sem ajuda.

8 – Avaliação baseada na observação durante a entrevista.

RETARDO (lentificação do pensamento e da fala, dificuldade de concentração, diminuição da atividade motora)

- 0 () Pensamento e fala normal.
- 1 () Lentificação discreta à entrevista.
- 2 () Lentificação óbvia durante a entrevista.
- 3 () Entrevista difícil.
- 4 () Estupor completo.

9 – Avaliação baseada na observação durante a entrevista.

AGITAÇÃO

- 0 () Nenhuma.
- 1 () Inquietação.
- 2 () Mexe as mãos, cabelos, etc.
- 3 () Movimenta-se bastante, não consegue permanecer sentado durante a entrevista.
- 4 () Retorce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

10 – Você tem se sentido especialmente tenso ou irritado nesta última semana?

Você tem estado preocupado com coisas menos importantes, com as quais normalmente não se preocuparia? SE SIM: Com o que, por exemplo?

ANSIEDADE PSÍQUICA

- 0 () Sem dificuldade.
- 1 () Tensão e irritabilidade subjetiva.
- 2 () Preocupa-se com trivialidades.
- 3 () Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.
- 4 () Paciente expressa medo sem ser perguntado.

11 – Na última semana você sofreu de alguns dos seguintes sintomas físicos?

Leia a lista, parando após cada sintoma para resposta.

O quanto esses sintomas o incomodaram na última semana? Quão intensos foram?

Quanto tempo ou com que frequência os teve?

Nota: não considerar se claramente relacionados à medicação (por exemplo, boca seca e imipramina).

ANSIEDADE SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos da ansiedade, como:

- () GI: boca seca, flatulência, indigestão, diarreias, cólicas, eructações.
- () CV: palpitações, cefaleia.
- () Respiratórios: hiperventilação, suspiros.
- () Ter de urinar frequentemente.
- () Sudorese.

- 0 () Ausente.
- 1 () Duvidosos ou trivial: sintomas menores, relatados quando questionados.
- 2 () Leve: paciente descreve espontaneamente os sintomas, que não são acentuados ou incapacitantes.
- 3 () Moderada: mais que 2 sintomas e com maior frequência. São acompanhados de estresse subjetivo e prejudicam o funcionamento normal.

4 () Grave: numerosos sintomas, persistentes e incapacitantes na maior parte do tempo, ou ataques de pânico quase diariamente.

12 – Como tem estado seu apetite nesta última semana? (Como se compara ao seu apetite habitual?). Você tem tido de se forçar a comer?

As outras pessoas tem de insistir para você comer?

SINTOMAS SOMÁTICOS – GASTRINTESTINAIS

0 () Nenhum.

1 () Perda de apetite, mas come sem necessidade de insistência.

2 () Dificuldade para comer se não insistem.

13 – Como tem estado sua “energia” nesta última semana? Você se sente cansado o tempo todo? Nesta última semana, você teve dor nas costas, dor de cabeça ou dor muscular?

Nesta última semana, você tem sentido um peso nos membros, nas costas ou na cabeça?

SINTOMAS SOMÁTICOS

0 () Nenhum.

1 () Peso em membros, costas ou cabeça; dor nas costas, cabeça ou muscular. Perda de energia e fadigabilidade.

2 () Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido.

14 – Como tem estado seu interesse por sexo nesta semana? (não estou lhe perguntando sobre o seu desempenho sexual, mas sobre seu interesse por sexo, isto é, o quanto você tem pensado nisso?).

Houve alguma mudança em seu interesse por sexo (relação à época em que você não estava deprimido)?

Isso é algo em que você tem pensado muito? Se não: isso é pouco habitual para você?

SINTOMAS GENITAIS (como perda da libido, distúrbios menstruais)

0 () Ausente.

1 () Leves ou infrequentes: perda de libido, desempenho sexual prejudicado.

2 () Óbvio e graves: perda completa do interesse sexual.

15 – Na última semana, quanto seus pensamentos tem focalizado na sua saúde física ou no funcionamento do seu corpo (comparado ao seu pensamento habitual)?

Você se queixa muito de sintomas físicos?

Você tem-se deparado com situações em que pede ajuda para fazer coisas que poderia fazer sozinho?

SE SIM: Como o que, por exemplo? Com que frequência isso tem ocorrido?

HIPOCONDRIA

0 () Ausente.

1 () Auto-observação aumentada (com relação ao corpo).

2 () Preocupação com a saúde.

3 () Queixas frequentes, pedidos de ajuda, etc.

4 () Delírios hipocondríacos.

16 – Você perdeu algum peso desde que essa (DEPRESSÃO) começou? SE SIM: Quanto?

SE INCERTO: Você acha que suas roupas estão mais folgadas?

NO SEGUIMENTO: você voltou a ganhar peso?

PERDA DE PESO (desde o início da doença ou última avaliação):

- 0 () Sem perda de peso ou perda de peso NÃO causada pela doença atual.
- 1 () Perda de peso provavelmente causada pela doença atual. Perda de menos de meio quilo.
- 2 () Perda de peso definitivamente causada pela doença. Perda de meio quilo ou mais.

17 – Avaliação baseada na observação.

CRÍTICA (CONCIÊNCIA DA DOENÇA)

- 0 () Reconhece estar deprimido e doente OU não estar deprimido no momento.
- 1 () Reconhece estar, mas atribui a causa a má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a um vírus, à necessidade de descanso, etc.
- 2 () Nega estar doente.

SCORE TOTAL HAM-17 ITENS

TOTAL:

DATA:

NÚMERO:

ANEXO - B: Questionário Sobre a Saúde do Paciente – 9 (PHQ-9)

Ao longo das ultimas 2 (duas) semanas, assinale com que frequência você se sentiu incomodado com alguns dos seguintes problemas:

	Nunca (0)	Alguns dias (1)	Mais do que metade dos dias (2)	Quase todos os dias (3)
1) Pouco interesse ou prazer em fazer as coisas				
2) Sentir-se triste, deprimido ou sem esperança				
3) Problemas para dormir, manter o sono ou dormir demasiadamente				
4) Sentir-se cansado ou com pouca energia				
5) Pouco apetite ou comendo demasiadamente				
6) Sentir-se mal a respeito de si mesmo ou que você falhou ou deixou você ou sua família de modo ruim				
7) Problemas para se concentrar nas coisas, como ler um jornal ou assistir televisão				
8) Mover-se ou falar tão lentamente a ponto das outras pessoas notarem ou ao contrário, estar tão nervoso ou irrequieto que você ficava se movendo mais do que o normal				
9) Pensamentos de que seria melhor estar morto ou se machucar de alguma forma				
SOME AS COLUNAS	+	+	+	
TOTAL				

Caso você tenha detectado quaisquer problemas, assinale abaixo qual dificuldade esses problemas lhe trouxeram para fazer o seu trabalho, cuidar das coisas em casa ou se relacionar com outras pessoas:

Nenhuma dificuldade	
Alguma dificuldade	
Muita dificuldade	
Extrema dificuldade	

ANEXO - C: Escala de Depressão de Montgomery and Asberg (MADRS)

1. Tristeza aparente: ☐ 0 Não há tristeza ☐ 1 ☐ 2 Aparenta desanimado, mas pode se descontraír sem dificuldade ☐ 3 ☐ 4 Parece triste e infeliz a maior parte do tempo ☐ 5 ☐ 6 Parece infeliz o tempo todo. Extremamente desanimado	ESCORE
2. Tristeza expressa: ☐ 0 Não há tristeza ☐ 1 ☐ 2 Aparenta desanimado, mas pode se descontraír sem dificuldade ☐ 3 ☐ 4 Parece triste e infeliz a maior parte do tempo ☐ 5 ☐ 6 Parece infeliz o tempo todo. Extremamente desanimado	
3. Tensão interna: ☐ 0 Calmo. Tensão interna apenas passageira ☐ 1 ☐ 2 Sentimentos ocasionais de irritabilidade e de mal-estar mal definido ☐ 3 ☐ 4 Sentimentos contínuos de tensão interna ou pânico intermitente que o paciente só pode superar com dificuldade ☐ 5 ☐ 6 Medo ou angústia permanente. Pânico invasor.	
4. Redução do sono: ☐ 0 Dorme como usualmente ☐ 1 ☐ 2 Leve dificuldade para dormir, ou sono levemente reduzido, leve ou agitado ☐ 3 ☐ 4 Sono reduzido ou interrompido pelo menos duas horas ☐ 5 ☐ 6 Menos de duas ou três horas de sono	
5. Redução do apetite: ☐ 0 Apetite normal ou aumentado ☐ 1 ☐ 2 Apetite levemente reduzido ☐ 3 ☐ 4 Falta de apetite. Alimentos sem gosto ☐ 5 ☐ 6 Só come se for persuadido	
6. Dificuldades de concentração: ☐ 0 Não há dificuldade de concentração ☐ 1 ☐ 2 Dificuldades ocasionais para reunir seus pensamentos ☐ 3 ☐ 4 Dificuldades para se concentrar e manter sua atenção, o que reduz a capacidade para a leitura ou para sustentar uma conversa ☐ 5 ☐ 6 Incapaz de ler ou de conversar sem grande dificuldade	
7. Lassidão: ☐ 0 Quase nenhuma dificuldade para iniciar algo; sem lentidão ☐ 1 ☐ 2 Dificuldades para iniciar atividades ☐ 3 ☐ 4 Dificuldades para iniciar atividades rotineiras, que são efetuadas com esforço	

☐ 5 ☐ 6 Grande lassidão. Incapaz de fazer nada sem ajuda	
8. Incapacidade para ressentir: ☐ 0 Interesse normal pelo mundo externo e pelas pessoas ☐ 1 ☐ 2 Capacidade reduzida para obter prazer com seus interesses habituais ☐ 3 ☐ 4 Perda de interesse pelo mundo externo. Perda de sentimentos pelos amigos e conhecidos ☐ 5 ☐ 6 Sentimento de estar paralisado emocionalmente, incapacidade para sentir raiva, tristeza ou prazer, e impossibilidade completa ou mesmo dolorosa de sentir algo pelos parentes e amigos próximos	
9. Pensamentos pessimistas: ☐ 0 Não há ideias pessimistas ☐ 1 ☐ 2 Ideias intermitentes de fracasso, de auto acusação ou de auto depreciação ☐ 3 ☐ 4 Auto acusações persistentes ou ideias de culpabilidade ou de pecado precisas mas ainda racionais. Pessimismo crescente a respeito do futuro. ☐ 5 ☐ 6 Ideias delirantes de ruína, remorsos ou pecado imperdoável. Autoacusações absurdas e com convicção.	
10. Ideias de suicídio: ☐ 0 Goza da vida ou a vive como ela vem. ☐ 1 ☐ 2 Cansado da vida, ideias de suicídio apenas passageiras. ☐ 3 ☐ 4 Gostaria de estar morto. As ideias de suicídio são frequentes e o suicídio é considerado uma solução possível, mas sem projeto ou intenção precisa. ☐ 5 ☐ 6 Projetos explícitos de suicídio se tiver oportunidade. Preparativos de suicídio.	

ANEXO - D: Escala Analógica de Humor (VAMS)

SUJEITO: FASE:.....

INSTRUÇÕES: Avalie como você se sente agora em relação aos itens abaixo e marque cada linha com um traço vertical no ponto que melhor descreve seus sentimentos. O centro de cada linha indica como você habitualmente se encontra e as extremidades indicam o máximo de cada condição.

ALERTA	_____	SONOLENTO
CALMO	_____	AGITADO
FORTE	_____	FRACO
CONFUSO	_____	COM IDÉIAS CLARAS
ÁGIL	_____	DESAJEITADO
APÁTICO	_____	DINÂMICO
SATISFEITO	_____	INSATISFEITO
PREOCUPADO	_____	TRANQUILO
RACIOCÍNIO DIFÍCIL	_____	PERSPICAZ
TENSO	_____	RELAXADO
ATENTO	_____	DISTRAÍDO
INCAPAZ	_____	CAPAZ
ALEGRE	_____	TRISTE
HOSTIL	_____	AMISTOSO
INTERESSADO	_____	DESINTERESSADO
RETRAÍDO	_____	SOCIÁVEL

ANEXO - E: Escala Analógica de Humor – Versão Depressão (VAMS-D)

COMO ESTÁ O SEU HUMOR AGORA?	<div><div>NADA DEPRIMIDO</div><div><hr/></div><div>O MAIS DEPRIMIDO QUE EU JÁ SENTI</div></div>
-------------------------------------	---

ANEXO - F: Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)

Nome: _____ Idade: _____ Data: ____/____/____

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a última semana, incluindo hoje, colocando um “x” no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável mas pude suportar	Gravemente Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensação de calor				
3. Tremores nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo que aconteça o pior				
6. Atordoado ou tonto				
7. Palpitação ou aceleração do coração				
8. Sem equilíbrio				
9. Aterrorizado				
10. Nervoso				
11. Sensação de sufocação				
12. Tremores nas mãos				
13. Trêmulo				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen				
19. Sensação de desmaio				
20. Rosto afogueado				
21. Suor (não devido ao calor)				

ANEXO - G: Aprovação do Comitê de Ética

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 19 de agosto de 2015.

Ofício nº 2968/2015
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 10472/2015

Prezados Pesquisadores,

O trabalho intitulado **"EFEITOS AGUDOS CENTRAIS DO CANABIDIOL POR MEIO DE NEUROIMAGEM FUNCIONAL E SOBRE O RECONHECIMENTO DE EMOÇÕES FACIAIS EM PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR" – Versão 2, de 06/08/2015**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 413ª Reunião Ordinária realizada em 17/08/2015, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Versão 2, de 06/08/2015.

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 466/2012 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

PROF. DR. JOSÉ ALEXANDRE DE SOUZA CRIPPA (Orientador)
LUANA GONÇALVES ZAMARRENHO

Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e
Registro Plataforma Brasil /CONEP nº 5440
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br