

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE EDUCAÇÃO E CIÊNCIAS HUMANAS
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA**

**OS EFEITOS DO ESTRESSE CRÔNICO NO DESENVOLVIMENTO DA
DEPRESSÃO**

RAFAELA ABDELNUR PETRILLI

SÃO CARLOS - SP

2024

RAFAELA ABDELUNR PETRILLI

**OS EFEITOS DO ESTRESSE CRÔNICO NO DESENVOLVIMENTO DA
DEPRESSÃO**

Monografia desenvolvida como parte
obrigatória para conclusão do Curso de
Psicologia da Universidade Federal de São
Carlos

Orientadora: Maria de Jesus Dutra dos Reis

Coorientadora: Sabrina Mazo D’Affonseca

SÃO CARLOS - SP
2024

RESUMO

A depressão, em particular, o Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um transtorno neuropsicológico, heterogêneo e debilitante que afeta cerca de 280 milhões de pessoas no mundo, cujo principais sintomas são o humor deprimido e a diminuição do interesse ou perda do prazer em todas as atividades. O estresse é tido como uma resposta fisiológica do corpo a situações de mudança, de ameaça. O estresse crônico, isto é, de longa duração, por sua vez, provoca uma excitação permanente e leva a maiores alterações no funcionamento do cérebro, deixando o encéfalo humano mais vulnerável ao desenvolvimento de depressão. O presente estudo teve como objetivo revisar a literatura nacional e internacional de 2018 a 2023 sobre os efeitos do estresse crônico no desenvolvimento da depressão. Foram considerados elegíveis artigos escritos em inglês, português e espanhol, que tinham como foco a relação causal entre estresse crônico e depressão, consultados nas seguintes bases de dados: National Center for Biotechnology Information (NCBI/PubMed), Biblioteca Científica Eletrônica Online (SciELO), PsycINFO e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A análise dos 24 artigos selecionados permitiu verificar que a exposição ao estresse prolongado acarretou o desenvolvimento de sintomas do tipo depressivo.

Palavras-chave: estresse; estresse crônico; depressão; transtorno depressivo maior; revisão.

ABSTRACT

Depression, particularly Major Depressive Disorder (MDD), is a heterogeneous and debilitating neuropsychological disorder that affects approximately 280 million people worldwide. Its main symptoms include a depressed mood and a decrease in interest or loss of pleasure in all activities. Stress is considered a physiological response of the body to situations of change or threat. Chronic stress, this is, long-term stress, in turn, causes a permanent state of arousal and leads to significant changes in brain function, making the human brain more vulnerable to the development of depression. The present study aimed to review national and international literature from 2018 to 2023 on the effects of chronic stress on the development of depression. Articles written in English, Portuguese, and Spanish were considered eligible if they focused on the causal relationship between chronic stress and depression. The articles were consulted in the following databases: National Center for Biotechnology Information (NCBI/PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), PsycINFO, and Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS). The analysis of the 24 selected articles revealed that prolonged exposure to stress resulted in the development of depressive-like symptoms

Keywords: stress; chronic stress; depression; major depressive disorder; review.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	5
MÉTODO.....	11
CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE	11
ESTRATÉGIA DE BUSCA	12
SELEÇÃO DOS ESTUDOS E COLETA DE DADOS	12
ANÁLISE DOS DADOS	12
RESULTADOS	13
DISCUSSÃO	22

INTRODUÇÃO

Definido por Hans Selye em 1936 como a resposta inespecífica do corpo a qualquer demanda de mudança, o estresse é um fator determinante quando se trata de psicopatologia, sobretudo no desenvolvimento da depressão (Baik, 2020). O estresse é uma resposta endocrinológica extremamente importante e evolutivamente selecionada ocasionada frente a um perigo real ou potencial que tem como objetivo preparar o corpo para um estado de “luta ou fuga” (Chu et al., 2022). A ameaça real refere-se a situações perigosas com as quais precisa-se emitir uma resposta de sobrevivência, por exemplo, um acidente, uma catástrofe natural, um assalto etc. Já por perigos potenciais entende-se eventos estressores que não colocam o organismo em risco. São exemplos de perigos potenciais aqueles imaginados, criados através de pensamentos (Ballone, 2001; Fiori, 1997).

A fim de tornar o indivíduo apto a agir, frente a uma situação estressora ocorre o aumento da produção de hormônios esteróides, incluindo o cortisol, que ativará a resposta do corpo ao estresse, resultando em uma série de respostas fisiológicas, que leva ao aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, tensão muscular, diminuição das funções digestivas, gliconeogênese (aumento dos níveis de glicose no sangue) e imunossupressão (supressão do sistema imunológico) (Chu et al., 2022). Tais alterações fisiológicas favorecem o enfrentamento da situação estressora, contudo, essa capacidade do cérebro humano em se estressar com perigos potenciais pode tornar a resposta adaptativa do corpo, prejudicial, visto que, nesses casos, a resposta fisiológica do organismo para lutar ou fugir não será necessária.

O impacto do estresse sobre o indivíduo pode ser definido quando se analisa o funcionamento do cérebro sob ou não seu efeito. Para contextualizar, é importante falar sobre a função do Córtex Pré-Frontal (CPF). Tida como a região mais evoluída do

cérebro, o CPF é responsável pelas habilidades cognitivas superiores - de alto nível - como as funções executivas, por exemplo. São elas: controle inibitório, memória de trabalho e flexibilidade cognitiva (ZHU et al., 2023), funções, estas, que auxiliam no planejamento de futuro, projeção de cenário, resolução de problemas, mecanismos de filtragem para processamento de informação, atenção sustentada, atraso de recompensas e entre outras funções que capacitam o ser humano a ter raciocínio lógico e agir de forma racional. Funções que estão intimamente ligadas à capacidade de regulação emocional (Siddiqui et al., 2008).

Através da conectividade com demais regiões cerebrais por meio de redes de neurônios, o CPF é capaz de regular pensamentos, emoções e comportamentos. Em um cérebro sob condições não estressantes, através dessas conexões, é o CPF que exerce influência sobre as demais regiões cerebrais, modulando a atividade de áreas subcorticais como a amígdala e o estriado, por exemplo, regiões envolvidas, de forma genérica, com a detecção de perigo, sistema de recompensa e respostas habituais. Em contrapartida, em um cérebro sob condições estressantes, a amígdala (centro de detecção de perigo do cérebro) sinaliza perigo ao hipotálamo resultando em uma alta liberação de cortisol, noradrenalina e dopamina. Isso resulta na perda da capacidade modulatória do CPF e fortalecimento da atividade da amígdala. Em outras palavras: sob condições estressantes o funcionamento do cérebro é alterado de uma modulação racional feita pelo CPF para uma modulação emocional feita pela amígdala (Arnsten, 2009).

Essa mudança estrutural do cérebro resulta em diversas alterações comportamentais relevantes. Sob efeito de estresse, devido à hipoatividade do CPF, os comportamentos dependentes dessa região são os primeiros a serem inibidos. Com isso, além de uma consequente menor capacidade de regulação emocional, de controle de

impulsos, de planejamento de ação, entre diversos outros comportamentos advindos da região racional do cérebro, uma pessoa sob efeitos de estresse e a decorrente hiperativação da amígdala terá tanto uma maior sensibilidade à detecção de perigo quanto um maior recrutamento de comportamento adictos (Arnsten, 2009). Este acontece, pois, a amígdala, com o intuito de reduzir os sintomas, ativa o estriado – região onde armazenam-se hábitos e vícios – junto a uma maior indução de liberação dopaminérgica a fim de induzir motivação no indivíduo para a realização do comportamento adicto que, por mais disfuncional que seja, pode promover alívio instantâneo, como, por exemplo, comer, ingerir bebidas alcoólicas ou outras drogas (Arnsten, 2009).

Assim dizendo, um cérebro sob efeito de estresse possui as funções executivas prejudicadas e, portanto, uma menor capacidade de controle de impulsos, além da influência prevalente da amígdala sobre as demais regiões cerebrais citadas. Por conseguinte, é um cérebro muito mais propenso a tomar decisões e emitir comportamentos disfuncionais, como: dependência em drogas, fumar, excesso de bebidas alcoólicas e comportamentos alimentares desadaptativos (Arnsten, 2009), todos hábitos associados a uma gama de problemas de saúde. Por exemplo, o tabagismo está associado ao desenvolvimento de aproximadamente 50 enfermidades, como vários tipos de câncer, doenças do aparelho respiratório (enfisema pulmonar, bronquite crônica, asma, infecções respiratórias), doenças cardiovasculares (angina, infarto agudo do miocárdio, hipertensão arterial, aneurismas, acidente vascular cerebral, trombozes) entre outras (Pinto et al, 2017). A obesidade é um fator de risco para doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão e alguns tipos de câncer e também fonte de estereótipos e discriminação (Ministério da Saúde, 2022).

O estresse crônico, isto é, de longa duração, provoca uma excitação permanente e leva a maiores alterações no funcionamento do cérebro. Em modelos animais, possui três paradigmas bem aceitos: (1) estresse crônico de restrição, (2) estresse crônico de derrota social e (3) estresse leve crônico imprevisível (BAIK, 2020). Fazendo uma analogia a estressores humanos, o primeiro diz respeito a qualquer situação que ameace a necessidade do indivíduo em se afiliar, em manter um eu social, representado pelo isolamento social, como a experiência de solidão ou falta de apoio social, por exemplo. O segundo refere-se a contextos de excessiva ameaça e adversidade social, tal como o bullying. O último, por sua vez, corresponde a estressores constantes e não previsíveis presentes na vida diária dos indivíduos, isto é, qualquer situação constante ou imprevisível que gere estresse, bem como: privação de sono, exposição prolongada a temperaturas extremas e ambientes desconfortáveis - condições de trabalho precárias - falta de controle sobre o ambiente, representada por eventos inesperados, tendo como exemplo a morte de uma pessoa querida, etc. (Touchant et al., 2022).

De forma mais específica, Schulz et al., (2022) desenvolveram uma abordagem que caracterizou o estresse crônico em nove diferentes domínios: (1) Sobrecarga de Trabalho, (2) Sobrecarga Social, (3) Pressão para Desempenho, (4) Descontentamento no Trabalho, (5) Exigências excessivas do trabalho, (6) Falta de reconhecimento social, (7) Tensões sociais, (8) Isolamento social e (9) Preocupação crônica. Domínios, estes, que permitem uma visão clara sobre a ampla gama de estressores que podem estar presentes na vida dos indivíduos podendo resultar em comportamentos do tipo depressivo (Hussenoeder et al., 2022)

Essa exposição constante - de longa duração - ao estresse gera um enfraquecimento na retroalimentação negativa do eixo HPA (Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal), que é o eixo de resposta ao estresse. Isso significa que o cortisol

perde a capacidade de se autorregular – inibir sua liberação quando níveis altos já foram atingidos - o que impacta na hiperatividade do eixo HPA e na consequente liberação desenfreada de cortisol na corrente sanguínea (Bear, 2017). Vale destacar que sua liberação pontual frente a estressores agudos apresenta efeitos diferenciais quando comparados com a liberação desenfreada causada pela cronicidade (Lee et al., 2022).

Enquanto que o estresse agudo promove uma maior liberação de dopamina justamente para permitir o enfrentamento bem-sucedido do indivíduo frente à situação, em altas quantidades, o chamado hormônio do estresse tem efeito inibitório na liberação de dopamina, induzido, precisamente, por estresse prolongado e intenso – o estresse crônico (Baik, 2020). Tendo em vista que a dopamina é o neurotransmissor da motivação, a diminuição da sensibilidade dopaminérgica está diretamente relacionada à falta de motivação e a consequente perda da capacidade de sentir prazer, já que o bloqueio da liberação dopaminérgica faz com que estímulos outrora recompensadores se tornem aversivos, o que pode levar a anedonia – a incapacidade de sentir, antecipar ou buscar prazer - um dos principais sintomas do transtorno depressivo (Sapolsky, 2017). Por conseguinte, a hiperatividade do eixo HPA e a consequente inundação de cortisol pode tornar o encéfalo especialmente vulnerável à depressão (Baik, 2020).

O transtorno depressivo maior (TDM) é um transtorno neuropsicológico, heterogêneo e debilitante que afeta cerca de 280 milhões de pessoas no mundo (Lee et al., 2022). Os principais sintomas são o humor deprimido e a diminuição do interesse ou prazer em todas as atividades. Todavia, além da obrigatoriedade de pelo menos um desses dois sintomas supracitados, segundo dados da quinta edição revisada do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (American Psychological Association, 2023), as características diagnósticas podem incluir: perda ou aumento de apetite; insônia ou hipersônia; fadiga; sentimento de inutilidade ou culpa; redução da

capacidade de concentração, um estado de ânimo irritável, falta de motivação, diminuição de comportamentos adaptativos, sentimento de desesperança, desamparo, desânimo, cansaço, baixa autoestima, falta de sentido na vida e pensamentos recorrentes de morte.

Classificado como um transtorno de humor, o TDM apresenta dois principais subtipos: melancólico e atípico, sendo a perda do interesse/prazer nas coisas e o humor deprimido, suas principais características, respectivamente. Para melhor caracterizá-los, o primeiro subtipo envolve: anedonia, sentimentos de inutilidade, humor não reativo, insônia, perda de apetite e peso e habilidades cognitivas prejudicadas, enquanto que o subtipo atípico é caracterizado por letargia, fadiga, hipersônia, ganho de peso e reatividade do humor (Milaneschi et al., 2018).

É de extrema importância ressaltar que para o diagnóstico de depressão é necessário que os sintomas estejam presentes por pelo menos duas semanas, todos os dias, na maior parte do dia e sem que sejam explicados por demais eventos da vida, como situação de luto (American Psychiatric Association, 2023). Outrossim, segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2022), anualmente, mais de 700 mil pessoas cometem suicídio e, dentre esses, 37% tiveram como causa a depressão, como ressalta o presidente da Associação Brasileira de Psiquiatria.

Diante do exposto, é fato que a depressão é um transtorno incapacitante e de enorme impacto na vida do indivíduo. A falta de motivação resultante da queda dopaminérgica causada pela hiperatividade do eixo HPA explica, em partes, a anedonia e a consequente inativação comportamental extremamente presente em indivíduos com o transtorno. Tendo em vista que a depressão maior é uma das principais causas de morbidade e incapacidade em todo o mundo (Lee et al., 2022) e, sendo o estresse crônico um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da depressão (Baik,

2020), faz-se de extrema relevância o aprofundamento no tema. Assim, o presente estudo teve como objetivo verificar, na literatura nacional e internacional, a relação entre estresse crônico e depressão.

MÉTODO

A presente pesquisa trata-se de uma revisão sistemática de literatura, a qual tem como meta compreender e sistematizar um grande corpus documental, buscando identificar o que funciona e não funciona num dado contexto e o estado da arte em uma determinada área de pesquisa, podendo ser um importante documento para tomada de decisão nos contextos públicos e privado (Galvão & Ricarte, 2020). Foram considerados os itens do checklist da recomendação Prisma 2020 (Page et al., 2021).

CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE

Foram considerados elegíveis para esta revisão sistemática de literatura estudos publicados entre 2019 e 2023, que consistiam em: (a) artigo empírico nacional e internacional escrito em inglês, português ou espanhol; (b) estudos cujo foco principal seja a relação causal entre estresse crônico e depressão.

Como critérios de exclusão: (a) revisões de literatura, teses, dissertações e outros tipos de trabalhos que não eram artigos empíricos; (b) artigos que traziam a temática do estresse e da depressão, mas não os relacionando de forma causal; (c) artigos que traziam a temática do estresse e da depressão, mas que tinham como objetivo principal analisar a influência de um terceiro fator, e não a relação direta entre os objetos desse estudo.

ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foram utilizados os seguintes bancos de dados eletrônicos: *National Center for Biotechnology Information* (NCBI/PubMed), Biblioteca Científica Eletrônica Online - SciELO, PsycINFO e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS. As seguintes palavras chaves e descritores foram inseridos em cada banco de dados: “*chronic stress*” AND “*depression*”.

SELEÇÃO DOS ESTUDOS E COLETA DE DADOS

A busca dos estudos foi realizada por duas pesquisadoras independentes em novembro de 2023. Utilizou-se a plataforma online Rayyan, a qual permitiu coletar os resultados encontrados nas buscas dos bancos de dados, excluir itens duplicados e realizar o processo de inclusão e exclusão dos artigos. O processo de seleção foi realizado em duas etapas. A primeira etapa consistiu na avaliação de títulos e resumos. Após a exclusão dos artigos repetidos, todos os títulos e resumos foram lidos de modo a verificar se eles seriam elegíveis ou não de acordo com os critérios de inclusão/exclusão descritos anteriormente.

Selecionados os artigos elegíveis, passou-se para a segunda etapa, a análise dos textos completos. Os artigos selecionados foram lidos na íntegra. Nessa etapa alguns artigos foram excluídos por não atenderem os critérios.

ANÁLISE DOS DADOS

Após a seleção dos artigos elegíveis e da leitura completa dos mesmos, os dados relacionados a: a) autor, b) ano de publicação, c) periódicos, d) país, e) objetivos, f) participantes, g) método h) instrumentos, i) resultados foram organizados em uma planilha Excel. Posteriormente, foi utilizada a análise qualitativa dos resultados,

separando-os em categorias referentes aos diferentes métodos utilizados para comprovar o impacto do estresse crônico no desenvolvimento da depressão.

RESULTADOS

Na busca inicial foram selecionados 768 artigos dos últimos 5 anos (ver Figura 1). Desse total, 7 artigos duplicados foram removidos, sendo realizada a leitura do título e resumo dos 761 artigos restantes. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 61 artigos foram selecionados para leitura completa, sendo eliminados aqueles que não atendiam aos critérios de inclusão (n=37), restando 24 artigos para a etapa de análise.

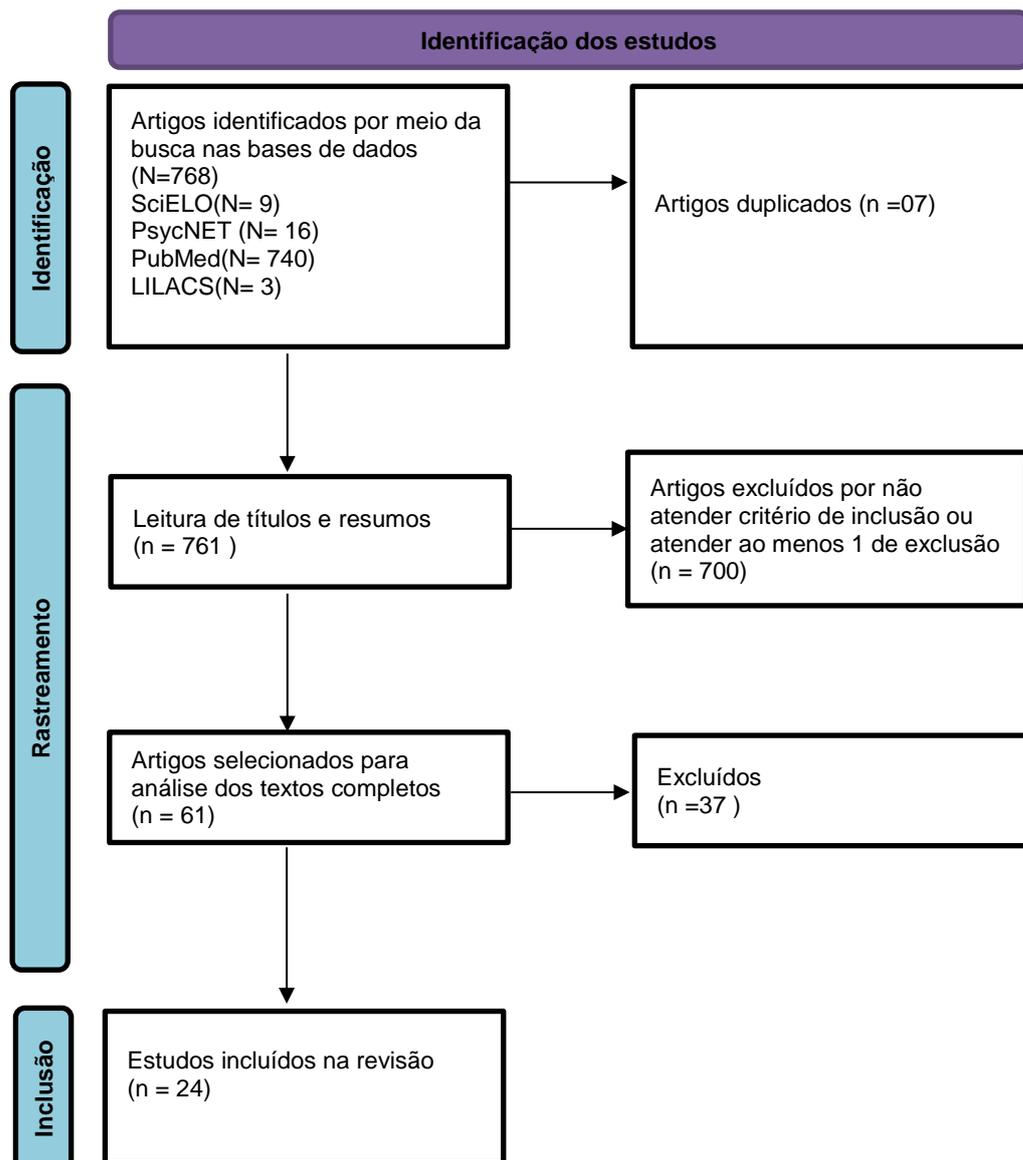


Figura 1.

Diagrama de fluxo PRISMA, adaptado de Page et al., (2021).

Com relação ao ano de publicação dos artigos, os anos de 2021, 2019, 2022, 2020 e 2023 apresentaram, em ordem decrescente os anos com maior número de publicações, representando 33,33%, 20,83%, 20,83%, 16,66%, 8,33% das publicações totais, respectivamente, enquanto que não houveram artigos de 2018 entre os selecionados. Isso indica que a maior parte das referências sobre o assunto: estresse crônico e depressão foi publicada nos últimos 4 anos.

A distribuição das produções científicas por idioma mostrou um destaque para o idioma inglês que representou 100% dos artigos selecionados. Já a distribuição por país mostrou um destaque para os EUA, embora se verifica uma certa variedade de países com produção nessa área, como ilustrado na Tabela 1, com uma predominância maior de países europeus.

A maioria dos estudos (n=18, 75%) foi realizado com modelos animais, utilizando-se ratos para a coleta de dados. Em metade desses, utilizou-se ratos de linhagem C57BL/6 (Chen Y et al., 2022; Song AQ et al., 2020; Song Z et al., 2021; Fang X; et al., 2021; Dieterich A et al., 2021; Lin YF et al., 2021; Li M et al., 2023; Liu T et al., 2022; Wang HL et al., 2019), em seis Sprague-Dawley (Jiang S et al., 2019; Huang YL et al., 2020; Zhao J et al., 2019; Cao Q et al., 2023; Xu S et al., 2020; Tornese P et al., 2019), em um o Swiss-Webster (Mancha-Gutiérrez HM et al., 2021), linhagem Wistar (Peng Z et al., 2020) e em um a linhagem não foi identificada (Ma K et al., 2019). Os demais estudos foram realizados com seres humanos (Garvin L et al.,

2021; Qi T et al., 2021; Hussenoeder FS et al., 2022; Weigl T et al., 2021; Bertollo AG et al., 2020; King KM et al., 2022).

Tabela 1. País de origem das publicações analisadas

País	N	%
EUA	7	29,16%
Inglaterra	6	25%
Suíça	6	25%
China	1	4,16%
Holanda	1	4,16%
India	1	4,16%
Nova Zelândia	1	4,16%
Singapura	1	4,16%

Dentre os estudos realizados com ratos, todos utilizaram o método de desenvolvimento de comportamentos semelhantes ao da depressão através da exposição dos participantes a diferentes modelos de estresse crônico. São eles: (a) estresse imprevisível leve e crônico (CUMS), em que uma variedade de estressores leves e imprevisíveis, como por exemplo, gaiola inclinada, pinçamento da cauda, gaiola úmida de serragem, isolamento social, perturbação circadiana, entre outros (Ma K et al., 2019; Jiang S et al., 2019; Chen Y et al., 2022; Song AQ et al., 2020; Song Z et al., 2021; Huang YL et al., 2020; Zhao J et al., 2019; Cao Q et al., 2023; Fang X et al., 2021; Xu S

et al., 2020; Tornese P et al., 2019; Lin YF et al., 2021); (b) estresse crônico de derrota social (CSDS) baseia-se em expor os participantes repetidamente a agressores mais dominantes, representados por ratos maiores e agressivos (Liu T et al., 2022; Dieterich A et al., 2021; Mancha-Gutiérrez HM et al., 2021; Song AQ et al., 2020); (c) estresse de restrição crônica (CRS), em que há restrição do movimento em pequenos dispositivos ou gaiolas, além de restrição de comida e bebida (Li M et al., 2023; Peng Z et al., 2020; Song AQ et al., 2020) e (d) estresse crônico de instabilidade social, no qual se troca os companheiros de gaiola constantemente durante sete semanas para criar um ambiente social instável (Wang HL et al., 2019).

Para mensurar as consequências dos modelos de estresse crônico listados anteriormente, foram utilizados testes comportamentais clássicos para validar comportamentos do tipo depressivo em ratos, a saber: (a) teste de preferência à sacarose (SPT) que tem como objetivo avaliar a capacidade do animal em experimentar prazer, mensurada pela preferência à sacarose em comparação com água de torneira. Foi utilizado por todos os estudos, exceto por (Dieterich A et al., 2021 e Mancha-Gutiérrez HM et al., 2021); (b) testes de desamparo aprendido que visam avaliar comportamentos relacionados ao desespero e desesperança. Foram utilizados dois testes, o teste de natação forçada (FST) para medir a imobilidade do animal colocando-o em um recipiente com água do qual não pode escapar (Li M et al., 2023; Lin YF et al., 2021; Mancha-Gutiérrez HM et al., 2021; Xu S et al., 2020; Peng Z et al., 2022; Fang X et al., 2021; Cao Q; et al., 2023; Zhao J et al., 2019; Song Z; et al., 2021; Song AQ et al., 2020 e Ma K et al., 2019) e teste de suspensão da cauda (TST) cujo objetivo é suspender o animal pela cauda por alguns minutos (Wang HL et al., 2019; Liu T et al., 2022; Li M e tal., 2023; Song AQ et al., 2020 e Ma K; et al., 2020); (c) teste de campo aberto (OFT) que tem por objetivo avaliar a atividade exploratória e analisar comportamentos de

evitação e disposição colocando o animal em uma câmara de campo aberto e deixando-os explorar (Lin YF et al., 2021; Dieterich A et al., 2021; Xu S et al., 2020; Cao Q et al., 2023; Huang YL et al., 2020; Song AQ et al., 2020; Chen Y et al., 2022 e Jiang S et al., 2019); (d) teste de interação social (SIT) que busca avaliar comportamento de evitação social por meio da análise do tempo que o animal passa na zona de interação de um campo aberto ao invés da zona de canto (Liu T et al., 2022; Mancha-Gutiérrez HM et al., 2021; Song AQ et al., 2020;) e (e) teste de labirinto em Y (YMT) (Lin YF et al., 2021; Dieterich A et al., 2021). O YMT foi utilizado por Dieterich A et al. (2021) para analisar a motivação em busca de recompensa, mensurado pela quantidade de participantes que escolheria o braço do labirinto de alta recompensa e alto esforço em detrimento do de baixa recompensa e menor esforço, objetivando analisar os efeitos do estresse crônico na motivação. Por fim, o teste de alimentação suprimida por novidade (NSF) deseja medir comportamentos de busca por prazer, analisados pelo tempo que o animal leva para iniciar a alimentação.

Os resultados dos testes em todos os estudos citados anteriormente foram consistentes, indicando concordância notável nas respostas observadas, independente do modelo de estresse implementado. No SPT, o estresse crônico levou à redução na preferência por sacarose, indicando uma menor sensibilidade à recompensa ou uma diminuição no interesse por um estímulo normalmente prazeroso, sinalizando anedonia, um dos principais sintomas da depressão. Tanto nos estudos com FST quanto com TST, o tempo de imobilidade dos ratos cronicamente estressados foi maior em relação ao grupo controle, indicando comportamento passivo na resolução de problemas. Tais comportamentos poderiam ser sinais de desamparo aprendido e sentimentos de desesperança. Já os estudos com OFT, tanto o tempo na área central quanto a distância total de movimento foram mais baixos nos grupos submetidos ao estresse crônico, o que

aponta uma diminuição na disposição para movimento e exploração, designando desânimo ou cansaço, além de falta de motivação. Quanto ao SIT, os ratos sob condições de estresse prolongado apresentaram menor tempo na zona de interação, indicando menor envolvimento social, apontando maior inativação comportamental. Por último, no YMT, a porcentagem de camundongos expostos ao ambiente persistentemente estressante que escolheram o braço de alta recompensa foi significativamente menor, indicando redução na motivação para busca de recompensa, o que também indica diminuição no interesse por estímulos normalmente prazerosos, evidenciando anedonia.

A partir do exposto anteriormente, verifica-se que os estudos com modelos animais sinalizam para uma associação entre estresse crônico e anedonia, falta de motivação, diminuição na resolução de problemas, menor envolvimento social, desesperança, desânimo e cansaço; sintomas relativos ao quadro clínico de depressão, indicando uma possível associação entre estresse crônico e depressão.

Além dos resultados comportamentais, alguns estudos também apontaram para alterações biológicas relevantes no cérebro dos animais. Liu T et al. (2022) através da implantação de multieletrodos no Córtex Pré-Frontal (CPF) dos ratos durante o teste de interação social, chegou ao resultado de que o estresse crônico de derrota social causou alterações na atividade oscilatória do CPF, ou seja, alteração na atividade neural, indicando menor comunicação entre os neurônios e consequente hipoatividade dessa região cerebral. Ademais, Cao Q et al. (2023) chegou a resultados pertinentes em relação à conectividade entre CPF e amígdala. Por meio de análise de Transferência de Entropia de Fase (PTE), buscou avaliar a sincronização e a transferência de informações entre o CPF e a amígdala durante o comportamento exploratório no teste de campo aberto. Os resultados apontaram para alteração no equilíbrio excitatório-inibitório no

CPF para os neurônios da amígdala, indicando prejuízo do mecanismo de transmissão de informações do CPF para a amígdala induzido por CUMS. O estresse severo e prolongado induziu a projeção glutamatérgica atenuada dos neurônios do PFC para os interneurônios GABAérgicos da amígdala, resultando no comprometimento da inibição do CPF e garantindo hiperexcitabilidade da amígdala.

Tornese et al. (2019), Zhao et al. (2019) e Chen Y et al. (2022) apontaram resultados expressivos e concordantes sobre o efeito do estresse crônico na disfunção do eixo HPA. Nos três estudos, após o estabelecimento dos modelos de estresse crônico, observou-se, através de coleta e amostras de sangue dos participantes, níveis aumentados de ACTH e corticosterona séricos nos ratos. Vale destacar que o ACTH é o hormônio liberado pela glândula pituitária frente a situações de estresse e que sinaliza as glândulas suprarrenais para a liberação de cortisol. Níveis séricos aumentados de ACTH e corticosterona indicam uma hiperatividade do eixo HPA e a disfunção da sua retroalimentação negativa, resultando na inundação de corticosterona - equivalente ao cortisol em humanos - na corrente sanguínea e nos consequentes efeitos aversivos do hipercortisolismo.

Por fim, para concluir os estudos realizados em animais, Song Z et al. (2021) e Chen Y et al. (2022) apresentaram resultados significativos sobre o impacto do estresse crônico no sistema de recompensa. O primeiro utilizou a inserção de um acompanhante - em um dos grupos submetidos ao estresse crônico - como forma de recompensa para avaliar alterações na área tegmentar-ventral (VTA) - centro de produção do neurotransmissor da motivação (dopamina). Os resultados mostraram que a introdução do acompanhante - como forma de estimular o sistema de recompensa - aumentou a atividade da VTA e aliviou os sintomas depressivos nos ratos do grupo do estresse crônico. Isso mostra a influência do prejuízo da atividade dopaminérgica no

desenvolvimento da depressão. Ademais, de forma complementar, Chen Y et al. (2022) descreveu que, após exposição ao CUMS, os participantes apresentaram redução dos níveis de dopamina. Os resultados desses estudos apontam para a influência da exposição prolongada e constante ao estresse na disfunção da atividade dopaminérgica e do sistema de recompensa que podem, como consequência, resultar na desmotivação e em comportamentos do tipo depressivo.

Em relação aos estudos realizados em humanos (Garvin et al., 2021; Qi et al., 2021; Hussenoeder et al., 2022; Weigl et al., 2021; Bertollo et al., 2020; King et al., 2022), a maioria dos estudos tiveram como objetivo analisar a associação da exposição dos indivíduos a diferentes tipos de estressores com sintomas depressivos. Dentre os estressores investigados destaca-se o diagnóstico de câncer ovariano (Garvin et al., 2021); efeitos da pandemia de Covid-19 (Qi et al., 2021); estresse de trabalho de enfermeiro geriátricos e registrados (Weigl et al., 2021) e discriminação, o estresse percebido, o estresse da vida, os aborrecimentos diários e o capital social em jovens negros (King et al., 2022).

Os outros dois estudos buscaram identificar a relação entre as diferentes áreas de estresse e depressão (Hussenoeder et al., 2022) e os níveis de estresse e cortisol em indivíduos com diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior atendidos na Unidade Básica de Saúde (UBS) de um município de pequeno porte da região oeste de Santa Catarina, Brasil (Bertollo et al., 2020).

Em todos os dados foram coletados a partir do autorrelato dos participantes por meio do preenchimento de instrumentos de medida relativos a eventos estressores e sintomas depressivos. Para avaliar eventos estressores, foram utilizados os seguintes instrumentos: cronograma de Eventos e Dificuldades da Vida (LEDS) (Garvin L et al., 2021), TICS - *Trier Inventory for Chronic Stress* (Hussenoeder et al., 2022; Weigl et al.,

2021); Inventário de Sintomas Checklist-90-R (SCL-90-R) (Bertollo et al., 2020) e a Escala de Estresse Percebido (King et al, 2022). Já para avaliar os sintomas depressivos foram utilizadas: a Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (Escala CES-D) (Garvin et al., 2021; Hussenoeder et al., 2022; King et al, 2022); Questionário de saúde do paciente-9 (PHQ-9) (Qi T et al., 2021); e o Inventário de Depressão de Beck II (BDI-II) (Bertollo et al., 2020; Weigl et al., 2021).

No que diz respeito aos resultados, os estudos em questão chegaram a conclusões concordantes. Participantes que vivenciaram maior número de dificuldades crônicas, assim como maior gravidade dos eventos, apresentaram maiores escores nas escalas de depressão. Hussenoeder et al. (2022) verificaram que as variáveis estresse crônico por isolamento social e por preocupações crônicas possuem associação positiva com a depressão, isto é, quando uma delas aumenta, a outra também tende a aumentar. De forma análoga, Qi et al. (2021), ao avaliar as consequências da pandemia da COVID-19 no desenvolvimento de depressão, observou que a prevalência geral dos sintomas depressivos nos participantes foi de 22,6%, comparado com 6,9% de prevalência de depressão ao longo da vida na China, indicando que o estresse crônico por isolamento social, além de demais estressores ocasionados pelo período pandêmico, tinham relação direta com a depressão.

King et al. (2022), buscando avaliar se a discriminação em pessoas negras estava associada a sintomas depressivos, chegou a resultados de que discriminação percebida e sintomas depressivos indicaram associações positivas, ou seja, participantes que obtiveram maiores escores na Escala de Discriminação Cotidiana, também apresentaram pontuações mais altas na escala de depressão (CES-D). Desse modo, as evidências deste estudo indicam que o estresse percebido e a discriminação cotidiana foram significativamente associados à depressão.

Por fim, Bertollo AG et al. (2022) trouxeram dados relevantes sobre o eixo de resposta ao estresse (HPA). Através do método de quimioluminescência - Immulite 2000, com o objetivo de investigar os níveis de cortisol em indivíduos diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior (TDM), os resultados deste estudo apontaram que os indivíduos com TDM, além de terem apresentado escores mais elevados no Inventário de Sintomas Checklist-90-R (SCL-90-R) - utilizado para medir estresse - também apresentaram níveis significativamente mais elevados de cortisol sérico do que os indivíduos controle. As evidências desse estudo sugeriram que o estresse está envolvido com a hiperatividade do eixo HPA e com aumento dos níveis de cortisol séricos, confirmando um mecanismo relevante mediador do estresse e do TDM.

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática identificou uma significativa produção científica a respeito dos efeitos do estresse crônico no desenvolvimento da depressão. Notou-se, também, uma ampla variedade de países responsáveis pela produção, apesar do destaque para os EUA. A extensa quantidade de publicações referentes ao tema valida a correlação entre os tópicos abordados e a relevância do assunto mundialmente.

Após análise dos resultados, pôde-se perceber que todos os estudos analisados fornecem evidências de que o estresse crônico – de diferentes tipos – leva ao desenvolvimento de comportamentos do tipo depressivo. Em relação às pesquisas realizadas com animais, as dezoito obtiveram respostas depressivas nos participantes após exposição aos modelos de estresse crônico comumente utilizados: CUMS, CSDS, CRS e estresse crônico de instabilidade social. Respostas estas que variaram entre: anedonia, falta de motivação, diminuição na resolução de problemas, menor

envolvimento social, desesperança, desânimo e cansaço, medidas através de sete diferentes testes comportamentais: SPT, FST, TST, OFT, SIT, YMT e NSF. Nas pesquisas em humanos, concordantemente, os seis estudos analisados obtiveram associação positiva entre estresse crônico e depressão.

Apesar de a organização estrutural e funcional cerebral de humanos e roedores não permitir uma total analogia, a maioria dos estudos pré-clínicos relevantes para o Transtorno Depressivo Maior é realizado em roedores (Pizzagalli et al., 2022), fazendo-se necessária a tradução dos resultados para o cérebro humano. Ainda que este seja claramente maior e mais complexo do que o cérebro de roedores, em nível de neurônios e conexões, eles são semelhantes e, por isso, o conhecimento gerado a partir da investigação em roedores é extremamente relevante para a neurofisiologia humana e revelam dados pertinentes ao cérebro humano (Wong, 2023).

Como mostrado nos resultados, Zhao et al., (2019) e Chen et al., (2022) evidenciaram que roedores expostos ao estresse crônico mostraram níveis aumentados de ACTH e corticosterona séricos, dados também obtidos por Tornese et al. (2019). Tais resultados apontam para a disfunção no *feedback* negativo do eixo HPA e sua subsequente hiperatividade, seguido da liberação desenfreada de cortisol na corrente sanguínea, o que valida a influência do estresse crônico na disfunção do eixo HPA, no decorrente hipercortisolismo e nos consequentes sintomas depressivos manifestados: redução na preferência por sacarose, no comportamento exploratório e maior tempo de imobilidade, indicativos de anedonia, desesperança, desespero e cansaço. Dados, estes, reafirmados pelo estudo realizado em humanos de Bertollo et al., (2020), no qual os resultados, de forma equivalente, apontaram para aumento dos níveis de cortisol séricos em indivíduos diagnosticados com TDM, que haviam obtido escores elevados no

inventário de sintomas de estresse, comprovando a hiperatividade do eixo HPA como mediador do estresse crônico e da depressão.

Em relação ao sistema de recompensa, Chen Y et al., 2022, ao identificarem aumento de corticosterona e diminuição dos níveis de dopamina em roedores submetidos ao CUMS, evidenciam os efeitos inibitórios do estresse crônico na liberação dopaminérgica. Como já exposto, a dopamina é o neurotransmissor envolvido com a busca pela recompensa, estímulos prazerosos ativam os neurônios da área tegmentar-ventral, induzindo a liberação de dopamina, ou seja, é ela que faz com que animais e humanos se levantem para ir atrás do reforço (Sapolsky, 2017). Dito isso, prejuízos na ação neuronal dopaminérgica resultam na interrupção da excitação motivacional, ou seja, não há motivação alguma para buscar experiências prazerosas. Isto, de forma notória, leva a um dos principais sintomas da depressão, a anedonia, que, por sua vez, é definida não somente como a perda da capacidade de sentir prazer, mas também como déficits relacionados à recompensa, como a interrupção da antecipação, da motivação e da tomada de decisão frente a obtenção de uma recompensa (Belujon et al., 2017).

De forma consequente, os prejuízos dopaminérgicos e a desmotivação contribuem de forma causal para um estado de inativação comportamental. Diante da disfunção do sistema de recompensa, o indivíduo, além de biologicamente privado de motivação, não enxerga nenhuma atividade como reforçadora e, por isso, não tem liberação dopaminérgica direcionando-o à busca do prazer e, com isso, cada vez mais deixa de se envolver em atividades possivelmente recompensadoras (Sapolsky, 2017), como um menor envolvimento social. Nesse sentido, Qi et al., (2021) verificou que participantes com sintomas depressivos eram mais propensos a viver sozinhos e Tornese et al., (2022) identificaram uma associação positiva entre isolamento social e depressão. Logo, a falta de envolvimento em atividades possivelmente reforçadoras impede que

experiências positivas aconteçam na vida do sujeito, podendo resultar na depressão do humor e perda de perspectiva e sentido da vida, aumentando e cronificando os sintomas de depressão. Tais dados corroboram a relevância das técnicas de ativação comportamental propostas para o tratamento de pessoas deprimidas, as quais tem como meta incentivar os pacientes a adquirir e desenvolver habilidades que possibilite estabelecer e manter contato com fontes diversas e estáveis de reforço positivo em uma taxa suficiente para a promoção da melhora ou a recuperação clínica (Abreu & Abreu, 2021).

Trazendo outro ponto de extrema relevância, Liu et al. (2022) chegaram a resultados de redução da atividade neuronal do CPF após exposição prolongada ao estresse de derrota social, indicando hipoatividade da região cerebral que, em humanos, possui inúmeras funções imprescindíveis para a regulação emocional, enfrentamento racional de pensamentos disfuncionais, resolução de problemas, projeção de cenário e consequências, além de atuar sobre demais regiões cerebrais de forma a regulá-las (Arnsten, 2009). Tal prejuízo das capacidades advindas do CPF impactam diretamente no comportamento do indivíduo, já que suas funções são inibidas (Arnsten, 2009). Dessa forma, crenças centrais e pensamentos disfuncionais ficam mais expressivos, a projeção de cenário fica mais catastrófica, e a resolução de problemas se torna mais problemática e custosa, já que, frente a visualização de consequências catastrófica, qualquer ação parece ineficaz.

De forma adicional, Cao et al., 2023 também apontaram para prejuízo no controle de cima para baixo, isto é, nas projeções feitas do CPF para a amígdala no controle dos comportamentos emocionais. Essa disfunção da barreira de inibição do CPF sobre a amígdala e a consequente hiperexcitabilidade do centro de detecção de perigo do cérebro resulta na maior percepção de perigo e medo pelo indivíduo, tornando

qualquer situação evidentemente mais aversiva, provocando uma prevalência de eventos negativos na vida do sujeito (Sapolsky, 2009), o que, assim como todos as razões supracitadas, também é fator influente para a depressão do humor.

Após análise detalhada dos estudos, verificam-se os efeitos deletérios do estresse crônico no desenvolvimento da depressão. Cumpre destacar que a maioria dos estudos utilizou modelos animais de depressão. Embora sejam modelos validados, apresentam limitações quanto à reprodução perfeita dos sintomas de depressão em humanos. Isso porque roedores são evolutivamente inferiores, o que implica, além de em uma série de diferenças anatômicas – como a complexidade das regiões cerebrais – em limitações na análise de sintomas que caracterizam experiências exclusivas de seres humanos, como sentimento de culpa, por exemplo (Nunes et al., 2014), além de demais características extremamente presentes no TDM, como: sentimento de inutilidade, pensamentos disfuncionais, projeção de futuro catastrófica, falta de perspectiva de vida, pensamentos de morte, racismo e discriminação entre outros. Características biopsicossociais, estas, inviáveis de serem mimetizadas e analisadas em roedores.

Ademais, uma segunda limitação seria em relação a um possível viés de confirmação, visto que, durante o processo de inclusão, foram incluídos somente artigos significantes para o tema abordado, trazendo a possibilidade de que, diante da análise dos excluídos, informações distintas pudessem ser encontradas. Outrossim, seria relevante que uma análise mais abrangente fosse sucedida com o objetivo de coibir um possível viés de confirmação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos estudos elegíveis para a presente revisão de literatura identificou uma prevalência maior de estudos que utilizaram modelos animais em comparação a estudos com seres humanos. Diferentes procedimentos estressores foram utilizados nos modelos animais, assim como foi ampla a abrangência da análise de situações estressoras com seres humanos (por exemplo, diagnóstico de câncer; estresse de trabalho; COVID-19 e discriminação e racismo). De modo geral os estudos identificaram os impactos do estresse crônico no desenvolvimento da depressão e indicaram que a exposição prolongada ao estresse resultou no aparecimento de sintomas depressivos, mensurados através de testes comportamentais em animais e escalas e inventários de depressão em humanos. Tais dados reforçam os impactos do estresse crônico na desregulação do eixo HPA, na hipofuncionalidade do Córtex Pré-Frontal e na disfunção do sistema de recompensa. Consequências, estas, que resultam em comportamentos do tipo depressivo. Logo, é de suma importância que estressores diários, mesmo que leves, sejam alvo de atenção dos profissionais da saúde, de modo a pensar em estratégias de intervenção que abordem, para além dos sintomas apresentados, contextos que contribuem para o adoecimento dos indivíduos.

REFERÊNCIAS

- Abreu, P.R. & Abreu, J.H.S.S. (2021) Ativação comportamental – IACC no tratamento da depressão: evolução da concepção comportamental funcional. Em: _____ (orgs) Transtornos psicológicos: terapias baseadas em evidências. Santana de Parnaíba: Manole, pp.1-14.
- Baik, J. H. (2020). Stress and the dopaminergic reward system. *Experimental & Molecular Medicine*, 52(12), 1879-1890.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2017). *Neurociências: desvendando o sistema nervoso*. Artmed editora.
- Bertollo, A. G., Grolli, R. E., Plissari, M. E., Gasparin, V. A., Quevedo, J., Réus, G. Z., Bagatini, M. D., & Ignácio, Z. M. (2020). Stress and serum cortisol levels in major depressive disorder: A cross-sectional study. *AIMS Neuroscience*, 7(4), 459–469. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2020028>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. (2022). *Vigitel Brasil 2006-2021: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica do estado nutricional e consumo alimentar nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal entre 2006 e 2021: Estado nutricional e consumo alimentar [Recurso eletrônico]*. Brasília: Ministério da Saúde.
- Cao, Q., Wang, Z., Bai, W., Liu, T., & Zheng, X. (2023). Decreased phase information transfer from the mPFC to the BLA: During exploratory behavior in CUMS rats. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1145721. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1145721>

- Chen, Y., Cai, W., Li, C., Su, Z., Guo, Z., Li, Z., Wang, C., & Xu, F. (2022). Sex differences in peripheral monoamine transmitter and related hormone levels in chronic stress mice with a depression-like phenotype. *PeerJ*, 10, e14014. <https://doi.org/10.7717/peerj.14014>
- Chu, B., Marwaha, K., Sanvictores, T., & Ayers, D. (2021). Physiology, stress reaction. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- Crippa, J. A. S. (Coord.). (2023). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR (5ª ed., Texto Revisado). Porto Alegre: Artmed Editora LTDA.
- Dieterich, A., Liu, T., & Samuels, B. A. (2021). Chronic non-discriminatory social defeat stress reduces effort-related motivated behaviors in male and female mice. *Translational Psychiatry*, 11(1), 125. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01250-9>
- Fang, X., Jiang, S., Wang, J., Bai, Y., Kim, C. S., Blake, D., Weintraub, N. L., Lei Y., & Lu, X. Y. (2021). Chronic unpredictable stress induces depression-related behaviors by suppressing AgRP neuron activity. *Molecular Psychiatry*, 26(6), 2299–2315. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-01004-x>
- Galvão, M. C. B., & Ricarte, I. L. M. (2019). Revisão sistemática da literatura: conceituação, produção e publicação. *Logeion: Filosofia Da Informação*, 6(1), 57–73.
- Garvin, L., Slavich, G. M., Schrepf, A., Davis, L. Z., Thaker, P. H., Goodheart, M. J., Cole, S. W., Sood, A. K., & Lutgendorf, S. K. (2021). Chronic difficulties are associated with poorer psychosocial functioning in the first year post-diagnosis in epithelial ovarian cancer patients. *Psycho-Oncology*, 30(6), 954–961. <https://doi.org/10.1002/pon.5682>

- Huang, Y. L., Zeng, N. X., Chen, J., Niu, J., Luo, W. L., Liu, P., Yan, C., & Wu, L. L. (2020). Dynamic changes of behaviors, dentate gyrus neurogenesis and hippocampal miR-124 expression in rats with depression induced by chronic unpredictable mild stress. *Neural Regeneration Research*, 15(6), 1150–1159. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.270414>
- Hussenoeder, F. S., Conrad, I., Pabst, A., Lupp, M., Stein, J., Engel, C., Zachariae, S., Zeynalova, S., Yahiaoui-Doktor, M., Glaesmer, H., Hinz, A., Witte, V., Wichmann, G., Kirsten, T., Löffler, M., Villringer, A., & Riedel-Heller, S. G. (2022). Different Areas of Chronic Stress and Their Associations with Depression. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(14). <https://doi.org/10.3390/ijerph19148773>
- Jiang, S., Zhang, Q. A., Guo, Q., & Di, Z. (2019). The glutamatergic system and astrocytic impairment in rat hippocampus: A comparative study of underlying etiology and pathophysiology of depression. *Journal of Integrative Neuroscience*, 18(4), 387–392. <https://doi.org/10.31083/j.jin.2019.04.1164>
- King, K. M., Key-Hagan, M., Desai, A., Mundy, T., Shittu, A. K., Roberts, L. R., Montgomery, S., Clarke, M., Idoate, R., Michaud, T. L., Ramos, A. K., Strong, S., Thorpe, R. J. Jr, & Montgomery, S. B. (2022). Stress Correlates Related to Depressive Symptoms Among Young Black Men in Southern California. *American Journal of Men's Health*, 16(3), 15579883221097801. <https://doi.org/10.1177/15579883221097801>
- Li, M., Sun, X., Wang, Z., & Li, Y. (2023). Caspase-1 affects chronic restraint stress-induced depression-like behaviors by modifying GABAergic dysfunction in the

hippocampus. *Translational Psychiatry*, 13(1), 229. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02527-x>

Lin, Y. F., Wang, L. Y., Chen, C. S., Li, C. C., & Hsiao, Y. H. (2021). Cellular senescence as a driver of cognitive decline triggered by chronic unpredictable stress. *Neurobiology of Stress*, 15, 100341. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100341>

Liu, T., Qi, C., Bai, W., Tian, X., & Zheng, X. (2022). Behavioral state-dependent oscillatory activity in prefrontal cortex induced by chronic social defeat stress. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 885432. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.885432>

Ma, K., Zhang, H., Wang, S., Wang, H., Wang, Y., Liu, J., Song, X., Dong, Z., Han, X., Zhang, Y., Li, H., Rahaman, A., Wang, S., & Baloch, Z. (2019). The molecular mechanism underlying GABAergic dysfunction in nucleus accumbens of depression-like behaviours in mice. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(10), 7021–7028. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14596>

Mancha-Gutiérrez, H. M., Estrada-Camarena, E., Mayagoitia-Novales, L., López-Pacheco, E., & López-Rubalcava, C. (2021). Chronic Social Defeat During Adolescence Induces Short- and Long-Term Behavioral and Neuroendocrine Effects in Male Swiss-Webster Mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15, 734054. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.734054>

Nunes, E. A., & Hallak, J. E. C. (2014). Modelos animais em psiquiatria: avanços e desafios. *Revista latinoamericana de psicopatologia fundamental*, 17, 528-543.

Page, M. J., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 372(71).

- Peng, Z., Peng, S., Lin, K., Zhao, B., Wei, L., Tuo, Q., Liao, D., Yuan, T., & Shi, Z. (2022). Chronic stress-induced depression requires the recruitment of peripheral Th17 cells into the brain. *Journal of Neuroinflammation*, 19(1), 186. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02543-6>
- Pinto, M., et al. (2017). Carga de doença atribuível ao uso do tabaco no Brasil e potencial impacto do aumento de preços por meio de impostos. Documento técnico IECS N° 21. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Buenos Aires, Argentina. Maio de 2017. Disponível em: www.iecs.org.ar/tabaco.
- Qi, T., Hu, T., Ge, Q. Q., Zhou, X. N., Li, J. M., Jiang, C. L., & Wang, W. (2021). COVID-19 pandemic related long-term chronic stress on the prevalence of depression and anxiety in the general population. *BMC Psychiatry*, 21(1), 380. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03385-x>
- Sapolsky, R. M. (2017). *Behave: The biology of humans at our best and worst*. Penguin.
- Siddiqui, S. V., Chatterjee, U., Kumar, D., Siddiqui, A., & Goyal, N. (2008). Neuropsychology of prefrontal cortex. *Indian Journal of Psychiatry*, 50(3), 202.
- Song, A. Q., Gao, B., Fan, J. J., Zhu, Y. J., Zhou, J., Wang, Y. L., Xu, L. Z., & Wu, W. N. (2020). NLRP1 inflammasome contributes to chronic stress-induced depressive-like behaviors in mice. *Journal of Neuroinflammation*, 17(1), 178. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01848-8>
- Song, Z., & Wang, J. H. (2021). miRNA and mRNA Profiles in Ventral Tegmental Area From Juvenile Mice With Companion Communication of Improving CUMS-Induced Depression-Like Behaviors. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 634933. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.634933>

- Tornese, P., Sala, N., Bonini, D., Bonifacino, T., La Via, L., Milanese, M., Treccani, G., Touchant, M., & Labonté, B. (2022). Sex-specific brain transcriptional signatures in human MDD and their correlates in mouse models of depression. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 16, 845491.
- Wang HL, Sun YX, Liu X, Wang H, Ma YN, Su YA, Li JT, & Si TM. (2019). Adolescent stress increases depression-like behaviors and alters the excitatory-inhibitory balance in aged mice. *Chinese Medical Journal*, 132(14), 1689–1699. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000313>
- Weigl T, Tölle AS, & Seppelfrick T. (2021). Differential aspects of chronic work-related stress predict depression in registered and geriatric nurses. *Pflege*, 34(3), 133–140. <https://doi.org/10.1024/1012-5302/a000802>
- Wong, H. H. W., Chou, C. Y. C., Watt, A. J., & Sjöström, P. J. (2023). Comparing mouse and human brains. *eLife*, 12, e90017.
- Xu S, Liu Y, Pu J, Gui S, Zhong X, Tian L, Song X, Qi X, Wang H, & Xie P. (2020). Chronic Stress in a Rat Model of Depression Disturbs the Glutamine-Glutamate-GABA Cycle in the Striatum, Hippocampus, and Cerebellum. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 557–570. <https://doi.org/10.2147/NDT.S245282>
- Yang Q, Ge G, Liu W, Zhang J, & Wei L. (2021). Chronic restraint stress promotes the development of spontaneous breast cancer in female rats through activation of the SGK1-brain-derived neurotrophic factor signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*, 24(5), 1.
- Yang Y, Bai Y, Liu Y, Yan X, Wu C, Zhou X, & Yu D. (2022). Chronic restraint stress induces hippocampal damage via autophagy and apoptosis. *Molecular Medicine Reports*, 25(2), 1.

- Yang Y, Bai Y, Liu Y, Yan X, Wu C, Zhou X, & Yu D. (2022). The dynamic changes of mitochondrial morphology and function during chronic restraint stress in rats. *Molecular Medicine Reports*, 25(3), 1.
- Zanos P, Zhou M, Zhang W, & Grace AA. (2017). Chronic stress impairs prefrontal cortex-dependent response inhibition and spatial working memory. *Behavioural Brain Research*, 316, 1.
- Zhao J, Gao X, Wang A, Wang Y, Du Y, Li L, Li M, Li C, Jin X, & Zhao M. (2019). Depression comorbid with hyperalgesia: Different roles of neuroinflammation induced by chronic stress and hypercortisolism. *Journal of Affective Disorders*, 256, 117–124. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.05.065>
- Zhu, F., Zhu, X., Bi, X., Kuang, D., Liu, B., Zhou, J., ... & Ren, Y. (2023). Comparative effectiveness of various physical exercise interventions on executive functions and related symptoms in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Public Health*, 11, 1133727.