

Marcadores Biológicos da Depressão: Uma Revisão Sobre a Expressão de Fatores Neurotróficos

Biological Markers of Depression: A Review on the Expression of Neurotrophic Factors

Maria Eugênia Sampaio Perito¹, Jucélia Jeremias Fortunato²

RESUMO

Introdução. A depressão é um dos mais prevalentes transtornos psiquiátricos e tem sido associada a alterações nas vias de sinalização que regulam a neuroplasticidade e a sobrevivência celular. **Objetivo.** O objetivo deste estudo foi revisar a relação entre neurotrofinas e modelos experimentais de depressão, bem como a forma em que os medicamentos antidepressivos podem estar atuando na estimulação da produção dos fatores neurotróficos. **Método.** Uma revisão de literatura através de pesquisa nas bases de dados MEDLINE e SCIELO, utilizando a combinação dos seguintes descritores: modelo animal de depressão, fatores neurotróficos e BDNF, e suas respectivas traduções no idioma inglês. **Resultados.** Foram apresentados dados que revelaram que o fator neurotrófico derivado do cérebro apresenta um papel crucial na regulação da atividade sináptica e plasticidade, relacionando a depressão maior com danos nas vias de sinalização celular. Entretanto, para a transcrição desta neurotrofina é necessário a ativação de mecanismos de sinalização, incluindo cálcio, CREB, MEK, MeCP2, CaMKII e hormônios. **Conclusão.** Após esses argumentos foi possível rever o conceito sobre a fisiopatologia e os mecanismos envolvidos para o desenvolvimento da doença e com isso sugerir possíveis estratégias a fim de desenvolver novos fármacos para melhorar a eficácia do tratamento.

Unitermos. Depressão, Fatores neurotróficos, Neurotrofinas, BDNF, Antidepressivos.

Citação. Perito MES, Fortunato JJ. Marcadores Biológicos da Depressão: Uma Revisão Sobre a Expressão de Fatores Neurotróficos.

ABSTRACT

Introduction. Depression is one of the most prevalent psychiatric disorders and has been linked to changes in signaling pathways that regulate neuroplasticity and cell survival. **Objective.** The objective of this study was to review the signaling pathways involved in the pathophysiology of depression, with emphasis on biological markers. **Method.** A literature review by searching the databases MEDLINE and SciELO, were used mainly articles that addressed the expression of neurotrophic factors, searched through two databases MEDLINE and SCIELO, using the combination of the following keywords: animal model of depression, and neurotrophic factors BDNF, and their translations in English. **Results.** Data were presented which showed that the derived neurotrophic factor brain has a role in regulating the synaptic activity and plasticity, linking major depression with damage to the cell signaling pathways. However, for the neurotrophin transcription is required activation of signaling pathways, including calcium, CREB, MEK, MeCP2, CaMKII and hormones. **Conclusion.** After these arguments was possible review the concept of the pathophysiology and mechanisms involved in the development of disease and thereby strategies to develop new drugs to improve treatment efficacy.

Keywords. Depression, Neurotrophic factors, Neurotrophins, BDNF, Antidepressants.

Citation. Perito MES, Fortunato JJ. Biological Markers of Depression: A Review on the Expression of Neurotrophic Factors.

Trabalho realizado no Laboratório de Neurociências da Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão-SC, Brasil.

1. Graduada em Medicina / Universidade do Sul de Santa Catarina / Tubarão-Santa Catarina, Brasil.

2. Doutora em Ciências Biológicas: Bioquímica / Professora do Programa de Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade do Sul de Santa Catarina / Tubarão-Santa Catarina, Brasil.

Endereço para correspondência:

Av. José Acácio Moreira, 787 – Caixa Postal 370

CEP 88.704-900 – Tubarão/SC – Brasil

Fone: 55 48 3621-3363

Email: jucelia.fortunato@unisul.br

Revisão

Recebido em: 18/08/11

Aceito em: 23/07/12

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

A depressão é um problema de saúde pública que gera elevados custos, porém é tratada com descaso diante de autoridades políticas de saúde pública^{1,2}. A depressão é altamente prevalente, sendo o transtorno mental mais comum em serviços de atenção primária, com uma prevalência de 10% a 20%¹, podendo acometer qualquer faixa etária.

A depressão é uma doença incapacitante³, que compromete a saúde física e limita a atividade dos indivíduos acometidos, porém, em geral, é relativamente fácil de diagnosticar e de tratar².

O diagnóstico é baseado em critérios como o DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), segundo CID ou métodos classificatórios, que auxiliam a identificar a doença^{1,3}.

Na depressão, segundo os critérios diagnósticos do episódio depressivo maior pelo DSM-IV, deve haver obrigatoriamente presença de humor depressivo ou perda de interesse ou prazer durante pelo menos duas semanas, além de outros sintomas relacionados, tais como alterações psicomotoras e de sono, redução no grau de concentração, variação de peso corporal e perda de energia⁴.

Além disso, pacientes que sofrem de depressão severa apresentam elevadas taxas de morbidade e mortalidade⁵. Pacientes acometidos podem apresentar também distúrbios cardiovasculares, cérebro-vasculares, músculo-esqueléticos, metabólicos, pulmonares e sintomas como dores crônicas⁶.

Sistemas de Neurotransmissores e Vias de Sinalização Celular Envolvidas na Fisiopatologia da Depressão

Estudos sobre a fisiopatologia do transtorno depressivo revelam que há uma redução no sistema de monoaminas. As monoaminas representam um grupo de neurotransmissores que incluem: serotonina, dopamina, noradrenalina, entre outros⁷.

Alguns autores propõem que o aumento da perda de células neuronais pode contribuir para a fisiopatologia da depressão, por isso, surge o interesse nos efeitos tróficos e anti-apoptótico de drogas antidepressivas⁸.

A depressão maior tem sido relacionada com danos na via de sinalização que controla a neuroplasticidade

e sobrevivência celular e com a diminuição de número e tamanho de células nervosas no hipocampo⁷. A recorrência ou persistência da doença e a falta de tratamento antidepressivo podem favorecer para a diminuição gradual do volume hipocampal, que por sua vez, pode explicar os problemas de memória de alguns pacientes, e também vários outros sintomas do transtorno⁹. Alterações no sistema de dopamina estriatal podem estar relacionados com a anedonia apresentada por muitos pacientes⁹.

Alteração do sistema endócrino também é observada em pacientes deprimidos, porém, recentemente novas pesquisas revelaram que a redução de fatores de crescimento, principalmente o BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro, do inglês *brain-derived neurotrophic factor*) pode estar envolvido na gênese da depressão⁸.

Fatores Neurotróficos

As neurotrofinas são uma família de proteínas que promovem a diferenciação e sobrevivência de neurônios e também participam na modulação da transmissão e plasticidade sináptica⁵. O NGF (fator de crescimento do nervo, do inglês *nerve growth factor*), o BDNF e neurotrofina 3 (NT-3), NT-4/5 e NT-6 pertencem a família de neurotrofinas^{5,10}.

Essas proteínas são sintetizadas como proteínas no retículo endoplasmático. Posteriormente são clivadas em moléculas que ainda podem sofrer modificações, até finalmente acabar em vesículas secretoras. Existem dois tipos distintos de vias de secreção: a via Ca^{2+} dependente, exocitose de grânulos de secreção, e um tipo distinto de vesículas que liberam a molécula de neurotrofina, quando atingem a membrana plasmática¹⁰.

Os fatores neurotróficos medeiam várias funções celulares através da ativação de receptores, incluindo a expressão dos genes que estão integralmente envolvidos na regulação da neuroplasticidade e saúde celular¹¹. A maior parte das funções das neurotrofinas são mediadas pelo receptor tirosina-quinase relacionada à tropomiosina (Trk)¹².

A neuroplasticidade envolve diferentes processos (formação dendrítica, remodelação sináptica, potenciação de longa duração (LTP), desenvolvimento axonal, e neurogênese), tornando o cérebro capaz de se adaptar e responder perante vários estímulos^{13,14}.

BDNF

O BDNF tem se mostrado crucial na regulação da atividade sináptica e plasticidade, tanto através de mudanças funcionais como estruturais nos neurônios¹⁵⁻¹⁷.

A transcrição de exons é conduzida por promotores distintos, que por sua vez é regulada por um conjunto de mecanismos de sinalização, incluindo cálcio, CREB (proteína ligante ao elemento de resposta ao AMPc [3' 5' monofosfato de adenosina], do inglês *cAMP response element-binding*), MEK (proteína quinase ativada por mitógeno / proteína quinase regulada por sinais extracelulares, do inglês *mitogen activated protein kinase / extracellular signal-regulated kinase*), MeCP2 (proteína de ligação a CpG metilado 2, do inglês *methyl-CpG-binding protein 2*), CaMKII (proteína quinase dependente de cálcio/calmodulina tipo 2, do inglês *Ca²⁺/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II*) e hormônios¹⁸⁻²¹.

O estresse crônico diminui a expressão de BDNF e inibi a fosforilação do CREB no giro denteado. A redução dos níveis de BDNF em pacientes deprimidos está associada com a gravidade da depressão⁸.

A ativação dos receptores estimula uma série de cascatas de transdução de sinais, incluindo a proteína mitogênica ativada kinase (MAPK), o fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e via da fosfolipase C-g (PLC-g via), que também pode ser utilizado para monitorar a liberação e ativação do receptor neurotrófico²¹⁻²³.

O BDNF ao se ligar no receptor tirosina quinase (trkB), sofre dimerização e autofosforilação. Com isso ocorre a ativação da cascata de sinalização, tais como MAPK / ERK e PI3-kinase/Akt cascata quinase. O CREB é um alvo a jusante deste mecanismo, já que o mesmo é responsável pela transcrição de um número de genes que promovem a resistência celular, incluindo a Bcl-2 que através da inibição da liberação do citocromo C garante um efeito antiapoptótico⁸.

Após a exposição do estresse crônico, ocorre diminuição dos níveis de BDNF e também de outras neurotrofinas. Consequentemente há redução da neurogênese, diminuição da formação dendrítica e o aumento da vulnerabilidade celular. No entanto, o tratamento com antidepressivo, parece proporcionar o aumento dos fatores neurotróficos, restabelecendo valores normais, a proliferação celular e também da sobrevivência celular.

Antidepressivos x BDNF

As primeiras classes de antidepressivos tinham como finalidade reestabelecer os níveis dos neurotransmissores monoaminérgicos não levando em consideração a morte celular programada. Atualmente, os efeitos dos antidepressivos sobre a morte celular programada tem sido objeto de intensa pesquisa⁸, visando um aumento na sobrevivência celular e uma maior resistência a apoptose.

Assim, os componentes do fator neurotrófico mediados pela cascata de sinalização ou a via de transdução de sinais que regulam a expressão do fator neurotrófico podem formular hipóteses que permitam o desenvolvimento de medicamentos antidepressivos mais eficazes¹¹.

A ativação do CREB leva ao aumento da expressão do gene BDNF e também da proteína antiapoptótica Bcl-2 representando um alvo importante para a terapia antidepressiva⁸.

A Bcl-2, além de ter propriedades antiapoptóticas, também apresenta características neuroprotetoras contra estímulos nocivos, formação de radicais livres de oxigênio e glutamato em excesso. Ao mesmo tempo, possui funções neurotróficas, promovendo o crescimento neuronal, ramificação dendrítica e regeneração axonal^{8,24}.

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo revisar a relação entre neurotrofinas e modelos experimentais de depressão, bem como a forma em que os medicamentos antidepressivos podem estar atuando na estimulação da produção dos fatores neurotróficos.

MÉTODO

Este é um artigo de revisão de literatura realizado através de pesquisas no MEDLINE e SCIELO, utilizando a combinação dos seguintes descritores: modelo animal de depressão, fatores neurotróficos e BDNF, e suas respectivas traduções no idioma inglês. Selecionaram-se os artigos publicados entre os anos 2007 e 2011, que abordavam principalmente a expressão de fatores neurotróficos e vias de sinalização celular em modelos animais.

Após a seleção dos artigos, avaliaram-se as citações bibliográficas deles a fim de identificar os textos de maior relevância, e que, eventualmente, não tivessem aparecido no levantamento anterior. Além disso, optou-se em relacionar apenas um artigo para cada modelo experimental de depressão.

RESULTADOS

Foram encontrados 110 artigos e destes foram selecionados 9 artigos, conforme apresentado no Quadro 1.

Cada um dos artigos selecionados apresentou um modelo experimental específico para depressão, entre eles o modelo de estresse crônico moderado e imprevisível, modelo forçado, modelo de separação materna, modelos genéticos em ratos e camundongos, entre outros.

A hipótese de desenvolver novos fármacos no tra-

tamento da depressão foi observada em 5 artigos²⁵⁻²⁹, que levantam a ideia de novas estratégias de mecanismos de ação, já que os danos na cascata celular participam ativamente da fisiopatologia.

O importante papel biológico que o BDNF desempenha sobre a sobrevivência celular foi relatado em todos os artigos selecionados²⁵⁻³³. Além disso, os trabalhos associam o esgotamento da neurotrofina com a gênese da depressão devido a alterações na via de sinalização.

Quadro 1

Considerações das referências pesquisadas

Estudo	Modelo experimental	Objetivo	Resultados	Conclusão
Li N et al., 2011 ²⁶	Estresse crônico imprevisível (ECI).	Avaliar o papel do BDNF nas ações antidepressivas da lamotrigina.	A administração crônica de lamotrigina (30 mg/kg) melhorou déficits comportamentais de ratos submetidos ao ECI. Ainda, a lamotrigina up-regula a expressão de BDNF no hipocampo de animais estressados. Além disso, a inibição da sinalização do BDNF pela infusão de K252a, bloqueia dos efeitos antidepressivos da lamotrigina.	Este estudo fornece uma evidência adicional que o BDNF é um mediador essencial para os efeitos antidepressivos da lamotrigina.
Cieslik K et al., 2011 ²⁵	Modelo de estresse crônico imprevisível leve (ECI-I).	Investigar o efeito do tratamento crônico de zinco isolado ou combinado com imipramina sobre o nível de RNAm para BDNF.	O ECI-I reduziu o nível de RNAm para BDNF no hipocampo dos animais experimentais, que foi revertido pelo tratamento repetido com zinco isoladamente ou em associação com imipramina.	A redução nos níveis de RNAm para BDNF, induzida pelo estresse crônico imprevisível, é antagonizada pelo tratamento crônico com zinco.
Hauser SR et al., 2011 ³⁰	Administração crônica diária de álcool através de câmara de inalação (3h/dia).	Avaliar os efeitos da nomifensina e imipramina sobre o comportamento depressivo induzido por exposição crônica de álcool.	O álcool foi capaz de induzir comportamentos depressivos em ratos associado à diminuição nos níveis de BDNF no hipocampo. O tratamento com nomifensina ou imipramina foi capaz de reverter o efeito depressivo do álcool e normalizar os níveis de BDNF.	A depressão avaliada no modelo experimental proposto pode estar associada a uma redução nos níveis de BDNF no hipocampo.
Luo KR et al., 2010 ³¹	Bulbectomia olfatória (BO) e ECI.	Avaliar os níveis de BDNF e da proteína S100B no soro, córtex pré-frontal, estriado e hipocampo de ratos Wistar submetidos à BO ou ECI.	Os níveis séricos de BDNF foram maiores nos ratos submetidos à BO, assim como os níveis de BDNF do hipocampo de ratos submetidos ao ECI. Aumentos significativos nos níveis séricos de S100B foram observados em ambos os modelos, no entanto, os níveis de S100B foram diminuídas no córtex pré-frontal dos ratos submetidos ao ECI. Nenhuma correlação significativa foi encontrada entre os níveis séricos S100B/BDNF e as regiões do cérebro.	Os resultados sugerem que estes dois modelos animais de depressão podem ser utilizados como modelos válidos para explorar o papel da S100B e BDNF na depressão.
Fortunato JJ et al., 2010a ²⁷	Teste do nado forçado (TNF).	Avaliar os efeitos comportamentais e moleculares do tratamento crônico com harmina e imipramina em ratos Wistar.	Os tratamentos com harmina e imipramina reduziram o tempo de imobilidade e aumentaram o tempo de natação dos ratos no TNF. A administração crônica de harmina aumentou os níveis de BDNF no hipocampo dos animais.	A administração crônica de harmina produziu efeitos moleculares e comportamentais semelhantes à outras substâncias antidepressivas, em animais experimentais.

Quadro 1
(continuação)

Estudo	Modelo experimental	Objetivo	Resultados	Conclusão
Fortunato JJ et al., 2010b ²⁸	Estresse crônico moderado (ECM).	Avaliar os efeitos fisiológicos e comportamentais da administração de harmina em ratos expostos ao procedimento de ECM durante 40 dias consecutivos.	Os resultados demonstraram que o protocolo de ECM induziu anedonia, hipertrofia da glândula adrenal, aumentou os níveis circulantes de ACTH dos níveis de BDNF. O tratamento com harmina foi capaz de reverter a anedonia, peso da glândula adrenal, além de normalizar os níveis de ACTH e de BDNF.	Os resultados suportam a hipótese de que a harmina pode ser uma nova ferramenta farmacológica para o tratamento de depressão.
Paizanis E et al., 2010 ²⁹	Modelo transgênico para transtornos afetivos – camundongos GR-i (do inglês, <i>glucocorticoid receptor-impaired</i>)	Comparar os efeitos antidepressivos da agomelatina e da fluoxetina.	Tanto a proliferação de células do hipocampo como a expressão de RNAm para BDNF foram reprimidos em camundongos GR-i. Essas alterações foram revertidas pelos tratamentos com agomelatina e fluoxetina. Além disso, a agomelatina promoveu o aumento da sobrevivência das células recém-formadas na região ventral do hipocampo, sem alterar a sua diferenciação fenotípica.	Os resultados indicam que a agomelatina provocou efeitos neurobiológicos semelhantes aos vistos em antidepressivos clássicos, como a fluoxetina, embora os mecanismos não estejam claramente elucidados.
Elfving B et al., 2010 ³²	Modelo genético para depressão – ratos Flinders: linha sensível (FSL) e ratos Flinders: linha resistente (FRL).	Avaliar os níveis de BDNF no sangue total, soro, líquido, hipocampo e córtex frontal de ratos FSL e FRL.	Os níveis de BDNF no soro sanguíneo foram maiores em ratos FSL e menores no hipocampo destes mesmos animais. No córtex e líquido, os níveis da neurotrofina foram semelhantes em ratos FSL e FRL.	A diferença entre os níveis de BDNF no hipocampo, soro e sangue total em ratos FSL e FRL reforça a hipótese de que as neurotrofinas estão relacionadas com a fisiopatologia da depressão.
Marais L et al., 2009 ³³	Separação materna (SM) – ratos jovens e estresse crônico (EC) – ratos adultos	Verificar se ratos submetidos à SM, quando jovens e ao EC, quando adultos, mostram diferenças comportamentais, em níveis de neurotrofinas e em níveis hormonais. E ainda, avaliar o papel do exercício nestas condições.	O exercício em ratos de correr, durante 6 semanas, foi capaz de diminuir o tempo de imobilidade no teste do nado forçado e aumentar os níveis de BDNF em ratos submetidos aos protocolos de SM e EC.	O mecanismo pelo qual o comportamento depressivo foi melhorado pode ter sido mediado pelos níveis aumentados de BDNF após o exercício.

DISCUSSÃO

A fisiopatologia da depressão ainda não está totalmente estabelecida, porém há muito tempo, o tratamento do transtorno depressivo se baseava em normalizar os níveis das monoaminas^{8,34}. Atualmente, outros parâmetros têm sido considerados para explicar a etiologia da depressão e desenvolver novas técnicas terapêuticas.

Novas pesquisas têm mostrado que existe uma via de sinalização que contribui para o desenvolvimento da doença, principalmente o BDNF que, em episódios depressivos, encontra-se em níveis reduzidos^{8,9,11,34}.

O estresse crônico parece ter grande influência sobre a transcrição da neurotrofina. Uma interferência na via de sinalização poderá alterar a síntese do BDNF, inibindo ou não a fosforilação do CREB³⁴.

O BDNF parece ser imprescindível para o crescimento da célula, pois permite mudanças nas sinapses entre os neurônios (plasticidade sináptica) ao longo da vida, desempenhando um papel importante para a sobrevivência celular^{9,10,21}.

Estudos realizados em tecidos *pos-mortem* revelaram que a diminuição no nível de BDNF promove perda celular e progressiva redução do volume hipocampal e de estruturas límbicas^{8,11}, provocando alterações no sistema de memórias em alguns pacientes, bem como vários outros sintomas do transtorno⁹.

Atualmente o alvo dos novos fármacos está voltado para a cascata de sinalização e na estimulação da produção de fatores neurotróficos, já que existe uma conexão entre as neurotrofinas e a depressão^{8,11,34}. Novos estudos

abordando essa perspectiva poderão representar um passo promissor para o tratamento desse transtorno.

CONCLUSÃO

Novas pesquisas sobre a fisiopatologia da depressão indicaram que há outros fatores envolvidos sugerindo novas teorias no mecanismo de ação de medicamentos utilizados para o tratamento da doença. A teoria da diminuição de neurotrofinas, principalmente do BDNF, tem sido fortemente associada no transtorno depressivo e, por isso, seria um alvo da nova classe de medicamentos antidepressivos. Portanto, o tratamento da depressão será direcionado a estimulação da produção de BDNF, tendo como objetivo final modular a expressão da neurotrofina.

REFERÊNCIAS

1. Thompson C, Ostler K, Peveler RC, Baker N, Kinmonth AL. Dimensional perspective on the recognition of depressive symptoms in primary care. *Br J Psychiatry* 2001;179:317-23.
<http://dx.doi.org/10.1192/bjp.179.4.317>
2. Fleck MP. Temais atuais em depressão. *Rev Bras Psiquiatr* 2009;31:S1-2.
<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462009000500001>
<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462009000100001>
3. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Porto JAD, Brasil MA, et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão. *Rev Bras Psiquiatr* 2009;31:S7-17.
<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462009000500003>
4. Vismari L, Alves GJ, Neto JP. Depression, antidepressants and immune system: a new look to an old problem. *Rev Psiq Clín*. 2008;35:196-204.
5. Fortunato JJ, Réus GZ, Kirsch TR, Stringari RB, Stertz L, Kapczinski F, et al. Acute harmine administration induces antidepressant-like effects and increases BDNF levels in the rat hippocampus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33(8):1425-30.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpb.2009.07.021>
6. Kumar A, Mintz A, Bilker W, Gottlieb G. Autonomous neurobiological pathways to late-life major depressive disorder: clinical and pathophysiological implications. *Neuropsychopharmacol* 2002;26:229-36.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00331-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00331-1)
7. Manji HK, Drevets WP, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nature Med* 2001;7:541-7.
<http://dx.doi.org/10.1038/87865>
8. Drzyzga LR, Marciniowska A, Obuchowicz E. Antiapoptotic and neurotrophic effects of antidepressants: a review of clinical and experimental studies. *Brain Res Bull* 2009;79:248-57.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.03.009>
9. Aan Het Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ* 2009;180:305-13.
<http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.080697>
10. Leßmann V, Brigadski T. Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: An update. *Neurosci Res* 2009;65:11-22.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2009.06.004>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2009.08.006>
11. Schmidt HD, Banasr M, Duman RS. Future Antidepressant Targets: Neurotrophic Factors and Related Signaling Cascades. *Drug Discov Today Ther Strateg* 2008;5:151-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ddstr.2008.10.003>
12. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiat Dis Treat* 2009;5:433-49.
<http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S5700>
13. Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, Payne JL, Denicoff K, A Gray N, et al. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult to treat depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:707-42.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00117-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00117-3)
14. Varandas P. O modelo da neuroplasticidade na depressão. *Saúde Mental* 2003;5:23-8.
15. Arancio O, Chao MV. Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia. *Curr Opin Neurobiol* 2007;17:325-30.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2007.03.013>
16. Lu Y, Christian K, Lu B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem* 2008;89:312-23.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2007.08.018>
17. Waterhouse EG, Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. *Mol Cell Neurosci* 2009;42:81-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mcn.2009.06.009>
18. Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Mem* 2003;10:86-98.
<http://dx.doi.org/10.1101/lm.54603>
19. Molteni R, Calabrese F, Cattaneo A, Mancini M, Gennarelli M, Racagni G, et al. Acute stress responsiveness of the neurotrophin BDNF in the rat hippocampus is modulated by chronic treatment with the antidepressant duloxetine. *Neuropsychopharmacol* 2009;34:1523-32.
<http://dx.doi.org/10.1038/npp.2008.208>
<http://dx.doi.org/10.1038/npp.2009.44>
20. Zhou Z, Hong E.J, Cohen S, Zhao WN, Ho HY, Schmidt L, et al. Brain-specific phosphorylation of MeCP2 regulates activity-dependent Bdnf transcription, dendritic growth, and spine maturation. *Neuron* 2006;52:255-69.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.037>
21. Calabrese F, Molteni R, Racagni G, Riva MA. Neuronal plasticity: A link between stress and mood disorders. *Psychoneuroendocrinol* 2009;34:S208-16.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.05.014>
22. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:677-736.
<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.677>
23. Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem* 2003;72:609-42.
<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.biochem.72.121801.161629>
24. Gonçalves FA, Coelho R. Depressão e tratamento apoptose, neuroplasticidade e antidepressivos. *Acta Med Port* 2006;19:9-20.
25. Cieślik K, Sowa-Kućma M, Ossowska G, Legutko B, Wolak M, Opoka W, et al. Chronic unpredictable stress-induced reduction in the hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene expression is antagonized by zinc treatment. *Pharmacol Rep* 2011;63(2):537-43.
26. Li N, He X, Zhang Y, Qi X, Li H, Zhu X, He S. Brain-derived neurotrophic factor signalling mediates antidepressant effects of lamotrigine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14(8):1091-8.
<http://dx.doi.org/10.1017/S1461145710001082>
27. Fortunato JJ, Réus GZ, Kirsch TR, Stringari RB, Fries GR, Kapczinski F, et al.

Chronic administration of harmine elicits antidepressant-like effects and increases BDNF levels in rat hippocampus. *J Neural Transm* 2010a;117(10):1131-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-010-0451-2>

28. Fortunato JJ, Réus GZ, Kirsch TR, Stringari RB, Fries GR, Kapczinski F, et al. Effects of beta-carboline harmine on behavioral and physiological parameters observed in the chronic mild stress model: further evidence of antidepressant properties. *Brain Res Bull* 2010b;81(4-5):491-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.09.008>

29. Paizanis E, Renoir T, Lelievre V, Saurini F, Melfort M, Gabriel C, et al. Behavioural and neuroplastic effects of the new-generation antidepressant agomelatine compared to fluoxetine in glucocorticoid receptor-impaired mice. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(6):759-74. <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145709990514>

30. Hauser SR, Getachew B, Taylor RE, Tizabi Y. Alcohol induced depressive-like behavior is associated with a reduction in hippocampal BDNF. *Pharmacol Biochem Behav* 2011;100(2):253-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2011.08.014>

31. Luo KR, Hong CJ, Liou YJ, Hou SJ, Huang YH, Tsai SJ. Differential regulation of neurotrophin S100B and BDNF in two rat models of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34(8):1433-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.07.033>

32. Elfving B, Plougmann PH, Müller HK, Mathé AA, Rosenberg R, Wegener G. Inverse correlation of brain and blood BDNF levels in a genetic rat model of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(5):563-72. <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145709990721>

33. Marais L, Stein DJ, Daniels WM. Exercise increases BDNF levels in the striatum and decreases depressive-like behavior in chronically stressed rats. *Metab Brain Dis* 2009;24(4):587-97. <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-009-9157-2>

34. Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2004;45:104-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.02.003>