



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Fatima Carolina Hamze

**Avaliação de risco de viés em estudos relacionando a neurogênese  
hipocampal à ação dos antidepressivos**

FLORIANÓPOLIS

2023

Fatima Carolina Hamze

**Avaliação de risco de viés em estudos relacionando a neurogênese  
hipocampal à ação dos antidepressivos**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Ciências Biológicas do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para obtenção do título de Bacharela em Ciências Biológicas.

Orientadora: Profa. Cilene Lino de Oliveira, Dra.

Coorientadora: Ma. Juliana Aparecida Bolzan.

FLORIANÓPOLIS

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Hamze, Fatima Carolina  
Avaliação de risco de viés em estudos relacionando a neurogênese hipocampal à ação dos antidepressivos / Fatima Carolina Hamze ; orientadora, Cilene Lino de Oliveira, coorientadora, Juliana Aparecida Bolzan, 2023.  
55 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Graduação em Ciências Biológicas, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Ciências Biológicas. 2. Antidepressivos. 3. Neurogênese. 4. Revisão sistemática. 5. Análise qualitativa. I. Oliveira, Cilene Lino de. II. Bolzan, Juliana Aparecida. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Ciências Biológicas. IV. Título.

Fatima Carolina Hamze

**Avaliação de risco de viés em estudos relacionando a neurogênese hipocampal à ação dos antidepressivos**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharela em Ciências Biológicas e aprovado em sua forma final pelo Curso de Ciências Biológicas.

Florianópolis, 12 de abril de 2023.

Assinatura

Coordenação do Curso

**Banca examinadora**

Assinatura

Profa. Cilene Lino de Oliveira, Dra.  
Orientadora

Assinatura

Profa. Morgana Duarte da Silva, Dra.  
Universidade Federal de Santa Catarina

Assinatura

Profa. Renata Maria Lataro, Dra.  
Universidade Federal de Santa Catarina

Assinatura

Ma. Tamires Martins Marchetto  
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2023

Dedicado ao meu pai, que continua sendo minha maior força mesmo não estando mais aqui.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, por todo o apoio que me ofereceram.

Aos amigos que se fizeram presentes durante esse período, por todo o incentivo e por trazerem a tranquilidade necessária nos meus dias mais turbulentos.

À Profa. Dra. Cilene Lino de Oliveira, pela sua orientação que contribuiu não só para cada etapa deste trabalho, mas também para minha formação acadêmica e pessoal. E aos demais professores e professoras que foram responsáveis por me mostrarem novos olhares do mundo.

À Juliana Bolzan, que me guiou na elaboração deste trabalho e ofereceu todo o suporte para finalizá-lo na sua melhor versão possível.

Aos demais colegas do Laboratório de Neurobiologia do Comportamento (LabNec), pelas discussões relevantes sobre pesquisa e ciência, que muitas vezes contribuíram para sanar dúvidas pertinentes, e também pelas risadas e conversas nem sempre tão relevantes sobre os mais variados temas.

À Universidade Federal de Santa Catarina, por me abrir as portas ao mundo da ciência e pesquisa.

## RESUMO

Os fármacos antidepressivos são eficazes no tratamento de diversos transtornos psíquicos. Existem diversas teorias voltadas à explicação do mecanismo de ação desses fármacos. A teoria neurogênica da depressão atribui os efeitos comportamentais dos fármacos antidepressivos à restauração da neurogênese no hipocampo. Os estudos que dão suporte a esta teoria foram, em sua maioria, feitos em roedores de laboratório adultos. No entanto, os dados dessa literatura são controversos ao estabelecer a relação entre a neurogênese hipocampal e os efeitos comportamentais dos antidepressivos. Para ajudar resolver essas controvérsias, foi conduzida uma revisão sistemática da literatura incluindo estudos feitos em roedores de laboratório, sem restrições de sexo ou idade, tratados com antidepressivos antes de serem submetidos a diferentes testes comportamentais. Os resultados permitiram classificar os efeitos do antidepressivos em testes comportamentais como mais ou menos dependentes da neurogênese hipocampal. Porém, a interpretação destes dados deve ser realizada com cautela, devido à incerteza do grau de qualidade dos estudos incluídos na revisão. Apesar de úteis para sintetizar e avaliar a qualidade metodológica de um grande número de estudos na literatura, as revisões sistemáticas podem se tornar obsoletas à medida que novos estudos se tornam disponíveis, tornando os resultados imprecisos ao longo do tempo. Para reduzir o impacto dessas desatualizações, há a proposta de fazer revisões vivas, i.e., revisões constantemente atualizadas. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi tornar viva a revisão sistemática e meta-análise dos estudos sobre a teoria neurogênica da depressão e avaliar a qualidade interna e externa dos estudos. Para isso, identificou-se nas bases virtuais 23 publicações relevantes (no MEDLINE, via *PubMed*, no *Web of Science*, no *Embase* e no *Scopus*, via Portal de Periódicos CAPES) publicadas até a data final das buscas (31 de janeiro de 2022 a 10 de março de 2023). Foram extraídos, de cada estudo, dados qualitativos das informações referentes ao modelo animal, protocolos de estresse, testes comportamentais, tipo e aplicação do antidepressivo e marcador de neurogênese. A qualidade dos estudos incluídos na atualização foi investigada usando ferramenta *Risk of Bias* da *Syracle*, para a qualidade interna, e a *checklist* CAMARADES para a qualidade externa. Todas as análises foram realizadas utilizando o pacote *Robvis* do software R. Os resultados indicaram um aumento modesto da qualidade interna e externa dos estudos incluídos na atualização quando boas práticas de experimentação e de relatos nos estudos com animais foram seguidas e aplicadas.

**Palavras-chave:** análise qualitativa; revisão sistemática; qualidade interna.

## ABSTRACT

Antidepressant drugs are effective in the treatment of various mental disorders. There are several theories aimed at explaining the mechanism of action of these drugs. The neurogenic theory of depression attributes the behavioral effects of antidepressant drugs to restoration of neurogenesis in the hippocampus. Studies supporting this theory have mostly been done on adult laboratory rodents. However, data from this literature are controversial when establishing the relationship between hippocampal neurogenesis and the behavioral effects of antidepressants. To help resolve these controversies, a systematic review of literature was conducted including studies carried out on laboratory rodents, without restrictions of sex or age, treated with antidepressants before being submitted to different behavioral tests. The results allowed classifying the effects of antidepressants in behavioral tests as more or less dependent on hippocampal neurogenesis. However, the interpretation of these data must be carried out with caution, due to the uncertainty of the degree of quality of the studies included in the review. Although useful for synthesizing and assessing the methodological quality of a large number of studies in the literature, systematic reviews can become obsolete as new studies become available, making the results inaccurate over time. To reduce the impact of these outdated updates, there is a proposal to make living reviews, i.e., reviews constantly updated. Therefore, the objective of this work was to make “living” the systematic review and meta-analysis of studies on the neurogenic theory of depression and to assess the internal and external quality of the studies. For this, 23 relevant publications were identified in the virtual databases (in MEDLINE, via *PubMed*, in *Web of Science*, in *Embase* and in *Scopus*, via *Portal de Periódicos CAPES*) published until the final date of the searches (January 31, 2022, to March 10, 2023). Qualitative data were extracted from each study regarding the animal model, stress protocols, behavioral tests, type and application of antidepressant and neurogenesis marker. The quality of the studies included in the update was investigated using Syrcle's Risk of Bias tool for internal quality and the CAMARADES checklist for external quality. All analyzes were performed using the Robvis package of R software. The results indicated a modest increase in the internal and external quality of the studies included in the update when good experimentation and reporting practices in animal studies were followed and applied.

**Keywords:** qualitative analysis; systematic review; internal quality.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Palavras-chaves para a pesquisa nos bancos de dados.....	26
Figura 2. Script para construção de gráficos e análises estatísticas no RStudio .....	29
Figura 3. Fluxograma PRISMA da primeira atualização .....	30
Figura 4. Fluxograma PRISMA da segunda atualização.....	31
Figura 5. Diagrama RoB dos artigos no banco de referências atualizado.....	39
Figura 6. Diagrama CAMARADES dos artigos no banco de referências atualizado .....	41
Figura 7. Diagrama RoB das publicações que utilizaram guias .....	42
Figura 8. Diagrama RoB das publicações que não utilizaram guias .....	42
Figura 9. Diagrama CAMARADES das publicações que utilizaram guias .....	43
Figura 10. Diagrama CAMARADES das publicações que não utilizaram guias .....	44
Figura 11. Diagrama RoB dos artigos da revisão sistemática de 2020 .....	46

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados quantitativos: relato do modelo animal .....	32
Tabela 2. Dados quantitativos: relato do antidepressivo .....	34
Tabela 3. Dados quantitativos: relato do marcador de neurogênese .....	36

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
1.1 Fármacos antidepressivos e os transtornos mentais .....	12
1.2 Histórico dos fármacos antidepressivos .....	13
1.3 Teorias sobre o mecanismo de ação dos antidepressivos.....	15
1.4 Revisões sistemáticas e modelos animais para estudo de antidepressivos.....	18
1.5 Qualidade da revisão sistemática .....	21
1.6 Revisões sistemáticas “vivas” .....	22
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	23
<b>3 HIPÓTESE</b> .....	24
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	24
4.1 Objetivo geral .....	24
4.2 Objetivos específicos.....	24
4.3 Estratégias de ação .....	24
<b>5 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	25
5.1 Atualização do banco de referências e de dados .....	25
5.2 Uso da ferramenta RoB da <i>Syrcla</i> .....	26
5.3 Uso da ferramenta <i>checklist</i> CAMARADES .....	28
5.4 Análise dos dados do RoB da <i>Syrcla</i> e da <i>checklist</i> CAMARADES .....	28
<b>6 RESULTADOS</b> .....	29
6.1 Fluxograma PRISMA para a primeira e segunda etapa de atualização.....	29
6.2 Dados qualitativos extraídos da base de referências atualizada .....	31
6.3 RoB dos artigos incluídos na base de referências atualizada .....	38
6.4 <i>Checklist</i> CAMARADES dos artigos incluídos na base de referências atualizada.....	39
6.5 Análise dos artigos que relatam ou não o uso de guia de experimentação animal.....	41
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	44
<b>8 CONCLUSÃO</b> .....	49
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	50
<b>APÊNDICE A – Publicações incluídas na atualização</b> .....	56

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Fármacos antidepressivos e os transtornos mentais

Os fármacos antidepressivos são indicados para o tratamento de diversos transtornos psíquicos ou mentais. Os transtornos mentais podem ser descritos como distúrbios que afetam a cognição, a emoção e o comportamento de indivíduos (HYMAN et al., 2006). Dentre as indicações para os antidepressivos estão, por exemplo, os transtornos de ansiedade; a dor crônica; o transtorno disfórico pré-menstrual; o tabagismo; transtornos alimentares; enurese noturna em crianças; disfunção sexual (SCHNEIDER et al., 2019; SEIFERT E SCHIRMER, 2020; JANNINI et al., 2022).

A *Global Burden of Diseases* (GBD) demonstrou um aumento de 48,1% nos casos relatados de transtornos mentais em indivíduos em 2019 quando comparado com dados de 1990. Inicialmente, a prevalência desses distúrbios era de 654,8 milhões, afetando ambos os sexos, mas atingiu cerca de 970,1 milhões em 2019. Somente os dados para os transtornos depressivos demonstraram um aumento de 170,8 milhões [IC 95%] em 1990 para 279,6 milhões [IC 95%] em 2019, sendo uma condição clínica que afeta cerca de 3.8% da população mundial (OMS, 2019). Há inúmeras especulações sobre as causas desse aumento, ou se a taxa de prevalência dos transtornos depressivos está mesmo ficando maior com o passar dos anos. Alguns estudos debatem o papel do atual ambiente onde humanos estão inseridos como uma das causas principais (HIDAKA, 2012). Já se sabe que a expressão de genes em um organismo pode ser influenciada pelo ambiente, sendo afetada tanto por fatores ambientais internos (fatores epigenéticos) quanto externos (fatores ecológicos e sociais), e que esses fatores podem determinar se genes serão ativados, desativados ou modificados, influenciando assim a maneira como o organismo se desenvolve (LOBO, 2008).

As experiências de vida estressantes, especialmente aquelas que ocorrem no início da vida, exercem um impacto crucial no desenvolvimento do cérebro, levando a mudanças funcionais permanentes que podem contribuir para o desenvolvimento de transtornos mentais (LOPIZZO et al., 2015). Portanto, o ambiente social (cuidado parental *versus* negligência ou abuso) e a ecologia (disponibilidade de alimento, parasitas, entre outros) impactam a formação do cérebro (GILBERT, 2006). Isso leva a suposições de que as populações humanas podem estar mais suscetíveis à depressão nos últimos anos por causa de um aumento na desigualdade

social, intensa competitividade individual e aumento da sensação de fracasso, por exemplo (HIDAKA, 2012).

Contudo, uma revisão sistemática e meta-análise concluiu que a prevalência de transtornos mentais não teve um aumento significativo desde a década de 1970 e os autores presumiram que o aumento observado está relacionado principalmente a mudanças demográficas (RICHTER et al., 2019), informação que é mencionada nos próprios artigos *online* da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2023). Foi citado nessa revisão, por exemplo, que o consumo de antidepressivos dobrou em determinados países entre 2000 e 2015, mas a interpretação do aumento das taxas de utilização não é direta, pois o aumento das taxas de prescrição pode indicar um aumento de prevalência, mas também pode indicar uma maior disposição da população em receber tratamento, como também uso excessivo e *off-label* desses medicamentos (RICHTER et al., 2019). De fato, várias razões foram propostas em outras publicações recentes que poderiam explicar o aumento do registro de casos, como a desestigmatização dos transtornos mentais que, como consequência, induz a uma maior disposição de buscar e aceitar tratamento psicológico e psiquiátrico (RICHTER et al., 2019). Porém, é difícil determinar com exatidão os fatores relacionados a essas questões, e as causas podem ser diferentes em diferentes países (RICHTER et al., 2019).

Em 2008, o transtorno depressivo maior foi listado pela OMS como a terceira maior causa de impacto na saúde da população mundial (MALHI E MANN, 2018). Para que o diagnóstico seja feito, o DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, ou Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição) define que o indivíduo deve, obrigatoriamente, ter humor deprimido ou anedonia e pelo menos mais outros quatro dos sintomas característicos devem estar presentes pela maior parte do dia, quase todos os dias e por pelo menos duas semanas, e devem afetar a funcionalidade do indivíduo. De modo geral, grande parte destes sintomas podem ser revertidos com o tratamento com fármacos antidepressivos (HYMAN et al., 2006).

## 1.2 Histórico dos fármacos antidepressivos

Antes do uso dos primeiros fármacos antidepressivos na década de 50, as abordagens terapêuticas usadas para o tratamento dos transtornos depressivos eram extremamente escassas (LÓPEZ-MUÑOZ E ALAMO, 2009). Os tratamentos químicos disponíveis na época incluíam preparações, tais como o ácido lático e ácido succínico, cujos resultados antidepressivos eram

bastante insatisfatórios (LÓPEZ-MUÑOZ E ALAMO, 2009). No entanto, na década de 50, conhecida como a “era de ouro” da psicofarmacologia, as primeiras terapias farmacológicas começaram a ser produzidas (LÓPEZ-MUÑOZ E ALAMO, 2009).

A iproniazida, primeira droga antidepressiva do grupo dos Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAOs), considerados antidepressivos de “primeira geração”, foi inicialmente um agente usado para o combate à tuberculose (LÓPEZ-MUÑOZ E ALAMO, 2009). Os efeitos da iproniazida no sistema nervoso central (SNC) foram observados pelos médicos Irving J. Selikoff e Edward Robitzek, e foram considerados na época como efeitos colaterais (LÓPEZ-MUÑOZ E ALAMO, 2009). A iproniazida, bem como os demais IMAOs, aumentam os níveis de catecolaminas no cérebro (FEIGHNER, 1999) resultando nos efeitos antidepressivos conhecidos atualmente. O segundo grupo descrito, também considerados antidepressivos da “primeira geração”, foram os tricíclicos (TCAs). A imipramina é um antidepressivo da classe dos tricíclicos que foi usada inicialmente para o tratamento de psicoses (LÓPEZ-MUÑOZ E ALAMO, 2009). Assim como os IMAOs, os TCAs também aumentam a disponibilidade de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica, promovendo efeitos antidepressivos (LÓPEZ-MUÑOZ E ALAMO, 2009; FEIGHNER, 1999). No entanto, ambas as classes podem interagir com outros receptores, incluindo os receptores de histamina, acetilcolina e adrenalina, promovendo uma série de efeitos adversos (FEIGHNER, 1999).

Outros fármacos com ação antidepressiva foram descobertos posteriormente (HILLHOUSE E PORTER, 2015). Um exemplo é a cetamina que, embora inicialmente desenvolvida nos anos 60 como um anestésico, revelou ter potencial terapêutico na depressão resistente a tratamento (LI E VLISIDES, 2016). A cetamina é antagonista do receptor de glutamato — principal neurotransmissor excitatório no cérebro dos mamíferos — do tipo NMDA (N-metil-D-Aspartato) (LI E VLISIDES, 2016). Através da inibição de receptores NMDA, a cetamina pode ter alguns efeitos como aumentar os níveis de glutamato e reduzir a ativação de neurônios GABA (ácido gama-aminobutírico) — principal neurotransmissor inibitório —, assim iniciando alterações que resultam em efeitos antidepressivos (FRIZZO, 2019; KRYSTAL, SANACORA E DUMAN, 2013). No entanto, a administração de cetamina e outras drogas glutamatérgicas têm riscos potenciais significativos e mais pesquisas são necessárias antes que possam ser utilizadas como tratamento contínuo para a depressão (KRYSTAL, SANACORA E DUMAN, 2013).

A “segunda geração” de antidepressivos começou a ser introduzida na década de 80 (YOHN, GERGUES E SAMUELS, 2017). Em comparação com os antidepressivos da “primeira geração”, os da “segunda geração” mostraram ter maior sucesso clínico, isso porque reduziram a frequência e a gravidade dos efeitos adversos observados com os antidepressivos “clássicos”, que muitas vezes faziam pacientes abandonarem seus tratamentos (CARR E LUCKI, 2011). Esses fármacos não compartilham estruturas comuns e atualmente são divididos de acordo com o mecanismo de ação proposto (MORENO et al., 1999). Dentre as classes descritas, a mais conhecida é a dos inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs) (PROTTI et al., 2020; MORENO et al., 1999). Há ainda antidepressivos da “segunda geração” que não estão incluídos entre os ISRSs (PROTTI et al., 2020), tais como os inibidores seletivos de recaptção de serotonina-noradrenalina (ISRSN); os inibidores de recaptção de serotonina e antagonistas alfa-2 (IRSAs); os inibidores de recaptção de noradrenalina (ISRN); inibidores seletivos de recaptção de dopamina (ISRD); antidepressivos noradrenérgicos e específicos serotoninérgicos (ANES); e outros antidepressivos considerados atípicos (PROTTI et al., 2020; DA CRUZ et al., 2020; MORENO et al., 1999).

Embora eficazes, os efeitos positivos dos antidepressivos não parecem estar atrelados unicamente à disponibilidade de monoaminas (serotonina, dopamina e noradrenalina) na fenda sináptica (PLANCHEZ, SURGET E BELZUNG, 2020), e algumas teorias tentam, pelo menos em partes, explicar os mecanismos que estão envolvidos na eficácia terapêutica dos antidepressivos.

### 1.3 Teorias sobre o mecanismo de ação dos antidepressivos

Até agora, a patogênese exata da depressão permanece incerta (WANG, WANG E CHEN, 2021). Isso ocorre provavelmente porque é um transtorno com múltiplas causas em potencial (JESULOLA, MICALOS E BAGULEY, 2018). Algumas das teorias atualmente reconhecidas que visam explicar a fisiopatologia da depressão incluem a teoria monoaminérgica da depressão, a teoria neurogênica da depressão, a dos fatores genéticos e ambientais, a do circuito de resposta ao estresse e a dos fatores neurotróficos (LEE et al., 2010; JESULOLA, MICALOS E BAGULEY, 2018).

A teoria monoaminérgica da depressão é a mais comum dentre as hipóteses que tentam explicar a fisiopatologia da depressão (BOKU et al., 2018), mas pesquisas mais atuais relatam que essa teoria não produz evidências convincentes para uma base bioquímica da depressão e

que ela não é empiricamente fundamentada (MONCRIEFF et al., 2022). A teoria tem como premissa que as concentrações de monoaminas nas fendas sinápticas estão reduzidas em cérebros deprimidos (BOKU et al., 2018). Dentre essas monoaminas, sabe-se que a serotonina (ou 5-hidroxitriptamina, 5-HT) é um neurotransmissor inibitório vital em mamíferos (WANG, WANG E CHEN, 2021). Alterações nos níveis cerebrais de 5-HT foram associadas a mudanças comportamentais observadas nos transtornos depressivos, e vários estudos *post mortem* demonstraram baixos níveis de 5-HT no cérebro de pacientes deprimidos em comparação com pacientes não-deprimidos (JESULOLA, MICALOS E BAGULEY, 2018).

Os receptores de serotonina estão intimamente associados à patogênese da depressão, especialmente o receptor 5-HT<sub>1A</sub> (WANG, WANG E CHEN, 2021). Esses receptores são reguladores essenciais do sistema 5-HT, incluindo os autorreceptores da membrana pré-sináptica e os heterorreceptores pós-sinápticos (WANG, WANG E CHEN, 2021). Os autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub> são responsáveis por inibir a atividade dos neurônios serotoninérgicos e por reduzir a liberação de 5-HT, enquanto os heterorreceptores 5-HT<sub>1A</sub> inibem a atividade da adenilato ciclase (enzima que converte ATP em cAMP) e mediam a liberação de 5-HT (WANG, WANG E CHEN, 2021). Os ISRS aumentam a concentração de serotonina na fenda sináptica, ligando-se aos transportadores de 5-HT (SERT), inibindo a recaptção da serotonina (WALKER E TADI, 2022). Quando ativados, os receptores 5-HT<sub>1A</sub> presentes nos corpos celulares dos neurônios serotoninérgicos inibem a atividade neuronal através da redução da atividade do monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), levando a uma diminuição da liberação de serotonina através de um mecanismo de “*feedback* negativo” (YOHAN, GERGUES E SAMUELS, 2017). Com o tratamento contínuo, o “*feedback* negativo” que limita a liberação de 5-HT acaba sendo inativado, ou seja, ocorre uma dessensibilização dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> (YOHAN, GERGUES E SAMUELS, 2017). Os antidepressivos geralmente precisam de 2 a 4 semanas para obter seus efeitos terapêuticos (BOKU et al., 2018). Acredita-se que o tempo de latência existente entre o início do tratamento e entre os efeitos terapêuticos dos antidepressivos esteja relacionado à dessensibilização dos receptores 5-HT<sub>1A</sub>, uma vez que esse processo tem duração de algumas semanas, semelhantemente ao tempo que os antidepressivos demoram para exercerem suas ações (YOHAN, GERGUES E SAMUELS, 2017).

Contudo, conforme demonstrado por pesquisas mais recentes, as principais áreas de pesquisa em serotonina não fornecem nenhum suporte para a hipótese de que a depressão é

causada pela atividade ou pelas concentrações reduzidas de serotonina (MONCRIEFF et al., 2022).

Na teoria dos fatores genéticos e ambientais, há estudos relatando a associação da depressão com alguns conjuntos de genes que codificam proteínas que são alvos conhecidos de fármacos antidepressivos, o que pode explicar em partes a eficácia terapêutica dos medicamentos antidepressivos (JESULOLA, MICALOS E BAGULEY, 2018). Porém, essa é uma questão frequentemente revisada, visto que há muitos genes possivelmente envolvidos (NESTLER et al., 2002). Além disso, a depressão é apenas parcialmente genética, com fatores não genéticos também sendo importantes (NESTLER et al., 2002), pois um fator ambiental estressante tem potencial de conferir suscetibilidade à depressão em certos indivíduos (LEE et al., 2010). De fato, há estudos realizados com gêmeos monozigóticos que conseguem demonstrar o papel de estressores ambientais no desenvolvimento da depressão, numa espécie de interação gene-ambiente (JESULOLA, MICALOS E BAGULEY, 2018).

Isso leva a discussões sobre como o estresse crônico é um componente importante na depressão (LEE et al., 2010). Indivíduos deprimidos possuem uma desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e níveis elevados de hormônio liberador de corticotrofina (CRH, do inglês, *corticotrophin-releasing hormone*), aumentando a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, do inglês, *adrenocorticotrophic hormone*), que por sua vez estimula a liberação de glicocorticoides como o cortisol (LEE et al., 2010; JESULOLA, MICALOS E BAGULEY, 2018). Consequentemente, o cortisol secretado afeta funções de várias regiões do cérebro, levando a anormalidades funcionais que resultam em hiperatividade do eixo HPA (LEE et al., 2010).

Alguns estudos em roedores observaram que o estresse prolongado parece reduzir o nível de expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês, *brain-derived neurotrophic factor*) no hipocampo (LEE et al., 2010), ou seja, a atividade excessiva do eixo HPA parece estar relacionada à diminuição do volume hipocampal em condições envolvendo estresse crônico (BOLZAN, 2020). O BDNF é uma neurotrofina envolvida no crescimento, diferenciação e sobrevivência de neurônios e estudos o apontam como um fator importante na regulação da neuroplasticidade e da neurogênese (LEVY et al., 2018).

Diante disso, a teoria neurogênica da depressão estabelece que um distúrbio na neurogênese teria como resultado uma diminuição no número de neurônios, onde se observam também os déficits cognitivos relacionados a essa redução (BOLZAN, 2020).

A neurogênese ocorre do nascimento à idade adulta em muitos animais, incluindo humanos (LIU et al., 2017), e é um processo de formação de novas células neuronais, predominantemente na zona subgranular (SGZ) do giro dentado do hipocampo (MAHAR et al., 2014). O hipocampo é parte do sistema límbico e possui conexão com regiões cerebrais relacionadas à emoção, como o córtex pré-frontal e a amígdala (LIU et al., 2017).

Em estudos *post mortem*, foi observado que o número total de células no giro dentado em pacientes com depressão e medicados era maior do que em pacientes não-medicados, e o mesmo padrão foi observado em relação ao tamanho do giro dentado (LIU et al., 2017). De fato, inúmeras evidências na literatura demonstraram que a proliferação de células progenitoras neurais no hipocampo adulto é reduzida em indivíduos com depressão (TODA et al., 2019; MAHAR et al., 2014) e recuperada com o tratamento crônico com antidepressivos (MAHAR et al., 2014). Ademais, antidepressivos geralmente precisam de 2 a 4 semanas para apresentarem seus efeitos positivos na neurogênese do hipocampo adulto, o que poderia esclarecer o problema da latência de resposta durante o tratamento (BOKU et al., 2018).

No entanto, não há comprovação suficiente para estabelecer que a neurogênese hipocampal é necessária para a eficácia de todos os antidepressivos (LIU et al., 2017). Mateus-Pinheiro et al. (2013) e David et al. (2009) demonstraram, através de estudos conduzidos em ratos e camundongos, respectivamente, que há um aumento do comportamento tipo-depressivo quando a neurogênese é reprimida (MICHELI et al., 2018). Mas, de acordo com David et al. (2009) e Henn e Vollmayr (2004), há evidências de que nem todos os antidepressivos necessitam da neurogênese para exercerem seus efeitos terapêuticos (MICHELI et al., 2018). Para conciliar as controvérsias existentes na literatura e obter conclusões mais confiáveis sobre a influência da neurogênese nos efeitos comportamentais dos antidepressivos, conduzimos um estudo de revisão sistemática.

#### 1.4 Revisões sistemáticas e modelos animais para estudo de antidepressivos

As revisões sistemáticas são abordagens que contemplam a elaboração de uma pergunta de pesquisa, busca e seleção de estudos relevantes, extração e tabulação de dados, avaliação da

qualidade interna e externa, sendo seguida, ou não, por uma meta-análise (GALVÃO E PEREIRA, 2014). De modo geral, estes estudos são capazes de reunir uma grande quantidade de informações a fim de responder uma pergunta de pesquisa específica (MASSIGNAN, STEFANI E CANTO, 2021). Neste caso, para compreender se a neurogênese hipocampal influencia nos efeitos comportamentais dos antidepressivos em roedores, foram incluídos na revisão os estudos independentes feitos em roedores de laboratório, sem restrições de sexo ou idade, tratados com antidepressivos antes de serem submetidos à diferentes testes comportamentais.

A razão pela qual os roedores de laboratório foram selecionados como população de interesse se deve ao fato de que são os organismos mais empregados nos estudos voltados a elucidar psicopatologias e avaliar a segurança e a eficácia de fármacos antidepressivos (CZÉH et al., 2016). Evidências disponíveis demonstraram que os animais submetidos à fatores como o estresse crônico são capazes de desenvolver sintomas depressivos que podem ser relacionados àqueles observados em humanos (SONG E KIM, 2021). Isso ocorre devido aos pequenos estímulos estressores que seriam suficientes para promover efeitos negativos em roedores, resultando em alterações comportamentais (SONG E KIM, 2021), tais como atividade motora reduzida, diminuição do padrão alimentar, perda ou ganho de peso, diminuição do comportamento de *grooming*, redução da estimulação cerebral frente a recompensa e perturbação do sono (WANG et al., 2017). O protocolo de estresse comumente utilizado em pesquisas é o CMS (do inglês, *Chronic Mild Stress*), às vezes referido como UCMS (do inglês, *Chronic Unpredictable Mild Stress*) apesar de não terem diferenças consideradas significativas em seus procedimentos, que é um modelo estabelecido para estudar a base neurobiológica da depressão, trazendo contribuições substanciais para a compreensão das consequências neurobiológicas do estresse crônico e a reversão e reparação desses efeitos pelo tratamento com antidepressivos (WILLNER, 2017).

A maioria das alterações no comportamentos podem ser avaliadas utilizando testes comportamentais, dos quais podemos citar o teste de nado forçado (FST, do inglês, *Forced Swim Test*), teste de suspensão pela cauda (TST, do inglês, *Tail Suspension Test*), teste de preferência por sacarose (SPT, do inglês, *Sucrose Preference Test*), teste de alimentação suprimida pela novidade (NSFT, do inglês, *Novelty-Suppressed Feeding Test*), teste de labirinto em cruz elevado (EPM, do inglês, *Elevated Plus Maze*) e teste do campo aberto (OFT, do inglês, *Open Field Test*) (BELOVICOVA et al., 2017).

O teste de nado forçado (FST) consiste em colocar o animal, geralmente um roedor, num cilindro cheio de água para verificar sua mobilidade (POWELL, FERNANDES E SCHALKWYK, 2012). O teste de suspensão pela cauda (TST) possui uma premissa parecida de mobilidade, porém envolve suspender um roedor pela cauda para verificar se ele continuará tentando se libertar (POWELL, FERNANDES E SCHALKWYK, 2012). Em ambos os casos, é esperado que animais submetidos a estresses — e que não estejam recebendo tratamento — fiquem imóveis por mais tempo do que aqueles que não passaram por qualquer condição estressante (POWELL, FERNANDES E SCHALKWYK, 2012). Desse modo, antidepressivos aumentam o tempo que o animal permanece em movimento (NESTLER et al., 2002). No teste de preferência por sacarose (SPT), os animais terão à sua disposição água e solução com sacarose. Os animais “saudáveis” tendem a preferir a sacarose, enquanto os animais que foram submetidos a condições de estresse tendem a demonstrar uma atenuação por essa predileção (POWELL, FERNANDES E SCHALKWYK, 2012). No teste de alimentação suprimida pela novidade (NSFT), é verificada a latência de um roedor para se alimentar num ambiente novo após um período de privação de comida, onde o objetivo é analisar se o animal prefere se alimentar ou evitar a exploração do novo ambiente (POWELL, FERNANDES E SCHALKWYK, 2012).

O teste de labirinto em cruz elevado (EPM) é usado para avaliar o comportamento tipo-ansioso em roedores (KNIGHT et al., 2021). Este teste consiste num aparato com 4 braços, onde dois são “abertos” e os outros dois são “fechados”, sendo possível quantificar quanto tempo o animal permanece e acessa cada braço ou permanece na zona central (KNIGHT et al., 2021). Esse modelo é baseado na aversão natural que roedores possuem por espaços abertos, que pode ser observado quando passam mais tempo nos braços fechados (KRAEUTER, GUEST E SARNYAI, 2019). No teste do campo aberto (OFT), avalia-se a atividade locomotora e o comportamento tipo-ansioso (KNIGHT et al., 2021). Os animais são dispostos em uma arena dividida em zonas, central e periférica, e o tempo de exploração em cada zona é calculado (KNIGHT et al., 2021). A tendência é que os animais prefiram a zona periférica, devido novamente ao comportamento natural de evitar espaços abertos, e o comportamento tipo-ansioso é avaliado através da atividade locomotiva na zona “segura” (periférica) e na zona central, pois conforme o animal considerado “saudável” se habitua ao aparato, a tendência é que ele explore mais o novo ambiente (BELOVICOVA et al., 2017; KRAEUTER, GUEST E SARNYAI, 2019).

Os efeitos comportamentais observados nestes testes podem ser utilizados para descrever a influência da neurogênese no efeito comportamental dos antidepressivos. Os resultados obtidos até aqui permitiram classificar os testes comportamentais como mais ou menos dependentes, uma vez que nem todos os testes avaliados requerem de neurogênese para que o efeito comportamental dos antidepressivos seja observado (BOLZAN, 2020). No entanto, a interpretação destes dados deve ser realizada com cautela, devido ao grau de qualidade dos estudos incluídos (BOLZAN, 2020).

### 1.5 Qualidade da revisão sistemática

A revisão sistemática com meta-análise feita por Bolzan (2020) indica que a qualidade dos estudos publicados na área que investiga a contribuição da neurogênese hipocampal para a ação dos antidepressivos é incerta. É importante ressaltar que a qualidade de uma revisão sistemática pode ser influenciada pela introdução de viés, um erro sistemático que pode alterar e levar a distorções nos resultados, comprometendo a validade interna de um estudo (MASSIGNAN, STEFANI E CANTO, 2021). Sendo assim, podemos atribuir a validade interna ao grau de confiabilidade do estudo, indicando que as conclusões do estudo são válidas para aquela determinada amostra estudada (MASSIGNAN, STEFANI E CANTO, 2021). Para avaliar a qualidade dos artigos individuais, uma preocupação de revisões sistemáticas com qualidade metodológica (ZOLTOWSKI et al., 2014), há alguns recursos disponíveis, como, por exemplo, a ferramenta “Risk of Bias”, ou RoB, da *Syrcle* (HOOJIMANS et al., 2014) e a *checklist* CAMARADES (MACLEOD et al., 2004).

A ferramenta RoB da *Syrcle* é derivada de uma ferramenta RoB disponibilizada pela Cochrane, uma rede que disponibiliza diretrizes para a realização de revisões sistemáticas, e adaptada para experimentação em animais (HOOJIMANS et al., 2014). O RoB avalia os riscos de viés de seleção, viés de desempenho, viés de detecção, viés de relatório e outros vieses (HOOJIMANS et al., 2014). O viés de seleção se aplica aos métodos utilizados para gerar a sequência de alocação, podendo ser evitado ao ocultar essa sequência, e quando não há semelhanças entre os grupos base (controle vs. tratado) (HOOJIMANS et al., 2014). O viés de desempenho é avaliado ao tomar medidas para abrigar os animais de forma aleatória no biotério, bem como garantir que o pesquisador foi “cego” quanto ao tratamento recebido pelo animal durante o experimento (HOOJIMANS et al., 2014). Quando os animais não são selecionados de forma aleatória para a avaliação dos resultados, considera-se que há risco de viés de detecção, também ocorrendo quando o pesquisador não é “cego” ao avaliar os resultados (HOOJIMANS

et al., 2014). O risco de viés de relatório ocorre quando são relatados apenas os resultados de interesse, ou seja, aqueles que favorecem o objetivo da pesquisa (HOOJIMANS et al., 2014).

A *checklist* CAMARADES, adaptada de Macleod et al. (2004), disponibiliza uma lista com itens que visam avaliar a qualidade de estudos *in vivo* (BOLZAN, 2020). Podemos verificar através desses itens se a publicação foi revisada por pares, se seguiu algum guia de boas práticas em experimentação ou relato de estudos com animais (como o guia ARRIVE, por exemplo), se há declaração de conformidade com os regulamentos de bem-estar animal, se há declaração de possíveis conflitos de interesse, se há relato as condições de acondicionamento ou ações para melhora do bem-estar dos animais, se há relato da espécie ou linhagem, se há relato do fenótipo de interesse (depressivo e/ou estressado), se há relato da idade e/ou peso, se há relato do sexo, se há relato sobre o método do teste comportamental e aquisição dos desfechos comportamentais (MACLEOD et al., 2004). Os julgamentos são feitos com base naquilo que está descrito nos artigos, sendo possível atribuir “sim”, “não” ou “incerto” para cada uma das perguntas.

Cabe destacar aqui que guias como o ARRIVE (do inglês, *Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*) são úteis para melhorar os relatórios de pesquisas envolvendo animais — maximizando a qualidade e a confiabilidade da pesquisa e permitindo a reprodutibilidade adequada (PERCIE DU SERT et al., 2020). Relatórios de métodos são essenciais, porque sem isso o rigor metodológico dos estudos não pode ser examinado adequadamente, a confiabilidade dos resultados não pode ser avaliada e o trabalho não pode ser repetido ou desenvolvido por outros pesquisadores (PERCIE DU SERT et al., 2020). No caso do ARRIVE, o guia traz 10 itens que devem ser incluídos em qualquer estudo que utilize pesquisa com animais (PERCIE DU SERT et al., 2020). Sem essas informações, não se pode avaliar a confiabilidade dos resultados de um estudo (PERCIE DU SERT et al., 2020).

## 1.6 Revisões sistemáticas “vivas”

Convencionalmente, as revisões sistemáticas não são atualizadas ou são atualizadas de forma intermitente (ELLIOTT et al., 2017). A atualização intermitente deixa lacunas entre as atualizações durante as quais a revisão sistemática pode perder novas pesquisas importantes, colocando-a em risco de se tornar imprecisa por desperdiçar a contribuição de novas pesquisas (ELLIOTT et al., 2017).

Um dos métodos para atualizar revisões sistemáticas é chamado de revisão sistemática “viva”, na qual uma revisão sistemática é atualizada à medida que novas pesquisas se tornam disponíveis e, assim, evidências relevantes são incorporadas à revisão (LANSKY E WETHINGTON, 2020). Para uma revisão sistemática “viva”, é feita uma pesquisa na literatura com determinada frequência e os estudos recém-identificados são incorporados à revisão e à meta-análise, sendo atualizadas com os achados e resultados adicionais (LANSKY E WETHINGTON, 2020).

As revisões sistemáticas “vivas” diferem das tradicionais pelo pressuposto de manter a revisão sistemática o mais atual possível com uma frequência predeterminada de pesquisa e atualização dessa revisão (ELLIOTT et al., 2017). Mas nem todas as revisões sistemáticas requerem o uso dessa abordagem (ELLIOTT et al., 2017). É recomendado levar em conta três principais critérios para orientar na decisão de iniciar uma revisão sistemática “viva”: quando a questão é importante o suficiente para que a alocação de recursos contínuos valha a pena; quando a certeza nas evidências existentes é baixa e quando novas informações poderão possivelmente mudar os achados da revisão sistemática; e quando o campo de pesquisa coberto pela revisão sistemática é constante e novas evidências continuam surgindo (ELLIOTT et al., 2017).

Apesar disso, propor uma revisão sistemática “viva” não significa atualizá-la eternamente, pois é conveniente cessar a atualização quando as condições especificadas acima não forem mais aplicáveis (ELLIOTT et al., 2017). O tempo que essa revisão sistemática deverá ser “viva” só poderá ser avaliado através de análises sequenciais de testes, ou seja, através de abordagens específicas. A abordagem que vem sendo aplicada pelo nosso grupo de pesquisa é a Análise Sequencial de Teste (ou TSA, do inglês *Trial Sequential Analysis*), proposta por Wetterslev et al. (2017). A TSA representa uma melhor análise transparente de suposição do que o uso da meta-análise tradicional com intervalos de confiança não ajustados e limites para significância estatística não ajustados (WETTERSLEV, JAKOBSEN E GLUUD, 2017). De modo simplificado, a TSA é um método aplicado a meta-análises usado para estimar quando o efeito é grande o suficiente para não ser afetado por estudos posteriores (DE CASSAI et al., 2021).

## 2 JUSTIFICATIVA

Neste estudo, pretende-se tornar viva a revisão sistemática e meta-análise sobre os estudos que investigaram a relevância da neurogênese hipocampal para a ação antidepressiva de fármacos (BOLZAN, 2020). Esta ação é necessária porque novos estudos relevantes foram

identificados após a finalização da revisão que ocorreu em 2020. Para isso, é necessário atualizar o banco de referências e de dados extraídos. No banco de dados concluído em janeiro de 2020, os artigos incluídos não tinham sido avaliados com a *checklist* da CAMARADES. Além disso, no banco de dados elaborado apenas com o RoB, foram incluídos estudos de uma única base de dados. Sendo assim, além de incluir outras bases de dados nesta atualização, também foi possível atualizar o banco de dados e, dessa forma, foi possível averiguar se a inclusão dessas publicações de outras bases influenciou na qualidade dos estudos incluídos e se, de alguma forma, a disponibilização de novos guias de experimentação animal também teve influência na qualidade interna dos estudos.

### **3 HIPÓTESE**

Com a aplicação de metodologias disponibilizadas em guias e ferramentas que visam boas práticas de experimentação e de relatos nos estudos com animais (como o ARRIVE), a qualidade interna dos artigos com estudos sobre a teoria neurogênica da depressão nos efeitos comportamentais dos antidepressivos aumenta, enquanto o risco de viés nestes estudos diminui.

### **4 OBJETIVOS**

#### **4.1 Objetivo geral**

Tornar viva a revisão sistemática e meta-análise dos estudos sobre a teoria neurogênica da depressão e avaliar a evolução da qualidade interna dos estudos ao longo dos últimos anos.

#### **4.2 Objetivos específicos**

- a) Atualizar a base de referências bibliográficas sobre a teoria neurogênica da depressão;
- b) Atualizar a base de dados extraídos dos estudos sobre a teoria neurogênica da depressão;
- c) Atualizar a análise de risco de viés dos estudos sobre a teoria neurogênica da depressão;
- d) Avaliar a qualidade interna dos estudos incluídos na base de referências atualizada.

#### **4.3 Estratégias de ação**

- a) Atualizar as etapas de busca e seleção de estudos sobre a teoria neurogênica da depressão;
- b) Extrair e tabular os dados qualitativos relevantes da base de referências atualizada;
- c) Aplicar a ferramenta RoB da *Syricle* aos estudos da base de referências atualizada;

d) Aplicar a ferramenta CAMARADES aos estudos da base de referências atualizada.

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

### 5.1 Atualização do banco de referências e de dados

A atualização do banco de referências foi feita em duas etapas. A primeira etapa compreendeu os artigos publicados entre 31 de janeiro de 2020 e 13 de maio de 2022 e a segunda etapa aqueles artigos publicados entre 22 de maio de 2022 e 10 de março de 2023. Em cada etapa, buscamos publicações disponibilizadas no MEDLINE (via *PubMed*), *Scopus*, *Web of Science* e *Embase*. A busca de artigos para a atualização do banco de dados seguiu alguns critérios de inclusão e exclusão. Para inclusão, os artigos deveriam conter estudos em roedores (ratos e camundongos), independente de sexo, idade ou linhagem, tratados com qualquer antidepressivo monoaminérgico antes de um dos testes comportamentais de interesse (BOLZAN E LINO DE OLIVEIRA, 2022). O critério de exclusão se aplica aos artigos duplicados e experimentos que relatem co-tratamentos (BOLZAN E LINO DE OLIVEIRA, 2022). As palavras-chave usadas para selecionar os artigos foram “antidepressants”, “neurogenesis”, “BrdU”, “Ki-67”, “DCX”, “hippocampus”, como também aquelas relacionadas a testes comportamentais: “Forced Swim Test”, “Tail Suspension Test”, “Sucrose Preference Test”, “Novelty-Suppressed Feeding Test”, “Elevated Plus Maze”, “Open Field Test” (BOLZAN E LINO DE OLIVEIRA, 2022) (Figura 1). O protocolo desta revisão está registrado na plataforma *Open Science Framework* (OSF) (<https://osf.io/jsaev>).

A base de referências atualizada forneceu os estudos relevantes para a atualização da base de dados. A extração dos dados foi feita selecionando as informações relevantes para a revisão sistemática, tais como nomes dos autores; ano de publicação; número do estudo; marcadores de neurogênese; espécies dos animais, especificando sexo e linhagem; tipo de antidepressivo, incluindo dosagem, duração do tratamento e número de injeções; número de injeções de BrdU, com dosagem e tempo de sobrevivência; testes comportamentais realizados e informações sobre o protocolo de estresse, caso tenham sido aplicados (BOLZAN E LINO DE OLIVEIRA, 2022). Para a análise de qualidade dos estudos incluídos, foram extraídas informações para responder às questões de sinalização das ferramentas RoB e *checklist* CAMARADES.



**1. A sequência de alocação dos animais foi gerada e aplicada adequadamente?**

Analisa se o estudo descreve os métodos usados, se houver, para gerar a sequência de alocação. Classifica-se como um viés de seleção.

**2. Os grupos (tratado e controle) eram similares no início do experimento?**

Analisa se o estudo descreve todos os possíveis fatores, se houver, que são comparados a fim de julgar se os grupos tratado e controle eram semelhantes no início do experimento. Classifica-se como um viés de seleção.

**3. A alocação foi adequadamente ocultada?**

Analisa se o estudo utiliza um método capaz de ocultar a sequência de alocação, impedindo a influência direta e premeditada pelo pesquisador. Classifica-se como um viés de seleção.

**4. Os animais foram aleatoriamente alojados durante o experimento?**

Analisa se o estudo descreve todas as medidas usadas, se houver, para alojar os animais aleatoriamente no biotério. Classifica-se como viés de desempenho.

**5. Os investigadores eram cegos quanto ao tratamento durante os experimentos?**

Analisa se o pesquisador tinha conhecimento da intervenção administrada em cada animal. Classifica-se como viés de desempenho.

**6. Os animais foram selecionados aleatoriamente para avaliação dos resultados?**

Analisa se os animais são selecionados de forma aleatória para a avaliação dos resultados. Classifica-se como viés de detecção.

**7. A avaliação do resultado foi cega?**

Analisa se o avaliador dos resultados tem conhecimento sobre a qual grupo pertence o animal que está sendo avaliado. Classifica-se como viés de detecção.

**8. Os dados de desfecho foram adequadamente abordados?**

Analisa se foram relatados apenas resultados que favorecem o objetivo da pesquisa. Classifica-se como viés de relatório.

**9. Os relatos do estudo são livres de seleção de desfecho?**

Analisa se o estudo deixar claro como o relato de resultados foi examinado e o que foi encontrado. Classifica-se como viés de relatório.

**10. O estudo está aparentemente livre de algum outro problema que poderia resultar em alto risco de viés?** Analisa se o estudo indica alguma preocupação importante sobre o viés não coberto por outros domínios desta ferramenta. Classifica-se como viés de relatório.

### 5.3 Uso da ferramenta *checklist* CAMARADES

A ferramenta CAMARADES é uma *checklist* com onze “dados” a serem verificados e que também investigam riscos de viés (MACLEOD et al., 2004). Assim como o RoB, pode-se atribuir valores como “sim”, “não” ou “incerto”, que podem ser interpretados como risco de viés “baixo”, “alto” ou “incerto”, respectivamente. Os dados buscam averiguar: se a publicação é revisada por pares; se o estudo seguiu algum guia de experimentação animal (e. g. ARRIVE); se há declaração de conformidade com regulamentos de bem-estar animal; se há declaração de possíveis conflitos de interesse; se há relato de condições de acondicionamento para melhora do bem-estar animal; se há relato de espécie ou linhagem; se há relato do fenótipo de interesse (e. g. estressado, depressivo); se há relato de idade, peso ou estágio de vida dos animais; se há relato do sexo dos animais; se há relato sobre o método do teste comportamental e aquisição dos desfechos comportamentais; e se há relato do cálculo amostral.

### 5.4 Análise dos dados do RoB da *Syracle* e da *checklist* CAMARADES

As análises dos dados adquiridos com as ferramentas foram feitas no RStudio, um *software* para cálculos estatísticos, utilizando o pacote Robvis. O *script* (sequência de códigos de programação salvos na extensão R) utilizado para elaboração das análises estatísticas e para a construção dos gráficos está disponível na OSF (<https://osf.io/hqdyw>) (Figura 2).

Figura 2. *Script* para construção de gráficos e análises estatísticas no RStudio

```
# Habilitando pacote no R#
install.packages ("robvis")
library(robvis)

# Dados em objeto #
dados <- read.csv2("testrob.csv",header=T)

# Vizualização dos dados #
str(dados)

# Gráfico #
rob_summary(dados, tool = "ROB2")

# Gráfico de semáforo #
rob_traffic_light(data = dados, tool = "ROB2")
rob_traffic_light(data = dados,tool = "ROB2", psize = 20)
rob_summary(dados, tool = "ROB2")

# Riscos de viés #
#> [1] "Study"
#> [2] "Random.sequence.generation."
#> [3] "Allocation.concealment."
#> [4] "Blinding.of.participants.and.personnel."
#> [5] "Blinding.of.outcome.assessment"
#> [6] "Incomplete.outcome.data"
#> [7] "Selective.reporting."
#> [8] "Other.sources.of.bias."
#> [9] "Overall"
#> [10] "Weight"
```

Fonte: LINO DE OLIVEIRA, MARTINS E BOLZAN (2023).

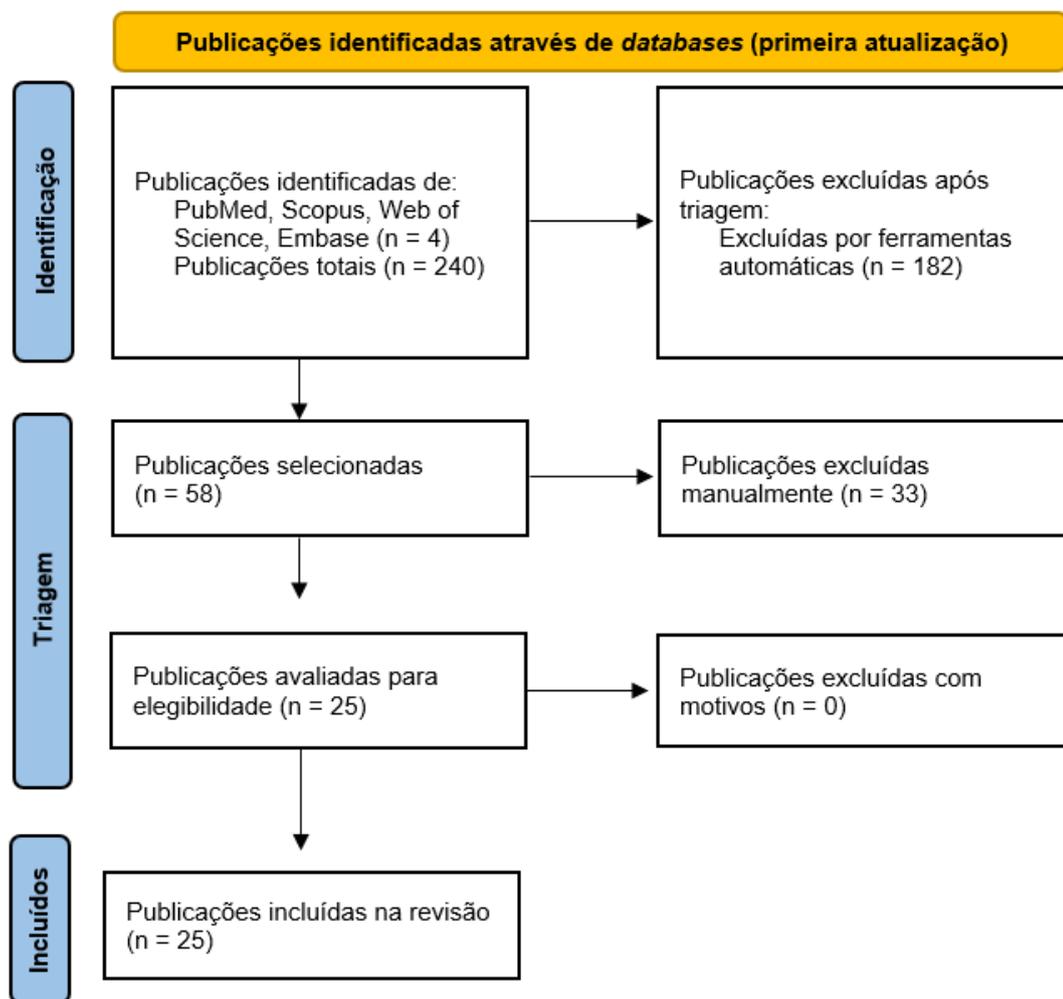
## 6 RESULTADOS

### 6.1 Fluxograma PRISMA para a primeira e segunda etapa de atualização

Todas as etapas de estratégia de busca, triagem e elegibilidade para a primeira atualização do banco de dados estão representadas no fluxograma PRISMA (Figura 3). A busca realizada entre 31 de janeiro de 2020 e 13 de maio de 2022 identificou  $n = 22$  publicações no *PubMed*,  $n = 54$  publicações no *Scopus*,  $n = 121$  publicações no *Web of Science* e  $n = 43$  no *Embase*, totalizando  $n = 240$  publicações. Foi feita uma triagem das publicações selecionadas no *Endnote*, onde  $n = 1$  publicações foram excluídas por se tratarem de revisões;  $n = 1$

publicação foi excluída por ser um estudo de co-tratamento; n = 67 publicações foram excluídas por se tratarem de duplicatas; n = 1 publicações foram excluídas por não relatarem população; n = 104 publicações foram excluídas por não relatarem intervenção; e n = 8 publicações foram excluídas por não relatarem desfecho. No total, n = 182 publicações foram excluídas e n = 58 publicações foram selecionadas. Numa segunda avaliação, n = 33 publicações foram excluídas manualmente por duplicata. O número de publicações incluídas na primeira atualização foi de n = 25, descartando-se n = 215 publicações.

Figura 3. Fluxograma PRISMA da primeira atualização

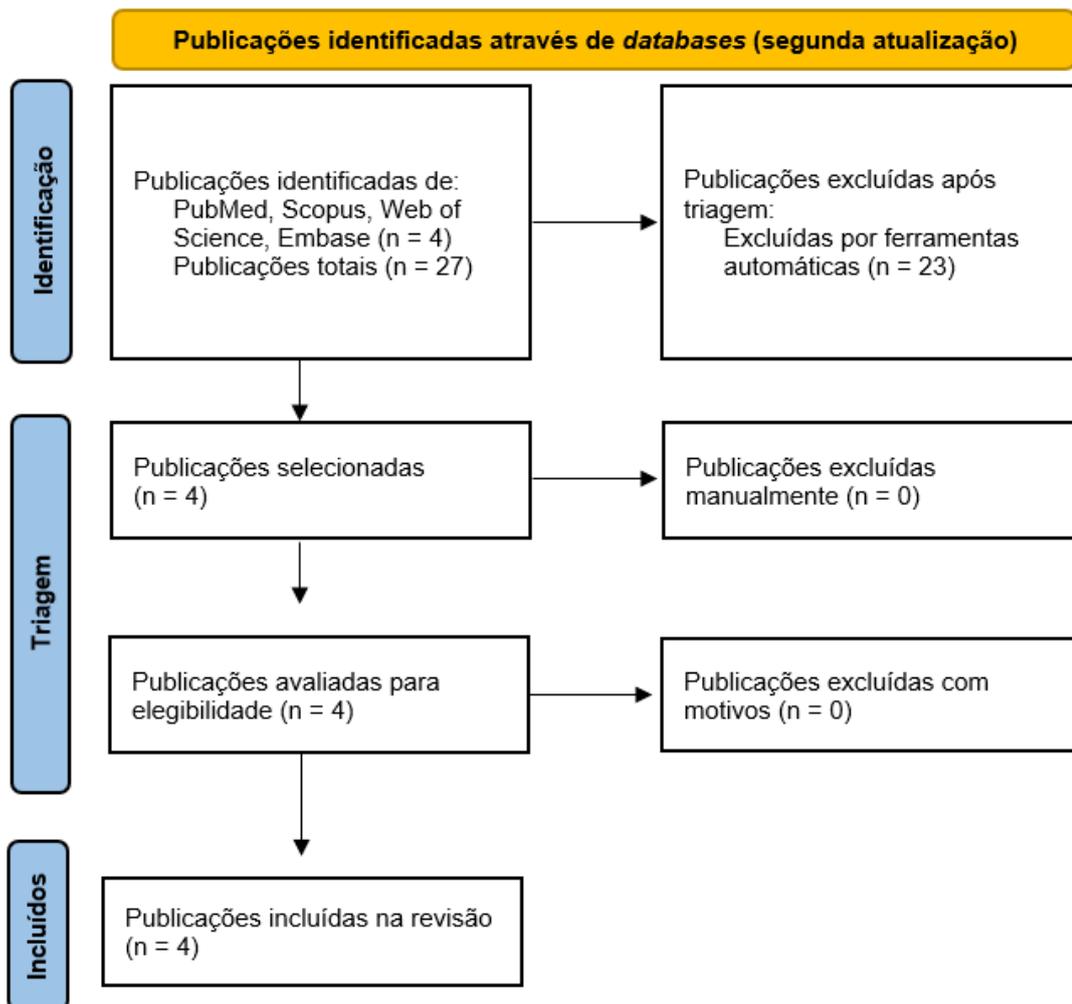


Adaptado de: PAGE et al. (2020).

Todas as etapas de estratégia de busca, triagem e elegibilidade para a segunda atualização do banco de dados estão representadas no fluxograma PRISMA (Figura 4). A busca realizada entre 22 de maio de 2022 e 10 de março de 2023 identificou n = 3 publicações no *PubMed*, n = 10 publicações no *Scopus*, n = 0 publicações no *Web of Science* e n = 14 no *Embase*, totalizando n = 27 publicações. Foi feita uma triagem das publicações selecionadas no

*Endnote*, onde  $n = 2$  publicações foram excluídas por se tratarem de revisões;  $n = 0$  publicações foram excluídas por serem estudos de co-tratamento;  $n = 6$  publicações foram excluídas por se tratarem de duplicatas;  $n = 0$  publicações foram excluídas por não relatarem população;  $n = 15$  publicações foram excluídas por não relatarem intervenção; e  $n = 0$  publicações foram excluídas por não relatarem desfecho. No total,  $n = 23$  publicações foram descartadas e  $n = 4$  publicações foram selecionadas.

Figura 4. Fluxograma PRISMA da segunda atualização



Adaptado de: PAGE et al. (2020).

## 6.2 Dados qualitativos extraídos da base de referências atualizada

Dos artigos incluídos na primeira atualização ( $n = 25$  publicações), três foram excluídos em decorrência da ausência de informações sobre o desfecho comportamental. As publicações incluídas ( $n = 22$ ) forneceram 70 estudos que tiveram dados extraídos. Há diferença no número de publicações e número de estudos porque alguns autores realizaram mais de um estudo dentro

da mesma publicação (ou seja, usaram diferentes tipos de antidepressivos, ou diferentes marcadores de neurogênese, ou diferentes dosagens do antidepressivo ou do marcador de neurogênese, entre outras alterações, portanto, isso configura estudos separados).

Para a realização desses estudos, foram usadas diferentes linhagens de ratos ou camundongos, machos ou fêmeas, tratados com os antidepressivos fluoxetina, imipramina, escitalopram, paroxetina, fluvoxamina, citalopram e amitriptilina. Algumas publicações também reportaram protocolos de estresse (como o CMS) além de testes comportamentais, sendo este último um item obrigatório para inclusão. Os artigos incluídos na primeira atualização foram: Ayuob et al. (2017), Namestkova et al. (2005), Podolan et al. (2019), Ribeiro et al. (2022), Surget et al. (2008), Surget et al. (2016), Troubat et al. (2021), Xiao et al. (2021), Zavvari et al. (2020), Zhang et al. (2019), Zhong et al. (2019), Moriguchi et al. (2015), Tamaki et al. (2008), Jing et al. (2019), Li et al. (2006), Du et al. (2020), Kumar and Mondal (2016), Bianchi et al. (2010), Zhao et al. (2020), Miller et al. (2008), Shi et al. (2010), Pilar-Cuéllar et al. (2012).

Dos artigos incluídos na segunda atualização (n = 4 publicações), dois foram excluídos por ausência de desfecho para neurogênese e um foi excluído por co-tratamento. A exclusão ocorreu na fase de análise de dados quantitativos, sendo assim, apenas um estudo teve seus dados qualitativos incluídos nas análises. Nesse estudo foi usada uma linhagem de camundongos machos, tratados com fluoxetina. A publicação também reportou protocolo de estresse e testes comportamentais. O artigo incluído na segunda atualização foi Nazir et al. (2022). Ao todo, 23 publicações e 71 novos estudos foram incluídos e colaboraram com a atualização da revisão sistemática. Todas as publicações elegíveis estão disponíveis no Apêndice A.

Os dados qualitativos extraídos dos estudos incluídos estão descritos abaixo, especificando informações referentes ao modelo animal utilizado, os protocolos de estresse e testes comportamentais (Tabela 1), bem como o tipo de antidepressivo usado (Tabela 2) e o marcador de neurogênese escolhido para o estudo (Tabela 3).

Tabela 1. Dados qualitativos: relato do modelo animal

(continua)

Publicação	Ano	Estudo	Espécie	Sexo	Linhagem	Estresse	Teste comportamental
Ayuob et al	2017	1	C	M	Swiss	CMS	FST, EPM, OFT
Namestkova et al	2005	1	R	M	Wistar	NR	MWM
Podolan et al	2019	1	C	M	Swiss	NR	OFT

(continuação)

<b>Publicação</b>	<b>Ano</b>	<b>Estudo</b>	<b>Espécie</b>	<b>Sexo</b>	<b>Linhagem</b>	<b>Estresse</b>	<b>Teste comportamental</b>
Podolan et al	2019	2	C	M	Swiss	NR	OFT
Podolan et al	2019	3	C	M	Swiss	NR	OFT
Podolan et al	2019	4	C	M	Swiss	NR	OFT
Podolan et al	2019	5	C	M	Swiss	NR	OFT
Podolan et al	2019	6	C	M	Swiss	NR	OFT
Podolan et al	2019	7	C	M	Swiss	NR	OFT
Podolan et al	2019	8	C	M	Swiss	NR	OFT
Ribeiro et al	2022	1	C	M	C57BL/6	CUS	OFT, TST, NSFT
Surget et al	2008	1	C	M	BALB/c	CMS	SST, NSFT
Surget et al	2008	2	C	M	BALB/c	CMS	SST, NSFT
Surget et al	2016	1	C	M	CD-1	NR	OFT, FST, MWM
Surget et al	2016	2	C	M	CD-1	NR	OFT, FST, MWM
Troubat et al	2021	1	C	M	BALB/c	CMS	NBT, SST, OFT, EPM, TST
Xiao et al	2021	1	C	M	ICR	CMS	SPT, TST, EPM
Zavvari et al	2020	1	R	M	Wistar	CMS	FST
Zhang et al	2019	1	C	M	ICR	CMS	SPT, OFT, TST
Zhong et al	2019	1	C	M	C57BL/6	CMS	SPT, FST, TST, OFT, NSFT
Moriguchi et al	2015	1	C	M	CaMKIV	NR	TST, FST
Moriguchi et al	2015	2	C	M	CaMKIV	NR	TST, FST
Tamaki et al	2008	1	C	M	Std-ddY	WIRS	UT-w/T, FST
Tamaki et al	2008	2	C	M	Std-ddY	WIRS	UT-w/T, FST
Jing et al	2019	1	C	M	Balb/C	NR	SPT, OFT, TST, FST
Li et al	2006	1	C	M	Kun-Ming	CMS	OFT
Du et al	2020	1	R	M	Sprague-Dawley	CMS	SPT, OFT
Kumar and Mondal	2016	1	R	M	Sprague-Dawley	CUS	SBT, FST, TST
Kumar and Mondal	2016	2	R	M	Sprague-Dawley	CUS	SBT, FST, TST
Bianchi et al	2010	1	C	M/F	Euploid	NR	CFCT
Bianchi et al	2010	2	C	M/F	Ts65Dn	NR	CFCT
Bianchi et al	2010	3	C	M/F	Euploid	NR	CFCT
Bianchi et al	2010	4	C	M/F	Ts65Dn	NR	CFCT
Bianchi et al	2010	5	C	M/F	Euploid	NR	CFCT
Bianchi et al	2010	6	C	M/F	Ts65Dn	NR	CFCT
Bianchi et al	2010	7	C	M/F	Euploid	NR	CFCT
Bianchi et al	2010	8	C	M/F	Ts65Dn	NR	CFCT
Bianchi et al	2010	9	C	M/F	Euploid	NR	CFCT
Bianchi et al	2010	10	C	M/F	Ts65Dn	NR	CFCT
Bianchi et al	2010	11	C	M/F	Euploid	NR	CFCT
Bianchi et al	2010	12	C	M/F	Ts65Dn	NR	CFCT
Bianchi et al	2010	13	C	M/F	Euploid	NR	CFCT
Bianchi et al	2010	14	C	M/F	Ts65Dn	NR	CFCT
Bianchi et al	2010	15	C	M/F	Euploid	NR	CFCT
Bianchi et al	2010	16	C	M/F	Ts65Dn	NR	CFCT
Bianchi et al	2010	17	C	M/F	Euploid	NR	CFCT
Bianchi et al	2010	18	C	M/F	Ts65Dn	NR	CFCT
Bianchi et al	2010	19	C	M/F	Euploid	NR	CFCT
Bianchi et al	2010	20	C	M/F	Ts65Dn	NR	CFCT

(conclusão)

Publicação	Ano	Estudo	Espécie	Sexo	Linhagem	Estresse	Teste comportamental
Bianchi et al	2010	21	C	M/F	Euploid	NR	CFCT
Bianchi et al	2010	22	C	M/F	Ts65Dn	NR	CFCT
Zhao et al	2020	1	C	M	ICR	CMS	SPT, OFT, FST, TST
Miller et al	2008	1	C	M	DBA/2J	NR	TST
Miller et al	2008	2	C	M	DBA/2J	NR	TST
Miller et al	2008	3	C	M	DBA/2J	NR	TST
Miller et al	2008	4	C	M	DBA/2J	NR	TST
Miller et al	2008	5	C	M	DBA/2J	NR	TST
Miller et al	2008	6	C	M	DBA/2J	NR	TST
Miller et al	2008	7	C	M	DBA/2J	NR	TST
Miller et al	2008	8	C	M	DBA/2J	NR	TST
Miller et al	2008	9	C	M	DBA/2J	NR	TST
Miller et al	2008	10	C	M	DBA/2J	NR	TST
Miller et al	2008	11	C	M	DBA/2J	NR	TST
Miller et al	2008	12	C	M	DBA/2J	NR	TST
Miller et al	2008	13	C	M	129S1	NR	TST
Miller et al	2008	14	C	M	A/J	NR	TST
Miller et al	2008	15	C	M	SWR/J	NR	TST
Shi et al	2010	1	C	M	Kun-Ming	NR	FST, TST
Shi et al	2010	2	R	M	Sprague-Dawley	CMS	OFT, SPT
Pilar-Cuéllar et al	2012	1	R	M	Sprague-Dawley	NR	TST
Nazir et al	2022	1	C	M	BALB/c	UCMS	FST, EPM, SIT, NSFT

Legenda: C = Camundongo; R = Rato; M = Macho; F = Fêmea; CMS = Chronic Mild Stress; CUS = Chronic Unpredictable Stress; WIRS = Water Immersion and Restraint Stress; UCMS = Chronic Unpredictable Mild Stress; FST = Forced Swim Test; EPM = Elevated Plus Maze; OFT = Open Field Test; MWM = Morris Water Maze; TST = Tail Suspension Test; NSFT = Novelty-Suppressed Feeding Test; SST = Sucrose Splash Test; NBT = Nest Building Test; SPT = Sucrose Preference Test; UT-w/T = Unconditioning Test With Tone; SBT = Shuttle Box Test; CFCT = Contextual Fear Conditioning Test; SIT = Social Interaction Test; NR = Não reporta.

Fonte: elaborado pela autora (2023).

Tabela 2. Dados qualitativos: relato do antidepressivo

(continua)

Publicação	Ano	Estudo	Tipo ADT	Dose ADT (mg/Kg)	Dur. do tratamento (dias)	Nº de injeções (dia)
Ayuob et al	2017	1	Flx	20	14	1
Namestkova et al	2005	1	Flx	5	15	1
Podolan et al	2019	1	Imi	30	2h	1
Podolan et al	2019	2	Imi	30	1	1
Podolan et al	2019	3	Imi	0.06 nmol	2h	1
Podolan et al	2019	4	Imi	0.06 nmol	1	1
Podolan et al	2019	5	Imi	0.2 nmol	2h	1
Podolan et al	2019	6	Imi	0.2 nmol	1	1
Podolan et al	2019	7	Imi	0.2 nmol	2h	1
Podolan et al	2019	8	Imi	0.06 nmol	1	1
Ribeiro et al	2022	1	Esc	10	21	1
Surget et al	2008	1	Flx	10	27	1
Surget et al	2008	2	Imi	20	27	1

(continuação)

Publicação	Ano	Estudo	Tipo ADT	Dose ADT (mg/Kg)	Dur. do tratamento (dias)	Nº de injeções (dia)
Surget et al	2016	1	Flx	10	35	1
Surget et al	2016	2	Flx	10	35	1
Troubat et al	2021	1	Flx	15	42	1
Xiao et al	2021	1	Flx	10	21	1
Zavvari et al	2020	1	Flx	18	24	1
Zhang et al	2019	1	Flx	15	21	1
Zhong et al	2019	1	Esc	10	21	1
Moriguchi et al	2015	1	Prx	1	14	1
Moriguchi et al	2015	2	Flv	2.5	14	1
Tamaki et al	2008	1	Flv	30	14	1
Tamaki et al	2008	2	Imi	30	14	1
Jing et al	2019	1	Esc	10	7	1
Li et al	2006	1	Imi	10	24	1
Du et al	2020	1	Cit	10	28	1
Kumar and Mondal	2016	1	Imi	20	35	1
Kumar and Mondal	2016	2	Imi	20	35	1
Bianchi et al	2010	1	Flx	5 (P3-P7); 10 (P8-P15)	12	1
Bianchi et al	2010	2	Flx	5 (P3-P7); 10 (P8-P15)	12	1
Bianchi et al	2010	3	Flx	5 (P3-P7); 10 (P8-P15)	12	1
Bianchi et al	2010	4	Flx	5 (P3-P7); 10 (P8-P15)	12	1
Bianchi et al	2010	5	Flx	5 (P3-P7); 10 (P8-P15)	12	1
Bianchi et al	2010	6	Flx	5 (P3-P7); 10 (P8-P15)	12	1
Bianchi et al	2010	7	Flx	5 (P3-P7); 10 (P8-P15)	12	1
Bianchi et al	2010	8	Flx	5 (P3-P7); 10 (P8-P15)	12	1
Bianchi et al	2010	9	Flx	5 (P3-P7); 10 (P8-P15)	12	1
Bianchi et al	2010	10	Flx	5 (P3-P7); 10 (P8-P15)	12	1
Bianchi et al	2010	11	Flx	5 (P3-P7); 10 (P8-P15)	12	1
Bianchi et al	2010	12	Flx	5 (P3-P7); 10 (P8-P15)	12	1
Bianchi et al	2010	13	Flx	5 (P3-P7); 10 (P8-P15)	12	1
Bianchi et al	2010	14	Flx	5 (P3-P7); 10 (P8-P15)	12	1
Bianchi et al	2010	15	Flx	5 (P3-P7); 10 (P8-P15)	12	1
Bianchi et al	2010	16	Flx	5 (P3-P7); 10 (P8-P15)	12	1
Bianchi et al	2010	17	Flx	5 (P3-P7); 10 (P8-P15)	12	1
Bianchi et al	2010	18	Flx	5 (P3-P7); 10 (P8-P15)	12	1
Bianchi et al	2010	19	Flx	5 (P3-P7); 10 (P8-P15)	12	1
Bianchi et al	2010	20	Flx	5 (P3-P7); 10 (P8-P15)	12	1
Bianchi et al	2010	21	Flx	5 (P3-P7); 10 (P8-P15)	12	1
Bianchi et al	2010	22	Flx	5 (P3-P7); 10 (P8-P15)	12	1
Zhao et al	2020	1	Flx	20	28	1
Miller et al	2008	1	Flx	5	1	1
Miller et al	2008	2	Flx	5	6	1
Miller et al	2008	3	Flx	5	21	1
Miller et al	2008	4	Flx	10	1	1
Miller et al	2008	5	Flx	10	6	1
Miller et al	2008	6	Flx	10	21	1
Miller et al	2008	7	Flx	14	1	1

(conclusão)

Publicação	Ano	Estudo	Tipo ADT	Dose ADT (mg/Kg)	Dur. do tratamento (dias)	Nº de injeções (dia)
Miller et al	2008	8	Flx	14	6	1
Miller et al	2008	9	Flx	14	21	1
Miller et al	2008	10	Flx	18	1	1
Miller et al	2008	11	Flx	18	6	1
Miller et al	2008	12	Flx	18	21	1
Miller et al	2008	13	Flx	18	21	1
Miller et al	2008	14	Flx	18	21	1
Miller et al	2008	15	Flx	18	21	1
Shi et al	2010	1	Ami	15	1	1
Shi et al	2010	2	Ami	10	14	NR
Pilar-Cuéllar et al	2012	1	Flx	5	7	1
Nazir et al	2022	1	Flx	10	49	1

Legenda: ADT = Antidepressivo; Dur. do tratamento (dias) = Duração do tratamento (em dias); Nº de injeções (dias) = Número de injeções aplicadas (por dia); Flx = Fluoxetina; Imi = Imipramina; Esc = Escitalopram; Prx = Paroxetina; Flv = Fluvoxamina; Cit = Citalopram; Ami = Amitriptilina; P = Dia pós-natal; NR = Não reporta.

Fonte: elaborado pela autora (2023).

Tabela 3. Dados qualitativos: relato do marcador de neurogênese

(continua)

Publicação	Ano	Estudo	Marcador	Dose BrdU (mg/Kg)	Nº de injeções BrdU	Sobrevivência BrdU (dias)
Ayuob et al	2017	1	Ki-67	NR	NR	NR
Namestkova et al	2005	1	BrdU	18 mg/ml	3	1
Podolan et al	2019	1	Ki-67	NR	NR	NR
Podolan et al	2019	2	Ki-67	NR	NR	NR
Podolan et al	2019	3	Ki-67	NR	NR	NR
Podolan et al	2019	4	Ki-67	NR	NR	NR
Podolan et al	2019	5	Ki-67	NR	NR	NR
Podolan et al	2019	6	Ki-67	NR	NR	NR
Podolan et al	2019	7	DCX	NR	NR	NR
Podolan et al	2019	8	DCX	NR	NR	NR
Ribeiro et al	2022	1	DCX	NR	NR	NR
Surget et al	2008	1	BrdU	300	12	1
Surget et al	2008	2	BrdU	300	12	1
Surget et al	2016	1	DCX	NR	NR	NR
Surget et al	2016	2	Ki-67	NR	NR	NR
Troubat et al	2021	1	DCX	NR	NR	NR
Xiao et al	2021	1	DCX	NR	NR	NR
Zavvari et al	2020	1	BrdU	50	4	4
Zhang et al	2019	1	BrdU	150	3	23
Zhong et al	2019	1	DCX	NR	NR	NR
Moriguchi et al	2015	1	BrdU	NR	NR	NR
Moriguchi et al	2015	2	BrdU	NR	NR	NR
Tamaki et al	2008	1	BrdU	50	28	12h
Tamaki et al	2008	2	BrdU	50	28	12h

(continuação)

Publicação	Ano	Estudo	Marcador	Dose BrdU (mg/Kg)	Nº de injeções BrdU	Sobrevivência BrdU (dias)
Jing et al	2019	1	DCX	NR	NR	NR
Li et al	2006	1	BrdU	100	4	1
Du et al	2020	1	BrdU	50	4	13
Kumar and Mondal	2016	1	BrdU	100	2	1
Kumar and Mondal	2016	2	DCX	NR	NR	NR
Bianchi et al	2010	1	BrdU	150 ug/g	1	2h
Bianchi et al	2010	2	BrdU	150 ug/g	1	2h
Bianchi et al	2010	3	BrdU	150 ug/g	1	2h
Bianchi et al	2010	4	BrdU	150 ug/g	1	2h
Bianchi et al	2010	5	BrdU	150 ug/g	1	30
Bianchi et al	2010	6	BrdU	150 ug/g	1	30
Bianchi et al	2010	7	BrdU	150 ug/g	1	30
Bianchi et al	2010	8	BrdU	150 ug/g	1	30
Bianchi et al	2010	9	NeuN/BrdU	150 ug/g	1	30
Bianchi et al	2010	10	NeuN/BrdU	150 ug/g	1	30
Bianchi et al	2010	11	GFAP/BrdU	150 ug/g	1	30
Bianchi et al	2010	12	GFAP/BrdU	150 ug/g	1	30
Bianchi et al	2010	13	Neither/BrdU	150 ug/g	1	30
Bianchi et al	2010	14	Neither/BrdU	150 ug/g	1	30
Bianchi et al	2010	15	NeuN/BrdU	150 ug/g	1	30
Bianchi et al	2010	16	NeuN/BrdU	150 ug/g	1	30
Bianchi et al	2010	17	GFAP/BrdU	150 ug/g	1	30
Bianchi et al	2010	18	GFAP/BrdU	150 ug/g	1	30
Bianchi et al	2010	19	Neither/BrdU	150 ug/g	1	30
Bianchi et al	2010	20	Neither/BrdU	150 ug/g	1	30
Bianchi et al	2010	21	Ki-67	150 ug/g	1	30
Bianchi et al	2010	22	Ki-67	150 ug/g	1	30
Zhao et al	2020	1	DCX	NR	NR	NR
Miller et al	2008	1	BrdU	200	1	1
Miller et al	2008	2	BrdU	200	1	1
Miller et al	2008	3	BrdU	200	1	1
Miller et al	2008	4	BrdU	200	1	1
Miller et al	2008	5	BrdU	200	1	1
Miller et al	2008	6	BrdU	200	1	1
Miller et al	2008	7	BrdU	200	1	1
Miller et al	2008	8	BrdU	200	1	1
Miller et al	2008	9	BrdU	200	1	1
Miller et al	2008	10	BrdU	200	1	1
Miller et al	2008	11	BrdU	200	1	1
Miller et al	2008	12	BrdU	200	1	1
Miller et al	2008	13	BrdU	200	1	1
Miller et al	2008	14	BrdU	200	1	1
Miller et al	2008	15	BrdU	200	1	1
Shi et al	2010	1	BrdU	NR	NR	NR
Shi et al	2010	2	BrdU	50	6	NR
Pilar-Cuéllar et al	2012	1	BrdU	300	8	1

							(conclusão)
Publicação	Ano	Estudo	Marcador	Dose BrdU (mg/Kg)	Nº de injeções BrdU	Sobrevivência BrdU (dias)	
Nazir et al	2022	1	Ki-67	NR	NR	NR	

Legenda: Nº de injeções BrdU = Número de injeções aplicadas de BrdU (durante todo o tratamento); Sobrevivência BrdU (dias) = Tempo de sobrevivência após aplicação do BrdU (em dias); NR = Não reporta.

Fonte: elaborado pela autora (2023).

### 6.3 RoB dos artigos incluídos na base de referências atualizada

Aplicada aos artigos incluídos na primeira atualização, a ferramenta RoB identificou baixo risco de viés de seleção na publicação de Troubat et al. (2021) no item “sequência de alocação”. Nas demais publicações, esse item é “incerto”. Em todas as publicações, os itens “grupos (tratado e controle) similares” e “alocação ocultada” são “incertos”. Para o viés de desempenho, as publicações de Kumar and Mondal (2016), Bianchi et al. (2010), Zhao et al. (2020) e Miller et al. (2008) apresentam risco de viés “incerto” no item “animais alojados aleatoriamente”. As demais publicações possuem baixo risco de viés. Para o item “investigadores cegados”, apenas as publicações de Ribeiro et al. (2022), Troubat et al. (2021), Zhong et al. (2019), Moriguchi et al. (2015), Jing et al. (2019), Shi et al. (2010) e Pilar-Cuéllar et al. (2012) possuem baixo risco de viés. As demais publicações possuem viés “incerto”.

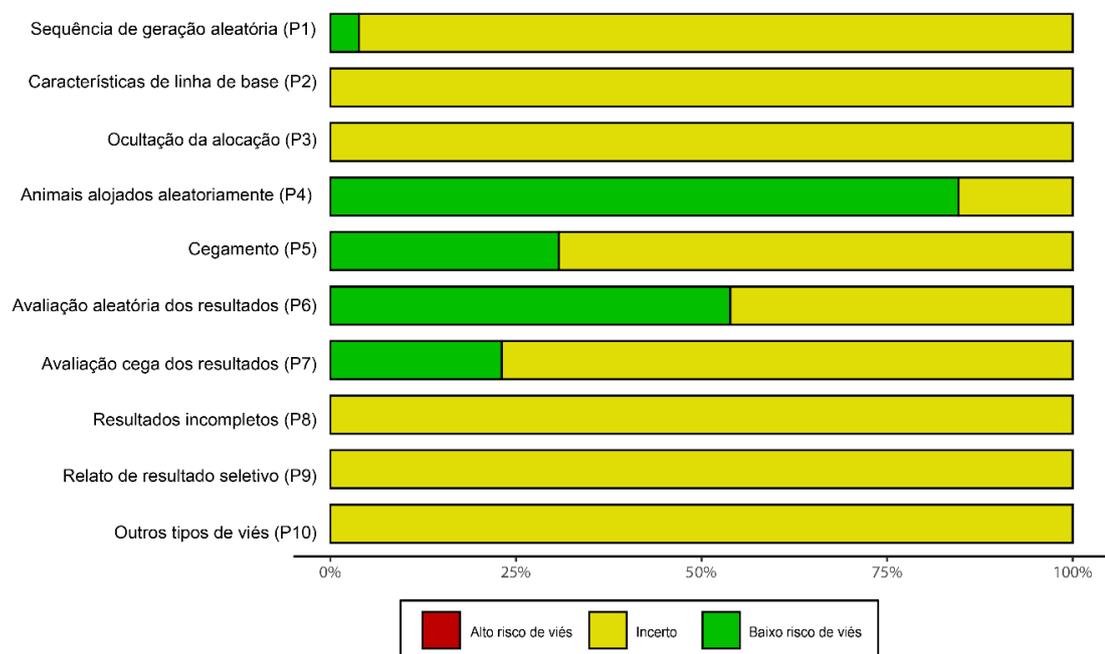
Os riscos de viés de detecção são baixos no item “animais selecionados aleatoriamente para resultado” nas publicações de Ayuob et al. (2017), Namestkova et al. (2005), Ribeiro et al. (2022), Surget et al. (2016), Troubat et al. (2021), Xiao et al. (2021), Zavvari et al. (2020), Zhang et al. (2019), Zhong et al. (2019), Jing et al. (2019), Du et al. (2020), Kumar and Mondal (2016) e Shi et al. (2010). Nas demais publicações, o risco de viés é “incerto”. No item “avaliação cega de resultado”, o risco de viés foi baixo somente nas publicações de Ribeiro et al. (2022), Troubat et al. (2021), Moriguchi et al. (2015), Tamaki et al. (2008) e Miller et al. (2008). O restante das publicações foi classificado como viés “incerto”. O risco de viés de relatório que corresponde aos itens “dados de desfecho adequadamente abordados”, “relatos de estudo livres de seleção de desfecho” e “outros vieses” foi “incerto” em todas as publicações incluídas.

Aplicada ao artigo incluído na segunda atualização, a ferramenta RoB identificou risco “incerto” de viés de seleção nos itens “sequência de alocação”, “grupos (tratado e controle) similares” e “alocação ocultada”. Para o viés de desempenho, a publicação possui baixo risco de viés no item “animais alojados aleatoriamente”. Para o item “investigadores cegados”, a

publicação possui viés “incerto”. O risco de viés de detecção é baixo no item “animais selecionados aleatoriamente para resultado”. No item “avaliação cega de resultado”, o risco de viés foi classificado como “incerto”. O risco de viés de relatório que corresponde aos itens “dados de desfecho adequadamente abordados”, “relatos de estudo livres de seleção de desfecho” e “outros vieses” também foi “incerto”.

A análise dos dados de ambas as atualizações pode ser visualizada no gráfico abaixo (Figura 5).

Figura 5. Diagrama RoB dos artigos no banco de referências atualizado



Fonte: elaborado por BOLZAN E HAMZE (2023).

#### 6.4 Checklist CAMARADES dos artigos incluídos na base de referências atualizada

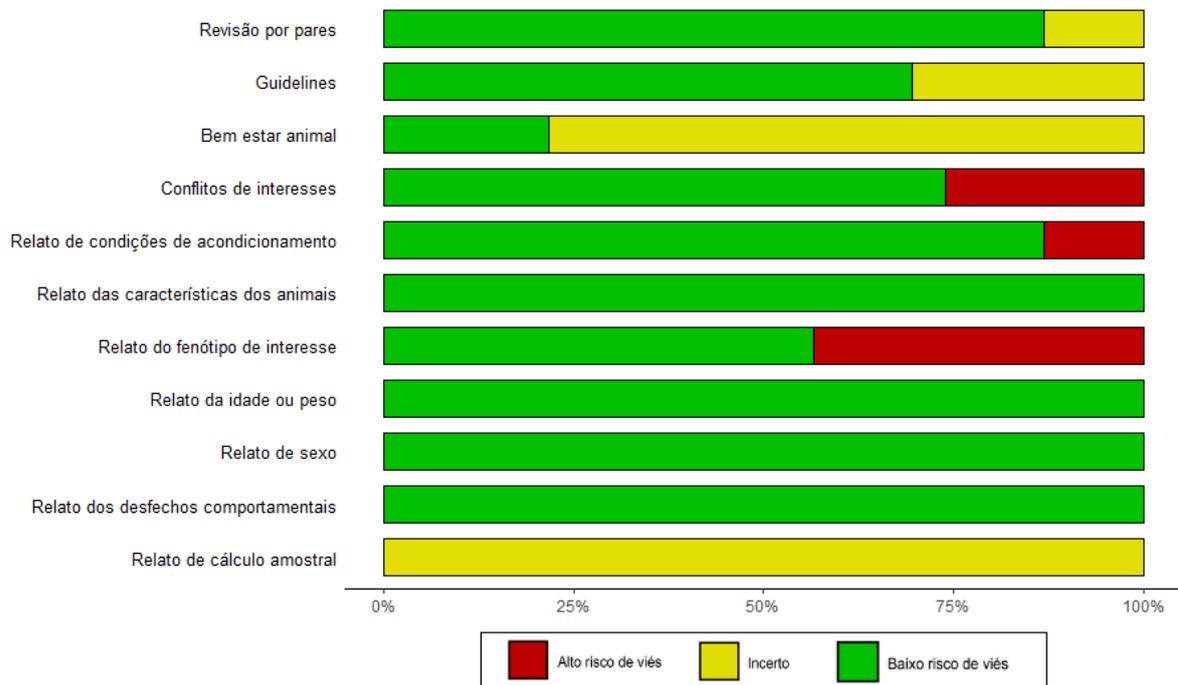
Aplicada aos artigos incluídos na primeira atualização, o item “publicação revisada por pares” foi considerado como sendo baixo risco de viés em quase todas as publicações, exceto as publicações de Ayuob et al. (2017), Moriguchi et al. (2015) e Bianchi et al. (2010), que foram consideradas como “incerto”. O item “estudo seguiu algum guia de experimentação animal” teve baixo risco de viés em quase todas as publicações, exceto Namestkova et al. (2005), Surget et al. (2016), Zhang et al. (2019), Moriguchi et al. (2015), Bianchi et al. (2010), Miller et al. (2008) e Pilar-Cuéllar et al. (2012), que possuem viés “incerto”. De mesmo modo, o item “declaração de conformidade com o bem-estar animal” teve risco de viés incerto na maioria das publicações, exceto nas publicações de Podolan et al. (2019), Tamaki et al. (2008), Kumar and

Mondal (2016) e Bianchi et al. (2010), que foram classificados como risco de viés “baixo”. No item “declaração de conflitos de interesse”, as publicações de Ayuob et al. (2017), Namestkova et al. (2005), Tamaki et al. (2008), Li et al. (2006), Bianchi et al. (2010) e Shi et al. (2010) possuem risco de viés alto, enquanto que as demais publicações possuem risco de viés baixo. O item “condições de acondicionamento” possui risco de viés alto apenas nas publicações de Li et al. (2006), Miller et al. (2008) e Pilar-Cuéllar et al. (2012), e o restante das publicações possui risco de viés baixo. Para o item “fenótipo de interesse”, as publicações de Namestkova et al. (2005), Podolan et al. (2019), Surget et al. (2008), Surget et al. (2016), Tamaki et al. (2008), Li et al. (2006), Bianchi et al. (2010), Miller et al. (2008), Shi et al. (2010) e Pilar-Cuéllar et al. (2012) possuem alto risco de viés, e todas as outras publicações possuem baixo risco de viés. Nos itens “espécie ou linhagem”, “idade, peso ou estágio de vida”, “sexo” e “método do teste comportamental”, todas as publicações foram classificadas como risco de viés “baixo”. Todas as publicações foram consideradas como risco de viés “incerto” no item “cálculo amostral”.

Aplicada ao artigo incluído na segunda atualização, o risco de viés para o item “publicação revisada por pares” é baixo. Nos itens “estudo seguiu algum guia de experimentação animal”, “declaração de conformidade com o bem-estar animal”, “fenótipo de interesse”, “declaração de conflitos de interesse”, “condições de acondicionamento”, “espécie ou linhagem”, “idade, peso ou estágio de vida”, “sexo” e “método do teste comportamental”, a publicação também teve baixo risco de viés. A publicação foi considerada como risco de viés “incerto” no item “cálculo amostral”.

A análise dos dados de ambas as atualizações pode ser visualizada no gráfico abaixo (Figura 6).

Figura 6. Diagrama CAMARADES dos artigos no banco de referências atualizado



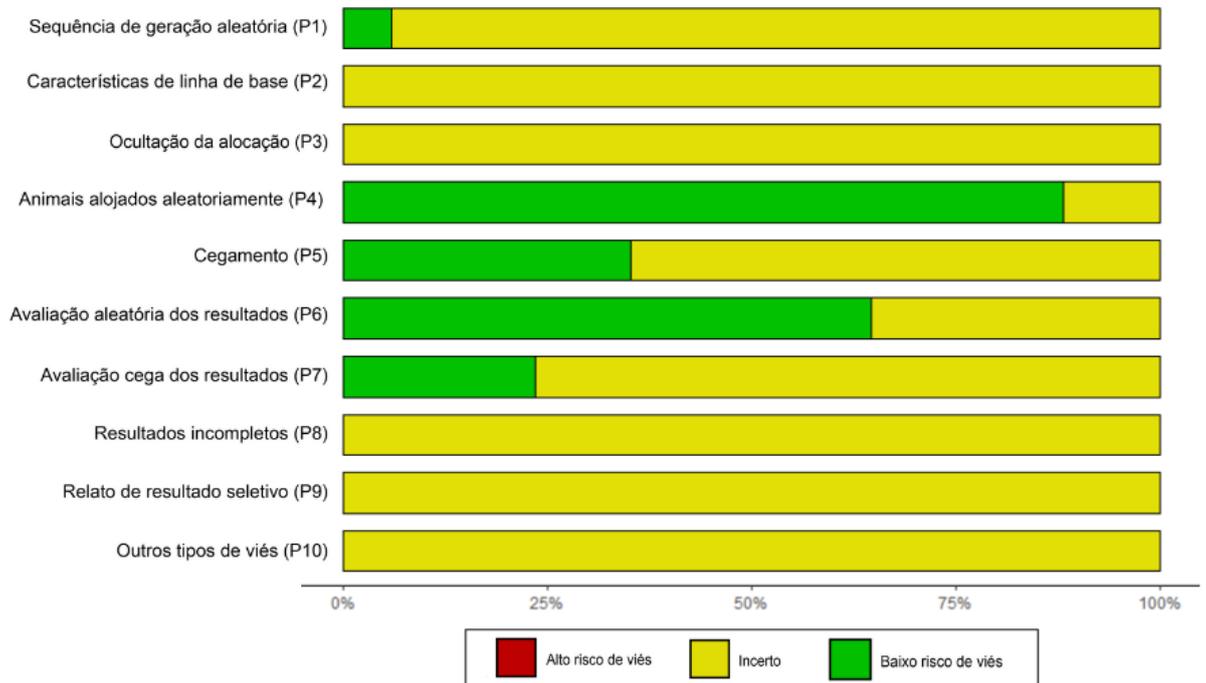
Fonte: elaborado por BOLZAN E HAMZE (2023).

### 6.5 Análise dos artigos que relatam ou não o uso de guia de experimentação animal

Foi verificado que cerca de 75% das publicações relataram o uso de algum guia de experimentação animal. Buscando visualizar melhor se a utilização de guias fez ou não alguma diferença na qualidade dos estudos conduzidos nas publicações, foram elaborados diagramas separados das publicações que relataram uso de algum guia e das publicações que não deixaram claro se seguiram estes guias.

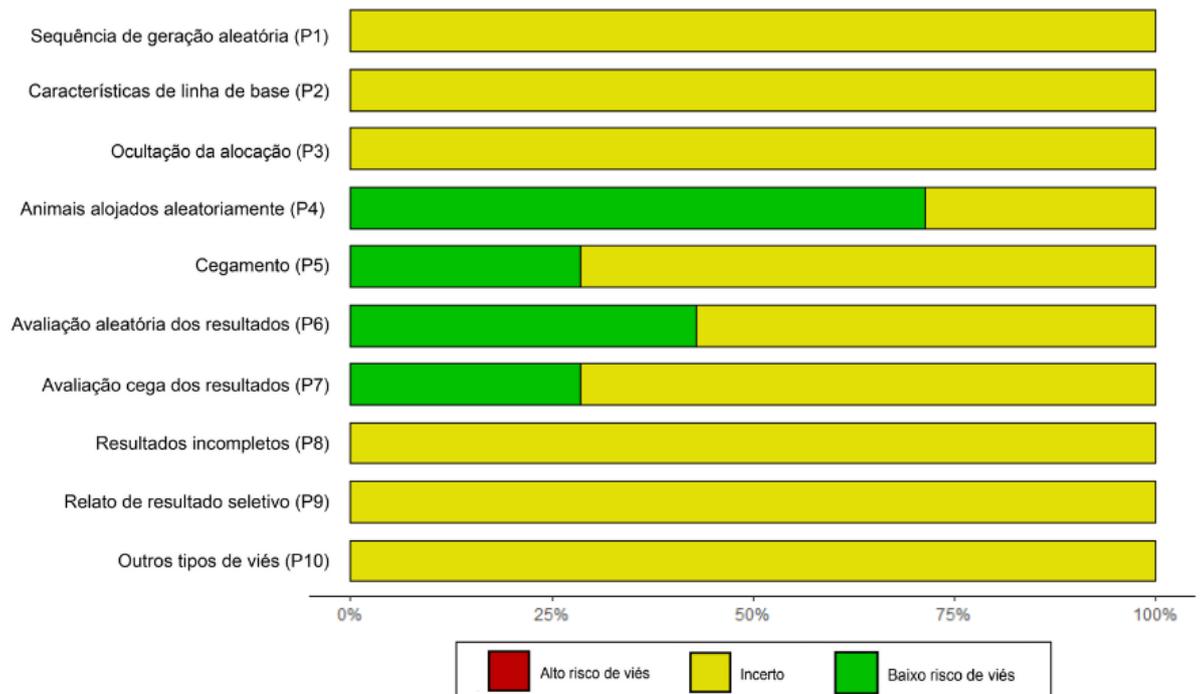
A diferença entre os diagramas, tanto para os parâmetros do RoB quanto para os da CAMARADES, não foi muito expressiva. No caso dos diagramas RoB, percebe-se que o único item que apresentou menor número de publicações com baixo risco de viés nas publicações que utilizaram guias de experimentação animal (Figura 7) foi o item “avaliação cega de resultado”; no entanto, a discrepância é de apenas uma publicação. Nos demais itens onde se nota uma diferença, isto é, nos itens “sequência de alocação”, “animais alojados aleatoriamente”, “investigadores cegados” e “animais selecionados aleatoriamente para resultado”, houve um aumento nos números de publicações com baixo risco de viés em relação às publicações que não seguiram guias de experimentação animal (Figura 8).

Figura 7. Diagrama RoB das publicações que utilizaram guias



Fonte: elaborado por BOLZAN E HAMZE (2023).

Figura 8. Diagrama RoB das publicações que não utilizaram guias

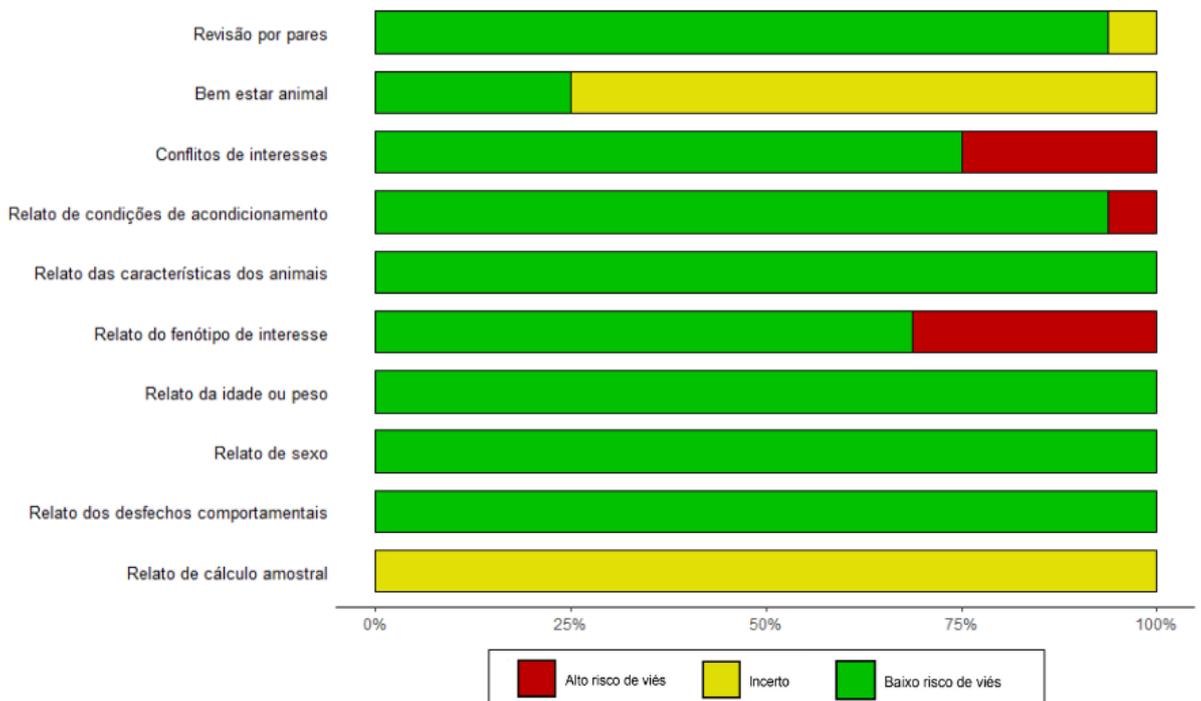


Fonte: elaborado por BOLZAN E HAMZE (2023).

Comparando os diagramas CAMARADES, pode-se observar que todos os itens que apresentaram discrepância no diagrama das publicações que não utilizaram guias de experimentação animal (Figura 10), isto é, os itens “publicação revisada por pares”, “declaração de conformidade com o bem-estar animal”, “declaração de conflitos de interesse”, “condições de acondicionamento” e “fenótipo de interesse”, possuem menos publicações com baixo risco de viés em relação ao diagrama das publicações que relataram o uso de algum guia (Figura 9).

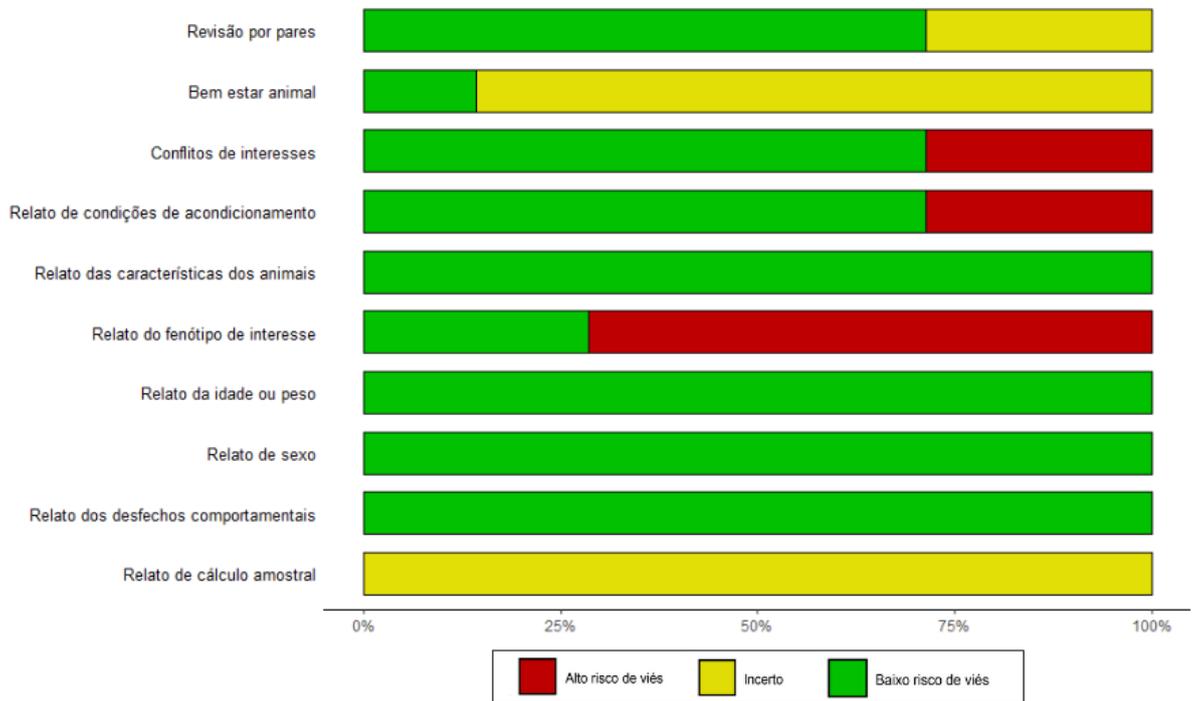
Apenas uma publicação incluída na atualização, a de Ribeiro et al. (2022), relatou o uso do ARRIVE como guia. Por esse motivo, não foi feito um diagrama específico para o ARRIVE, visto que não haveria como fazer comparações com outras publicações, e, portanto, a publicação de Ribeiro et al. (2022) está inserida no diagrama das publicações que utilizaram guias de experimentação animal, sem distinção de quais foram.

Figura 9. Diagrama CAMARADES das publicações que utilizaram guias



Fonte: elaborado por BOLZAN E HAMZE (2023).

Figura 10. Diagrama CAMARADES das publicações que não utilizaram guias



Fonte: elaborado por BOLZAN E HAMZE (2023).

## 7 DISCUSSÃO

As revisões sistemáticas sintetizam pesquisas relevantes em torno de uma questão específica, e novas identificações de estudos podem alterar a conclusão dessa revisão (GARNER et al., 2016). Porém, as conclusões de uma revisão sistemática ou meta-análise podem mudar com o tempo por causa da publicação de novos estudos relevantes para a revisão. Assim, se os estudos novos não forem incluídos na revisão, isso ameaça a sua validade e, criticamente, pode indicar que a conclusão da revisão talvez induza a um erro (GARNER et al., 2016). Desse modo, é importante não apenas realizar atualizações, como também buscar meios de identificar novos estudos. Além disso, a validade das evidências em revisões sistemáticas depende da qualidade metodológica dos estudos individuais que estão incluídos nela (NEGARANDEH E BEYKMIRZA, 2020).

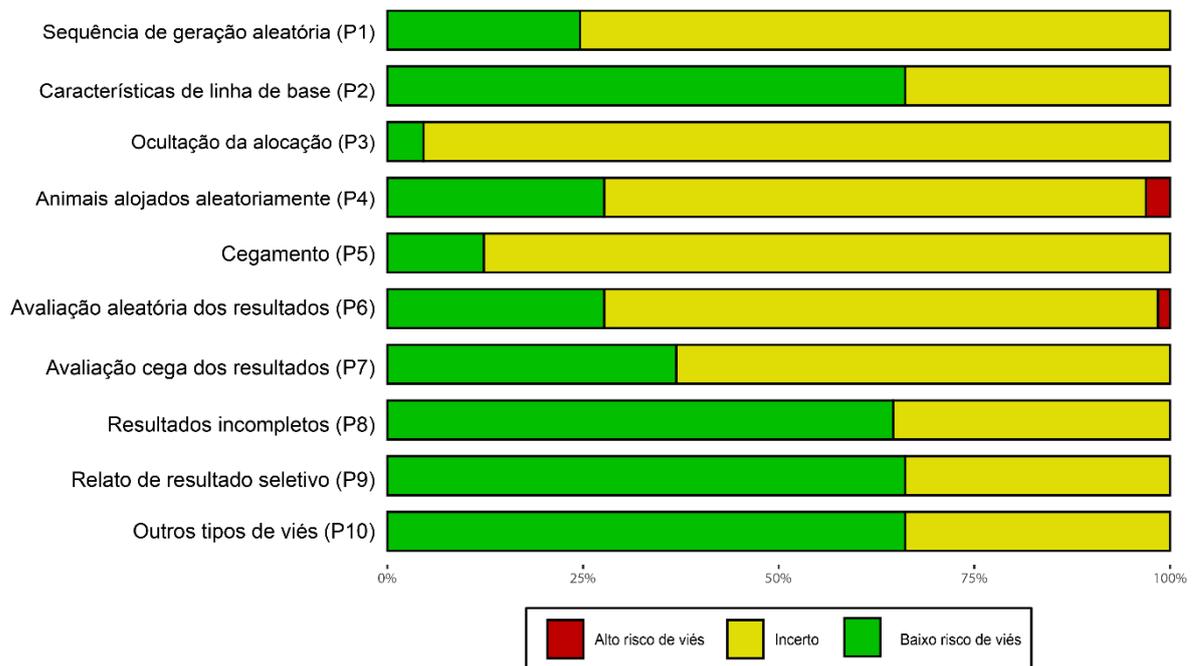
Existem relatos que, no geral, os estudos publicados atualmente são mal “desenhados” (possuem falhas metodológicas) e/ou mal relatados (isto é, o conjunto de métodos e procedimentos usados para coletar e analisar dados não são bem esclarecidos) (WESTWOOD, WHITING E KLEIJNEN, 2005). Embora existam guias para experimentos *in vivo* que servem

como listas de verificação para informações que devem ser incluídas em publicações a fim de permitir que outros avaliem o rigor metodológico e reproduzam os métodos e resultados, estudos recentes mostram que informações importantes, conforme definidas nas diretrizes do ARRIVE, ainda estão em falta na maioria das publicações (PERCIE DU SERT et al., 2020). Por exemplo, detalhes sobre randomização foram relatados em apenas 30% a 40% das publicações amostradas; cegamento foi relatado em apenas cerca de 20% das publicações; justificativa do tamanho da amostra foi relatada em menos de 10% das publicações; e características dos animais também foram relatadas em menos de 10% das publicações (PERCIE DU SERT et al., 2020). Portanto, avaliar a qualidade dos estudos incluído numa revisão sistemática é um componente importante, pois os vieses — ou erros sistemáticos — exacerbam ou subestimam o real efeito de uma intervenção (NEGARANDEH E BEYKMIRZA, 2020).

Nos resultados das análises da revisão sistemática finalizada em 2020, a qualidade dos estudos incluídos foi considerada insatisfatória (BOLZAN, 2020). Foi evidenciado que estudos mais recentes possuíam maior probabilidade de riscos de viés de relatório (BOLZAN, 2020). A maioria dos riscos de vieses estão relacionados com a falta de relato adequado quanto aos métodos de randomização e ocultação de alocação em pesquisas básicas e clínicas (viés de seleção), como também à tendência de se publicar apenas pesquisas que demonstrem resultados estatisticamente significativos (BOLZAN, 2020; SIDDAWAY, WOOD E HEDGES, 2019), fator que pode comprometer a validade dos resultados, porque se pesquisas forem publicadas sendo dependentes da significância estatística dos resultados, então elas estão mais propensas a terem tamanhos de efeito maiores e também a disseminar resultados falso-positivos (BOLZAN, 2020; SIDDAWAY, WOOD E HEDGES, 2019). Esse viés de publicação, portanto, ocorre porque os achados estatisticamente não-significativos não são enviados para publicação como parte dos resultados, ou, quando incluídos no manuscrito, são rejeitados pelos revisores ou editores dos periódicos (SIDDAWAY, WOOD E HEDGES, 2019).

Comparando as análises inseridas nesta atualização e as análises de 2020 (BOLZAN, 2020), é possível perceber que há diferenças, especialmente nos itens de viés de seleção e viés de relatório. Para efeitos comparativos, o diagrama RoB das análises de 2020 está inserido abaixo (Figura 11).

Figura 11. Diagrama RoB dos artigos da revisão sistemática de 2020



Fonte: BOLZAN (2020).

Nas análises da revisão de Bolzan (2020), mais de 50% das publicações possuíam risco baixo para o viés de relatório (para facilitar a compreensão, deve-se considerar que o remanescente das porcentagens de risco de viés que não forem identificadas como “baixo” representam porcentagens de risco “incerto” — e como há poucas publicações intensificadas para risco “alto”, estas serão citadas individualmente quando for o caso). Já nas análises da atualização, todas as publicações foram consideradas como risco “incerto”. Para o viés de seleção, o item “grupos (tratado e controle) similares” também representava baixo risco de viés em mais de 50% das publicações nas análises de 2020, e 25% das publicações no item “sequência de alocação” eram consideradas como baixo risco de viés, porém nas análises da atualização esse item descreveu apenas uma publicação como baixo risco de viés, enquanto todas as demais publicações foram classificadas como risco “incerto”. As análises mais próximas foram no item “alocação ocultada”, onde, nas análises de 2020, apenas três publicações foram consideradas como risco de viés “baixo” e o restante foi considerado risco de viés “incerto”, um resultado que pode ser considerado parecido com o resultado das análises da atualização, que considerou todas as publicações como risco de viés “incerto”.

A diferença entre as análises continua perceptível no âmbito do viés de desempenho e viés de detecção. Analisando o viés de desempenho, no item “animais alojados aleatoriamente”, as análises novas encontraram que mais de 75% das publicações são tidas como risco de viés

“baixo”, e no item “investigadores cegados” o risco de viés também foi “baixo” para mais de 25% das publicações. Nas análises prévias, apenas pouco mais de 25% das publicações foram consideradas risco de viés “baixo” no item “animais alojados aleatoriamente”, sendo que uma das publicações foi reconhecida como risco de viés “alto”. Para o item “investigadores cegados”, o baixo risco de viés não representa nem mesmo 25% das publicações. Nas análises novas, no contexto de viés de detecção, os itens “animais selecionados aleatoriamente para resultado” e “avaliação cega de resultado” indicam baixo risco de viés em mais de 50% das publicações, para o primeiro item, e pouco menos de 25% para o segundo item. Esses resultados são novamente alterados em comparação com as análises prévias, onde o risco “baixo” representa pouco mais de 25% para ambos os itens.

Essas diferenças nos resultados das análises talvez consigam ser explicadas por alguns fatores. Para aumentar a confiança dos dados usados na meta-análise de 2020, a extração desses dados foi feita por duas observadoras independentes. Os dados nesta atualização foram extraídos por apenas uma observadora. Portanto, deve-se ter em vista que os dados não passaram por uma segunda revisão, e que as diferenças de interpretação entre dois revisores são úteis para uniformizar os dados obtidos. Além disso, diferentes níveis de experiência também impactam o modo como esses dados serão interpretados. Visto que este foi meu primeiro contato com ferramentas para avaliação de qualidade, e que as “perguntas” na ferramenta RoB são muito subjetivas e suscetíveis a perspectivas pessoais, é difícil mensurar com exatidão o quão próximas da realidade estão as análises qualitativas realizadas.

De fato, com a ferramenta CAMARADES esse problema se atenuou um pouco. Como os itens da *checklist* buscam informações mais precisas e menos subjetivas, é mais fácil atribuir uma resposta, pois os dados podem ser facilmente extraídos considerando apenas o que está explicitamente relatado na publicação, não necessitando de muita interpretação para isso. Este projeto traz a *checklist* CAMARADES como novidade, onde diferentes parâmetros são avaliados. Visto que a revisão sistemática não realizou essa etapa, não é possível comparar as análises prévias com as análises novas, porém é possível analisar se os estudos classificados como baixo risco de viés no RoB também seguiram práticas recomendáveis que os qualifiquem como baixo risco de viés também nos padrões da CAMARADES.

No geral, os itens que encontraram publicações com alto risco de viés foram: “declaração de conflitos de interesse”, com 25% das publicações não declarando conflitos de interesse; “relatos de condições de acondicionamento”, com três publicações não relatando condições de

acondicionamento para o bem-estar animal; e “relato do fenótipo”, com quase 50% das publicações não relatando se havia fenótipo de interesse. Para os itens “revisão por pares” e “utilização de guias de experimentação animal”, em apenas três publicações essas informações não estavam explícitas e, portanto, foram consideradas como risco de viés “incerto”. No item “bem-estar animal”, mais de 75% das publicações não deixou claro se estavam de acordo com os regulamentos do bem-estar animal e foram consideradas como risco “incerto”, enquanto no item “cálculo amostral”, nenhuma publicação relatou o uso de cálculos de tamanho amostral e por isso todas foram consideradas como risco “incerto”. Com exceção dos itens “bem-estar animal” e “cálculo amostral”, onde o risco “incerto” prevaleceu, nos demais nove itens a maioria das publicações possuía risco baixo de viés, representando no mínimo 50% das publicações em cada item. Dentre esses nove itens, quatro deles (“espécie ou linhagem”, “idade ou peso”, “sexo” e “relato do teste comportamental”) apresentaram risco de viés baixo em 100% das publicações.

Buscar publicações em apenas uma base de dados não é considerado adequado (LEFEBVRE et al., 2022). Pesquisar em mais de uma base de dados é importante para garantir que o maior número possível de estudos relevantes seja identificado, mas também para minimizar o viés de seleção daqueles que são encontrados (LEFEBVRE et al., 2022). A inclusão de outras bases de dados, bem como a análise qualitativa usando a ferramenta CAMARADES, é uma contribuição deste projeto de pesquisa para a atualização do banco de dados da revisão sistemática ao qual pertence. Essa atualização é significativa não apenas pelos motivos de viés expostos anteriormente, mas também para estabelecer o que ela traz de novidade aos resultados da revisão.

Um dos grandes interesses deste trabalho também foi avaliar se a utilização de guias de experimentação animal fez alguma diferença na qualidade dos estudos. E com os diagramas obtidos, é possível concluir que, mesmo que as discrepâncias não tenham sido tão expressivas, talvez por termos um tamanho amostral de publicações insuficiente para isso, aquelas publicações que fizeram uso de algum guia demonstraram possuir menos riscos de viés. Nos itens em que foi observada uma alteração na qualidade das publicações, a quantidade de publicações com risco de viés “baixo” foi, com exceção de apenas um item (“avaliação cega de resultado”), maior naquelas publicações que seguiram guias.

## 8 CONCLUSÃO

É possível inferir com base nas análises da atualização que o risco de viés para a maioria das publicações avaliadas com o RoB é “incerto”, indo de encontro aos resultados encontrado na revisão sistemática, que classificou a qualidade dos estudos avaliados pela ferramenta RoB como incerta, indicando que os estudos incluídos naquela revisão eram mais propensos a vieses baixos ou incertos (BOLZAN, 2020). Contudo, nos parâmetros da CAMARADES, a qualidade dos estudos incluídos na atualização é boa, considerando que o risco de viés foi baixo para a maioria das publicações. Deduzimos então que a qualidade interna dos estudos sobre a teoria neurogênica da depressão nos efeitos comportamentais dos antidepressivos aumentou sutilmente quando houve uso de metodologias disponibilizadas em guias de experimentação animal e que o risco de viés nesses estudos diminuiu sutilmente quando foram relatadas boas práticas de experimentação com animais.

## REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

BELOVICOVA, K.; BOGI, E.; CSATLOSOVA, K.; DUBOVICKY, M. Animal tests for anxiety-like and depression-like behavior in rats. **Interdisciplinary Toxicology**, v. 10, n. 1, pp. 40-43, setembro de 2017.

BOLZAN, J.; LINO DE OLIVEIRA, C. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Neurogenic theory underlying the effects of antidepressants drugs on behavior. Estudo piloto. **OSF**, 2022.

BOLZAN, J. **Teoria neurogênica dos efeitos dos antidepressivos sobre o comportamento: revisão sistemática e meta-análise**. Dissertação (mestrado em farmacologia). Universidade Federal de Santa Catarina, 2020.

BOKU, S.; NAKAGAWA, S.; TODA, H.; HISHIMOTO, A. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 72, n. 1, pp. 3-12, janeiro de 2018.

CARR, G. V.; LUCKI, I. The role of serotonin receptor subtypes in treating depression: a review of animal studies. **Psychopharmacology (Berlin)**, v. 213, pp. 265-287, fevereiro de 2011.

CZÉH, B.; FUCHS, E.; WIBORG, O.; SIMON, M. Animal models of major depression and their clinical implications. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 64, pp. 293-310, janeiro de 2016.

DA CRUZ, A. F. P.; MELHO, V. M.; DE SOUZA, B. F.; SILVA, G. R.; SILVA, P. E.; CARVALHO, S. J. Fármacos antidepressivos: prevalência, perfil e conhecimento da população usuária. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 2, pp. 27-34, agosto de 2020.

DE CASSAI, A.; TASSONE, M.; GERALDINI, F.; SERGI, M.; SELLA, N.; BOSCOLO, A.; MUNARI, M. Explanation of trial sequential analysis: using a post-hoc analysis of meta-analyses published in Korean Journal of Anesthesiology. **Korean Journal of Anesthesiology**, v. 74, n. 5, pp. 383-393, outubro de 2021.

ELLIOTT, J. H.; SYNNOT, A.; TURNER, T.; SIMMONDS, M.; AKL, E. A.; MCDONALD, S.; SALANTI, G.; MEERPOHL, J.; MACLEHOSE, H.; HILTON, J.; TOVEY, D.; SHELTON, I.; THOMAS, J. Living Systematic Review Network. Living systematic review: 1. Introduction-the why, what, when, and how. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 91, pp. 23-30, novembro de 2017.

FEIGHNER, J. P. Mechanism of action of antidepressant medications. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 60, n. 4, pp. 4-11, abril de 1999.

FRIZZO, M. E. The Effect of Glutamatergic Modulators on Extracellular Glutamate: How Does this Information Contribute to the Discovery of Novel Antidepressants? **Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental**, v. 91, pp. 25-32, setembro de 2019.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n.1, pp. 183-184, março de 2014.

GARNER, P.; HOPEWELL, S.; CHANDLER, J.; MACLEHOSE, H.; AKL, E. A.; BEYENE, J.; et al. When and how to update systematic reviews: consensus and checklist. **BMJ**, julho de 2016.

GBD MENTAL DISORDERS COLLABORATORS (2019). Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **Lancet Psychiatry**, v. 9, n. 2, pp. 137-150, janeiro de 2022.

GILBERT, P. Evolution and depression: Issues and implications. **Psychological Medicine**, v. 36, n. 3, pp. 287-297, março de 2006.

HIDAKA, B. H. Depression as a disease of modernity: explanations for increasing prevalence. **Journal of Affective Disorders**, v. 140, n. 3, pp. 205-214, novembro de 2012.

HILLHOUSE, T. M.; PORTER J. H. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, v. 23, n. 1, pp. 1-21, fevereiro de 2015.

HOOIJMANS, C. R.; ROVERS, M. M., DE VRIES, R. B.; LEENAARS, M.; RITSKES-HOITINGA, M.; LANGENDAM, M. W. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC Medical Research Methodology**, v. 14, n. 43, março de 2014.

JANNINI, T. B.; LORENZO, G. D.; BIANCIARDI, E.; NIOLU, C.; TOSCANO, M.; CIOCCA, G.; JANNINI, E. A.; SIRACUSANO, A. Off-label Uses of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs). **Current Neuropharmacology**, v. 20, n. 4, pp. 693-712, março de 2022.

JESULOLA, E.; MICALOS, P.; BAGULEY, I. J. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model — are we there yet? **Behavioral Brain Research**, v. 341, pp. 79-90, abril de 2018.

KNIGHT, P.; CHELLIAN, R.; WILSON, R.; BEHNOOD-ROD, A.; PANUNZIO, S.; BRUIJNZEEL, A. W. Sex differences in the elevated plus-maze test and large open field test in adult Wistar rats. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 204, maio de 2021.

KRAEUTER, A. K.; GUEST, P. C.; SARNYAI, Z. The Elevated Plus Maze Test for Measuring Anxiety-Like Behavior in Rodents. **Methods in Molecular Biology**, v. 1916, pp. 69-74, dezembro de 2018.

KRAEUTER, A. K.; GUEST, P. C.; SARNYAI, Z. The Open Field Test for Measuring Locomotor Activity and Anxiety-Like Behavior. **Methods in Molecular Biology**, v. 1916, pp. 99-103, dezembro de 2018.

KRYSTAL, J. H.; SANACORA, G.; DUMAN, R. S. Rapid-acting glutamatergic antidepressants: the path to ketamine and beyond. **Biological Psychiatry**, v. 73, n. 12, pp. 1133-1141, junho de 2013.

LANSKY, A.; WETHINGTON, H. R. Living Systematic Reviews and Other Approaches for Updating Evidence. **American Journal of Public Health**, v. 110, n. 11, pp. 1687-1688, novembro de 2020.

LEE, S.; JEONG, J.; KWAK, Y.; PARK, S. K. Depression research: where are we now? **Molecular Brain**, v. 3, n. 8, março de 2010.

LEFEBVRE, C.; GLANVILLE, J.; BRISCOE, S.; FEATHERSTONE, R.; LITTLEWOOD, A.; MARSHALL, C.; METZENDORF, M-I.; NOEL-STORR, A.; PAYNTER, R.; RADER, T.; THOMAS, J.; WIELAND, L. S. Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editores). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**, versão 6.3 (atualizada em fevereiro de 2022). Cochrane, 2022. Disponível em: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook). Acesso em: 27 de abril de 2023.

LEVY, M. J. F.; BOULLE, F.; STEINBUSCH, H. W.; VAN DEN HOVE, D. L. A.; KENIS, G.; LANFUMEY, L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. **Psychopharmacology (Berlin)**, v. 235, n. 8, pp. 2195-2220, agosto de 2018.

LI, L.; VLISIDES, P. E. Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 10, p. 612, novembro de 2016.

LINO DE OLIVEIRA, C.; MARTINS, T.; BOLZAN, J. A. “Revisão Sistemática E Meta-Análise Para Farmacologistas.” **OSF**, abril de 2023. Web.

LIU, W.; GE, T.; LENG, Y.; PAN, Z.; FAN, J.; YANG, W.; CUI, R. The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. **Neural Plasticity**, v. 2017, janeiro de 2017.

LOBO, I. Environmental influences on gene expression. **Nature Education**, v. 1, n. 1, p. 39, 2008.

LÓPEZ-MUÑOZ, F.; ALAMO, C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. **Current Pharmaceutical Design**, v. 15, n. 14, pp. 1563-1586, 2009.

LOPIZZO, N.; BOCCHIO, C. L.; CATTANE, N.; PLAZZOTTA, G.; TARAZI, F. I.; PARIANTE, C. M.; RIVA, M. A.; CATTANEO, A. Gene-environment interaction in major depression: focus on experience-dependent biological systems. **Frontiers in Psychiatry**, v. 6, p. 68, maio de 2015.

MACLEOD, M. R.; O'COLLINS, T.; HOWELLS, D. W.; DONNAN, G. A. Pooling of animal experimental data reveals influence of study design and publication bias. **Stroke**. v. 35, n. 5, pp. 1203-1208, maio de 2004.

MAHAR, I.; BAMBICO, F. R.; MECHAWAR, N.; NOBREGA, J. N. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 38, pp. 173-192, janeiro de 2014.

MALHI, G. S.; MANN, J. J. Depression. **The Lancet**, v. 392, n. 10161, pp. 2299-2312, novembro de 2018.

MASSIGNAN, C.; STEFANI, C. M.; CANTO, G. Introdução à análise do risco de viés em revisões sistemáticas. In: CANTO, G.; STEFANI, C. M.; MASSIGNAN, C. (org.). **Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático**. Florianópolis: Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências – COBE UFSC, 2021. Cap. 1. Disponível em: <https://guiariscodeviescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-1-introducao/>. Acesso em: 26 de outubro de 2022.

MICHELI, L.; CECCARELLI, M.; D'ANDREA, G.; TIRONE, F. Depression and adult neurogenesis: positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise. **Brain Research Bulletin**, v. 143, pp. 181-193, outubro de 2018.

MONCRIEFF, J.; COOPER, R. E.; STOCKMANN, T.; AMENDOLA, S.; HENGARTNER, M. P.; HOROWITZ, M. A. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. **Molecular Psychiatry**, julho de 2022.

MORENO, R. A.; MORENO D. H.; DE MACEDO SOARES, M. B. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 21, pp. 24-40, maio de 1999.

NEGARANDEH, R.; BEYKMIRZA, R. Quality assessment in systematic reviews: The importance of choosing the right tools. **Nursing Practice Today**, v. 7, n. 3, pp. 161-162, julho de 2020.

NESTLER, E. J.; BARROT, M.; DILEONE, R. J.; EISCH, A. J.; GOLD, S. J.; MONTEGGIA, L. M. Neurobiology of depression. **Neuron**, v. 34, n. 1, pp. 13-25, março de 2002.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C.; MULROW, C. D.; et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, n. 71, 2022.

PERCIE DU SERT, N.; HURST, V.; AHLUWALIA, A.; ALAM, S.; AVEY, M. T.; BAKER, M.; BROWNE, W. J.; CLARK, A.; CUTHILL, I. C.; DIRNAGL, U.; EMERSON, M.; GARNER, P.; HOLGATE, S. T.; HOWELLS, D. W.; KARP, N. A.; LAZIC, S. E.; LIDSTER, K.; MACCALLUM, C. J.; MACLEOD, M.; PEARL, E. J.; PETERSEN, O. H.; RAWLE, F.; REYNOLDS, P.; ROONEY, K.; SENA, E. S.; SILBERBERG, S. D.; STECKLER, T.; WÜRBEL, H. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. **PLOS Biology**, v. 18, julho de 2020.

PLANCHEZ, B.; SURGET, A.; BELZUNG, C. Adult hippocampal neurogenesis and antidepressant effects. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 50, pp. 88-95, fevereiro de 2020.

POWELL, T. R.; FERNANDES, C.; SCHALKWYK, L. C. Depression-Related Behavioral Tests. **Current Protocols in Mouse Biology**, v. 2, n. 2, pp. 119-127, junho de 2012.

PROTTI, M.; MANDRIOLI, R.; MARASCA, C.; CAVALLI, A.; SERRETTI, A.; MERCOLINI, L. New-generation, non-SSRI antidepressants: Drug-drug interactions and

therapeutic drug monitoring. Part 2: NaSSAs, NRIs, SNDRI, MASSAs, NDRI, and others. **Medicinal Research Reviews**, v. 40, n. 5, pp. 1794-1832, setembro de 2020.

RICHTER, D.; WALL, A.; BRUEN, A.; WHITTINGTON, R. Is the global prevalence rate of adult mental illness increasing? Systematic review and meta-analysis. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 140, n. 5, pp. 393-407, novembro de 2019.

SCHNEIDER, J.; PATTERSON, M.; JIMENEZ, X. F. Beyond depression: Other uses for tricyclic antidepressants. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 86, n. 12, pp. 807-814, dezembro de 2019.

SEIFERT, R.; SCHIRMER, B. A simple mechanistic terminology of psychoactive drugs: a proposal. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 393, n. 8, pp. 1331-1339, agosto de 2020.

SIDDAWAY, A. P.; WOOD, A. M.; HEDGES, L. V. How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. **Annual Review of Psychology**, v. 70, pp. 747-770, janeiro de 2019.

SONG, J.; KIM, Y. K. Animal models for the study of depressive disorder. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 27, n. 6, pp. 633-642, junho de 2021.

TODA, T.; PARYLAK, S. L.; LINKER, S. B.; GAGE, F. H. The role of adult hippocampal neurogenesis in brain health and disease. **Molecular Psychiatry**, v. 24, n. 1, pp. 67-87., janeiro de 2019.

WALKER, E. P.; TADI, P. Neuroanatomy, Nucleus Raphe. In: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; janeiro de 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544359/>. Acesso em 26 de outubro de 2022.

WANG, Q.; TIMBERLAKE, M. A.; PRALL, K.; DWIVEDI, Y. The recent progress in animal models of depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 77, pp. 99-109, julho de 2017.

WANG, H. Q.; WANG, Z. Z.; CHEN, N. H. The receptor hypothesis and the pathogenesis of depression: Genetic bases and biological correlates. **Pharmacological Research**, v. 167, maio de 2021.

WESTWOOD, M. E.; WHITING, P. F.; KLEIJNEN, J. How does study quality affect the results of a diagnostic meta-analysis? **BMC Medical Research Methodology**, v. 5, n. 20, junho de 2005.

WETTERSLEV, J.; JAKOBSEN, J. C.; GLUUD, C. Trial Sequential Analysis in systematic reviews with meta-analysis. **BMC Medical Research Methodology**, v. 17, n. 39, março de 2017.

WILLNER, P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. **Neurobiology of Stress**, v. 6, pp. 78-93, agosto de 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Mental Health. **World Health Organization**, 2023. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/mental-health#tab=tab\\_2](https://www.who.int/health-topics/mental-health#tab=tab_2). Acesso em 20 de abril de 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION & DISEASE CONTROL PRIORITIES PROJECT. Disease control priorities related to mental, neurological, developmental and substance abuse disorders. **World Health Organization**, pp. 1-8, 2006. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43565>>. ISB 924156332X; 9789241563321. Acesso em 26 de outubro de 2022.

YOHN, C. N.; GERGUES, M. M.; SAMUELS, B. A. The role of 5-HT receptors in depression. *Molecular Brain*, v. 10, n. 28, junho de 2017.

ZOLTOWSKI, A. P. C.; COSTA, A. B.; TEIXEIRA, M. A. P.; KOLLER, S. H. Qualidade Metodológica das Revisões Sistemáticas em Periódicos de Psicologia Brasileiros. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 30, n. 1, pp. 97-104, janeiro-março de 2014.

## APÊNDICE A – Publicações incluídas na atualização

1	AYUOB, N. N. et al. Can <i>Ocimum basilicum</i> relieve chronic unpredictable mild stress-induced depression in mice? <i>Experimental and Molecular Pathology</i> , v. 103, pp. 153-161, 2017.
2	NAMESTKOVA, K. et al. Decreased proliferation in the adult rat hippocampus after exposure to the Morris water maze and its reversal by fluoxetine. <i>Behavioural Brain Research</i> , v. 163, pp. 26-32, 2005.
3	PODOLAN, M. et al. A single injection of imipramine affected proliferation in the hippocampus of adult Swiss mice depending on the route of administration, doses, survival time and lodging conditions. <i>Journal Of Chemical Neuroanatomy</i> , v. 100, 2019.
4	RIBEIRO, M. A. et al. Spontaneous Activity of CB2 Receptors Attenuates Stress-Induced Behavioral and Neuroplastic Deficits in Male Mice. <i>Frontiers In Pharmacology</i> , v. 12, 2022.
5	SURGET, A. et al. Drug-dependent requirement of hippocampal neurogenesis in a model of depression and of antidepressant reversal. <i>Biological Psychiatry</i> , v. 64, n. 4, pp. 293-301, 2008.
6	SURGET, A. et al. Antidepressant treatment differentially affects the phenotype of high and low stress reactive mice. <i>Neuropharmacology</i> , v. 110, pp. 37-47, 2016.
7	TROUBAT, R. et al. Brain immune cells characterization in UCMS exposed P2X7 knock-out mouse. <i>Brain, Behavior, and Immunity</i> , v. 94, pp. 159-174, 2021.
8	XIAO, Z. et al. Baicalin promotes hippocampal neurogenesis via the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in a chronic unpredictable mild stress-induced mouse model of depression. <i>Biochemical Pharmacology</i> , v. 190, 2021.
9	ZAVVARI, F. et al. Neuroprotective effects of cerium oxide nanoparticles on experimental stress-induced depression in male rats. <i>Journal of Chemical Neuroanatomy</i> , v. 106, 2020.
10	ZHANG, R. et al. Baicalin exerts antidepressant effects through Akt/FOXG1 pathway promoting neuronal differentiation and survival. <i>LIFE SCIENCES</i> , v. 221, pp. 241-248, 2019.
11	ZHONG, Q. et al. FCPRI6, a novel phosphodiesterase 4 inhibitor, produces an antidepressant-like effect in mice exposed to chronic unpredictable mild stress. <i>Progress In Neuro-Psychopharmacology &amp; Biological Psychiatry</i> , v. 90, pp. 62-75, 2019.
12	MORIGUCHI, S. et al. Stimulation of Sigma-1 Receptor Ameliorates Depressive-like Behaviors in CaMKIV Null Mice. <i>Molecular Neurobiology</i> , v. 52, n. 3, pp. 1210-1222, 2015.
13	TAMAKI, K. et al. Transient suppression of progenitor cell proliferation through NMDA receptors in hippocampal dentate gyrus of mice with traumatic stress experience. <i>JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY</i> , v. 105, n. 5, pp. 1642-1655, 2008.
14	JING, W. et al. Mahuang-Fuzi-Xixin Decoction Reverses Depression-Like Behavior in LPS-Induced Mice by Regulating NLRP3 Inflammasome and Neurogenesis. <i>Neural Plasticity</i> , v. 2019, 2019.
15	LI, Y. et al. Agmatine increases proliferation of cultured hippocampal progenitor cells and hippocampal neurogenesis in chronically stressed mice. <i>Acta Pharmacologica Sinica</i> , v. 27, n. 11, pp. 1395-1400, 2006.
16	DU, Y. et al. Jieyu Anshen Granule, a Chinese Herbal Formulation, Exerts Effects on Poststroke Depression in Rats. <i>Evidence-based Complementary and Alternative Medicine</i> , v. 2020, 2020.
17	KUMAR, S.; MONDAL, A. C. Neuroprotective, Neurotrophic and Anti-oxidative Role of <i>Bacopa monnieri</i> on CUS Induced Model of Depression in Rat. <i>Neurochemical Research</i> , v. 41, n. 11, pp. 3083-3094, 2016.
18	BIANCHI, P. et al. Early Pharmacotherapy Restores Neurogenesis and Cognitive Performance in the Ts65Dn Mouse Model for Down Syndrome. <i>Journal of Neuroscience</i> , v. 30, n. 26, pp. 8769-8779, 2010.
19	ZHAO, F. et al. <i>Radix Scutellariae</i> Ameliorates Stress-Induced Depressive-Like Behaviors via Protecting Neurons through the TGF $\beta$ 3-Smad2/3-Nedd9 Signaling Pathway. <i>Neural Plasticity</i> , v. 2020, 2020.
20	MILLER, B. H. et al. Genetic regulation of behavioral and neuronal responses to fluoxetine. <i>Neuropsychopharmacology</i> , v. 33, n. 6, pp. 1312-1322, 2008.
21	SHI, C. et al. Intranasal Administration of Nerve Growth Factor Produces Antidepressant-Like Effects in Animals. <i>Neurochemical Research</i> , v. 35, n. 9, pp. 1302-1314, 2010.
22	PILAR-CUELLAR, F. et al. Subchronic treatment with fluoxetine and ketanserin increases hippocampal brain-derived neurotrophic factor, beta-catenin and antidepressant-like effects. <i>British Journal of Pharmacology</i> , v. 165, n. 4B, pp. 1046-1057, 2012.
23	NAZIR, S. et al. Subchronic treatment with fluoxetine and ketanserin increases hippocampal brain-derived neurotrophic factor, beta-catenin and antidepressant-like effects. <i>British Journal of Pharmacology</i> , v. 165, n. 4B, pp. 1046-1057, 2012.