

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

FERNANDA DANIELA DORNELAS NUNES

ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS GENÉTICOS E NÍVEIS
PLASMÁTICOS DO VEGF, FLT1, KDR E O RISCO PARA DEPRESSÃO

RIBEIRÃO PRETO

2022

FERNANDA DANIELA DORNELAS NUNES

ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS GENÉTICOS E NÍVEIS
PLASMÁTICOS DO VEGF, FLT1, KDR E O RISCO PARA DEPRESSÃO

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Doutor em Ciências,
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem
Psiquiátrica.

Linha de pesquisa: Promoção de Saúde Mental

Orientador: Riccardo Lacchini

Coorientador: Lucas César Pinheiro

Ribeirão Preto

2022

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.

Nunes, Fernanda Daniela Dornelas

ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS GENÉTICOS E NÍVEIS PLASMÁTICOS DO VEGF, FLT1, KDR E O RISCO PARA DEPRESSÃO. Ribeirão Preto, 2022.

194 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem Psiquiátrica.

Orientador: Riccardo Lacchini

Coorientador: Lucas César Pinheiro

1. Depressão. 2. Polimorfismos genéticos. 3. VEGF. 4. Receptores VEGF. 5. Enfermagem.

NUNES, Fernanda Daniela Dornelas

ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS GENÉTICOS E NÍVEIS
PLASMÁTICOS DO VEGF, FLT1, KDR E O RISCO PARA DEPRESSÃO

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão
Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação
em Enfermagem Psiquiátrica.

Aprovado em / /

Presidente

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Comissão Julgadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, João e Silvania, aos meus irmãos, João Vítor, e em especial ao Adolfo, o qual nos tem ensinado muito desde seu primeiro dia convivendo com a esquizofrenia

AGRADECIMENTOS

Gratidão à Deus por se fazer tão presente em minha vida e me permitir experienciar momentos tão especiais, privilegiados e com as pessoas certas em meu caminho. Agradeço infinitamente aos meus pais por todo amor, carinho, educação, paciência e apoio me dedicados ao longo destes 30 anos. Muito obrigada aos meus amados irmãos pelo companheirismo, partilha e amor em nossa jornada fraterna aqui na Terra, vocês me fizeram uma pessoa menos egoísta e me deram pela primeira vez a referência de viver em grupo respeitando nossas diferenças e desfrutando da nossa micro diversidade. Obrigada à Lôlô que mal pode se dar conta do quão bem ela me faz só de ficar do meu lado me observando trabalhar por horas na frente do computador e me fazendo companhia.

À todas as pessoas que convivem com a depressão, em especial àquelas que participaram deste estudo, as quais generosamente aceitaram este convite e que têm tentado se superar a cada dia mesmo diante de muitas dificuldades!

Ao meu orientador Prof. Dr. Riccardo Lacchini o qual não mediu esforços para que eu me inserisse em seu grupo de pesquisa da melhor maneira possível, já que vim de outro estado e de outra instituição, saindo completamente da minha zona de conforto. Serei eternamente grata por todas as oportunidades que me foram ofertadas, pela paciência e generosidade em partilhar tanto conhecimento, humanidade e bom senso no nosso dia-a-dia de trabalho e sempre me dando todo apoio e incentivo para os estudos. Se tornou uma das maiores referências para mim como professor e pesquisador.

Muito obrigada ao Lucas que aceitou o convite e desafio da co-orientação deste trabalho e sempre trazendo ideias, sugestões e correções importantes, o que acrescentou muito no desenvolvimento e qualidade da tese.

Gratidão às minhas amigas da UFSJ as quais por um feliz destino vieram fazer doutorado também na EERP Camila Matias e Aline Silva e que me acolheram em Ribeirão Preto pela primeira vez e generosamente me aceitaram no apartamento delas por um mês até eu me fixar na cidade.

Muito obrigada à Letícia pela parceria desde o início tanto como companheira de apartamento em Ribeirão Preto, quanto de trabalho, fazendo todas as genotipagens deste estudo. Obrigada por tudo!

Gratidão a todos os meus amigos de laboratório e que tive a oportunidade de conhecer e conviver de forma tão acolhedora, divertida e ética nesses anos de doutoramento na EERP. A cada um de vocês: Sherliane, Anderson, Leevan, Vitória, César, Yasmim, Isadora, Ana Maria, Ana, Fer Lacchini e Aline, muito obrigada por cada aprendizado e companheirismo compartilhados. Nossas festinhas de lab foram as melhores! Rsrtrs...

Gratidão a todos os professores da EERP os quais pude desfrutar de suas excelentes disciplinas, Prof.^a Leninha, Prof.^a Toyoko, Prof. Pedrão, Prof.^a Adriana Miasso, Prof.^a Patrícia, Prof.^a Cinira, Prof.^a Marlene e Prof.^a Maria José. Agradeço também à direção, à secretaria e a todos os funcionários desde a biblioteca à cantina, os quais se dedicam incessantemente ao trabalho para oferecer o melhor que um ambiente de formação pode oferecer.

Agradeço ao Prof. Norberto Cairasco pelo acolhimento em seu grupo de pesquisa de forma temporária e aos amigos que lá pude fazer, como a Suelen e a Adrieli.

Gratidão ao grupo de pesquisa do Prof. José Eduardo Tanus e a ele pela colaboração científica que já existe há alguns anos, nos possibilitando recorrer sempre que necessário ao seu grupo de laboratório para alguma ajuda.

Muito obrigada ao grupo de pesquisa da Prof.^a Cristina Del-Ben, em especial à ela e à Fabiana pela oportunidade de participar do Journal às terças-feiras e das discussões de casos clínicos do ambulatório de psiquiatria do HC-FMRP. Aprendi muito com vocês!

Agradeço também a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para que eu me tornasse Doutora em Ciências pela EERP-USP e que antecederam este momento e acreditaram em mim como foi meu orientador de mestrado Prof. Richardson, minha co-orientadora de mestrado Prof.^a Luciana e todos os meus amigos de laboratório assim como outros professores da UFSJ Nadja, Eliete, Silmara, Jaqueline, Alisson, Patrícia, Alexandre e muitos outros. Serei eternamente grata à UFSJ e a vocês por tudo!

Por fim agradeço a cada um dos meus familiares, em especial ao Ruan e ao Luan, e a cada uma das minhas amigas Gabi, Carol, Kiki, Mari, Karu e Taci as quais tenho trazido comigo e sei que sempre torcem por mim. Amo vocês!

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por todo incentivo e apoio durante o doutorado. Muito obrigada!

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

"Nós, aeronautas do espírito! - Todos esses ousados pássaros que voam para longe, para bem longe - é claro! Em algum lugar não poderão mais prosseguir e pousarão num mastro ou num recife - e ainda estarão agradecidos por essa mísera acomodação! [...] - E para onde queremos ir, então? Queremos transpor o mar? Para onde nos arrasta essa poderosa avidez, que para nós vale mais que qualquer outro desejo? Por que justamente nessa direção, para ali onde até hoje todos os sóis da humanidade se puseram, desapareceram? Dirão as pessoas, algum dia, que também nós, rumando para o Ocidente, esperávamos alcançar as Índias - mas que nosso destino era naufragar no infinito?"

(Nietzsche, Aurora, §575)

NUNES, Fernanda Daniela Dornelas. **Estudo de associação entre polimorfismos genéticos e níveis plasmáticos do VEGF, FLT1, KDR e o risco para depressão**. 2021. 194f. Tese (Doutorado pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Psiquiátrica) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

RESUMO

Introdução: a depressão é um transtorno mental comum, grave e incapacitante que afeta mais de 350 milhões de pessoas em todo o mundo. A depressão é caracterizada principalmente por sintomas como tristeza, perda de interesse, diminuição da energia, perda de confiança e autoestima, culpa inadequada, distúrbios do sono e do apetite, pensamentos de morte e suicídio. Além disso, essa patologia também tem um forte impacto na qualidade de vida dos indivíduos afetados e de suas famílias. Sabe-se que fatores genéticos interagem com as condições socioambientais de modo a influenciar a predisposição das pessoas ao adoecimento. Estudos identificaram polimorfismos de nucleotídeos simples (SNPs) que podem ser marcadores genéticos apropriados para prever inflamação sistêmica, por exemplo, e a atual tese teve como foco o efeito de SNPs na via do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Esta proteína é uma potente molécula angiogênica e está envolvida na neurogênese do hipocampo, uma das principais estruturas límbicas afetadas em pessoas com depressão. O VEGF está implicado em uma das principais teorias que tentam explicar a fisiopatologia deste transtorno mental grave, a teoria neurotrófica, a qual diz que a diminuição ou desregulação da sinalização de neurotrofinas pode contribuir para a manifestação do transtorno depressivo (TD). **Objetivo:** avaliar se polimorfismos do VEGF e seus receptores, KDR e FLT1, estão associados à depressão e à gravidade dos sintomas, à ideação e tentativas de suicídio, independentemente tanto de um tratamento otimizado quanto da presença de estresse precoce (do inglês, *early-life stress*, ELS), também verificar se há efeito destes polimorfismos nas concentrações plasmáticas de proteínas expressas pelos seus respectivos genes e observar se existe correlação entre VEGF e seus inibidores, VEGF e s100β. **Metodologia:** participaram do presente estudo 160 pacientes com depressão e 114 controles saudáveis. Foram aplicados durante entrevista questionários que avaliaram o perfil clínico dos pacientes como o MINI-International Neuropsychiatric Interview, GRID-HAMD₂₁, CTQ, BSI e foi registrado o número de tentativas de suicídio. Os controles passaram por uma entrevista para serem avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão do grupo. A genotipagem dos participantes foi realizada através da técnica de Real Time PCR e as mensurações de proteínas por meio do ensaio ensaio imunoenzimático (ELISA). **Resultados:** indivíduos com depressão, homocigotos AA do polimorfismo rs699947, apresentaram maiores concentrações

plasmáticas de VEGF (P-valor= 0.006) e se associaram a um maior número de tentativas de suicídio na análise direta (P-valor= 0.041) e na análise corrigida foi observada uma tendência para a confirmação deste resultado (P-valor= 0.076). O genótipo homozigoto GG do polimorfismo rs7993418 do FLT1 se associou à severidade de sintomas (P-valor= 0.040), bem como uma tendência de associação com um aumento nas tentativas de suicídio e uma maior pontuação na escala que avaliou ideação suicida. Entre os pacientes quanto maior foram as concentrações plasmáticas de VEGF, maior foram as de KDR, FLT1 e s100β. **Conclusão:** os resultados sugerem que os polimorfismos da via VEGF estão associados ao número de tentativas de suicídio e severidade dos sintomas depressivos.

PALAVRAS-CHAVE: Enfermagem. Depressão. Polimorfismos genéticos. VEGF. KDR. FLT1.

NUNES, Fernanda Daniela Dornelas. **Study of association between genetic polymorphisms and plasma levels of VEGF, FLT1, KDR and the risk for depression.** 2021. 194f. Thesis (Doctorate by the Postgraduate Program in Psychiatric Nursing) – University of São Paulo, Ribeirão Preto College of Nursing, 2022.

ABSTRACT

Introduction: Depression is a common, serious, and disabling mental disorder that affects more than 350 million people worldwide. Depression is mainly characterized by symptoms such as sadness, loss of interest, decreased energy, loss of confidence and self-esteem, inadequate guilt, sleep and appetite disturbances, thoughts of death and suicide. Furthermore, this pathology also has a strong impact on the quality of life of those affected and their families. It is known that genetic factors interact with social and environmental conditions to influence people's predisposition to illness. Studies have identified single nucleotide polymorphisms (SNPs) that may be appropriate genetic markers to predict systemic inflammation, for example, and the current thesis focused on the effect of SNPs on the vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway. This protein is a potent angiogenic molecule and is involved in hippocampal neurogenesis, one of the main limbic structures affected in people with depression. VEGF is implicated in one of the main theories that try to explain the pathophysiology of this severe mental disorder, the neurotrophic theory, which says that the decrease or dysregulation of neurotrophin signaling can contribute to the manifestation of depressive disorder (DT). **Objective:** to assess whether polymorphisms of VEGF and its receptors, KDR and FLT1, are associated with depression and severity of symptoms, suicide ideation and attempts, regardless of both optimal treatment and the

presence of early-life stress (ELS) in these associations. also check whether there is an effect of these polymorphisms on the plasma concentrations of proteins expressed by their respective genes and observe whether there is a correlation between VEGF and its inhibitors, VEGF and s100 β . **Methodology:** 160 patients with depression and 114 healthy controls participated in this study. Questionnaires that assessed the clinical profile of patients, such as the MINI-International Neuropsychiatric Interview, GRID-HAMD21, CTQ, BSI, were applied during interviews, and the number of suicide attempts was recorded. The controls underwent an interview to be evaluated regarding the inclusion and exclusion criteria. The genotyping of the participants was performed using the Real Time PCR technique and protein measurements were performed using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** individuals with depression, homozygous AA of the rs699947 polymorphism, had higher plasma concentrations of VEGF (P-value = 0.006) and a greater number of suicide attempts in the direct analysis (P-value = 0.041) and in the corrected analysis a trend towards confirmation of this result was observed (P-value = 0.076). The GG genotype of the FLT1 polymorphism rs7993418 was associated with symptom severity (P-value = 0.040), as well as with a trend for association with increase in suicide attempts and a higher score on the scale that evaluated suicidal ideation. The bigger the plasma concentrations of VEGF, the higher were those of KDR, FLT1 and s100 β . **Conclusion:** the results indicate that VEGF pathway polymorphisms are associated with the number of suicides and severity of depressive symptoms.

KEYWORDS: Nursing. Depression. Genetic polymorphisms. VEGF. KDR. FLT1.

NUNES, Fernanda Daniela Dornelas. **Estudio de asociación entre polimorfismos genéticos y niveles plasmáticos de VEGF, FLT1, KDR y el riesgo de depresión.** 2021. 194f. Tesis (Doctorado por el Programa de Posgrado en Enfermería Psiquiátrica) – Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

RESUMEN

Introducción: la depresión es un trastorno mental común, grave e incapacitante que afecta a más de 350 millones de personas en todo el mundo. La depresión se caracteriza principalmente por síntomas como tristeza, pérdida de interés, disminución de la energía, pérdida de confianza y autoestima, culpa inadecuada, trastornos del sueño y del apetito, pensamientos de muerte y suicidio. Además, esta patología también tiene un fuerte impacto en la calidad de vida de las personas afectadas y sus familias. Se sabe que los factores genéticos interactúan con las condiciones sociales y ambientales para influir en la

predisposición de las personas a la enfermedad. Los estudios han identificado polimorfismos de nucleótido único (SNP) que pueden ser marcadores genéticos apropiados para predecir la inflamación sistémica, por ejemplo, y la tesis actual se centró en el efecto de los SNP en la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Esta proteína es una potente molécula angiogénica y participa en la neurogénesis del hipocampo, una de las principales estructuras límbicas afectadas en personas con depresión. El VEGF está implicado en una de las principales teorías que intentan explicar la fisiopatología de este trastorno mental severo, la teoría neurotrófica, que dice que la disminución o desregulación de la señalización de neurotrofinas puede contribuir a la manifestación del trastorno depresivo (DT). **Objetivo:** evaluar si los polimorfismos de VEGF y sus receptores, KDR y FLT1, están asociados con la depresión y la gravedad de los síntomas, la ideación e intentos de suicidio, independientemente del tratamiento óptimo y de la presencia de estrés en la vida temprana (ELS, por sus siglas en inglés), también para verificar si existe un efecto de estos polimorfismos sobre las concentraciones plasmáticas de proteínas expresadas por sus respectivos genes y observar si existe correlación entre VEGF y sus inhibidores, VEGF y s100 β . **Resultados:** los individuos con depresión, AA homocigotos del polimorfismo rs699947, tenían concentraciones plasmáticas más altas de VEGF (valor de $p=0,006$) y se asociaron con un mayor número de intentos de suicidio en el análisis directo (valor de $p=0,041$) y en el En el análisis corregido se observó una tendencia hacia la confirmación de este resultado (valor de $p=0,076$). **Conclusión:** los resultados sugieren que los polimorfismos de la vía del VEGF están asociados con el número de intentos de suicidio y la gravedad de los síntomas depresivos.

PALABRAS CLAVE: Enfermería. Depresión. Polimorfismos genéticos. VEGF. KDR. FLT1

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Efeitos psicofisiológicos da depressão	37
Figura 2- Interconexão recíproca entre o sistema límbico e redes cognitivas.....	38
Figura 3- Representação da via de ação dos antidepressivos IMAO	46
Figura 4- Mecanismos estimulados pelo eixo HPA que promovem a suscetibilidade ao estresse.....	56
Figura 5- Alterações agudas e de longa duração postergadas no metabolismo e na plasticidade do cérebro induzidas por ELS	58
Figura 6- VEGF e seu papel no SNC	62
Figura 7- Regulação transcricional e pós-transcricional do VEGF.....	63
Figura 8- Principal via de sinalização do VEGF	66
Figura 9- Cálculo de poder estatístico para estudos de associação com o programa PGA	75
Figura 10- Distribuição da concentração plasmática de KDR, VEGF, FLT1 e a razão VEGF/KDRxFLT1 de acordo com os genótipos para cada polimorfismo estudado, modelo aditivo, de casos e controles	121
Figura 11- Distribuição da concentração plasmática de KDR e VEGF de acordo com os haplótipos para cada polimorfismo estudado nos grupos casos e controles	132
Figura 12- Gráficos de correlação entre as concentrações plasmáticas da proteína s100 β e a proporção de VEGF e seus inibidores nos grupos controle e paciente.....	138

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Polimorfismos genéticos incluídos no estudo	79
Tabela 2- Distribuição e influência de genótipos, modelo dominante, de casos e controles .	119
Tabela 3- Distribuição e influência de genótipos, modelo recessivo, de casos e controles. ..	120
Tabela 4- Análise de regressão linear multivariada mostrando a influência de genótipos sobre as concentrações plasmáticas de VEGF, modelo recessivo, no grupo de pacientes	124
Tabela 5- Análise de regressão linear multivariada mostrando a influência de genótipos sobre a razão VEGF/KDRxFLT1, modelo aditivo, no grupo de pacientes	125
Tabela 6- Análise de regressão linear multivariada mostrando a influência de genótipos sobre a razão VEGF/KDRxFLT1, modelo recessivo, no grupo de pacientes	126
Tabela 7- Distribuição genotípica dos polimorfismos rs2071559, rs2305948, rs1870377, rs7993418, rs2010963 e rs699947, modelo aditivo, em pacientes de acordo com tentativas de suicídio.....	127
Tabela 8- Distribuição genotípica dos polimorfismos rs2071559, rs2305948, rs1870377, rs7993418, rs2010963 e rs699947, modelo aditivo, em indivíduos com depressão de acordo com a presença de sintomas depressivos sob tratamento farmacológico otimizado	128
Tabela 9- Distribuição genotípica dos polimorfismos rs2071559, rs2305948, rs1870377, rs7993418, rs2010963 e rs699947, modelo dominante, em indivíduos com depressão de acordo com a presença de sintomas depressivos sob tratamento farmacológico otimizado	129
Tabela 10- Análise de regressão linear multivariada mostrando a influência dos genótipos, modelo aditivo, nas pontuações GRID-HAMD ₂₁ , BSI e número de tentativas de suicídio.....	130
Tabela 11- Análise de regressão linear multivariada mostrando a influência dos genótipos, modelo dominante, nas pontuações GRID-HAMD ₂₁ , BSI e número de tentativas de suicídio.....	131
Tabela 12- Análise de regressão logística multivariada mostrando a influência dos haplótipos na concentração plasmática de KDR	133
Tabela 13- Análise de regressão logística multivariada mostrando a influência dos haplótipos na concentração plasmática de VEGF	134

Tabela 14- Regressão logística multivariada mostrando a influência dos haplótipos sobre o risco de pelo menos uma tentativa de suicídio no grupo de pacientes	135
Tabela 15- Frequência de haplótipos no grupo pacientes de acordo com a presença de sintomas depressivos no tratamento	136
Tabela 16- Regressão linear multivariada mostrando a influência dos haplótipos na GRID-HAM-D ₂₁ , escores da BSI e número de tentativas de suicídio no grupo de pacientes	137

LISTA DE SIGLAS

ACTH- Hormônio adrenocorticotrópico

ARNTL2- Gene da regulação do ritmo circadiano

ALT- Alanina aminotransferase

AST- Aspartato aminotransferase

BHE- Barreira hematoencefálica

BSI- Inventário Beck de ideação suicida

CUS- Cobertura universal de saúde

CPF- Córtex pré-frontal

CRH- Hormônio liberador de corticotropina

CTQ- *Childhood trauma questionnaire* (questionário de trauma infantil)

DAMPs- Padrões moleculares associados a danos

DSM- Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

ECT- Eletroconvulsoterapia

EUA- Estados Unidos da América

FAH- Gene de catabolismo da tirosina

FDA- *Food and Drug Administration* (Administração de Alimentos e Medicamentos)

FLT1- *fms related receptor tyrosine kinase 1* (receptor tirosina quinase 1 relacionado com fms)

GABA- Ácido γ -aminobutírico

GC- Glicocorticóide

GR- *Glucocorticoid receptor* (receptor de glicocorticoide)

GWAS- *Genome-wide association studies* (estudos de associação genômica ampla)

GD- Giro Denteado

GluNRs- Receptores de glutamato

GRID-HAM-D₂₁- Escala de classificação de depressão GRID-Hamilton de 21 itens

HIF-1- Fator 1 induzível por hipóxia

HPA- Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

IMC- Índice de massa corporal

KDR- *kinase insert domain receptor* (receptor de domínio de inserção de quinase)

LDHB- Gene da produção de energia anaeróbica

MAO- Monoamina oxidase

NK- Natural killer

NMDA- N-metil-D-aspartato

ODS- Objetivos de Desenvolvimento Sustentável

OMS- Organização Mundial da Saúde

PAMPs- Padrões moleculares associados a patógenos

P-gp- Transportadores da glicoproteína P

RMSE- *Root Mean Square Error* (Erro de raiz quadrada média)

SNC- Sistema nervoso central

SNP- Polimorfismo de nucleotídeo simples

SNRI- *Serotonin and Noradrenaline Selective Reuptake Inhibitor* (Inibidor seletivo de recaptação de serotonina e noradrenalina)

SSRI- Inibidor de recaptação de serotonina

TCC- Terapia cognitivo comportamental

TD- Transtorno depressivo

USP- Universidade de São Paulo

VEGF- *Vascular endothelial growth factor* (fator de crescimento endotelial vascular)

WHO- *World Health Organization*

ZSG- Zona subgranular

ZSV- Zona subventricular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	21
2	OBJETIVOS	28
2.1	OBJETIVO GERAL	29
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
3	REVISÃO DE LITERATURA	30
3.1	DEPRESSÃO	31
3.1.1	Aspectos Gerais e Epidemiológicos	31
3.1.2	Etiologia e Fisiopatologia	32
3.1.2.1	Contribuições da psiquiatria evolutiva e seleção natural.....	32
3.1.2.2	Complexidade, herdabilidade e risco para depressão.....	33
3.1.2.3	Teoria cognitiva da depressão.....	37
3.1.2.4	Teorias Psicológicas.....	38
3.1.2.5	Teorias biológicas e o impacto do ELS na pré-disposição à depressão.....	44
3.2	FATOR DE CRESCIMENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF OU VEGF-A).....	48
3.3	DEPRESSÃO E O VEGF	60
3.3.1	RECEPTORES DO VEGF: sFLT e KDR.....	65
3.3.2	Relação entre Depressão, VEGF e Doença Vascular.....	67
3.4	Polimorfismos genéticos do VEGF.....	68
3.5	COBERTURA UNIVERSAL DE SAÚDE (CUS) E UM OLHAR PARA A SAÚDE MENTAL: OPORTUNIDADE PARA A PROTAGONIZAÇÃO DA ENFERMAGEM NA PERSPECTIVA DA FARMACOGENÉTICA	69
4	MATERIAIS E MÉTODOS	73
4.1	TIPO DE ESTUDO.....	74
4.2	POPULAÇÃO	74
4.3	PERÍODO E LOCAL DE ESTUDO.....	75
4.3.1	Critérios de inclusão	76
4.3.2	Critérios de exclusão.....	76
4.4	COLETA DE DADOS.....	77
4.4.1	Coleta do Material Biológico.....	79

4.4.5	Genotipagens	79
4.4.6	Análise bioquímicas.....	80
4.5	TRATAMENTO DOS DADOS	81
4.6	QUESTÕES ÉTICAS	81
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	83
6	ARTIGO - FLT1 RS7993418 POLYMORPHISM IS ASSOCIATED WITH INTENSITY OF DEPRESSIVE SYMPTOMS NOTWITHSTANDING OPTIMIZED PHARMACOLOGICAL TREATMENT..	85
7	RESULTADOS E DISCUSSÃO COMPLEMENTARES	118
8	LIMITAÇÕES	143
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	144
	REFERÊNCIAS	147
	APÊNDICES	189
	ANEXOS	193

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno mental que atinge muitas pessoas em todo o mundo. Esse problema de saúde envolve não apenas os indivíduos acometidos, mas também suas famílias e o meio social que os cercam. Considerando os Estados Unidos da América (EUA) como referência, cerca de um em cada seis indivíduos lidará com sintomas de depressão diagnosticados clinicamente durante a vida (KESSLER; BERGLUND; DEMLER; JIN *et al.*, 2005). A prevalência de transtornos mentais segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), como a depressão, aumentou em 18% entre os anos de 2005 e 2015 (WHO, 2018). Neste mesmo ano, 2015, a depressão além de ser a principal causa de incapacidade no mundo, também alcançou uma estimativa de aproximadamente 322 milhões de pessoas que convivem com este transtorno mental (WHO, 2017). A prevalência de depressão nos EUA é de aproximadamente 7% e no Brasil esta taxa chega a 18%, a atenção se volta para a faixa etária, pois a população adulto/jovem (indivíduos de 18 a 29 anos) a prevalência de depressão é três vezes maior do que aquela em indivíduos acima dos 60 anos. Ademais, as pessoas do sexo feminino apresentam 1,5 a 3 vezes mais chances de desenvolver o transtorno em relação aos do sexo masculino (APA, 2013; BROMET; ANDRADE; HWANG; SAMPSON *et al.*, 2011).

O humor deprimido, a perda de interesse ou prazer, sentimentos de culpa ou inutilidade, sono ou apetite perturbado, baixa energia, falta de concentração e ideações suicidas são alguns dos principais sintomas observados em pacientes deprimidos (APA, 2014; FAVA; KENDLER, 2000; MÉNARD; HODES; RUSSO, 2016; NESTLER; BARROT; DILEONE; EISCH *et al.*, 2002). Este estado de saúde desagradável pode estar relacionado com as condições de trabalho, estresse autopercebido, ansiedade e qualidade de vida (RUSLI; EDIMANSYAH; NAING, 2008). Esta natureza debilitante do transtorno tem provocado sobrecarga econômica e social mundialmente, uma vez que as pessoas têm manifestado tal condição de saúde em um momento da vida em que se espera produtividade e atividade delas enquanto cidadãos (GREENBERG; FOURNIER; SISITSKY; PIKE *et al.*, 2015). Por conseguinte, a qualidade de vida é algo que deve ser almejado no tratamento de pessoas com depressão, uma vez que o bem-estar subjetivo, satisfação com a vida, percepções de relações sociais e saúde física (alguns aspectos que definem qualidade de vida) sofrem diretamente um impacto

negativo devido aos sintomas deste transtorno o que as impede de seguir com uma vida saudável, ativa e produtiva socialmente (ANGERMEYER; KILIAN, 2006; HOFMANN; CURTISS; CARPENTER; KIND, 2017).

Entretanto, é intrigante porque a predisposição para desenvolver depressão é maior em determinadas pessoas do que em outras. Foi proposto por Levinson (LEVINSON, 2006) que a manifestação da depressão é em sua maioria determinada geneticamente. Nesta tese, foram investigadas associações positivas entre depressão, comportamento suicida e severidade de sintomas com efeito de polimorfismos genéticos da via do VEGF, uma potente proteína angiogênica indutora de neurogênese e vasculogênese. Uma vez que, a depressão é classificada como complexa, uma condição de saúde que é manifestada devido a vários fatores de risco como: biológicos, ambientais e genéticos. Algumas teorias que tentam explicar sua fisiopatologia estão divididas entre psicológicas e biológicas (NESTLER; BARROT; DILEONE; EISCH *et al.*, 2002).

O foco desta tese é em uma das teorias biológicas que acredita na piora da neuroplasticidade do indivíduo com depressão, apresentando prejuízos principalmente em mecanismos atrelados à neurogênese e fatores neurotróficos (BAKUNINA; PARIANTE; ZUNSZAIN, 2015; LEVY; BOULLE; STEINBUSCH; VAN DEN HOVE *et al.*, 2018; MOYLAN; MAES; WRAY; BERK, 2013; RUIZ; ROQUE; PINEDA; LICONA-LIMÓN *et al.*, 2018).

Considerando que o indivíduo com depressão apresenta prejuízos a neuroplasticidade, é fundamental o entendimento básico do sistema nervoso. Este sistema é capaz de responder a estímulos tanto intrínsecos quanto extrínsecos reformulando sua estrutura, função e conexões, este processo pode ser denominado de neuroplasticidade (CRAMER; SUR; DOBKIN; O'BRIEN *et al.*, 2011). Diferentes mecanismos são acionados para o desempenho de tal processo, um deles é a neurogênese: o desenvolvimento de novos neurônios em áreas proliferativas (CASTRÉN; HEN, 2013). As regiões identificadas e que estão envolvidas na neurogênese até então observadas no cérebro de roedores adultos são a zona subventricular (ZSV) e a zona subgranular (ZSG) do Giro Denteado (GD) no hipocampo (HEINE; ZARENO; MASLAM; JOËLS *et al.*, 2005). Outro mecanismo que é possível destacar na neuroplasticidade é a mudança na morfologia neuronal madura,

na qual ocorre arborização, poda axonal e dendrítica, crescimento da densidade da coluna e sinaptogênese.

O VEGF é um dos principais indutores da angiogênese e é conhecido também por ser capaz de modular a permeabilidade vascular durante a embriogênese e crescimento, bem como eventos patológicos, como na tumorigênese. O VEGF se liga a diferentes receptores: receptores tirosina quinases, o *fms related receptor tyrosine kinase 1* (FLT1) VEGFR 1 e o *kinase insert domain receptor* (KDR) VEGFR 2, com maior afinidade para VEGFR1. Aqui, o interesse é nas evidências científicas que apontam o VEGF como um fator neurotrófico potente, que é capaz de induzir neurogênese, sobrevivência e proliferação neuronal, sobrevivência da glia e migração da glia (CARMELIET; RUIZ DE ALMODOVAR; CARMEN, 2013).

Alguns achados importantes em relação ao desempenho da via de sinalização do VEGF na neuroplasticidade têm sido destacados na literatura (KE; HU; CUI; SUN *et al.*, 2019; LEE; SON, 2009). Os eventos de plasticidade neuronal envolvem mudanças emergentes durante a aprendizagem e formação de memória, também durante alterações de desenvolvimento e compensatórias (reparo) (STAMPANONI BASSI; IEZZI; GILIO; CENTONZE *et al.*, 2019). A plasticidade cerebral depende da eficácia da transmissão do impulso nervoso, sendo assim, engloba não apenas a via neurotrófica como a do VEGF, mas também, a participação de outras vias como a de neurotransmissão, por exemplo, a via excitatória do N-metil-D-aspartato (NMDA), uma das mais associadas aos processos de neuroplasticidade (CAMMALLERI; MARTINI; RISTORI; TIMPERIO *et al.*, 2011).

Um estudo recente verificou que o VEGF aumenta as respostas pós-sinápticas mediadas pelo tipo NMDA de receptores de glutamato (GluNRs) em neurônios do hipocampo (DE ROSSI; HARDE; DUPUIS; MARTIN *et al.*, 2016). Tal evento ocorre simultaneamente com a formação de novas sinapses e com o recrutamento sináptico de GluNR que expressa a subunidade GluN2B (GluNR-2B). O VEGF induz uma rápida redistribuição de GluNR-2B em locais sinápticos, aumentando a dinâmica de superfície desses receptores dentro da membrana. Sendo assim, os autores sugerem que silenciar a expressão do receptor VEGFR2 nas células neurais prejudica a plasticidade sináptica dependente do hipocampo e a consolidação da memória emocional (DE ROSSI; HARDE; DUPUIS; MARTIN *et al.*, 2016).

Um estudo experimental mostrou que o VEGF exibe efeitos neuroprotetores importantes em modelos celulares de isquemia e hipóxia (JIN; MAO; GREENBERG, 2000), assim como um efeito positivo no crescimento neuronal, maturação e proliferação em condições normóxicas (KHAIBULLINA; ROSENSTEIN; KRUM, 2004; ROSENSTEIN; MANI; KHAIBULLINA; KRUM, 2003; SILVERMAN; KRUM; MANI; ROSENSTEIN, 1999; ZHU; JIN; MAO; GREENBERG, 2003), além de ter sido amplamente descrita a função do VEGF no desenvolvimento de dendritos e axônios (KHAIBULLINA; ROSENSTEIN; KRUM, 2004; LICHT; EAVRI; GOSHEN; SHLOMAI *et al.*, 2010). Outros estudos verificaram que a administração ICV de VEGF aumentou a neuroproteção e neurogênese de rato adulto pós isquemia (JIN; ZHU; SUN; MAO *et al.*, 2002; SUN; JIN; XIE; CHILDS *et al.*, 2003), além disso, outro estudo verificou que camundongos *knockout* para VEGF-B apresentaram neurogênese prejudicada (SUN; JIN; CHILDS; XIE *et al.*, 2006).

De acordo com os dados descritos acima, até o momento na literatura os estudos clínicos que analisaram associação do VEGF com a depressão, são controversos. Enquanto alguns estudos apontam para concentrações plasmáticas elevadas de VEGF em pessoas com depressão em relação aos controles (BERENT; MACANDER; SZEMRAJ; ORZECOWSKA *et al.*, 2014; CARVALHO; KÖHLER; MCINTYRE; KNÖCHEL *et al.*, 2015; SHARMA; DA COSTA E SILVA; SOARES; CARVALHO *et al.*, 2016; TSENG; CHENG; CHEN; WU *et al.*, 2015), outros indicam o contrário (BARROSO, 2016; ISUNG; MOBARREZ; NORDSTRÖM; ASBERG *et al.*, 2012). Além disso, enquanto dois estudos implicaram em um aumento nos níveis de VEGF em pacientes deprimidos após tratamento antidepressivo (ELEMERY; KISS; GONDA; DOME *et al.*, 2017; FORNARO; ROCCHI; ESCELSIOR; CONTINI *et al.*, 2013), outros três estudos não encontraram nenhuma alteração (DOME; HALMAI; DOBOS; LAZARY *et al.*, 2012; KOTAN; SARANDÖL; KIRHAN; OZKAYA *et al.*, 2012; VENTRIGLIA; ZANARDINI; PEDRINI; PLACENTINO *et al.*, 2009).

Neste cenário, faz-se necessário a realização do presente estudo em que se avalie não só a quantificação isolada de VEGF, mas também as medidas de seus dois principais receptores (FLT1 e KDR). Além de avaliar essas medidas sob o efeito de polimorfismos genéticos ainda pouco explorados na literatura para o desenvolvimento da depressão e severidade dos sintomas.

A complexidade fisiopatológica do TD, ou seja, seu desenvolvimento e curso se dão pela mediação da interação entre fatores genéticos e ambientais, somado a sua heterogeneidade (algumas pessoas respondem ao tratamento e outras não) torna desafiador o manejo e tratamento eficazes de pessoas acometidas pela depressão (KEERS; UHER, 2012; MCINTYRE; MILLSON; POWER, 2020). Até o momento, algumas classes de antidepressivos foram descobertas e comercializadas para o tratamento medicamentoso da depressão, sendo assim, de maneira objetiva se pode dizer que basicamente o tratamento desses pacientes ocorre por duas alternativas: a neuromodulação e a psicoterapia (PANDARAKALAM, 2018). A maioria dos medicamentos antidepressivos age aumentando a atividade dos sistemas monoaminérgicos do cérebro. Sabe-se que essas alterações são essenciais para o mecanismo de ação desse grupo de drogas, mas não explicam totalmente seus efeitos clínicos (TSAI; HONG; LIOU; CHEN *et al.*, 2009; VIIKKI; ANTTILA; KAMPMAN; ILLI *et al.*, 2010). Ademais, os antidepressivos disponíveis possuem limitações significativas, incluindo um início de ação retardado, baixas taxas de resposta e recaída após a interrupção do tratamento, que permanecem as principais desvantagens para um transtorno mental com taxas de suicídio relativamente altas (BERGFELD; MANTIONE; FIGEE; SCHUURMAN *et al.*, 2018).

Um dos temas mais abordados nos últimos anos tem sido sobre saúde mental e os impactos da ausência dela. Principalmente após o surgimento de uma pandemia que tem assolado o mundo todo desde 2020. Quais seus impactos? Como reduzir as taxas de morbimortalidade por transtornos mentais, principalmente o suicídio? Quais os serviços de saúde especializados existentes e o que estes podem fazer pela população? Qual o melhor tratamento para transtornos tão graves como depressão e esquizofrenia? O que de fato é possível oferecer às pessoas a fim de reduzir o sofrimento mental? Estas são algumas das muitas perguntas que cientistas, estudiosos e profissionais da área da saúde têm tentado responder.

Contudo, diante do que foi exposto, propõe-se a realização deste estudo para avaliar se polimorfismos genéticos do *VEGF*, *FLT* e *KDR* e as concentrações plasmáticas do VEGF, FLT1, KDR se associam a episódios depressivos. Com isso, será possível testar se há ou não associação destas variantes com a depressão, e a partir dos resultados contribuir para um maior aporte de literatura a respeito de possíveis marcadores para tratamento personalizado de indivíduos acometidos por essa doença. A

hipótese do estudo é a de que concentrações plasmáticas de proteínas do VEGF estejam diminuídas, enquanto a do FLT1 esteja aumentada e descrever o comportamento dos níveis plasmáticos livres do KDR na depressão, em detrimento do efeito dos polimorfismos genéticos naqueles pacientes com depressão.

Identificar o efeito destas variantes genéticas sobre biomarcadores como o VEGF e seus respectivos receptores associadas à depressão, permite a alimentação de plataformas de curadoria deste tipo de informação genética como o PharmGKB, por exemplo, as quais estão a serviço do profissional de saúde. Seria interessante cada vez mais aumentar a visibilidade de tais ferramentas e ampliar o uso destas pois elas fornecem na maioria das vezes prescrição específica de acordo com o genótipo da variante de interesse. Em outro nível se pode encontrar bulas para medicações aprovadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA) já contendo informações genéticas obtidas a partir de estudos como este. A enfermagem, poderia ser preparada e treinada para articular o uso destas plataformas em triagens de pessoas com depressão após a identificação do perfil genético de cada paciente, subsidiando a tomada de decisão no plano terapêutico individualizado.

Com isso, se alcançaria o aprimoramento das práticas dos profissionais de saúde, especialmente no que se refere àqueles que estão na atenção primária à saúde e em serviços de saúde mental, como o enfermeiro. Tendo em vista que estão mais próximos e lidam diretamente com esses pacientes, tanto no contexto comunitário como no psicossocial especializado.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar se polimorfismos genéticos do *VEGF*, *FLT1* e *KDR* e as concentrações plasmáticas do VEGF, FLT1, KDR se associam com episódios depressivos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar as concentrações de VEGF, FLT1, KDR entre pacientes e controles
- Correlacionar os marcadores avaliados com a gravidade dos sintomas (escala GRID-HAM-D₂₁) e ideação suicida (escala BSI e número de tentativas de suicídio) em pacientes;
- Verificar a associação de polimorfismos do VEGF, FLT1 e KDR com risco para depressão, intensidade de sintomas, ideação suicida e com os níveis plasmáticos de VEGF, FLT1 e KDR;
- Verificar a interação entre o estresse precoce com os níveis plasmáticos mencionados e com os marcadores genéticos sobre o risco para depressão (VOU RETIRAR ESSE OBJETIVO);
- Verificar a associação de haplótipos do VEGF e KDR e o risco para depressão

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DEPRESSÃO

3.1.1 Aspectos Gerais e Epidemiológicos

A depressão é um transtorno mental comum, grave e é considerada a principal causa de incapacidade em todo o mundo, que acomete mais de 350 milhões de pessoas mundialmente (SMITH, 2014; WHO, 2019). Principalmente, se em longa duração com sintomas moderados a graves, a depressão pode levar ao suicídio. De fato, aproximadamente 800 mil pessoas morrem por suicídio a cada ano, dado que remete a segunda principal causa de morte de jovens-adultos entre 15 e 29 anos (WHO, 2018).

A prevalência de depressão nos EUA é de aproximadamente 15% e no Brasil esta taxa chega a 18%, sendo no estado de São Paulo 19% (FERRARI; SOMERVILLE; BAXTER; NORMAN *et al.*, 2013; LAM; KENNEDY; PARIKH; MACQUEEN *et al.*, 2016; RIBEIRO; MARI; QUINTANA; DEWEY *et al.*, 2013). Há significativas diferenças por faixa etária, sendo que a prevalência em indivíduos de 18 a 29 anos é três vezes maior do que aquela em indivíduos acima dos 60 anos. Ademais, as pessoas do sexo feminino apresentam 1,5 a 3 vezes mais chances de desenvolver o transtorno em relação aos do sexo masculino (APA, 2013; BROMET; ANDRADE; HWANG; SAMPSON *et al.*, 2011).

A depressão caracteriza-se principalmente por sintomas como tristeza, perda de interesse, diminuição da energia, perda de confiança e auto-estima, culpa imprópria, distúrbios do sono e apetite, pensamentos de morte e suicídio (APA, 2013). Além disto, esta patologia também impacta fortemente na qualidade de vida dos indivíduos acometidos e suas famílias. Ademais, a depressão por ser uma doença crônica e de longa duração, leva ao aumento de internações com episódios de agudização frequentes, variando de leve a muito grave, trazendo um grande prejuízo social e um custo elevado no sistema de saúde (FLECK; BERLIM; LAFER; SOUGEY *et al.*, 2009; KANAI; TAKEUCHI; FURUKAWA; YOSHIMURA *et al.*, 2003).

Mais do que um prejuízo social e econômico a depressão pode sinalizar a precariedade da cobertura e acesso aos programas existentes para assistência à saúde mental. A OMS reportou que poucos países têm estratégias de prevenção ao suicídio,

por exemplo. Segundo o Atlas de Saúde Mental (2014), apenas um terço dos países de renda média/alta relataram a implementação desta estratégia, com participação apenas de 10% dos grupos de baixa renda e países subdesenvolvidos. Sendo que, neste mesmo relatório do Atlas, a OMS relata que a cada US\$1 investido na ampliação do tratamento para doenças mentais comuns, como depressão e ansiedade, leva a um retorno de US\$4 com a melhoria da saúde e capacidade de trabalhar. O não investimento em cuidados para depressão e outros transtornos mentais comuns, como ansiedade, tem resultado em uma perda econômica global de um trilhão de dólares por ano, sem contar o prejuízo que cada pessoa tem individualmente no seu dia-a-dia e impactando na qualidade de vida de cada um (WHO, 2018).

3.1.2 Etiologia e Fisiopatologia

3.1.2.1 Contribuições da psiquiatria evolutiva e seleção natural

Tem sido desafiador pensar em questões tão complexas quanto às que envolvem a etiologia e fisiopatologia de transtornos mentais graves como a depressão. Algo curioso e que tem chamado a atenção neste assunto são algumas reflexões trazidas pela biologia evolutiva, na área da psiquiatria evolucionária, e que oferece insights filosóficos na tentativa de bancar a complexidade de tais fenômenos (ABED; BRÜNE; WILSON, 2019).

Um dos principais estudiosos deste assunto, Nesse (2019), traz em um de seus livros mais importantes da carreira “Good reasons for bad feelings” questões e respostas possíveis para a melhor compreensão do TD. O autor aponta que seria necessário se atentar à primeira observação, que na opinião dele, já fica à deriva dos pensamentos social e científico que é considerar a ação da seleção natural ao longo do tempo para moldar o sistema límbico. Desta forma, se propõe que a “maquinaria” que opera o comportamento como um todo foi construída também no decorrer do tempo e não permaneceu fixa desde os primórdios humanos na Terra. Este é o ponto de partida na visão do autor, pois a partir daí se pressupõe que as emoções não partiram de um sistema projetado, elas foram evoluindo e com isso cada emoção pode ter não uma, mas várias funções e o que deixa ainda mais complexo o assunto é que durante o processo de seleção natural houve falhas (NESSE; STEIN, 2019).

Este autor cita seis maneiras de como o humor pode falhar, o porquê dos sistemas de regulação do humor serem frágeis e que muito disso tem relação com os ambientes modernos, nos quais o ser humano não está preparado para se inserir e permanecer. O autor discorre sobre como estão ficando cada vez maiores e mais rápidas as diferenças entre os ambientes atuais em relação aos dos nossos ancestrais. Isso também inclui as diferenças de valores e expectativas de sucesso e competição, as quais influenciam o humor. Além disso, ainda existem as diferenças na dieta, uso de drogas, estrutura social e crenças compartilhadas. Ainda sobre este raciocínio o autor complementa dizendo que as maiores recompensas nas sociedades de massa vão para aqueles que buscam grandes objetivos de forma única, o que geralmente requer uma vida desequilibrada e que em muitas áreas, o preço de tentar entrar nas grandes oportunidades é a negligência de si mesmo, saúde, parceiro, filhos e amigos (NESSE, 2019).

No entanto o autor recorre à sua humildade e aponta o que a seleção natural não pode fazer pelo ser humano: prevenir todas as mutações genéticas e que a depressão não é causada por alguns alelos em alguns cromossomos, mas por milhares espalhados relativamente uniformemente por todo o genoma (NESSE; STEIN, 2019).

3.1.2.2 Complexidade, herdabilidade e risco para depressão

Depois de refletir sobre as considerações trazidas pela psiquiatria evolucionária e contemplar o modelo sugerido pelo cientista Nesse (2020) sobre o sistema de defesa desregulado para depressão, seria importante considerar também algumas diferentes teorias que tentaram explicar a depressão ao longo do tempo, essas teorias foram divididas em biológicas e psicológicas. A literatura traz que a etiologia de transtornos mentais, como a depressão, é complexa, ou seja, não pode ser atribuída a um único fator ou teoria, mas sim é dependente de múltiplos fatores, como os fatores biológicos, ambientais e genéticos, além da interação entre eles, algo próximo ao modelo de Nesse (BERNARAS; JAUREGUIZAR; GARAIGORDOBIL, 2019).

A heterogeneidade fenotípica do TD tem desafiado a prática clínica e a ciência, além da sobreposição fisiopatológica com outros transtornos mentais graves como a esquizofrenia e o transtorno bipolar. Um estudo de associação ampla do genoma (GWAS) que utilizou análises de pontuação poligênica, mostrou que a depressão de início precoce é geneticamente mais semelhante à esquizofrenia e ao transtorno bipolar

do que aquela de início na idade adulta (POWER; TANSEY; BUTTENSCHØN; COHEN-WOODS *et al.*, 2017). Outro estudo já trouxe, por exemplo, semelhanças genéticas entre esses transtornos psiquiátricos e sugere a necessidade de análises cruzadas dessas desordens mentais como a melhor maneira de impulsionar a descoberta de genes para depressão ou transtornos psiquiátricos em geral (AMARE; VAEZ; HSU; DIREK *et al.*, 2020).

Estudos genético-epidemiológicos evidenciaram que a depressão é familiar, ou seja, estimaram sua herdabilidade entre 16 e 37% (GATZ; PEDERSEN; PLOMIN; NESSELROADE *et al.*, 1992; SULLIVAN; NEALE; KENDLER, 2000). Observa-se que pessoas com alto risco familiar/genético para depressão tendem a ter uma idade de início precoce, além de atender à maioria dos critérios sintomáticos do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) e sofrem recorrências (KENDLER; GATZ; GARDNER; PEDERSEN, 2007).

Estas estimativas de hereditariedade estão sendo complementadas com estudos de associação que objetivam identificar genes com um possível papel na suscetibilidade à depressão, além disso, buscam também por polimorfismos genéticos ocorridos nestes mesmos genes (CONSORTIUM, 2015; HEK; DEMIRKAN; LAHTI; TERRACCIANO *et al.*, 2013; HYDE; NAGLE; TIAN; CHEN *et al.*, 2016; KOHLI; LUCAE; SAEMANN; SCHMIDT *et al.*, 2011; RIPKE; WRAY; LEWIS; HAMILTON *et al.*, 2013; WRAY; PERGADIA; BLACKWOOD; PENNINX *et al.*, 2012).

Foi realizado um GWAS sobre gravidade de tentativa de suicídio, em que pessoas com depressão maior apresentaram associações dos genes envolvidos na produção de energia anaeróbica (LDHB), regulação do ritmo circadiano (ARNTL2) e catabolismo de tirosina (FAH) com maior letalidade das tentativas de suicídio. Esses achados evidenciaram fatores de risco genéticos para tal fenômeno (LEVEY; POLIMANTI; CHENG; ZHOU *et al.*, 2019). Outro GWAS que buscou identificar genes que influenciam a associação de eventos estressantes com depressão, ou seja, análise de gene vs. ambiente, identificou que o rs10510057, ao interagir com estressores, pode estar envolvido no risco de depressão. Este SNP está localizado em 10q26 próximo aos reguladores de sinalização da proteína G 10 (RGS10), que codifica uma molécula reguladora envolvida na resposta ao estresse, o que é condizente com a

associação descrita (OTOWA; KAWAMURA; TSUTSUMI; KAWAKAMI *et al.*, 2016).

Os genes candidatos no sistema serotoninérgico que se associaram ao TD incluem o polimorfismo do transportador de serotonina (5-HTT), sendo a região polimórfica denominada 5-HTTLPR. Esta região é localizada ~1 kb a montante do sítio de iniciação da transcrição do gene 5-HTT e é composto por 16 elementos repetidos. O polimorfismo consiste em uma inserção ou deleção de 44 pares de bases envolvendo de 6 a 8 elementos repetidos. Indivíduos com o alelo 5-HTTLPR curto e função 5-HTT reduzida teve maiores características de personalidade relacionadas à ansiedade ($P=0.024$). Um SNP de triptofano hidroxilase (TPH2), rs1386494, apresentou associação com o TD, devido ao aumento do alelo G neste grupo ($P=0.012$ após correção de Bonferroni) (LESCH; BENGEL; HEILS; SABOL *et al.*, 1996; LOHOFF, 2010; ZILL; BAGHAI; ZWANZGER; SCHÜLE *et al.*, 2004). Além deste sistema monoaminérgico importante da serotonina, o polimorfismo de repetição em tandem de número variável (VNTR) no gene da monoamina oxidase A (MAO-A) e sua associação com a resposta ao tratamento antidepressivo foram analisados (YU; TSAI; HONG; CHEN *et al.*, 2005).

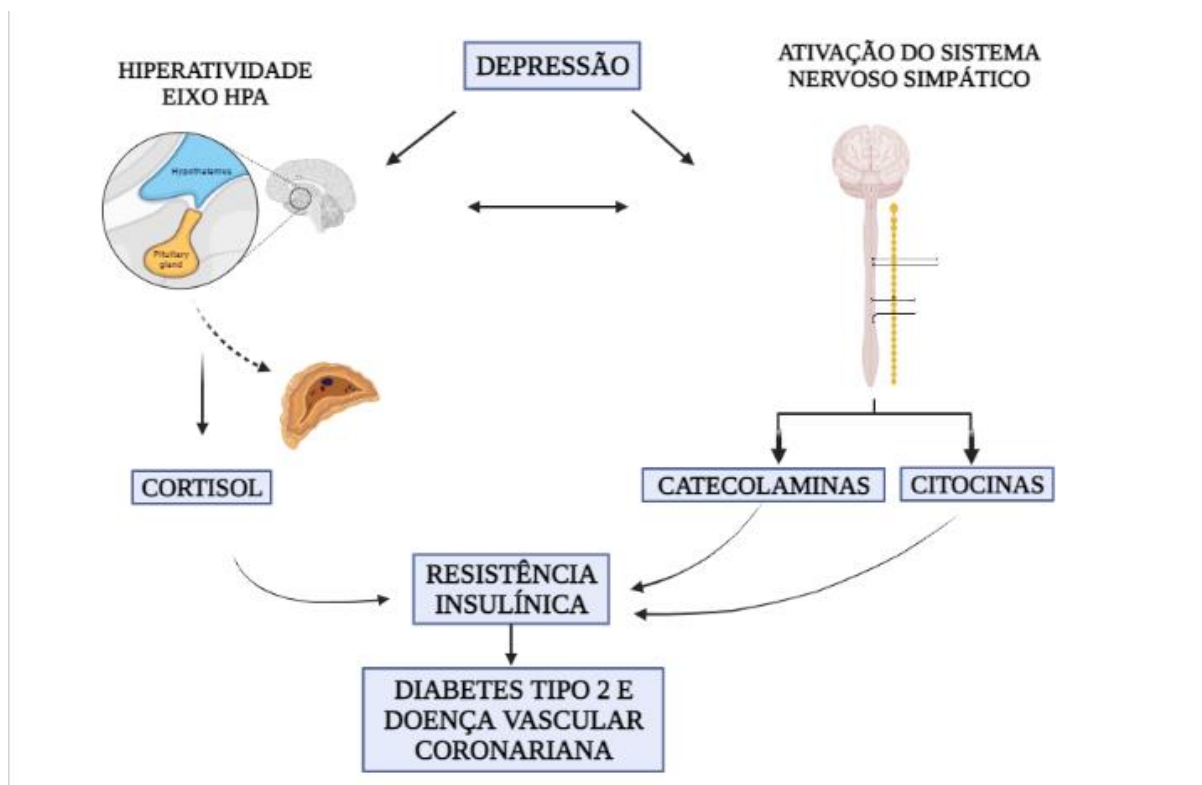
O conhecimento genético a respeito da fisiopatologia da depressão tem sido um dos mais difundidos nos últimos anos, além desta vertente, uma nova área de investigação relacionada à fisiopatologia do TD é o microbioma intestinal. A díade intestino-cérebro e o papel do microbioma intestinal na depressão foram investigados (CHEUNG; GOLDENTHAL; UHLEMANN; MANN *et al.*, 2019). A evidência de que o TD é mais do que um transtorno mental e pode ser classificado como uma doença sistêmica tem aumentado (LIANG; WU; HU; WANG *et al.*, 2018).

Com isso, a depressão impacta negativamente a expectativa de vida das pessoas com este transtorno, em parte devido ao suicídio, e o restante em virtude do aumento significativo da vulnerabilidade a distúrbios clínicos importantes, como doenças cardiovasculares e derrame, doenças autoimunes, diabetes e câncer (BENROS; WALTOFT; NORDENTOFT; OSTERGAARD *et al.*, 2013; BORTOLATO; HYPHANTIS; VALPIONE; PERINI *et al.*, 2017; WINDLE; WINDLE, 2013). A morbidade e a mortalidade associadas à depressão leva à reflexão dos seus fatores de risco dentre os já discutidos aqui e aqueles incluindo: história familiar de depressão

(aproximadamente 35% do risco é hereditário), abuso e negligência no início da vida, bem como ser mulher e estressores da vida recente. Doenças clínicas também aumentam o risco de depressão, sobretudo com taxas altas associadas a distúrbios metabólicos, como por exemplo, doenças cardiovasculares e autoimunes (BLOOM; CHEN; MCGOVERN, 2018; KATON, 2011).

Existe uma relação bidirecional entre a depressão e estas condições patológicas, em sua maioria das vezes crônicas (BEUREL; TOUPS; NEMEROFF, 2020). Em outros termos, os comportamentos impróprios de risco à saúde e as alterações psicobiológicas associadas à depressão aumentam o risco de doenças crônicas, e as transformações biológicas e complicações associadas às doenças crônicas podem antecipar episódios depressivos (HASIN; SARVET; MEYERS; SAHA *et al.*, 2018). A depressão comórbida está relacionada ao aumento da sintomatologia, prejuízo funcional, custos médicos, baixa adesão ao planejamento de autocuidado e aumento do risco de morbidade e mortalidade em pacientes com doenças crônicas. Por outro lado, a depressão pode piorar o curso dessas patologias devido ao seu impacto em fatores pró-inflamatórios, eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), sistema nervoso autônomo e fatores metabólicos, além de se associar a um maior risco de obesidade, sedentarismo, tabagismo e baixa adesão ao tratamento (HASLER; PINE; GAMMA; MILOS *et al.*, 2004; HEDAYATI; MINHJUDDIN; TOTO; MORRIS *et al.*, 2009; MOULTON; HOPKINS; ISMAIL; STAHL, 2018). A figura 2 descreve o eixo HPA e o sistema nervoso simpático os quais são ativados pelo estresse (CHAMPANERI; WAND; MALHOTRA; CASAGRANDE *et al.*, 2010). A liberação excessiva de cortisol associados à atividade do eixo HPA, além dos níveis aumentados de catecolaminas e citocinas associados ao aumento da ativação simpática potencializam o aumento da resistência à insulina, que é um fator de risco para diabetes e doença cardíaca coronariana (KATON, 2011).

Figura 1- Efeitos psicofisiológicos da depressão



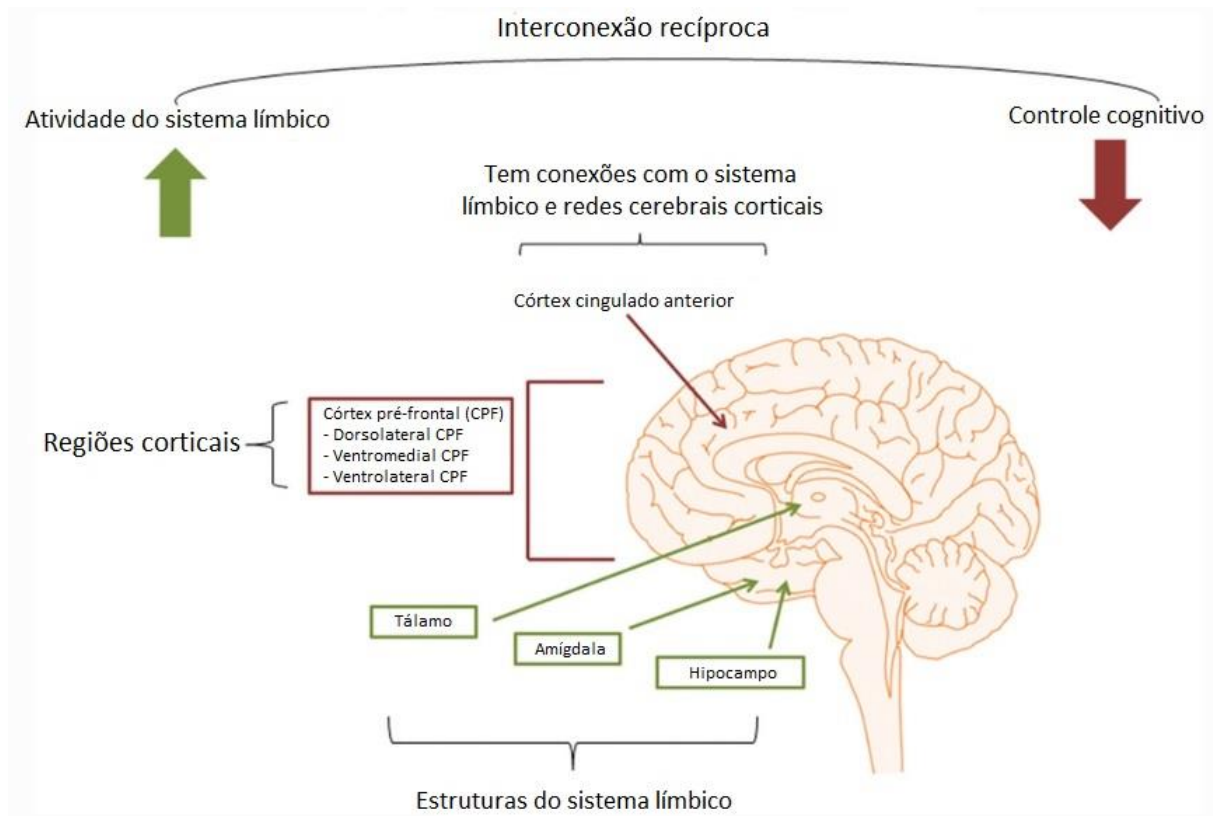
Fonte: eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Adaptado de Champaneri S, Wand GS, Malhotra SS, Casagrande SS, Golden SH. Bases biológicas da depressão em adultos com diabetes. 2010. O aplicativo Biorender foi utilizado para construir a figura em: biorender.com.

3.1.2.3 Teoria cognitiva da depressão

O TD é multidimensional e surge de interações complexas que ocorrem entre fatores biológicos, comportamentais, psicossociais e culturais ao longo da vida de uma pessoa (CLARK; CUTHBERT; LEWIS-FERNÁNDEZ; NARROW *et al.*, 2017). Os eventos adversos precoces, por exemplo, contribuem para o desenvolvimento da depressão, pois os pensamentos, crenças e atitudes dos indivíduos afetados são disfuncionais (DISNER; BEEVERS; HAIGH; BECK, 2011; ELSAYED; FIELDS; OLVERA; WILLIAMSON, 2019; SALEH; STATHOPOULOU; DADÉ; NDIAYE *et al.*, 2015; WEDER; ZHANG; JENSEN; YANG *et al.*, 2014). Já foi demonstrado que o processamento da informação e a regulação da emoção são alterados no TD (PARK; ROSENBLAT; LEE; PAN *et al.*, 2019). O sistema límbico desempenha um papel importante na regulação da emoção e, geralmente, existe uma interligação mútua entre o sistema límbico e as redes cognitivas no cérebro (Figura 2) (DEAN; KESHAVAN, 2017). Pessoas com depressão apresentam o sistema corticolímbico desregulado e uma

explicação abrangente do modelo cognitivo para depressão pode ser encontrada em revisões (ABRAMSON; SELIGMAN; TEASDALE, 1978; BECK, 1987; DISNER; BEEVERS; HAIGH; BECK, 2011; PARK; ROSENBLAT; LEE; PAN *et al.*, 2019). Foi assim que tratamentos como a terapia cognitivo-comportamental (TCC) (ALBERT; POTTER; BOYD; KANG *et al.*, 2019) foi desenvolvido. Aaron T. Beck no início do século 20 a criou com o intuito de orientar os pacientes a desenvolverem uma percepção consciente das distorções cognitivas e desafiar as crenças não adaptativas (DISNER; BEEVERS; HAIGH; BECK, 2011).

Figura 2- Interconexão recíproca entre o sistema límbico e redes cognitivas



Fonte: figura adaptada de Pitsillou E. et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. 2019. Em condições não patológicas, existe uma interconexão mútua entre o sistema límbico e as redes cognitivas do cérebro. O sistema límbico, que regula as funções autonômicas e endócrinas em resposta a estímulos emocionais, está superativado na depressão (setas verdes e caixas verdes) e as redes cognitivas são desreguladas (setas vermelhas e caixas vermelhas). As principais áreas do sistema límbico e regiões corticais são mostradas.

3.1.2.4 Teorias Psicológicas

As teorias psicológicas contribuem para uma maior compreensão da fisiopatologia da depressão a partir do ponto de vista da subjetividade do ser humano e suas relações interpessoais e com o meio. Existem inúmeras delas na literatura, mas aqui foram pontuadas aquelas mais aceitas e utilizadas até o momento na prática clínica da psicologia (BYLSMA, 2021; CAMPOS, 2016; SKINNER, 1953).

Apego e depressão

A teoria do apego declara que o apego entre mãe-bebê deve ser desenvolvido de maneira segura, afetuosa, do contrário, existe a possibilidade de pré-dispor a criança a um transtorno mental grave como a depressão. Existe uma habilidade das mães responsável por reconhecer e responder apropriadamente aos estados mentais dos bebês, ou seja, aos pensamentos, desejos e emoções dos bebês, quando essa sensibilidade materna falha por algum motivo, cria-se um apego perturbado entre mãe-bebê, sendo que o adequado seria construir um apego seguro. Esta habilidade é considerada crucial para o desenvolvimento emocional inicial adequado dos bebês (BIGELOW; BEEBE; POWER; STAFFORD *et al.*, 2018; GERGELY; WATSON, 1999); FONAGY; STEELE; STEELE; HIGGITT *et al.*, 1994; (BLATT, 2004; BOWLBY, 1976; FONAGY; GERGELY; JURIST; TARGET, 2018; FONAGY; STEELE; STEELE; HIGGITT *et al.*, 1994).

Teoria comportamental

Pelo olhar da análise do comportamento, a depressão deve ser conceituada como um padrão complexo de interação com o ambiente, sendo preciso para a sua compreensão uma análise funcional do mesmo (VASCONCELLOS; ROCHA; MACIEL, 2010). Para possibilitar esta análise é necessário considerar que o indivíduo interage com o ambiente por meio de estímulos antecedentes e consequentes, uma vez que esses últimos irão influenciar a execução de comportamentos futuros, aumentando ou diminuindo sua frequência (TOURINHO, 1999). Dentre os teóricos que fizeram os primeiros relatos sobre o modelo comportamental para depressão estão Lazarus (1968), Burgess (1969) e Lewinsohn, Weinstein e Shaw (1969). No entanto, Skinner, em 1953, já havia tentado pela primeira vez realizar uma análise funcional do TD em seu livro “Ciência e Comportamento Humano”, no qual a depressão é definida como um

enfraquecimento do comportamento e a solidão, sendo estas consequências da interrupção de sucessões estabelecidas de comportamento que foram positivamente reforçadas pelo meio social. O conceito da depressão como um fenômeno de extinção foi tomada como central para todos os posicionamentos comportamentais (BURGESS, 1969; LAZARUS, 1968; LEWINSOHN, 1975; SKINNER, 1953).

Outro autor que forneceu um pouco mais de detalhes sobre a análise funcional da depressão foi Ferster (FERSTER, 1966). Nesta análise ele considerava a depressão como sendo caracterizada por retardo dos processos psicomotores e de pensamento e por uma redução ou ausência de comportamentos anteriormente bem-sucedidos. Dessa maneira, a característica principal de um indivíduo deprimido é uma frequência reduzida de emissão de comportamento positivamente reforçado. O teórico listou diversos fatores etiológicos envolvidos no TD, tais como: (a) mudanças ambientais repentinas; (b) punição e controle aversivo; e (c) mudanças nas contingências de reforço, que podem dar origem à depressão, ou seja, uma taxa reduzida de comportamento (FERSTER, 1973).

A ideia de Lazarus é baseada em pilares parecidos aos de Ferster: na falta de reforço resultando em repertório enfraquecido, como se a depressão se manifestasse devido a "função de reforçadores inadequados ou insuficientes". Após o reforçador significativo ser retirado do indivíduo ele entra em um estado de luto, sem a capacidade de buscar ou obter outros reforçadores, entrando no estado de "depressão" (LAZARUS, 1972). Lewinsohn também incentivou a hipótese de que a baixa taxa de resposta ao reforço positivo constitui uma explicação suficiente para partes da síndrome depressiva, como se o indivíduo com depressão fosse considerado em um cronograma de extinção prolongado (LEWINSOHN; MACPHILLAMY, 1974).

Teoria do autocontrole

Foi Kanfer quem descreveu um dos modelos de autocontrole para depressão. O teórico vê o autocontrole como aqueles processos pelos quais uma pessoa altera a probabilidade de uma resposta na ausência de suportes externos imediatos. Para tanto ele desenvolveu três processos que foram postulados em um modelo de ciclo de feedback: automonitoramento, autoavaliação e auto-reforço (KANFER, 1970).

O automonitoramento consiste nas observações do próprio comportamento, junto aos seus antecedentes situacionais e suas consequências. Um exemplo seria, em procedimentos de terapia de autocontrole, os tabagistas podem registrar os locais em que fumam, os homens socialmente ansiosos podem anotar o número de contatos que têm com mulheres e as pessoas com sobrepeso podem contar calorias. Sendo assim, o automonitoramento compreende não apenas uma consciência perceptiva passiva de eventos, mas uma atenção seletiva a certas categorias de eventos e a habilidade de fazer distinções precisas. Deficiências específicas no comportamento de automonitoramento representam uma forma potencial de autocontrole mal-adaptado (KANFER, 1971). O outro processo envolvido no modelo de autocontrole proposto por Kanfer é a autoavaliação, a qual se refere à comparação entre uma estimativa de desempenho (advinda do automonitoramento) e um critério ou padrão interno. Por exemplo, quem está de dieta compara a contagem de calorias do dia com a meta e avalia se o critério foi atendido ou não. Os padrões podem proceder de diferentes fontes. Os critérios podem ou não ser realistas e, assim, critérios internos selecionados de maneira indevida podem representar outro tipo específico de déficit no comportamento de autocontrole. Segundo o autor, a autoavaliação deve ser então conhecida como a comparação do desempenho atribuído internamente a um padrão ou critério, sendo que o desempenho é enaltecido apenas se for atribuído internamente e reconhecido como excedendo um critério de sucesso (BANDURA, 1971; KANFER, 1970).

Contudo, a sintomatologia da depressão é tida como reflexos diretos ou indiretos de déficits de autocontrole. O controle de eventos negativos se reflete no pessimismo e na visão negativa do mundo, do futuro e do eu que caracterizam o TD. Queixas de desmotivação e desesperança em relação ao futuro também repercuti esse déficit. Parâmetros de autoavaliação pouco flexíveis culminam diretamente no estabelecimento de metas irrealistas e como consequência apresentam falta de autoestima e autoavaliação negativa. Neste modelo o desamparo se configura pela atribuição inadequada de responsabilidade interna, ou uma crença na incapacidade de produzir mudanças. Por fim, a culpa pode ser entendida como a atribuição interna de responsabilidade pelo fracasso (LAZARUS, 1968).

Teoria interpessoal

Esta teoria traz que a origem da depressão é interpessoal, ou seja, ela considera como principal mecanismo causal do TD a interpretação negativa de um evento estressante (GOODMAN; GOTLIB, 1999; GOTLIB, 1982). A partir desta teoria surgiram com os especialistas, Gerald L. Klerman, Myrna M. Weissman e colaboradores, o método de psicoterapia interpessoal para pacientes com depressão. Este método foi um tratamento reproduzível e limitado pelo tempo que obteve sucesso em pesquisas anteriores (BECK; AARON; SHAW; RUSH, 1979; FAIRBURN; JONES; PEVELER; CARR *et al.*, 1991; KLERMAN; WEISSMAN; ROUNSAVILLE; CHEVRON, 1984). O tratamento é baseado na ligação intuitivamente atraente e empiricamente suportada entre o humor e os eventos da vida, basicamente, o que acontece na vida de uma pessoa afeta como ela se sente; de modo contrário, a maneira como a pessoa se sente pode influenciar sua habilidade de desempenhar o próprio papel social, o que impacta no modo como os eventos ocorrem. A abordagem terapêutica é dividida em três fases e geralmente é prescrita por um período predeterminado de 14 a 16 semanas, uma terapia segundo os autores do "aqui e agora" focada em eventos presentes que não tem nenhuma pretensão de mudar o caráter e evita abordagens psicodinâmicas como a interpretação de sonhos ou transferência e se concentra nas emoções, no âmbito interpessoal, em vez de cognições distorcidas (KLERMAN; WEISSMAN; ROUNSAVILLE; CHEVRON, 1984; MARKOWITZ, 1995). As psicoterapias psicodinâmicas e interpessoais para a ansiedade tem como foco os relacionamentos e os afetos associados. Essas abordagens visam a melhoria da capacidade de reflexão dos pacientes e os auxiliam a reconhecer e tolerar as respostas emocionais e os perigos percebidos em torno do apego (MARKOWITZ; MILROD, 2011).

As teorias interpessoais da depressão juvenil, por exemplo, trazem que experiências interpessoais embaraçosas com famílias podem levar ao aumento dos sintomas depressivos na juventude (RUDOLPH; HAMMEN; BURGE; LINDBERG *et al.*, 2000). Além do mais, essas teorias e pesquisas indicam que as meninas são mais vulneráveis a problemas interpessoais do que os meninos. Este fenômeno decorre devido às meninas confiarem mais nos relacionamentos interpessoais como fonte de apoio social, seu senso de valor e seu bem-estar emocional. Essa confiança nas relações interpessoais as coloca em maior risco de sintomas depressivos quando comparadas aos meninos (NOLEN-HOEKSEMA; GIRGUS, 1994).

Teorias socioculturais

A contribuição de componentes culturais representa um fator determinante para aumentar ainda mais a complexidade das relações que constituem determinado fenômeno. As sociedades atuais apresentam processos sociais específicos que favoreceram o surgimento e engendramento crescente de diversos fenômenos relacionados ao tema da subjetividade, entre os quais é possível incluir a depressão. O tipo de sociedade, os valores e costumes validados no próprio meio determinam o modo como as pessoas pensam o mundo, promovem saúde e principalmente, adoecem (FERREIRA; TOURINHO, 2011; TOURINHO, 2006).

Um exemplo bastante citado na literatura é a aculturação de jovens hispânicos a qual tem sido vista como a aquisição de elementos culturais da cultura dominante dos EUA (CABASSA, 2003) e, assim, a aculturação da juventude hispânica pode vivenciar mudanças em suas atitudes, comportamentos, práticas, relações interpessoais, idioma, valores e identificações étnicas (LORENZO-BLANCO; UNGER; BAEZCONDE-GARBANATI; RITT-OLSON *et al.*, 2012; SCHWARTZ; UNGER; ZAMBOANGA; SZAPOCZNIK, 2010). Desde os primórdios, a aculturação era entendida como um processo unidimensional no qual esses jovens hispânicos se desligam completamente ou nunca aprendem sobre sua cultura hispânica porque adotou aspectos da cultura dominante norteamericana. A teoria da aculturação multidimensional mais recente sugere que a juventude hispânica pode aculturar e enculturar ao mesmo tempo, sendo que a enculturação é o método pelo qual a juventude hispânica aprende e se associa às práticas, valores e identificações de sua cultura hispânica (CABASSA, 2003; SCHWARTZ; UNGER; ZAMBOANGA; SZAPOCZNIK, 2010).

Os pais hispânicos educam seus filhos de acordo com valores culturais e estilos de interação que diferem daqueles da cultura dominadora dos EUA (CAUCE; DOMENECH-RODRIGUEZ, 2002; ZAYAS; LESTER; CABASSA; FORTUNA, 2005), por exemplo, eles valorizam a proximidade das relações familiares interpessoais, respeito aos adultos e papéis tradicionais de gênero (VILLANUEVA; GRABER; BROOKS-GUNN, 2008). Alguns estudos propõem, por exemplo, que a aculturação geralmente é acompanhada por uma deterioração no funcionamento familiar por meio da perda dos valores culturais hispânicos que promovem a coesão familiar e

desencorajam o conflito familiar (GONZALES; DEARDORFF; FORMOSO; BARR *et al.*, 2006). Além disso, a aculturação foi vinculada a um maior conflito familiar e à redução da coesão familiar entre os hispânicos (MIRANDA; ESTRADA; FIRPO-JIMENEZ, 2000), e o funcionamento familiar foi associado a sintomas depressivos em jovens de nacionalidade mexicana (62% nascidos nos Estados Unidos) (GONZALES; DEARDORFF; FORMOSO; BARR *et al.*, 2006) e uma amostra variada de adultos hispânicos. Assim, verificou-se que a perda dos próprios valores culturais aumenta o risco de TD na juventude hispânica (GONZALES; DEARDORFF; FORMOSO; BARR *et al.*, 2006; ZAYAS; LESTER; CABASSA; FORTUNA, 2005).

Outro estudo abordou a questão da correlação entre recessões e suicídio a qual é uma das associações estatísticas mais bem caracterizadas da história demográfica (STUCKLER; BASU; SUHRCKE; COUTTS *et al.*, 2009). No ano de 1897, Durkheim tomou nota: "É um fato bem conhecido que as crises econômicas têm um efeito agravante sobre a tendência suicida" (DURKHEIM, 2002). Na América do Norte e na Europa, duas regiões mais afetadas pela pior crise financeira desde a "Grande Depressão", os suicídios aumentaram significativamente (REEVES; MCKEE; STUCKLER, 2014).

3.1.2.5 Teorias biológicas e o impacto do ELS na pré-disposição à depressão

As teorias biológicas da depressão abrangem perspectivas diferentes, porém a literatura mostra que estas perspectivas se comunicam em alguns momentos quando se tenta dissecar a fisiopatologia da depressão (PITSILLOU; BRESNEHAN; KAGARAKIS; WIJOYO *et al.*, 2020). Desde a primeira hipótese sobre o desbalanço de monoaminas no cérebro até ao aumento da permeabilidade da BHE que nos faz pensar na teoria por compartimentabilização da depressão existem mecanismos moleculares e celulares que formam uma rede de sistemas fisiológicos que compartilham de sistemas de comunicação que são afetados diante de transtornos mentais como o TD (BEUREL; TOUPS; NEMEROFF, 2020).

A hipótese monoaminérgica na depressão e enzimas monoamina oxidase (MAO)

Descoberta na década de 1950 durante testes com os primeiros antidepressivos desenvolvidos, a hipótese monoaminérgica postula que a depleção de monoaminas

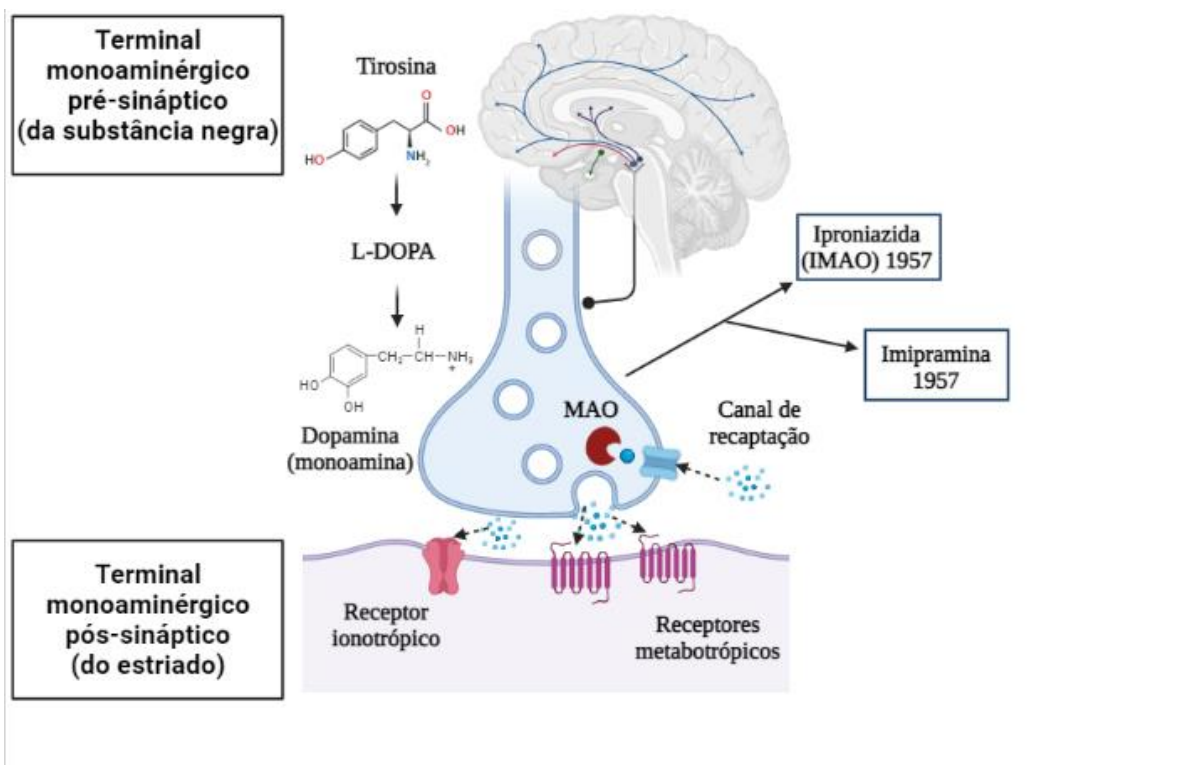
(serotonina, dopamina e noradrenalina) na sinapse é responsável por alterações no humor. O equilíbrio químico no cérebro é primordial para o seu funcionamento adequado e, embora seja improvável que a causa do TD seja devido apenas ao desequilíbrio químico, ele consolidou a base para o avanço no tratamento com antidepressivos. A maior parte dos antidepressivos atualmente disponível para o tratamento da depressão tem como alvo o sistema de monoaminas e visa aumentar a disponibilidade de serotonina (5-HT), norepinefrina e dopamina no cérebro (MASSART; MONGEAU; LANFUMEY, 2012; PEREZ-CABALLERO; TORRES-SANCHEZ; ROMERO-LÓPEZ-ALBERCA; GONZÁLEZ-SAIZ *et al.*, 2019; RICHELSON, 2013). Apesar de esses antidepressivos serem o tratamento de primeira escolha para TD, é considerável observar que apenas um terço dos pacientes responde totalmente e doses menores são geralmente prescritas para minimizar a chance de reações adversas (PANDARAKALAM, 2018). Outra classe importante no tratamento medicamentoso da depressão são os inibidores de recaptção de serotonina (SSRIs), os quais foram criados a fim de potencializar o efeito antidepressivo agindo sobre os transportadores de serotonina, pois com o tempo os receptores 5-HT, incluindo os receptores 5-HT_{1A} são dessensibilizados pela serotonina extracelular aumentada rapidamente e utilizada de forma crônica (BABB; LINNROS; COMMONS, 2018; BLIER; CHAPUT; MONTIGNY, 1988). O lítio tem sido disponibilizado desde 1948 para o tratamento de transtorno bipolar e episódios depressivos, apesar de seu modo de ação ainda não ter sido esclarecido (WON; KIM, 2017).

A desregulação das enzimas MAO na depressão foi descoberta em observações clínicas envolvendo imipramina e iproniazida. Essas enzimas são responsáveis pela desaminação oxidativa de neurotransmissores monoaminas, os controlando e protegendo os neurônios de amins exógenas (YOU DIM; EDMONDSON; TIPTON, 2006). Considerando a sensibilidade do inibidor e na seletividade do substrato, dois subtipos de MAO foram descritos; MAO-A e MAO-B. Depois de serem liberados na sinapse, os neurotransmissores são conduzidos de volta para a célula pré-sináptica e decompostos pela MAO (PEREZ-CABALLERO; TORRES-SANCHEZ; ROMERO-LÓPEZ-ALBERCA; GONZÁLEZ-SAIZ *et al.*, 2019). Assim, as monoaminas são degradadas em aldeídos juntamente com a produção de amônia (de amins primárias) ou amins substituídas (derivadas de amins secundárias) (BORTOLATO; CHEN; SHIH, 2008). Essas reações catalíticas produzem peróxido de hidrogênio (H₂O₂); uma

molécula já reconhecida pelo seu efeito neurotóxico. Sabe-se que a produção de H₂O₂ é capaz de gerar espécies reativas de oxigênio (ROS), levando à indução de apoptose neuronal por dano mitocondrial (BORTOLATO; CHEN; SHIH, 2008). Um estudo que avaliou a capacidade antioxidante da cataxantina em ratos, observou que este resultado foi alcançado por regulação negativa da MAO (MATHIMARAN; KUMAR; PRAJAPATI; AMPAPATHI *et al.*, 2021). Graças à atividade da MAO no turnover de aminas dentro das células neuronais, o interesse em seu papel terapêutico dos inibidores da MAO se mantém. Sobretudo, os inibidores dessas enzimas (notavelmente MAO-A) mostraram ser eficazes como antidepressivos no tratamento de distúrbios psiquiátricos, como o TD (FINBERG; RABEY, 2016).

Estudos clínicos que envolveram imipramina e iproniazida, demonstraram que a desregulação da MAO pode prejudicar a atividade cerebral emocional, cognitiva, perceptiva e motora (BORTOLATO; SHIH, 2011). Entende-se que a regulação positiva dessas enzimas MAO favorece a fisiopatologia do TD, reduzindo a concentração de neurotransmissores na sinapse, resultando na redução da transmissão neuronal central (BORTOLATO; CHEN; SHIH, 2008). As medicações antidepressivas mais amplamente administradas atualmente agem inibindo a ação dessas enzimas dentro das células pré-sinápticas (Figura 3) (TAYLOR; FRICKER; DEVI; GOMES, 2005).

Figura 3- Representação da via de ação dos antidepressivos IMAO



Fonte: figura adaptada de Pitsillou E. et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. 2019. Representação esquemática da via pela qual os neurotransmissores de monoamina são liberados e removidos da fenda sináptica, com foco especial nas enzimas MAO as quais se acredita serem reguladas positivamente em pacientes com TD. A dopamina é sintetizada a partir da tirosina e liberada na fenda sináptica. Este neurotransmissor pode interagir com os receptores nas células pós-sinápticas ou pode ligar-se aos canais de recaptação e tornar-se oxidado pelas enzimas MAO. A descoberta dessas enzimas MAO e seu significado para a depressão foi atribuída a testes de drogas não relacionados com iproniazida e imipramina em 1957. O aplicativo Biorender foi utilizado para construir a figura em: biorender.com.

Glutamato e ácido γ -aminobutírico (GABA)

O glutamato, com função excitatória, e o GABA, ação inibitória, são neurotransmissores que compõem mais um dos grandes sistemas de neurotransmissão do SNC e estão implicados na fisiopatologia da depressão. A compreensão da participação do glutamato e do GABA no TD é complexa e um estudo já apontou que esses neurotransmissores estão diminuídos em pacientes com TD quando comparados aos controles (HASLER; VAN DER VEEN; TUMONIS; MEYERS *et al.*, 2007). No entanto, o aumento do glutamato extracelular também pode ser prejudicial para os neurônios e geralmente está associado à inflamação e estresse. Foi evidenciado que o estresse crônico provoca uma diminuição na quantidade de astrócitos no hipocampo e resulta no acúmulo de glutamato, uma vez que os astrócitos são capazes de absorvê-lo

por meio de transportadores de aminoácidos excitatórios (HEI; CHEN; WANG; LI *et al.*, 2019). Esse acúmulo pode levar à superativação dos receptores ionotrópicos de glutamato, provocando excitotoxicidade, bem como alterações estruturais (LEWERENZ; MAHER, 2015).

A hipótese de que a cetamina pode aumentar a neurotransmissão em pessoas com depressão é apoiada por uma série de observações relacionadas aos efeitos dos antagonistas dos receptores NMDA (um dos tipos de receptores de glutamato): 1) reduzem a ativação de neurônios GABA no hipocampo e córtex pré-frontal, 2) aumentam o disparo neuronal e aumentam os níveis extracelulares de glutamato no córtex pré-frontal e 3) aumentam os níveis e a ativação de glutamato cortical (CHOWDHURY; BEHAR; CHO; THOMAS *et al.*, 2012; KRYSTAL; D'SOUZA; MATHALON; PERRY *et al.*, 2003; STONE; DIETRICH; EDDEN; MEHTA *et al.*, 2012). Além disso, as ações da cetamina independentes do receptor NMDA foram amplamente descritas recentemente (SLEIGH; HARVEY; VOSS; DENNY, 2014; ZANOS; MOADDEL; MORRIS; GEORGIU *et al.*, 2016; ZORUMSKI; IZUMI; MENNERICK, 2016).

Inflamação na depressão

A inflamação ou resposta inflamatória é a consequência da ativação do sistema imunológico que na maior parte das vezes se manifesta como uma reação localizada com irritação, lesão ou infecções; associados a calor, vermelhidão, edema e dor e, ocasionalmente, febre; sendo necessários para eliminar a injúria. Muitos tipos de células imunológicas e mecanismos são acionados para manter a homeostase, mas a falha desse sistema muitas vezes favorece o surgimento de doenças, com dados crescentes de que isso ocorre em transtornos psiquiátricos, incluindo depressão (MURPHY, 2012).

O sistema imunológico é classicamente dividido em duas categorias: inata e adaptativa, ainda que esses dois atuem conjuntamente para garantir imunidade adequada. O sistema imune inato é a primeira linha de defesa, já que as células mieloides imunes inatas (macrófagos/monócitos, células dendríticas) e células linfóides (natural killer [NK]) vigiam constantemente a circulação com o objetivo de fornecer respostas rápidas. Estas células possuem receptores os quais são ativados quando identificam padrões moleculares associados a danos (DAMPs) ou padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs); os DAMPs são moléculas hospedeiras que sinalizam

danos celulares (por exemplo, proteínas de choque térmico), enquanto os PAMPS estão presentes em patógenos infecciosos (GONG; LIU; JIANG; ZHOU, 2020). Essa via depois de ativada, macrófagos e células dendríticas produzem citocinas (interleucinas e/ou quimiocinas), que recrutam outras células do sistema imunológico para o local da infecção ou da injúria. Outra parte da atividade inflamatória, consiste nas células dendríticas que iniciam a resposta imune adaptativa apresentando antígenos às células do sistema imune adaptativo, estas são também denominadas células apresentadoras de antígeno (APCs) (CHEN; NUÑEZ, 2010).

A microglia é definida como o conjunto de células imunológicas especializadas do cérebro que compreende 5%-10% do total de células cerebrais, responsáveis por desempenharem funções semelhantes a macrófagos e outras atividades especializadas (KIM; DE VELLIS, 2005). Além de manter a homeostase do SNC, a microglia fornece respostas rápidas a danos ou infecção. Dados mostram que estas células são importantes para a modulação sináptica (por exemplo, poda de sinapses e neurogênese) e são ativadas em muitas doenças neurodegenerativas e neuropsiquiátricas, favorecendo a patologia por promover a neuroinflamação (YIRMIYA; RIMMERMAN; RESHEF, 2015). A heterogeneidade da microglia aponta para uma possível existência de seus subconjuntos os quais teriam papéis distintos no cérebro (MASUDA; SANKOWSKI; STASZEWSKI; BÖTTCHER *et al.*, 2019), porém mais estudos são necessários a fim de abranger o conhecimento sobre a complexidade da microglia e seu papel na fisiologia e adoecimento do cérebro.

A depressão bem como aquelas pessoas resistentes ao tratamento com antidepressivos apresentaram uma associação importante com a função imunológica central e periférica prejudicadas, com a indução de alterações neurobiológicas (GOLDSMITH; RAPAPORT; MILLER, 2016) reforçando a hipótese neuroimune para depressão. Ademais, alguns dados da literatura apontam uma ligação de casos de TD resistente a antidepressivos com processos inflamatórios e imunológicos disfuncionais (GONG; SU; CAO; LIAN *et al.*, 2018). A estimulação excessiva e crônica das células imunológicas como microglia, monócitos e macrófagos, têm um impacto significativo e adverso na estrutura e função neurobiológica no TD. Mediadores pró-inflamatórios, particularmente proteínas patogênicas, citocinas e quimiocinas agem alterando a integridade homeostática das células imunes (GONG; LIU; JIANG; ZHOU, 2020; GORMAN; CUMMINGS, 1993). Citocinas, como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6

(IL-6) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) tiveram sua expressão aumentada no cérebro e no plasma em pacientes que sofrem com TD (GONG; LIU; JIANG; ZHOU, 2020; GREDEL, J.; PARIKH, S.; ROTHSCHILD, A.; THASE, M. *et al.*, 2019; GRIFFITHS; FAVA; MILLER; RUSSELL *et al.*, 2017; GRIGOLEIT; KULLMANN; WOLF; HAMMES *et al.*, 2011). Uma vez que, a homeostase dos mecanismos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios no SNC é mediada principalmente pela microglia e astrócitos (GU; LI; TANG; ZHANG *et al.*, 2018) via ação do TNF- α e IL-1 (GUO; CALLAWAY; TING, 2015). Citocinas periféricas extras na inflamação patológica têm capacidade de saturar transportadores na BHE e entrar no cérebro, elevando ainda mais a concentração de citocinas pró-inflamatórias (HAAPAKOSKI; MATHIEU; EBMEIER; ALENIUS *et al.*, 2015).

O TNF- α e a IL-1 ainda são conhecidos principalmente por sua capacidade de estimular a inflamação via monócitos e macrófagos periféricos. Esses leucócitos circulantes secretam interleucina-8 (IL-8), levando a um aumento nas concentrações séricas de IL-8 em pacientes com depressão. IL-8 reforça a liberação de leucócitos adicionais para locais de inflamação (MIKOVA; YAKIMOVA; BOSMANS; KENIS *et al.*, 2001). O aumento do estresse psicológico desencadeia a comunicação entre o cérebro e o sistema imunológico, provocando a entrada de monócitos na BHE (MASEDUNSKAS; KING; TAN; COCHRAN *et al.*, 2006; MULLER, 2011).

Via ativação da NF- κ B liberando citocinas pró-inflamatórias, os monócitos provocam seus efeitos inflamatórios, onde interferem diretamente nos neurônios, astrócitos e microglia (MASEDUNSKAS; KING; TAN; COCHRAN *et al.*, 2006; MULLER, 2011). Na presença de estímulos que provocam estresse o impacto gerado compreende retração dendrítica neuronal (RADLEY; SISTI; HAO; ROCHER *et al.*, 2004), comprometimento da neurogênese; particularmente no hipocampo (GOULD; MCEWEN; TANAPAT; GALEA *et al.*, 1997) e uma perda de espinhas dendríticas no córtex pré-frontal (PFC) (MAGARIÑOS; MCEWEN; FLÜGGE; FUCHS, 1996).

O SNC conta ainda com células não microgliais para sustentar sua imunidade, com outros três tipos de macrófagos: macrófagos perivasculares, meníngeos e do plexo coróide (LI; BARRES, 2018), bem como células linfóides (BEUREL; LOWELL, 2018). Esses macrófagos estão localizados na interface do parênquima e dos vasos sanguíneos. Fisiologicamente, as células imunológicas periféricas não entram no

parênquima cerebral, embora algumas estejam presentes no líquido cefalorraquidiano (LCR) e nas meninges. Porém, em determinadas condições, macrófagos e células T podem cruzar a BHE e entrar no parênquima cerebral causando danos (WILSON; WENINGER; HUNTER, 2010). A BHE é composta de células endoteliais especializadas ligadas por junções estreitas, capaz de limitar a entrada de células imunológicas, vários constituintes do sangue e patógenos. É certo que a BHE impede que aproximadamente 98% dos anticorpos e pequenas moléculas entrem no parênquima, simultaneamente ainda garante o efluxo de outras moléculas. Muitas hipóteses foram propostas para explicar a maneira com que células imunológicas periféricas cruzam a BHE em circunstâncias patológicas. Em momentos de enfraquecimento da BHE ou em regiões onde a mesma é mais permissiva, como os órgãos circunventriculares e o plexo coróide, as células do sistema imunológico se infiltram no parênquima cerebral via diapedese (OUSMAN; KUBES, 2012; RANSOHOFF; ENGELHARDT, 2012).

Mediadores da inflamação: via de sinalização NF- κ B, Neurotrofinas, neurogênese, neuroplasticidade

A família de proteínas NF- κ B são vários homodímeros ou heterodímeros que ativam a transcrição de determinados genes (SUN; CHANG; JIN, 2013). TNF- α ou IL-1 ligam-se aos seus receptores de superfície da célula alvo, estimulando as proteínas NF- κ B latentes (LIU; ZHANG; JOO; SUN, 2017). O NF- κ B ativo atravessa a membrana nuclear e atua como um fator de transcrição, promovendo a transcrição de centenas de genes pró-inflamatórios, abrangendo múltiplas citocinas, quimiocinas e COX-2 (BRUCE ; JOHNSON ; LEWIS ; RAFF *et al.*, 2014; TANG; LIAO; HUNG; GE *et al.*, 2017).

O cérebro é frequentemente exposto a um processo dinâmico de novos desafios que variam com os estímulos sensoriais do ambiente. Para tanto, conta com a neuroplasticidade, que é a capacidade do cérebro de formar e reorganizar conexões sinápticas a fim de responder a lesões, novos conhecimentos ou experiências. Algumas vezes esse processo alcança maior eficácia por meio da estimulação e, em outras situações, eficiência inferior ou mesmo nula em decorrência de processos neurodegenerativos. Quando ocorre o estabelecimento de vias em que se sobrepõem à degeneração neuronal se tem um processo chamado neurodegeneração

neurodegeneração (LOLICH; HOLTZMAN; RAGO; VÁZQUEZ, 2015; RUIZ; DEL ÁNGEL; OLGUÍN; SILVA, 2018).

As neurotrofinas são glicoproteínas envolvidas diretamente na sobrevivência, crescimento, diferenciação e plasticidade das células neuronais, sendo o BDNF o mais amplamente expresso no cérebro (LU; YANG; SUN; ZHOU, 2014). O BDNF é inicialmente sintetizado como um precursor, proBDNF, em seguida é clivado em vários estágios para produzir a forma madura, BDNF (BOTHWELL, 2016). Sabe-se que proBDNF e BDNF interagem com receptores distintos, estão envolvidos em várias vias de sinalização e que seus resultados biologicamente opostos são frequentemente descritos como ‘yin e yang’ (LU; PANG; WOO, 2005).

A microinjeção de proBDNF na região CA1 do hipocampo em ratos controle induziu comportamento do tipo depressivo em um estudo (QIAO; AN; XU; MA, 2017). Enquanto dados de camundongos expostos ao estresse leve imprevisível crônico (CUMS), os níveis de BDNF foram diminuídos no hipocampo e córtex pré-frontal (CPF) do grupo CUMS em comparação ao grupo controle, mas elevados na amígdala basolateral (BLA) (HUANG; GAO; DONG; ZHOU *et al.*, 2018). Contudo, essas evidências sugerem que o equilíbrio entre os níveis de BDNF e proBDNF é alterado no TD e que esses valores podem diferir entre as regiões corticais e subcorticais (JAGGAR; FANIBUNDA; GHOSH; DUMAN *et al.*, 2019). O impacto na neurogênese é possível, uma vez que as neurotrofinas são importantes para sua regulação dentro da zona subventricular (SVZ) e da zona subgranular do giro denteado (SGZ) do cérebro humano adulto (VILAR; MIRA, 2016). Outros dados demonstraram que ácido ribonucléico interferente (RNAi) anulando o BDNF em camundongos, reduziu a diferenciação neuronal em 60% no giro dentado dorsal do hipocampo e a proliferação de novos neurônios não foi afetada (TALIAZ; STALL; DAR; ZANGEN, 2010). Este resultado indica que BDNF promove na maior parte das vezes a neurogênese por meio de seu benefício na sobrevivência ou diferenciação, em vez da proliferação celular (WEI; LIAO; QI; MENG *et al.*, 2015). Em contrapartida, alguns estudos mostraram resultados conflitantes, reforçando a necessidade de investigar mais a ligação entre neurotrofinas e depressão (GALVÃO; GARCIA-VERDUGO; ALVAREZ-BUYLLA, 2008).

Atualmente, acredita-se que os antidepressivos são capazes de alterar a expressão gênica e promover alterações neuroplásticas secundárias, tornando-os mais eficazes após a administração em longo prazo. Foi demonstrado que a fluoxetina induz alterações neuroplásticas de longa duração e sub-regionais específicas no córtex pré-frontal medial (mPFC) através do aumento da expressão de BDNF, tropomiosina-receptor-quinase B (TrkB) e proteínas fosforiladas TrkB (pTrkB) (SONG; CHEN; CHEN; ZHANG *et al.*, 2021; SONG; WU; LI; XU *et al.*, 2019).

A hipótese neurotrófica e neurogênica da depressão (DUMAN; HENINGER; NESTLER, 1997) conjectura que as alterações provocadas pelo estresse na ação neurotrófica medeiam a redução da neurogênese adulta e reduções de volume hipocampal que, por fim, aumentam o risco de transtornos do humor (DUMAN; MONTEGGIA, 2006). Nesta hipótese, a indicação de antidepressivos é a tentativa de reverter esse processo e aumentar a proliferação de células progenitoras por meio do estímulo à produção de fatores de crescimento, moléculas responsáveis pela neurogênese e manutenção das redes neurais.

Enquanto a literatura traz que o BDNF é encontrado em menores concentrações em pessoas com depressão (KAREGE; VAUDAN; SCHWALD; PERROUD *et al.*, 2005; PANDEY; REN; RIZAVI; CONLEY *et al.*, 2008), o mesmo não ocorre para o VEGF, outra importante neurotrofina associada à neurogênese do hipocampo (CLARK-RAYMOND; HALARIS, 2013). Ao contrário do BDNF, os níveis de VEGF tendem a ser aumentados em pacientes deprimidos (CARVALHO; KÖHLER; MCINTYRE; KNÖCHEL *et al.*, 2015; TSENG; CHENG; CHEN; WU *et al.*, 2015), ainda que alguns estudos não tenham demonstrado diferenças significativas em comparação com controles. A ação dos antidepressivos no VEGF também não são conclusivos, alguns estudos relatam nenhuma mudança (CLARK-RAYMOND; MERESH; HOPPENSTEADT; FAREED *et al.*, 2017; HALMAI; DOME; DOBOS; GONDA *et al.*, 2013; VENTRIGLIA; ZANARDINI; PEDRINI; PLACENTINO *et al.*, 2009), outro traz uma diminuição (BUTTENSCHØN; FOLDAGER; ELFVING; POULSEN *et al.*, 2015) e um evidencia aumento de VEGF correlacionado com a melhora da sintomatologia depressiva (IBRAHIM; DUNCAN; LUCKENBAUGH; YUAN *et al.*, 2011). Um estudo recente identificou que marcadores da família do VEGF podem diminuir ao longo do tempo em pacientes com depressão crônica, mesmo com o

tratamento multidisciplinar (PISONI; STRAWBRIDGE; HODSOLL; POWELL *et al.*, 2018).

Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (eixo HPA)

Uma via de sinalização bastante consolidada no envolvimento da fisiopatologia da depressão é a do eixo HPA, a qual regula resposta a muitos estímulos, inclusive o estresse. Há evidências de que a administração crônica de glicocorticóides altera o eixo HPA em macacos rhesus, enquanto o estresse agudo atenuou a reatividade do cortisol, o estresse crônico exacerbou a resposta ao cortisol (QIN; LI; WANG; HU *et al.*, 2019). Em ratos, a administração crônica de corticosterona reduziu significativamente o BDNF no giro dentado do hipocampo ventral e dorsal e aumentou a expressão de proBDNF na mesma região. Foi percebido até o momento que o estresse agudo leva à ativação do eixo HPA por um curto espaço de tempo e que o corpo é possivelmente capaz de retomar a um estado de homeostase. No entanto, quando o eixo HPA é ativado por um longo período de tempo e as concentrações de glicocorticóides estão constantemente elevados, podem ocorrer alterações no cérebro as quais se associam à depressão (LI; CHEN; MA; YAN *et al.*, 2019).

Estudos já mostraram que níveis elevados de hidrocorticosteroides, um dos principais produtos da degradação do cortisol, estão relacionados à pessoas deprimidas que apresentam tendências suicidas (AHMED; MOUSSA; MOUSTAFA; AYOUB, 2016; BUNNEY; FAWCETT, 1965). Dadas as observações acima, acredita-se que os receptores de glicocorticóides (GR) sejam cruciais na regulação da resposta ao estresse e na mediação do feedback negativo. Em um estudo recente, foi descoberto que a expressão desses receptores no hipocampo de camundongos suscetíveis ao estresse crônico foi diminuída (WANG; LIU; YANG; GAO *et al.*, 2019) e que isso estava corroborando com investigações anteriores mostrando regulação negativa de níveis de mRNA do receptor de glicocorticóide por períodos prolongados independentemente da presença do estímulo (KITRAKI; KARANDREA; KITTAS, 1999). Além do mais, concentrações maiores de glicocorticóides são necessárias para induzir uma resposta GR (WOCHNIK; RÜEGG; ABEL; SCHMIDT *et al.*, 2005). Uma vez que, as concentrações de glicocorticóides estão mais baixos, os GRs são mantidos inativos (XING; HOU; MENG; YANG *et al.*, 2015) porém, quando ativados por ligantes, podem agir como

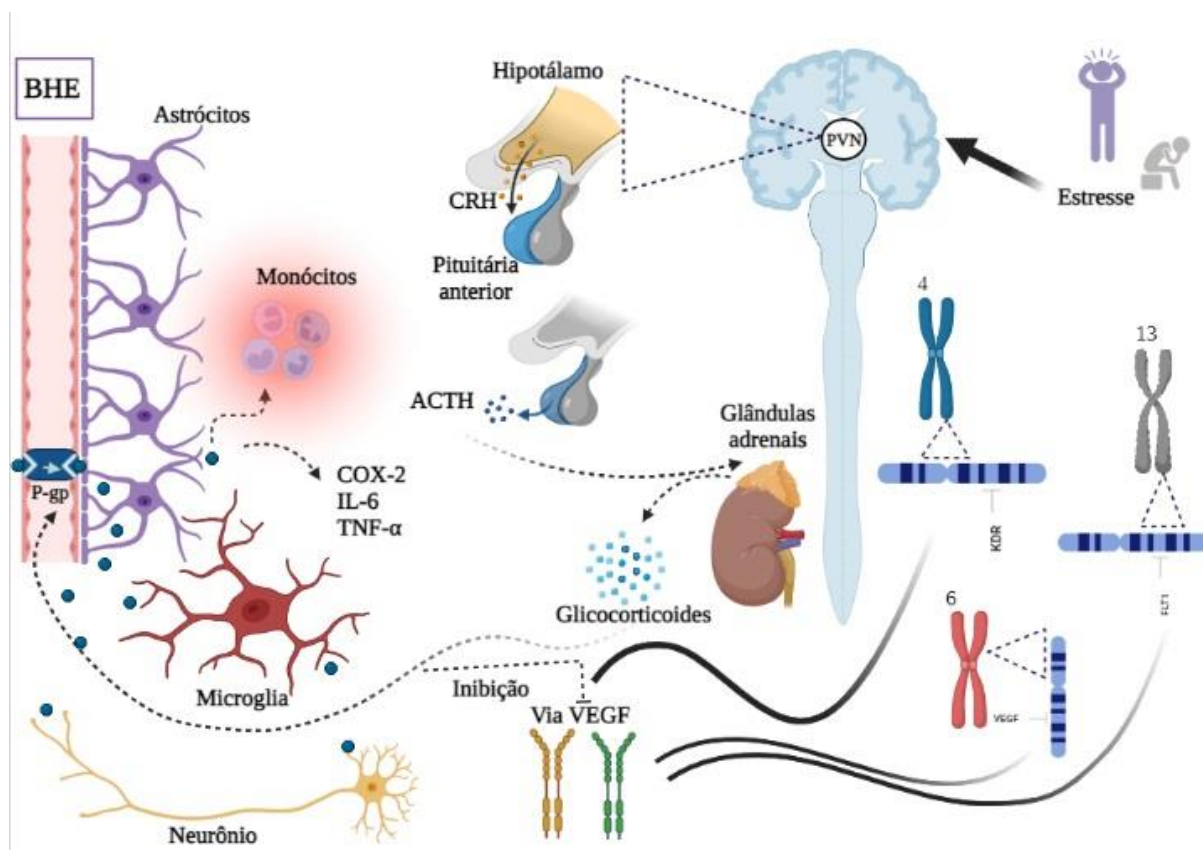
fatores de transcrição por meio da translocação do citosol para o núcleo (BINDER, 2009).

Foi verificado também que a ativação excessiva de GR leva à apoptose e degeneração neuronal (KINO, 2015) por meio da redução da expressão do BDNF e da proliferação celular (CHEN; LOMBÈS; LE MENUET, 2017; ODAKA; ADACHI; NUMAKAWA, 2017), dados que reforçam a ligação entre a desregulação do eixo HPA e a hipótese neurotrófica. Ademais, a inflamação excessiva devido ao dano à sensibilidade de GR foi encontrada em pacientes com TD (PACE; HU; MILLER, 2007; STEWART; RAND; MULDOON; KAMARCK, 2009), em indivíduos idosos (ROHLEDER; KUDIELKA; HELLHAMMER; WOLF *et al.*, 2002), e em pacientes com risco para doença cardiovascular (CARVALHO; URBANOVA; HAMER; HACKETT *et al.*, 2015). Com isso, foi proposto que a própria resistência aos glicocorticóides pode ocorrer como consequência do estresse crônico e exposição prolongada a citocinas inflamatórias (MILLER; PARIANTE; PEARCE, 1999). Um estudo encontrou que pacientes com doença coronariana (DC) e depressão apresentam maior inflamação do que aqueles com DC não deprimido, além disso, indivíduos com DC e depressão apresentaram responsividade atenuada aos glicocorticóides e por fim a diminuição do cortisol e da resistência ao GR levaram a uma sinalização inadequada de glicocorticóides (NIKKHESLAT; ZUNZAIN; HOROWITZ; BARBOSA *et al.*, 2015).

Por fim, já foi descrito que o tratamento contínuo a longo prazo com corticosterona diminuiu a expressão pós-morte do KDR no córtex frontal de indivíduos com esquizofrenia (HOWELL; KUTIYANAWALLA; PILLAI, 2011) além de outro estudo ter observado que o VEGF parece ser um importante regulador da adaptação do eixo HPA para manter sua atividade adequada sob condições de estresse crônico. Os autores demonstraram que o estresse de instabilidade social crônica aumentou a vulnerabilidade da resposta do BDNF e do VEGF a um fator indutor de neuroinflamação (LPS) no hipotálamo e na glândula pituitária de ratas, sendo que a expressão de VEGF foi afetada mais vigorosamente do que a expressão do gene BDNF, demonstrando até mesmo uma correlação negativa entre VEGF na hipófise e os níveis de corticosterona plasmática (NOWACKA; PAUL-SAMOJEDNY; BIELECKA; PLEWKA *et al.*, 2015). A figura 4 mostra de forma esquemática a ação do excesso de glicocorticóides liberados periféricamente que acessam o SNC por meio de transportadores P-gp presentes nas células endoteliais da BHE causando

neuroinflamação e prejudicando a expressão de VEGF no cérebro (DUDEK; DION-ALBERT; KAUFMANN; TUCK *et al.*, 2021).

Figura 4- Mecanismos estimulados pelo eixo HPA que promovem a suscetibilidade ao estresse



Fonte: figura adaptada de Dudek *et al.*, 2021. O eixo HPA é um dos sistemas endócrinos primários rapidamente recrutado para promover e estabelecer a manutenção da homeostase corporal após um desafio ou estressor. Quando expostos a estresse físico e/ou psicológico, os neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo liberam o CRH. O CRH entra na circulação sanguínea e atinge a hipófise anterior onde pode interagir com receptores específicos levando à liberação de ACTH, que por sua vez atua no córtex das glândulas adrenais para promover a liberação de GC. Os GCs liberados periféricamente podem entrar no SNC por meio de transportadores P-gp (azul escuro) presentes nas células endoteliais que revestem a BHE. Uma vez no SNC, os GCs podem interagir com receptores de esteróides altamente expressos em células cerebrais, como astrócitos, microglia e neurônios. O excesso de GCs ou a ligação prolongada a essas células atrelada a ausência de uma via anti-inflamatória por diminuição dos receptores propicia um estado inflamatório que pode contribuir para a diminuição da neurogênese no SNC e consequentemente a depressão. O aplicativo Biorender foi utilizado para construir a figura em: biorender.com.

Estresse precoce (ELS)

As vivências na infância têm sido consideradas como importante função na modificação do risco para a manifestação da depressão na vida adulta. Entre essas vivências estão os abusos e negligências, a morte dos pais ou substitutos, as privações

materna ou paterna por abandono, separações ou divórcios (ASSELMANN; WITTCHEM; LIEB; PERKONIGG *et al.*, 2018). O período que compreende a infância até a adolescência é aquele em que diversas estruturas cerebrais importantes estão sendo formadas, e a presença do ELS pode causar danos no desenvolvimento neurológico, tornando estes indivíduos mais susceptíveis à depressão, transtorno do estresse pós-traumático e abuso de substâncias psicoativas e psicotrópicas (POLETTI; AGGIO; BRIOSCHI; BOLLETTINI *et al.*, 2018).

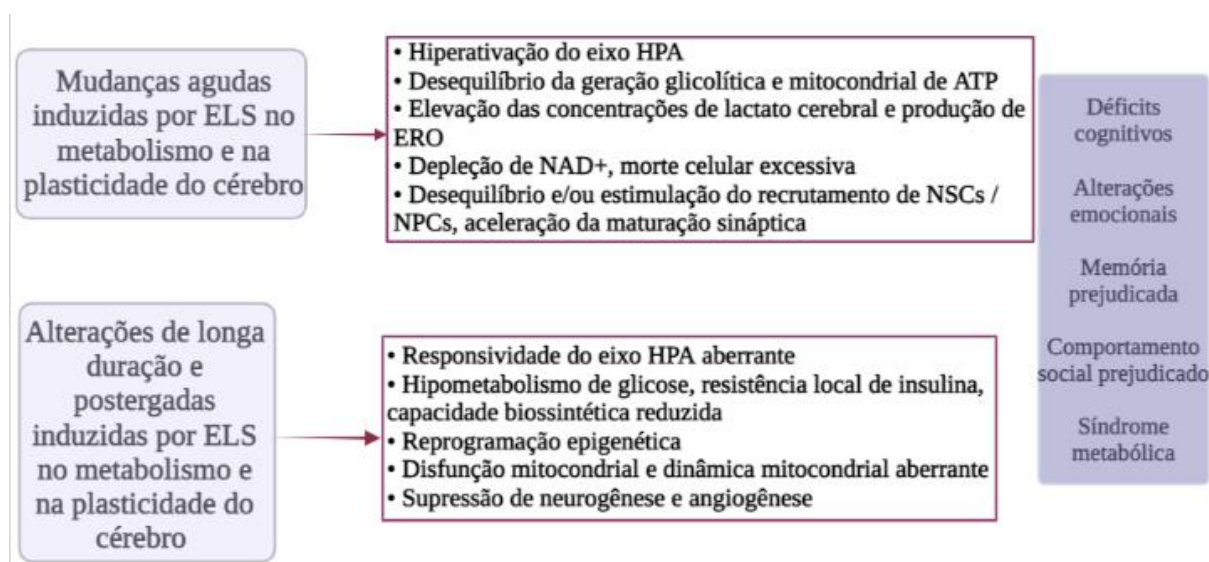
Uma revisão que avaliou os mecanismos e associações envolvidos no impacto de privação socioeconômica, experiências adversas na infância e distúrbios médicos na idade adulta traz que a duração e magnitude das respostas inflamatórias podem ser condicionadas pelos mesmos fatores envolvidos na fisiopatologia da depressão: genéticos, incluindo SNP, e por fatores epigenéticos, pelos quais citocinas pró-inflamatórias, espécies reativas de oxigênio, espécies reativas de nitrogênio e fator nuclear- κ B influenciam a metilação do DNA e a acetilação das histonas e também induzem vários microRNAs, como miR-155, miR-181b-1 e miR-146a. Em síntese, descreveram a atividade do eixo HPA no adulto e destacando a maneira pela qual sua regulação é realizada: (a) fatores genéticos, como polimorfismos do receptor de glicocorticóide; (b) fatores epigenéticos que afetam a função ou expressão do receptor de glicocorticóide, incluindo o estado de metilação de regiões promotoras alternativas de NR3C1 e a metilação de FKBP5 e HSD11 β 2; (c) inflamação crônica e estresse oxidativo e nitrosativo crônico. Por fim, foi mostrado como o estresse psicológico severo impacta adversamente a estrutura e o funcionamento mitocondrial e está ligado a mudanças no número de cópias e na transcrição do DNA mitocondrial do cérebro, uma vez que, mitocôndrias podem atuar como mensageiros do estresse da infância até a idade adulta (MORRIS; BERK; MAES; CARVALHO *et al.*, 2019).

Outra revisão (Figura 5) que explorou o assunto ELS e plasticidade metabólica das células cerebrais (SALMINA; GORINA; KOMLEVA; PANINA *et al.*, 2021) trouxe que a maioria dos casos de dislexia resulta da desregulação do sistema de resposta ao estresse devido à exposição a este fator estressor no início da vida, além de mudanças epigenéticas e alterações no estabelecimento da assimetria cerebral (THEODORIDOU; CHRISTODOULIDES; ZAKOPOULOU; SYRROU, 2021). Simultaneamente, esta patologia está associada à neurogênese e migração celular prejudicados levando ao desenvolvimento cognitivo falho em humanos (GUIDI; VELAYOS-BAEZA;

MARTINEZ-GARAY; MONACO *et al.*, 2018), além disso, uma deficiência de VEGF nesses pacientes já foi relatado (LI; HAIGH; HAIGH; VASUDEVAN, 2013). Com isso, chegaram à conclusão de que a neurogênese e a angiogênese alteradas são mecanismos importantes da patologia cerebral mediada por ELS.

Alguns fármacos foram sugeridos para prevenir ou diminuir as consequências negativas do ELS como: inibidores da amida hidrolase de ácidos graxos e da ciclooxigenase-2, antidepressivos com atividade pró-neurogênica evidente, metionina, ácido valpróico, teofilina, fluoxetina e tricostatina A, considerados como agentes moduladores de epigenoma, VEGF como fator promotor de neurogênese e angiogênese, agentes que afetam os mecanismos oxitocinérgicos, bem como o ambiente enriquecido. Todos estes agentes terapêuticos citados foram capazes de atenuar alguns prejuízos neuropatológicos induzidos por ELS (BASHIRI; HOUWING; HOMBERG; SALARI, 2021; FOURNIER; DUMAN, 2012; HARRISON; BAUNE, 2014; LEVINE; WORRELL; ZIMNISKY; SCHMAUSS, 2012). Entretanto, a maior parte deles não foi testada sistematicamente como drogas ou fatores que afetam o metabolismo das células cerebrais, especificamente, no contexto da reprogramação metabólica de células em proliferação e diferenciação dentro dos nichos neurogênicos/neurovasculares.

Figura 5- Alterações agudas e de longa duração postergadas no metabolismo e na plasticidade do cérebro induzidas por ELS



Fonte: figura adaptada de Salmina AB et al. Early Life Stress and Metabolic Plasticity of Brain Cells: Impact on Neurogenesis and Angiogenesis. 2021. O aplicativo Biorender foi utilizado para construir a figura em: biorender.com.

3.2 FATOR DE CRESCIMENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF OU VEGF-A)

O VEGF é um potente indutor da angiogênese, produzido em fibroblastos, células inflamatórias e células tumorais (HOFER; SCHWEIGHOFER, 2007; MUÑOZ-CHÁPULI; QUESADA; ANGEL MEDINA, 2004). O VEGF é frequentemente estimulado em resposta a pH baixo, hipóxia, quimiocinas, fatores de crescimento, hormônios sexuais, citocinas inflamatórias, na oncogênese, bem como na repressão do supressor de tumor (KONOPLYANNIKOV; HAIDER; LAI; AHMED *et al.*, 2013). O VEGF tem também uma função parácrina para atrair células endoteliais e uma função autócrina para induzir a proliferação e sobrevivência celular (KIM; CHOI, 2010; SOMANATH; RAZORENOVA; CHEN; BYZOVA, 2006; VILLEGAS; LANGE-SPERANDIO; TUFRO., 2005; WELF; HAUGH, 2011).

A sinalização do VEGF é uma etapa crítica da angiogênese (FERRARA; GERBER; LECOATER, 2003). Esta proteína é um dos cinco fatores de crescimento relacionados, que se ligam principalmente a três receptores de tirosina quinase com afinidade diferente, são eles: tirosina quinase-1/fms (FLT-1), receptor de domínio de inserção de quinase (KDR) e o FLT-4, todos têm padrões de expressão sobrepostos, mas distintos. O FLT-1 é encontrado em monócitos, macrófagos e células endoteliais vasculares, o KDR em células endoteliais vasculares e Flt-4 em células endoteliais linfáticas. A complexidade do perfil de expressão desses receptores é significativa devido ao splicing alternativo, reação pela qual sequências de bases nitrogenadas são reconhecidas, removidas e as extremidades de RNA religadas, de maneira que essa edição gênica possa permitir que uma mesma seqüência do DNA codifique polipeptídios diferentes (MARKS; WILKINSON; FRAMPTON; SKELTON *et al.*, 2018). Pouco se conhece a respeito da regulação das diferentes isoformas de VEGF-A. A presença de um sítio alternativo de splicing na extremidade 3' do mRNA do VEGF, que origina as isoformas com uma região C-terminal diferencial que podem ter efeitos inibidores e são pouco expressas em tumores, sugere que o controle de splicing pode ser um importante mecanismo regulatório da angiogênese em câncer (BATES; CUI; DOUGHTY; WINKLER *et al.*, 2002).

O pré-RNAm de VEGF é diferencialmente agrupado para formação de duas famílias de proteínas, cada uma com múltiplas isoformas de números variados de aminoácidos de acordo com a inclusão alternativa dos éxons 6 e 7, os quais codificam domínios de ligação à heparina. As duas famílias são formadas por seleção alternativa do sítio de splicing resultando em duas sequências diferentes na região C-terminal. Como resultado, o domínio C-terminal é alterado, mas os domínios de ligação ao receptor tirosina kinase de VEGF permanecem intactos (LADOMERY; HARPER; BATES, 2007). As duas famílias são denominadas VEGF_{xxx} e VEGF_{xxx}b, e xxx indica o número de aminoácidos na cadeia polipeptídica. Os membros da família VEGF_{xxx} são fatores conhecidamente pró-angiogênicos que desempenham importantes papéis na migração, proliferação e sobrevivência celular. Esses efeitos são mediados principalmente por ativação do receptor 2 de VEGF (VEGFR-2). Células endoteliais também expressam VEGFR-1, mas o papel deste receptor na fisiologia endotelial é pouco definido (FERRARA, 2002). As principais isoformas da família VEGF_{xxx} são VEGF189, VEGF165 e VEGF121 (FERRARA; DAVIS-SMYTH, 1997; PARK; KELLER; FERRARA, 1993).

O efeito angiogênico do VEGF depende da ligação ao receptor 2 (VEGFR2) na membrana celular endotelial. O VEGFR2, um receptor de tirosina quinase, que pode ativar uma série de vias de sinalização a jusante, incluindo a proteína cinase ativada por mitogênio p38 (MAPK), cinase 1 e 2 reguladas por sinal extracelular (ERK1 / 2), quinase jun-amino-terminal / estressante vias de proteína ativada (JNK / SAPK), AKT, proteína quinase C (PKC) e proteína quinase A (PKA). Foi relatado que essas vias participam da regulação da angiogênese e da função celular endotelial, mas ainda não está comprovado qual via é a principal responsável pela migração endotelial (HOWE, 2004).

3.3 DEPRESSÃO E O VEGF

Evidências científicas fortes têm sido difundidas para demonstrar que a atrofia neuronal e a morte celular estão envolvidas em doenças psiquiátricas (LIN; XIONG; ZHANG; ZHENG *et al.*, 2016; MACHADO-VIEIRA, 2018). A relevância da plasticidade neuronal e da resiliência celular tem sido especialmente destacadas em estudos sobre depressão. A análise da resposta celular ao estresse retratou uma redução

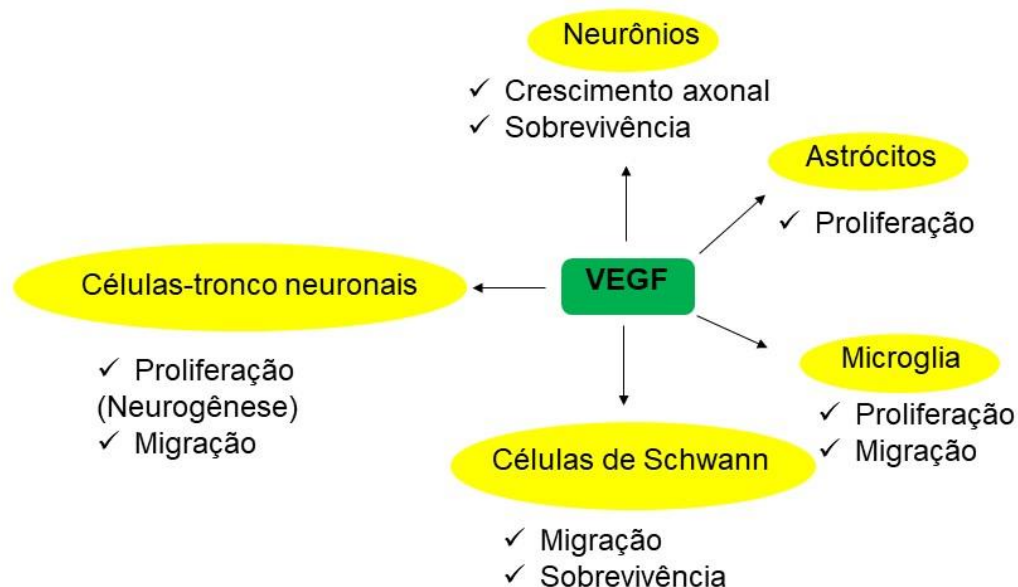
nas concentrações de BDNF e a desregulação da sinalização neurotrófica, a qual poderia ser revertida pela administração de antidepressivos. Estes resultados levaram à formulação da hipótese do fator neurotrófico para depressão e ação antidepressiva (NEWTON; FOURNIER; DUMAN, 2013).

Estudos que avaliaram expressão gênica a fim de examinar o potencial envolvimento de outras classes de fatores tróficos na ação antidepressiva indicaram várias moléculas tróficas adicionais e sugeriram que fatores vasculares e neuronais provavelmente estão associados. Em sequência foi validado o papel desempenhado pelos fatores de crescimento multifuncionais, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-A), tanto efeitos angiogênicos quanto neurotróficos (NEWTON; COLLIER; HUNSBERGER; ADAMS *et al.*, 2003; NEWTON; FOURNIER; DUMAN, 2013).

Acredita-se que o VEGF ou VEGF-A é um importante mediador da angiogênese que desempenha um papel essencial na neurogênese do hipocampo e na resposta ao estresse (CLARK-RAYMOND; HALARIS, 2013). Isso ocorre por se presumir que os glicocorticoides circulantes sejam responsáveis por alterações estruturais e funcionais do hipocampo após estresse crônico, neste caso, por meio da regulação da expressão do mRNA do VEGF e seus receptores, inibindo a angiogênese no hipocampo. Heine e cols., identificaram que o estresse crônico no giro dentado de cérebro adulto reduziu a proliferação celular próxima à vascularização desta região cerebral e a expressão do VEGF e seu receptor 2 (HEINE; ZARENO; MASLAM; JOËLS *et al.*, 2005).

Outro importante papel do VEGF é seu efeito neuroprotetor que influencia na transmissão sináptica (NOWACKA; OBUCHOWICZ, 2012) (Figura 6). Percebeu-se que em culturas de gânglios da raiz dorsal, o VEGF estimula o crescimento axonal e promove a sobrevivência de neurônios e células satélites, enquanto a inibição da sinalização do receptor 2 do VEGF (VEGFR2) bloqueia o crescimento axonal em resposta ao VEGF. Além disso, a sinalização por meio de VEGFR2, PI3-quinase e Akt (essas três proteínas compõe uma via de sinalização envolvida no crescimento e proliferação celular) (Figura 9) protege as células HN33 (uma fusão de células somáticas de neurônios do hipocampo e células de neuroblastoma) contra a morte induzida pela privação do soro, ou de oxigênio e glicose (FOURNIER; LEE; BANASR; ELSAYED *et al.*, 2012).

Figura 6- VEGF e seu papel no SNC



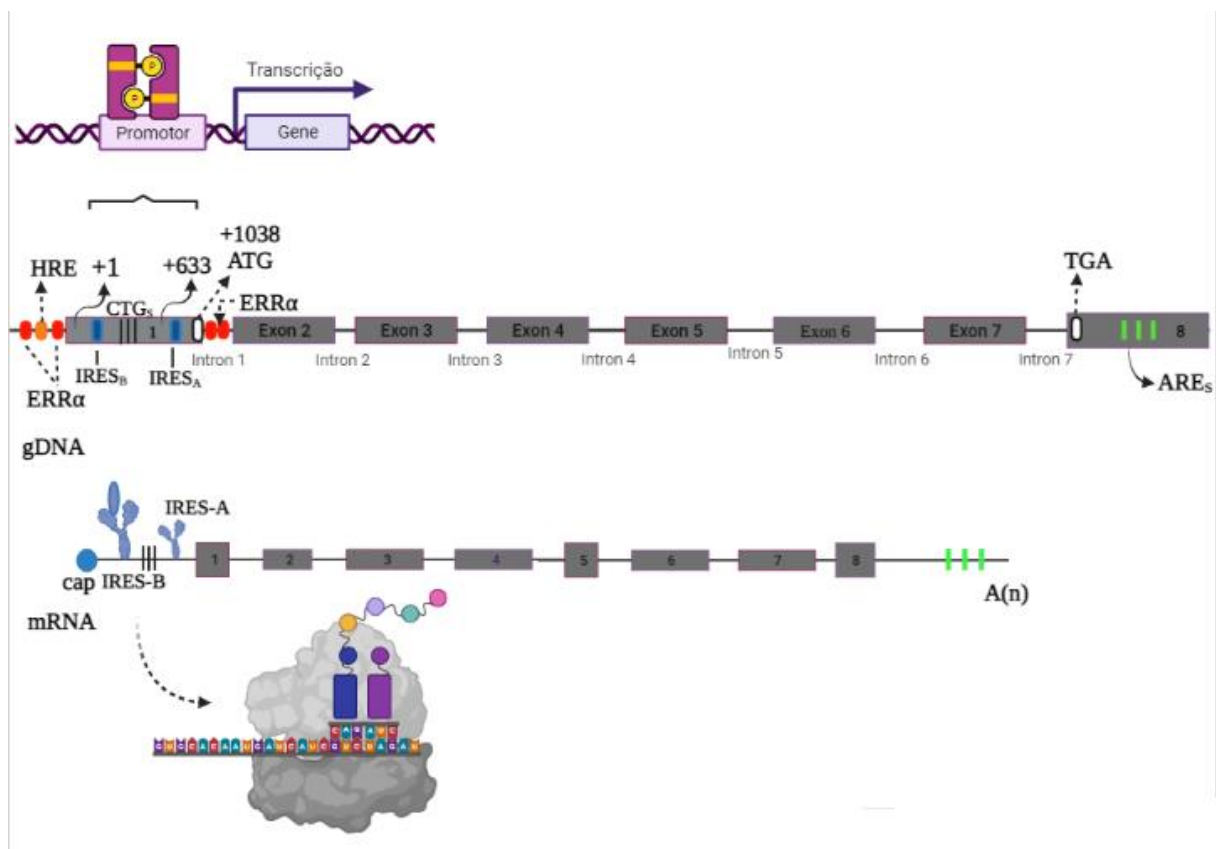
Fonte: figura adaptada de Nowacka, M. M., & Obuchowicz, E. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in the central nervous system: a new element in the neurotrophic hypothesis of antidepressant drug action. 2012.

Um declínio nos níveis de VEGF foi observado na doença de Alzheimer, esquizofrenia e autismo (EMANUELE; ORSI; BARALE; DI NEMI *et al.*, 2010; FULZELE; PILLAI, 2009; LUPPI; FIORAVANTI; BERTOLINI; INGUSCIO *et al.*, 2009), enquanto uma elevação nos níveis de VEGF foi detectada durante episódios maníacos agudos, em ocorrências de estresse psicossocial prolongado e condições de ansiedade. Os autores dos estudos sugerem que o estresse neuronal, como estresse oxidativo ou hipóxia, ativam a produção de VEGF nesses episódios de mania e ansiedade. Da mesma maneira, a regulação positiva do VEGF após o trauma pode ser um mecanismo compensatório endógeno para proteger os neurônios da lesão hipóxica ou isquêmica (ASBERG; NYGREN; LEOPARDI; RYLANDER *et al.*, 2009; JIN; MAO; GREENBERG, 2000; KWON; KOVESDI; GYORGY; WINGO *et al.*, 2011; LEE; KIM, 2012).

O gene VEGF está localizado no cromossomo 6p21.3 e consiste em oito exons e sete introns (VINCENTI; CASSANO; ROCCHI; PERSICO, 1996). A expressão do VEGF é rigorosamente regulada; haja vista, a perda de até mesmo um único alelo VEGF resulta em letalidade embrionária em consequência do desenvolvimento vascular defeituoso (CARMELIET; FERREIRA; BREIER; POLLEFEYT *et al.*, 1996;

MIQUEROL; LANGILLE; NAGY, 2000). Alguns estudos revelam que a expressão de VEGF é regulada nos níveis transcricional e pós-transcricional (Figura 7). No primeiro nível, dois locais de iniciação da transcrição foram observados no gene VEGF, sendo a região frequentemente usada está localizada no promotor TATA-less, e uma segunda na 5' não traduzida (5'-UTR) (AKIRI; NAHARI; FINKELSTEIN; LE *et al.*, 1998; PAGÈS; POUYSSÉGUR, 2005) (Figura 7). Um vasto conjunto de sinais também estimula a transcrição de VEGF, como citocinas (inflamatórias) e oncoproteínas, incluindo interleucina IL-1, IL-6, fator de crescimento semelhante à insulina I, fator de crescimento transformador TGF- β 1, c-Src , v-Raf e Ras entre outros (PAGÈS; POUYSSÉGUR, 2005).

Figura 7- Regulação transcricional e pós-transcricional do VEGF



Fonte: figura adaptada de Ruiz de Almodovar C. et al. Role and Therapeutic Potential of VEGF in the Nervous System. 2009. A transcrição de VEGF pode começar a partir do promotor P1 TATA less (na posição do nucleotídeo +1) ou do promotor interno (na posição do nucleotídeo +633). A hipóxia e a privação de nutrientes aumentam a transcrição de VEGF através do fator de transcrição indutível por hipóxia (HIF) -1 α (por ligação ao HRE, que é indicado com uma caixa laranja no promotor P1 TATA menos) ou alternativamente através de PGC-1 α [coativando o órfão receptor- α nuclear relacionado ao estrogênio (ERR α) em sítios de ligação conservados encontrados no promotor e no primeiro íntron (caixas vermelhas)]. A estabilidade do mRNA de VEGF também é regulada por fatores induzidos por estresse, que se ligam a elementos ricos em adenilato-uridilato (AREs) na região 3' não traduzida (UTR) (listras verdes). O 5'-UTR contém dois IRES (A e B) (azul) que garantem o início eficiente da tradução

sob condição de tensão, evitando assim o reconhecimento do limite 5' necessário para a montagem do complexo de iniciação da tradução. No entanto, mecanismos de tradução regulados por hipóxia dependentes de cap também existem. Três códons de iniciação de tradução de CUGs em quadro também podem iniciar a síntese de um VEGF longo (L-VEGF). Normalmente, a tradução começa no entanto a partir do ATG canônico. A maturação no retículo endoplasmático gera as diferentes isoformas de VEGF. O aplicativo Biorender foi utilizado para construir a figura em: biorender.com.

A expressão de VEGF também é regulada a nível pós-transcricional. Na prática, mRNA de VEGF contém uma singular 5'-UTR longa com 1.038 nucleotídeos, que abriga três códons de iniciação de tradução de CTG in-frame e dois locais de entrada de ribossomo interno (IRES) (AKIRI; NAHARI; FINKELSTEIN; LE *et al.*, 1998; MILLER; DIBBENS; DAMERT; RISAU *et al.*, 1998; STEIN; ITIN; EINAT; SKALITER *et al.*, 1998) (Figura 7). A tradução dos três códons de iniciação in-frame pode gerar um VEGF longo (L-VEGF), que após ser clivado produz um VEGF secretado e intracelular (N-VEGF) de 206 aminoácidos (BASTIDE; KARAA; BORNES; HIEBLOT *et al.*, 2008). No entanto, geralmente, a tradução começa a partir do ATG canônico (Figura 8). As sequências IRES funcionam como sinalizadores para posicionar os ribossomos próximo ao códon de início da tradução, evitando dessa forma o reconhecimento do limite 5' necessário para a montagem do complexo de iniciação da tradução. Ambos os elementos cooperam para garantir o início da tradução em condições de estresse (como hipóxia ou fome), no momento em que a síntese da maioria das proteínas é interrompida. A ação de IRES-A também é regulada por meio de interações com sequências de mRNA, codificadas pelos exons 6 e 7 do VEGF (BORNES; BOULARD; HIEBLOT; ZANIBELLATO *et al.*, 2004), enquanto uma pequena porção de leitura aberta a montante dentro de IRES-A anula a expressão de VEGF¹²¹ (BASTIDE; KARAA; BORNES; HIEBLOT *et al.*, 2008), mesmo que os mecanismos precisos e as consequências ainda precisam ser elucidadas. A estabilidade do mRNA de VEGF também é regulada através da ligação de proteínas, as quais se ligam a elementos ricos em adenilato-uridilato (AREs) em sua região 3'-UTR com um comprimento de 1.892 nucleotídeos (LEVY; LEVY; GOLDBERG, 1996a; b).

A expressão do VEGF pode ser regulada por vários mecanismos, dentre eles, a hipóxia e o estresse celular induzido. A hipóxia é um dos estímulos principais que regulam a expressão dos genes envolvidos na angiogênese. O déficit de oxigênio na célula induz a síntese do fator de transcrição, fator 1 induzível por hipóxia (HIF-1), que ativa o promotor do gene VEGF, uma vez que, o VEGF possui sítios de ligação do fator de transcrição para o HIF-1 na região promotora do gene (BROCKINGTON; LEWIS;

WHARTON; SHAW, 2004; FORSYTHE; JIANG; IYER; AGANI *et al.*, 1996; HARMS; L.; CUNNINGHAM, 2010). O estresse celular induzido pode ser decorrente da hipoglicemia, baixo pH, estresse oxidativo, caracterizando-se como outro ativador da expressão do VEGF (ZHANG; ZHANG; JIANG; ZHANG *et al.*, 2000).

A atividade de sinalização do VEGF depende dos seus três receptores de membrana específicos denominados: VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3. O VEGFR1 (conhecido como Fms-like-tyrosine kinase - Flt-1) e o receptor VEGFR2 também conhecido como receptor contendo o domínio de inserção da quinase (KDR) são responsáveis pela transdução de sinal e considera-se que o VEGFR1 modula a sinalização mediada por VEGFR2 (TAKAHASHI; SHIBUYA, 2005).

A homodimerização de VEGFR-2 é crucial para sua ativação através da fosforilação dos domínios intracelulares, enquanto a heterodimerização de VEGFR-2 e VEGFR-1 promove o início da sinalização intracelular do receptor VEGFR-2 e facilita a migração de células endoteliais. Kendall e cols., relataram a heterodimerização entre sFLT-1 e VEGFR-2 *in vitro*, assim, descobriram que o sFLT-1 pode formar um complexo negativo com VEGFR-2, inibindo assim sua função (CUDMORE; HEWETT; AHMAD; WANG *et al.*, 2012).

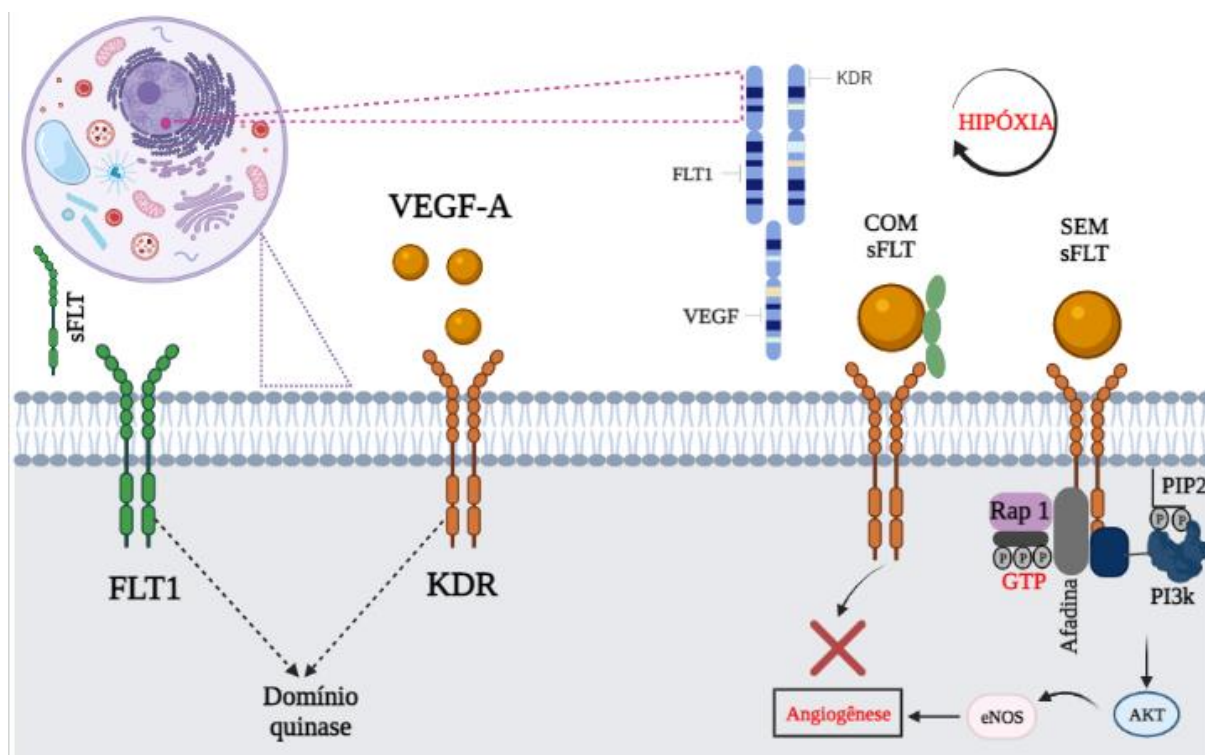
A associação do VEGF na depressão tem sido relatada sobre o modelo neurotrófico desta patologia, em que o estresse pode causar um nível diminuído de neurotrofinas, como o BDNF e o próprio VEGF. O modelo implica que essa diminuição das neurotrofinas pode levar à atrofia de algumas estruturas límbicas que controlam o humor, resultando em sintomas depressivos e que o tratamento com antidepressivos pode reverter esta atrofia e restabelecer os níveis fisiológicos de neurotrofinas (DUMAN; MONTEGGIA, 2006).

3.3.1 Receptores do VEGF: FLT1 e KDR

A tirosina quinase 1 em forma solúvel (sFLT-1) é o receptor 1 solúvel do VEGF, uma glicoproteína com atividade de tirosina quinase e é um potente inibidor do VEGF, consequentemente um importante inibidor da angiogênese com forte efeito anti-angiogênico (NEVO; LEE; CANIGGIA, 2013). A Figura 8 demonstra uma vez que o VEGF liga-se ao sFLT com alta afinidade, em excesso este receptor funciona como um

sequestrador do VEGF neutralizando-o, além disso o sFLT-1 parece ser capaz de inibir as atividades do VEGF por feedback negativo impedindo o início da ativação de transdução de sinal (KENDALL; WANG; THOMAS, 1996). Níveis elevados de sFlt-1, após isquemia aguda do miocárdio (IM) em pacientes com doença arterial coronariana, foram associados ao aumento da mortalidade em pacientes pós-IM (HOCHHOLZER; REICHLIN; STELZIG; HOCHHOLZER *et al.*, 2011; MARKS; WILKINSON; FRAMPTON; SKELTON *et al.*, 2018). No cérebro adulto, o sFLT-1 é predominantemente expresso por células endoteliais e astrócitos (YANG; ZHANG; HUANG; SUN, 2003).

Figura 8- Principal via de sinalização do VEGF



Fonte: figura adaptada de Shimizu A. et al. Vascular Endothelial Growth Factor-A Exerts Diverse Cellular Effects via Small G Proteins, Rho and Rap. 2018. Crescimento angiogênico induzido por VEGF-A em células endoteliais vasculares. VEGF-A ativa Rap1 que interage com a afadina, uma proteína adaptadora, e recruta a PI3 quinase para a membrana plasmática onde o receptor-2 do VEGF (KDR) se associa a essas moléculas. Akt e eNOS são então ativados, aumentando o crescimento angiogênico das células endoteliais. PIP2: fosfatidilinositol (4,5) -bifosfato. O aplicativo Biorender foi utilizado para construir a figura em: biorender.com.

Em um estudo longitudinal que avaliou a piora da psicopatologia do indivíduo com alto risco para o desenvolvimento de psicose foi identificada associação longitudinal entre sFlt-1 e piora das trajetórias clínicas e estruturais do cérebro. O sFlt-1 plasmático aumentado foi correlacionado com piores escores basais na escala de

avaliação neurológica modificada. Níveis altos de sFlt-1 também foram significativamente associados ao agravamento progressivo dos escores de ideação mágica das escalas esquizotípicas de Chapman. O sFlt-1 foi significativamente correlacionado positivamente com o volume entorrinal direito e o sFlt-1 alto demonstrou uma tendência para a redução do volume hipocampal direito e a perda de espessura do para-hipocampo ao longo do tempo (LIZANO; YAO; TANDON; MOTH *et al.*, 2017).

O receptor 2 do VEGF (VEGFR2 ou KDR) é o principal receptor para o VEGF, sendo crucial para a função fisiológica endotelial. Este receptor medeia quase todas as respostas celulares conhecidas ao VEGF incluindo, acima de tudo, a elevação da permeabilidade vascular, e ações mitogênicas e angiogênicas. No sistema nervoso, o VEGFR2 participa do efeito estimulante do VEGF na proliferação, migração e sobrevivência de diferentes tipos de células nervosas, como microglia, astrócitos, células-tronco neuronais e células de Schwann (BROCKINGTON; LEWIS; WHARTON; SHAW, 2004; NOWACKA; OBUCHOWICZ, 2012). O KDR é expresso por neurônios maduros, progenitores neuronais e células endoteliais (YANG; ZHANG; HUANG; SUN, 2003).

3.3.2 Relação entre Depressão, VEGF e Doença Vascular

Existe uma observação clínica que é conhecida há alguns anos pelos estudiosos do presente assunto: a relação bidirecional entre doença vascular e depressão. O transtorno depressivo é um fator de risco independente para a manifestação de eventos cerebrovasculares e cardiovasculares e, inversamente, a doença vascular aumenta as taxas de depressão. Efetivamente, a depressão é o um transtorno psiquiátrico predominantemente associado às doenças cerebrovasculares (CARNEY; FREEDLAND, 2003; MUSSELMAN; EVANS; NEMEROFF, 1998).

Um estudo observou alta incidência de lesões cerebrovasculares em exames de imagem de pacientes deprimidos na fase final da vida, tais resultados sustentam a hipótese vascular da depressão (ALEXOPOULOS, 2006). Entretanto, estudos clínicos recentes verificaram diminuição da perfusão cerebrovascular em pacientes deprimidos de meia-idade, que foi normalizada pelo tratamento antidepressivo (KOHN;

FREEDMAN; LESTER; KRAUSZ *et al.*, 2007; VLASSENKO; SHELINE; FISCHER; MINTUN, 2004).

A isquemia cardíaca modula a regulação e expressão de vários ligantes e receptores da família VEGF por meio do fator indutível por hipóxia-1 (HIF-1) (BANAI; SHWEIKI; PINSON; CHANDRA *et al.*, 1994), como o Flt-1 (SANDNER; WOLF; BERGMAIER; GESS *et al.*, 1997) e parece desempenhar um papel importante na ativação de monócitos (SAWANO; IWAI; SAKURAI; ITO *et al.*, 2001), possivelmente visando a fosfolipase C e a fosfoinositida 3-quinase (CROSS; DIXELIUS; MATSUMOTO; CLAESSION-WELSH, 2003; EICHMANN; SIMONS, 2012; KOCH; CLAESSION-WELSH, 2012). Embora o mecanismo exato da função Flt-1 ainda seja discutido, há consideráveis evidências da ligação do VEGF-A ao KDR para promover o crescimento de células endoteliais vasculares, induzindo uma resposta angiogênica potente a condições hipóxicas. Culminando no próprio remodelamento das artérias e na produção de novos vasos sanguíneos e vasodilatação (KU; ZALESKI; LIU; BROCK, 1993) para aliviar o estresse isquêmico nas doenças cardiovasculares (MARKS; WILKINSON; FRAMPTON; SKELTON *et al.*, 2018).

Isso sugere que a associação entre disfunção vascular e depressão pode ser diretamente atrelada. Peculiarmente, modelos comportamentais de depressão baseados em estresse de roedores evidenciaram uma redução na densidade de microvasos do hipocampo, o que configura um suporte adicional para a ligação entre a depressão e a vasculatura cerebral (CZÉH; ABUMARIA; RYGULA; FUCHS, 2010).

3.4 Polimorfismos genéticos do VEGF

As variantes genéticas, ou polimorfismos genéticos funcionais, podem influenciar na expressão dos genes dos receptores e nos níveis plasmáticos de VEGF. Um dos polimorfismos genéticos estudados e que foi associado ao VEGF é o rs4416670, o qual leva à troca de bases nitrogenadas citosina por timina (C/T), no cromossomo 6, em um gene próximo ao VEGF, o gene L14 da proteína ribossômica mitocondrial (MRPL14) (SALEH; STATHOPOULOU; DADÉ; NDIAYE *et al.*, 2015). O efeito desta variante genética ainda é desconhecido ao certo, ela tem sido relacionada à regulação positiva da expressão de citocinas pró-inflamatórias, as quais são implicadas na etiologia da depressão. Um estudo mostrou que o rs4416670 está associado à diminuição dos níveis sanguíneos de VEGF durante ou após a exposição ao estresse e /

ou a uma maior vulnerabilidade ao estresse (SUZUKI; TOKUNO; NIBUYA; ISHIDA *et al.*, 2014).

Outro polimorfismo genético do VEGF estudado foi o rs2010963, o qual é caracterizado pela troca da base nitrogenada citosina por guanina (C/G), localizado dentro da região promotora 5' não traduzida do VEGF. Esse estudo observou diferenças nas distribuições dos genótipos desta variante genética entre pacientes com depressão e controles, além disso, foram verificadas interações significativas entre genótipo versus fatores ambientais através da variação alélica do rs2010963 e eventos negativos de vida (HAN; QIAO; CHEN; QIU *et al.*, 2017).

Há outros dois polimorfismos do VEGF os quais ainda não foram associados à depressão, mas já foram relacionados à doença cardíaca isquêmica, estenose da artéria carótida interna extracraniana e ao acidente vascular cerebral isquêmico (YADAV; YADAV; CHANG; CHOI *et al.*, 2017). O primeiro é o rs699947 que leva à substituição da base nitrogenada adenina por citosina ou timina (A/C/T) na região promotora do gene VEGF. Um estudo desenvolvido na população Han chinesa encontrou que o genótipo AA do rs699947 diminuiu o risco para esquizofrenia no modelo de herança recessiva (GAO; WANG; ZHANG; WANG *et al.*, 2015). O segundo polimorfismo é o rs1570360, caracterizado pela troca de uma adenina por guanina (A/G). É necessário explorar a extensão do efeito destes polimorfismos genéticos e verificar se compartilham dos mesmos mecanismos etiológicos destas outras patologias.

3.5 COBERTURA UNIVERSAL DE SAÚDE (CUS) E UM OLHAR PARA A SAÚDE MENTAL: OPORTUNIDADE PARA A PROTAGONIZAÇÃO DA ENFERMAGEM NA PERSPECTIVA DA FARMACOGENÉTICA

Um dos maiores desafios hoje para se ter um novo avanço na área da saúde mental e psiquiatria, seria aquele que é comum a outras áreas da saúde também: o traslado de conhecimentos gerados na fronteira das pesquisas científicas o mais rápido possível para a prática clínica (ZANARDI; PRESTIFILIPPO; FABBRI; COLOMBO *et al.*, 2020). Ao mesmo tempo, que é urgente tal medida, também é importante verificar a sua viabilidade, uma vez que envolvem questões como a reprodução dos dados, sensibilidade/especificidade e custo benefício de biomarcadores (BERDASCO; ESTELLER, 2019).

A execução desse plano requer esforços e mobilização maior de profissionais da área da saúde, líderes de instituições de saúde públicas e privadas e do governo para pensar, elaborar e construir um fluxo de atendimento ao público que for assistido individualmente com testes de biomarcadores. A infra-estrutura e os profissionais responsáveis por realizar e interpretar o teste precisam ser definidos e treinados para tal função (KIRKPATRICK; MUNOZ; KHALID-KHAN; BOOIJ, 2020). Pensando nisso, tivemos acesso à última iniciativa da OMS em direção ao alcance da saúde mental e bem-estar global. A proposta abrange um modelo, guia e fluxograma de estratégias para capacitar comunidades e indivíduos no mundo todo. A ideia central deste programa que a OMS denominou como “Iniciativa Especial da OMS para a Saúde Mental (2019-2023): Cobertura Universal de Saúde para a Saúde Mental” é de atingir o mais alto padrão de saúde, mas que para alcançar tal feito é necessário investir e garantir a saúde mental e bem-estar da população em primeiro lugar e respeitando os direitos dessa população (WHO, 2019).

O programa contribuirá para os objetivos mais amplos do 13º Programa Geral de Trabalho (GPW13) e os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) (WHO, 2013). Ao problematizar a questão da precariedade de um mundo ausente de saúde mental, a OMS postula algumas informações e as destaca em: a) não pode haver saúde ou desenvolvimento sustentável sem saúde mental; b) os transtornos de depressão e ansiedade custam à economia global US\$1 trilhão/ano; c) 800.000/ano de mortes por suicídio, que é a principal causa de morte em jovens; d) é comum entre pessoas afetadas por doenças transmissíveis (por exemplo, HIV e TB) e não transmissíveis (por exemplo, câncer e doenças cardiovasculares); e) a cobertura do tratamento é extremamente baixa; f) é comum em populações afetadas por crises humanitárias e outras formas de adversidade (por exemplo, violência sexual); g) pessoas com problemas de saúde mental frequentemente sofrem graves violações de direitos humanos, discriminação, estigma; h) falta de financiamento sustentado para serviços em grande escala; i) cuidados efetivos baseados em evidências estão disponíveis, mas falta a prestação de serviços (PATEL; SAXENA; LUND; THORNICROFT *et al.*, 2018).

O planejamento do programa pretende ser desenvolvido ao longo de 5 anos, com uma arrecadação de US\$ 60 milhões. O principal objetivo da iniciativa é buscar garantir cobertura universal de saúde, com acesso a cuidados de qualidade e preços acessíveis para condições de saúde mental em 12 países prioritários, para mais de 100 milhões de

pessoas. A Iniciativa contará com políticas de saúde mental, advocacia e direitos humanos e ampliará intervenções e serviços de qualidade para indivíduos com problemas de saúde mental, incluindo uso de substâncias e distúrbios neurológicos. Esse trabalho será em parceria com os Estados Membros, parceiros locais e internacionais, bem como organizações de pessoas com vivências neste tipo de experiência dos 12 países prioritários (WHO, 2019).

Esta iniciativa tem como premissa o cuidado integral da saúde mental em todos os níveis de atenção seja ela primária, secundária, terciária e comunidade. O foco é no indivíduo e em todos os seus contextos, condições de saúde e fases de vida (COOK; HOU; LEE-TAULER; PROGOVAC *et al.*, 2019). Sendo assim, fica evidente o espaço para que a medicina de precisão atue cada vez mais na saúde pública e com isso a enfermagem especializada em saúde mental terá também campo para atuar frente aos desafios que emergem das demandas nesta área, principalmente tratamentos de pessoas que não respondem às medicações disponíveis (ANTTILA; BULIK-SULLIVAN; FINUCANE; WALTERS *et al.*, 2018; IELAPI; ANDREUCCI; LICASTRO; FAGA *et al.*, 2020; OSLIN; CHAPMAN; DUVALL; GELERNTER *et al.*, 2020).

A princípio os indicadores de alto nível de cobertura de serviços e mortalidade por suicídio estão alinhados com os indicadores do Plano de Ação para Saúde Mental 2013-2020 da OMS, que a OMS relata a cada dois anos através do Atlas de Saúde Mental (WHO, 2018). Dessa maneira, é importante que as instituições formadoras de profissionais especializados nesta área estejam prontas, bem como os futuros profissionais capacitados para atuarem em todas estas demandas que cedo ou tarde chegarão para todos os países (HANDELMAN; KOK; CHANDRA; RAZAVI *et al.*, 2018; STARKWEATHER; JACELON; BAKKEN; BARTON *et al.*, 2019). Inovação, tecnologia e recursos humanos precisam estar alinhados para atender às necessidades da população incluindo conhecimento e experiência em genética humana, saúde, sociedade e cidadania, pilares que sustentam e abrangem a diversidade humana e sua complexidade (BAKKEN, 2020; CHANG; CHEN; HUNG, 2018).

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo acessou amostras que estavam armazenadas em biorrepositório e dados previamente coletados e armazenados em banco de dados, em nenhuma hipótese houve uma nova abordagem aos participantes. A seguir foi apresentada a descrição dos procedimentos aos quais os participantes foram expostos anteriormente.

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, observacional, genético-molecular, do tipo caso-controle.

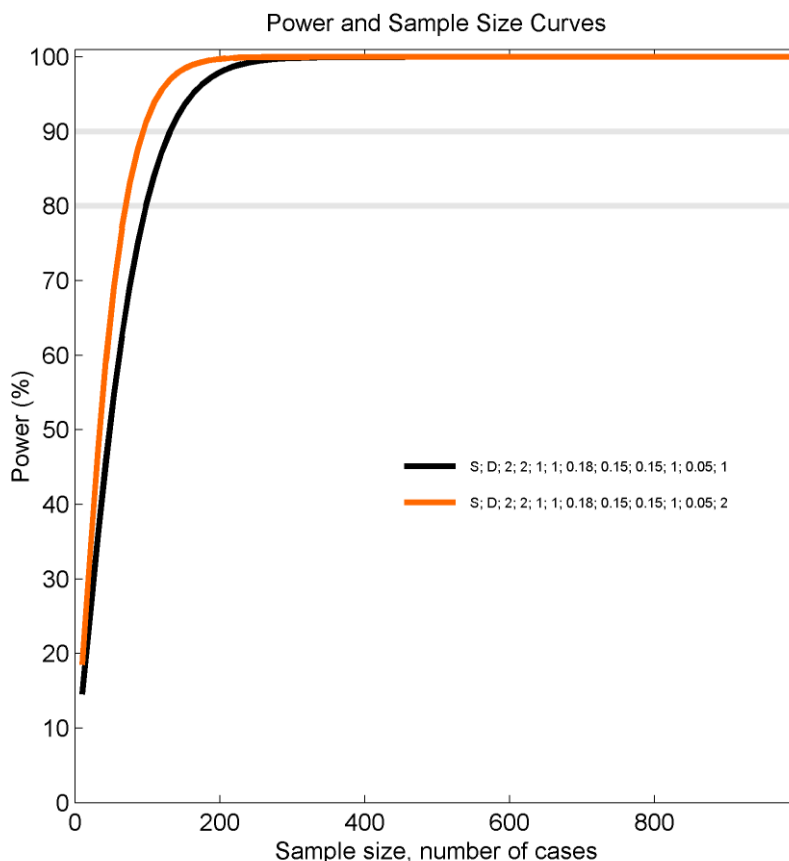
4.2 POPULAÇÃO

O grupo de casos do estudo foi formado a partir de uma amostra por conveniência dos pacientes que tiveram episódio depressivo ao longo da vida e recebeu este diagnóstico, de ambos os sexos, em acompanhamento no serviço de Saúde Mental do Hospital das Clínicas e no Hospital Dia, ambos da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (Universidade de São Paulo-USP) no período entre 2015 e 2017. A partir de cada paciente com episódio depressivo foi elencada uma pessoa saudável (que não possuía diagnóstico de nenhum transtorno mental). Esses participantes foram acompanhantes de pacientes que frequentavam o hospital das clínicas de Ribeirão Preto em ambulatórios não relacionados a transtornos mentais (por exemplo, ambulatório de traumatologia e oftalmologia); participantes de projetos de extensão no campus da USP, com especial ênfase aos participantes de projetos de educação física da Escola de Educação Física e Esportes de Ribeirão Preto, e transeuntes do campus USP-Ribeirão Preto, formando o grupo controle para o estudo. Foi realizado o pareamento por sexo, intervalo de idade e raça a fim de evitar viés e potenciais distorções dos resultados na avaliação de riscos.

Neste tipo de estudo, caso-controle, epidemiologistas sugerem que a proporção de cada grupo seja de pelo menos 1:1 (GORDIS, 2010; PEREIRA, 2001). Foi realizado o cálculo amostral pelo programa *Power for Genetic Association* (PGA) de maneira a possibilitar a avaliação da associação de variantes genéticas

relativamente mais raras com depressão, com $\alpha < 0.05$ e $\beta < 0.20$ para detectar uma razão de chances de 2.0 (Figura 1). O PGA explica que o presente estudo precisa de um n de casos igual a 109, se for mantida a razão 1:1, enquanto que pela razão de 1:2, o n de casos 76 já é suficiente para assegurar um poder amostral de 80%.

Figura 9- Cálculo de poder estatístico para estudos de associação com o programa PGA



Legenda: para efetuar este cálculo usamos a frequência da doença (18% no Brasil, a qual possui prevalente a população caucasiana) (American Psychiatric Association - APA, 2013), a frequência do alelo mais raro que será estudado (15% no caso do SNP rs2305948, ver Tabela 1), um grau de liberdade efetivo (edf) igual a 1 (somente é possível calcular o grau efetivo após as genotipagens), um erro alfa de 0.05 e uma razão entre controles e casos = 1 (100 controles para 100 casos, identificado pela linha preta no gráfico) e uma razão entre controles e casos = 2 (200 controles para 100 casos, identificado pela linha laranja no gráfico), um risco relativo mínimo clinicamente relevante de 2.0, e assumimos que os alelos estudados são os causadores do efeito e/ou estão em desequilíbrio de ligação com o alelo funcional. Uma vez que o edf somente pode ser calculado após as genotipagens, preferimos incluir um número maior que permita uma janela de segurança para que o estudo não corra o risco de ter baixo poder estatístico.

4.3 PERÍODO E LOCAL DE ESTUDO

O presente estudo teve início em janeiro de 2019 após ter sido aprovado pelo comitê de ética em pesquisa. Os espaços apropriados foram cedidos pelo próprio hospital das clínicas e hospital dia da faculdade de medicina de ribeirão preto (Universidade de São Paulo). Esses serviços de saúde foram escolhidos em função do fluxo de pacientes na rede de saúde de Ribeirão Preto, pois são considerados referência para a cidade e região.

4.3.1 Critérios de inclusão

4.3.2 Casos

- a) Idade entre 18 e 65 anos;
- b) Na avaliação do médico ter apresentado episódio depressivo

4.3.3 Controles

- a) Idade entre 18 e 65 anos;
- b) Não possuir queixas sobre a própria saúde mental.

4.3.4 Critérios de exclusão

4.3.5 Casos

- a) Os critérios de exclusão foram tabagismo pesado (acima de 25 cigarros por dia), doenças virais durante as duas últimas semanas, gravidez ou lactação, alcoolismo, doença física significativa (alergia grave, doença autoimune, hipertensão, câncer ou doenças hematológicas, endócrinas, pulmonares, renais, hepáticas, gastrointestinais, neurológicas, pessoas com sintomas de transtornos mentais ou estes mesmos sintomas porém de causa orgânica).

4.3.6 Controles

- a) Os critérios de exclusão foram tabagismo pesado (acima de 25 cigarros por dia), doenças virais durante as duas últimas semanas, gravidez ou lactação, alcoolismo, doença física significativa (alergia grave, doença autoimune, hipertensão, câncer ou doenças hematológicas, endócrinas, pulmonares, renais, hepáticas, gastrointestinais, neurológicas ou psiquiátricas de causa

orgânica) e indivíduos que passaram por situação de estresse muito exacerbada no momento de coleta de dados, que não configura depressão, mas impacta no humor da pessoa (perda de ente querido).

- b) Ter possuído evidência de algum transtorno mental, de acordo com os critérios do questionário MINI-International Neuropsychiatric Interview.
- c) Ter possuído parentes diretos (pais, irmãos, filhos) portadores de transtornos mentais.

4.4 COLETA DE DADOS

Os participantes da pesquisa foram convidados pela equipe de saúde (enfermeiro e médico) do hospital das clínicas e Hospital Dia conforme ocorria a demanda dos mesmos no ambulatório para acompanhamento clínico. Sendo assim, duas pós-graduandas do grupo de pesquisa do laboratório de farmacogenética da EERP-USP, responsáveis por este estudo já sabiam os dias das consultas destes pacientes (todas as terças-feiras e quintas-feiras da semana) e comparecia no local estes dois dias da semana para realizar a coleta de dados.

Os participantes do estudo foram orientados quanto à compreensão da pesquisa e a importância de sua participação. Foram realizadas coletas de dados quantas vezes foram necessárias até ser atingido o número total da população de estudo. Os diagnósticos de episódio depressivo foram realizados de acordo com as diretrizes do DSM-V (APA, 2014) e pelos médicos (psiquiatras) dos dois serviços de saúde já mencionados.

Os participantes do estudo que compuseram o grupo de casos foram avaliados primeiramente pela equipe de psiquiatria (vinculado ao ambulatório de transtornos de humor HC-USP) a qual analisou se o paciente realmente preencheria os critérios de inclusão para participar do estudo. Depois um aluno de pós-graduação treinado aplicava um questionário por meio de entrevista, face a face, contendo perguntas relativas a aspectos sociodemográficos e clínicos. Para realizar o diagnóstico psiquiátrico investigando presença ou ausência de depressão foram utilizados os seguintes instrumentos, respectivamente:

A) *MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW PLUS* (MINIPLUS; SHEEHAN et al., 1998; AMORIM, 2000) – Entrevista semiestruturada usada para rastrear participantes com transtornos psiquiátricos. Esta versão do MINI é

baseada no DSM-IV e funciona no DSM-5. Mais detalhado do que o MINI original, ele também pode fornecer diagnósticos positivos para os principais transtornos psiquiátricos e de humor. O MINI PLUS explora principalmente as doenças atuais e as perguntas são atribuídas de maneira dicotômica. Além disso, algoritmos foram integrados à estrutura do questionário, possibilitando excluir ou estabelecer diagnósticos nas entrevistas com os participantes. Essa escala foi desenvolvida para uso na prática clínica e/ou pesquisa em psiquiatria e atenção primária. (AMORIM, PATRÍCIA, 2000). Esta escala foi utilizada também para excluir indivíduos com transtornos mentais do grupo controle.

B) *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ; BERNSTEIN et al., 1994; GRASSI-OLIVEIRA et al., 2006, 2014) - O CTQ é um questionário retrospectivo que investiga a presença de estressores precoces como abuso emocional, físico e sexual e negligência emocional e física. O questionário é composto por 28 itens em um padrão de pontuação de escala Likert que correspondem à frequência com que o sujeito foi exposto à situação enquanto crescia (1-nunca; 2-vários; 3-às vezes; 4-muitos; 5-sempre). A pontuação total pode ser de 5 a 25 ver. Existem pontos de demarcação para considerar a presença de subtipos de estresse precoce. A escala original tinha 70 itens, mas foi reduzida para 28 itens de acordo com a análise fatorial exploratória e confirmatória de Bernstein et al (1994). A escala utilizada neste estudo possui 28 itens e foi traduzida para o português brasileiro e validada na mesma população por Grassi-Oliveira et al. (GRASSI-OLIVEIRA; STEIN; PEZZI, 2006).

Para avaliação da gravidade de sintomas de ansiedade, depressão, ideação suicida, desesperança e impulsividade, serão aplicados os seguintes instrumentos psicométricos:

A) *GRID Hamilton Rating Scale for Depression* (GRID-HAM-D) (HAMILTON, 1960; Williams et al., 2008; Henrique-Araújo et al., 2014) - utilizada neste estudo é aquela em português do Brasil (HENRIQUE-ARAÚJO et al. 2014) versão adaptada culturalmente da versão americana de Bech et al. (Ano 2003). GRID-HAMD é uma variante da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) desenvolvida por Hamilton em 1960. GRID-HAM-D é uma entrevista semiestruturada que consiste não apenas na intensidade dos sintomas depressivos, mas também na frequência com que ocorreram na última semana (inclusive hoje) para pontuar a gravidade das respostas a cada questão. A versão do GRID-HAM-D selecionada para este estudo foi a versão de 21 perguntas (GRID-HAM-D21), que inclui 4 além das 17

perguntas tradicionais. Questões adicionais sem pontuação sobre alterações circadianas de humor, despersonalização e desrealização, sintomas paranóides, sintomas obsessivo-compulsivos. Das 21 questões, 8 contêm uma escala de gravidade de 5 de 0-4 (Assintomático, Leve, Moderado, Grave a severo) 9 itens têm 3 escalas de intensidade e são pontuados em uma escala de 0-2 (ausente, leve e grave). Tais graduações devem estar associadas a essas frequências. Os sintomas aparecem para atribuir uma pontuação final ao item. A frequência é classificada como ausente, ocasionalmente (menos de 3 dias, até 3 dias por semana), na maioria das vezes (3 a 5 dias por semana, 31-51% do tempo), quase o tempo todo (6-7 dias por semana, mais de 75% da semana) (HENRIQUE-ARAÚJO; OSÓRIO; GONÇALVES RIBEIRO; SOARES MONTEIRO *et al.*, 2014).

B) Escala de Ideação Suicida de Beck (BSI; CUNHA, 2001) - BSI é uma escala autoaplicável de 21 questões com opções que variam de acordo com a gravidade das respostas. A soma dos pontos totais é um máximo de 44 pontos. Neste questionário, os sujeitos devem responder a 5 perguntas iniciais (como triagem). Se a pontuação do sujeito for maior que zero as questões 4 e 5 devem continuar a responder às questões 6 a 21. Caso contrário, apenas as 5 primeiras questões e as 20^a e 21^a questões. As duas últimas questões são apenas de natureza de investigação de caso e não adicionam pontos. A escala não possui pontos de corte para gravidade leve, moderada ou grave. A gravidade só é considerada continuamente (pontuação mais alta maior ideação suicida) (BECK; WARD; MENDELSON; MOCK *et al.*, 1961).

Esses procedimentos foram realizados por entrevistadores previamente treinados para a aplicação dos instrumentos de coleta de dados. As entrevistas foram realizadas em salas apropriadas cedidas pelos dois locais de estudo já mencionados, respeitando a privacidade dos participantes do estudo.

4.4.1 .4.1 Coleta do Material Biológico

As amostras de sangue foram coletadas em tubos contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) para a extração de DNA e em tubos contendo heparina para realização de técnicas bioquímicas.

4.4.2 Genotipagens

A extração do DNA genômico foi realizada pelo método salting-out (com purificação com fenol-clorofórmio), a partir de amostras de 500 µL de sangue total. As amostras de DNA genômico foram quantificadas no espectrofotômetro NanoDrop™ 1000 (Thermo Fisher Scientific Inc.), diluídas (quando necessário) a 300 ng/µL e armazenadas em freezer a - 20°C. Partindo das amostras concentradas, foram feitas soluções de DNA a 5 ng/µL para as análises, que foram armazenadas em geladeira.

As genotipagens foram realizadas através da técnica de Real Time PCR no equipamento Stepone Plus (Applied Biosystems). Os iniciadores e sondas foram desenhados pela Applied Biosystems ou customizados usando o software do fabricante. A reação foi realizada em 10 µL (5 ng de DNA, Taqman Master Mix 1x, Taqman genotyping assay 1x). A fluorescência foi quantificada e analisada no software do fabricante. Os haplótipos combinando os polimorfismos estudados foram estimados para cada gene usando o programa PHASE v2.1 (www.stat.washington.edu/stephens/software.html).

Tabela 1- Polimorfismos genéticos incluídos no estudo

Gene	Polimorfismo	Frequência global do alelo variante*	Ensaio Taqman
VEGF	rs2010963	0.32	C__8311614_10
	rs699947	0.32	C__8311602_10
	rs1570360	0.18	C__1647379_10
FLT1	rs7993418	0.26	C__1910654_10
	rs2071559	0.49	C__15869271_10
KDR	rs2305948	0.15	C__22271999_20
	rs1870377	0.21	C__11895315_20

* informações obtidas da base dbSNP (site <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)

4.4.3 Análises bioquímicas

Todas as amostras de sangue foram coletadas a partir de tubos contendo heparina antes da centrifugação. Os plasmas foram removidos, aliquotados e armazenados a -80°C até o ensaio. As concentrações plasmáticas de VEGF, KDR e FLT1 foram

medidas usando kits de ensaio imunoenzimático (ELISA) (R&D Systems, Abingdon, Inglaterra) de acordo com as instruções do fabricante. As amostras de plasma foram diluídas 10 vezes para a determinação de KDR e amostras nunca diluídas (concentradas) para a medição de VEGF e sFLT. Os valores de corte de referência para os níveis plasmáticos de proteínas testadas foram estabelecidos previamente, por meio de um ensaio que revelou os limites de detecção para cada proteína. Os pontos de corte foram 7,81 ng / mL para as três proteínas VEGF, KDR e sFLT. Muitos resultados de VEGF e FLT1 estavam abaixo dos valores de corte, por isso consideramos o valor do limite de detecção como a concentração final para estas amostras.

4.5 TRATAMENTO DOS DADOS

Para descrever os resultados, foram utilizadas tabelas de distribuição de frequências na análise das variáveis categóricas e medidas de tendência central, posição e variabilidade na análise das variáveis numéricas.

Os grupos foram comparados por qui-quadrado quanto às frequências de alelos, genótipos e haplótipos, desvio do equilíbrio de Hardy-Weinberg e diferenças em frequências de outros parâmetros como raça, sexo, entre outros. Em relação às variáveis quantitativas, se estas obedecessem a uma distribuição normal, a análise ocorreu por estatística paramétrica (teste T de Student e ANOVA com pós teste de Tukey); se não obedecessem a uma distribuição normal, foi utilizada estatística não paramétrica (Mann-Whitney U test e Kruskal-Wallis). O programa utilizado para estas análises estatísticas foi o PRISMA versão 4.0.

O efeito dos genótipos e haplótipos sobre os scores dos diversos instrumentos psiquiátricos usados neste estudo e/ ou sobre o risco para a doença são avaliados utilizando regressão linear multivariada ou por regressão logística multivariada, corrigindo para variáveis independentes que mostrarem efeito na análise univariada. Esta análise foi realizada no software JMP 5.0.1a (SAS institute).

4.6 QUESTÕES ÉTICAS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, de acordo com o parecer nº 3.081.362 (ANEXO A) e CAAE: 04259318.7.0000.5393.

Todas as etapas da pesquisa seguiram os princípios éticos contidos na Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012). Foi solicitado ao CEP a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido, uma vez que o presente estudo foi realizado a partir de dados do biorrepositório do projeto maior (CAAE: 33001414.1.0000.5393), não houve coleta de dados e material biológico adicionais. Também foi assegurado que o caráter anônimo dos entrevistados seria mantido, suas identidades protegidas.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão desta tese foram apresentados na forma de artigo científico, elaborado conforme as normas da revista “Translational Psychiatry”, as quais seguiram o formato Vancouver. Após a apresentação do artigo, serão registrados resultados complementares provenientes do presente trabalho e que são relevantes para o mesmo.

**6 ARTIGO - FLT1 RS7993418 POLYMORPHISM IS ASSOCIATED WITH
INTENSITY OF DEPRESSIVE SYMPTOMS NOTWITHSTANDING
OPTIMIZED PHARMACOLOGICAL TREATMENT**

TITLE PAGE**FLT1 rs7993418 polymorphism is associated with intensity of depressive symptoms notwithstanding optimized pharmacological treatment**

Fernanda Daniela Dornelas Nunes, MsC¹

Letícia Peticarrara Ferezin, PhD¹

Sherliane Carla Pereira, PhD²

Fernanda Viana Figaro Drumond, MsC¹

Lucas César Pinheiro, PhD¹

Itiana Castro Menezes, PhD³

Cristiane von Werne Baes, MD, PhD³

José Eduardo Tanus-Santos, MD, PhD²

Mário Francisco Juruena, MD, PhD⁴

Riccardo Lacchini, PharmD, PhD¹

1. Department of Psychiatric Nursing and Human Sciences, Ribeirão Preto College of Nursing, University of Sao Paulo, Brazil.

2. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine of Ribeirao Preto, University of Sao Paulo, Brazil.

3. Department of Neuroscience and Behavior, Ribeirao Preto Medical School, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

4. Department of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London & South London and Maudsley NHS Foundation Trust, Bethlem Royal Hospital, Monks Orchard Road, Beckenham, Kent, BR3 3BX, United Kingdom PhD. Federal University of Alfenas, Brazil.

Corresponding Author

Riccardo Lacchini

Postal address: Bandeirantes Avenue, 3900 – Monte Alegre. Postal code: 14040902. Ribeirão Preto, São Paulo - Brazil

Phone: (016) 36023447

E-mail address: rlacchini@eerp.usp.br

Abstract

To examine the association of the VEGF pathway with depression, we genotyped polymorphisms and measured the plasma concentrations of VEGF, KDR and FLT1 proteins which are involved in its pathophysiology supported by the neurotrophic theory of this severe mental disorder. Participants were 160 patients with depression and 114 healthy controls. The questionnaires that assessed the clinical profile of patients were the MINI-International Neuropsychiatric Interview, GRID-HAMD₂₁, CTQ, BSI and number of suicide attempts. Genotyping of participants was performed using the Real Time PCR and protein measurements were performed using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Individuals with depression, homozygous AA of the rs699947 polymorphism, had higher plasma concentrations of VEGF (P-value = 0.006) and were associated with a greater number of suicide attempts (P-value = 0.041). Individuals with depression that were homozygous for the G allele of the FLT1 polymorphism rs7993418 were associated with lower symptom severity (P-value = 0.040). Among patients, the higher the plasma concentrations of VEGF, the higher were those of KDR, FLT1 and s100 β (potential inhibitors of VEGF, and a marker of blood-brain barrier integrity, respectively). Our results suggest that VEGF pathway polymorphisms are associated with the number of suicide attempts and the severity of depressive symptoms.

1 INTRODUCTION

Depression is one of the most common mental disorders, affecting millions of people around the world, increasing incapacity rates among young people and adults⁽¹⁾. The etiology of depression is complex and has not yet been fully clarified, in addition to being one of the main causes of global mortality for its ability to cause suicide and a great burden for patients, family members and the health system⁽²⁾. Suicide is a complex and challenging public health issue. In 2016 in the United States 44.965 people died by suicide, making it the tenth leading cause of death and the second leading cause of death among people aged 10 to 45 years in the country⁽³⁾. The discovery of new peripheral biomarkers for depression is of great clinical relevance and has the potential to optimize and qualify the diagnosis, treatment and prognosis of this mental disorder⁽⁴⁾. Since the first scientific publication recording differences in serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) between depressed individuals and healthy controls⁽⁵⁾, the hypothesis of imbalance in the neurotrophin system in depression was also investigated.

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is accepted as a multifunctional molecule, in addition to being a potent inducer of angiogenesis and vasculogenesis^(6, 7), it also has effects on specific areas of the central nervous system (CNS), such as the hippocampus, for example⁽⁸⁾. Neurogenesis has been shown to be stimulated in vitro and in vivo by VEGF⁽⁹⁾, in addition to playing a key role in neuronal migration, neuronal survival and axon orientation⁽¹⁰⁻¹²⁾. The inflammatory theory in depression has been widely established in the literature⁽¹³⁾ while under physiological conditions cytokines stimulate neurotrophic factors and neurogenesis^(14, 15), in a situation of excessive and/or prolonged activation, these pathways in the CNS can trigger an interconnected set of dysfunctionalities which are increasingly considered relevant to the pathophysiology of depression, such as decreased neurotrophic support and neurogenesis, increased glutamatergic activation, oxidative stress, induction of apoptosis in astrocytes and oligodendrocytes, dysregulation of glial/neuronal interactions and cognitive function⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

In a context where patients with depression have an exacerbated and harmful inflammatory pattern, it is clear that even the blood-brain barrier (BBB) suffers neurotoxic damage⁽²⁰⁾ due to this high degree of inflammation, a study found that the permeability of the BBB increased because VEGF altered the expression and distribution of tight junction proteins through hypoxia and autoimmune encephalomyelitis^(21, 22).

In cerebral ischemia, VEGF was able to increase permeability of the BBB, causing a subsequent edema^(23, 24). Another interesting protein in this context is s100 β , which can be used as a marker of BBB permeability⁽²⁵⁾, since s100 β is a calcium-binding protein expressed, especially, by astrocytes⁽²⁶⁾ and practically not it is detectable in the blood of healthy people⁽²⁷⁾.

Thus, a possible imbalance of pro-inflammatory cytokines associated with VEGF imbalance and the presence of peripherally circulating s100 β may evidence this shared signaling pathway linked to depression, symptom severity, response to antidepressant treatment and suicide. However, there are controversies. While increased VEGF has been reported in depression^(20, 28) and this was reverted by antidepressant treatment⁽²⁸⁾, other studies failed to show this association^(19, 29). These divergences may be explained by significant differences in study populations, age, sex, total number of depressive episodes (ie, recurrent vs. acute), comorbid disorders, and genetic variability. Further investigations is needed to better understand if this important marker may be used in depression.

In the present study, we aimed to assess whether plasma levels of VEGF, KDR and sFLT were associated with depression risk, symptoms intensity and suicide attempts. Afterwards, we assessed whether genetic polymorphisms of VEGF and its receptors, KDR and FLT1 are associated with depression and severity of symptoms, considering the presence of early stress in these associations (ELS). Finally, we also assessed whether these polymorphisms associate with plasma concentrations of proteins expressed by their respective genes.

2 MATERIALS AND METHODS

This is a case-control, observational, cross-sectional study. This study was approved by the Research Ethics Committee of the School of Nursing of Ribeirão Preto and was carried out in accordance with the latest version of the Declaration of Helsinki (CAAE approval number: 04259318.7.0000.5393). The study included 274 participants, 160 patients with depression and 114 healthy controls. All participants were invited into this study after a brief explanation of the objectives, risks and benefits and written informed consent was given. The patients were being followed up at the Mental Health Service of the Clinics Hospital and day hospital unit, both at the Faculty of Medicine of Ribeirão Preto (University of São Paulo). The inclusion criteria were: a) clinical diagnosis of a depressive episode, according to the 5th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-5)⁽³⁰⁾; and b) age between 18 and 80 years. Exclusion criteria were: significant physical illnesses; steroid use; heavy smoking (over 25 cigarettes a day) or drug/alcohol abuse; pregnancy or lactation; mental retardation; psychotic symptoms not considered congruent with major depressive disorder; or depression secondary to organic causes. Control subjects were enrolled from the general population of the University, including its staff, relatives who accompany patients from other clinics for routine examinations (not related to mental disorders), or extension program participants and staff. Inclusion criteria were: a) self-reported absence of a history of depressive episodes; and b) age between 18 and 80 years. Exclusion criteria for the control group were: detection of any psychiatric or neurological disorder assessed by the Mini International Neuropsychiatric Interview^(31, 32); the detection of any major illness after a medical history interview; or detecting a family history of depressive episodes (first-degree relatives).

2.1 Clinical assessments

The study subjects answered a questionnaire through a face-to-face interview, containing questions related to sociodemographic and clinical aspects. Patients underwent psychiatric evaluation where psychometric assessment instruments were applied: the GRID-HAMD₂₁ scales⁽³³⁾, which assessed the severity of symptoms during the last week, the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)⁽³⁴⁻³⁶⁾ which assesses the history of early stress and the BSI which assessed the presence of suicidal ideation⁽³⁷⁾. We assessed the number of suicide attempts by patient and family self-report. The

MINI-International Neuropsychiatric Interview questionnaire was used to confirm the diagnosis of depression by the medical team according to the DSM-V criteria⁽³⁰⁾ and to exclude individuals with mental disorders from the control group. Euthymic mood was defined as a GRID-HAMD21 score ≤ 7 .

2.2 Laboratory measurements

Genotyping

Whole blood samples from all participants were collected by antecubital vein puncture using Vacutainer® (BD, Franklin Lakes, USA) sterile blood tubes containing EDTA anticoagulant and immediately homogenized by inversion. Blood samples were stored at -20°C until the genetic material was extracted. DNA extraction protocol was based on the salting out method, as previously described⁽³⁸⁾. Genotyping was performed by Real Time PCR technique using the StepOne Plus equipment (Applied Biosystems). Primers and probes were designed by Applied Biosystems (*VEGF* rs2010963 - C_8311614-10; rs699947 - C_8311602-10; *KDR* rs2071559 - C__15869271_10; rs2305948 - C__22271999_20; rs1870377 - C__11895315_20; *FLT1* rs7993418 - C__1910654_10). The reaction was performed in 10 μL (5 ng DNA, Taqman Master Mix 1x, Taqman genotyping assay 1x). Fluorescence was quantified and analyzed in the manufacturer's software.

Protein measurement

All blood samples were collected from tubes containing heparin for biochemical analysis. After centrifugation, plasma samples were removed, aliquoted and stored at -80°C until used. Plasma concentrations of VEGF, KDR and sFLT1 were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (R&D Systems, Abingdon, England; DuoSet ELISA Human VEGF R2/KDR – Catalog Number DY357; DuoSet ELISA Human VEGF R1/Flt-1 – Catalog Number DY321B and DuoSet ELISA Human VEGF – Catalog Number DY293B) according to the manufacturer's instructions. Plasma samples were 10-fold diluted for KDR determination and undiluted (concentrated) for VEGF and FLT1 measurement. The reference cut-off values for the plasma levels of tested proteins were previously established, through an assay that revealed the limits of detection for each protein. The cutoff points were 7.81 ng/mL for

the three proteins VEGF, KDR and FLT1. Some VEGF and FLT1 results were below cutoff values, so we considered the detection limit value as the final concentration for these samples.

2.3 Statistical analysis

To describe the results, frequency distribution tables were used in the analysis of categorical variables and measures such as mean and standard deviation. The groups are compared by chi-square regarding the frequencies of alleles, genotypes and haplotypes, deviation from Hardy-Weinberg equilibrium and differences in frequencies of other parameters such as race, sex, among others. Quantitative variables, if following a normal distribution, were analyzed using parametric statistics (Student's t test and ANOVA with Tukey's post test); if not, non-parametric statistics were used (Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis). The effect of genotypes and haplotypes on the scores of the various psychiatric instruments used in this study and/or on the risk for the disease are evaluated using multivariate linear regression or multivariate logistic regression, correcting for independent variables that show an effect in the univariate analysis. This analysis is performed using JMP 5.0.1a software (SAS institute). The haplotypes combining the studied polymorphisms are estimated for the VEGF and KDR genes using the PHASE v2.1 program (www.stat.washington.edu/stephens/software.html).

3 RESULTS

Demographic and clinical characteristics

The participants' clinical, demographic, and environmental characteristics are shown in Table 1. Among them, 114 are part of the control group, of which 79 are women and 160 are part of the group of patients, of which 127 are female. Most of the sample with depression consisted of females (P-value = 0.028), older subjects (P-value = 0.011), with less education years (P-value = 0.0001). The presence of ELS was strongly associated with the group of people with depression when compared to controls (P-value = 0.0001). Table 1 also shows the use of medications by participants with depression and practically all of them use more than one medication. In addition, the GRID-HAMD21 total score was high among these patients (P-value = 0.0001). Also in

the group of patients, suicide attempts were recorded (1.5 ± 2.20), as well as suicidal ideation given by the BSI score (7.2 ± 9.7), Table 1.

Table 1- Clinical characteristics of control and depressive participants.

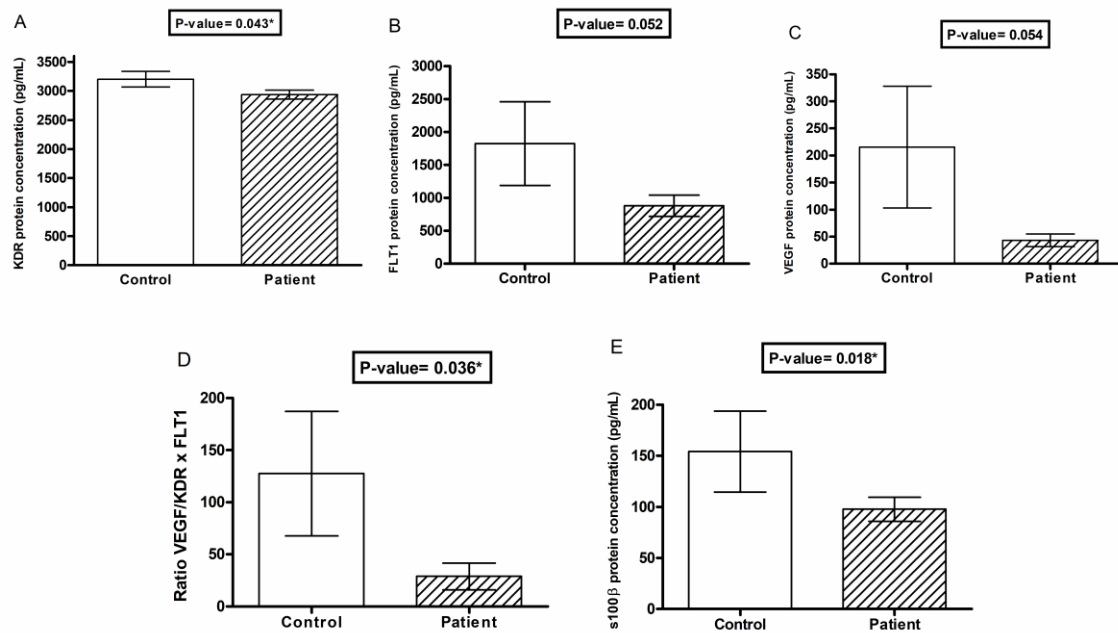
Clinical feature	Control (n=114)	Depressive (n=160)	P
Age (years)	37.9 \pm 16.3	41.7 \pm 12.1	0.011*
Gender (female) n (%)	79 (70%)	127 (79.3%)	0.028*
Body Mass Index (kg/m ²)	27.1 \pm 5.1	28.7 \pm 8.3	0.113
Education (years)	15.1 \pm 3.7	10.7 \pm 4.8	<0.001*
Early-life Stress (yes) n (%)	9 (8.6%)	83 (52.0%)	<0.001*
Ethnicity (whites)	69 (63.3%)	91 (57.0%)	0.619
Current smokers	7 (6.4%)	20 (13.5%)	0.064
Alcohol consumption	6 (5.5%)	2 (1.4%)	0.078**
Illegal drugs abuse (yes)	0 (0%)	1 (0%)	1.000**
Familiar history of depression (yes) n (%)	-	88 (59%)	-
Depression pharmacological treatment n (%)			
SSRI or SNRI or atypical antidepressants	-	110 (68.7%)	-
Anxiolytics	-	73 (45.3%)	-
Tricyclic antidepressants	-	29 (18%)	-
Antipsychotics	-	52 (32.5%)	-
Mood stabilizers	-	50 (31.2%)	-
Thyroid hormone	-	20 (12.4%)	-
Suicidal attempts	-	1.5 \pm 2.20	-
GRID-HAMD ₂₁	0.55 \pm 0.92	18.0 \pm 9.8	<0.001*
BSI	-	7.2 \pm 9.7	-

* statistically significant ($P < 0.05$). ** Fisher's exact test. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs); Serotonin e norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs).

Association of VEGF markers with depression

While Plasma KDR concentrations were significantly lower in patients than in controls (P -value = 0.043, Figure 1-A), VEGF and FLT1 shown a trend to lower values in depressive patients with P values very close to significance. (P -value = 0.054 and P -value = 0.052, respectively, Figure 1-C and B). All biochemical analyses were performed with a subset of the whole study sample (51 subjects in Control group and 112 in Depressive group), due to plasma unavailability. The clinical features of this subset is presented in Supplementary Table 1.

Figure 1- Distribution KDR, VEGF, FLT1, s100 β plasma concentrations between VEGF and its inhibitors in control and patient groups

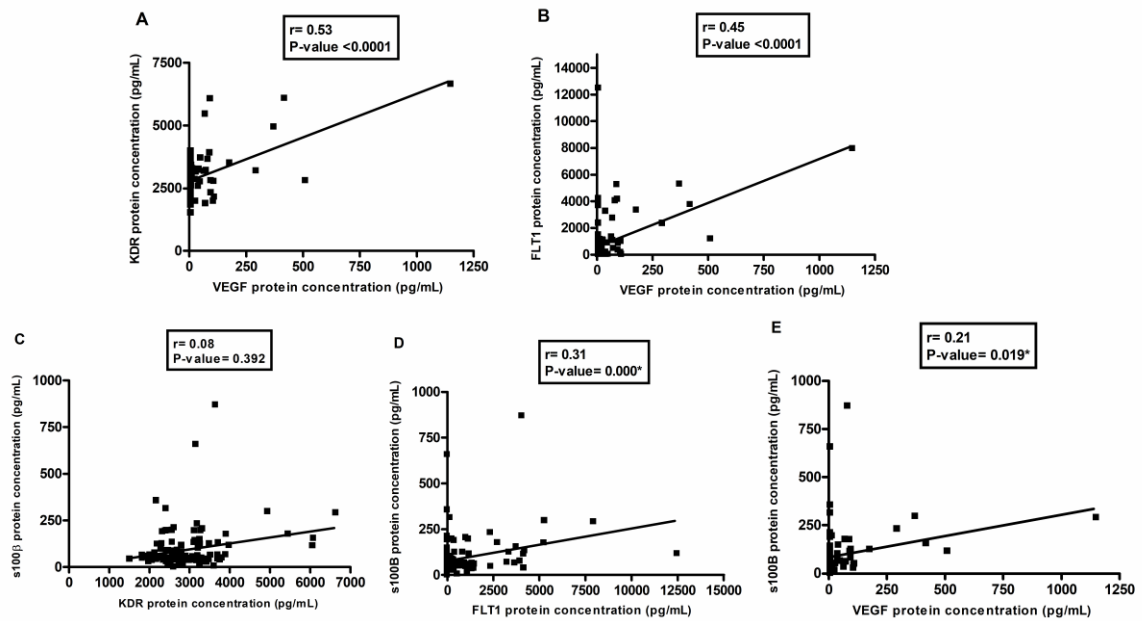


Legend: A- KDR plasma concentration; B- FLT1 plasma concentration; C- VEGF plasma concentration; D- ratio between VEGF and its inhibitors plasma concentration; E- s100 β plasma concentration. All plasma concentrations were expressed as mean and standard deviation. Mann Whitney test. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Correlations between VEGF and its inhibitors, VEGF and s100 β

Figure 2 shows the positive correlations between VEGF and its inhibitors, KDR and FLT1; and VEGF and s100 β . The one between VEGF and KDR was stronger (Figure 2-A, $r=0.54$; $P\text{-value} < 0.0001$), while for VEGF and s100 β it was a weaker correlation (Figure 2-E, $r= 0.21$; $P\text{-value}= 0.019$).

Figure 2- Correlation graph between plasma concentrations of VEGF its inhibitors and VEGF with s100 β protein in depressive group

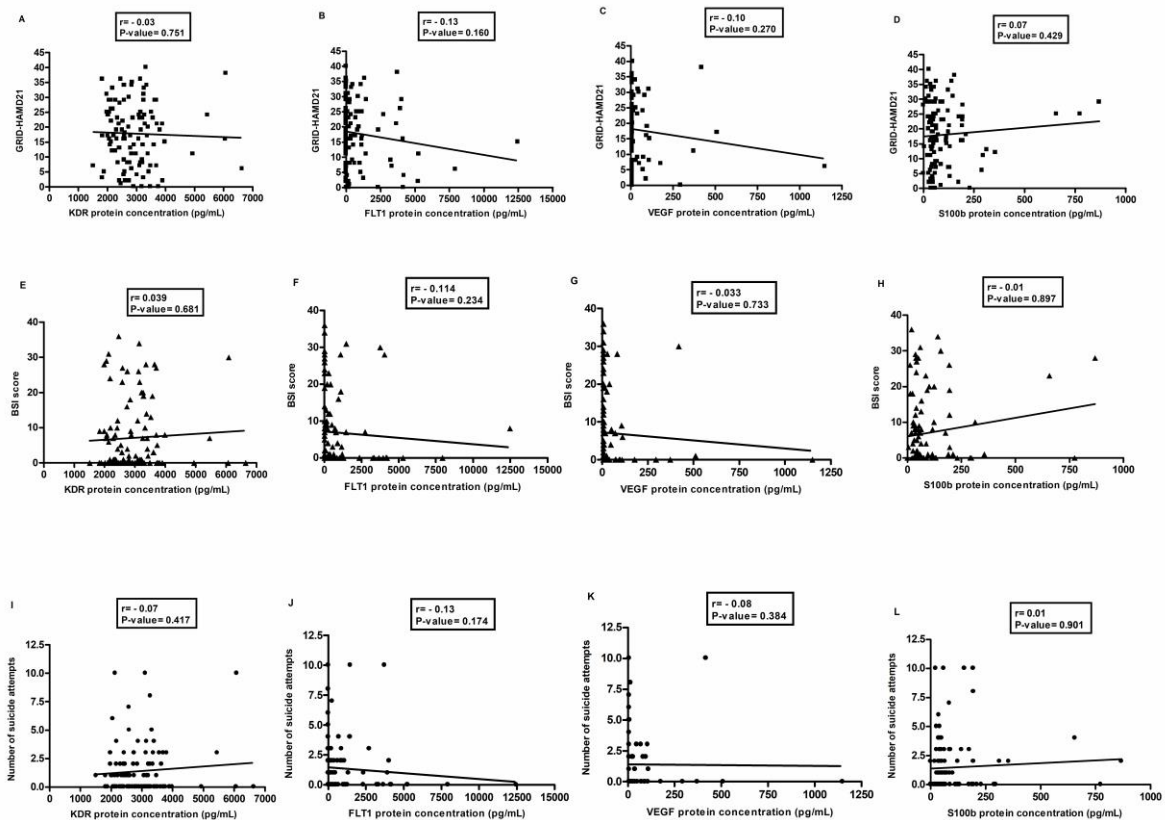


Legend: Spearman's test was used to non-parametric analysis and Pearson's test was used to parametric analysis.

VEGF and s100 β with GRID-HAM₂₁, BSI and number of suicide attempts

Correlation analyzes were performed between the plasma concentrations of each study protein (KDR, FLT1, VEGF and s100 β) and the scales that quantified symptom severity, GRID-HAM₂₁, suicidal ideation, BSI, and finally the total number of attempts of suicide. However, no correlation was identified between the biochemical data and the clinical data assessed by these scales (Figure 3).

Figure 3- Correlation graph between plasma concentrations of VEGF its inhibitors and VEGF with s100 β protein with GRID-HAM₂₁, BSI and number of suicide attempts in depressive group



Legend: Spearman's test was used to non-parametric analysis and Pearson's test was used to parametric analysis.

Case-control genetic study

When analyzing genetic data, we found no association of the studied SNP with depression, both in direct analysis and multivariate logistic regression models, accounting for age, gender, ELS and education years (Supplementary Table 2). All genotypes' frequencies are shown in Supplementary Table 2. All SNPs were in Hardy-Weinberg equilibrium.

Association between number of suicide attempts and rs7993418 FLT1 and rs699947 VEGF polymorphisms

Supplementary Figure 1-L shows that homozygotes for the G allele of the rs7993418 polymorphism were more prone to suicide attempts (recessive model), as well as individuals homozygous for the A allele of the VEGF polymorphism rs699947

(Figure 1-R), who also had an association in the recessive model. The KDR polymorphisms rs2071559, rs2305948 and rs1870377 were not associated with the number of suicide attempts.

rs699947 contributes to variations in plasma VEGF concentrations in patients

Homozygous AA carriers for the rs699947 polymorphism had higher plasma concentrations of VEGF in the patient group. These results can be seen in Table 2 in a multivariate linear regression model.

Table 2- Multivariate linear regression analysis showing the influence of genotypes on VEGF plasma concentrations, additive model, in the depressive group

Independent variables	Dependent variables VEGF (pg/mL)	
	R ² : 0.19 β	RMSE: 126 P
Age (years)	-1.72	0.163
Gender (female)	6.71	0.707
Education (years)	3.21	0.253
Early-life stress (yes)	2.80	0.827
Pharmacological treatment		
SSRI or SNRI or atypical antidepressants	-11.31	0.430
Anxiolytics	-3.81	0.781
Tricyclic antidepressants	9.22	0.568
Antipsychotics	-10.53	0.448
Mood stabilizers	-6.84	0.627
Genetic Markers		
VEGF rs2010963		
GG	-10.96	0.675
GC	3.09	0.860
CC	2827.97	0.742
	Global P-Value: 0.915	
VEGF rs699947		
CC	97.05	0.002*
CA	-48.98	0.012*
AA	-48.06	0.056
	Global P-Value: 0.006*	

SSRI: Serotonin Selective Reuptake Inhibitor; SNRI: Serotonin and Noradrenaline Selective Reuptake Inhibitor; R²: the proportion of the variability of the mean that is explained by the current model; RMSE: Root Mean Square Error. P<0.05 was considered statistically significant.

Table 3 shows that after multivariate linear regression this tendency to association of the FLT1 rs7993418 polymorphism disappeared, while the VEGF rs699947 polymorphism showed an association trend for the number of suicide attempts in the recessive model (P-value = 0.076).

Table 3– Multivariate linear regression analysis showing the influence of genotypes, **recessive model**, on GRID-HAMD₂₁ and BSI scores and number of suicide attempts

Independent variables	Dependent variables						
	GRID-HAM-D ₂₁ score		BSI score		Number of suicide attempts		
	R ² : 0.25	RMSE: 8.91	R ² : 0.25	RMSE: 8.80	R ² : 0.28	RMSE: 1.77	
	β	P	β	P	β	P	
Age (years)	-0.06	0.378	-0.22	0.003*	-0.03	0.027*	
Gender (female)	0.01	0.997	1.35	0.177	0.06	0.729	
Education (years)	-0.46	0.011*	-0.47	0.009*	-0.12	0.001*	
Early-life stress (yes)	1.56	0.052	2.28	0.005*	0.42	0.011*	
Pharmacological treatment							
SSRI or SNRI or atypical antidepressants	0.72	0.416	0.75	0.405	0.27	0.146	
Anxiolytics	2.73	0.001*	0.84	0.318	-0.02	0.863	
Tricyclic antidepressants	0.40	0.691	1.02	0.306	0.55	0.007*	
Antipsychotics	-0.18	0.834	1.20	0.179	0.08	0.645	
Mood stabilizers	0.26	0.760	0.51	0.568	0.20	0.265	
Genetic Markers							
KDR rs2071559							
	GG	-0.80	0.927	-0.20	0.817	0.05	0.750
	AG+AA	0.80	0.927	0.20	0.817	-0.05	0.750
KDR rs2305948							
	TT	3.51	0.212	0.26	0.923	-0.33	0.548
	CT+ CC	-3.51	0.212	-0.26	0.923	0.33	0.548
KDR rs1870377							
	AA	-1.29	0.522	-2.04	0.305	-0.14	0.740
	TA+ TT	1.29	0.522	2.04	0.305	0.14	0.740
FLT1 rs7993418							
	GG	-2.73	0.040*	-1.49	0.252	0.17	0.517
	AG+ AA	2.73	0.040*	1.49	0.252	-0.17	0.517
VEGF rs2010963							
	CC	0.51	0.645	0.21	0.856	-0.02	0.900
	GC+ GG	-0.51	0.645	-0.21	0.856	0.02	0.900
VEGF rs699947							
	AA	-0.73	0.551	-0.11	0.926	-0.45	0.076
	CA+ CC	0.73	0.551	0.11	0.926	0.45	0.076

SSRI: Serotonin Selective Reuptake Inhibitor; **SNRI**: Serotonin and Noradrenaline Selective Reuptake Inhibitor; **R²**: the proportion of the variability of the mean that is explained by the current model; **RMSE**: Root Mean Square Error. P<0.05 was considered statistically significant.

The VEGF rs699947 polymorphism also tended to association when compared between patients who never attempted suicide and those who tried it at least once (P-value = 0.064) in the recessive multivariate logistic regression model. The other polymorphisms showed no association. These results are shown in Supplementary Table 3.

Association of FLT1 rs7993418 polymorphism with symptom intensity

Individuals homozygous for the G allele of the FLT1 polymorphism rs7993418 had higher scores on the GRID-HAMD₂₁ scale, which assesses the severity of depressive symptoms. This result can be seen in Supplementary Figure 2-J and L (P-value = 0.012, additive model; P-value = 0.003, recessive model) and in Table 3 of the recessive multivariate linear regression model (P-value = 0.040).

Association of FLT1 rs7993418 polymorphism with suicidal ideation

Those individuals homozygous for the G allele of the FLT1 polymorphism rs7993418 showed an tendency to association towards higher scores on the BSI scale which assesses suicidal ideation (P-value = 0.056). This result can be seen in Supplementary Figure 3-L.

Case-control study of haplotypes: KDR and VEGF

The frequency of the VEGF CC haplotype showed a higher frequency in the group of patients compared to controls, but this difference was not significant, with only a tendency to association (P-value = 0.099). Supplementary Table 4 presents these analyzes and the KDR haplotypes that did not show statistically significant results.

Supplementary Table 5 shows the frequency of the VEGF GA haplotype that was associated with higher concentrations of VEGF in the plasma of patients (P-value = 0.024).

4 DISCUSSION

The main results presented here are associations of rs7993418 polymorphism genotypes with the severity of depressive symptoms (GRID-HAM-D21 score), in addition, a trend of association of this variant with BSI scores and the number of suicide attempts. The association of the AA genotype of the rs699947 polymorphism with higher plasma concentrations of VEGF in patients was also presented, in addition, there was a trend of association between the genotypes of this variant with the number of suicide attempts. It was also verified that the VEGF haplotypes had a tendency of association in the case-control study. There were also positive correlations between VEGF and FLT1 and VEGF with s100 β . In the literature, there are still no records of studies that concomitantly evaluated the influence of these genetic polymorphisms on the risk of developing depression and the severity of symptoms. This study will be one of the first to assess the effect of new genetic polymorphisms in the VEGF pathway and depression.

Depression is one of the most serious and disabling mental disorders so far described. Worldwide, the incidence of depression increased from 172 million in 1990 to 258 million in 2017, representing an increase of 49.9% of cases⁽³⁹⁾. The WHO declared that in 2030 depression would be the disease that would occupy the first place

among those that cause greater social, economic and health system burden worldwide, as well as, this disorder impairs the quality of life of people who manifest it. Being one of the main causes of suicide attempts and death^(40, 41) Here we assessed genetic and biochemical biomarkers of the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF-A) pathway, a multifunctional protein, but with an important neurotrophic capacity induced by hypoxia and pro-inflammatory cytokines⁽⁴²⁾. In the clinic, health professionals are faced with the difficulty of detecting, diagnosing and treating depression, because its variable presentation, course, prognosis and response to treatment make the process difficult⁽⁴³⁾. Therefore, it is necessary to identify biomarkers that clinically correlate with signs, symptoms and severity of these symptoms, in order to guide care for people with the disorder. Among these biomarkers are those associated with the theory of inflammation and neurotrophic factors involved in neuroplasticity, such as VEGF, which can help predict susceptibility to the development of depression and response to drug treatment⁽⁴⁴⁾.

Control of inflammation can positively impact the overall therapeutic outcome, regardless of whether it is secondary to early trauma, a more acute stress response, microbiome changes, a genetic diathesis, or an arrangement of these and other factors⁽⁴⁵⁾. Since, the increase in VEGF concomitant with the increase in inflammatory cytokines was associated with depression⁽⁴⁶⁾. Here, it was possible to verify that homozygous AA patients of the rs699947 polymorphism had higher VEGF concentrations, in addition to showing a trend of association with suicide attempts. A study that evaluated the effect of this polymorphism in adults with depression on electroconvulsive therapy (ECT) observed that individuals with the AA genotype did not show an increase in hippocampal volume as occurred in those with the CC genotype, after treatment with ECT⁽⁴⁷⁾. Another study that evaluated the effect of ketamine in individuals with depression did not observe changes in plasma levels of both brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and VEGF⁽⁴⁸⁾. A study that analyzed epistatic interaction between 5-HT1A and VEGF polymorphisms found that interactions between 5-HT1A (rs6295, rs1364043 and rs878567) and VEGF (rs699947, rs833061 and rs2010963) was considered the best model of gene-gene interaction⁽⁴⁹⁾.

The signaling of the VEGF pathway happens through two main receptors: fms related receptor tyrosine kinase 1 FLT-1 (VEGFR-1) and kinase insert domain KDR receptor (VEGFR-2), which participate in neuroprotection and in the formation of new neuronal cells. The soluble form of FLT-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) is

induced by hypoxia and acts as an anti-angiogenic factor, sequestering free VEGF and attenuating its trophic effects⁽⁵⁰⁾. Changes in VEGF signaling have already been reported in schizophrenia⁽⁵¹⁾, in bipolar affective disorder⁽⁵²⁾, but studies addressing VEGF and its receptors concomitantly have not yet been reported in depression. rs7993418 is a single nucleotide polymorphism (SNP) that leads to the exchange of A allele for a G located in the FLT1 gene on chromosome 13. This polymorphism has been associated with resistance to antitumor treatment of some types of cancer^(53, 54) and has not yet been studied in depression. Here, people with the GG genotype of rs7993418 was associated with greater severity of depressive symptoms, in addition to showing a trend of association with suicidal ideation and number of suicide attempts. This genotype has also been associated with reduced overall survival in people treated with sunitinib for renal cell carcinoma compared to the AA + AG genotypes⁽⁵⁴⁾. Another study in people with metastatic pancreatic adenocarcinoma, SNP rs7993418 interfered with the outcome of treatment with bevacizumab, people who had this polymorphism had a worse response to the drug⁽⁵³⁾.

A study that evaluated the association of VEGF and KDR SNPs in patients with severe gliomas showed that VEGFA-2578 C/A and VEGFA-1154G/A increase the risk of severe glioma and the "CAGT" haplotype of the KDR gene alters the aggressiveness of high-grade glioma and the risk of grade IV tumors in Brazil⁽⁵⁵⁾. In the present study, among the GA, CC and GC haplotypes, there is a tendency for the association of the VEGF CC haplotype with depression, this haplotype was more frequent among patients than in controls, but this difference was not statistically significant.

Noting that neuroplasticity is affected in depression⁽⁵⁷⁾, especially in brain regions such as the hippocampus and prefrontal cortex⁽⁵⁶⁾ and in other psychiatric disorders such as schizophrenia⁽⁵⁷⁾ and bipolar affective disorder⁽⁵⁸⁾, some animal models^(59, 60) suggest that pathophysiology of these disorders is strongly linked to this hypothesis, and there are already studies with drugs that modulate the availability of neurotrophic factors, such as the administration of ketamine that increased VEGF levels and BDNF in animal model neurons⁽⁶¹⁾. Therefore, the interest here in this study led to the investigation of the correlation between VEGF and its receptors and VEGF with s100 β and it was shown that there is a positive correlation between VEGF and FLT1, in addition to the positive correlation of VEGF with s100 β ⁽⁶²⁾. The higher the concentration of plasma VEGF available in the blood, the higher the concentrations of FLT1 and s100 β in this sample. A recent study that evaluated levels of proteins

associated with neuroplasticity of the cerebrospinal fluid in patients with psychiatric disorders found positive correlations between the scores of a scale that assesses symptom severity in schizophrenia and s100 β levels, in addition to a positive correlation between the GRID-HAM21 scores with s100 β and KDR concentrations in people with depression⁽⁶²⁾.

In the post-infarction remodeling process, it was seen that the secretion of VEGF dependent on s100 β -RAGE (receptor for advanced glycation end products) by cardiomyocytes induces the proliferation of myofibroblasts⁽⁶³⁾. In case of cerebrovascular accident (CVA), it is noticed that after the ischemic event, microglia, mast cells and astrocytes are activated, which increase the permeability of the BBB, facilitating the recruitment of cytokines from the periphery to the brain^(64, 65). Monocytes and macrophages activated so far produce cytokines, free radicals, metalloproteinases, nitric oxide and many other factors that participate in the reaction through the hypoxemic stimulus⁽⁶⁶⁾. The authors point out that in this context, at lower concentrations, VEGF plays its role in a moderate way by stimulating angiogenesis and preventing retarded neuronal death while decreasing the cytotoxic effect of glutamate, thus increasing cell survival⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾, in addition to effecting its anti-inflammatory action, promoting neuroplasticity, further increasing the migration and proliferation of neuronal precursor cells. However, higher concentrations of VEGF promote strong angiogenesis in the hypoxemic area, which can lead to local edema and worse prognosis⁽⁷⁰⁾.

A study that evaluated stress-related exhaustion disorder and VEGF and BDNF levels, respectively, found that the concentrations of these proteins in the plasma of patients (mean = 39.9 pg/mL; mean = 819.1 pg/mL) were much lower than in healthy controls (mean = 70.0 pg/mL; mean = 2.666 pg/mL)⁽⁷¹⁾. These values agree with those found in the present study for VEGF, which in the direct analysis showed a strong association trend (P-value = 0.054) when comparing the concentrations between patients (43.32 ± 128.5 pg/mL) and controls (215.4 ± 824.6 pg/ml). Chronic stress has been investigated in affective disorders and especially in depression, as its negative impact on neuroplasticity has been proven by modifying limbic structures of the CNS⁽⁷²⁾. A study that evaluated childhood maltreatment and the impact on the clinical characteristics of major depression in adults observed that these events are common, can be of various types and are associated with a worse clinical condition and, when combined these types of maltreatment, the individual's impairment is even bigger⁽⁷³⁾. These data are important, since more than half of the people with depression in this

study suffered some type of early stress and most of them use more than one medication, scored high on the GRID-HAM-21 scale and still have family history for depression, which can further enhance the development of the disorder⁽⁷⁴⁾.

5 CONCLUSION

Our data leads us to the conclusion that the circulating biomarkers and genetic polymorphisms in the VEGF signaling pathway may be good biomarkers for depression and may reflect symptoms' intensity despite optimized pharmacological treatment.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work has been supported by the following Brazilian research agencies: São Paulo Research Foundation (FAPESP - grant #2018/18312-2), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES - finance code 01), National Council for Scientific and Technological Development (CNPq - grant # 440579/2014-7 and 302898/2020-4).

CONFLICT OF INTEREST

Authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-223.
2. Barnett R. Depression. *Lancet*. 2019;393(10186):2113.
3. Leading Causes of Death Reports, 1981 - 2019 [Internet]. 2016. Available from: <https://wisqars.cdc.gov/fatal-leading>.
4. Xie T, Stathopoulou MG, de Andrés F, Siest G, Murray H, Martin M, et al. VEGF-related polymorphisms identified by GWAS and risk for major depression. *Transl Psychiatry*. 2017;7(3):e1055.
5. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res*. 2002;109(2):143-8.

6. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev.* 2004;56(4):549-80.
7. Pitsillou E, Bresnehan SM, Kagarakis EA, Wijoyo SJ, Liang J, Hung A, et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. *Mol Biol Rep.* 2020;47(1):753-70.
8. Cao L, Jiao X, Zuzga DS, Liu Y, Fong DM, Young D, et al. VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. *Nat Genet.* 2004;36(8):827-35.
9. Jin K, Zhu Y, Sun Y, Mao XO, Xie L, Greenberg DA. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(18):11946-50.
10. Mackenzie F, Ruhrberg C. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system. *Development.* 2012;139(8):1371-80.
11. Storkebaum E, Lambrechts D, Carmeliet P. VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection. *Bioessays.* 2004;26(9):943-54.
12. Greenberg DA, Jin K. Experiencing VEGF. *Nat Genet.* 2004;36(8):792-3.
13. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry.* 2016;21(12):1696-709.
14. Janelidze S, Suchankova P, Ekman A, Erhardt S, Sellgren C, Samuelsson M, et al. Low IL-8 is associated with anxiety in suicidal patients: genetic variation and decreased protein levels. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;131(4):269-78.
15. Janelidze S, Ventorp F, Erhardt S, Hansson O, Minthon L, Flax J, et al. Altered chemokine levels in the cerebrospinal fluid and plasma of suicide attempters. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(6):853-62.
16. Schmidt HD, Shelton RC, Duman RS. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(12):2375-94.
17. Jonsdottir IH, Hägg DA, Glise K, Ekman R. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and growth factors called into question as markers of prolonged psychosocial stress. *PLoS One.* 2009;4(11):e7659.

18. Juengst SB, Kumar RG, Failla MD, Goyal A, Wagner AK. Acute inflammatory biomarker profiles predict depression risk following moderate to severe traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2015;30(3):207-18.
19. Kahl KG, Bens S, Ziegler K, Rudolf S, Kordon A, Dibbelt L, et al. Angiogenic factors in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(3):353-7.
20. Huang X, Hussain B, Chang J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms. *CNS Neurosci Ther.* 2021;27(1):36-47.
21. Schoch HJ, Fischer S, Marti HH. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression causes vascular leakage in the brain. *Brain: a journal of neurology* [Internet]. 2002; 125(11):2549–57.
22. Argaw AT, Gurfein BT, Zhang Y, Zameer A, John GR. VEGF-mediated disruption of endothelial CLN-5 promotes blood-brain barrier breakdown. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(6):1977-82.
23. Engelhardt S, Patkar S, Ogunshola OO. Cell-specific blood-brain barrier regulation in health and disease: a focus on hypoxia. *Br J Pharmacol.* 2014;171(5):1210-30.
24. Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, Zhang R, Davies K, Powers C, et al. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain. *J Clin Invest.* 2000;106(7):829-38.
25. Donato R, Sorci G, Riuzzi F, Arcuri C, Bianchi R, Brozzi F, et al. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1793(6):1008-22.
26. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Krebs M, Diefenbacher A, Blasig IE. Serum markers support disease-specific glial pathology in major depression. *J Affect Disord.* 2008;111(2-3):271-80.
27. Kanner AA, Marchi N, Fazio V, Mayberg MR, Koltz MT, Siomin V, et al. Serum S100beta: a noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions. *Cancer.* 2003;97(11):2806-13.
28. Iga J, Ueno S, Yamauchi K, Numata S, Tayoshi-Shibuya S, Kinouchi S, et al. Gene expression and association analysis of vascular endothelial growth factor in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31(3):658-63.

29. Ventriglia M, Zanardini R, Pedrini L, Placentino A, Nielsen MG, Gennarelli M, et al. VEGF serum levels in depressed patients during SSRI antidepressant treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(1):146-9.
30. APA APA. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5^a ed. Porto Alegre: Artmed: Porto Alegre: Artmed; 2014. 948 p.
31. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 4-57.
32. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000; 22:106 – 15 pp.
33. Henrique-Araújo R, Osório FL, Gonçalves Ribeiro M, Soares Monteiro I, Williams JB, Kalali A, et al. Transcultural Adaptation of GRID Hamilton Rating Scale For Depression (GRID-HAMD) to Brazilian Portuguese and Evaluation of the Impact of Training Upon Inter-Rater Reliability. *Innov Clin Neurosci*. 2014;11(7-8):10-8.
34. Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K, et al. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry*. 1994;151(8):1132-6.
35. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl*. 2003;27(2):169-90.
36. Grassi-Oliveira R, Stein LM, Pezzi JC. [Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language]. *Rev Saude Publica*. 2006;40(2):249-55.
37. BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J, ERBAUGH J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
38. Vasconcellos V, Lacchini R, Jacob-Ferreira A, Sales M, Ferreira-Sae M, Schreiber R, et al. Endothelial nitric oxide synthase haplotypes associated with hypertension do not predispose to cardiac hypertrophy. *DNA Cell Biol*. 2010; 29(4):171 – 6.
39. Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *J Psychiatr Res*. 2020;126:134-40.

40. Ribeiro JD, Huang X, Fox KR, Franklin JC. Depression and hopelessness as risk factors for suicide ideation, attempts and death: meta-analysis of longitudinal studies. *Br J Psychiatry*. 2018;212(5):279-86.
41. (WHO) WHO. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization (WHO): World Health Organization (WHO); 2008.
42. Ruiz de Almodovar C, Lambrechts D, Mazzone M, Carmeliet P. Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system. *Physiol Rev*. 2009;89(2):607-48.
43. MacQueen G, Santaguida P, Keshavarz H, Jaworska N, Levine M, Beyene J, et al. Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Failed Antidepressant Treatment Response in Major Depressive Disorder, Dysthymia, and Subthreshold Depression in Adults. *Can J Psychiatry*. 2017;62(1):11-23.
44. Mora C, Zonca V, Riva MA, Cattaneo A. Blood biomarkers and treatment response in major depression. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18(6):513-29.
45. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 2020;107(2):234-56.
46. He Y, Li W, Wang Y, Tian Y, Chen X, Wu Z, et al. Major depression accompanied with inflammation and multiple cytokines alterations: Evidences from clinical patients to macaca fascicularis and LPS-induced depressive mice model. *J Affect Disord*. 2020;271:262-71.
47. Van Den Bossche MJA, Emsell L, Dols A, Vansteelandt K, De Winter FL, Van den Stock J, et al. Hippocampal volume change following ECT is mediated by rs699947 in the promotor region of VEGF. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):191.
48. Medeiros GC, Greenstein D, Kadriu B, Yuan P, Park LT, Gould TD, et al. Treatment of depression with ketamine does not change plasma levels of brain-derived neurotrophic factor or vascular endothelial growth factor. *J Affect Disord*. 2021;280(Pt A):136-9.
49. Han D, Qiao Z, Qi D, Yang J, Yang X, Ma J, et al. Epistatic Interaction Between 5-HT1A and Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms in the Northern Chinese Han Population With Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry*. 2019;10:218.
50. Nevo O, Lee DK, Caniggia I. Attenuation of VEGFR-2 expression by sFlt-1 and low oxygen in human placenta. *PLoS One*. 2013;8(11):e81176.

51. Lee BH, Hong JP, Hwang JA, Ham BJ, Na KS, Kim WJ, et al. Alterations in plasma vascular endothelial growth factor levels in patients with schizophrenia before and after treatment. *Psychiatry Res.* 2015;228(1):95-9.
52. van den Aemele S, Coppens V, Schuermans J, De Boer P, Timmers M, Franssen E, et al. Neurotrophic and inflammatory markers in bipolar disorder: A prospective study. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;84:143-50.
53. Lambrechts D, Claes B, Delmar P, Reumers J, Mazzone M, Yesilyurt BT, et al. VEGF pathway genetic variants as biomarkers of treatment outcome with bevacizumab: an analysis of data from the AViTA and AVOREN randomised trials. *Lancet Oncol.* 2012;13(7):724-33.
54. Beuselinck B, Jean-Baptiste J, Schöffski P, Couchy G, Meiller C, Rolland F, et al. Validation of VEGFR1 rs9582036 as predictive biomarker in metastatic clear-cell renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. *BJU Int.* 2016;118(6):890-901.
55. Vasconcelos VCA, Lourenc GJ, Brito ABC, Vasconcelos VL, Maldaun MVC, Tedeschi H, et al. Associations of VEGFA and KDR single-nucleotide polymorphisms and increased risk and aggressiveness of high-grade gliomas. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine.* 2019; 41(9):1-10.
56. Levy MJF, Boulle F, Steinbusch HW, van den Hove DLA, Kenis G, Lanfumey L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(8):2195-220.
57. De Picker LJ, Morrens M, Chance SA, Boche D. Microglia and Brain Plasticity in Acute Psychosis and Schizophrenia Illness Course: A Meta-Review. *Front Psychiatry.* 2017;8:238.
58. Machado-Vieira R, Soeiro-De-Souza MG, Richards EM, Teixeira AL, Zarate CA. Multiple levels of impaired neural plasticity and cellular resilience in bipolar disorder: developing treatments using an integrated translational approach. *World J Biol Psychiatry.* 2014;15(2):84-95.
59. Monday HR, Younts TJ, Castillo PE. Long-Term Plasticity of Neurotransmitter Release: Emerging Mechanisms and Contributions to Brain Function and Disease. *Annu Rev Neurosci.* 2018;41:299-322.
60. Hagihara H, Takao K, Walton NM, Matsumoto M, Miyakawa T. Immature dentate gyrus: an endophenotype of neuropsychiatric disorders. *Neural Plast.* 2013;2013:318596.

61. Deyama S, Bang E, Kato T, Li XY, Duman RS. Neurotrophic and Antidepressant Actions of Brain-Derived Neurotrophic Factor Require Vascular Endothelial Growth Factor. *Biol Psychiatry*. 2019;86(2):143-52.
62. Hidese S, Hattori K, Sasayama D, Tsumagari T, Miyakawa T, Matsumura R, et al. Cerebrospinal fluid neuroplasticity-associated protein levels in patients with psychiatric disorders: a multiplex immunoassay study. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):161.
63. Tsoporis JN, Izhar S, Proteau G, Slaughter G, Parker TG. S100B-RAGE dependent VEGF secretion by cardiac myocytes induces myofibroblast proliferation. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;52(2):464-73.
64. PJ L, D S, ML K-L. Mast cells as early responders in the regulation of acute blood- brain barrier changes after cerebral ischemia and hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* [Internet]. 2010; 30(4):689-702.
65. Lasek-BAL A, Jedrzejowska-Szypulka H, Student S, Warsz-Wianecka A, Zareba K, Puz P, et al. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2019; 70(2).
66. McKittrick, CM, CE L, HV C. Mast cells promote blood brain barrier breakdown and neutrophil infiltration in a mouse model of focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015; 35(4):638-47.
67. Lee JW, Bae SH, Jeong JW, Kim SH, Kim KW. Hypoxia-inducible factor (HIF-1)alpha: its protein stability and biological functions. *Exp Mol Med*. 2004;36(1):1-12.
68. Sun Y, Jin K, Xie L, Childs J, Mao XO, Logvinova A, et al. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1843-51.
69. Sun FY, Guo X. Molecular and cellular mechanisms of neuroprotection by vascular endothelial growth factor. *J Neurosci Res*. 2005;79(1-2):180-4.
70. Manoonkitiwongsa PS, Schultz RL, McCreery DB, Whitter EF, Lyden PD. Neuroprotection of ischemic brain by vascular endothelial growth factor is critically dependent on proper dosage and may be compromised by angiogenesis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(6):693-702.
71. Sjörs Dahlman A, Blennow K, Zetterberg H, Glise K, Jonsdottir IH. Growth factors and neurotrophins in patients with stress-related exhaustion disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;109:104415.

72. Nowacka M, Obuchowicz E. BDNF and VEGF in the pathogenesis of stress-induced affective diseases: an insight from experimental studies. *Pharmacol Rep.* 2013;65(3):535-46.
73. Medeiros GC, Prueitt WL, Minhajuddin A, Patel SS, Czysz AH, Furman JL, et al. Childhood maltreatment and impact on clinical features of major depression in adults. *Psychiatry Res.* 2020;293:113412.
74. Brent DA, Brunwasser SM, Hollon SD, Weersing VR, Clarke GN, Dickerson JF, et al. Effect of a Cognitive-Behavioral Prevention Program on Depression 6 Years After Implementation Among At-Risk Adolescents: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(11):1110-8.

Supplementary Material

Supplementary Table 1- Clinical characteristics of control and depressive participants in the biochemical study

Clinical feature	Control (n=51)	Depressive (n=112)	P
Age (years)	41.2 ± 17.2	43.4 ± 11.9	0.268
Gender (female) n (%)	39 (76.5%)	98 (87.5%)	0.070
Body Mass Index (kg/m ²)	27.3 ± 5.5	28.7 ± 8.5	0.316
Education (years)	15.1 ± 4.3	10.3 ± 5.0	<0.001*
Early-life Stress (yes) n (%)	6 (11.8%)	59 (52.7%)	<0.001*
Ethnicity (whites)	35 (68.6%)	61 (54.5%)	0.113
Current smokers	3 (6.4%)	16 (13.5%)	0.105
Alcohol consumption	5 (9.8%)	0 (0.0%)	0.003**
Illegal drugs abuse (yes)	0 (0%)	1 (0%)	1.000**
Familiar history of depression (yes) n (%)	-	80 (71.4%)	-
Depression pharmacological treatment n (%)			
SSRI or SNRI or atypical antidepressants	-	81 (72.3%)	-
Anxiolytics	-	51 (45.5%)	-
Tricyclic antidepressants	-	22 (19.6%)	-
Antipsychotics	-	39 (34.8%)	-
Mood stabilizers	-	37 (33.0%)	-
Thyroid hormone	-	14 (12.5%)	-
Suicidal attempts	-	1.4±2.2	-
GRID-HAMD ₂₁	0.67±1.0	18.6 ± 10.1	<0.001*
BSI	-	7.8±10.2	-

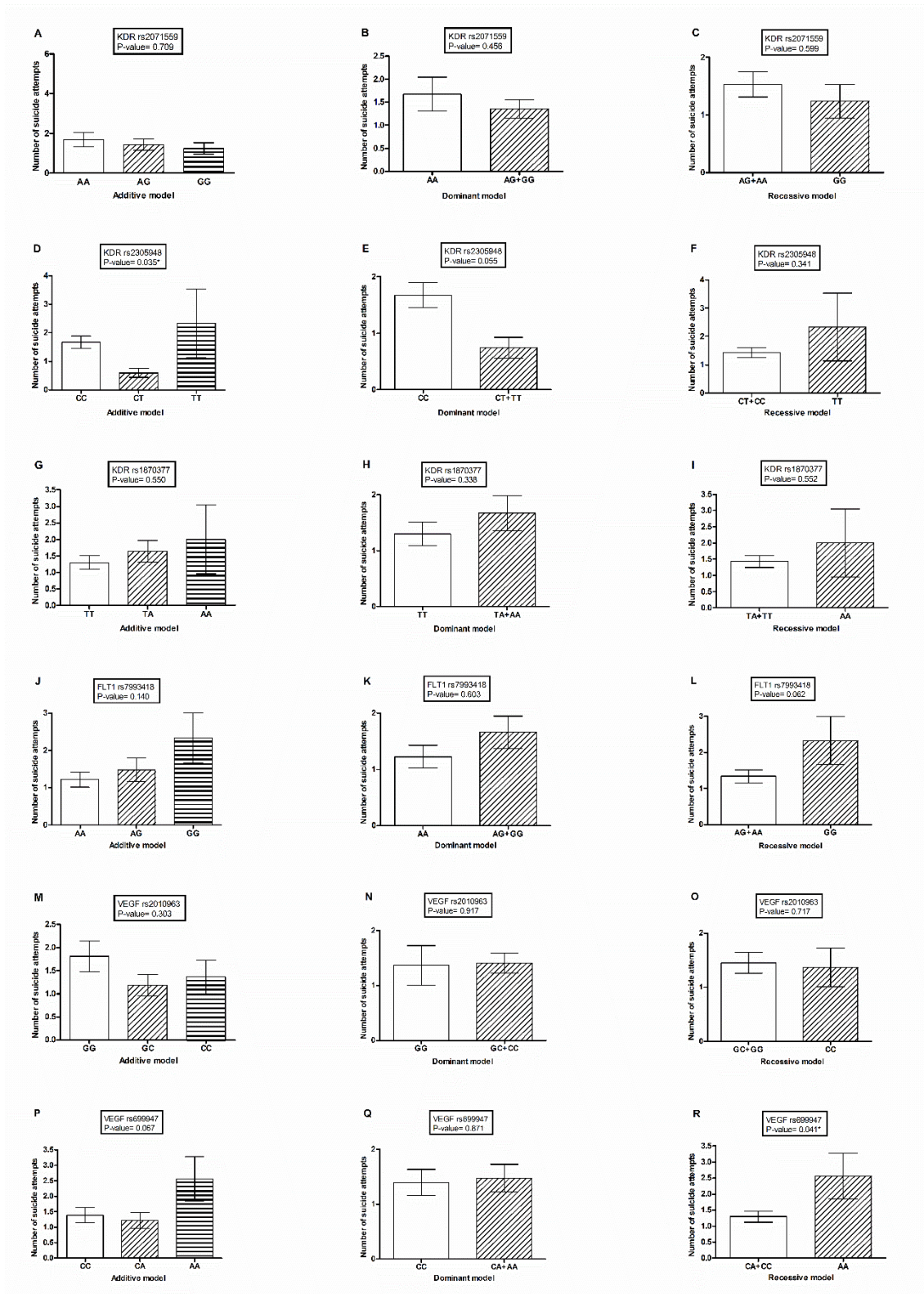
Here, plasma samples that were lost due to complications with material handling were excluded (they were left out of the -80 freezer). The variability of the sample n of the rest of the statistical analyzes is due to lack of clinical data and biological samples that have run out.* statistically significant (P<0.05). ** Fisher's exact test. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs); Serotonin e norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs).

Supplementary Table 2- Multivariate logistic regression showing the distribution of the genotypes between the controls and depressive patients

Gene/SNP	Genotype	Controls (n = 114)	Depressive (n = 158)	Pnc	ORnc (IC)	Pc	ORc (IC)
KDR rs2071559	AA	29 (0.25)	44 (0.28)	-	1.00 (reference)	-	1.00 (reference)
	AG	61 (0.54)	68 (0.43)	0.299	0.73 (0.41 - 1.31)	0.055	0.41 (0.16 - 1.00)
	GG	24 (0.21)	46 (0.29)	0.500	1.26 (0.63 - 2.49)	0.196	1.94 (0.71 - 5.43)
		PHW= 0.868 Pnc general= 0.187 Pc general= 0.140	PHW= 0.523 Pnc general= 0.698 Pc general= 0.811				
KDR rs2305948	CC	91 (0.80)	121 (0.77)	-	1.00 (reference)		1.00 (reference)
	CT	22 (0.19)	34 (0.21)	0.623	1.16 (0.63 - 2.12)	0.814	0.76 (0.06 - 7.21)
	TT	1 (0.01)	3 (0.02)	0.638	2.25 (0.23 - 22.06)	0.656	2.52 (0.04 - 257)
		PHW= 0.990 Pnc general= 0.698 Pc general= 0.811	PHW= 0.993 Pnc general= 0.698 Pc general= 0.811				
KDR rs1870377	TT	81 (0.71)	98 (0.62)	-	1.00 (reference)		1.00 (reference)
	TA	28 (0.25)	54 (0.34)	0.091	1.59 (0.92 - 2.74)	0.306	2.20 (0.48 - 10.22)
	AA	5 (0.04)	6 (0.04)	1.000	0.99 (0.29 - 3.37)	0.340	0.30 (0.02 - 3.56)
		PHW= 0.673 Pnc general= 0.233 Pc general= 0.587	PHW= 0.937 Pnc general= 0.233 Pc general= 0.587				
FLT1 rs7993418	AA	68 (0.60)	81 (0.51)	-	1.00 (reference)		1.00 (reference)
	AG	40 (0.35)	62 (0.39)	0.312	1.30 (0.77 - 2.17)	0.943	1.04 (0.31 - 3.40)
	GG	6 (0.05)	15 (0.10)	0.139	2.09 (0.77 - 5.70)	0.984	0.98 (0.15 - 6.71)
		PHW= 1.000 Pnc general= 0.260 Pc general= 0.995	PHW= 0.940 Pnc general= 0.260 Pc general= 0.995				
VEGF rs2010963	GG	52 (0.46)	58 (0.37)	-	1.00 (reference)		1.00 (reference)
	GC	47 (0.41)	79 (0.50)	0.121	1.50 (0.89 - 2.53)	0.147	2.09 (0.77 - 5.74)
	CC	15 (0.13)	21 (0.13)	0.557	1.25 (0.58 - 2.68)	0.995	0.99 (0.23 - 4.26)
		PHW= 0.841 Pnc general= 0.301 Pc general= 0.207	PHW= 0.888 Pnc general= 0.301 Pc general= 0.207				
VEGF rs699947	CC	37 (0.32)	66 (0.42)	-	1.00 (reference)		1.00 (reference)
	CA	61 (0.54)	73 (0.46)	0.136	0.67 (0.39 - 1.13)	0.719	1.21 (0.42 - 3.52)
	AA	16 (0.14)	19 (0.12)	0.303	0.66 (0.30 - 1.44)	0.585	0.63 (0.12 - 3.20)
		PHW= 0.710 Pnc general= 0.294 Pc general= 0.861	PHW= 0.994 Pnc general= 0.294 Pc general= 0.861				

SNP- single nucleotide polymorphism; Pnc- P value for uncorrected statistics; Pc- P value for corrected statistics; ORnc: odds ratio value for uncorrected statistics; Orc- odds ratio value for corrected statistics; IC- 95% confidence interval; PHW- Hardy-Weinberg equilibrium P value. Data shown as n (relative frequencies). P and Odds Ratio values were corrected in a logistic multivariate analysis considering the following independent variables: age, gender, the presence of early-life stress and education years. Model R²= 0.33. * P<0.05.

Supplementary Figure 1- Direct analyse showing the influence of genotypes on risk of number suicide attempts in patient group



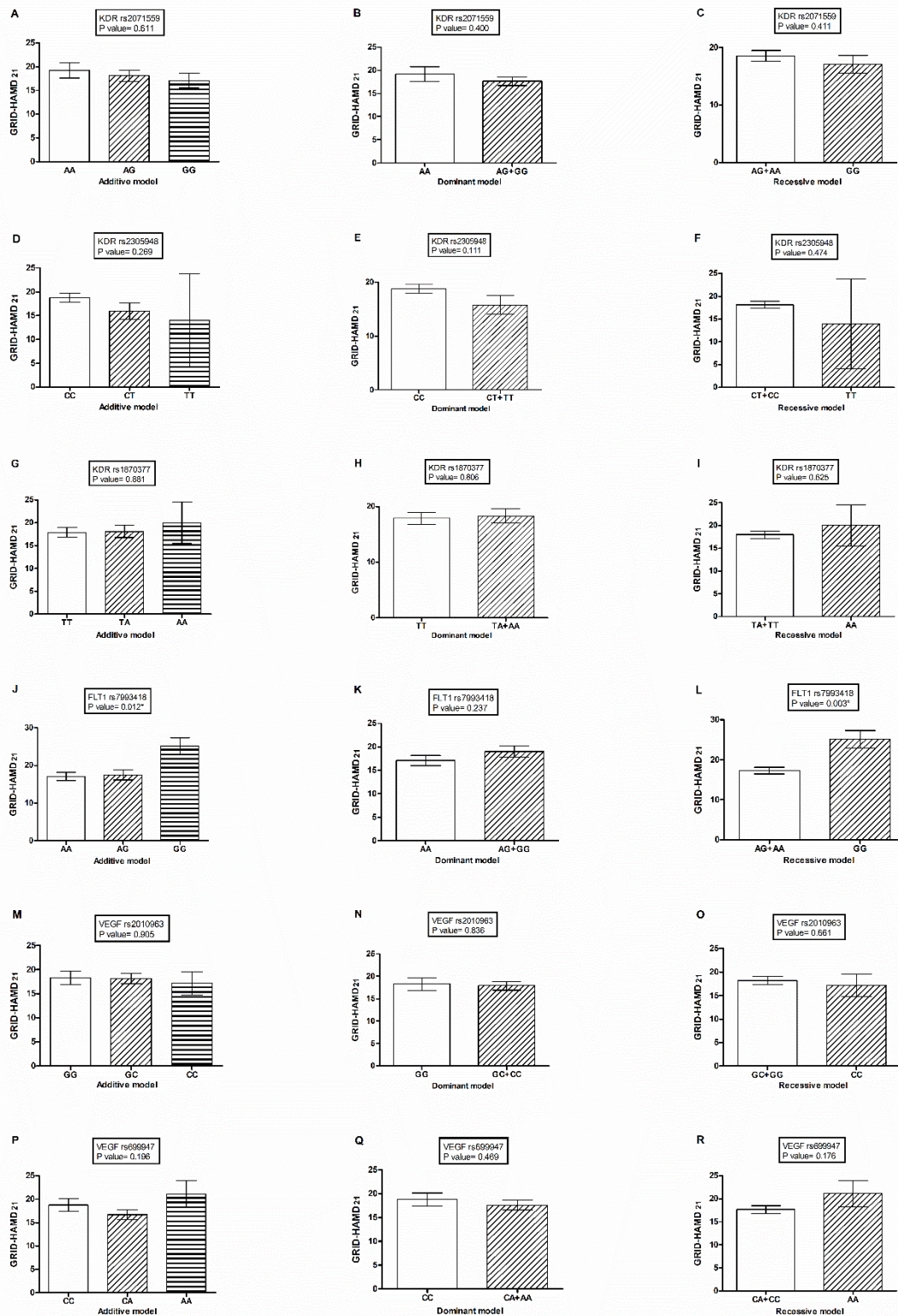
Legend: all plasma concentrations were expressed as mean and standard deviation. Mann Whitney test was used in all analysis. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Supplementary Table 3- Genotypes distribution of rs2071559, rs2305948, rs1870377, rs7993418, rs2010963 and rs699947 polymorphisms, **recessive model**, on depressive subjects according to suicide attempts

Gene/Polymorphism		No suicide attempts (n =68)	One or more attempts to suicide (n =74)	Unadjusted P	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted P	Adjusted OR (95% CI)
KDR rs2071559	GG	21 (0.31)	21 (0.28)	-	1.00 (Reference)	-	1.00 (Reference)
	AG+AA	47 (0.69)	53 (0.72)	0.744	1.12 (0.54 – 2.32)	0.295	1.69 (0.63 – 4.67)
KDR rs2305948	TT	1 (0.01)	2 (0.03)	-	1.00 (Reference)	-	1.00 (Reference)
	CT+CC	67 (0.99)	72 (0.97)	1.000	0.53 (0.04 – 6.06)	0.999	1.00 (0.04 – 37.18)
KDR rs1870377	AA	2 (0.03)	3 (0.04)	-	1.00 (Reference)	-	1.00 (Reference)
	TA+TT	66 (0.97)	71 (0.96)	1.000	0.71 (0.11 – 4.43)	0.584	2.16 (0.12 – 35.29)
FLT1 rs7993418	GG	4 (0.06)	11 (0.15)	-	1.00 (Reference)	-	1.00 (Reference)
	AG+AA	64 (0.94)	63 (0.85)	0.103	0.35 (0.10 – 1.18)	0.547	1.65 (0.33 – 9.12)
VEGF rs2010963	CC	8 (0.12)	11 (0.15)	-	1.00 (Reference)	-	1.00 (Reference)
	GC+GG	60 (0.88)	63 (0.85)	0.587	0.76 (0.28 – 2.02)	0.357	1.79 (0.52 – 6.42)
VEGF rs699947	AA	4 (0.06)	12 (0.16)	-	1.00 (Reference)	-	1.00 (Reference)
	CA+CC	64 (0.94)	62 (0.84)	0.064	0.32 (0.09 – 1.05)	0.265	2.57 (0.51 – 15.02)

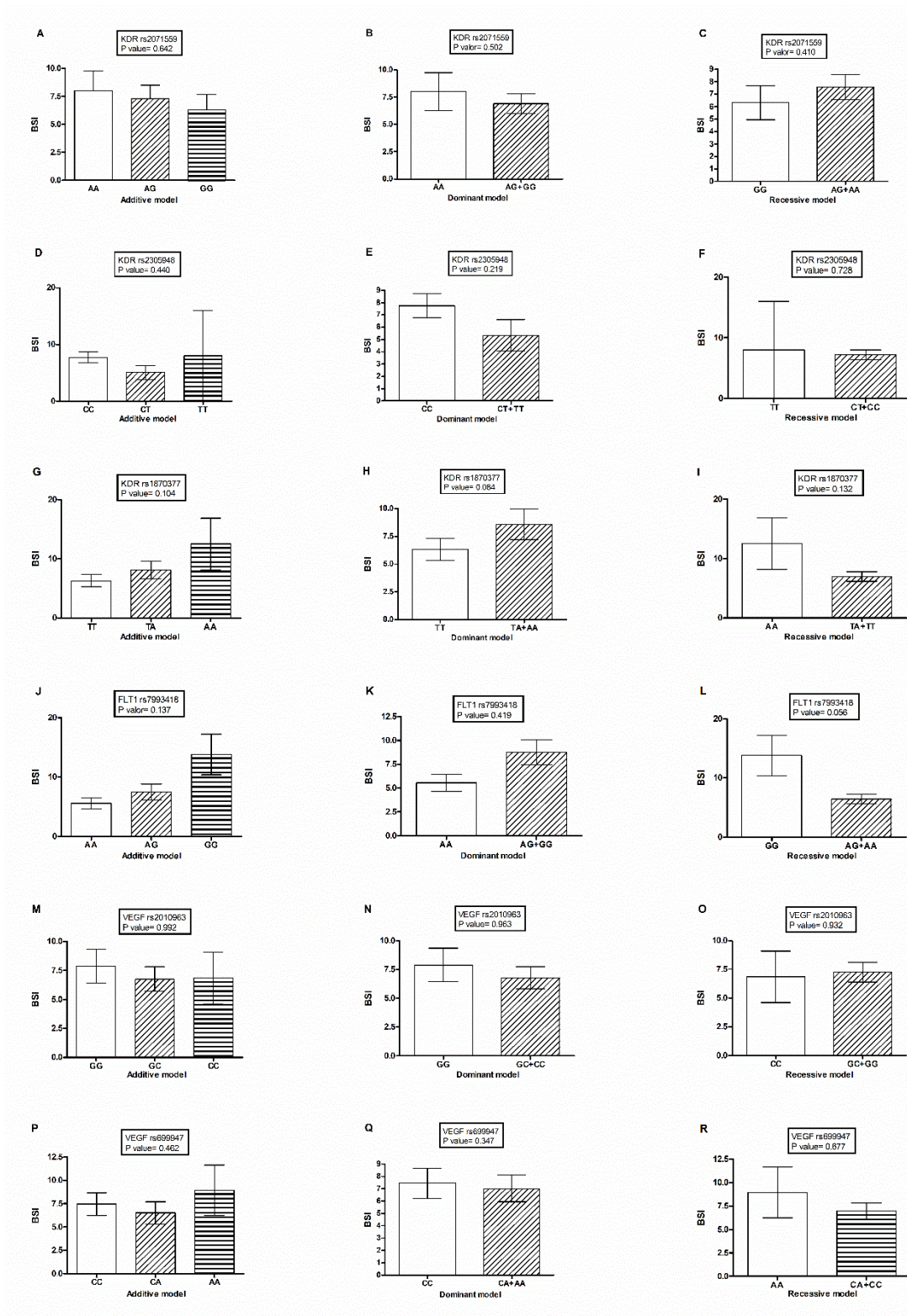
OR, odds ratio; **95% CI**, 95% confidence interval. Data are expressed as n (frequency). $P < 0.05$ was considered statistically significant. P and Odds Ratio values were corrected in a logistic multivariate analysis considering the following independent variables: age, gender, presence of early-life stress, education years and treatment with each of the following drug groups: 1) serotonin selective uptake inhibitors or serotonin and noradrenaline selective uptake inhibitors or atypical antidepressants; 2) benzodiazepines or anxiolytics non benzodiazepines; 3) tricyclic antidepressants; 4) antipsychotics (typical or atypical); 5) mood stabilizers; and 6) thyroid hormone supplementation. Model $R^2 = 0.28$.

Supplementary Figure 2- Direct analyse showing the influence of genotypes on GRID-HAMD₂₁ in patient group



Legend: all plasma concentrations were expressed as mean and standard deviation. Mann Whitney test. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Supplementary Figure 3- Direct analyse showing the influence of genotypes on BSI in patient group



Legend: all plasma concentrations were expressed as mean and standard deviation. Mann Whitney test. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Supplementary Table 4- Multivariate logistics regression analysis showing influence of haplotypes on control and depressive groups

Haplotypes	Control (n=223)	Depressive (n=301)	Unadjusted P	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted P	Adjusted OR (95% CI)
$R^2=0.30$						
KDR						
ACT	91 (0.41)	114 (0.38)	-	1.00 (Reference)	-	1.00 (Reference)
GCT	85 (0.38)	114 (0.38)	0.734	1.07 (0.72 - 1.58)	0.938	1.03 (0.43 - 2.45)
ACA	25 (0.11)	38 (0.13)	0.509	1.21 (0.68 - 2.15)	0.730	0.79 (0.21 - 2.90)
GTT	12 (0.05)	21 (0.07)	0.387	1.39 (0.65 - 2.99)	0.460	1.80 (0.38 - 9.00)
GTA	10 (0.05)	13 (0.04)	0.933	1.03 (0.43 - 2.47)	0.759	0.76 (0.13 - 4.25)
			Global unadjusted P-Value:	Global adjusted P-Value:		
			0.906	0.955		
$R^2=0.30$						
VEGF						
GA	94 (0.42)	110 (0.35)	-	1.00 (Reference)	-	1.00 (Reference)
CC	71 (0.31)	120 (0.38)	0.072	1.44 (0.96 - 2.16)	0.042*	1.92 (1.02 - 3.65)
GC	62 (0.27)	85 (0.27)	0.468	1.17 (0.76 - 1.79)	0.589	0.83 (0.42 - 1.62)
			Global unadjusted P-Value:	Global adjusted P-Value:		
			0.199	0.099		

OR, odds ratio; **95% CI**, 95% confidence interval. Data are expressed as n (frequency). $P < 0.05$ was considered statistically significant. P and Odds Ratio values were corrected in a logistic multivariate analysis considering the following independent variables: age, gender, presence of early-life stress, education years and treatment with each of the following groups of drugs: 1) serotonin selective uptake inhibitors or serotonin and noradrenaline selective uptake inhibitors or atypical antidepressants; 2) benzodiazepines or anxiolytics non benzodiazepines; 3) tricyclic antidepressants; 4) antipsychotics (typical or atypical); 5) mood stabilizers; and 6) thyroid hormone supplementation. The euthymic mood was defined as a GRID-HAMD-21 score below 8.

Supplementary Table 5- Multivariate logistics regression analysis showing influence of haplotypes on plasma concentration of VEGF patients

Independent variables	Dependent variables	
	VEGF (pg/mL)	
	R ² : 0.10	RMSE: 128.29
	β	P
Age (years)	-1.42	0.101
Gender (female)	2.85	0.822
Education (years)	3.05	0.129
Early-life stress (yes)	4.16	0.650
Pharmacological treatment		
SSRI or SNRI or atypical antidepressants	-13.86	0.173
Anxiolytics	-5.51	0.573
Tricyclic antidepressants	6.49	0.572
Antipsychotics	-2.32	0.812
Mood stabilizers	-9.88	0.327
Genetic Markers		
VEGF		
	GA 33.91	0.007*
	CC -19.95	0.095
	GC -13.96	0.292
	Global P-Value: 0.024*	

SSRI: Serotonin Selective Reuptake Inhibitor; **SNRI**: Serotonin and Noradrenaline Selective Reuptake Inhibitor; **R²**: the proportion of the variability of the mean that is explained by the current model; **RMSE**: Root Mean Square Error. P<0.05 was considered statistically significant.

7 RESULTADOS COMPLEMENTARES

Ainda nas análises genéticas comparando casos e controles foram observadas tendências de associação tanto no modelo dominante, quanto no modelo recessivo, respectivamente tabelas 2 e 3 logo abaixo. Pacientes com o genótipo GG rs2010963 do VEGF foram mais frequentes em relação aos controles embora isso não tenha sido significativo (P-valor= 0.062). Já o polimorfismo rs2071559 do KDR, pacientes com o genótipo GG tiveram quase o dobro da frequência em relação aos controles, porém esta diferença também não foi significativa (P-valor= 0.078).

Tabela 2- Distribuição e influência de genótipos, **modelo dominante**, de casos e controles

Gene/Polimorfismo	Genótipos	Controles (n=114)	Pacientes (n=158)	P nc	OR nc (95% CI)	P c	OR c (95% CI)
						R ² = 31	
KDR rs2071559	AA	29 (0.25)	44 (0.28)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	AG+GG	85 (0.75)	114 (0.72)	0.658	0.88 (0.51 - 1.52)	0.498	0.77 (0.36 - 1.63)
KDR rs2305948	CC	91 (0.80)	121 (0.77)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	CT+TT	23 (0.20)	37 (0.23)	0.524	1.21 (0.67 - 2.17)	0.349	1.47 (0.65 - 3.34)
KDR rs1870377	TT	81 (0.71)	98 (0.62)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	TA+AA	33 (0.29)	60 (0.38)	0.121	1.50 (0.89 - 2.52)	0.872	1.06 (0.51 - 2.18)
FLT1 rs7993418	AA	68 (0.60)	81 (0.51)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	AG+GG	46 (0.40)	77 (0.49)	0.170	1.40 (0.86 - 2.28)	0.978	0.99 (0.50 - 1.91)
VEGF rs2010963	GG	52 (0.46)	58 (0.36)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	GC+CC	62 (0.54)	100 (0.64)	0.139	1.44 (0.88 - 2.36)	0.062	1.98 (0.97 - 4.13)
VEGF rs699947	CC	37 (0.32)	66 (0.41)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	CA+AA	77 (0.68)	92 (0.59)	0.118	0.66 (0.40 - 1.10)	0.865	0.94 (0.46 - 1.92)

As frequências relativas foram apresentadas como n. P nc = P não corrigido; OR nc= odds ratio não corrigido; P c= P corrigido; OR c= odds ratio corrigido. Os valores foram corrigidos em análise multivariada considerando as seguintes variáveis independentes no modelo: idade, gênero, presença de estrece precoce e escolaridade. *P<0.05.

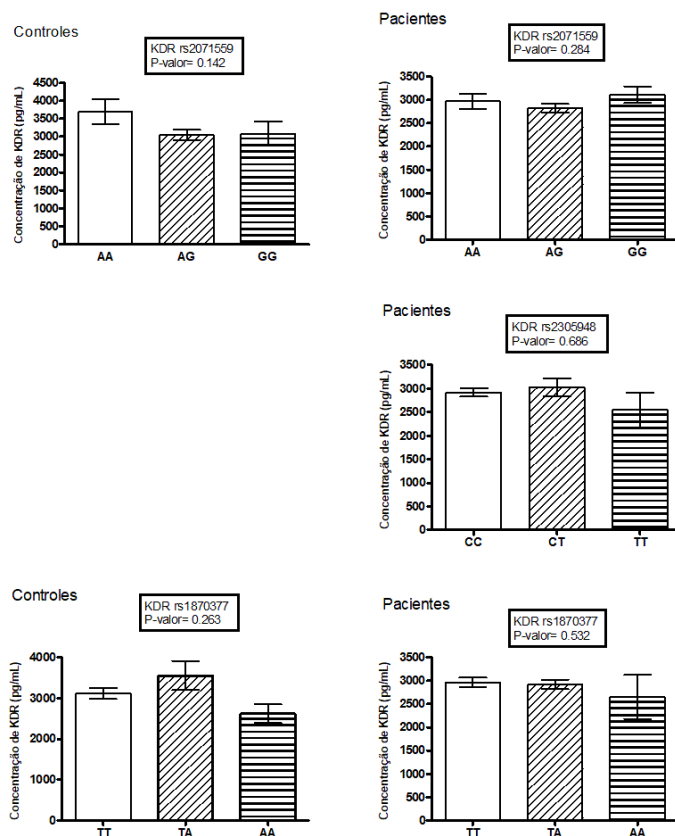
Tabela 3- Distribuição e influência de genótipos, **modelo recessivo**, de casos e controles

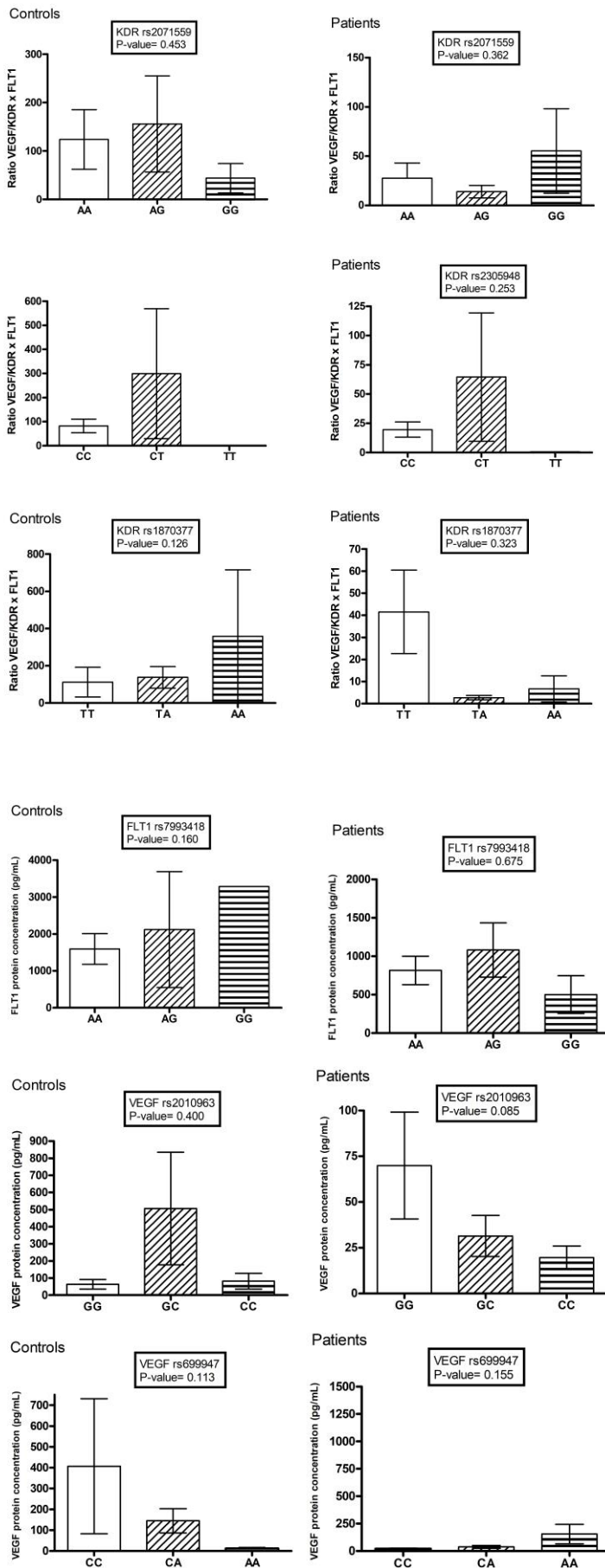
Gene/Polimorfismo	Genótipos	Controles (n=108)	Pacientes (n=149)	P nc	OR nc (95% CI)	P c	OR c (95% CI)
						R ² = 0.31	
KDR rs2071559	GG	24 (0.21)	46 (0.29)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	AG+AA	90 (0.79)	112 (0.71)	0.133	0.64 (0.37 - 1.14)	0.078	1.91 (0.93 - 4.00)
KDR rs2305948	TT	1 (0.01)	3 (0.02)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	CT+CC	113 (0.99)	155 (0.98)	0.641	0.45 (0.04 - 4.45)	0.803	1.46 (0.07 - 44.17)
KDR rs1870377	AA	5 (0.4)	6 (0.4)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	TA+TT	109 (0.96)	152 (0.96)	0.807	1.16 (0.34 - 3.90)	0.488	0.52 (0.08 - 3.23)
FLT1 rs7993418	GG	6 (0.5)	15 (0.9)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	AG+AA	108 (0.95)	143 (0.91)	0.197	0.52 (0.19 - 1.41)	0.913	0.93 (0.24 - 3.56)
VEGF rs2010963	CC	15 (0.13)	21 (0.13)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	GC+GG	99 (0.87)	137 (0.87)	0.974	0.99 (0.48 - 2.02)	0.866	0.92 (0.35 - 2.39)
VEGF rs699947	AA	16 (0.14)	19 (0.12)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	CA+CC	98 (0.86)	139 (0.88)	0.625	1.19 (0.58 - 2.43)	0.143	0.45 (0.15 - 1.28)

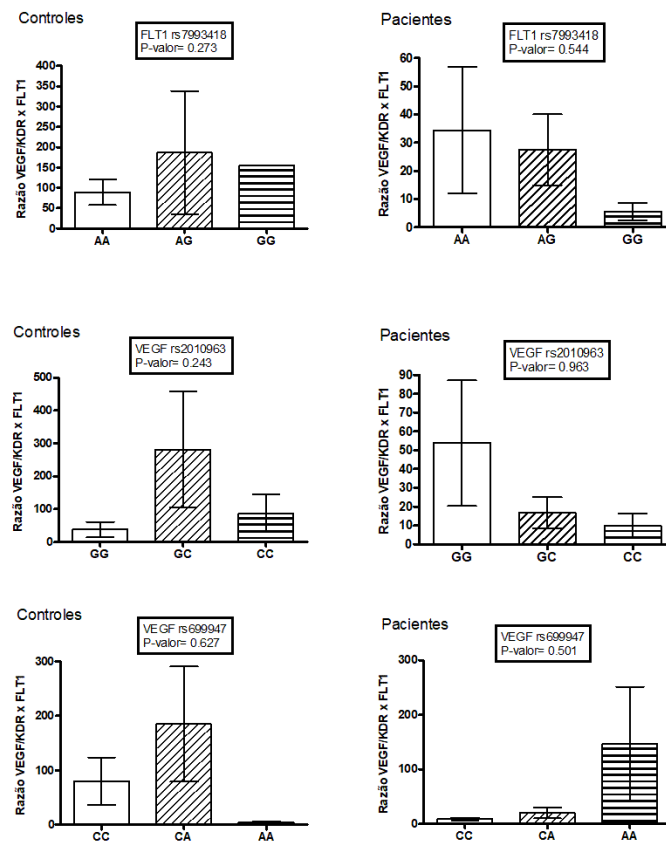
As frequências relativas foram apresentadas como n. P nc = P não corrigido; OR nc= odds ratio não corrigido; P c= P corrigido; OR c= odds ratio corrigido. Os valores foram corrigidos em análise multivariada considerando as seguintes variáveis independentes no modelo: idade, gênero, presença de estrece precoce e escolaridade. *P<0.05.

No estudo bioquímico foram observadas se as concentrações plasmáticas de VEGF, KDR, FLT1 e a razão $VEGF/KDR \times FLT1$ seriam diferentes de acordo com os genótipos. As análises foram realizadas tanto para o grupo de casos quanto para os controles. A figura 10 traz o modelo aditivo de cada polimorfismo estudado e não foram observadas diferenças estatísticas significativas, apenas uma tendência de associação do genótipo CC do rs2010963 VEGF com menores concentrações plasmáticas de VEGF entre os pacientes (P-valor= 0.085).

Figura 10- Distribuição da concentração plasmática de KDR, VEGF, FLT1 e a razão $VEGF/KDR \times FLT1$ de acordo com os genótipos para cada polimorfismo estudado, **modelo aditivo**, de casos e controles







Legenda: todas as concentrações plasmáticas foram expressas como média e desvio-padrão. A análise do rs2305948 KDR para o grupo controle não foi realizada, pois não tiveram participantes com o genótipo TT. Teste Mann Whitney. $P < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Nas análises corrigidas do estudo bioquímico, que não foram incluídas no artigo da tese, ainda teve a regressão da concentração plasmática de VEGF com os polimorfismos do próprio gene no modelo recessivo. Na tabela 4 se pode observar a associação do rs699947 no grupo de pacientes (P -valor <0.001).

Tabela 4- Análise de regressão linear multivariada mostrando a influência de genótipos sobre as concentrações plasmáticas de VEGF, **modelo recessivo**, no grupo de pacientes

Variáveis independentes	Variáveis dependentes	
	VEGF (pg/mL)	
	R ² : 0.12	RMSE: 0.17
	β	P
Idade (anos)	-1.69	0.157
Gênero (feminino)	6.62	0.706
Escolaridade (anos)	3.20	0.249
Estresse precoce (sim)	2.83	0.823
Tratamento farmacológico		
SSRI ou SNRI ou antidepressivos atípicos	-11.52	0.412
Ansiolíticos	-3.80	0.778
Antidepressivos tricíclicos	9.22	0.561
Antipsicóticos	-10.57	0.440
Estabilizadores de humor	-6.92	0.618
Marcadores Genéticos		
VEGF rs2010963		
	CC	-7.58 0.647
	GG+GC	7.58 0.647
VEGF rs699947		
	AA	74.36 <0.001*
	CC+CA	-74.36 <0.001*

SSRI: Inibidores de recaptção de serotonina; **SNRI**: Inibidores seletivos de recaptção de serotonina e noradrenalina; **R²**: a proporção da variabilidade da média que é explicada pelo modelo atual; **RMSE**: Erro de raiz quadrada média. P <0.05 foi considerado estatisticamente significativo.

As regressões da razão VEGF/KDRxFLT1 com os polimorfismos do VEGF também não foram incluídas no artigo, mas apresentaram associação com o polimorfismo rs699947 do VEGF tanto no modelo aditivo (P-valor= 0.004), quanto no modelo recessivo (P-valor <0.001), mostradas nas tabelas 5 e 6 respectivamente a seguir.

Tabela 5- Análise de regressão linear multivariada mostrando a influência de genótipos sobre a razão VEGF/KDRxFLT1, **modelo aditivo**, no grupo de pacientes

Variáveis independentes	Variáveis dependentes	
	Razão VEGF/KDR x FLT1	
	R ² : 0.21	RMSE: 134
	β	P
Idade (anos)	-2.30	0.080
Gênero (feminino)	8.90	0.639
Escolaridade (anos)	2.70	0.364
Estresse precoce (sim)	-3.48	0.798
Tratamento farmacológico		
SSRI ou SNRI ou antidepressivos atípicos	-14.85	0.329
Ansiolíticos	-4.98	0.733
Antidepressivos tricíclicos	2.64	0.878
Antipsicóticos	-13.68	0.356
Estabilizadores de humor	-7.12	0.635
Marcadores Genéticos		
VEGF rs2010963		
	GG	7.61
	GC	0.91
	CC	-8.52
	P-Valor geral: 0.948	
VEGF rs699947		
	CC	-48.53
	CA	-55.98
	AA	104.51
	P-Valor geral: 0.004*	

SSRI: Inibidores de recaptção de serotonina; **SNRI**: Inibidores seletivos de recaptção de serotonina e noradrenalina; **R²**: a proporção da variabilidade da média que é explicada pelo modelo atual; **RMSE**: Erro de raiz quadrada média. P <0.05 foi considerado estatisticamente significativo.

Tabela 6- Análise de regressão linear multivariada mostrando a influência de genótipos sobre a razão VEGF/KDRxFLT1, **modelo recessivo**, no grupo de pacientes

Variáveis independentes	Variáveis dependentes		
	Razão VEGF/KDR x FLT1		
	R ² : 0.21	RMSE: 132.79	
	β	P	
Idade (anos)	-2.23	0.079	
Gênero (feminino)	8.34	0.654	
Escolaridade (anos)	2.65	0.367	
Estresse precoce (sim)	-3.62	0.787	
Tratamento farmacológico			
SSRI ou SNRI ou antidepressivos atípicos	-14.84	0.320	
Ansiolíticos	-4.64	0.746	
Antidepressivos tricíclicos	2.37	0.889	
Antipsicóticos	-13.89	0.342	
Estabilizadores de humor	-7.49	0.612	
Marcadores Genéticos			
VEGF rs2010963			
	CC	-3.81	0.828
	GG+GC	3.81	0.828
VEGF rs699947			
	AA	80.92	<0.001*
	CC+CA	-80.92	<0.001*

SSRI: Inibidores de recaptção de serotonina; **SNRI**: Inibidores seletivos de recaptção de serotonina e noradrenalina; **R²**: a proporção da variabilidade da média que é explicada pelo modelo atual; **RMSE**: Erro de raiz quadrada média. P <0.05 foi considerado estatisticamente significativo.

Na tabela 7 são apresentados os dados da comparação entre genótipos e aqueles pacientes que nunca tentaram suicídio e os que tentaram pelo menos uma vez, ainda que sob tratamento antidepressivo otimizado. Não foram obtidos resultados estatisticamente significativos.

Tabela 7- Distribuição genotípica dos polimorfismos rs2071559, rs2305948, rs1870377, rs7993418, rs2010963 e rs699947, **modelo aditivo**, em pacientes de acordo com tentativas de suicídio

Gene/Polimorfismo		nenhuma tentativa de suicídio (n =68)	Uma ou mais tentativas de suicídio (n =74)	P nc	OR nc (95% CI)	P c	OR c (95% CI)
KDR rs2071559	AA	18 (0.26)	22 (0.30)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	AG	29 (0.43)	31 (0.42)	0.743	0.87 (0.39 - 1.95)	0.358	0.56 (0.16 -1.87)
	GG	21 (0.31)	21 (0.28)	0.650	0.81 (0.34 - 1.95)	0.205	2.45 (0.62 - 10.31)
				Pnc geral= 0.898			
				Pc geral = 0.418			
KDR rs2305948	CC	48 (0.71)	59 (0.80)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	CT	19 (0.28)	13 (0.18)	0.149	0.55 (0.24 - 1.24)	0.794	0.70 (0.04 - 9.12)
	TT	1 (0.01)	2 (0.03)	1.000	1.62 (0.14 - 18.19)	0.988	1.03 (0.01 - 172.56)
				Pnc geral = 0.310			
				Pc geral = 0.840			
KDR rs1870377	TT	44 (0.65)	43 (0.58)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	TA	22 (0.32)	28 (0.38)	0.482	1.30 (0.64 - 2.62)	0.731	0.69 (0.08 - 5.82)
	AA	2 (0.03)	3 (0.04)	1.000	1.53 (0.24 - 9.64)	0.479	3.74 (0.08 - 149.35)
				Pnc geral = 0.712			
				Pc geral = 0.644			
FLT1 rs7993418	AA	33 (0.48)	38 (0.51)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	AG	31 (0.46)	26 (0.35)	0.320	0.70 (0.34 - 1.41)	0.155	0.32 (0.06 - 1.47)
	GG	4 (0.06)	11 (0.14)	0.250	2.38 (0.69 - 8.22)	0.571	1.95 (0.20 - 22.46)
				Pnc geral= 0.134			
				Pc geral= 0.239			
VEGF rs2010963	GG	23 (0.34)	30 (0.40)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	GC	37 (0.54)	33 (0.45)	0.298	0.70 (0.33 - 1.40)	0.592	0.70 (0.18 - 2.55)
	CC	8 (0.12)	11 (0.15)	0.922	1.05 (0.36 - 3.04)	0.420	2.21 (0.32 - 16.16)
				Pnc geral= 0.502			
				Pc geral= 0.719			
VEGF rs699947	CC	27 (0.40)	31 (0.41)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	CA	37 (0.54)	32 (0.43)	0.379	0.72 (0.36 - 1.47)	0.218	0.39 (0.08 - 1.70)
	AA	4 (0.06)	12 (0.16)	0.121	2.61 (0.75 - 9.06)	0.238	4.51 (0.39 - 62.56)
				Pnc geral= 0.102			
				Pc geral= 0.424			

P nc, p-valor não corrigido; P c, p-valor corrigido; OR nc, razão de chances não corrigido; OR c, razão de chances corrigido; IC de 95%, intervalo de confiança de 95%. Os dados são expressos como n (frequência). P <0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Os valores de P e Odds Ratio foram corrigidos em uma análise multivariada logística considerando as seguintes variáveis independentes: idade, sexo, presença de estresse no início da vida, anos de escolaridade e tratamento com cada um dos seguintes grupos de drogas: 1) inibidores seletivos da captação de serotonina ou serotonina e inibidores da captação seletiva de noradrenalina ou antidepressivos atípicos; 2) benzodiazepínicos ou ansiolíticos não benzodiazepínicos; 3) antidepressivos tricíclicos; 4) antipsicóticos (típicos ou atípicos); 5) estabilizadores de humor. Modelo R2: 0.30.

A tabela 8 apresenta os dados da comparação entre genótipos e pacientes que apresentaram humor eutímico ou não, ainda que sob tratamento antidepressivo otimizado. Não foram obtidos resultados estatisticamente significativos.

Tabela 8- Distribuição genotípica dos polimorfismos rs2071559, rs2305948, rs1870377, rs7993418, rs2010963 e rs699947, **modelo aditivo**, em indivíduos com depressão de acordo com a presença de sintomas depressivos sob tratamento farmacológico otimizado

Gene/Polimorfismo		Humor eutímico (n=27)	Sintomas depressivos (n=122)	P nc	OR nc (95% CI)	P c	OR c (95% CI)
KDR rs2071559	AA	5 (0.19)	36 (0.30)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	AG	12 (0.44)	51 (0.42)	0.424	0.59 (0.19 – 1.82)	0.244	0.41 (0.09 – 1.76)
	GG	10 (0.37)	35 (0.28)	0.264	0.48 (0.15 – 1.56)	0.355	0.48 (0.09 – 2.27)
		P nc geral= 0.468				P c geral= 0.228	
KDR rs2305948	CC	17 (0.63)	96 (0.79)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	CT	9 (0.33)	24 (0.20)	0.106	0.47 (0.18 – 1.18)	0.324	3.29 (0.25 – 37.34)
	TT	1 (0.04)	2 (0.02)	0.399	0.35 (0.03 – 4.12)	0.237	0.09 (0.00 – 8.94)
		P nc geral= 0.217				P c geral= 0.494	
KDR rs1870377	TT	17 (0.63)	74 (0.61)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	TA	9 (0.33)	43 (0.35)	0.837	1.09 (0.45 – 2.67)	0.736	0.69 (0.06 – 5.15)
	AA	1 (0.04)	5 (0.04)	1.000	1.14 (0.12 – 10.48)	0.852	1.39 (0.05 – 109.26)
		P nc geral= 0.974				P c geral= 0.928	
FLT1 rs7993418	AA	13 (0.48)	61 (0.50)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	AG	13 (0.48)	47 (0.39)	0.550	0.77 (0.32 – 1.81)	0.384	0.42 (0.04 – 2.53)
	GG	1 (0.04)	14 (0.11)	0.449	2.98 (0.35 – 24.75)	0.400	4.27 (0.23 – 317.18)
		P nc geral= 0.396				P c geral= 0.672	
VEGF rs2010963	GG	10 (0.37)	45 (0.37)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	GC	13 (0.48)	61 (0.50)	0.928	1.04 (0.41 – 2.59)	0.863	0.87 (0.18 – 3.88)
	CC	4 (0.15)	16 (0.13)	1.000	0.88 (0.24 – 3.23)	0.640	0.58 (0.06 – 5.83)
		P nc geral= 0.969				P c geral= 0.799	
VEGF rs699947	CC	11 (0.41)	51 (0.41)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
	CA	12 (0.44)	58 (0.48)	0.927	1.04 (0.42 – 2.56)	0.209	2.88 (0.57 – 16.32)
	AA	4 (0.15)	13 (0.11)	0.727	0.70 (0.19 – 2.56)	0.130	0.13 (0.00 – 1.77)
		P nc geral= 0.824				P c geral= 0.302	

P nc, p-valor não corrigido; P c, p-valor corrigido; OR nc, razão de chances não corrigido; OR c, razão de chances corrigido; IC de 95%, intervalo de confiança de 95%. Os dados são expressos como n (frequência). P <0.05 foi considerado estatisticamente significativo. Os valores de P e Odds Ratio foram corrigidos em uma análise multivariada logística considerando as seguintes variáveis independentes: idade, sexo, presença de estresse no início da vida, anos de escolaridade e tratamento com cada um dos seguintes grupos de drogas: 1) inibidores seletivos da captação de serotonina ou serotonina e inibidores da captação seletiva de noradrenalina ou antidepressivos atípicos; 2) benzodiazepínicos ou ansiolíticos não benzodiazepínicos; 3) antidepressivos tricíclicos; 4) antipsicóticos (típicos ou atípicos); 5) estabilizadores de humor. Modelo R²: 0.20.

Na tabela 9 se pode observar que o rs2305948 do KDR, no modelo dominante, apresentou uma tendência de associação para o genótipo CC (P-valor= 0.084), uma vez que sua frequência foi maior em pacientes que apresentaram sintomas depressivos. No entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa e após a análise corrigida essa tendência desapareceu (P-valor= 0.891).

Tabela 9- Distribuição genotípica dos polimorfismos rs2071559, rs2305948, rs1870377, rs7993418, rs2010963 e rs699947, modelo dominante, em indivíduos com depressão de acordo com a presença de sintomas depressivos sob tratamento farmacológico otimizado

Gene/Polimorfismo		Humor eutímico (n=27)	Sintomas depressivos (n=122)	P nc	OR nc (95% CI)	P c	OR c (95% CI)
KDR rs2071559	AA	5 (0.19)	36 (0.30)	-	1.00 (Reference)	-	1.00 (Reference)
	AG+GG	22 (0.81)	86 (0.70)	0.341	0.54 (0.19 - 1.54)	0.109	0.35 (0.08 - 1.16)
KDR rs2305948	CC	17 (0.63)	96 (0.79)	-	1.00 (Reference)	-	-
	CT+TT	10 (0.37)	26 (0.21)	0.084	0.46 (0.18 - 1.12)	0.891	0.92 (0.32 - 2.80)
KDR rs1870377	TT	17 (0.63)	74 (0.61)	-	1.00 (Reference)	-	-
	TA+AA	10 (0.37)	48 (0.39)	0.823	1.10 (0.46 - 2.61)	0.770	0.85 (0.30 - 2.46)
FLT1 rs7993418	AA	13 (0.48)	61 (0.49)	-	1.00 (Reference)	-	-
	AG+GG	14 (0.52)	61 (0.51)	0.861	0.92 (0.40 - 2.13)	0.750	0.85 (0.32 - 2.25)
VEGF rs2010963	GG	10 (0.37)	45 (0.37)	-	1.00 (Reference)	-	-
	GC+CC	17 (0.63)	77 (0.63)	0.988	1.00 (0.42 - 2.38)	0.952	1.03 (0.32 - 3.15)
VEGF rs699947	CC	11 (0.41)	51 (0.41)	-	1.00 (Reference)	-	-
	CA+AA	16 (0.59)	71 (0.59)	0.919	0.95 (0.40 - 2.23)	0.921	0.94 (0.31 - 2.80)

P nc, p-valor não corrigido; P c, p-valor corrigido; OR nc, razão de chances não corrigido; OR c, razão de chances corrigido; IC de 95%, intervalo de confiança de 95%. Os dados são expressos como n (frequência). P <0.05 foi considerado estatisticamente significativo. Os valores de P e Odds Ratio foram corrigidos em uma análise multivariada logística considerando as seguintes variáveis independentes: idade, sexo, presença de estresse no início da vida, anos de escolaridade e tratamento com cada um dos seguintes grupos de drogas: 1) inibidores seletivos da captação de serotonina ou serotonina e inibidores da captação seletiva de noradrenalina ou antidepressivos atípicos; 2) benzodiazepínicos ou ansiolíticos não benzodiazepínicos; 3) antidepressivos tricíclicos; 4) antipsicóticos (típicos ou atípicos); 5) estabilizadores de humor. Modelo R²: 0.17.

A tabela 10 apresenta os dados das análises de regressão linear multivariada comparando os genótipos de cada polimorfismo com a pontuação das escalas que avaliaram severidade de sintomas depressivos e ideação suicida, além do número total de tentativas de suicídio no grupo de pacientes. Não foi identificada nenhuma associação estatística.

Tabela 10- Análise de regressão linear multivariada mostrando a influência dos genótipos, **modelo aditivo**, nas pontuações GRID-HAMD21, BSI e número de tentativas de suicídio

Variáveis independentes	Variáveis dependentes						
	Escore GRID-HAM-D ₂₁		Escore BSI		Número de tentativas de suicídio		
	R ² :	RMSE:	R ² :	RMSE:	R ² :	RMSE:	
	0.27	9.04	0.27	8.88	0.32	1.76	
	β	P	β	P	β	P	
Idade (anos)	-0.07	0.321	-0.24	<0.001*	-0.03	0.015*	
Gênero (feminino)	0.20	0.841	1.51	0.140	0.07	0.700	
Escolaridade (anos)	-0.46	0.012*	-0.45	0.014*	-0.12	<0.001*	
Estresse precoce (sim)	1.78	0.030*	2.30	0.005*	0.42	<0.001*	
Tratameto farmacológico							
SSRI ou SNRI ou antidepressivos atípicos	0.64	0.483	0.60	0.517	0.23	0.230	
Ansiolíticos	2.56	0.003*	0.81	0.348	-0.07	0.665	
Antidepressivos tricíclicos	0.67	0.514	1.21	0.232	0.59	0.004*	
Antipsicóticos	-0.09	0.913	1.23	0.177	0.05	0.757	
Estabilizadores de humor	0.35	0.690	0.73	0.455	0.21	0.236	
Marcadores genéticos							
KDR rs2071559							
	AA	1.22	0.308	0.77	0.579	0.20	0.406
	AG	-1.03	0.331	-0.76	0.472	-0.12	0.559
	GG	-0.18	0.875	0.09	0.938	-0.07	0.758
		P geral= 0.501		P geral= 0.745		P geral= 0.683	
KDR rs2305948							
	CC	1.89	0.365	0.12	0.952	0.02	0.948
	CT	2.58	0.236	0.29	0.893	-0.54	0.210
	TT	-4.48	0.238	-0.41	0.911	0.51	0.492
		P geral= 0.477		P geral= 0.990		P geral= 0.287	
KDR rs1870377							
	TT	-0.73	0.647	2.91	0.284	-0.27	0.424
	TA	-1.12	0.491	-0.88	0.584	-0.10	0.761
	AA	1.86	0.500	2.91	0.284	0.37	0.525
		P geral= 0.777		P geral= 0.445		P geral= 0.721	
FLT1 rs7993418							
	AA	-1.72	0.156	1.35	0.446	0.17	0.471
	AG	-1.46	0.233	0.07	0.949	0.20	0.398
	GG	3.19	0.079	1.35	0.446	-0.38	0.287
		P geral= 0.210		P geral= 0.482		P geral= 0.564	
VEGF rs2010963							
	GG	0.53	0.713	1.53	0.293	0.36	0.216
	GC	1.18	0.311	0.13	0.910	-0.09	0.683
	CC	-1.71	0.323	-1.73	0.328	-0.26	0.448
		P geral= 0.523		P geral= 0.533		P geral= 0.450	
VEGF rs699947							
	CC	0.85	0.567	2.07	0.157	0.19	0.508
	CA	-1.72	0.156	-1.12	0.351	-0.49	0.044
	AA	0.87	0.642	-0.94	0.611	0.30	0.426
		P geral= 0.317		P geral= 0.249		P geral= 0.114	

SSRI: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina; **SNRI:** Inibidor seletivo de recaptação de serotonina e noradrenalina; **R²:** proporção da variabilidade da média que é explicada pelo modelo atual; **RMSE:** Erro de raiz quadrada média. P <0.05 foi considerado estatisticamente significativo.

A tabela 11 traz uma análise semelhante a anterior, porém agora com o modelo genético recessivo. Uma tendência de associação do genótipo GG do polimorfismo rs2010963 do VEGF com o número de tentativas de suicídio foi identificada (P-valor= 0.089).

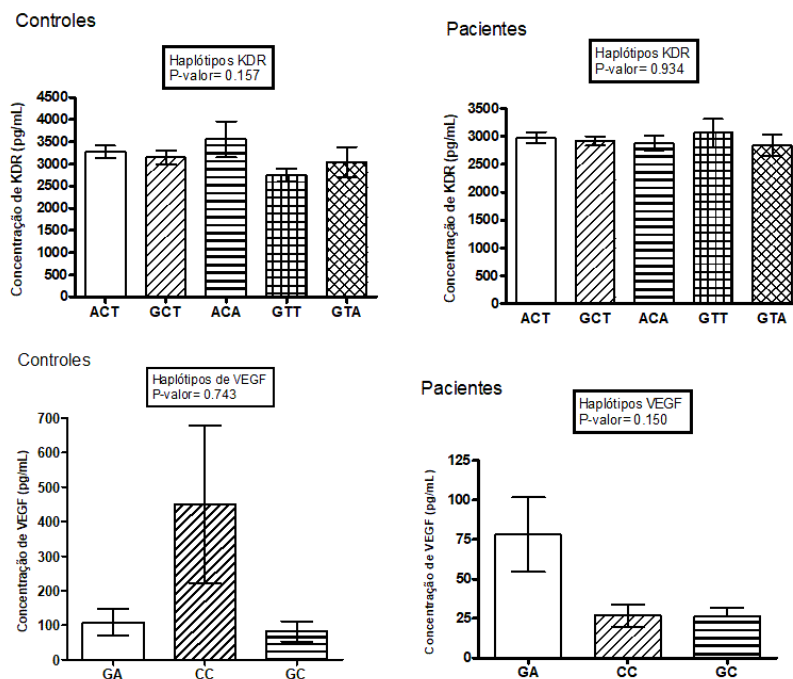
Tabela 11- Análise de regressão linear multivariada mostrando a influência dos genótipos, **modelo dominante**, nas pontuações GRID-HAMD21, BSI e número de tentativas de suicídio

Independent variables	Variáveis dependentes					
	Escore GRID-HAM-D ₂₁		Escore BSI		Número de tentativas de suicídio	
	R ² :	RMSE:	R ² :	RMSE:	R ² :	RMSE:
	0.23	9.07	0.26	8.72	0.30	1.75
	β	P	β	P	β	P
Idade (anos)	-0.08	0.262	-0.24	<0.001*	-0.03	0.016*
Gênero (feminino)	0.33	0.735	1.47	0.133	0.006	0.975
Escolaridade (anos)	-0.46	0.011*	-0.45	0.010*	-0.12	<0.001*
Estresse precoce (sim)	1.79	0.029*	2.31	0.004*	0.40	0.013*
Tratamento farmacológico						
SSRI ou SNRI ou antidepressivos atípicos	0.60	0.504	0.48	0.593	0.23	0.216
Ansiolíticos	2.46	0.004*	0.84	0.319	0.03	0.817
Antidepressivos tricíclicos	0.81	0.423	1.28	0.193	0.57	0.004*
Antipsicóticos	0.10	0.908	1.21	0.164	0.07	0.654
Estabilizadores de humor	0.33	0.702	0.53	0.543	0.14	0.398
Marcadores Genéticos						
KDR rs2071559						
AA	1.06	0.225	0.49	0.569	0.12	0.474
AG+GG	-1.06	0.225	-0.49	0.569	-0.12	0.474
KDR rs2305948						
CC	0.13	0.883	-0.03	0.970	0.26	0.153
CT+TT	-0.13	0.883	0.03	0.970	-0.26	0.153
KDR rs1870377						
TT	-0.11	0.883	-0.81	0.310	-0.11	0.475
TA+AA	0.11	0.883	0.81	0.310	0.11	0.475
FLT1 rs7993418						
AA	-0.61	0.428	-0.98	0.188	0.01	0.942
AG+GG	0.61	0.428	0.98	0.188	-0.01	0.942
VEGF rs2010963						
GG	0.28	0.754	0.95	0.204	0.30	0.089
GC+CC	-0.28	0.754	-0.95	0.204	-0.30	0.089
VEGF rs699947						
CC	0.99	0.261	1.31	0.126	0.24	0.171
CA+AA	-0.99	0.261	-1.31	0.126	-0.24	0.171

SSRI: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina; **SNRI:** Inibidor seletivo de recaptação de serotonina e noradrenalina; **R²:** proporção da variabilidade da média que é explicada pelo modelo atual; **RMSE:** Erro de raiz quadrada média. P <0.05 foi considerado estatisticamente significativo.

Ainda no estudo de haplótipos foi analisada a influência destes nos níveis de KDR e VEGF. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas. Estes dados estão apresentados na figura 11.

Figura 11- Distribuição da concentração plasmática de KDR e VEGF de acordo com os haplótipos para cada polimorfismo estudado nos grupos casos e controles



Legenda: todas as concentrações plasmáticas foram expressas como média e desvio-padrão. Teste Mann Whitney. $P < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo.

A tabela 12 traz a análise corrigida da influência dos haplótipos do KDR sobre as concentrações plasmáticas desta proteína. Não foram observadas associações estatísticas aqui.

Tabela 12- Análise de regressão logística multivariada mostrando a influência dos haplótipos na concentração plasmática de KDR

Variáveis independentes	Variáveis dependentes KDR (pg/mL)		
	R ² : 0.09	RMSE: 831.24	
	β	P	
Idade (anos)	-12.68	0.028*	
Gênero (feminino)	17.10	0.841	
Escolaridade (anos)	29.69	0.028*	
Estresse precoce (sim)	-3.39	0.955	
Tratamento farmacológico			
SSRI ou SNRI ou antidepressivos atípicos	49.61	0.466	
Ansiolíticos	-68.85	0.284	
Antidepressivos tricíclicos	137.82	0.070	
Antipsicóticos	16.33	0.798	
Estabilizadores de humor	106.64	0.111	
Marcadores genéticos			
KDR			
	ACT	-52.98	0.637
	GCT	-36.21	0.747
	ACA	-39.05	0.808
	GTT	133.48	0.465
	GTA	-5.22	0.983
	P-Valor geral: 0.953		

SSRI: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina; **SNRI:** Inibidor seletivo de recaptação de serotonina e noradrenalina; **R²:** proporção da variabilidade da média que é explicada pelo modelo atual; **RMSE:** Erro de raiz quadrada média. P <0.05 foi considerado estatisticamente significativo.

A tabela 13 apresenta a influência dos haplótipos do VEGF sobre as concentrações plasmáticas desta proteína. Aqui foi possível observar a associação do haplótipo GA e níveis de VEGF (P-valor= 0.024).

Tabela 13- Análise de regressão logística multivariada mostrando a influência dos haplótipos na concentração plasmática de VEGF

Variáveis independentes	Variáveis dependentes VEGF (pg/mL)	
	R ² : 0.10	RMSE: 128.29
	β	P
Idade (anos)	-1.42	0.101
Gênero (feminino)	2.85	0.822
Escolaridade (anos)	3.05	0.129
Estresse precoce (sim)	4.16	0.650
Tratamento farmacológico		
SSRI ou SNRI ou antidepressivos atípicos	-13.86	0.173
Ansiolíticos	-5.51	0.573
Antidepressivos tricíclicos	6.49	0.572
Antipsicóticos	-2.32	0.812
Estabilizadores de humor	-9.88	0.327
Marcadores genéticos		
VEGF		
	GA	33.91
	CC	-19.95
	GC	-13.96
	Global P-Value: 0.024*	

SSRI: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina; **SNRI:** Inibidor seletivo de recaptação de serotonina e noradrenalina; **R²:** proporção da variabilidade da média que é explicada pelo modelo atual; **RMSE:** Erro de raiz quadrada média. P <0.05 foi considerado estatisticamente significativo.

A tabela 14 apresenta os resultados da análise dos haplótipos com os pacientes que nunca tentaram suicídio e aqueles que tentaram pelo menos uma vez. Não foram observadas associações aqui.

Tabela 14- Regressão logística multivariada mostrando a influência dos haplótipos sobre o risco de pelo menos uma tentativa de suicídio no grupo de pacientes

Haplótipos	Nenhuma tentativa de suicídio (n=129)	Uma ou mais tentativas de suicídio (n=141)	P nc	OR nc (95% CI)	P c	OR c (95% CI)
KDR						
ACT	50 (0.39)	51 (0.37)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
GCT	47 (0.36)	55 (0.38)	0.625	1.14 (0.66 - 1.99)	0.801	1.15 (0.36 - 3.65)
ACA	14 (0.11)	21 (0.15)	0.331	1.47 (0.67 - 3.21)	0.603	1.53 (0.30 - 7.85)
GTT	12 (0.09)	8 (0.06)	0.391	0.65 (0.24 - 1.73)	0.421	0.44 (0.05 - 3.18)
GTA	6 (0.05)	6 (0.04)	0.974	0.98 (0.29 - 3.24)	0.623	1.78 (0.16 - 17.84)
	(n=136)	(n=148)		P-valor geral= 0.679		P-valor geral= 0.846
VEGF						
GA	45 (0.33)	54 (0.37)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
CC	53 (0.39)	54 (0.37)	0.558	0.84 (0.49 - 1.46)	0.744	1.14 (0.51 - 2.54)
GC	38 (0.28)	39 (0.26)	0.565	0.83 (0.46 - 1.52)	0.830	0.91 (0.38 - 2.15)
				P-valor geral= 0.813		P-valor geral= 0.946

P nc, p-valor não corrigido; P c, p-valor corrigido; OR nc, razão de chances não corrigido; OR c, razão de chances corrigido; IC de 95%, intervalo de confiança de 95%. Os dados são expressos como n (frequência). P <0.05 foi considerado estatisticamente significativo. Os valores de P e Odds Ratio foram corrigidos em uma análise logística multivariada considerando as seguintes variáveis independentes: idade, sexo, presença de estresse no início da vida, anos de escolaridade e tratamento com cada um dos seguintes grupos de drogas: 1) inibidores seletivos da captação de serotonina ou serotonina e inibidores da captação seletiva de noradrenalina ou antidepressivos atípicos; 2) benzodiazepínicos ou ansiolíticos não benzodiazepínicos; 3) antidepressivos tricíclicos; 4) antipsicóticos (típicos ou atípicos); 5) estabilizadores de humor. Modelo R²: 0.27.

A tabela 15 mostra a análise corrigida de haplótipos e presença de sintomas depressivos. Aqui não foram observadas diferenças estatísticas.

Tabela 15- Frequência de haplótipos no grupo pacientes de acordo com a presença de sintomas depressivos no tratamento

Haplótipos	Humor Eutímico (n=51)	Sintomas Depressivos (n=231)	P nc	OR nc (95% CI)	P c	OR c (95% CI)
R ² =0.15						
KDR						
ACT	14 (0.27)	91 (0.40)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
GCT	22 (0.43)	86 (0.37)	0.170	0.60 (0.28 - 1.25)	0.667	0.77 (0.23 - 2.53)
ACA	6 (0.12)	30 (0.13)	0.620	0.76 (0.27 - 2.18)	0.902	1.11 (0.21 - 6.94)
GTT	6 (0.12)	14 (0.06)	0.062	0.35 (0.11 - 1.08)	0.561	0.57 (0.09 - 4.02)
GTA	3 (0.06)	10 (0.04)	0.393	0.50 (0.12 - 2.05)	0.702	0.63 (0.06 - 8.48)
			P-valor global= 0.384		P-valor global= 0.441	
	(n=54)	(n=245)				R ² =0.15
VEGF						
GA	20 (0.37)	83 (0.34)	-	1.00 (Referência)	-	1.00 (Referência)
CC	21 (0.39)	92 (0.38)	0.876	1.05 (0.53 - 2.08)	0.719	0.84 (0.34 - 2.10)
GC	13 (0.24)	68 (0.28)	0.554	1.26 (0.58 - 2.71)	0.341	1.65 (0.60 - 4.90)
			P-valor global= 0.832		P-valor global= 0.622	

P nc, p-valor não corrigido; P c, p-valor corrigido; OR nc, razão de chances não corrigido; OR c, razão de chances corrigido; IC de 95%, intervalo de confiança de 95%. Os dados são expressos como n (frequência). P <0.05 foi considerado estatisticamente significativo. Os valores de P e Odds Ratio foram corrigidos em uma análise logística multivariada considerando as seguintes variáveis independentes: idade, sexo, presença de estresse no início da vida, anos de escolaridade e tratamento com cada um dos seguintes grupos de drogas: 1) inibidores seletivos da captação de serotonina ou serotonina e inibidores da captação seletiva de noradrenalina ou antidepressivos atípicos; 2) benzodiazepínicos ou ansiolíticos não benzodiazepínicos; 3) antidepressivos tricíclicos; 4) antipsicóticos (típicos ou atípicos); 5) estabilizadores de humor. Modelo R² KDR: 0.15; Modelo R² VEGF: 0.15.

Na tabela 16 estão apresentados os resultados das análises corrigidas para haplótipos e pontuações nas escalas que avaliaram severidade de sintomas depressivos e ideação suicida, além do número total de tentativas de suicídio. Não foram observadas diferenças estatísticas significativas aqui.

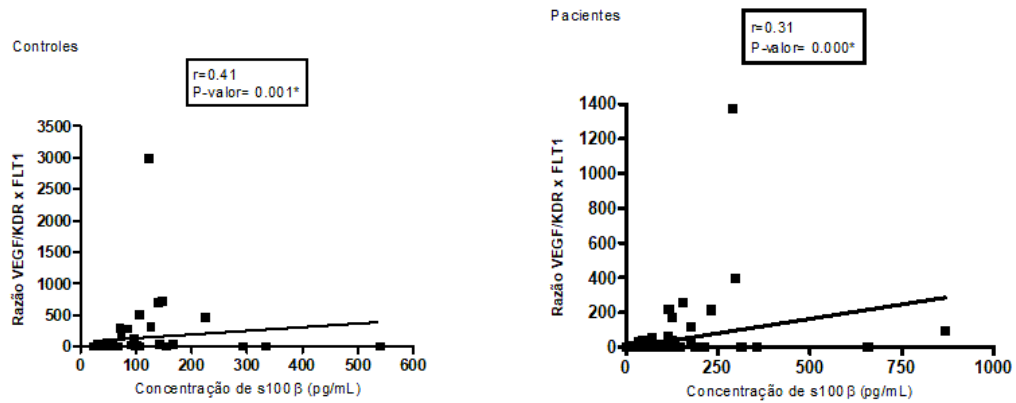
Tabela 16- Regressão linear multivariada mostrando a influência dos haplótipos na GRID-HAM-D21, escores da BSI e número de tentativas de suicídio no grupo de pacientes

	Escore GRID-HAM-D21		Variáveis dependentes			
	R ² :	RMSE: 8.96	Escore BSI		Número de tentativas de suicídio	
	R ² : 0.20		R ² : 0.23	RMSE: 8.67	R ² : 0.27	RMSE: 1.75
Variáveis Independentes						
	β	P	β	P	β	P
Idade (anos)	-0.05	0.272	-0.23	<0.001*	-0.03	0.000*
Gênero (feminino)	0.24	0.729	1.37	0.049*	-0.00	0.959
Escolaridade (anos)	-0.42	<0.001*	-0.47	0.000*	-0.12	<0.001*
Estresse precoce (sim)	1.79	0.002*	2.48	<0.001*	0.46	<0.001*
Tratamento farmacológico						
SSRI ou SNRI ou antidepressivos atípicos	0.57	0.370	0.68	0.287	0.29	0.032*
Ansiolíticos	2.46	<0.001*	0.70	0.235	-0.05	0.625
Antidepressivos tricíclicos	0.76	0.285	1.19	0.088	0.55	<0.001*
Antipsicóticos	0.11	0.859	1.30	0.034*	0.12	0.316
Estabilizadores de humor	0.24	0.692	0.46	0.460	0.18	0.141
Haplótipos KDR						
ACT	1.16	0.262	-0.22	0.825	0.11	0.581
GCT	0.03	0.969	-0.10	0.918	0.07	0.708
ACA	0.77	0.588	1.26	0.359	0.41	0.141
GTT	-1.42	0.420	-0.55	0.753	-0.23	0.493
GTA	-0.54	0.793	-0.38	0.855	-0.36	0.386
	P-valor global= 0.760		P-valor global= 0.924		P-valor global= 0.628	
	R ² : 0.21	RMSE: 8.87	R ² : 0.24	RMSE: 8.55	R ² : 0.26	RMSE: 1.73
Variáveis independentes						
	β	P	β	P	β	P
Idade (anos)	-0.08	0.105	-0.24	<0.001*	-0.03	0.000*
Gênero (feminino)	0.30	0.651	1.39	0.037*	0.01	0.920
Escolaridade (anos)	-0.47	0.000*	-0.48	<0.001*	-0.12	<0.001*
Estresse precoce (sim)	1.83	0.001*	2.53	<0.001*	0.45	<0.001*
Tratamento farmacológico						
SSRI ou SNRI ou antidepressivos atípicos	0.72	0.237	0.64	0.297	0.28	0.026*
Ansiolíticos	2.48	<0.001*	0.69	0.225	-0.01	0.904
Antidepressivos tricíclicos	0.73	0.296	1.30	0.054	0.55	<0.001*
Antipsicóticos	0.18	0.761	1.34	0.024*	0.12	0.306
Estabilizadores de humor	0.25	0.671	0.29	0.624	0.13	0.253
Haplótipos VEGF						
GA	-0.33	0.653	-0.67	0.353	0.01	0.919
CC	-0.27	0.702	-0.45	0.524	-0.16	0.261
GC	0.60	0.439	1.12	0.145	0.14	0.351
	P-valor global= 0.741		P-valor global= 0.341		P-valor global= 0.490	

SSRI: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina; SNRI: Inibidor seletivo de recaptação de serotonina e noradrenalina; R²: proporção da variabilidade da média que é explicada pelo modelo atual; RMSE: Erro de raiz quadrada média. P <0.05 foi considerado estatisticamente significativo.

No presente estudo também foi possível observar a correlação positiva entre a razão VEGF/KDRxFLT1 e s100 β . Estes resultados podem ser visualizados na figura 12.

Figura 12- Gráfico de correlação entre as concentrações plasmáticas da proteína s100 β e a proporção de VEGF e seus inibidores nos grupos controle e paciente



Legenda: o teste de Spearman foi usado

7 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS COMPLEMENTARES

7 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS COMPLEMENTARES

Os resultados complementares permitiram apresentar o conteúdo completo de todas as análises estatísticas realizadas. Nesta sessão o destaque foi para as tendências de associação dos polimorfismos genéticos do VEGF e KDR no estudo caso-controle, as quais emergiram, em seguida as associações encontradas da influência dos polimorfismos genéticos do VEGF sobre as concentrações plasmáticas da proteína e da razão VEGF/KDRxFLT1, bem como as correlações positivas dos níveis de KDR e VEGF, além da correlação entre a razão VEGF/KDRxFL1 e s100 β .

Estudos genéticos e multigênicos tem sido cada vez mais desenvolvidos a fim de subsidiar a avaliação farmacogenômica (GREDEN, J. F.; PARIKH, S. V.; ROTHSCHILD, A. J.; THASE, M. E. *et al.*, 2019). Um recente ensaio clínico randomizado descobriu que o teste multigênico melhorou as taxas de resposta e remissão (BRADLEY; SHIEKH; MEHRA; VRBICKY *et al.*, 2018) e reduziu a carga econômica entre pacientes com depressão muito grave (MACIEL; CULLORS; LUKOWIAK; GARCES, 2018). Aqui, os achados chamam a atenção para o efeito de SNPs da via VEGF na depressão.

No presente estudo observou-se que pacientes com depressão e que possuem o genótipo GG para o rs2010963 do VEGF tendem (P-valor=0.062) a ser mais frequentes no grupo de pacientes do que nos controles no modelo dominante. Outro estudo que avaliou a variante rs2010963 em pessoas com depressão descreveu que o alelo C e o genótipo CC são fatores de risco para o transtorno depressivo maior (GAŁECKI; GAŁECKA; MAES; ORZECZOWSKA *et al.*, 2013). Um estudo que avaliou fatores de risco cardiovasculares em pacientes com síndrome metabólica mostrou que indivíduos com o genótipo CC foram mais propensos a ter IMC, glicemia de jejum, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) mais elevados (ABBASALIZAD FARHANGI; VAJDI; NIKNIAZ; NIKNIAZ, 2020). Ainda aqui, foi identificado uma tendência de associação do genótipo CC deste polimorfismo com menores concentrações plasmáticas de VEGF entre os pacientes (P-valor= 0.085) no modelo aditivo, porém este resultado não se repetiu após a análise de regressão linear. Em outras palavras, os resultados são controversos a respeito deste polimorfismo genético e seu efeito na depressão.

No entanto, o rs699947 também do VEGF apresentou efeito sobre as concentrações plasmáticas de VEGF no modelo recessivo no grupo de pacientes, bem

como influenciou os níveis da razão VEGF/KDRxFLT1. Possuir o genótipo CC desta variante rs699947 (-2578 C/A) do VEGF demonstrou influenciar positivamente, ao mesmo tempo, os níveis séricos de leptina e VEGF-A em pacientes com sobrepeso e obesos (SKRYPNIK; MOSTOWSKA; JAGODZIŃSKI; BOGDAŃSKI, 2020). Um estudo mostrou que as concentrações plasmáticas de VEGF estavam elevadas em pacientes com episódios agudos de transtorno depressivo maior (163.28 ± 135.33 pg/mL) e transtorno bipolar (199.82 ± 182.59 pg/mL) (LEE; KIM, 2012), estes autores até inferiram que estes níveis elevados de proteína poderiam ser em detrimento do papel neuroprotetor do VEGF. Um estudo que avaliou níveis desta proteína em pessoas com esquizofrenia verificou uma quantidade menor de VEGF neste grupo de pacientes comparados aos controles (33.1 ± 8.9 pg/mL) (LEE; HONG; HWANG; HAM *et al.*, 2015), porém estes estudos citados acima não são genéticos e não avaliaram o efeito de polimorfismos como foi realizado aqui. Já outros dois trabalhos atribuíram o aumento de VEGF, pós-tratamento antidepressivo, à resistência deste (ELEMERY; KISS; GONDA; DOME *et al.*, 2017; FORNARO; ROCCHI; ESCELSIOR; CONTINI *et al.*, 2013).

Outro dado verificado nesta tese foi no estudo de caso-controle no modelo recessivo em que a frequência do genótipo GG do rs2071559 do gene KDR praticamente dobrou entre os pacientes, quando comparados aos controles, porém o resultado não foi significativo (P-valor= 0.078). Foi descrito que o FLT-1 desempenha uma função que impede a ativação excessiva do KDR por aprisionamento de VEGF, via sFLT (que captura VEGF) (OLSSON; DIMBERG; KREUGER; CLAEISSON-WELSH, 2006) e com isso impede a morfogênese anormal de vasos de células endoteliais que são deficientes em FLT-1 (KAPPAS; ZENG; CHAPPELL; KEARNEY *et al.*, 2008). Uma vez que, a função do sFLT é impedir a dismorfogênese e crescimento excessivo dos vasos, se acredita que uma ativação excessiva desta via, também levará a disfunções prejudiciais da neurogênese (RUIZ DE ALMODOVAR; LAMBRECHTS; MAZZONE; CARMELIET, 2009). Já que o papel deste receptor na sobrevivência neuronal foi sugerido por outros autores (GERBER; MALIK; SOLAR; SHERMAN *et al.*, 2002; SHIH; JU; LIU; MO *et al.*, 2003). Embora a expressão de ambos os tipos de receptor de VEGF, FLT1 e KDR, ocorra em células endoteliais adultas, incluindo células endoteliais da veia umbilical humana, achados recentes sugerem que KDR e não FLT-1 é capaz de mediar os efeitos mitogênicos e quimiotáticos do VEGF (GILLE;

KOWALSKI; LI; LECOUTER *et al.*, 2001; KEYT; NGUYEN; BERLEAU; DUARTE *et al.*, 1996). A ligação do VEGF ao KDR induz outras respostas celulares, incluindo aumento da expressão de enzimas degradantes da matriz, inibição da apoptose (FUJIO; WALSH, 1999) e regulação da expressão da óxido nítrico sintase (SHEN; LEE; ZIONCHECK, 1999). Um conjunto de proteínas de sinalização celular que participam das diversas funções biológicas do VEGF foram identificadas, dentre elas estão NCK, PLCg, proteína quinase ativada por mitogênio, fosfoinosítídeo 3-quinase, quinase de adesão focal e paxilina (ABEDI; ZACHARY, 1997; GUO; JIA; SONG; WARREN *et al.*, 1995). Contudo, seria, além de interessante, de extrema importância a realização de investigações sobre o efeito de polimorfismos genéticos do KDR.

Apesar dos achados em relação aos níveis plasmáticos de VEGF sob influência dos genótipos, assim como já descrito na literatura (HAN; QIAO; QI; YANG *et al.*, 2019; VAN DEN BOSSCHE; EMSELL; DOLS; VANSTEELANDT *et al.*, 2019) não houve associação dos polimorfismos genéticos com os dados clínicos como as tentativas de suicídio, ideação suicida e severidade de sintomas. Assim como no caso de pacientes com esquizofrenia resistentes ao tratamento, em que BDNF basal e pós ECT se mantiveram estáveis (VALIULIENE; VALIULIS; DAPSYS; VITKEVICIENE *et al.*, 2021), aqui possivelmente o tratamento antidepressivo pode estar exercendo seu efeito sobre os resultados obtidos destes pacientes. Resultados estes que contrariam os de Li et al. (2016) (LI; YE; XIAO; TANG *et al.*, 2016).

Desse modo, a avaliação final da presente tese nos leva a concluir que polimorfismos genéticos na via de sinalização do VEGF podem influenciar a sinalização deste importante fator neurotrófico e impactar sobre a saúde mental dos indivíduos com depressão, porém nas análises de estudo caso-controle esse resultado não pôde ser observado diretamente.

8 LIMITAÇÕES

Os resultados desta pesquisa devem ser interpretados com cautela em razão das seguintes limitações:

- a) A amostra estudada não é probabilística, mas o estudo não visa a determinação/caracterização populacional, apenas mostrar uma relação possível entre genótipos e a depressão;
- b) A amostra final foi constituída à medida que o paciente chegava ao local previamente agendado (conveniência), tendo em vista ter sido a mais apropriada a este estudo. Todavia, este delineamento respondeu bem às questões norteadoras do estudo e aos objetivos da pesquisa, uma vez que as variantes genéticas investigadas aqui são pouco estudadas e não se sabe o efeito direto delas na proteína.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão atual sobre a depressão se expandiu muito além do escopo da hipótese das monoaminas. Graças a sua caracterização variada e complexa, nenhuma teoria provou ser suficiente para explicar a natureza polimórfica do transtorno e a identificação de biomarcadores que podem ser usados de forma confiável para o diagnóstico. Novas terapias já começaram a solidificar o caminho para uma nova perspectiva sobre os transtornos depressivos e isso tem se mostrado especialmente importante para a depressão resistente ao tratamento. A FDA aprovou recentemente a escetamina (Spravato), o s-enantiômero da cetamina, como uma terapia em combinação com antidepressivos orais para indivíduos que são resistentes ao tratamento para depressão (DALY; TRIVEDI; JANIK; LI *et al.*, 2019). O seguimento nas investigações de vias como a do VEGF e a influência de polimorfismos genéticos deste marcador são necessários para consolidar bancos genômicos, como o PharmGKB, os quais podem ser grandes aliados de profissionais da saúde preparados para explorá-los e interpretar os dados lá contidos e assim participar da construção dos guias de manejo clínico deste transtorno mental tão grave.

Podemos concluir na presente tese que existe uma forte corrente que aposta em biomarcadores da neuroinflamação a qual prejudica a capacidade neurotrófica e neurogênica de pessoas prejudicadas pela depressão. Diante da escassez de investigações que avaliassem concomitantemente o efeito de polimorfismos genéticos do VEGF e seus receptores (KDR e FLT1), aqui, neste estudo e nesta amostra pudemos concluir que:

- a) A presença de ELS foi fortemente associada ao grupo de pessoas com depressão quando comparado aos controles (P-valor= 0.0001), além disso, escores totais da GRID-HAMD₂₁ foram altos entre estes pacientes (P-valor= 0.0001), bem como a presença de ideação suicida e tentativas de suicídio (1.5±2.20) foram registradas, ainda que estes pacientes estivessem em tratamento farmacológico otimizado;
- b) Não foram evidenciadas associações entre os SNPs estudados e depressão no estudo caso-controle;
- c) Indivíduos com depressão, homocigotos AA do polimorfismo rs699947, apresentaram maiores concentrações plasmáticas de VEGF (P-valor= 0.006) e se

associaram a um maior número de tentativas de suicídio na análise direta (P-valor= 0.041) e na análise corrigida foi observada uma tendência para a confirmação deste resultado (P-valor= 0.076);

- d) Indivíduos com depressão homozigotos para o alelo G do polimorfismo rs7993418 do FLT1 se associaram à severidade de sintomas (P-valor= 0.040), além disso, apresentaram uma tendência de associação para um maior número de tentativas de suicídio e uma maior pontuação na escala que avaliou ideação suicida;
- e) A frequência do haplótipo CC do VEGF apresentou uma maior frequência no grupo de pacientes em relação aos controles, apesar dessa diferença não ter sido significativa estatisticamente (P-valor= 0.099), porém a frequência do haplótipo GA do VEGF se associou a maiores concentrações de VEGF no plasma de pacientes (P-valor= 0.024);
- f) Entre os pacientes quanto maior foram as concentrações plasmáticas de VEGF, maior foram as de KDR, FLT1 e s100 β ;
- g) Por fim, também houve correlação positiva entre a razão VEGF/KDRxFLT1 e s100 β .

Portanto, a via de sinalização do VEGF foi impactada pelo efeito de polimorfismos genéticos em pessoas com depressão neste estudo e assim influenciou negativamente na saúde mental dos mesmos.

REFERÊNCIAS

ABBASALIZAD FARHANGI, M.; VAJDI, M.; NIKNIAZ, L.; NIKNIAZ, Z. Interaction between Vascular Endothelial Growth Factor-A (rs2010963) Gene Polymorphisms and Dietary Diversity Score on Cardiovascular Risk Factors in Patients with Metabolic Syndrome. **Lifestyle Genom**, v. 13, n. 1, p. 1-10, 2020. DOI: 10.1159/000503789. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/503789#>

ABED, R.; BRÜNE, M.; WILSON, D. R. The role of the evolutionary approach in psychiatry. **World Psychiatry**, v.18, n. 3, p. 370-371, 2019. DOI: 10.1002/wps.20688. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6732701/pdf/WPS-18-370.pdf>.

ABEDI, H.; ZACHARY, I. Vascular endothelial growth factor stimulates tyrosine phosphorylation and recruitment to new focal adhesions of focal adhesion kinase and paxillin in endothelial cells. **J Biol Chem**, v. 272, n. 24, p. 15442-15451, 1997. DOI: 10.1074/jbc.272.24.15442. Disponível em: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(18\)39498-5/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(18)39498-5/fulltext)

ABRAMSON, L. Y.; SELIGMAN, M. E.; TEASDALE, J. D. Learned helplessness in humans: critique and reformulation. **J Abnorm Psychol**, v. 87, n. 1, p. 49-74, 1978. DOI: doi.org/10.1037/0021-843X.87.1.49. Disponível em: <https://ppc.sas.upenn.edu/sites/default/files/lhreformulation.pdf>

AHMED, S.; MOUSSA, F.; MOUSTAFA, A.; AYOUB, D. Cortisol level in depressed patients and its relation with suicidal risk and anhedonia. **Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg**, v.53, n. 4, p. 193–199, 2016. DOI: doi.org/10.4103/1110-1083.202375. Disponível em: <http://www.ejnpn.eg.net/text.asp?2016/53/4/193/202375>

AKIRI, G.; NAHARI, D.; FINKELSTEIN, Y.; LE, S. Y. *et al.* Regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) expression is mediated by internal initiation of translation and alternative initiation of transcription. **Oncogene**, v. 17, n. 2, p. 227-236, 1998. DOI: doi.org/10.1038/sj.onc.1202019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/1202019>

ALBERT, K. M.; POTTER, G. G.; BOYD, B. D.; KANG, H. *et al.* Brain network functional connectivity and cognitive performance in major depressive disorder. **J Psychiatr Res**, v. 110, p. 51-56, 2019. DOI: doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.11.020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6360105/>

ALEXOPOULOS, G. S. The vascular depression hypothesis: 10 years later. **Biol Psychiatry**, v. 60, n. 12, p. 1304-1305, 2006. DOI: doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.006. Disponível em: [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(06\)01110-3/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(06)01110-3/fulltext)

AMARE, A. T.; VAEZ, A.; HSU, Y. H.; DIREK, N. *et al.* Bivariate genome-wide association analyses of the broad depression phenotype combined with major depressive disorder, bipolar disorder or schizophrenia reveal eight novel genetic loci for depression. **Mol Psychiatry**, v. 25, n. 7, p. 1420-1429, 2020. DOI:

doi.org/10.1038/s41380-018-0336-6. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7303007/>

AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v.22, n. 3, p. 106 – 115, 2000. DOI: doi.org/10.1590/S1516-44462000000300003. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/record/2011-08099-001>

ANGERMEYER, M.; KILIAN, R. Theoretical models of quality of life for mental disorders. In: H, K.;H, F., *et al* (Ed.). **Quality of life in mental disorders**. 2ª ed., 2006. p. 21–31.

ANTTILA, V.; BULIK-SULLIVAN, B.; FINUCANE, H. K.; WALTERS, R. K. *et al*. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. **Science**, v. 360, n. 6395, p. eaap8757, 2018. DOI: doi.org/10.1126/science.aap8757. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6097237/>

APA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed: Porto Alegre: Artmed, 2014. 948 p.

ARGAW, A. T.; GURFEIN, B. T.; ZHANG, Y.; ZAMEER, A. *et al*. VEGF-mediated disruption of endothelial CLN-5 promotes blood-brain barrier breakdown. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 106, n. 6, p. 1977-1982, 2009. DOI: doi.org/10.1073/pnas.0808698106. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2644149/>

ASBERG, M.; NYGREN, A.; LEOPARDI, R.; RYLANDER, G. *et al*. Novel biochemical markers of psychosocial stress in women. **PLoS One**, v. 4, n. 1, p. e3590, 2009. DOI: doi.org/10.1371/journal.pone.0003590. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2627901/>

ASSELMANN, E.; WITTCHEN, H. U.; LIEB, R.; PERKONIGG, A. *et al*. Incident mental disorders in the aftermath of traumatic events: A prospective-longitudinal community study. **J Affect Disord**, v. 227, p. 82-89, 2018. DOI: doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032717309448?via%3Dihub>

BABB, J. A.; LINNROS, S. E.; COMMONS, K. G. Evidence for intact 5-HT1A receptor-mediated feedback inhibition following sustained antidepressant treatment in a rat model of depression Evidence for intact 5-HT. **Neuropharmacology**, v. 141, p. 139-147, 2018. DOI: doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.08.032. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6170686/>

BAKKEN, S. Toward diversity, equity, and inclusion in informatics, health care, and society. **J Am Med Inform Assoc**, v. 27, n. 11, p. 1639-1640, 2020. DOI: doi.org/10.1093/jamia/ocaa265. Disponível em: <https://academic.oup.com/jamia/article/27/11/1639/5986597>

BAKUNINA, N.; PARIANTE, C. M.; ZUNSZAIN, P. A. Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression. **Immunology**, v. 144, n. 3, p.

365-373, 2015. DOI: 10.1111/imm.12443. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4557673/>

BANAI, S.; SHWEIKI, D.; PINSON, A.; CHANDRA, M. *et al.* Upregulation of vascular endothelial growth factor expression induced by myocardial ischaemia: implications for coronary angiogenesis. **Cardiovasc Res**, v. 28, n. 8, p. 1176-1179, 1994. DOI: doi.org/10.1093/cvr/28.8.1176. Disponível em: <https://academic.oup.com/cardiovasces/article-abstract/28/8/1176/346606?redirectedFrom=fulltext&login=false>

BANDURA, A. Vicarious and self-reinforcement processes. *In*: ACADEMIC PRESS, N. Y. (Ed.). **The nature of reinforcement**: Glaser, R, 1971.

BARNETT, R. Depression. **Lancet**, v. 393, n. 10186, p. 2113, 2019. DOI: doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31151-1. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31151-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31151-1/fulltext)

BARROSO, L. S. S. **Avaliação dos Níveis Plasmáticos de VEGF em Idosos com Transtorno Depressivo Maior**. Orientador: DINIZ, B. S. D. O. 2016. 65 f. - Medicina Molecular, Universidade Federal de Minas Gerais, Universidade Federal de Minas Gerais. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-AQ3NWB/1/dissert_impresao_lucelia_finall.pdf.

BASHIRI, H.; HOUWING, D. J.; HOMBERG, J. R.; SALARI, A. A. The combination of fluoxetine and environmental enrichment reduces postpartum stress-related behaviors through the oxytocinergic system and HPA axis in mice. **Sci Rep**, v. 11, n. 1, p. 8518, 2021. DOI: doi.org/10.1038/s41598-021-87800-z. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8055994/>

BASTIDE, A.; KARAA, Z.; BORNES, S.; HIEBLOT, C. *et al.* An upstream open reading frame within an IRES controls expression of a specific VEGF-A isoform. **Nucleic Acids Res**, v. 36, n. 7, p. 2434-2445, 2008. DOI: doi.org/10.1093/nar/gkn093. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2367723/>

BECK, A.; AARON, T.; SHAW, B.; RUSH, A. **Cognitive Therapy of Depression**. 1ªed. The Guilford Press. 1979. 425p.

BECK, A. T. Cognitive models of depression. **J. Cogn. Psychother**, v. 1, n. 1, p. 5-37, 1987. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/record/1989-11913-001>

BECK, A. T.; STEER, R. A.; RANIERI, W. F. Scale for Suicide Ideation: psychometric properties of a self-report version. **J Clin Psychol**, v. 44, n. 4, p. 499-505, 1988. DOI: doi.org/10.1002/1097-4679(198807)44:4<499::aid-jclp2270440404>3.0.co;2-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3170753/>

BECK, A. T.; WARD, C. H.; MENDELSON, M.; MOCK, J. *et al.* An inventory for measuring depression. **Arch Gen Psychiatry**, v. 4, p. 561-571, 1961. DOI: doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/487993>

BENROS, M. E.; WALTOFT, B. L.; NORDENTOFT, M.; OSTERGAARD, S. D. *et al.* Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a

nationwide study. **JAMA Psychiatry**, v. 70, n. 8, p. 812-820, 2013. DOI: doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1111. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/1696348>

BERDASCO, M.; ESTELLER, M. Clinical epigenetics: seizing opportunities for translation. **Nat Rev Genet**, v. 20, n. 2, p. 109-127, 2019. DOI: Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41576-018-0074-2#citeas>

BERENT, D.; MACANDER, M.; SZEMRAJ, J.; ORZECZOWSKA, A. *et al.* Vascular endothelial growth factor A gene expression level is higher in patients with major depressive disorder and not affected by cigarette smoking, hyperlipidemia or treatment with statins. **Acta Neurobiol Exp (Wars)**, v. 74, n. 1, p. 82-90, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24718046/>

BERGFELD, I. O.; MANTIONE, M.; FIGEE, M.; SCHUURMAN, P. R. *et al.* Treatment-resistant depression and suicidality. **J Affect Disord**, v. 235, p. 362-367, 2018. DOI: 10.1016/j.jad.2018.04.016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29665520/>

BERNARAS, E.; JAUREGUIZAR, J.; GARAIGORDOBIL, M. Child and Adolescent Depression: A Review of Theories, Evaluation Instruments, Prevention Programs, and Treatments. **Front Psychol**, v. 10, p. 543, 2019. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00543. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6435492/>

BERNSTEIN, D. P.; FINK, L.; HANDELSMAN, L.; FOOTE, J. *et al.* Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. **Am J Psychiatry**, v. 151, n. 8, p. 1132-1136, 1994. DOI: 10.1176/ajp.151.8.1132. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8037246/>

BERNSTEIN, D. P.; STEIN, J. A.; NEWCOMB, M. D.; WALKER, E. *et al.* Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. **Child Abuse Negl**, v. 27, n. 2, p. 169-190, 2003. DOI: 10.1016/s0145-2134(02)00541-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12615092/>

BEUREL, E.; LOWELL, J. A. Th17 cells in depression. **Brain Behav Immun**, 69, p. 28-34, 2018. DOI: doi.org/10.3389/fphar.2021.649144. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.649144/full>

BEUREL, E.; TOUPS, M.; NEMEROFF, C. B. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. **Neuron**, v. 107, n. 2, p. 234-256, 07 22 2020. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.06.002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7381373/>

BEUSELINCK, B.; JEAN-BAPTISTE, J.; SCHÖFFSKI, P.; COUCHY, G. *et al.* Validation of VEGFR1 rs9582036 as predictive biomarker in metastatic clear-cell renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. **BJU Int**, v. 118, n. 6, p. 890-901, 2016. DOI: 10.1111/bju.13585. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27417418/>

BIGELOW, A. E.; BEEBE, B.; POWER, M.; STAFFORD, A. L. *et al.* Longitudinal relations among maternal depressive symptoms, maternal mind-mindedness, and infant attachment behavior. **Infant Behav Dev**, v. 51, p. 33-44, 2018. DOI:

10.1016/j.infbeh.2018.02.006. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29567547/>

BINDER, E. B. The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 1, p. S186-195, 2009. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.05.021. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19560279/>

BLATT, S. J. **Experiences of depression: Theoretical, clinical, and research perspectives**. 1ª ed. Washington, DC: American Psychological Association: 2004. 400 p.

BLIER, P.; CHAPUT, Y.; MONTIGNY, C. Long-term 5-HT reuptake blockade, but not monoamine oxidase inhibition, decreases the function of terminal 5-HT autoreceptors: an electrophysiological study in the rat brain. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, v.337, n. 3, p. 246–254, DOI: 10.1007/BF00168834. Disponível em:
<https://doi.org/10.1007/BF00168834>.

BLOOM, D. E.; CHEN, S.; MCGOVERN, M. E. The economic burden of noncommunicable diseases and mental health conditions: results for Costa Rica, Jamaica, and Peru. **Rev Panam Salud Publica**, v. 42, p. e18, 2018. DOI: 10.26633/RPSP.2018.18. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6386108/>

BORNES, S.; BOULARD, M.; HIEBLOT, C.; ZANIBELLATO, C. *et al.* Control of the vascular endothelial growth factor internal ribosome entry site (IRES) activity and translation initiation by alternatively spliced coding sequences. **J Biol Chem**, v. 279, n. 18, p. 18717-18726, 2004. DOI: 10.1074/jbc.M308410200. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14764596/>

BORTOLATO, B.; HYPHANTIS, T. N.; VALPIONE, S.; PERINI, G. *et al.* Depression in cancer: The many biobehavioral pathways driving tumor progression. **Cancer Treat Rev**, v. 52, p. 58-70, 2017. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.11.004. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27894012/>

BORTOLATO, M.; CHEN, K.; SHIH, J. C. Monoamine oxidase inactivation: from pathophysiology to therapeutics. **Adv Drug Deliv Rev**, v. 60, n. 13-14, p. 1527-1533, 2008. DOI: 10.1016/j.addr.2008.06.002. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18652859/>

BORTOLATO, M.; SHIH, J. C. Behavioral outcomes of monoamine oxidase deficiency: preclinical and clinical evidence. **Int Rev Neurobiol**, v. 100, p. 13-42, 2011. DOI: 10.1016/B978-0-12-386467-3.00002-9. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21971001/>

BOTHWELL, M. Recent advances in understanding neurotrophin signaling. **F1000Res**, v. 5, 2016. DOI: 10.12688/f1000research.8434.1. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4965695/>

BOWLBY, J. **Attachment and loss**. 1ª ed. Buenos Aires, Paidós: 1976. 477 p.

BRADLEY, P.; SHIEKH, M.; MEHRA, V.; VRBICKY, K. *et al.* Improved efficacy with targeted pharmacogenetic-guided treatment of patients with depression and anxiety: A randomized clinical trial demonstrating clinical utility. **J Psychiatr Res**, v. 96, p. 100-107, 2018. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.09.024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28992526/>

BRENT, D. A.; BRUNWASSER, S. M.; HOLLON, S. D.; WEERSING, V. R. *et al.* Effect of a Cognitive-Behavioral Prevention Program on Depression 6 Years After Implementation Among At-Risk Adolescents: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Psychiatry**, v. 72, n. 11, p. 1110-1118, 2015. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1559. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4635056/>

BROCKINGTON, A.; LEWIS, C.; WHARTON, S.; SHAW, P. J. Vascular endothelial growth factor and the nervous system. **Neuropathol Appl Neurobiol**, v. 30, n. 5, p. 427-446, 2004. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2004.00600.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15488020/>

BROMET, E.; ANDRADE, L. H.; HWANG, I.; SAMPSON, N. A. *et al.* Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. **BMC Med**, v. 9, p. 90, 2011. DOI: 10.1186/1741-7015-9-90. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21791035/>

BRUCE, A.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M. *et al.* **Molecular Biology of the cell**. 6th ed. 2014. 1464 p.

BUNNEY, W. E.; FAWCETT, J. A. Possibility of a biochemical test for suicidal potential: an analysis of endocrine findings prior to three suicides. **Arch Gen Psychiatry**, v. 13, p. 232-239, 1965. DOI: 10.1001/archpsyc.1965.01730030038006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14339278/>

BURGESS, E. The modification of depressive behaviors. *In*: PRESS, N. Y. A. (Ed.). **Advances in behavior therapy**, 1968.: Rubin, RD Franks, CM, 1969.

BUTTENSCHØN, H. N.; FOLDAGER, L.; ELFVING, B.; POULSEN, P. H. *et al.* Neurotrophic factors in depression in response to treatment. **J Affect Disord**, v. 183, p. 287-294, 2015. DOI: 10.1016/j.jad.2015.05.027. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26047306/>

BYLSMA, L. M. Emotion context insensitivity in depression: Toward an integrated and contextualized approach. **Psychophysiology**, v. 58, n. 2, p. e13715, 2021. DOI: 10.1111/psyp.13715. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33274773/>

CABASSA, L. Measuring acculturation: Where we are and where we need to go. **Hispanic Journal of Behavioral Sciences**, v.25, n. 2, p. 127-146, DOI: 10.1177/0739986303253626. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0739986303025002001>

CAMMALLERI, M.; MARTINI, D.; RISTORI, C.; TIMPERIO, A. M. *et al.* Vascular endothelial growth factor up-regulation in the mouse hippocampus and its role in the control of epileptiform activity. **Eur J Neurosci**, v. 33, n. 3, p. 482-498, 2011. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2010.07529.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21198982/>

CAMPOS, É. B. V. Uma perspectiva psicanalítica sobre as depressões na atualidade. **Estudos Interdisciplinares em Psicologia**, v.7, n. 2, p. 22-44. DOI: 10.5433/2236-6407.2016v7n2p22. Disponível em: <https://www.uel.br/revistas/uel/index.php/eip/article/download/24598/19798>

CAO, L.; JIAO, X.; ZUZGA, D. S.; LIU, Y. *et al.* VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. **Nat Genet**, v. 36, n. 8, p. 827-835, 2004. DOI: 10.1038/ng1395. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15258583/>

CARME LIET, P.; FERREIRA, V.; BREIER, G.; POLLEFEY T, S. *et al.* Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. **Nature**, v. 380, n. 6573, p. 435-439, 1996. DOI: 10.1038/380435a0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8602241/>

CARME LIET, P.; RUIZ DE ALMODOVAR, C.; CARMEN, R. E. A. VEGF ligands and receptors: implications in neurodevelopment and neurodegeneration. **Cell Mol Life Sci**, v. 70, n. 10, p. 1763-1778, 2013. DOI: 10.1007/s00018-013-1283-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23475071/>

CARNEY, R. M.; FREEDLAND, K. E. Depression, mortality, and medical morbidity in patients with coronary heart disease. **Biol Psychiatry**, v. 54, n. 3, p. 241-247, 2003. DOI: 10.1016/s0006-3223(03)00111-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12893100/>

CARVALHO, A. F.; KÖHLER, C. A.; MCINTYRE, R. S.; KNÖCHEL, C. *et al.* Peripheral vascular endothelial growth factor as a novel depression biomarker: A meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, v. 62, p. 18-26, 2015. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.07.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26210676/>

CARVALHO, L. A.; URBANOVA, L.; HAMER, M.; HACKETT, R. A. *et al.* Blunted glucocorticoid and mineralocorticoid sensitivity to stress in people with diabetes. **Psychoneuroendocrinology**, v. 51, p. 209-218, 2015. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.09.023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4275581/>

CASTRÉN, E.; HEN, R. Neuronal plasticity and antidepressant actions. **Trends Neurosci**, v. 36, n. 5, p. 259-267, 2013. DOI: 10.1016/j.tins.2012.12.010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3648595/>

CAUCE, A.; DOMENECH-RODRIGUEZ, M. Latino families: Myths and realities. In: CONTRERAS, J.; KERNS, K., *et al* (Ed.). **Latino children and families in the United States: Current research and future directions**: Westport, CT: Praeger Publishers, 2002. p. 3-25.

CHAMPANERI, S.; WAND, G. S.; MALHOTRA, S. S.; CASAGRANDE, S. S. *et al.* Biological basis of depression in adults with diabetes. **Curr Diab Rep**, v. 10, n. 6, p. 396-405, 2010. DOI: 10.1007/s11892-010-0148-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20878274/>

CHANG, L.; CHEN, S. C.; HUNG, S. L. Embracing diversity and transcultural society through community health practicum among college nursing students. **Nurse Educ Pract**, v. 31, p. 156-160, 2018. DOI: 10.1016/j.nepr.2018.05.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29908449/>

CHEN, G. Y.; NUÑEZ, G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. **Nat Rev Immunol**, v. 10, n. 12, p. 826-837, 2010. DOI: 10.1038/nri2873. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21088683/>

CHEN, H.; LOMBÈS, M.; LE MENUET, D. Glucocorticoid receptor represses brain-derived neurotrophic factor expression in neuron-like cells. **Mol Brain**, v. 10, n. 1, p. 12, 2017. DOI: 10.1186/s13041-017-0295-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28403881/>

CHEUNG, S. G.; GOLDENTHAL, A. R.; UHLEMANN, A. C.; MANN, J. J. *et al.* Systematic Review of Gut Microbiota and Major Depression. **Front Psychiatry**, v. 10, p. 34, 2019. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00034. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6378305/>

CHOWDHURY, G. M.; BEHAR, K. L.; CHO, W.; THOMAS, M. A. *et al.* ¹H-[¹³C]-nuclear magnetic resonance spectroscopy measures of ketamine's effect on amino acid neurotransmitter metabolism. **Biol Psychiatry**, v. 71, n. 11, p. 1022-1025, 2012. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.11.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22169441/>

CLARK, L. A.; CUTHBERT, B.; LEWIS-FERNÁNDEZ, R.; NARROW, W. E. *et al.* Three Approaches to Understanding and Classifying Mental Disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC). **Psychol Sci Public Interest**, v. 18, n. 2, p. 72-145, 2017. DOI: 10.1177/1529100617727266. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29211974/>

CLARK-RAYMOND, A.; HALARIS, A. VEGF and depression: a comprehensive assessment of clinical data. **J Psychiatr Res**, v. 47, n. 8, p. 1080-1087, 2013. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.04.008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23684549/>

CLARK-RAYMOND, A.; MERESH, E.; HOPPENSTEADT, D.; FAREED, J. *et al.* Vascular endothelial growth factor: Potential predictor of treatment response in major depression. **World J Biol Psychiatry**, v. 18, n. 8, p. 575-585, 2017. DOI: 10.3109/15622975.2015.1117655. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26726958/>

CONSORTIUM, C. Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. **Nature**, v. 523, n. 7562, p. 588-591, 2015. DOI: doi.org/10.1038/nature14659. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature14659#citeas>

COOK, B. L.; HOU, S. S.; LEE-TAULER, S. Y.; PROGOVAC, A. M. *et al.* A Review of Mental Health and Mental Health Care Disparities Research: 2011-2014. **Med Care**

Res Rev, v. 76, n. 6, p. 683-710, 2019. DOI: 10.1177/1077558718780592. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29877136/>

CRAMER, S. C.; SUR, M.; DOBKIN, B. H.; O'BRIEN, C. *et al.* Harnessing neuroplasticity for clinical applications. **Brain**, v. 134, n. Pt 6, p. 1591-1609, 2011. DOI: 10.1093/brain/awr039. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21482550/>

CROSS, M. J.; DIXELIUS, J.; MATSUMOTO, T.; CLAESSEON-WELSH, L. VEGF-receptor signal transduction. **Trends Biochem Sci**, v. 28, n. 9, p. 488-494, 2003. DOI: 10.1016/S0968-0004(03)00193-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13678960/>

CUDMORE, M. J.; HEWETT, P. W.; AHMAD, S.; WANG, K. Q. *et al.* The role of heterodimerization between VEGFR-1 and VEGFR-2 in the regulation of endothelial cell homeostasis. **Nat Commun**, v. 3, p. 972, 2012. DOI: 10.1038/ncomms1977. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22828632/>

CZÉH, B.; ABUMARIA, N.; RYGULA, R.; FUCHS, E. Quantitative changes in hippocampal microvasculature of chronically stressed rats: no effect of fluoxetine treatment. **Hippocampus**, v. 20, n. 1, p. 174-185, 2010. DOI: 10.1002/hipo.20599. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19330847/>

DALY, E. J.; TRIVEDI, M. H.; JANIK, A.; LI, H. *et al.* Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Psychiatry**, v. 76, n. 9, p. 893-903, 2019. DOI: 10.1001/jamapsychiatry. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166571/>

DE PICKER, L. J.; MORRENS, M.; CHANCE, S. A.; BOCHE, D. Microglia and Brain Plasticity in Acute Psychosis and Schizophrenia Illness Course: A Meta-Review. **Front Psychiatry**, v. 8, p. 238, 2017. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00238. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29201010/>

DE ROSSI, P.; HARDE, E.; DUPUIS, J. P.; MARTIN, L. *et al.* A critical role for VEGF and VEGFR2 in NMDA receptor synaptic function and fear-related behavior. **Mol Psychiatry**, v. 21, n. 12, p. 1768-1780, 2016. DOI: 10.1038/mp.2015.195. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26728568/>

DEAN, J.; KESHAVAN, M. The neurobiology of depression: An integrated view. **Asian J Psychiatr**, v. 27, p. 101-111, 2017. DOI: 10.1016/j.ajp.2017.01.025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28558878/>

DEYAMA, S.; BANG, E.; KATO, T.; LI, X. Y. *et al.* Neurotrophic and Antidepressant Actions of Brain-Derived Neurotrophic Factor Require Vascular Endothelial Growth Factor. **Biol Psychiatry**, v. 86, n. 2, p. 143-152, 2019. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.12.014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30712809/>

DISNER, S. G.; BEEVERS, C. G.; HAIGH, E. A.; BECK, A. T. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. **Nat Rev Neurosci**, v. 12, n. 8, p. 467-477, 2011.

DOI: doi.org/10.1038/nrn3027. Disponível em:
<https://www.nature.com/articles/nrn3027#citeas>

DOME, P.; HALMAI, Z.; DOBOS, J.; LAZARY, J. *et al.* Investigation of circulating endothelial progenitor cells and angiogenic and inflammatory cytokines during recovery from an episode of major depression. **J Affect Disord**, v. 136, n. 3, p. 1159-1163, 2012. DOI: 10.1016/j.jad.2011.09.027. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22018946/>

DONATO, R.; SORCI, G.; RIUZZI, F.; ARCURI, C. *et al.* S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. **Biochim Biophys Acta**, v. 1793, n. 6, p. 1008-1022, 2009. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.11.009. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19110011/>

DUDEK, K. A.; DION-ALBERT, L.; KAUFMANN, F. N.; TUCK, E. *et al.* Neurobiology of resilience in depression: immune and vascular insights from human and animal studies. **Eur J Neurosci**, v. 53, n. 1, p. 183-221, 2021. DOI: 10.1111/ejn.14547. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31421056/>

DUMAN, R. S.; HENINGER, G. R.; NESTLER, E. J. A molecular and cellular theory of depression. **Arch Gen Psychiatry**, v. 54, n. 7, p. 597-606, 1997. DOI: 10.1001/archpsyc.1997.01830190015002. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9236543/>

DUMAN, R. S.; MONTEGGIA, L. M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. **Biol Psychiatry**, v. 59, n. 12, p. 1116-1127, 2006. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.02.013. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16631126/>

DURKHEIM, E. **Suicide: A Study in Sociology**. 2^a ed. Routledge, 2002. 432 p.

EICHMANN, A.; SIMONS, M. VEGF signaling inside vascular endothelial cells and beyond. **Curr Opin Cell Biol**, v. 24, n. 2, p. 188-193, 2012. DOI: 10.1016/j.ceb.2012.02.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22366328/>

ELEMERY, M.; KISS, S.; GONDA, X.; DOME, P. *et al.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) as a potential biomarker in major depressive disorder. **Neuropsychopharmacol Hung**, v. 19, n. 4, p. 183-188, 2017. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29411705/>

ELFVING, B.; PLOUGMANN, P. H.; WEGENER, G. Differential brain, but not serum VEGF levels in a genetic rat model of depression. **Neurosci Lett**, v. 474, n. 1, p. 13-16, 2010. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.02.063. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20193739/>

ELSAYED, N. M.; FIELDS, K. M.; OLVERA, R. L.; WILLIAMSON, D. E. The role of familial risk, parental psychopathology, and stress for first-onset depression during adolescence. **J Affect Disord**, v. 253, p. 232-239, 2019. DOI: 10.1016/j.jad.2019.04.084. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31055129/>

EMANUELE, E.; ORSI, P.; BARALE, F.; DI NEMI, S. U. *et al.* Serum levels of vascular endothelial growth factor and its receptors in patients with severe autism. **Clin**

Biochem, v. 43, n. 3, p. 317-319, 2010. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.10.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19850021/>

ENGELHARDT, S.; PATKAR, S.; OGUNSHOLA, O. O. Cell-specific blood-brain barrier regulation in health and disease: a focus on hypoxia. **Br J Pharmacol**, v. 171, n. 5, p. 1210-1230, 2014. DOI: 10.1111/bph.12489. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24641185/>

FAIRBURN, C. G.; JONES, R.; PEVELER, R. C.; CARR, S. J. *et al.* Three psychological treatments for bulimia nervosa. A comparative trial. **Arch Gen Psychiatry**, v. 48, n. 5, p. 463-469, 1991. DOI: 10.1001/archpsyc.1991.01810290075014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2021299/>

FAVA, M.; KENDLER, K. S. Major depressive disorder. **Neuron**, v. 28, n. 2, p. 335-341, 2000. DOI: doi.org/10.1038/nrdp.2016.65. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201665#citeas>

FERRARA, N.; GERBER, H. P.; LECOUTER, J. The biology of VEGF and its receptors. **Nat Med**, v. 9, n. 6, p. 669-676, 2003. DOI: 10.1038/nm0603-669. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12778165/>

FERRARI, A. J.; SOMERVILLE, A. J.; BAXTER, A. J.; NORMAN, R. *et al.* Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. **Psychol Med**, v. 43, n. 3, p. 471-481, 2013. DOI: 10.1017/S0033291712001511. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22831756/>

FERREIRA, D.; TOURINHO, E. Relações entre depressão e contingências culturais nas sociedades modernas: interpretação analítico-comportamental. **Rev. bras. ter. comport. cogn.**, v.13, n. 1, p. 20-36, Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-55452011000100003&lng=pt&nrm=iso.

FERSTER, C. B. Animal behavior and mental illness. **The Psychological Record**, v. 16, p. 345-356. 1966. DOI: doi.org/10.1007/BF03393678. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF03393678#citeas>

FERSTER, C. B. A functional analysis of depression. **Am Psychol**, v. 28, n. 10, p. 857-870, 1973. DOI: 10.1037/h0035605. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4753644/>

FINBERG, J. P.; RABEY, J. M. Inhibitors of MAO-A and MAO-B in Psychiatry and Neurology. **Front Pharmacol**, v. 7, p. 340, 2016. DOI: 10.3389/fphar.2016.00340. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27803666/>

FLECK, M. P.; BERLIM, M. T.; LAFER, B.; SOUGEY, E. B. *et al.* Review of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (Complete version). **Braz J Psychiatry**, v.31, n. 1, p. S7-17, 2009. DOI: 10.1590/s1516-44462009000500003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19565151/>

FONAGY, P.; GERGELY, G.; JURIST, E.; TARGET, M. **Affect regulation, mentalization, and the development of the self**. Routledge: 2018.

FONAGY, P.; STEELE, M.; STEELE, H.; HIGGITT, A. *et al.* The Emanuel Miller memorial lecture 1992 the theory and practice of resilience. **Journal of child psychology and psychiatry**, v.35, n. 2, p. 231-257, DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1994.tb01160.x>.

FORNARO, M.; ROCCHI, G.; ESCELSIOR, A.; CONTINI, P. *et al.* VEGF plasma level variations in duloxetine-treated patients with major depression. **J Affect Disord**, v. 151, n. 2, p. 590-595, 2013. DOI: 10.1016/j.jad.2013.06.055. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23871390/>

FORSYTHE, J. A.; JIANG, B. H.; IYER, N. V.; AGANI, F. *et al.* Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. **Mol Cell Biol**, v. 16, n. 9, p. 4604-4613, 1996. DOI: 10.1128/MCB.16.9.4604. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8756616/>

FOURNIER, N. M.; DUMAN, R. S. Role of vascular endothelial growth factor in adult hippocampal neurogenesis: implications for the pathophysiology and treatment of depression. **Behav Brain Res**, v. 227, n. 2, p. 440-449, 2012. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.04.022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21536078/>

FOURNIER, N. M.; LEE, B.; BANASR, M.; ELSAYED, M. *et al.* Vascular endothelial growth factor regulates adult hippocampal cell proliferation through MEK/ERK- and PI3K/Akt-dependent signaling. **Neuropharmacology**, v. 63, n. 4, p. 642-652, 2012. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.04.033. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22580375/>

FUJIO, Y.; WALSH, K. Akt mediates cytoprotection of endothelial cells by vascular endothelial growth factor in an anchorage-dependent manner. **J Biol Chem**, v. 274, n. 23, p. 16349-16354, 1999. DOI: 10.1074/jbc.274.23.16349. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10347193/>

FULZELE, S.; PILLAI, A. Decreased VEGF mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenia subjects. **Schizophr Res**, v. 115, n. 2-3, p. 372-373, 2009. DOI: 10.1016/j.schres.2009.06.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19576729/>

GALVÃO, R. P.; GARCIA-VERDUGO, J. M.; ALVAREZ-BUYLLA, A. Brain-derived neurotrophic factor signaling does not stimulate subventricular zone neurogenesis in adult mice and rats. **J Neurosci**, v. 28, n. 50, p. 13368-13383, 2008. DOI: doi.org/10.3389/fncel.2018.00441. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2018.00441/full>

GAO, K.; WANG, Q.; ZHANG, Y.; WANG, D. *et al.* Association study of VEGFA polymorphisms with schizophrenia in Han Chinese population. **Neurosci Lett**, v. 590, p. 121-125, 2015. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.01.069. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25641131/>

GATZ, M.; PEDERSEN, N. L.; PLOMIN, R.; NESSELROADE, J. R. *et al.* Importance of shared genes and shared environments for symptoms of depression in older adults. **J Abnorm Psychol**, v. 101, n. 4, p. 701-708, 1992. DOI: 10.1037//0021-843x.101.4.701. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1430610/>

GAŁECKI, P.; GAŁECKA, E.; MAES, M.; ORZECZOWSKA, A. *et al.* Vascular endothelial growth factor gene (VEGFA) polymorphisms may serve as prognostic factors for recurrent depressive disorder development. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 45, p. 117-124, 2013. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.04.011. Disponível em: <https://scite.ai/reports/vascular-endothelial-growth-factor-gene-2yPGKG?page=1>

GERBER, H. P.; MALIK, A. K.; SOLAR, G. P.; SHERMAN, D. *et al.* VEGF regulates haematopoietic stem cell survival by an internal autocrine loop mechanism. **Nature**, v. 417, n. 6892, p. 954-958, 2002. DOI: 10.1038/nature00821. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12087404/>

GERGELY, G.; WATSON, J. **Early socio-emotional development: Contingency perception and the social-biofeedback model.** 1999. (Early social cognition: Understanding others in the first months of life.

GILLE, H.; KOWALSKI, J.; LI, B.; LECOUTER, J. *et al.* Analysis of biological effects and signaling properties of Flt-1 (VEGFR-1) and KDR (VEGFR-2). A reassessment using novel receptor-specific vascular endothelial growth factor mutants. **J Biol Chem**, v. 276, n. 5, p. 3222-3230, 2001. DOI: 10.1074/jbc.M002016200. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11058584/>

GOLDSMITH, D. R.; RAPAPORT, M. H.; MILLER, B. J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. **Mol Psychiatry**, v. 21, n. 12, p. 1696-1709, 2016. DOI: 10.1038/mp.2016.3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903267/>

GONG, H.; SU, W. J.; CAO, Z. Y.; LIAN, Y. J. *et al.* Hippocampal Mrp8/14 signaling plays a critical role in the manifestation of depressive-like behaviors in mice. **J Neuroinflammation**, v. 15, n. 1, p. 252, 2018. DOI: doi.org/10.1186/s12974-018-1296-0. Disponível em: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-018-1296-0#citeas>

GONG, T.; LIU, L.; JIANG, W.; ZHOU, R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. **Nat Rev Immunol**, v. 20, n. 2, p. 95-112, 2020. DOI: doi.org/10.1038/s41577-019-0215-7. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41577-019-0215-7#citeas>

GONZALES, N.; DEARDORFF, J.; FORMOSO, D.; BARR, A. *et al.* Family mediators of the relation between acculturation and adolescent mental health. **Family Relations**, v.55, n. 3, p. 318–330, DOI: 10.1111/j.1741-3729.2006.00405.x.

GOODMAN, S. H.; GOTLIB, I. H. Risk for psychopathology in the children of depressed mothers: a developmental model for understanding mechanisms of

transmission. **Psychol Rev**, v. 106, n. 3, p. 458-490, 1999. DOI: 10.1037/0033-295x.106.3.458. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10467895/>

GORMAN, D. G.; CUMMINGS, J. L. Neurobehavioral presentations of the antiphospholipid antibody syndrome. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v. 5, n. 1, p. 37-42, 1993. DOI: 10.1176/jnp.5.1.37. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8094019/>

GOTLIB, I. H. Self-reinforcement and depression in interpersonal interaction: the role of performance level. **J Abnorm Psychol**, v. 91, n. 1, p. 3-13, 1982. DOI: 10.1037//0021-843x.91.1.3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7056940/>

GOULD, E.; MCEWEN, B. S.; TANAPAT, P.; GALEA, L. A. *et al.* Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. **J Neurosci**, v. 17, n. 7, p. 2492-2498, 1997. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.17-07-02492.1997. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6573503/>

GRASSI-OLIVEIRA, R.; STEIN, L. M.; PEZZI, J. C. [Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language]. **Rev Saude Publica**, v. 40, n. 2, p. 249-255, 2006. DOI: 10.1590/s0034-89102006000200010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16583035/>

GREDEN, J.; PARIKH, S.; ROTHSCHILD, A.; THASE, M. *et al.* Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: A large, patient- and rater-blinded, randomized, controlled trial. **J. Psychiatr. Res**, v.111, p. 59–67, DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.01.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30677646/>.

GREDEN, J. F.; PARIKH, S. V.; ROTHSCHILD, A. J.; THASE, M. E. *et al.* Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: A large, patient- and rater-blinded, randomized, controlled study. **J Psychiatr Res**, v. 111, p. 59-67, 2019. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.01.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30677646/>

GREENBERG, D. A.; JIN, K. Experiencing VEGF. **Nat Genet**, v. 36, n. 8, p. 792-793, 2004. DOI: doi.org/10.1038/ng0804-792. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ng0804-792#citeas>

GREENBERG, P.; FOURNIER, A.; SISITSKY, T.; PIKE, C. *et al.* The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). **J Clin Psychiatry**, v.76, n. 2, p. 155-162. DOI: 10.4088/JCP.14m09298. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25742202/>

GRIFFITHS, C. E. M.; FAVA, M.; MILLER, A. H.; RUSSELL, J. *et al.* Impact of Ixekizumab Treatment on Depressive Symptoms and Systemic Inflammation in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: An Integrated Analysis of Three Phase 3 Clinical Studies. **Psychother Psychosom**, v. 86, n. 5, p. 260-267, 2017. DOI: 10.1159/000479163

GRIGOLEIT, J. S.; KULLMANN, J. S.; WOLF, O. T.; HAMMES, F. *et al.* Dose-dependent effects of endotoxin on neurobehavioral functions in humans. **PLoS One**, v. 6, n. 12, p. e28330, 2011. DOI: 10.1371/journal.pone.0028330

GU, M.; LI, Y.; TANG, H.; ZHANG, C. *et al.* Endogenous Omega (n)-3 Fatty Acids in Fat-1 Mice Attenuated Depression-Like Behavior, Imbalance between Microglial M1 and M2 Phenotypes, and Dysfunction of Neurotrophins Induced by Lipopolysaccharide Administration. **Nutrients**, v. 10, n. 10, 2018. DOI: 10.3390/nu10101351. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30248907/>

GUIDI, L. G.; VELAYOS-BAEZA, A.; MARTINEZ-GARAY, I.; MONACO, A. P. *et al.* The neuronal migration hypothesis of dyslexia: A critical evaluation 30 years on. **Eur J Neurosci**, v. 48, n. 10, p. 3212-3233, 11 2018. DOI: 10.1111/ejn.14149. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30218584/>

GUO, D.; JIA, Q.; SONG, H. Y.; WARREN, R. S. *et al.* Vascular endothelial cell growth factor promotes tyrosine phosphorylation of mediators of signal transduction that contain SH2 domains. Association with endothelial cell proliferation. **J Biol Chem**, v. 270, n. 12, p. 6729-6733, 1995. DOI: 10.1074/jbc.270.12.6729. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7896817/>

GUO, H.; CALLAWAY, J. B.; TING, J. P. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. **Nat Med**, v. 21, n. 7, p. 677-687, Jul 2015. DOI: doi.org/10.1038/nm.3893. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nm.3893#citeas>

HAAPAKOSKI, R.; MATHIEU, J.; EBMEIER, K. P.; ALENIUS, H. *et al.* Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. **Brain Behav Immun**, v. 49, p. 206-215, 2015. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.06.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26065825/>

HAGIHARA, H.; TAKAO, K.; WALTON, N. M.; MATSUMOTO, M. *et al.* Immature dentate gyrus: an endophenotype of neuropsychiatric disorders. **Neural Plast**, v. 2013, p. 318596, 2013. DOI: 10.1155/2013/318596. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3694492/>

HALMAI, Z.; DOME, P.; DOBOS, J.; GONDA, X. *et al.* Peripheral vascular endothelial growth factor level is associated with antidepressant treatment response: results of a preliminary study. **J Affect Disord**, v. 144, n. 3, p. 269-273, 2013. DOI: 10.1016/j.jad.2012.09.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23021824/>

HAN, D.; QIAO, Z.; CHEN, L.; QIU, X. *et al.* Interactions between the vascular endothelial growth factor gene polymorphism and life events in susceptibility to major depressive disorder in a Chinese population. **J Affect Disord**, v. 217, p. 295-298, 08 2017. DOI: 10.1016/j.jad.2017.04.028. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28448948/>

HAN, D.; QIAO, Z.; QI, D.; YANG, J. *et al.* Epistatic Interaction Between 5-HT1A and Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms in the Northern Chinese Han Population With Major Depressive Disorder. **Front Psychiatry**, v. 10, p. 218, 2019.

DOI: 10.3389/fpsy.2019.00218. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31057436/>

HANDELMAN, G. S.; KOK, H. K.; CHANDRA, R. V.; RAZAVI, A. H. *et al.* eDoctor: machine learning and the future of medicine. **J Intern Med**, v. 284, n. 6, p. 603-619, 12 2018. DOI: 10.1111/joim.12822. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30102808/>

HARMS, K. M.; L., L. L.; CUNNINGHAM, L. A. Murine Neural Stem/Progenitor Cells Protect Neurons against Ischemia by HIF-1 α -Regulated VEGF Signaling. **PLoS ONE**, v.5, n. 3, p. e9767, DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009767>. DOI: 10.1371/journal.pone.0009767. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20339541/>

HARRISON, E. L.; BAUNE, B. T. Modulation of early stress-induced neurobiological changes: a review of behavioural and pharmacological interventions in animal models. **Transl Psychiatry**, v. 4, p. e390, 2014. DOI: doi.org/10.1038/tp.2014.31. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/tp201431#citeas>

HASIN, D. S.; SARVET, A. L.; MEYERS, J. L.; SAHA, T. D. *et al.* Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. **JAMA Psychiatry**, v. 75, n. 4, p. 336-346, 2018. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4602. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2671413>

HASLER, G.; PINE, D. S.; GAMMA, A.; MILOS, G. *et al.* The associations between psychopathology and being overweight: a 20-year prospective study. **Psychol Med**, v. 34, n. 6, p. 1047-1057, 2004. DOI: 10.1017/s0033291703001697. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15554575/>

HASLER, G.; VAN DER VEEN, J. W.; TUMONIS, T.; MEYERS, N. *et al.* Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. **Arch Gen Psychiatry**, v. 64, n. 2, p. 193-200, 2007. DOI: 10.1001/archpsyc.64.2.193. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17283286/>

HE, Y.; LI, W.; WANG, Y.; TIAN, Y. *et al.* Major depression accompanied with inflammation and multiple cytokines alterations: Evidences from clinical patients to macaca fascicularis and LPS-induced depressive mice model. **J Affect Disord**, v. 271, p. 262-271, 2020. DOI: 10.1016/j.jad.2020.03.131. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32479325/>

HEDAYATI, S. S.; MINHAJUDDIN, A. T.; TOTO, R. D.; MORRIS, D. W. *et al.* Prevalence of major depressive episode in CKD. **Am J Kidney Dis**, v. 54, n. 3, p. 424-432, 2009. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.03.017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19493599/>

HEI, M.; CHEN, P.; WANG, S.; LI, X. *et al.* Effects of chronic mild stress induced depression on synaptic plasticity in mouse hippocampus. **Behav Brain Res**, v. 365, p. 26-35, 2019. DOI: doi.org/10.1016/j.bbr.2019.02.044. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166432818314700>

HEINE, V. M.; ZARENO, J.; MASLAM, S.; JOËLS, M. *et al.* Chronic stress in the adult dentate gyrus reduces cell proliferation near the vasculature and VEGF and Flk-1 protein expression. **Eur J Neurosci**, v. 21, n. 5, p. 1304-1314, 2005. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.03951.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15813940/>

HEK, K.; DEMIRKAN, A.; LAHTI, J.; TERRACCIANO, A. *et al.* A genome-wide association study of depressive symptoms. **Biol Psychiatry**, v. 73, n. 7, p. 667-678, 2013. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.09.033. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23290196/>

HENRIQUE-ARAÚJO, R.; OSÓRIO, F. L.; GONÇALVES RIBEIRO, M.; SOARES MONTEIRO, I. *et al.* Transcultural Adaptation of GRID Hamilton Rating Scale For Depression (GRID-HAMD) to Brazilian Portuguese and Evaluation of the Impact of Training Upon Inter-Rater Reliability. **Innov Clin Neurosci**, v. 11, n. 7-8, p. 10-18, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25337441/>

HIDESE, S.; HATTORI, K.; SASAYAMA, D.; TSUMAGARI, T. *et al.* Cerebrospinal fluid neuroplasticity-associated protein levels in patients with psychiatric disorders: a multiplex immunoassay study. **Transl Psychiatry**, 10, n. 1, p. 161, 2020. DOI: doi.org/10.1038/s41398-020-0843-5. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-020-0843-5#citeas>

HOCHHOLZER, W.; REICHLIN, T.; STELZIG, C.; HOCHHOLZER, K. *et al.* Impact of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor serum levels for risk stratification and early diagnosis in patients with suspected acute myocardial infarction. **Eur Heart J**, v. 32, n. 3, p. 326-335, 2011. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq429. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21138939/>

HOEBEN, A.; LANDUYT, B.; HIGHLEY, M. S.; WILDIERS, H. *et al.* Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. **Pharmacol Rev**, v. 56, n. 4, p. 549-580, 2004. DOI: 10.1124/pr.56.4.3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15602010/>

HOFER, E.; SCHWEIGHOFER, B. Signal transduction induced in endothelial cells by growth factor receptors involved in angiogenesis. **Thromb Haemost**, v. 97, n. 3, p. 355-363, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17334501/>

HOFMANN, S. G.; CURTISS, J.; CARPENTER, J. K.; KIND, S. Effect of treatments for depression on quality of life: a meta-analysis. **Cogn Behav Ther**, v. 46, n. 4, p. 265-286, 2017. DOI: 10.1080/16506073.2017.1304445. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5663193/>

HOWE, A. K. Regulation of actin-based cell migration by cAMP/PKA. **Biochim Biophys Acta**, v. 1692, n. 2-3, p. 159-174, 2004. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2004.03.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15246685/>

HOWELL, K. R.; KUTIYANAWALLA, A.; PILLAI, A. Long-term continuous corticosterone treatment decreases VEGF receptor-2 expression in frontal cortex. **PLoS One**, v. 6, n. 5, p. e20198, 2011. DOI: 10.1371/journal.pone.0020198. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21647420/>

HUANG, P.; GAO, T.; DONG, Z.; ZHOU, C. *et al.* Neural circuitry among connecting the hippocampus, prefrontal cortex and basolateral amygdala in a mouse depression model: Associations correlations between BDNF levels and BOLD - fMRI signals. **Brain Res Bull**, v. 142, p. 107-115, 2018. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.06.019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29969645/>

HUANG, X.; HUSSAIN, B.; CHANG, J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms. **CNS Neurosci Ther**, v. 27, n. 1, p. 36-47, 2021. DOI: 10.1111/cns.13569. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33381913/>

HUANG, Y. J.; LANE, H. Y.; LIN, C. H. New Treatment Strategies of Depression: Based on Mechanisms Related to Neuroplasticity. **Neural Plast**, v. 2017, p. 4605971, 2017. DOI: 10.1155/2017/4605971. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28491480/>

HYDE, C. L.; NAGLE, M. W.; TIAN, C.; CHEN, X. *et al.* Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. **Nat Genet**, v. 48, n. 9, p. 1031-1036, 2016. DOI: 10.1038/ng.3623. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27479909/>

IBRAHIM, L.; DUNCAN, W.; LUCKENBAUGH, D. A.; YUAN, P. *et al.* Rapid antidepressant changes with sleep deprivation in major depressive disorder are associated with changes in vascular endothelial growth factor (VEGF): a pilot study. **Brain Res Bull**, v. 86, n. 1-2, p. 129-133, 2011. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2011.06.003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3156364/>

IELAPI, N.; ANDREUCCI, M.; LICASTRO, N.; FAGA, T. *et al.* Precision Medicine and Precision Nursing: The Era of Biomarkers and Precision Health. **Int J Gen Med**, v. 13, p. 1705-1711, 2020. DOI: 10.2147/IJGM.S285262. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7781105/>

IGA, J.; UENO, S.; YAMAUCHI, K.; NUMATA, S. *et al.* Gene expression and association analysis of vascular endothelial growth factor in major depressive disorder. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 31, n. 3, p. 658-663, 2007. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2006.12.011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17257729/>

ISUNG, J.; MOBARREZ, F.; NORDSTRÖM, P.; ASBERG, M. *et al.* Low plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) associated with completed suicide. **World J Biol Psychiatry**, v. 13, n. 6, p. 468-473, 2012. DOI: 10.3109/15622975.2011.624549. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22098148/>

JAGGAR, M.; FANIBUNDA, S.; GHOSH, S.; DUMAN, R. *et al.* The neurotrophic hypothesis of depression revisited: new insights and therapeutic implications. In: PRESS, A. (Ed.). **Neurobiology of depression**. London Wall: Quevedo, J Carvalho, AF Zarate, CA, 2019. cap. Chapter 6, p. 43-62.

JANELIDZE, S.; SUCHANKOVA, P.; EKMAN, A.; ERHARDT, S. *et al.* Low IL-8 is associated with anxiety in suicidal patients: genetic variation and decreased protein

levels. **Acta Psychiatr Scand**, v. 131, n. 4, p. 269-278, 2015. DOI: 10.1111/acps.12339. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25251027/>

JANELIDZE, S.; VENTORP, F.; ERHARDT, S.; HANSSON, O. *et al.* Altered chemokine levels in the cerebrospinal fluid and plasma of suicide attempters. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 6, p. 853-862, Jun 2013. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.09.010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23062672/>

JIN, K.; ZHU, Y.; SUN, Y.; MAO, X. O. *et al.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 99, n. 18, p. 11946-11950, 2002. DOI: doi.org/10.1073/pnas.182296499. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.182296499>

JIN, K. L.; MAO, X. O.; GREENBERG, D. A. Vascular endothelial growth factor: direct neuroprotective effect in in vitro ischemia. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 97, n. 18, p. 10242-10247, 2000. DOI: 10.1073/pnas.97.18.10242. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963684/>

JONSDOTTIR, I. H.; HÄGG, D. A.; GLISE, K.; EKMAN, R. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and growth factors called into question as markers of prolonged psychosocial stress. **PLoS One**, v. 4, n. 11, p. e7659, 2009. DOI: doi.org/10.1371/journal.pone.0007659. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0007659>

JUENGST, S. B.; KUMAR, R. G.; FAILLA, M. D.; GOYAL, A. *et al.* Acute inflammatory biomarker profiles predict depression risk following moderate to severe traumatic brain injury. **J Head Trauma Rehabil**, v. 30, n. 3, p. 207-218, 2015. DOI: 10.1097/HTR.0000000000000031. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24590155/>

KAHL, K. G.; BENS, S.; ZIEGLER, K.; RUDOLF, S. *et al.* Angiogenic factors in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 3, p. 353-357, 2009. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.09.016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19062198/>

KANAI, T.; TAKEUCHI, H.; FURUKAWA, T. A.; YOSHIMURA, R. *et al.* Time to recurrence after recovery from major depressive episodes and its predictors. **Psychol Med**, v. 33, n. 5, p. 839-845, 2003. DOI: 10.1017/s0033291703007827. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12877398/>

KANFER, F. Self-regulation: Research issues and speculations. *In: APPLETON-CENTURY-CROFTS, N. Y. (Ed.). Behavior Modification in Clinical Psychology: Neuringer, C Michael, JL, 1970.*

KANFER, F. The maintenance of behavior by self-generated stimuli and reinforcement. *In: ACADEMIC PRESS, N. Y. (Ed.). The psychology of private events: Perspectives on covert response systems: Jacobs, A Sachs, LB, 1971.*

KANNER, A. A.; MARCHI, N.; FAZIO, V.; MAYBERG, M. R. *et al.* Serum S100beta: a noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions. **Cancer**, v. 97, n. 11, p. 2806-2813, 2003. DOI: 10.1002/cncr.11409. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12767094/>

KAPPAS, N. C.; ZENG, G.; CHAPPELL, J. C.; KEARNEY, J. B. *et al.* The VEGF receptor Flt-1 spatially modulates Flk-1 signaling and blood vessel branching. **J Cell Biol**, v. 181, n. 5, p. 847-858, 2008. DOI: doi.org/10.1083/jcb.200709114. Disponível em: <https://rupress.org/jcb/article/181/5/847/45235/The-VEGF-receptor-Flt-1-spatially-modulates-Flk-1>

KAREGE, F.; PERRET, G.; BONDOLFI, G.; SCHWALD, M. *et al.* Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. **Psychiatry Res**, v. 109, n. 2, p. 143-148, 2002. DOI: 10.1016/s0165-1781(02)00005-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11927139/>

KAREGE, F.; VAUDAN, G.; SCHWALD, M.; PERROUD, N. *et al.* Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. **Brain Res Mol Brain Res**, v. 136, n. 1-2, p. 29-37, 2005. DOI: 10.1016/j.molbrainres.2004.12.020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15893584/>

KATON, W. J. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. **Dialogues Clin Neurosci**, v. 13, n. 1, p. 7-23, 2011. DOI: 10.31887/DCNS.2011.13.1/wkaton. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181964/>

KE, Z.; HU, S.; CUI, W.; SUN, J. *et al.* Bis(propyl)-cognitin potentiates rehabilitation of treadmill exercise after a transient focal cerebral ischemia, possibly via inhibiting NMDA receptor and regulating VEGF expression. **Neurochem Int**, v. 128, p. 143-153, 2019. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.04.016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31034915/>

KEERS, R.; UHER, R. Gene-environment interaction in major depression and antidepressant treatment response. **Curr Psychiatry Rep**, v. 14, n. 2, p. 129-137, 2012. DOI: 10.1007/s11920-011-0251-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22198824/>

KENDALL, R. L.; WANG, G.; THOMAS, K. A. Identification of a natural soluble form of the vascular endothelial growth factor receptor, FLT-1, and its heterodimerization with KDR. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 226, n. 2, p. 324-328, 1996. DOI: 10.1006/bbrc.1996.1355. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8806634/>

KENDLER, K. S.; GATZ, M.; GARDNER, C. O.; PEDERSEN, N. L. Clinical indices of familial depression in the Swedish Twin Registry. **Acta Psychiatr Scand**, v. 115, n. 3, p. 214-220, 2007. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2006.00863.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17302621/>

KESSLER, R. C.; BERGLUND, P.; DEMLER, O.; JIN, R. *et al.* Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey

Replication. **Arch Gen Psychiatry**, v. 62, n. 6, p. 593-602, 2005. DOI: 10.1001/archpsyc.62.6.593. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939837/>

KEYT, B. A.; NGUYEN, H. V.; BERLEAU, L. T.; DUARTE, C. M. *et al.* Identification of vascular endothelial growth factor determinants for binding KDR and FLT-1 receptors. Generation of receptor-selective VEGF variants by site-directed mutagenesis. **J Biol Chem**, v. 271, n. 10, p. 5638-5646, 1996. DOI: 10.1074/jbc.271.10.5638. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8621427/>

KHAIBULLINA, A. A.; ROSENSTEIN, J. M.; KRUM, J. M. Vascular endothelial growth factor promotes neurite maturation in primary CNS neuronal cultures. **Brain Res Dev Brain Res**, v. 148, n. 1, p. 59-68, 2004. DOI: 10.1016/j.devbrainres.2003.09.022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14757519/>

KIM, E. K.; CHOI, E. J. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. **Biochim Biophys Acta**, v. 1802, n. 4, p. 396-405, 2010. DOI: 10.1016/j.bbadis.2009.12.009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20079433/>

KIM, S. U.; DE VELLIS, J. Microglia in health and disease. **J Neurosci Res**, v. 81, n. 3, p. 302-313, 2005. DOI: 10.1002/jnr.20562. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15954124/>

KINO, T. Stress, glucocorticoid hormones, and hippocampal neural progenitor cells: implications to mood disorders. **Front Physiol**, v. 6, p. 230, 2015. DOI: 10.3389/fphys.2015.00230. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26347657/>

KIRKPATRICK, R. H.; MUNOZ, D. P.; KHALID-KHAN, S.; BOOIJ, L. Methodological and clinical challenges associated with biomarkers for psychiatric disease: A scoping review. **J Psychiatr Res**, v. 143, p. 572-579, 2020. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.11.023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33221025/>

KITRAKI, E.; KARANDREA, D.; KITTAS, C. Long-lasting effects of stress on glucocorticoid receptor gene expression in the rat brain. **Neuroendocrinology**, v. 69, n. 5, p. 331-338, 1999. DOI: 10.1159/000054435. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10343174/>

KLERMAN, G.; WEISSMAN, M.; ROUNSAVILLE, B.; CHEVRON, E. **Interpersonal Psychotherapy of Depression**. 1ª ed. 1984. 272 p.

KOCH, S.; CLAEISSON-WELSH, L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. **Cold Spring Harb Perspect Med**, v. 2, n. 7, p. a006502, 2012. DOI: 10.1042/BJ20110301. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21711246/>

KOHLI, M. A.; LUCAE, S.; SAEMANN, P. G.; SCHMIDT, M. V. *et al.* The neuronal transporter gene SLC6A15 confers risk to major depression. **Neuron**, v. 70, n. 2, p. 252-265, 2011. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.04.005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3112053/>

KOHN, Y.; FREEDMAN, N.; LESTER, H.; KRAUSZ, Y. *et al.* 99mTc-HMPAO SPECT study of cerebral perfusion after treatment with medication and electroconvulsive therapy in major depression. **J Nucl Med**, v. 48, n. 8, p. 1273-1278, 2007. DOI: 10.2967/jnumed.106.039354. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17631560/>

KONOPLYANNIKOV, M.; HAIDER, K. H.; LAI, V. K.; AHMED, R. P. *et al.* Activation of diverse signaling pathways by ex-vivo delivery of multiple cytokines for myocardial repair. **Stem Cells Dev**, v. 22, n. 2, p. 204-215, 2013. DOI: 10.1089/scd.2011.0575. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22873203/>

KOTAN, Z.; SARANDÖL, E.; KIRHAN, E.; OZKAYA, G. *et al.* Serum brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor and leptin levels in patients with a diagnosis of severe major depressive disorder with melancholic features. **The Adv Psychopharmacol**, v. 2, n. 2, p. 65-74, 2012. DOI: 10.1177/2045125312436572. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3736932/>

KRYSTAL, J. H.; D'SOUZA, D. C.; MATHALON, D.; PERRY, E. *et al.* NMDA receptor antagonist effects, cortical glutamatergic function, and schizophrenia: toward a paradigm shift in medication development. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 169, n. 3-4, p. 215-233, 2003. DOI: 10.1007/s00213-003-1582-z. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12955285/>

KU, D. D.; ZALESKI, J. K.; LIU, S.; BROCK, T. A. Vascular endothelial growth factor induces EDRF-dependent relaxation in coronary arteries. **Am J Physiol**, v. 265, n. 2 Pt 2, p. H586-592, 1993. DOI: 10.1152/ajpheart.1993.265.2.H586. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8368362/>

KWON, S. K.; KOVESDI, E.; GYORGY, A. B.; WINGO, D. *et al.* Stress and traumatic brain injury: a behavioral, proteomics, and histological study. **Front Neurol**, v. 2, p. 12, 2011. DOI: 10.3389/fneur.2011.00012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21441982/>

LAM, R. W.; KENNEDY, S. H.; PARIKH, S. V.; MACQUEEN, G. M. *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Introduction and Methods. **Can J Psychiatry**, v. 61, n. 9, p. 506-509, 2016. DOI: 10.1177/0706743716659061. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486152/>

LAMBRECHTS, D.; CLAES, B.; DELMAR, P.; REUMERS, J. *et al.* VEGF pathway genetic variants as biomarkers of treatment outcome with bevacizumab: an analysis of data from the AVITA and AVOREN randomised trials. **Lancet Oncol**, v. 13, n. 7, p. 724-733, 2012. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70231-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22608783/>

LASEK-BAL, A.; JEDRZEJOWSKA-SZYPULKA, H.; STUDENT, S.; WARSZWIANECKA, A. *et al.* The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v.70, n. 2, DOI: 10.26402/jpp.2019.2.04. Disponível em: http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/04_19/pdf/10.26402/jpp.2019.2.04.pdf.

LAZARUS, A. Some reactions to Costello's paper on depression. **Behavior Therapy**, v.3, n.2 p. 248-250, 1972. DOI: doi.org/10.1016/S0005-7894(72)80085-6. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0005789472800856>

LAZARUS, A. A. Learning theory and the treatment of depression. **Behav Res Ther**, v. 6, n. 1, p. 83-89, 1968. DOI: 10.1111/sjop.12233. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26094553/>

LEE, B. H.; HONG, J. P.; HWANG, J. A.; HAM, B. J. *et al.* Alterations in plasma vascular endothelial growth factor levels in patients with schizophrenia before and after treatment. **Psychiatry Res**, v. 228, n. 1, p. 95-99, 2015. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.04.020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25977072/>

LEE, B. H.; KIM, Y. K. Increased plasma VEGF levels in major depressive or manic episodes in patients with mood disorders. **J Affect Disord**, v. 136, n. 1-2, p. 181-184, 2012. DOI: 10.1016/j.jad.2011.07.021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21862441/>

LEE, E.; SON, H. Adult hippocampal neurogenesis and related neurotrophic factors. **BMB Rep**, v. 42, n. 5, p. 239-244, 2009. DOI: 10.5483/bmbrep.2009.42.5.239. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19470236/>

LEE, J. W.; BAE, S. H.; JEONG, J. W.; KIM, S. H. *et al.* Hypoxia-inducible factor (HIF-1)alpha: its protein stability and biological functions. **Exp Mol Med**, v. 36, n. 1, p. 1-12, 2004. DOI: 10.1038/emm.2004.1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15031665/>

LESCH, K. P.; BENGEL, D.; HEILS, A.; SABOL, S. Z. *et al.* Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. **Science**, v. 274, n. 5292, p. 1527-1531, 1996. DOI: 10.1126/science.274.5292.1527. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8929413/>

LEVEY, D. F.; POLIMANTI, R.; CHENG, Z.; ZHOU, H. *et al.* Genetic associations with suicide attempt severity and genetic overlap with major depression. **Transl Psychiatry**, v. 9, n. 1, p. 22, 2019. DOI: doi.org/10.1038/s41398-018-0340-2. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-018-0340-2#citeas>

LEVINE, A.; WORRELL, T. R.; ZIMNISKY, R.; SCHMAUSS, C. Early life stress triggers sustained changes in histone deacetylase expression and histone H4 modifications that alter responsiveness to adolescent antidepressant treatment. **Neurobiol Dis**, v. 45, n. 1, p. 488-498, 2012. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.09.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21964251/>

LEVINSON, D. F. The genetics of depression: a review. **Biol Psychiatry**, v. 60, n. 2, p. 84-92, 2006. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.08.024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16300747/>

LEVY, A. P.; LEVY, N. S.; GOLDBERG, M. A. Hypoxia-inducible protein binding to vascular endothelial growth factor mRNA and its modulation by the von Hippel-Lindau

protein. **J Biol Chem**, v. 271, n. 41, p. 25492-25497, 1996a. DOI: doi.org/10.1074/jbc.271.41.25492. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925819783185>

LEVY, A. P.; LEVY, N. S.; GOLDBERG, M. A. Post-transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor by hypoxia. **J Biol Chem**, v. 271, n. 5, p. 2746-2753, 1996b. DOI: 10.1074/jbc.271.5.2746. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8576250/>

LEVY, M. J. F.; BOULLE, F.; STEINBUSCH, H. W.; VAN DEN HOVE, D. L. A. *et al.* Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 235, n. 8, p. 2195-2220, 2018. DOI: 10.1007/s00213-018-4950-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6061771/>

LEWERENZ, J.; MAHER, P. Chronic Glutamate Toxicity in Neurodegenerative Diseases-What is the Evidence? **Front Neurosci**, v. 9, p. 469, 2015. DOI: 10.3389/fnins.2015.00469. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4679930/>

LEWINSOHN, P. M. **Clinical and theoretical aspects of depression**. Innovative Treatment Methods of Psychopathology (New York, NY: Wiley): 1975.

LEWINSOHN, P. M.; MACPHILLAMY, D. J. The relationship between age and engagement in pleasant activities. **J Gerontol**, v. 29, n. 3, p. 290-294, 1974. DOI: doi.org/10.1093/geronj/29.3.290. Disponível em: <https://academic.oup.com/geronj/article-abstract/29/3/290/608381?redirectedFrom=PDF>

LI, J.; CHEN, J.; MA, N.; YAN, D. *et al.* Effects of corticosterone on the expression of mature brain-derived neurotrophic factor (mBDNF) and proBDNF in the hippocampal dentate gyrus. **Behav Brain Res**, v. 365, p. 150-156, 2019. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.03.010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30851317/>

LI, J.; YE, F.; XIAO, W.; TANG, X. *et al.* Increased serum brain-derived neurotrophic factor levels following electroconvulsive therapy or antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. **Eur Psychiatry**, v. 36, p. 23-28, 2016. DOI: doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.03.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27311104/>

LI, Q.; BARRES, B. A. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease. **Nat Rev Immunol**, v. 18, n. 4, p. 225-242, 2018. DOI: doi.org/10.1038/nri.2017.125. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri.2017.125#citeas>

LI, S.; HAIGH, K.; HAIGH, J. J.; VASUDEVAN, A. Endothelial VEGF sculpts cortical cytoarchitecture. **J Neurosci**, v. 33, n. 37, p. 14809-14815, 2013. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1368-13.2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3771035/>

LIANG, S.; WU, X.; HU, X.; WANG, T. *et al.* Recognizing depression from the microbiota-gut-brain axis. **Int J Mol Sci**, v.19, n. 6, p. 1592, DOI: 10.3390/ijms19061592. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms19061592>.

LICHT, T.; EAVRI, R.; GOSHEN, I.; SHLOMAI, Y. *et al.* VEGF is required for dendritogenesis of newly born olfactory bulb interneurons. **Development**, v. 137, n. 2, p. 261-271, 2010. DOI: 10.1242/dev.039636. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20040492/>

LIN, N.; XIONG, L.; ZHANG, R.; ZHENG, H. *et al.* Injection of A β 1-40 into hippocampus induced cognitive lesion associated with neuronal apoptosis and multiple gene expressions in the tree shrew. **Apoptosis**, v.21, n. 5, p. 621-640, DOI: 10.1007/s10495-016-1227-4.

LIU, Q.; HE, H.; YANG, J.; FENG, X. *et al.* Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. **J Psychiatr Res**, v. 126, p. 134-140, 2020. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.08.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31439359/>

LIU, T.; ZHANG, L.; JOO, D.; SUN, S. C. NF- κ B signaling in inflammation. **Signal Transduct Target Ther**, v. 2, p. 17023, 2017. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.23. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158945/>

LIZANO, P. L.; YAO, J. K.; TANDON, N.; MOTHY, S. S. *et al.* Association of sFlt-1 and worsening psychopathology in relatives at high risk for psychosis: A longitudinal study. **Schizophr Res**, v. 183, p. 75-81, 2017. DOI: 10.1016/j.schres.2016.11.015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27863935/>

LOHOFF, F. Overview of the genetics of major depressive disorder. **Curr Psychiatry Rep**, v.12, n. 6, p. 539–546, DOI: 10.1007/s11920-010-0150-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11920-010-0150-6>.

LOLICH, M.; HOLTZMAN, J. N.; RAGO, C. M.; VÁZQUEZ, G. H. [Neuroprogression and cognition in Bipolar Disorders: A systematic review of cognitive performance in euthymic patients]. **Vertex**, v. 26, n. 122, p. 265-275, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26672503/>

LORENZO-BLANCO, E. I.; UNGER, J. B.; BAEZCONDE-GARBANATI, L.; RITT-OLSON, A. *et al.* Acculturation, enculturation, and symptoms of depression in Hispanic youth: the roles of gender, Hispanic cultural values, and family functioning. **J Youth Adolesc**, v. 41, n. 10, p. 1350-1365, 2012. DOI: 10.1007/s10964-012-9774-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4511280/>

LU, B.; PANG, P. T.; WOO, N. H. The yin and yang of neurotrophin action. **Nat Rev Neurosci**, v. 6, n. 8, p. 603-614, 2005. DOI: doi.org/10.1038/nrn1726. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrn1726#citeas>

LU, J.; YANG, M.; SUN, Y.; ZHOU, X. Synthesis, trafficking and release of BDNF. In: Kostrzewa RM (ed) Handbook of neurotoxicity. **Springer**, New York, NY, p. 1955–1971, DOI: 10.1007/978-1-4614-5836-4_24. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5836-4_24.

LUPPI, C.; FIORAVANTI, M.; BERTOLINI, B.; INGUSCIO, M. *et al.* Growth factors decrease in subjects with mild to moderate Alzheimer's disease (AD): potential correction with dehydroepiandrosterone-sulphate (DHEAS). **Arch Gerontol Geriatr**, v. 49, n. 1, p. 173-184, 2009. DOI: doi.org/10.1016/j.archger.2009.09.027. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19836631/>

MACHADO-VIEIRA, R. Lithium, Stress, and Resilience in Bipolar Disorder: Deciphering this key homeostatic synaptic plasticity regulator. **J Affect Disord**, v. 233, p. 92-99, 2018. DOI: 10.1016/j.jad.2017.12.026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29310970/>

MACHADO-VIEIRA, R.; SOEIRO-DE-SOUZA, M. G.; RICHARDS, E. M.; TEIXEIRA, A. L. *et al.* Multiple levels of impaired neural plasticity and cellular resilience in bipolar disorder: developing treatments using an integrated translational approach. **World J Biol Psychiatry**, v. 15, n. 2, p. 84-95, 2014. DOI: 10.3109/15622975.2013.830775. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23998912/>

MACIEL, A.; CULLORS, A.; LUKOWIAK, A. A.; GARCES, J. Estimating cost savings of pharmacogenetic testing for depression in real-world clinical settings. **Neuropsychiatr Dis Treat**, v. 14, p. 225-230, 2018. DOI: 10.2147/NDT.S145046. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29386895/>

MACKENZIE, F.; RUHRBERG, C. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system. **Development**, v. 139, n. 8, p. 1371-1380, 2012. DOI: 10.1242/dev.072348. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22434866/>

MACQUEEN, G.; SANTAGUIDA, P.; KESHAVARZ, H.; JAWORSKA, N. *et al.* Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Failed Antidepressant Treatment Response in Major Depressive Disorder, Dysthymia, and Subthreshold Depression in Adults. **Can J Psychiatry**, v. 62, n. 1, p. 11-23, 2017. DOI: 10.1177/0706743716664885. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27554483/>

MAGARIÑOS, A. M.; MCEWEN, B. S.; FLÜGGE, G.; FUCHS, E. Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. **J Neurosci**, v. 16, n. 10, p. 3534-3540, 1996. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-10-03534.1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8627386/>

MANOONKITIWONGSA, P. S.; SCHULTZ, R. L.; MCCREERY, D. B.; WHITTER, E. F. *et al.* Neuroprotection of ischemic brain by vascular endothelial growth factor is critically dependent on proper dosage and may be compromised by angiogenesis. **J Cereb Blood Flow Metab**, v. 24, n. 6, p. 693-702, 2004. DOI: 10.1097/01.WCB.0000126236.54306.21. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15181377/>

MARKOWITZ, J. C. Teaching interpersonal psychotherapy to psychiatric residents. **Acad Psychiatry**, v. 19, n. 3, p. 167-173, 1995. DOI: 10.1007/BF03341428. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24442589/>

MARKOWITZ, J. C.; MILROD, B. L. The importance of responding to negative affect in psychotherapies. **Am J Psychiatry**, v. 168, n. 2, p. 124-128, 2011. DOI: 10.1176/appi.ajp.2010.10040636. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3627537/>

MARKS, E. C. A.; WILKINSON, T. M.; FRAMPTON, C. M.; SKELTON, L. *et al.* Plasma levels of soluble VEGF receptor isoforms, circulating pterins and VEGF system SNPs as prognostic biomarkers in patients with acute coronary syndromes. **BMC Cardiovasc Disord**, v. 18, n. 1, p. 169, 2018. DOI: doi.org/10.1186/s12872-018-0894-1. Disponível em: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-018-0894-1#citeas>

MASEDUNSKAS, A.; KING, J. A.; TAN, F.; COCHRAN, R. *et al.* Activated leukocyte cell adhesion molecule is a component of the endothelial junction involved in transendothelial monocyte migration. **FEBS Lett**, v. 580, n. 11, p. 2637-2645, 2006. DOI: 10.1016/j.febslet.2006.04.013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16650408/>

MASSART, R.; MONGEAU, R.; LANFUMEY, L. Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. **Philos Trans R Soc Lond B**, v.16, n. 6, p. 1433-1442, DOI: 10.1017/S1461145712001605. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S1461145712001605>.

MASUDA, T.; SANKOWSKI, R.; STASZEWSKI, O.; BÖTTCHER, C. *et al.* Spatial and temporal heterogeneity of mouse and human microglia at single-cell resolution. **Nature**, v. 566, n. 7744, p. 388-392, 2019. DOI: doi.org/10.1038/s41586-019-0924-x. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-019-0924-x#citeas>

MATHIMARAN, A.; KUMAR, A.; PRAJAPATI, G.; AMPAPATHI, R. S. *et al.* Partially saturated canthaxanthin alleviates aging-associated oxidative stress in D-galactose administered male wistar rats. **Biogerontology**, v. 22, n. 1, p. 19-34, 2021. DOI: 10.1007/s10522-020-09898-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32926226/>

MCINTYRE, R. S.; MILLSON, B.; POWER, G. S. Burden of Treatment Resistant Depression (TRD) in patients with major depressive disorder in Ontario using Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES) databases: Economic burden and healthcare resource utilization. **J Affect Disord**, v. 277, p. 30-38, 12 2020. DOI: Disponível em:

MCKITTRICK; CM; CE, L.; HV, C. Mast cells promote blood brain barrier breakdown and neutrophil infiltration in a mouse model of focal cerebral ischemia. **J Cereb Blood Flow Metab** . v.35, n. 4, p. 638-647, DOI: 10.1038/jcbfm.2014.239. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4420882/>.

MEDEIROS, G. C.; GREENSTEIN, D.; KADRIU, B.; YUAN, P. *et al.* Treatment of depression with ketamine does not change plasma levels of brain-derived neurotrophic factor or vascular endothelial growth factor. **J Affect Disord**, v. 280, n. Pt A, p. 136-139, 2021. DOI: 10.1016/j.jad.2020.11.011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33212404/>

MEDEIROS, G. C.; PRUEITT, W. L.; MINHAJUDDIN, A.; PATEL, S. S. *et al.* Childhood maltreatment and impact on clinical features of major depression in adults. **Psychiatry Res**, v. 293, p. 113412, 2020. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113412. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32950785/>

MIKOVA, O.; YAKIMOVA, R.; BOSMANS, E.; KENIS, G. *et al.* Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 11, n. 3, p. 203-208, 2001. DOI: 10.1016/s0924-977x(01)00081-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11418279/>

MILLER, A. H.; PARIANTE, C. M.; PEARCE, B. D. Effects of cytokines on glucocorticoid receptor expression and function. Glucocorticoid resistance and relevance to depression. **Adv Exp Med Biol**, v. 461, p. 107-116, 1999. DOI: 10.1007/978-0-585-37970-8_7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10442170/>

MILLER, D. L.; DIBBENS, J. A.; DAMERT, A.; RISAU, W. *et al.* The vascular endothelial growth factor mRNA contains an internal ribosome entry site. **FEBS Lett**, v. 434, n. 3, p. 417-420, 1998. DOI: 10.1016/s0014-5793(98)01025-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9742966/>

MIQUEROL, L.; LANGILLE, B. L.; NAGY, A. Embryonic development is disrupted by modest increases in vascular endothelial growth factor gene expression. **Development**, v. 127, n. 18, p. 3941-3946, 2000. DOI: 10.1242/dev.127.18.3941. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10952892/>

MIRANDA, A.; ESTRADA, D.; FIRPO-JIMENEZ, M. Differences in family cohesion, adaptability, and environment among Latino families in dissimilar stages of acculturation. **The Family Journal**, v.8, n. 4, p. 341-350, DOI: 10.1177/1066480700084003.

MONDAY, H. R.; YOUNTS, T. J.; CASTILLO, P. E. Long-Term Plasticity of Neurotransmitter Release: Emerging Mechanisms and Contributions to Brain Function and Disease. **Annu Rev Neurosci**, v. 41, p. 299-322, 2018. DOI: 10.1146/annurev-neuro-080317-062155. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29709205/>

MORA, C.; ZONCA, V.; RIVA, M. A.; CATTANEO, A. Blood biomarkers and treatment response in major depression. **Expert Rev Mol Diagn**, v. 18, n. 6, p. 513-529, 2018. DOI: 10.1080/14737159.2018.1470927. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29701114/>

MORRIS, G.; BERK, M.; MAES, M.; CARVALHO, A. F. *et al.* Socioeconomic Deprivation, Adverse Childhood Experiences and Medical Disorders in Adulthood: Mechanisms and Associations. **Mol Neurobiol**, v. 56, n. 8, p. 5866-5890, 2019. DOI: 10.1007/s12035-019-1498-1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6614134/>

MOULTON, C. D.; HOPKINS, C. W. P.; ISMAIL, K.; STAHL, D. Repositioning of diabetes treatments for depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. **Psychoneuroendocrinology**, v. 94, p. 91-103, 2018. DOI:

10.1016/j.psyneuen.2018.05.010. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29775878/>

MOYLAN, S.; MAES, M.; WRAY, N. R.; BERK, M. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. **Mol Psychiatry**, v. 18, n. 5, p. 595-606, 2013. DOI: 10.1038/mp.2012.33. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22525486/>

MULLER, W. A. Mechanisms of leukocyte transendothelial migration. **Annu Rev Pathol**, v. 6, p. 323-344, 2011. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130224. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21073340/>

MURPHY, K. **Janeway's Immunobiology**. Eighth Edition ed. 2012.

MURRAY, C. J.; VOS, T.; LOZANO, R.; NAGHAVI, M. *et al.* Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2197-2223, 2012. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23245608/>

MUSSELMAN, D. L.; EVANS, D. L.; NEMEROFF, C. B. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. **Arch Gen Psychiatry**, v. 55, n. 7, p. 580-592, 1998. DOI: 10.1001/archpsyc.55.7.580. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9672048/>

MUÑOZ-CHÁPULI, R.; QUESADA, A. R.; ANGEL MEDINA, M. Angiogenesis and signal transduction in endothelial cells. **Cell Mol Life Sci**, v. 61, n. 17, p. 2224-2243, 2004. DOI: 10.1007/s00018-004-4070-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15338053/>

MÉNARD, C.; HODES, G. E.; RUSSO, S. J. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. **Neuroscience**, v. 321, p. 138-162, 2016. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.053. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4664582/>

NESSE, R. M. The smoke detector principle: Signal detection and optimal defense regulation. **Evol Med Public Health**, n. 1, p. 1, 2019. DOI: 10.1093/emph/eoy034.

NESSE, R. M.; STEIN, D. J. How evolutionary psychiatry can advance psychopharmacology. **Dialogues Clin Neurosci**, v. 21, n. 2, p. 167-175, 2019. DOI: 10.31887/DCNS.2019.21.2/rnesse. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6787543/>

NESTLER, E. J.; BARROT, M.; DILEONE, R. J.; EISCH, A. J. *et al.* Neurobiology of depression. **Neuron**, v. 34, n. 1, p. 13-25, 2002. DOI: 10.1016/s0896-6273(02)00653-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11931738/>

NEVO, O.; LEE, D. K.; CANIGGIA, I. Attenuation of VEGFR-2 expression by sFlt-1 and low oxygen in human placenta. **PLoS One**, v. 8, n. 11, p. e81176, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0081176. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24260556/>

NEWTON, S. S.; COLLIER, E. F.; HUNSBERGER, J.; ADAMS, D. *et al.* Gene profile of electroconvulsive seizures: induction of neurotrophic and angiogenic factors. **J Neurosci**, v. 23, n. 34, p. 10841-10851, 2003. DOI: 10.1371/journal.pone.0081176. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24260556/>

NEWTON, S. S.; FOURNIER, N. M.; DUMAN, R. S. Vascular growth factors in neuropsychiatry. **Cell Mol Life Sci**, v. 70, n. 10, p. 1739-1752, 2013. DOI: 10.1007/s00018-013-1281-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3951730/>

NIKKHESLAT, N.; ZUNSZAIN, P. A.; HOROWITZ, M. A.; BARBOSA, I. G. *et al.* Insufficient glucocorticoid signaling and elevated inflammation in coronary heart disease patients with comorbid depression. **Brain Behav Immun**, v. 48, p. 8-18, 2015. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.02.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25683698/>

NOLEN-HOEKSEMA, S.; GIRGUS, J. S. The emergence of gender differences in depression during adolescence. **Psychol Bull**, v. 115, n. 3, p. 424-443, 1994. DOI: 10.1037/0033-2909.115.3.424. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8016286/>

NOWACKA, M.; OBUCHOWICZ, E. BDNF and VEGF in the pathogenesis of stress-induced affective diseases: an insight from experimental studies. **Pharmacol Rep**, v. 65, n. 3, p. 535-546, 2013. DOI: 10.1016/s1734-1140(13)71031-4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23950576/>

NOWACKA, M. M.; OBUCHOWICZ, E. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in the central nervous system: a new element in the neurotrophic hypothesis of antidepressant drug action. **Neuropeptides**, v. 46, n. 1, p. 1-10, 2012. DOI: 10.1016/j.npep.2011.05.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21719103/>

NOWACKA, M. M.; PAUL-SAMOJEDNY, M.; BIELECKA, A. M.; PLEWKA, D. *et al.* LPS reduces BDNF and VEGF expression in the structures of the HPA axis of chronic social stressed female rats. **Neuropeptides**, v. 54, p. 17-27, 2015. DOI: 10.1016/j.npep.2015.09.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26396035/>

ODAKA, H.; ADACHI, N.; NUMAKAWA, T. Impact of glucocorticoid on neurogenesis. **Neural Regen Res**, v. 12, n. 7, p. 1028-1035, 2017. DOI: 10.4103/1673-5374.211174. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5558474/>

OLSSON, A. K.; DIMBERG, A.; KREUGER, J.; CLAESSEON-WELSH, L. VEGF receptor signalling - in control of vascular function. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v. 7, n. 5, p. 359-371, 2006. DOI: 10.1038/nrm1911. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16633338/>

OSLIN, D. W.; CHAPMAN, S.; DUVALL, S. L.; GELERNTER, J. *et al.* Study design and implementation of the PRecision Medicine In MEntal health Care (PRIME Care)

Trial. **Contemp Clin Trials**, v. 101, p. 106247, 2020. DOI: 10.1016/j.cct.2020.106247. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33316457/>

OTOWA, T.; KAWAMURA, Y.; TSUTSUMI, A.; KAWAKAMI, N. *et al.* The First Pilot Genome-Wide Gene-Environment Study of Depression in the Japanese Population. **PLoS One**, v. 11, n. 8, p. e0160823, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0160823. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27529621/>

OUSMAN, S. S.; KUBES, P. Immune surveillance in the central nervous system. **Nat Neurosci**, v. 15, n. 8, p. 1096-1101, 2012. DOI: 10.1038/nn.3161. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22837040/>

PACE, T. W.; HU, F.; MILLER, A. H. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. **Brain Behav Immun**, v. 21, n. 1, p. 9-19, 2007. DOI: 10.1016/j.bbi.2006.08.009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17070667/>

PAGÈS, G.; POUYSSÉGUR, J. Transcriptional regulation of the Vascular Endothelial Growth Factor gene--a concert of activating factors. **Cardiovasc Res**, v. 65, n. 3, p. 564-573, 2005. DOI: 10.1016/j.cardiores.2004.09.032

PANDARAKALAM, J. P. Challenges of Treatment-resistant Depression. **Psychiatr Danub**, v. 30, n. 3, p. 273-284, 2018. DOI: 10.24869/psyd.2018.273. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30267518/>

PANDEY, G. N.; REN, X.; RIZAVI, H. S.; CONLEY, R. R. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B receptor signalling in post-mortem brain of teenage suicide victims. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 11, n. 8, p. 1047-1061, 2008. DOI: 10.1017/S1461145708009000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18611289/>

PARK, C.; ROSENBLAT, J. D.; LEE, Y.; PAN, Z. *et al.* The neural systems of emotion regulation and abnormalities in major depressive disorder. **Behav Brain Res**, v. 367, p. 181-188, 2019. DOI: doi.org/10.1016/j.bbr.2019.04.002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166432819301433>

PATEL, V.; SAXENA, S.; LUND, C.; THORNICROFT, G. *et al.* The Lancet Commission on global mental health and sustainable development. **Lancet**, v. 392, n. 10157, p. 1553-1598, 2018. DOI: doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31612-X. Disponível em: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(18\)31612-X.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(18)31612-X.pdf)

PEREZ-CABALLERO, L.; TORRES-SANCHEZ, S.; ROMERO-LÓPEZ-ALBERCA, C.; GONZÁLEZ-SAIZ, F. *et al.* Monoaminergic system and depression. **Cell Tissue Res**, v. 377, n. 1, p. 107-113, 2019. DOI: 10.1007/s00441-018-2978-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30627806/>

PISONI, A.; STRAWBRIDGE, R.; HODSOLL, J.; POWELL, T. R. *et al.* Growth Factor Proteins and Treatment-Resistant Depression: A Place on the Path to Precision. **Front Psychiatry**, v. 9, p. 386, 2018. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00386. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30190686/>

PITSILLOU, E.; BRESNEHAN, S. M.; KAGARAKIS, E. A.; WIJOYO, S. J. *et al.* The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. **Mol Biol Rep**, v. 47, n. 1, p. 753-770, 2020. DOI: 10.1007/s11033-019-05129-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31612411/>

PJ, L.; D, S.; ML, K.-L. Mast cells as early responders in the regulation of acute blood-brain barrier changes after cerebral ischemia and hemorrhage. **J Cereb Blood Flow Metab**, v.30, n. 4, p. 689-702, DOI: 10.1038/jcbfm.2009.282. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2949160/>.

POLETTI, S.; AGGIO, V.; BRIOSCHI, S.; BOLLETTINI, I. *et al.* Impact of early and recent stress on white matter microstructure in major depressive disorder. **J Affect Disord**, v. 225, p. 289-297, 2018. DOI: 10.1016/j.jad.2017.08.017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28843078/>

POWER, R. A.; TANSEY, K. E.; BUTTENSCHØN, H. N.; COHEN-WOODS, S. *et al.* Genome-wide Association for Major Depression Through Age at Onset Stratification: Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. **Biol Psychiatry**, v. 81, n. 4, p. 325-335, 2017. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.05.010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27519822/>

QIAO, H.; AN, S. C.; XU, C.; MA, X. M. Role of proBDNF and BDNF in dendritic spine plasticity and depressive-like behaviors induced by an animal model of depression. **Brain Res**, 1663, p. 29-37, 2017. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.02.020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28284898/>

QIN, D.; LI, Z.; WANG, L.; HU, Z. *et al.* Chronic Glucocorticoid Exposure Induces Depression-Like Phenotype in Rhesus Macaque (*Macaca Mulatta*). **Front Neurosci**, v. 13, p. 188, 2019. DOI: doi.org/10.3389/fnins.2019.00188. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2019.00188/full>

RADLEY, J. J.; SISTI, H. M.; HAO, J.; ROCHER, A. B. *et al.* Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. **Neuroscience**, v. 125, n. 1, p. 1-6, 2004. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.01.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15051139/>

RANSOHOFF, R. M.; ENGELHARDT, B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. **Nat Rev Immunol**, v. 12, n. 9, p. 623-635, 2012. DOI: doi.org/10.1038/nri3265. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri3265#citeas>

REEVES, A.; MCKEE, M.; STUCKLER, D. Economic suicides in the Great Recession in Europe and North America. **Br J Psychiatry**, v. 205, n. 3, p. 246-247, 2014. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.144766. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24925987/>

RIBEIRO, J. D.; HUANG, X.; FOX, K. R.; FRANKLIN, J. C. Depression and hopelessness as risk factors for suicide ideation, attempts and death: meta-analysis of

longitudinal studies. **Br J Psychiatry**, v. 212, n. 5, p. 279-286, 2018. DOI: 10.1192/bjp.2018.27. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29587888/>

RIBEIRO, W. S.; MARI, J.; QUINTANA, M. I.; DEWEY, M. E. *et al.* The impact of epidemic violence on the prevalence of psychiatric disorders in São Paulo and Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS One**, v.8, n. 5, p. e63545, DOI: 10.1371/journal.pone.0063545.

RICHELSON, E. Multi-modality: a new approach for the treatment of major depressive disorder. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 16, n. 6, p. 1433-1442, 2013. DOI: doi.org/10.1017/S1461145712001605. Disponível em: <https://academic.oup.com/ijnp/article/16/6/1433/754453>

RIPKE, S.; WRAY, N. R.; LEWIS, C. M.; HAMILTON, S. P. *et al.* A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. **Mol Psychiatry**, v. 18, n. 4, p. 497-511, 2013. DOI: 10.1038/mp.2012.21. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22472876/>

ROHLEDER, N.; KUDIENKA, B. M.; HELLHAMMER, D. H.; WOLF, J. M. *et al.* Age and sex steroid-related changes in glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production after psychosocial stress. **J Neuroimmunol**, v. 126, n. 1-2, p. 69-77, 2002. DOI: 10.1016/s0165-5728(02)00062-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12020958/>

ROSENSTEIN, J. M.; MANI, N.; KHAIBULLINA, A.; KRUM, J. M. Neurotrophic effects of vascular endothelial growth factor on organotypic cortical explants and primary cortical neurons. **J Neurosci**, v. 23, n. 35, p. 11036-11044, 2003. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-35-11036.2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14657160/>

RUDOLPH, K. D.; HAMMEN, C.; BURGE, D.; LINDBERG, N. *et al.* Toward an interpersonal life-stress model of depression: the developmental context of stress generation. **Dev Psychopathol**, v. 12, n. 2, p. 215-234, 2000. DOI: 10.1017/s0954579400002066. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10847625/>

RUIZ DE ALMODOVAR, C.; LAMBRECHTS, D.; MAZZONE, M.; CARMELIET, P. Role and therapeutic potential of VEGF in the nervous system. **Physiol Rev**, v. 89, n. 2, p. 607-648, 2009. DOI: 10.1152/physrev.00031.2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19342615/>

RUIZ, N. A. L.; DEL ÁNGEL, D. S.; OLGUÍN, H. J.; SILVA, M. L. Neuroprogression: the hidden mechanism of depression. **Neuropsychiatr Dis Treat**, v. 14, p. 2837-2845, 2018. DOI: 10.2147/NDT.S177973. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30464468/>

RUIZ, R.; ROQUE, A.; PINEDA, E.; LICONA-LIMÓN, P. *et al.* Early life stress accelerates age-induced effects on neurogenesis, depression, and metabolic risk. **Psychoneuroendocrinology**, v. 96, p. 203-211, 10 2018. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.07.012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30048914/>

RUSLI, B. N.; EDIMANSYAH, B. A.; NAING, L. Working conditions, self-perceived stress, anxiety, depression and quality of life: a structural equation modelling approach. **BMC Public Health**, v. 8, p. 48, 2008. DOI: 10.1186/1471-2458-8-48. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18254966/>

SALEH, A.; STATHOPOULOU, M. G.; DADÉ, S.; NDIAYE, N. C. *et al.* Angiogenesis related genes NOS3, CD14, MMP3 and IL4R are associated to VEGF gene expression and circulating levels in healthy adults. **BMC Med Genet**, v. 16, p. 90, 2015. DOI: doi.org/10.1186/s12881-015-0234-6. Disponível em: <https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12881-015-0234-6#citeas>

SALMINA, A. B.; GORINA, Y. V.; KOMLEVA, Y. K.; PANINA, Y. A. *et al.* Early Life Stress and Metabolic Plasticity of Brain Cells: Impact on Neurogenesis and Angiogenesis. **Biomedicines**, v. 9, n. 9, 2021. DOI: 10.3390/biomedicines9091092. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34572278/>

SANDNER, P.; WOLF, K.; BERGMAIER, U.; GESS, B. *et al.* Induction of VEGF and VEGF receptor gene expression by hypoxia: divergent regulation in vivo and in vitro. **Kidney Int**, v. 51, n. 2, p. 448-453, 1997. DOI: 10.1038/ki.1997.60. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9027720/>

SAWANO, A.; IWAI, S.; SAKURAI, Y.; ITO, M. *et al.* Flt-1, vascular endothelial growth factor receptor 1, is a novel cell surface marker for the lineage of monocyte-macrophages in humans. **Blood**, v. 97, n. 3, p. 785-791, 2001. DOI: 10.1182/blood.v97.3.785. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11157498/>

SCHMIDT, H. D.; SHELTON, R. C.; DUMAN, R. S. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. **Neuropsychopharmacology**, v. 36, n. 12, p. 2375-2394, 2011. DOI: 10.1038/npp.2011.151. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21814182/>

SCHOCH, H. J.; FISCHER, S.; MARTI, H. H. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression causes vascular leakage in the brain. **Brain: a journal of neurology**, v.125, n. 11, p. 2549–2557, DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awf257>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12390979/>.

SCHROETER, M. L.; ABDUL-KHALIQ, H.; KREBS, M.; DIEFENBACHER, A. *et al.* Serum markers support disease-specific glial pathology in major depression. **J Affect Disord**, v. 111, n. 2-3, p. 271-280, 2008. DOI: 10.1016/j.jad.2008.03.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18430474/>

SCHWARTZ, S. J.; UNGER, J. B.; ZAMBOANGA, B. L.; SZAPOCZNIK, J. Rethinking the concept of acculturation: implications for theory and research. **Am Psychol**, v. 65, n. 4, p. 237-251, 2010. DOI: 10.1037/a0019330. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20455618/>

SHARMA, A. N.; DA COSTA E SILVA, B. F.; SOARES, J. C.; CARVALHO, A. F. *et al.* Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: A comprehensive review of human studies. **J Affect Disord**, v. 197, p. 9-20, 2016. DOI: 10.1016/j.jad.2016.02.067. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26956384/>

SHEEHAN, D. V.; LECRUBIER, Y.; SHEEHAN, K. H.; AMORIM, P. *et al.* The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. **J Clin Psychiatry**, v. 59, n. 20, p. 22-33, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9881538/>

SHEN, B.; LEE, D.; ZIONCHECK, T. Vascular endothelial growth factor governs endothelial nitric-oxide synthase expression via a KDR/Flk-1 receptor and a protein kinase C signaling pathway. **J Biol Chem**, v.274, n. 46, p. 33057-33063, DOI: doi: 10.1074/jbc.274.46.33057.

SHIH, S. C.; JU, M.; LIU, N.; MO, J. R. *et al.* Transforming growth factor beta1 induction of vascular endothelial growth factor receptor 1: mechanism of pericyte-induced vascular survival in vivo. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 100, n. 26, p. 15859-15864, 2003. DOI: 10.1073/pnas.2136855100. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14657382/>

SILVERMAN, W. F.; KRUM, J. M.; MANI, N.; ROSENSTEIN, J. M. Vascular, glial and neuronal effects of vascular endothelial growth factor in mesencephalic explant cultures. **Neuroscience**, v. 90, n. 4, p. 1529-1541, 1999. DOI: 10.1016/s0306-4522(98)00540-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10338318/>

SJÖRS DAHLMAN, A.; BLENNOW, K.; ZETTERBERG, H.; GLISE, K. *et al.* Growth factors and neurotrophins in patients with stress-related exhaustion disorder. **Psychoneuroendocrinology**, v. 109, p. 104415, 2019. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.104415. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31472432/>

SKINNER, B. F. **Science and Human Behavior**. New York, NY: Macmillan Company Constitution of the World Health Organization.: 1953.

SKRYPNIK, D.; MOSTOWSKA, A.; JAGODZIŃSKI, P. P.; BOGDAŃSKI, P. Association of rs699947 (-2578 C/A) and rs2010963 (-634 G/C) Single Nucleotide Polymorphisms of the. **J Clin Med**, v. 9, n. 2, 2020. DOI: 10.3390/jcm9020469. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7073834/>

SLEIGH, J.; HARVEY, M.; VOSS, L.; DENNY, B. Ketamine—more mechanisms of action than just NMDA blockade. **Trends Anaesth Crit Care**, v.4, n. 2, p. 76–81, DOI: 10.1016/j.tacc.2014.03.002. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2014.03.002>.

SMITH, K. Mental health: a world of depression. **Nature**, v. 515, n. 7526, p. 181, 2014. DOI: doi.org/10.1038/515180a. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/515180a#citeas>

SOMANATH, P. R.; RAZORENOVA, O. V.; CHEN, J.; BYZOVA, T. V. Akt1 in endothelial cell and angiogenesis. **Cell Cycle**, v. 5, n. 5, p. 512-518, 2006. DOI: 10.4161/cc.5.5.2538. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1569947/>

SONG, T.; CHEN, W.; CHEN, X.; ZHANG, H. *et al.* Repeated fluoxetine treatment induces transient and long-term astrocytic plasticity in the medial prefrontal cortex of

normal adult rats. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 107, p. 110252, 2021. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2021.110252. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33484756/>

SONG, T.; WU, H.; LI, R.; XU, H. *et al.* Repeated fluoxetine treatment induces long-lasting neurotrophic changes in the medial prefrontal cortex of adult rats. **Behav Brain Res**, v. 365, p. 114-124, 2019. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.03.009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30849415/>

STAMPANONI BASSI, M.; IEZZI, E.; GILIO, L.; CENTONZE, D. *et al.* Synaptic Plasticity Shapes Brain Connectivity: Implications for Network Topology. **Int J Mol Sci**, v. 20, n. 24, 2019. DOI: 10.3390/ijms20246193. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31817968/>

STARKWEATHER, A.; JACELON, C. S.; BAKKEN, S.; BARTON, D. L. *et al.* The Use of Technology to Support Precision Health in Nursing Science. **J Nurs Scholarsh**, v. 51, n. 6, p. 614-623, 2019. DOI: 10.1111/jnu.12518. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566870/>

STEIN, I.; ITIN, A.; EINAT, P.; SKALITER, R. *et al.* Translation of vascular endothelial growth factor mRNA by internal ribosome entry: implications for translation under hypoxia. **Mol Cell Biol**, v. 18, n. 6, p. 3112-3119, 1998. DOI: 10.1128/MCB.18.6.3112. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9584152/>

STEWART, J. C.; RAND, K. L.; MULDOON, M. F.; KAMARCK, T. W. A prospective evaluation of the directionality of the depression-inflammation relationship. **Brain Behav Immun**, v. 23, n. 7, p. 936-944, 2009. DOI: 10.1016/j.bbi.2009.04.011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19416750/>

STONE, J. M.; DIETRICH, C.; EDDEN, R.; MEHTA, M. A. *et al.* Ketamine effects on brain GABA and glutamate levels with 1H-MRS: relationship to ketamine-induced psychopathology. **Mol Psychiatry**, v. 17, n. 7, p. 664-665, 2012. DOI: 10.1038/mp.2011.171. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22212598/>

STORKEBAUM, E.; LAMBRECHTS, D.; CARMELIET, P. VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection. **Bioessays**, v. 26, n. 9, p. 943-954, 2004. DOI: 10.1002/bies.20092. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351965/>

STUCKLER, D.; BASU, S.; SUHRCKE, M.; COUTTS, A. *et al.* The public health effect of economic crises and alternative policy responses in Europe: an empirical analysis. **Lancet**, v. 374, n. 9686, p. 315-323, 2009. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61124-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19589588/>

SULLIVAN, P. F.; NEALE, M. C.; KENDLER, K. S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. **Am J Psychiatry**, v. 157, n. 10, p. 1552-1562, 2000. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.10.1552. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11007705/>

SUN, F. Y.; GUO, X. Molecular and cellular mechanisms of neuroprotection by vascular endothelial growth factor. **J Neurosci Res**, v. 79, n. 1-2, p. 180-184, 2005. DOI: 10.1002/jnr.20321. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15573409/>

SUN, S. C.; CHANG, J. H.; JIN, J. Regulation of nuclear factor- κ B in autoimmunity. **Trends Immunol**, v. 34, n. 6, p. 282-289, 2013. DOI: 10.1016/j.it.2013.01.004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664242/>

SUN, Y.; JIN, K.; CHILDS, J. T.; XIE, L. *et al.* Vascular endothelial growth factor-B (VEGFB) stimulates neurogenesis: evidence from knockout mice and growth factor administration. **Dev Biol**, v. 289, n. 2, p. 329-335, 2006. DOI: 10.1016/j.ydbio.2005.10.016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16337622/>

SUN, Y.; JIN, K.; XIE, L.; CHILDS, J. *et al.* VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia. **J Clin Invest**, v. 111, n. 12, p. 1843-1851, 2003. DOI: 10.1172/JCI17977. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12813020/>

SUZUKI, G.; TOKUNO, S.; NIBUYA, M.; ISHIDA, T. *et al.* Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor concentrations during military training. **PLoS One**, v. 9, n. 2, p. e89455, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0089455. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24586790/>

SYSTEM, W. W.-B. I. S. Q. A. R. **Leading Causes of Death Reports, 1981 - 2019**. 2016. Disponível em: <https://wisqars.cdc.gov/fatal-leading>. Acesso em: 2021 Out 22.

TAKAHASHI, H.; SHIBUYA, M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. **Clin Sci (Lond)**, v. 109, n. 3, p. 227-241, 2005. DOI: doi.org/10.3858/emm.2012.44.1.025. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/emm20121#citeas>

TALIAZ, D.; STALL, N.; DAR, D. E.; ZANGEN, A. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis. **Mol Psychiatry**, v. 15, n. 1, p. 80-92, 2010. DOI: doi.org/10.1038/mp.2009.67. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/mp200967#citeas>

TANG, S. C.; LIAO, P. Y.; HUNG, S. J.; GE, J. S. *et al.* Topical application of glycolic acid suppresses the UVB induced IL-6, IL-8, MCP-1 and COX-2 inflammation by modulating NF- κ B signaling pathway in keratinocytes and mice skin. **J Dermatol Sci**, v. 86, n. 3, p. 238-248, 2017. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.03.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28330776/>

TAYLOR, C.; FRICKER, A. D.; DEVI, L. A.; GOMES, I. Mechanisms of action of antidepressants: from neurotransmitter systems to signaling pathways. **Cell Signal**, v. 17, n. 5, p. 549-557, 2005. DOI: 10.1016/j.cellsig.2004.12.007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3581018/>

THEODORIDOU, D.; CHRISTODOULIDES, P.; ZAKOPOULOU, V.; SYRROU, M. Developmental Dyslexia: Environment Matters. **Brain Sci**, v. 11, n. 6, 2021. DOI: 10.3390/brainsci11060782. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34199166/>

TOURINHO, E. Eventos privados em uma ciência do comportamento. *In*: ARBYTES, S. A. (Ed.). **Sobre comportamento e cognição: Banaco, RA**, 1999.

TOURINHO, E. Z. Private stimuli, covert responses, and private events: conceptual remarks. **Behav Anal**, v. 29, n. 1, p. 13-31, 2006. DOI: 10.1007/BF03392115. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2223175/>

TSAL, S. J.; HONG, C. J.; LIOU, Y. J.; CHEN, T. J. *et al.* Haplotype analysis of single nucleotide polymorphisms in the vascular endothelial growth factor (VEGFA) gene and antidepressant treatment response in major depressive disorder. **Psychiatry Res**, v. 169, n. 2, p. 113-117, 2009. DOI: 10.1016/j.psychres.2008.06.028. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19700204/>

TSENG, P. T.; CHENG, Y. S.; CHEN, Y. W.; WU, C. K. *et al.* Increased levels of vascular endothelial growth factor in patients with major depressive disorder: A meta-analysis. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 25, n. 10, p. 1622-1630, 2015. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.06.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26123242/>

TSOPORIS, J. N.; IZHAR, S.; PROTEAU, G.; SLAUGHTER, G. *et al.* S100B-RAGE dependent VEGF secretion by cardiac myocytes induces myofibroblast proliferation. **J Mol Cell Cardiol**, v. 52, n. 2, p. 464-473, 2012. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.08.015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21889514/>

VALIULIENE, G.; VALIULIS, V.; DAPSYS, K.; VITKEVICIENE, A. *et al.* Brain stimulation effects on serum BDNF, VEGF, and TNF α in treatment-resistant psychiatric disorders. **Eur J Neurosci**, v. 53, n. 11, p. 3791-3802, 2021. DOI: 10.1111/ejn.15232. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33861484/>

VAN DEN AMEELE, S.; COPPENS, V.; SCHUERMANS, J.; DE BOER, P. *et al.* Neurotrophic and inflammatory markers in bipolar disorder: A prospective study. **Psychoneuroendocrinology**, v. 84, p. 143-150, 2017. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.07.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28711724/>

VAN DEN BOSSCHE, M. J. A.; EMSELL, L.; DOLS, A.; VANSTEELANDT, K. *et al.* Hippocampal volume change following ECT is mediated by rs699947 in the promoter region of VEGF. **Transl Psychiatry**, v. 9, n. 1, p. 191, 2019. DOI: 10.1038/s41398-019-0530-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31431610/>

VASCONCELLOS, M.; ROCHA, M.; MACIEL, V. Revisão teórica sobre depressão pela análise do comportamento e por alguns manuais psiquiátricos. **ConScientiae Saúde**, v.9, n. 4, p. 719-725, DOI: doi.org/10.5585/conssaude.v9i4.2145. <https://doi.org/10.5585/conssaude.v9i4.2145>. Disponível em: <https://periodicos.uninove.br/saude/article/view/2145/1824>

VASCONCELLOS, V.; LACCHINI, R.; JACOB-FERREIRA, A.; SALES, M. *et al.* Endothelial nitric oxide synthase haplotypes associated with hypertension do not predispose to cardiac hypertrophy. **DNA Cell Biol**, v.29, n. 4, p. 171–176, 2010. DOI: doi.org/10.1089/dna.2009.0955. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20070154/>.

VASCONCELOS, V. C. A.; LOURENC, G. J.; BRITO, A. B. C.; VASCONCELOS, V. L. *et al.* Associations of VEGFA and KDR single-nucleotide polymorphisms and increased risk and aggressiveness of high-grade gliomas. **Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine**, v.41, n. 9, p. 1-10, 2019. DOI: 10.1177/1010428319872092. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1010428319872092>.

VENTRIGLIA, M.; ZANARDINI, R.; PEDRINI, L.; PLACENTINO, A. *et al.* VEGF serum levels in depressed patients during SSRI antidepressant treatment. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 33, n. 1, p. 146-149, 2009. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2008.11.009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19059450/>

VIKKI, M.; ANTTILA, S.; KAMPMAN, O.; ILLI, A. *et al.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphism is associated with treatment resistant depression. **Neurosci Lett**, v. 477, n. 3, p. 105-108, 2010. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.04.039. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20417690/>

VILAR, M.; MIRA, H. Regulation of Neurogenesis by Neurotrophins during Adulthood: Expected and Unexpected Roles. **Front Neurosci**, v. 10, p. 26, 2016. DOI: 10.3389/fnins.2016.00026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903794/>

VILLANUEVA, D.; GRABER, J.; BROOKS-GUNN, J. The roles of respect for parental authority and parenting practices in parent-child conflict among African American, Latino, and European American Families. **Journal of Family Psychology**, v.22, n. 1, p. 1-10, 2008. DOI: 10.1037/0893-3200.22.1.1.

VILLEGAS, G.; LANGE-SPERANDIO, B.; TUFRO., A. Autocrine and paracrine functions of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal tubular epithelial cells. **Kidney Int**, v.67, n. 2, p. 449-457, 2005. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.67101.x. PMID: 15673292.

VINCENTI, V.; CASSANO, C.; ROCCHI, M.; PERSICO, G. Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3. **Circulation**, v. 93, n. 8, p. 1493-1495, 1996. DOI: 10.1161/01.cir.93.8.1493. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8608615/>

VLASSENKO, A.; SHELINE, Y. I.; FISCHER, K.; MINTUN, M. A. Cerebral perfusion response to successful treatment of depression with different serotonergic agents. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v. 16, n. 3, p. 360-363, 2004. DOI: 10.1176/jnp.16.3.360. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15377745/>

WANG, W.; LIU, L.; YANG, X.; GAO, H. *et al.* Ketamine improved depressive-like behaviors via hippocampal glucocorticoid receptor in chronic stress induced-

susceptible mice. **Behav Brain Res**, v. 364, p. 75-84, 2019. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.01.057. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30753876/>

WEDER, N.; ZHANG, H.; JENSEN, K.; YANG, B. Z. *et al.* Child abuse, depression, and methylation in genes involved with stress, neural plasticity, and brain circuitry. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 53, n. 4, p. 417-424.e415, 2014. DOI: 10.1016/j.jaac.2013.12.025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24655651/>

WEI, Z.; LIAO, J.; QI, F.; MENG, Z. *et al.* Evidence for the contribution of BDNF-TrkB signal strength in neurogenesis: An organotypic study. **Neurosci Lett**, v. 606, p. 48-52, 2015. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.08.032. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26306653/>

WELF, E. S.; HAUGH, J. M. Signaling pathways that control cell migration: models and analysis. **Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med**, v. 3, n. 2, p. 231-240, 2011. DOI: 10.1002/wsbm.110. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3052860/>

WHO. **Mental Health Action Plan 2013-2020**. Geneva, p. 45 p. Japanese version published by the Center for Suicide Prevention, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, 2013. ISSN 9789241506021. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/89966>.

WHO. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization: World Health Organization 2017.

WHO. **Mental Health Atlas**. p. The Mental Health Atlas series is considered the most comprehensive resource on global information on mental health and an important tool for developing and planning mental health services within countries and regions. The Mental Health Atlas 2017 acquires new importance as it includes information and data on the progress towards the achievement of objectives and targets of the Comprehensive Mental Health Action Plan 2013–2020., 2018. ISSN 978-92-4-151401-9. Disponível em: https://www.who.int/mental_health/evidence/atlas/mental_health_atlas_2017/en/. Acesso em: Oct, 11, 2020.

WHO. **The WHO special initiative for mental health (2019-2023): universal health coverage for mental health**. Institutional Repository for Information Sharing, p. 7 p., 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/310981>.

WHO. **The global burden of disease: 2004 update**. Geneva: World Health Organization (WHO), 2008. 150p.

WILSON, E. H.; WENINGER, W.; HUNTER, C. A. Trafficking of immune cells in the central nervous system. **J Clin Invest**, v. 120, n. 5, p. 1368-1379, 2010. DOI: 10.1172/JCI41911. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20440079/>

WINDLE, M.; WINDLE, R. C. Recurrent depression, cardiovascular disease, and diabetes among middle-aged and older adult women. **J Affect Disord**, v. 150, n. 3, p. 895-902, 2013. DOI: 10.1016/j.jad.2013.05.008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23721922/>

WOCHNIK, G. M.; RÜEGG, J.; ABEL, G. A.; SCHMIDT, U. *et al.* FK506-binding proteins 51 and 52 differentially regulate dynein interaction and nuclear translocation of the glucocorticoid receptor in mammalian cells. **J Biol Chem**, v. 280, n. 6, p. 4609-4616, 2005. DOI: 10.1074/jbc.M407498200. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15591061/>

WON, E.; KIM, Y. K. An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. **Int J Mol Sci**, v. 18, n. 12, 2017. DOI: 10.3390/ijms18122679. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29232923/>

WRAY, N. R.; PERGADIA, M. L.; BLACKWOOD, D. H.; PENNINX, B. W. *et al.* Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned. **Mol Psychiatry**, v. 17, n. 1, p. 36-48, 2012. DOI: 10.1038/mp.2010.109. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21042317/>

XIE, T.; STATHOPOULOU, M. G.; DE ANDRÉS, F.; SIEST, G. *et al.* VEGF-related polymorphisms identified by GWAS and risk for major depression. **Transl Psychiatry**, v. 7, n. 3, p. e1055, 2017. DOI: 10.1038/tp.2017.36. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28267147/>

XING, Y.; HOU, J.; MENG, Q.; YANG, M. *et al.* Novel antidepressant candidate RO-05 modulated glucocorticoid receptors activation and FKBP5 expression in chronic mild stress model in rats. **Neuroscience**, v. 290, p. 255-265, 2015. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.01.044. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25644419/>

YADAV, B. K.; YADAV, R.; CHANG, H.; CHOI, K. *et al.* Genetic Polymorphisms. **Ann Clin Lab Sci**, v. 47, n. 2, p. 144-155, 2017. DOI: 10.1097/01.MXE.0000415225.85003.47. Disponível em: https://journals.lww.com/mejmedgen/Fulltext/2012/07000/Genetic_polymorphism_studies_in_humans.1.aspx

YANG, S. Z.; ZHANG, L. M.; HUANG, Y. L.; SUN, F. Y. Distribution of Flk-1 and Flt-1 receptors in neonatal and adult rat brains. **Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol**, v. 274, n. 1, p. 851-856, 2003. DOI: 10.1002/ar.a.10103. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12923895/>

YIRMIYA, R.; RIMMERMAN, N.; RESHEF, R. Depression as a microglial disease. **Trends Neurosci**, v. 38, n. 10, p. 637-658, 2015. DOI: 10.1016/j.tins.2015.08.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26442697/>

YOUDIM, M. B.; EDMONDSON, D.; TIPTON, K. F. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. **Nat Rev Neurosci**, v. 7, n. 4, p. 295-309, 2006. DOI: 10.1038/nrn1883. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16552415/>

YU, Y. W.; TSAI, S. J.; HONG, C. J.; CHEN, T. J. *et al.* Association study of a monoamine oxidase a gene promoter polymorphism with major depressive disorder and antidepressant response. **Neuropsychopharmacology**, v. 30, n. 9, p. 1719-1723, 2005. DOI: 10.1038/sj.npp.1300785. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15956990/>

ZANARDI, R.; PRESTIFILIPPO, D.; FABBRI, C.; COLOMBO, C. *et al.* Precision psychiatry in clinical practice. **Int J Psychiatry Clin Pract**, v. 25, n. 1, p. 1-9, 2020. DOI: 10.1080/13651501.2020.1809680. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32852246/>

ZANOS, P.; MOADDEL, R.; MORRIS, P. J.; GEORGIU, P. *et al.* NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. **Nature**, v. 533, n. 7604, p. 481-486, 2016. DOI: doi.org/10.1038/nature17998. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature17998#citeas>

ZAYAS, L. H.; LESTER, R. J.; CABASSA, L. J.; FORTUNA, L. R. Why do so many latina teens attempt suicide? A conceptual model for research. **Am J Orthopsychiatry**, v. 75, n. 2, p. 275-287, 2005. DOI: 10.1037/0002-9432.75.2.275. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15839764/>

ZHANG, Z. G.; ZHANG, L.; JIANG, Q.; ZHANG, R. *et al.* VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain. **J Clin Invest**, v. 106, n. 7, p. 829-838, 2000. DOI: 10.1172/JCI9369. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11018070/>

ZHU, Y.; JIN, K.; MAO, X. O.; GREENBERG, D. A. Vascular endothelial growth factor promotes proliferation of cortical neuron precursors by regulating E2F expression. **FASEB J**, v. 17, n. 2, p. 186-193, 2003. DOI: 10.1096/fj.02-0515com. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12554697/>

ZILL, P.; BAGHAI, T. C.; ZWANZGER, P.; SCHÜLE, C. *et al.* SNP and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene provide evidence for association with major depression. **Mol Psychiatry**, v. 9, n. 11, p. 1030-1036, 2004. DOI: 10.1038/sj.mp.4001525. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15124006/>

ZORUMSKI, C. F.; IZUMI, Y.; MENNERICK, S. Ketamine: NMDA Receptors and Beyond. **J Neurosci**, v. 36, n. 44, p. 11158-11164, 2016. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1547-16.2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27807158/>

APÊNDICES

APÊNDICE A - MINI PLUS (AMORIM, 2000)

M.I.N.I. PLUS**MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC
INTERVIEW****Brazilian Version 5.0.0**USA: D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K.Harnett-Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan
University of South Florida - TampaFRANCE: Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L.I. Bonora, J.P. Lépine
Hôpital Salpêtrière - Paris*Tradução para o português (Brasil) : Patrícia Amorim*

© 1994, 1998, 2000, Sheehan DV & Lecrubier Y.

Todos os direitos são reservados. Este documento não pode ser reproduzido, todo ou em parte, ou cedido de qualquer forma, incluindo fotocópias, nem armazenado em sistema informático, sem a autorização escrita prévia dos autores. Os pesquisadores e os clínicos que trabalham em instituições públicas (como universidades, hospitais, organismos governamentais) podem *solicitar** uma versão do M.I.N.I. (*mediante cadastro*), para utilização no contexto estrito de suas atividades clínicas e de investigação.

UM TREINAMENTO PRÉVIO* É OBRIGATÓRIO, PARA QUALQUER UTILIZAÇÃO DO M.I.N.I.* versões brasileiras do M.I.N.I. - cadastro, cópias e treinamentos : pat.amorinha@gmail.com.br*M.I.N.I. Plus 5.0.0 (Julho, 2002)*

APÊNDICE B – GRID-HAM-D21 (HENRIQUE-ARAÚJO et al., 2014)**GRID-HAMD-17****GRID-HAMD-21**

Guia de entrevista estruturada

H	A	M	D
A			
M			
D			

Copyright © 2003, International Society for CNS Drug Development, San Diego, CA, EUA
Todos os direitos reservados.

TransPerfect, TPT255020, GRID HAMD 17 item only, Portuguese-Brazil, Level 1 translation, 11/12/10

APÊNDICE C- CHILDHOOD TRAUMA QUESTIONNAIRE (CTQ) (GRASSI-OLIVEIRA et al., 2006, 2014)

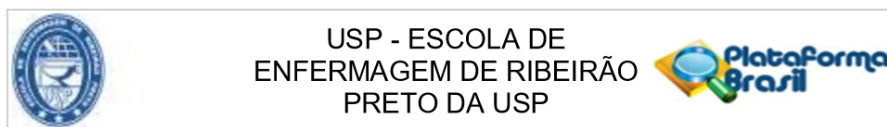
CTQ		Data:				
Nome:	Enquanto eu crescia...	Nunca	Poucas Vezes	As vezes	Muitas Vezes	Sempre
	1. Eu não tive o suficiente para comer.					
	2. Eu soube que havia alguém para me cuidar e proteger.					
	3. As pessoas da minha família me chamaram de coisas do tipo "estúpido (a)", "preguiçoso (a)" ou "feio (a)".					
	4. Meus pais estiveram muito bêbados ou drogados para poder cuidar da família.					
	5. Houve alguém na minha família que ajudou a me sentir especial ou importante.					
	6. Eu tive que usar roupas sujas.					
	7. Eu me senti amado (a).					
	8. Eu achei que meus pais preferiam que eu nunca tivesse nascido.					
	9. Eu apanhei tanto de alguém da minha família que tive de ir ao hospital ou consultar um médico.					
	10. Não houve nada que eu quisesse mudar na minha família.					
	11. Alguém da minha família me bateu tanto que me deixou com machucados roxos.					
	12. Eu apanhei com cinto, vara, corda ou outras coisas que machucaram.					
	13. As pessoas da minha família cuidavam umas das outras.					
	14. Pessoas da minha família disseram coisas que me machucaram ou me ofenderam.					
	15. Eu acredito que fui maltratado (a) fisicamente.					
	16. Eu tive uma ótima infância.					
	17. Eu apanhei tanto que um professor, vizinho ou médico chegou a notar.					
	18. Eu senti que alguém da minha família me odiava.					
	19. As pessoas da minha família se sentiam unidas.					
	20. Tentaram me tocar ou me fizeram tocar de uma maneira sexual.					
	21. Ameaçaram me machucar ou contar mentiras sobre mim se eu não fizesse algo sexual.					
	22. Eu tive a melhor família do mundo.					
	23. Tentaram me forçar a fazer algo sexual ou assistir coisas sobre sexo.					
	24. Alguém me molestou.					
	25. Eu acredito que fui maltratado (a) emocionalmente.					
	26. Houve alguém para me levar ao médico quando eu precisei.					
	27. Eu acredito que fui abusado (a) sexualmente.					
	28. Minha família foi uma fonte de força e apoio.					

APÊNDICE D- ESCALA DE IDEIAÇÃO SUICIDA DE BECK

		Data: _____
Nome: _____		Estado Civil: _____
		Idade: _____
		Sexo: _____
Ocupação: _____		Escolaridade: _____
<p>Instruções: Por favor, leia cuidadosamente cada grupo de afirmações, abaixo. Faça um círculo na afirmação que em cada grupo melhor descreve como você tem se sentido na última semana, incluindo hoje. Tome o cuidado de ler todas as afirmações em cada grupo, antes de fazer uma escolha.</p>		
Parte 1		
<p>1 0 Tenho um desejo de viver que é de moderado a forte.</p> <p>1 Tenho um desejo fraco de viver.</p> <p>2 Não tenho desejo de viver.</p> <p>2 0 Não tenho desejo de morrer.</p> <p>1 Tenho um desejo fraco de morrer.</p> <p>2 Tenho um desejo de morrer que é de moderado a forte.</p> <p>3 0 Minhas razões para viver pesam mais que minhas razões para morrer.</p> <p>1 Minhas razões para viver ou morrer são aproximadamente iguais.</p> <p>2 Minhas razões para morrer pesam mais que minhas razões para viver.</p>	<p>4 0 Não tenho desejo de me matar.</p> <p>1 Tenho um desejo fraco de me matar.</p> <p>2 Tenho um desejo de me matar que é de moderado a forte.</p> <p>5 0 Se estivesse numa situação de risco de vida, tentaria me salvar.</p> <p>1 Se estivesse numa situação de risco de vida, deixaria vida ou morte ao acaso.</p> <p>2 Se estivesse numa situação de risco de vida, não tomaria as medidas necessárias para evitar a morte.</p> <p>Se você fez um círculo nas afirmações "zero", em ambos os grupos 4 e 5, passe para o grupo 20. Se você marcou "um" ou "dois", seja no grupo 4 ou 5, então abra a página e prossiga no grupo 6.</p>	
		_____ Subtotal da Parte 1
<p>20 0 Nunca tentei suicídio.</p> <p>1 Tentei suicídio uma vez.</p> <p>2 Tentei suicídio duas ou mais vezes.</p> <p>Se você tentou suicídio anteriormente, por favor, continue no próximo grupo de afirmações.</p> <p>21 0 Durante a última tentativa de suicídio, meu desejo de morrer era fraco.</p> <p>1 Durante a última tentativa de suicídio, meu desejo de morrer era moderado.</p> <p>2 Durante a última tentativa de suicídio, meu desejo de morrer era forte.</p>		_____ Subtotal da Parte 2
		_____ Escore Total
<p><small>"Traduzido e adaptado por permissão de The Psychological Corporation, U.S.A. Direitos reservados ©1991, a Aaron T. Beck. Tradução para a língua portuguesa. Direitos reservados ©1991 a Aaron T. Beck. Todos os direitos reservados." Tradução e adaptação brasileira, 2001, Casa do Psicólogo® Livraria e Editora Ltda. BSI é um logotipo da Psychological Corporation.</small></p>		

ANEXOS

ANEXO-A PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS E NÍVEIS PLASMÁTICOS DO VEGF, S-FLT, KDR SOBRE O RISCO PARA DESENVOLVIMENTO DE DEPRESSÃO

Pesquisador: Fernanda Daniela Dornelas Nunes

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 1

CAAE: 04259318.7.0000.5393

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.081.362

Apresentação do Projeto:

Trata-se da avaliação inicial de um projeto de pesquisa de aluno de pós-graduação, que está vinculado a um projeto maior já aprovado por esse CEP em 04/11/2014. Trata-se de um estudo genético-molecular, do tipo caso-controle. Serão avaliados 120 pacientes depressivos em seguimento no hospital das clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e no hospital dia, e 120 indivíduos controles pareados para idade, gênero e raça. No que tange às coletas de amostras, essas já foram realizadas e as amostras e informações dos participantes encontram-se depositadas em biorrepositório. O presente projeto apenas acessará dados e amostras do biorrepositório sem qualquer novo contato com o participante. Foram previamente coletados dados das avaliações clínicas e scores de diversos instrumentos de avaliação psiquiátrica. Os referidos são aplicados pela equipe médica durante o estabelecimento do diagnóstico do paciente. Os resultados foram tabulados e armazenados no biorrepositório. Estes serão analisados junto a demais informações oriundas de experimentos bioquímicos e genéticos feitos a partir do material biológico estocado. Critério de Inclusão: Casos: a) Idade entre 18 e 65 anos; b) Diagnóstico médico de depressão. Controles: a) Idade entre 18 e 65 anos; b) Não possuir diagnóstico médico de nenhum transtorno mental, de acordo com os critérios do questionário MINI-International Neuropsychiatric Interview. Critério de Exclusão: Os critérios de exclusão serão tabagismo pesado

Endereço: BANDEIRANTES 3900

Bairro: VILA MONTE ALEGRE

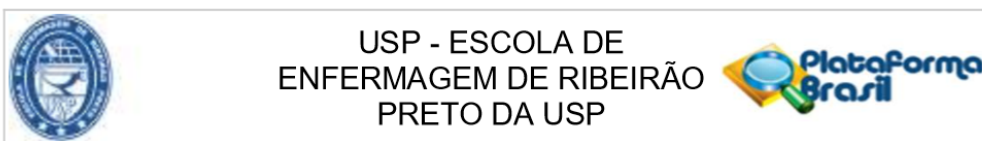
UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

CEP: 14.040-902

Telefone: (16)3315-9197

E-mail: cep@eerp.usp.br



Continuação do Parecer: 3.081.362

(acima de 25 cigarros por dia), doenças virais durante as duas últimas semanas, gravidez ou lactação, alcoolismo, doença física significativa (alergia grave, doença autoimune, hipertensão, câncer ou doenças hematológicas, endócrinas, pulmonares, renais, hepáticas, gastrointestinais, neurológicas ou psiquiátricas de causa orgânica).

Objetivo da Pesquisa:

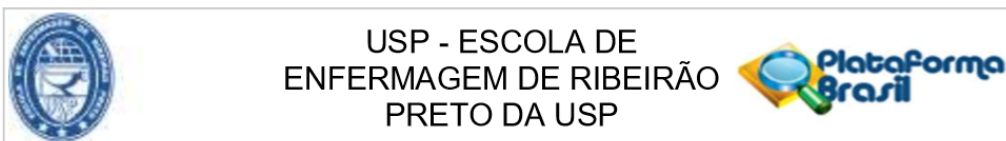
Avaliar se os polimorfismos genéticos Rs4416670, Rs2010963, Rs699947, Rs1570360, Rs7667298, Rs2071559, Rs2305948, Rs1870377, rs7993418 e os níveis plasmáticos do VEGF, s-FLT, KDR se correlacionam com o desenvolvimento de depressão. Objetivo Secundário: Verificar em humanos depressivos os níveis plasmáticos de VEGF, s-FLT, KDR e correlacionar estes marcadores com a gravidade dos sintomas (escala HAMD-21); Verificar a associação de polimorfismos do VEGF, s-FLT e KDR com risco para depressão, intensidade de sintomas, ideação suicida e com os níveis plasmáticos de VEGF, s-FLT e KDR.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: os riscos aos quais os participantes estarão expostos diz respeito única e especificamente ao possível extravio dos dados e amostras, ou utilização criminosa desses dados clínicos, circunstâncias contra as quais os pesquisadores assumem responsabilidade e assegurarão todas as medidas pertinentes para evitar (o uso de amostras em código, planilhas protegidas por senha, procedimentos experimentais cegos às identidades e aos grupos dos participantes, entre outros). Não serão realizadas novas coletas, e não será feito nenhum novo contato com os participantes.

Benefícios: Os benefícios para os participantes são indiretos, porque os pesquisadores acreditam que o melhor entendimento das bases genéticas da depressão pode auxiliar no melhor entendimento da doença. Além disso, permitirá triar um subgrupo geneticamente exposto a maior risco, o qual pode se beneficiar de intervenções médicas e de enfermagem personalizadas, podendo futuramente vir a representar um benefício direto a outras pessoas. Sendo assim, também é enviado ao CEP um pedido de dispensa de um novo TCLE, pois o mesmo já foi assinado no projeto maior e muitos dos participantes perderam o contato com nossa equipe de pesquisa e com o ambulatório. Ressalta-se que não há inclusão de novos objetivos neste projeto além dos previamente previstos no projeto maior que sustenta o biorrepositório em questão. Acredita-se que este estudo terá como benefício um maior entendimento a respeito da genética e bioquímica de participantes com e sem o diagnóstico de depressão. O projeto só terá início após consequente aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto. A posterior publicação em revistas científicas não acarretará em exposição de qualquer participante da pesquisa, levando em consideração o sigilo da mesma, porém, a qualquer momento, o

Endereço: BANDEIRANTES 3900
Bairro: VILA MONTE ALEGRE **CEP:** 14.040-902
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3315-9197 **E-mail:** cep@eerp.usp.br



Continuação do Parecer: 3.081.362

participante que desejar, poderá retirar o consentimento sem justificativas e sem prejuízos para o mesmo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem delineado e apresenta bibliografia pertinente e atualizada. O pedido de dispensa de assinatura de novo TCLE é justificado

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos: ofício de encaminhamento, cronograma, declaração de manuseio de biorrepositório, folha de rosto assinada pela diretora da EERP-USP, orçamento, parecer consubstanciado da aprovação do projeto maior (CAAE - 33001414.1.0000.5393) aprovado em 04/11/14 por esse CEP, projeto detalhado, TCLEs dos pacientes e dos controles.

Em "outros": projeto maior previamente aprovado por esse CEP, três instrumentos de coleta de dados, ofício de encaminhamento datado de 21/11/18 e justificativa de pedido de dispensa de assinatura do TCLE, datado de 27/11/18.

Recomendações:

Vide tópico: "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações."

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer apreciado na 252ª Reunião Ordinária do CEP EERP/USP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1249555.pdf	07/12/2018 12:10:58		Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEPprojgrande.pdf	07/12/2018 12:10:05	Fernanda Daniela Dornelas Nunes	Aceito
Outros	justificativadispensaTCLEOK.pdf	07/12/2018 12:09:19	Fernanda Daniela Dornelas Nunes	Aceito
Outros	MINIEscala.pdf	03/12/2018 12:57:05	Fernanda Daniela Dornelas Nunes	Aceito

Endereço: BANDEIRANTES 3900

Bairro: VILA MONTE ALEGRE

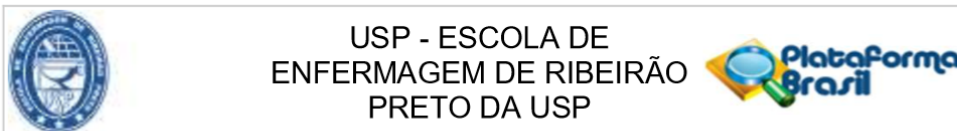
CEP: 14.040-902

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3315-9197

E-mail: cep@eerp.usp.br



Continuação do Parecer: 3.081.362

Outros	HAMDEscala.pdf	03/12/2018 12:56:09	Fernanda Daniela Dornelas Nunes	Aceito
Outros	CTQescala.pdf	03/12/2018 12:55:29	Fernanda Daniela Dornelas Nunes	Aceito
Outros	oficiodeEncaminhamento.pdf	30/11/2018 13:03:05	Fernanda Daniela Dornelas Nunes	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	30/11/2018 13:01:58	Fernanda Daniela Dornelas Nunes	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorepositorio.pdf	30/11/2018 13:01:33	Fernanda Daniela Dornelas Nunes	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	30/11/2018 13:01:10	Fernanda Daniela Dornelas Nunes	Aceito
Outros	Projeto_universal.pdf	30/11/2018 13:00:46	Fernanda Daniela Dornelas Nunes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOfernandarevisado.pdf	30/11/2018 10:54:17	Fernanda Daniela Dornelas Nunes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLControlprgrande.pdf	30/11/2018 10:46:02	Fernanda Daniela Dornelas Nunes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEpacientepgrande.pdf	30/11/2018 10:45:45	Fernanda Daniela Dornelas Nunes	Aceito
Folha de Rosto	Folharosto.pdf	30/11/2018 10:44:26	Fernanda Daniela Dornelas Nunes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 13 de Dezembro de 2018

Assinado por:
Angelita Maria Stabile
(Coordenador(a))

Endereço: BANDEIRANTES 3900
Bairro: VILA MONTE ALEGRE **CEP:** 14.040-902
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3315-9197 **E-mail:** cep@eerp.usp.br

ANEXO-B PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP (PROJETO DO BIORREPOSITÓRIO)

ESCOLA DE ENFERMAGEM DE
RIBEIRÃO PRETO - USP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito de polimorfismos genéticos sobre o risco para desenvolvimento de depressão maior na população brasileira

Pesquisador: Riccardo Lacchini

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

Versão: 3

CAAE: 33001414.1.0000.5393

Instituição Proponente: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 876.097

Data da Relatoria: 04/11/2014

Apresentação do Projeto:

Análise de pendência.

Objetivo da Pesquisa:

Análise de pendência.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Análise de pendência.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador atendeu as pendências solicitadas no projeto e no TCLE, bem como encaminhou carta de resposta ao CEP:

- descreve que a equipe médica do ambulatório utiliza rotineiramente os instrumentos no ambulatório;
- informa que a instituição co-participante não utilizará o material biológico;
- incluiu no TCLE as informações sobre as questões a serem abordadas, o tempo estimado de duração da entrevista e os dados a serem retirados dos prontuários;
- faz a adequação em relação ao ressarcimento dos participantes em caso de ônus gerados pela

Endereço: BANDEIRANTES 3900

Bairro: VILA MONTE ALEGRE

CEP: 14.040-902

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3315-3386

E-mail: cep@eerp.usp.br

ESCOLA DE ENFERMAGEM DE
RIBEIRÃO PRETO - USP



Continuação do Parecer: 876.097

pesquisa;

- faz as alterações necessárias em relação ao biorrepositório, retirando do TCLE as referências a autorizações para uso futuro.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos já foram analisados e estão de acordo com as orientações do CEP.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisador atendeu as sugestões do CEP, sugiro aprovação do projeto.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer apreciado "ad referendum".

RIBEIRAO PRETO, 18 de Novembro de 2014

Assinado por:
Claudia Benedita dos Santos
(Coordenador)

Endereço: BANDEIRANTES 3900

Bairro: VILA MONTE ALEGRE

CEP: 14.040-902

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3315-3386

E-mail: cep@eerp.usp.br