



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

Juliana Aparecida Bolzan

Teoria neurogênica dos efeitos dos antidepressivos sobre o comportamento: revisão
sistemática e meta-análise

Florianópolis

2020

Juliana Aparecida Bolzan

Teoria neurogênica dos efeitos dos antidepressivos sobre o comportamento: revisão
sistemática e meta-análise

Dissertação submetida ao Programa de Pós-
Graduação em Farmacologia da Universidade
Federal de Santa Catarina para a obtenção do título
de mestra em Farmacologia.
Orientadora: Prof.^a Dra. Cilene Lino de Oliveira

Florianópolis

2020

Ficha de identificação da obra elaborada pela autora, através do Programa de Geração automática da Biblioteca Universitária da UFSC

Bolzan, Juliana Aparecida

Teoria neurogênica dos efeitos dos antidepressivos sobre o comportamento: revisão sistemática e meta-análise / Juliana Aparecida Bolzan ; orientador, Cilene Lino de oliveira, 2020.

149 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós Graduação em Farmacologia, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. Antidepressivos. 3. Neurogênese hipocampal adulta. 4. Roedores de laboratório. I. Lino de oliveira, Cilene . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. III. Título.

Juliana Aparecida Bolzan

Teoria neurogênica dos efeitos dos antidepressivos sobre o comportamento: revisão
sistemática e meta-análise

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora
composta pelos seguintes membros:

Prof.^a, Vanessa Beijamini Harres, Dra.

Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

Prof., Leandro José Bertoglio, Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

Prof.^a, Regina de Sordi, Dra.

Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

Karolina Domingues, Dra.

Universidade de São Paulo – USP

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado
adequado para obtenção do título de mestra em Farmacologia.

Prof. Dr. Rui Daniel Schröder Prediger

Coordenação do Programa de Pós – Graduação

Prof.^a Dra. Cilene Lino de Oliveira

Orientadora

Florianópolis, 2020

Este trabalho é dedicado à minha família.

AGRADECIMENTOS

A Deus, em primeiro lugar, que sempre me guiou com lições de amor, compaixão e fé.

A minha família que estão sempre ao meu lado, em todas as minhas conquistas e nos momentos difíceis.

A Universidade Federal de Santa Catarina, ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, docentes e colegas que fizeram parte desse período e contribuíram de alguma forma para a minha formação.

A minha orientadora Prof.^a Dra. Cilene Lino de Oliveira, por dedicar seu tempo e atenção, pela oportunidade de contribuir com esta pesquisa e pela motivação para que a realização deste projeto fosse possível.

Aos meus colegas do Laboratório de Neurobiologia do Comportamento (LabNec), em especial a Tamires por revisar todas as minhas intermináveis planilhas de dados. A Dra. Karolina Domingues pela ajuda com o R Studio, ao MSc. João (Instituto de Engenharia Biomédica) por me apresentar o Python e auxiliar nas análises de concordâncias, e ao Prof. Dr. Marino, pelas cervejas artesanais nas jantãs do laboratório.

“Não é aquilo em que o homem de ciência acredita o que o distingue, e sim como e por que essa crença se dá. Suas crenças são experimentais, e não dogmáticas; fundamentam-se em evidências e não na autoridade ou na intuição” (RUSSEL, Bertrand, 2016).

RESUMO

Os antidepressivos com diferentes mecanismos de ação diminuem a ansiedade e o humor deprimido, que estão frequentemente relacionados à restauração da neurogênese hipocampal. A teoria neurogênica associa a eficácia clínica dos antidepressivos à restauração da neurogênese hipocampal que estaria deficiente nos distúrbios neuropsiquiátricos. No entanto, evidências controversas indicam que nem sempre os antidepressivos aumentam a neurogênese hipocampal, ou ainda que, nem todos os efeitos comportamentais dos antidepressivos requereriam a restauração da neurogênese hipocampal para ocorrer. As evidências isoladas parecem insuficientes para permitir conclusões confiáveis sobre a relação entre os antidepressivos e a neurogênese do hipocampo adulto. As revisões sistemáticas e meta-análises são consideradas boas estratégias para produzir conclusões mais claras e confiáveis por compilar e sintetizar uma grande quantidade de dados disponíveis na literatura. O objetivo deste trabalho foi avaliar a relação da neurogênese hipocampal adulta com o efeito dos fármacos antidepressivos sobre o comportamento de roedores de laboratório. Para isso, elaboraram-se protocolos de revisão sistemática e meta-análise para responder duas perguntas de pesquisa: 1- os antidepressivos aumentam a neurogênese no hipocampo de roedores de laboratório adultos? 2- os antidepressivos que aumentam a neurogênese no hipocampo também revertem os fenótipos deprimido ou ansioso dos roedores de laboratório adultos em testes comportamentais? Identificou-se nas bases virtuais (Medline via Pubmed, Web of Science e Scopus via Periódicos Capes), 66 ou 43 publicações relevantes para a revisão sistemática 1 e 2, respectivamente. Duas avaliadoras independentes extraíram vários parâmetros qualitativos e quantitativos (média, erro ou desvio padrão, tamanho amostral dos grupos controle e intervenção) de cada estudo. A qualidade dos estudos foi investigada usando ferramenta “Risk Of Bias”, Syrcle. As direções e magnitudes dos tamanhos dos efeitos (*CES*) foram estimadas em meta-análises globais e estratificadas sob um modelo para efeitos aleatórios. A heterogeneidade foi estimada pelo cálculo de *I*². A plotagem do funil e trim-and-fill foram usadas para avaliar o risco de viés de publicação. A estatística Kappa de Cohen, feita no software Python, foi usada para avaliação da força de concordância inter-observadores e indicaram discordâncias fortes entre as observadoras na primeira revisão que, no entanto, foram melhoradas na segunda. O risco dos vieses de seleção, desempenho, detecção e relato foi avaliado como incerto na maior parte dos estudos. *CES* foram positivos e significantes nas duas meta-análises porém, grande com alta heterogeneidade na primeira ($n = 526$, $CES = 0,81$; IC 95% = 0,71- 0,92, $I^2 < 70\%$) e médio com heterogeneidade moderada na segunda ($n = 199$, $CES = 0,49$; IC 95% = 0,33 - 0,65; $I^2 > 70\%$). Viés de publicação indica que os tamanhos de efeito reais podem ser menores que os aqui estimados. A magnitude dos *CES* variou com a estratificação dos dados em subgrupos. *CES* em camundongos, machos e não estressados foram maiores que em ratos, fêmeas e estressados, variando dentre as linhagens. *CES* para fluoxetina, imipramina e desipramina foram significantes e variaram de médio a muito grande dependendo da exposição, ou não, dos animais aos testes comportamentais. Estimativas de *CES* para os demais compostos foram inconsistentes ou inconclusivos. *CES* de Ki-67 foi maior que BrdU e DCX em animais expostos aos testes comportamentais e o oposto foi visto quando testes comportamentais não foram sistematicamente aplicados. Os efeitos pró neurogênicos dos antidepressivos foram positivamente relacionados aos efeitos comportamentais em testes avaliando a neofobia, porém não naqueles avaliando as respostas dos roedores ao estresse. Estudos futuros investigarão as relações de causa-efeito entre os efeitos neurogênicos e comportamentais dos antidepressivos.

Palavras-chaves: Antidepressivos. Neurogênese hipocampal adulta. Roedores de laboratório.

ABSTRACT

The antidepressants reduce anxiety and depressed behaviors, which are often related to the restoration of hippocampal neurogenesis. The neurogenic theory associates the clinic efficacy of the antidepressants to the restoration of the neurogenesis in the hippocampus, which would be deficient in the neuropsychiatric disorders. However, controversial evidence demonstrates that sometimes the antidepressants are not capable of increase hippocampal neurogenesis. They also indicate that some of the behavior effects promoted by the antidepressants would not depend on the restoration of the hippocampal neurogenesis to occur. Disconnected evidence seems insufficient to allow reliable conclusions about the relation between the antidepressants and the hippocampal neurogenesis in the adult brain. Systematic reviews and meta-analysis are considered good strategies to produce more evident and reliable conclusions. They are capable of that by compile and synthesize a great amount of data available in the literature. The aim of this project was to evaluate the relationship between the adult hippocampal neurogenesis and the antidepressant effects in rodents behavior. In order to do that, systematic review and meta-analysis protocols were elaborated to answer two questions: 1- Do the antidepressants increase the hippocampal neurogenesis in laboratory adults rodents?; and 2- Are the antidepressants that increase the hippocampal neurogenesis also capable of revert the adults rodents depressed or anxious phenotypes in the behavioral tests? In the virtual bases (Medline via Pubmed, Web of Science e Scopus via Periódicos Capes) were identified 66 or 43 relevant publications for the systematic review 1 and 2, respectively. Two independent evaluators extracted several qualitative and quantitative parameters (mean, error or standard deviation, sample size) from each study. The qualities of the studies were investigated using the tool "Risk of Bias", Syrcle. The combined effects sizes (CES) were estimated in global meta-analysis and stratified under a model for random effects. The calculation of I^2 estimated the heterogeneity, funnel and trim-and-fill plots were used for the calculation of the risk of publication bias. Cohen's Kappa statistic in the Python was used to evaluate the concordance's strength inter-observers. The analysis indicated strong discordances between the two evaluators in the first review; however, they were improved in the second review. The risk of selection, performance, detection and report bias were evaluated as uncertain in the majority of the studies. CES were positives and significant in both meta-analysis, but, big with high heterogeneity in the first ($n = 526$, $CES = 0,81$; $IC\ 95\% = 0,71 - 0,92$, $I^2 < 70\%$) and medium with moderate heterogeneity in the second ($n = 199$, $CES = 0,49$; $IC\ 95\% = 0,33 - 0,65$; $I^2 > 70\%$). The publication bias indicated that the real effect size can be smaller than the ones estimated in this study. The CES' magnitude varied with the data stratification in subgroups. The CES in mice, male and non-stressed were bigger than rats, female and stressed, varying between strains. CES for fluoxetine, imipramine and desipramine were significant and varied from medium to big depending if the animals were exposed, or not, to behavioral tests. CES' estimates for the other antidepressant were inconsistent or inconclusive. CES for Ki-67 was higher than for BrdU and DCX in animals exposed to behavioral analysis. The opposite was observed when behavioral tests were not applied. The antidepressants pro-neurogenic effects were positively related to the behavioral effects in test evaluating neophobia, but not in those who evaluated the rodents response to stress. Future studies will investigate the cause-effect relationship between the neurogenic and behavioral effects from the antidepressants.

Keywords: Antidepressants. Adult hippocampal neurogenesis. Laboratory rodents.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Neurogênese hipocampal	22
Figura 2 – Etapas para revisão sistemática 1 e 2	26
Figura 3 – Código para software Python para construção de matriz de confusão e cálculos do Kappa de Cohen	37
Figura 4 – Script para construção de gráficos e análises estatísticas para tamanho de efeito combinado e estimativas de viés de publicação no R Studio	40
Figura 5 – Fluxograma PRISMA para a revisão sistemática 1	45
Figura 6 – Gráfico de floresta e resultado da meta-análise para as publicações de 2019 a 2014	64
Figura 7 – Gráfico de floresta e resultado da meta-análise para as publicações de 2014 a 2009	66
Figura 8 – Gráfico de floresta e resultado da meta-análise para as publicações de 2009 a 2003	68
Figura 9 – Gráfico de funil e análise trim-and-fill global para revisão sistemática 1.....	70
Figura 10 – Fluxograma PRISMA para a revisão sistemática 2.....	83
Figura 11 – Gráfico de floresta e resultado da meta-análise para a revisão sistemática 2	92
Figura 12 – Gráfico de funil global para revisão sistemática 2	94

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Informações extraídas de cada publicação incluída nos estudos.....	31
Quadro 2 – Valores de referência para interpretação do Kappa de Cohen.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Palavras-chaves para a pesquisa no banco de dados Medline (via Pubmed) revisão sistemática 1	28
Tabela 2 – Palavras-chaves para a pesquisa no banco de dados Medline (via Pubmed) revisão sistemática 2	30
Tabela 3 – Resultados da revisão sistemática 1 das publicações entre 2019 e 2014.....	46
Tabela 4 – Resultados da revisão sistemática 1 das publicações entre 2014 e 2009.....	51
Tabela 5 – Resultados da revisão sistemática 1 das publicações entre 2009 e 2004.....	56
Tabela 6 – Resultados da revisão sistemática 1 das publicações entre 2004 e 2003.....	59
Tabela 7 – Ferramenta RoB da Syrcle para a revisão sistemática 1.....	60
Tabela 8 – Análises de concordâncias de dados inter-observadores para a revisão sistemática 1.....	63
Tabela 9 – Síntese quantitativa de estratificações em subgrupos para População.....	72
Tabela 10 – Síntese quantitativa de estratificações em subgrupos para Intervenção.....	73
Tabela 11 – Síntese quantitativa de estratificações em subgrupos para Desfecho.....	74
Tabela 12 – Análises trim-and-fill das estratificações dos subgrupos.....	75
Tabela 13 – Resultados da revisão sistemática 2.....	84
Tabela 14– Ferramenta RoB da Syrcle para a revisão sistemática 2.....	89
Tabela 15 – Análises de concordâncias de dados inter-observadores para a revisão sistemática 2.....	91
Tabela 16 – Síntese quantitativa de estratificações em subgrupos para População.....	96
Tabela 17 – Síntese quantitativa de estratificações em subgrupos para Intervenção.....	97
Tabela 18 – Síntese quantitativa de estratificações em subgrupos para Desfecho.....	98
Tabela 19 – Análises trim-and-fill das estratificações dos subgrupos.....	99
Tabela 20 – Influência da neurogênese nos testes comportamentais.....	100

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SNC	Sistema Nervoso Central
BrdU	Bromodeoxiuridina
DCX	Doublecortina
<i>CES</i>	Tamanho de efeito combinado
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
REML	Modelo de efeitos aleatórios
SE	Erro Padrão
OSF	Open Science Framework

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	Fármacos antidepressivos.....	15
1.2	Mecanismos de ação dos antidepressivos	17
1.3	A neurogênese hipocampal adulta como mecanismo de ação para os antidepressivos	20
1.4	OBJETIVOS.....	25
1.4.1	Objetivo Geral.....	25
1.4.2	Objetivos Específicos	25
2.	METODOLOGIA.....	26
2.1	Protocolo SYRCLE para revisão sistemática e meta-análise	26
2.2	Ferramenta PICO	26
2.3	Estratégia de busca, identificação e armazenamento dos estudos	27
2.4	Preparação do banco de referências e seleção de estudos relevantes	30
2.5	Extração de dados e preparação dos bancos de dados.....	31
2.6	Qualidade interna de estudos relevantes — Ferramenta RoB da Syrcle	32
2.7	Análises de concordâncias inter-observadores	34
2.8	Construção e realização da meta-análise	38
2.8.1	Software R Studio.....	39
2.8.2	Gráfico de Floresta	40
2.8.3	Heterogeneidade (I^2).....	41
2.8.4.	Qualidade interna — Gráficos de funil e análise trim-and-fill	42
3.	RESULTADOS REVISÃO SISTEMÁTICA 1	44
3.1	Fluxograma PRISMA.....	44
3.2	Qualidade das publicações.....	59
3.3	Concordância inter-observadores dos dados qualitativos — Kappa de Cohen (κ).....	62
3.4	Dados quantitativos e meta-análise	63

3.5 Qualidade dos estudos incluídos na meta-análise.....	69
3.6 Análises estratificadas para subgrupos	71
4. DISCUSSÃO REVISÃO SISTEMÁTICA 1	76
5. RESULTADOS REVISÃO SISTEMÁTICA 2	82
5.1 Fluxograma PRISMA	82
5.2 Qualidade das publicações	88
5.3 Concordância inter-observadores dos dados qualitativos — Kappa de Cohen (κ).....	90
5.4 Dados quantitativos e meta-análise	91
5.5 Qualidade dos estudos incluídos na meta-análise.....	93
5.6 Análises estratificadas para subgrupos	95
5.7 Testes Comportamentais	99
6. DISCUSSÃO REVISÃO SISTEMÁTICA 2	102
7. DISCUSSÃO GERAL.....	109
8. CONCLUSÕES	112
8.1 Objetivos cumpridos.....	112
8.2 Conclusão geral	112
REFERÊNCIAS	113
APÊNDICE A – Piloto Estudo 1	129
APÊNDICE B – Piloto Estudo 2	134
APÊNDICE C – Publicações incluídas na revisão sistemática 1	138
APÊNDICE D – Publicações incluídas na revisão sistemática 2	144
APÊNDICE E – Gráficos de funil e trim-and-fill dos subgrupos de publicações incluídas na revisão sistemática 1	148

1. INTRODUÇÃO

1.1 Fármacos antidepressivos

Os antidepressivos são intervenções farmacológicas atuais efetivas no tratamento de inúmeros distúrbios neuropsiquiátricos (LANNES, 2018), como a depressão (KANNER, 2016) e a ansiedade (WEHRY et al., 2015). A neurobiologia da depressão é frequentemente atribuída às alterações nos circuitos de serotonina e noradrenalina no encéfalo que, conseqüentemente, são considerados os neurotransmissores responsáveis pela ação dos fármacos antidepressivos (VERDOUX; TOURNIER E BÉGAUD, 2009; DUSI et al., 2015). Isto é, os antidepressivos atuam, na maioria das vezes, inibindo a recaptação ou o metabolismo de neurotransmissores monoaminérgicos aumentando a disponibilidade sináptica de serotonina, dopamina e noradrenalina (PLANCHEZ, SURGET e BELZUNG, 2020). São conhecidas diversas classes de antidepressivos que atuam aumentando a concentração sináptica de monoaminas, classificadas em antidepressivos de primeira geração, antidepressivos de segunda geração, bem como, antidepressivos atípicos (LUO, 2018; PROTTI et al., 2020).

As primeiras terapias farmacológicas surgiram, por acaso, na década de 1950. Inicialmente, foram desenvolvidos fármacos com propriedades voltadas ao tratamento da tuberculose (iproniazida) e psicoses (imipramina) (CZÉH e BENEDETTO, 2013). Posteriormente, estes fármacos demonstraram aumentar a disponibilidade de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica, resultando em efeitos antidepressivos conhecidos atualmente (CZÉH e BENEDETTO, 2013). A iproniazida foi classificada como um inibidor da monoamina oxidase e a imipramina como um antidepressivo tricíclico, ambos, considerados antidepressivos “clássicos” ou de primeira geração (LUO, 2018; PROTTI et al., 2020). Embora eficazes, fármacos como a iproniazida e imipramina causam uma série de efeitos colaterais (MOORE, BEIDLER e HONG, 2018) e são pouco tolerados pelos pacientes (MILLAN, 2004).

A partir dos anos 80, surgiram os antidepressivos que constituem a “nova geração” e os “atípicos”, tão eficazes quanto os antidepressivos clássicos, porém, com menos efeitos adversos. Destacamos fármacos como a fluoxetina e o citalopram, mais comumente prescritos, com menos efeitos colaterais graves e efetividade semelhante aos outros medicamentos (MOORE, BEIDLER e HONG, 2018), que atuam aumentando a concentração sináptica de serotonina (KANNER, 2016). Fármacos como a venlafaxina e a duloxetina, são considerados

antidepressivos “atípicos”, de maior janela terapêutica e menos propensos de efeitos colaterais em casos de superdosagens (MENKES, 2011). Outros antidepressivos considerados “atípicos” são agonistas melatonérgicos, representados pela agomelatina, e antagonistas serotoninérgicos seletivos: a mirtazapina, um antidepressivo que aumenta a concentração sináptica de serotonina e noradrenalina; a reboxetina, que aumenta a concentração sináptica de noradrenalina; a nefazodona, que aumenta a concentração sináptica de serotonina, noradrenalina e dopamina e a bupropiona, um antidepressivo que aumenta a concentração sináptica de norepinefrina e dopamina (PROTTI et al., 2020). A venlafaxina mostrou ser bem efetiva no tratamento de depressão, transtornos de pânico, ansiedade social e ansiedade generalizada. E o seu metabólito ativo é o responsável pela ação sobre a neurotransmissão serotoninérgica e noradrenérgica (STRAWN et al., 2018).

Os antidepressivos que aumentam as quantidades de monoaminas liberadas pelos potenciais de ação no terminal pré-sináptico (HILLHOUSE e PORTER, 2015) por interação com as enzimas metabólicas, inibindo reversível ou irreversivelmente a degradação dos neurotransmissores (RACAGNI e POPOLI, 2008), foram classificados como inibidores da monoamina oxidase. Já a ação farmacológica dos antidepressivos tricíclicos, “de segunda geração” e “atípicos” é dependente da interação com proteínas transportadoras que fazem a recaptação pré-sináptica de neurotransmissores, e com as diferentes proteínas receptoras (VAISCHNAVI et al., 2004; HILLHOUSE e PORTER, 2015). Os antidepressivos tricíclicos como a clomipramina, imipramina, desipramina, por exemplo, interagem com as proteínas transportadoras de diferentes monoaminas, inibindo sua recaptação dos neurotransmissores de maneira pouco seletiva, e também bloqueiam receptores α_1 e α_2 adrenérgicos pós-sinápticos, receptores muscarínicos ou H_1 pós-sinápticos (VAISCHNAVI et al., 2004; HILLHOUSE e PORTER, 2015).

Os antidepressivos como a fluoxetina, paroxetina, escitalopram dentre outros, são classificados como inibidores seletivos da recaptação de serotonina por serem mais potentes e seletivos para o transportador de serotonina (STRAWN et al., 2018), possuem afinidade de ligação mínima aos receptores α_1 , α_2 e β , H_1 , muscarínicos e D_2 pós-sinápticos (HILLHOUSE e PORTER, 2015) ou serotoninérgicos pós-sinápticos (VAISCHNAVI et al., 2004). Os antidepressivos “atípicos” afetam uma variedade de sítios receptores que variam de um fármaco para o outro (HORST e PRESKORN, 1998; CAPPETTA et al., 2018). Por exemplo, o metabólito ativo do antidepressivo venlafaxina, a desvenlafaxina, inibe os transportadores

serotonérgicos e noradrenérgicos, no entanto, em maior potência no segundo transportador (STRAWN et al., 2018).

A ação dos antidepressivos sobre os componentes das sinapses mediadas pelas monoaminas ocorrem logo após a administração dos fármacos. Porém, a latência necessária para que o efeito antidepressivo seja perceptível é de, geralmente, algumas semanas indicando que, além da regulação de neurotransmissores (serotonina, dopamina e noradrenalina), existem outros mecanismos subjacentes ao efeito terapêutico (LINO DE OLIVEIRA et al., 2020; PLANCHEZ, SURGET e BELZUNG, 2020). Os antidepressivos exercem efeitos neuroprotetores ou neuromoduladores na restauração de estruturas encefálicas, inicialmente prejudicadas em indivíduos deprimidos (OHIRA et al., 2013). Existem evidências de que os compostos com ação antidepressiva possam exercer inúmeras ações no nível celular e molecular no encéfalo e em outros sistemas, o que pode explicar, pelo menos em partes, a complexibilidade do mecanismo de ação destes fármacos (RACAGNI e POPOLI, 2008; YU e CHEN, 2010; MARIC e ADZIC, 2013; GOLDBERG et al., 2014; WILLNER; SCHEEL-KRUGER e BELZUNG, 2013; LINO DE OLIVEIRA et al., 2020)

1.2 Mecanismos de ação dos antidepressivos

Envolvidas em diferentes mecanismos de ação dos antidepressivos, as monoaminas, como a noradrenalina, são sintetizadas predominantemente em neurônios localizados no locus coeruleus, e a projeção desses neurônios se dá para o tegumento do tronco cerebral lateral, hipocampo, amígdala, tálamo e neocórtex (VON BOHLEN UND HALBACH e DERMIETZEL, 2006). A dopamina por sua vez, é sintetizada na região da substância negra e (ZALD, 2015) e na área do tegumento ventral com projeções para o núcleo *accumbens* e o córtex pré-frontal (HAMON e BLIER, 2013). As conexões diretas e indiretas entre os neurônios serotonérgicos, dopaminérgico e noradrenérgicos são mediadas por autoreceptores localizados nos interneurônios GABAérgicos, e estão envolvidos com as ações farmacológicas dos antidepressivos (HAMON e BLIER, 2013).

A serotonina é sintetizada pela enzima triptofano-hidroxilase em células enteroendócrinas especializadas na mucosa gastrointestinal (células enterocromafinas), em neurônios serotonérgicos no Sistema Nervoso Central (SNC), ilhotas pancreáticas, glândulas mamárias e tecido adiposo (MARTIN et al., 2017). A ação dos antidepressivos que atuam sob receptores de serotonina são conhecidos por inibir a recaptção nos neurônios do núcleo rafe e

aumentar a transmissão sináptica, resultando em níveis aumentados em todo o SNC (YOHN, GUERGUES e SAMUELS, 2017; KHUSHBOO, 2017). No entanto, evidências sugerem a participação de mecanismos complexos na eficácia dos antidepressivos, como a ativação de receptores 5-HT_{1A} somatodendríticos (HAMON e BLIER, 2013; YOHN, GUERGUES e SAMUELS, 2017).

Os receptores 5-HT_{1A} somatodendríticos atuam aumentando a condutância ao potássio, hiperpolarizando e, conseqüentemente, reduzindo a taxa de disparo de neurônios serotoninérgicos e piramidais no córtex e hipocampo, inibindo o efeito imediato dos antidepressivos (HAMON e BLIER, 2013; YOHN, GUERGUES e SAMUELS, 2017). O tratamento crônico com esses fármacos faz com que ocorra dessensibilização de receptor 5-HT_{1A} somatodendríticos reduzindo o efeito inibitório de liberação de serotonina pelas terminações nervosas. Ou seja, ocorre uma recuperação do disparo das células serotoninérgicas no núcleo dorsal da rafe, e um aumento de serotonina extracelular maior no tratamento crônico do que após a administração única (HERVÁS et al., 2001; CELADA et al., 2004; YOHN, GUERGUES e SAMUELS, 2017). Estudos identificaram “anormalidades” nos receptores monoaminérgicos, especificamente na alteração do estado de sensibilização causada pelo tratamento crônico com antidepressivos (RACAGNI e POPOLI, 2008). A dessensibilização dos receptores 5-HT_{1A} somatodendríticos foram induzidas pela ação terapêutica, bem como, a recuperação no disparo das células serotoninérgicas (BLIER e DE MONTIGNY, 1994). Além disso, evidências sugerem que em roedores sem o receptor 5-HT_{1A} não há repostas comportamentais ou neurogênicas aos fármacos que atuam aumentando a concentração sináptica de serotonina (fluoxetina) e desta forma, sugerem a participação de receptores 5-HT_{1A} na estimulação da neurogênese hipocampal adulta e na sinalização para o efeito comportamental dos antidepressivos (SANTARELLI et al., 2003; HOLICK et al., 2008).

Inicialmente, o aumento dos níveis de serotonina e noradrenalina nas sinapses, causado pelos inibidores da enzima monoamina oxidase e antidepressivos tricíclicos levou à hipótese das monoaminas estarem envolvidas com a fisiopatologia da depressão (TAYLOR et al., 2005). A participação do sistema serotoninérgico é necessária para a eficácia de alguns antidepressivos (HAMON e BLIER, 2013), como os inibidores seletivos da recaptção de serotonina que atuam no aumento desta monoamina nas sinapses (TAYLOR et al., 2005), e é confirmada em estudos de depleção do triptofano (SHOPSIN et al., 1975; GORDON e HEN, 2004, RUHE, MASON e SCHENE, 2007), que são responsáveis pelas alterações das atividades encefálicas, como a amígdala, uma região reguladora do humor (HET ROT; MATHEW e CHARNEY, 2009). Além

disso, a teoria das monoaminas afirma que, pacientes deprimidos ou estressados possuem alterações negativas na densidade de neurônios GABA na região do córtex pré-frontal e occipital quando comparados a pacientes saudáveis (MACIAG et al., 2010, RAJKOWSKA et al., 2007), possivelmente relacionadas à disfunção nos neurotransmissores de monoaminas (DELGADO, 2006).

Uma vez que o mecanismo de ação destes fármacos estariam envolvidos com os transportadores de monoaminas ou receptores, a modulação da quantidade de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica pode ser explicada pelos compostos químicos de ação inibitória na recaptação ou metabolismo destas monoaminas (LIU et al., 2017), como a reserpina (HILLHOUSE e PORTER, 2015). A reserpina é um anti-hipertensivo capaz de “depletar” os níveis de monoaminas no cérebro (isto é, serotonina e catecolaminas) através da inibição do transportador de monoamina vesicular e, ao mesmo tempo, causar sintomas depressivos nos pacientes fornecendo evidências da participação das monoaminas na depressão (HILLHOUSE e PORTER, 2015). A reversão dos quadros depressivos por sua vez, pode ser mediada por inibidores da MAO ou na recaptação de monoaminas (ACHOR et al., 1955; SCHILDKRAUT, 1965). No entanto, esta hipótese é inconsistente ao explicar porque a indução de depleção de serotonina ou noradrenalina não resultam em quadros depressivos em indivíduos saudáveis (DELGADO e MORENO, 2000; HAMON e BLIER, 2013), enquanto sugerimos que a eficácia dos antidepressivos requer respostas adaptativas, ligadas à ativação das vias do segundo mensageiros e início de interações complexas entre diferentes sistemas de neurotransmissores (CELADA et al., 2004).

Outras evidências promissoras a respeito do conhecimento do mecanismo de ação dos antidepressivos vem sendo identificadas em pesquisas nas áreas das ciências básicas (EBMEIER; DONAGHEY e STEELE, 2006), como a participação da neuroplasticidade em processos dinâmicos para a formação de novas células neuronais no hipocampo adulto. As evidências científicas sugerem que a capacidade de modificação e adaptação do SNC podem ter relação com a eficácia dos antidepressivos (NASCIMENTO-CASTROA; GIL-MOHAPELB e BROCARDO, 2017). Sendo assim, a teoria da neuroplasticidade afirma que, a deficiência na produção, conectividade e transmissão neuronal são características comuns em doenças como alzheimer, esquizofrenia e depressão (LEWIS e GONZÁLEZ-BURGOS, 2008). E, o tratamento com antidepressivo é capaz, por si só, de modificar expressões gênicas, como na ativação de cascatas de sinalização, fatores de transcrição, alterações epigenéticas e ativação ou repressão de diferentes genes (RACAGNI e POPOLI, 2008). As modificações das

transmissões sinápticas envolvidas com os efeitos antidepressivos e a plasticidade sináptica envolvem alterações da função dendrítica, extensão de neurites, remodelamento sináptico e potenciação de longo prazo (LTP) (ALTMAN e DAS, 1965; CHAKRABORTY et al., 2007; RACAGNI e POPOLI, 2008), que definem a capacidade dos neurônios de se adaptarem frente a estímulos intrínsecos e extrínsecos (WAINWRIGHT e GALEA, 2013), como o estresse, por exemplo.

Em condições de estresse, a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) libera excessivamente hormônios glicocorticoides que são responsáveis por prejudicar as funções cerebrais, resultando principalmente a diminuição da proliferação e maturação de células-tronco neurais (FITZSIMONS et al., 2016). De fato, o hipocampo é vulnerável à toxicidade do estresse (MONGEAU; HAMON e LANFUMEY, 2011) e a atividade excessiva do eixo HPA está relacionada à diminuição do volume hipocampal em condições envolvendo estresse crônico ou agudo em roedores (SCHOENFELD et al., 2017; BELLEAU; TREADWAY e PIZZAGALLI, 2019). Em humanos, a diminuição do hipocampo é perceptível em pacientes com sintomas depressivos (BELLEAU; TREADWAY e PIZZAGALLI, 2019), e a remissão acontece com a restauração da função do eixo HPA (MONGEAU; HAMON e LANFUMEY, 2011).

A deficiência de monoaminas na fenda sináptica ou a expressão aumentada de hormônios glicocorticoides, níveis de neurônios diminuídos na região do hipocampo também foram associados ao desenvolvimento e manutenção de sintomas depressivos (LEE et al., 2013). Tal teoria afirma que, a perturbação da neurogênese diminui o número de neurônios no SNC, bem como déficits cognitivos significativos são observados (LEE et al., 2013), justificando a necessidade da neurogênese na eficácia dos antidepressivos (ELIWA et al., 2017). O embasamento da teoria neurogênica da depressão é reforçado quando condições de estresse crônico, estresse leve crônico imprevisível ou estresse social, são capazes de diminuir significativamente os níveis de neurônios no SNC (LUCASSEN et al., 2016; WILLNER, 2017; PATEL et al., 2019; PLANCHEZ; SURGET e BELZUNG, 2020). E, é consensual que a perda morfológica destas células é um dos principais fatores que predis põem sintomas depressivos (LIU et al., 2017).

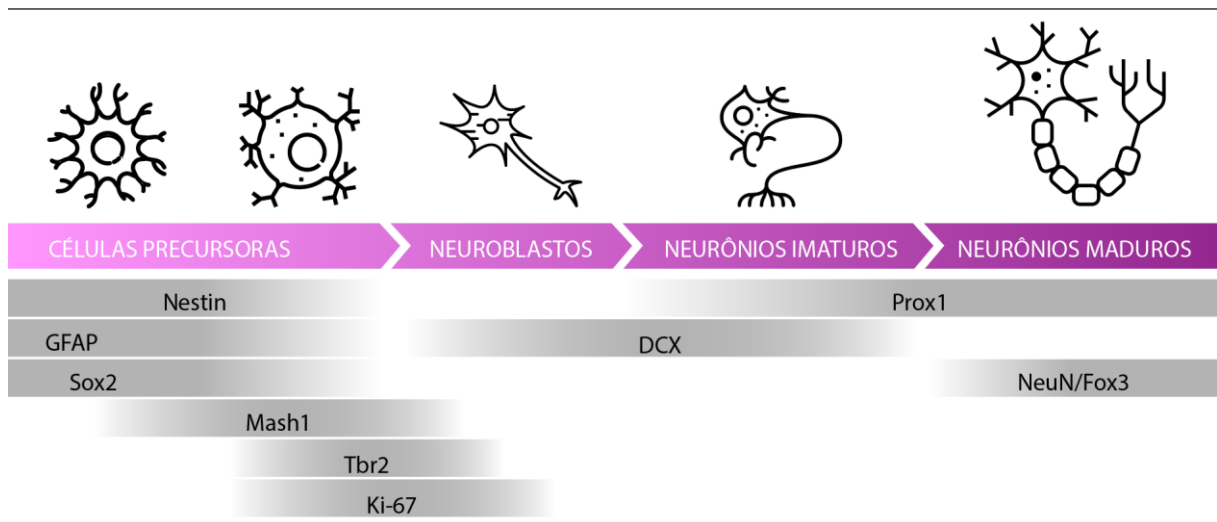
1.3 A neurogênese hipocampal adulta como mecanismo de ação para os antidepressivos

Até o final do século XX, neurologistas defendiam fielmente a doutrina estabelecida por Ramon y Cajal que, em adultos, os caminhos nervosos eram fixos e incapazes de serem reconstituídos, reorganizados ou ocorrer proliferação no cérebro adulto (COLUCCI-D'AMATO, BONAVITA e PORZIO, 2006; TAKAGI, 2016). Esse dogma foi quebrado especialmente entre os anos 1960 e 1990 quando a neurogênese adulta foi comprovada. Desde então, vários mecanismos neurobiológicos ou síndromes clínicas ganharam novos desenhos na inserção de terapias farmacológicas (COLUCCI-D'AMATO, BONAVITA e PORZIO, 2006).

O processo de formação de novas células granulares excitatórias acontece no giro dentado, cujos axônios são responsáveis por formar uma fibra musgosa capaz de se comunicar com a região CA3 do hipocampo. Ou seja, recebem informações do córtex entorrinal e enviam a sua projeção axonal ao longo do trato musgoso para a área CA3, onde terminam em grandes estruturas ricas em sinapses e interneurônios (KEMPERMANN; SONG e GAGE, 2015). Estas células precursoras são encontradas numa região entre a camada celular granular e o hilo, a zona subgranular, e são elas, as responsáveis por revestirem os ventrículos laterais e enviarem novos neurônios para o bulbo olfativo via corrente migratória rostral do hipocampo (WAINWRIGHT e GALEA, 2013).

Inicialmente as células precursoras radiais do tipo glia (I) astrocíticas, expressam marcadores células-tronco neurais PCNA, Ki-67, MCM2, Nestin, GFAP e Sox2/Pax6, e dão origem a células progenitoras intermediárias gliais (II_a), marcadas por PCNA, Ki-67, MCM2, Nestin podendo vir a expressar GFAP e/ou Sox2/Pax6 (KEMPERMANN; SONG e GAGE, 2015). Em sequência, expressam células neuronais (II_b) marcadas por PCNA, Ki-67, MCM2, Mash1, DCX, PSA-NCAM, NeuroD, podendo vir a expressar Prox, que evoluem para neuroblastos e podem ser marcados por PCNA, Ki-67, MCM2, Nestin Mash1, DCX, PSA-NCAM, NeuroD, Prox1 podendo vir a expressar NeuN (KEMPERMANN; SONG e GAGE, 2015). No estágio de maturação, é possível identificar células granulares imaturas pelos marcadores DCX, PSA-NCAM, NeuroD, Prox1, NeuN e Calretinina, enquanto que os neurônios completamente maduros e prontos para estender os seus dendritos para a camada molecular e a região CA3 podem ser marcados por Prox1, NeuN e Calbindin (KEMPERMANN; SONG e GAGE, 2015, LINO DE OLIVEIRA et al., 2020). Esse processo tem duração de algumas semanas antes de se tornarem indistinguíveis das células granulares mais antigas (KEMPERMANN; SONG e GAGE, 2015).

Figura 1 – Neurogênese hipocampal



Legenda: Formação de novas células neuronais no hipocampo. Adaptado de Vaculik (2015). Ilustração elaborada pela autora, ícones disponíveis em flaticon.com.

A formação de novas células neuronais vem sendo amplamente investigada na eficácia dos antidepressivos em roedores de laboratório, devido às características comportamentais, neuroquímicas e farmacológicas semelhantes às encontradas em pacientes deprimidos (CZÉH, FUCHS e SIMON, 2016; HAO et al., 2019). Alguns critérios de semelhança à condição humana como similaridade entre o fenótipo comportamental e o perfil clínico desempenham papéis essenciais na exploração de mecanismos envolvidos em distúrbios neuropsiquiátricos, bem como, as melhorias clínicas pós-tratamento, ou piora (quando sabidamente ineficazes); fatores comprovadamente prejudiciais no humor em humanos e bases neurobiológicas semelhantes com animais (WILLNER, 1984; CZÉH, FUCHS e SIMON, 2016). A escolha de modelos apropriados busca identificar genes mais suscetíveis à ocorrência da depressão, e, desenvolver e aplicar terapias específicas, como a estimulação ou ablação da neurogênese, descrevendo alterações moleculares, patogênese e mecanismos biológicos da depressão com base nas manifestações observadas em animais (HAO et al., 2019).

A teoria neurogênica pode ser promissora no desenvolvimento de novos alvos terapêuticos, no entanto, são necessárias investigações meticolosas e aprimoradas ao que diz respeito às demais evidências (EISCH e PETRIK, 2012). Em pesquisas clínicas, por exemplo, há necessidade de informações a respeito do nível e a regulação da neurogênese em cérebros de humanos deprimidos, isso porque a neurogênese e a depressão trilham caminhos inversos, enquanto a neurogênese diminui com o avanço da idade, ocorre um aumento na predisposição à vários distúrbios, incluindo a depressão (KNOTH et al., 2010). Além disso, embora os

avanços técnico-científicos têm demonstrado viabilidade na compreensão de diversos mecanismos envolvidos na neurogênese, são necessários maiores avanços estruturais e funcionais entre humanos e animais de laboratórios, visto que, *in vivo*, as pesquisas encontram-se ainda com muitas limitações (EISCH e PETRIK, 2012).

Frequentemente, estudos na área da neurogênese associam a ação terapêutica dos antidepressivos à formação de novos neurônios no hipocampo adulto (SANTARELLI et al., 2003; MALBERG e DUMAN, 2003, BOLDRINI et al., 2012). Métodos genéticos e radiológicos (testes funcionais) constataram que os efeitos comportamentais dos antidepressivos podem ser mediados pela manipulação (ablação ou estimulação) da neurogênese em roedores adultos (SANTARELLI et al., 2003) e em humanos (BOLDRINI et al., 2012). Em humanos, evidências sugerem que os antidepressivos são capazes de aumentar em 50% o número de células progenitoras neurais em divisão, no entanto, são necessários amplos estudos clínicos para determinar se o aumento da proliferação celular está associado à melhora dos sintomas depressivos (BOLDRINI et al., 2012). Além disso, as mulheres possuíam mais células progenitoras em divisão do que os homens, tornando-os consistentes com muitos achados observados em roedores (BOLDRINI et al., 2012). Além disso, estudos semelhantes afirmam que a neurogênese hipocampal, regulada por estímulos ambientais e farmacológicos, é influenciada positivamente pelo exercício, ambiente enriquecido e aprendizado, e prejudicada pela exposição ao estresse e glicocorticoides (MALBERG e DUMAN, 2003).

Recentemente, resultados interessantes mostraram que a ausência de neurogênese é capaz de provocar sintomas semelhantes à depressão em ratos, e curiosamente, são revertidos pela fluoxetina (MATEUS-PINHEIRO et al., 2013). O efeito da fluoxetina já fora comprovado em estudos anteriores com camundongos (DAVID et al., 2009). E que, a longa latência para o aparecimento do efeito terapêutico estaria relacionada ao estágio de formação de novos neurônios (MICHELLI et al., 2018). Entretanto, existem inúmeras controvérsias ao fato de que todos os antidepressivos requerem de neurogênese hipocampal adulta para exercerem os seus efeitos (SANTARELLI et al., 2003; SURGET et al., 2008, PLANCHEZ, SURGET e BELZUNG, 2020), bem como, que a ablação ou inibição da neurogênese no hipocampo adulto, por si só, induziria sintomas depressivos (SURGET et al., 2008, SURGET et al., 2011; PLANCHEZ; SURGET e BELZUNG, 2020). Apesar da ablação da neurogênese hipocampal desencadear quadros depressivos em estudos com roedores (SYNDER et al., 2011; MATEUS-PINHEIRO et al., 2013), parece não ser suficiente para induzir conclusões claras e precisas,

mas poderia ser interpretada como fator de risco, assim como o estresse (PLANCHEZ; SURGET e BELZUNG, 2020).

Diante destas controvérsias, e com base em dados de estudos controlados e/ou randomizados disponíveis na literatura, o nosso interesse foi estimar a relação da neurogênese no hipocampo de roedores adultos, com o efeito dos fármacos antidepressivos sobre o comportamento. Para isso, adotamos métodos que possuem bons níveis em evidências na hierarquia de pesquisas científicas, as revisões sistemáticas e meta-análises (SCHOOLER, 2014), capazes de compilar e sintetizar informações quantitativas e produzir resultados precisos e confiáveis (BURKE et al., 2017). Estes estudos são preocupados com a eficácia e adequação das intervenções (GOPALAKRISHNAN e GANESHKUMAR, 2013), e consideradas ferramentas populares em pesquisas clínicas — nos últimos anos ganhando espaço em pesquisas pré-clínicas e ciências básicas, através da CAMARADES — considerados estudos seguros para intervenções na área da saúde (VESTERINEN et al., 2014). Deste modo, apresentamos dois amplos estudos de revisões sistemáticas e meta-análises, na tentativa de compreender se os antidepressivos “aumentam”, “diminuem” ou “não interferem” na neurogênese hipocampal adulta, bem como, se essa ocorrência difere de acordo com as classes de antidepressivos; e, se há correlação entre os efeitos comportamentais e neurogênicos de antidepressivos em modelos animais.

Sendo assim, a nossa hipótese é que os antidepressivos aumentam a neurogênese hipocampal adulta, no entanto, se diferem entre o mecanismo de ação; e que, o efeito comportamental destes fármacos é ora dependente, ora independente da neurogênese adulta.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo Geral

Avaliar a relação da neurogênese hipocampal adulta com o efeito dos fármacos antidepressivos sobre animais de laboratório em testes comportamentais.

1.4.2 Objetivos Específicos

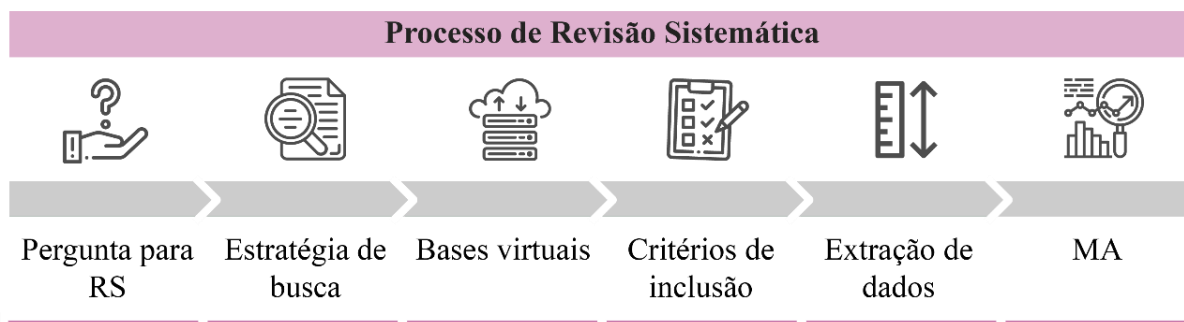
- a) Criar e tornar públicos os protocolos de revisão sistemática e meta-análise.
- b) Realizar a revisão sistemática e meta-análise de acordo com o protocolo previamente elaborado para responder como a neurogênese hipocampal adulta pode ser influenciada pelo tratamento com fármacos antidepressivos.
- c) Realizar a revisão sistemática e meta-análise de acordo com o protocolo previamente elaborado para responder como a neurogênese hipocampal adulta pode influenciar o efeito comportamental de fármacos antidepressivos.
- d) Criar e tornar públicos os bancos de dados contendo as bibliografias obtidas nas revisões sistemáticas 1 e 2.
- e) Selecionar a partir do banco de dados, as bibliografias relevantes para as meta-análises 1 e 2.
- f) Extrair das bibliografias relevantes os dados necessários para as meta-análises 1 e 2.
- g) Realizar as meta-análises e divulgar os seus resultados para o público nacional e internacional.

2. METODOLOGIA

2.1 Protocolo SYRCLE para revisão sistemática e meta-análise

Neste trabalho foi utilizado o protocolo SYRCLE para elaboração das revisões sistemáticas e meta-análises 1 e 2, publicado na plataforma Open Science Framework (OSF) (<https://osf.io/jsaev/>) em 27 de junho de 2019. O termo SYRCLE se refere à identificação do Centro de Revisão Sistemática para Experimentação Animal de Laboratório (SYRCLE) que desenvolve, aplica e dissemina métodos para pesquisas baseadas em intervenções em animais. As suas metodologias preveem uma padronização de forma justificada, rigorosa e de alto valor translacional, por meio de guias de passo a passo, com instruções detalhadas para minimizar viés de publicação e identificar estudos relevantes (SYRCLE, 2020). O plano de cada revisão (Figura 2) inclui as seguintes etapas: 1 – Pesquisa/pergunta; 2 – Escolha de estratégia de pesquisa; 3 – Escolha de bases bibliográficas; 4 – Escolha dos critérios de inclusão e exclusão; 5 – Planejamento da extração de dados e 6 – Planejamento da meta-análise; todas as etapas das revisões sistemáticas estão apresentados nas sessões de resultados num fluxograma PRISMA (MOHER et al., 2009).

Figura 2 – Etapas para revisão sistemática 1 e 2



Legenda: principais etapas para a revisão sistemática. RS = Revisão Sistemática; MA = Meta-Análise. Ilustração elaborada pela autora, ícones disponíveis em flaticon.com.

2.2 Ferramenta PICO

A definição da palavra PICO constitui-se das iniciais das palavras “Population”, “Intervention”, “Comparison” e “Outcomes” proveniente da língua inglesa, em português os termos referem-se à população, intervenção, comparação e desfechos. A utilização desta

ferramenta é útil na definição de perguntas de pesquisas para revisões sistemáticas, sendo considerada inclusive, a base mais confiável para uma estratégia de busca (COOKE; SMITH e BOOTH, 2012).

Para a revisão sistemática 1, definimos que as populações de interesse são os roedores de laboratório (ratos e camundongos adultos de qualquer linhagem ou sexo), a intervenção é qualquer antidepressivo a ser comparado com veículo ou salina e as quantificações dos marcadores de neurogênese no hipocampo adulto são os desfechos de interesse. Para a revisão sistemática 2, as mesmas definições da ferramenta PICO aplicadas para a revisão sistemática 1 foram usadas, com a adição de desfechos de interesse em diferentes testes comportamentais. As palavras-chaves selecionadas a partir das definições PICO são apresentadas nas tabelas 1 e 2.

2.3 Estratégia de busca, identificação e armazenamento dos estudos

As buscas pelos estudos foram selecionadas de forma arbitrária a partir das bases virtuais Medline via plataforma Pubmed (pesquisa avançada, <http://www.ncbi.nlm.nih>), Web of Science e Scopus (via plataforma "Periódicos Capes" em <https://www.periodicos.capes.gov.br>), utilizando combinações de palavras-chaves de estudos pilotos, revisão sistemática 1 (Tabela 1) e revisão sistemática 2 (Tabela 2). Estudos pilotos tem como objetivo selecionar a melhor estratégia de busca (combinação de palavras-chaves) para o desfecho de interesse, e podem ser consultados no apêndice A – Estudo Piloto 1 e apêndice B – Estudo Piloto 2, também disponível no link (<https://osf.io/xu4w6/>) e (<https://osf.io/xhvdn/>) na plataforma OSF, na versão em inglês.

As palavras-chaves selecionadas para a revisão sistemática 1 foram “antidepressants” [e] “neurogenesis” [e] “hippocampus” [e] [ou] “BrdU” [ou] “Ki-67” [ou] “DCX” (em inglês), publicados entre 01 de agosto de 2003 (data de publicação do estudo de Santarelli), até a data da busca em 18 de junho de 2019. Os marcadores de neurogênese foram escolhidos de forma arbitrária, com o objetivo de investigar os estágios iniciais, intermediários e finais da formação de novos neurônios no hipocampo de roedores adultos.

reuptake inhibitors) OR (noradrenaline dopamine reuptake inhibitor) OR (noradrenaline dopamine reuptake inhibitors) OR (noradrenaline dopamine re-uptake inhibitor) OR (noradrenaline dopamine re-uptake inhibitors) OR (noradrenaline dopamine reuptake inhibitor) OR (noradrenaline dopamine reuptake inhibitors) OR (noradrenaline dopamine re uptake inhibitor) OR (noradrenaline dopamine reuptake inhibitors) OR (noradrenaline and dopamine reuptake inhibitor) OR (noradrenaline and dopamine reuptake inhibitors) OR (noradrenaline and dopamine re-uptake inhibitor) OR (noradrenaline and dopamine re-uptake inhibitors) OR (bupropion) OR (dexamethylphenidate) OR (methylphenidate) OR (ndra) OR (nras) OR (norepinephrine dopamine releasing agent) OR (norepinephrine dopamine releasing agents) OR (norepinephrine-dopamine releasing agent) OR (norepinephrine-dopamine releasing agents) OR (norepinephrine and dopamine releasing agent) OR (norepinephrine and dopamine releasing agents) OR (noradrenaline dopamine releasing agent) OR (noradrenaline dopamine releasing agents) OR (noradrenaline dopamine releasing agent) OR (noradrenaline-dopamine releasing agents) OR (noradrenaline and dopamine releasing agent) OR (noradrenaline and dopamine releasing agents) OR (amphetamine) OR (dextroamphetamine) OR (dextromethamphetamine) OR (lisdexamfetamine) OR (teca) OR (texas) OR (tetracyclic antidepressant) OR (tetracyclic antidepressants) OR (tetracyclic antidepressant) OR (tetracyclic anti-depressants) OR (amoxapine) OR (maprotiline) OR (mianserin) OR (mirtazapine) OR (maoi) OR (maois) OR (monoamine oxidase inhibitor) OR (monoamine oxidase inhibitors) OR (isocarboxazid) OR (moclobemide) OR (phenelzine) OR (pirindole) OR (selegiline) OR (tranylcypromine) OR (antidepressant) OR (antidepressants) OR (antidepressant) OR (anti-depressants))))))

Referências para as palavras-chaves: McCann et al., (2014) e Ramos-Hryb et al., (2019).

As palavras-chaves selecionadas para a revisão sistemática 2 foram “antidepressants” [e] “neurogenesis” [e] “hippocampus” [e] [ou] “BrdU” [ou] “Ki-67” [ou] “DCX” [e] “terms for behavioral tests” (em inglês), e publicados até 31 de janeiro de 2020. As palavras-chaves para a #1, #2, #3, #4, #5 e #6 estão descritas na tabela 1. Os termos para os testes comportamentais – teste de nado forçado, medo condicionado, campo aberto, alimentação suprimida por novidade, labirinto em cruz elevado, por exemplo – foram selecionados a partir da menção em publicações incluídas na primeira revisão sistemática (revisão sistemática 1), e estão detalhados na tabela 2. As palavras-chaves escolhidas para a revisão sistemática 2 têm como objetivo a obtenção de estudos com evidências dos tipos “correlacional”. Denominamos “correlacionais” as evidências obtidas a partir de estudos investigando a neurogênese hipocampal do animal experimental e a capacidade de um antidepressivo modificar o comportamento, concomitantemente (por exemplo [MALBERG e DUMAN, 2003]).

Tabela 2 – Palavras-chaves para a pesquisa no banco de dados Medline (via Pubmed) revisão sistemática 2

("forced swimming test" OR "forced swimming tests" OR "forced swimming test, fst" OR fst OR "forced swim" OR "Porsolt test" OR "Porsolt tests" OR "fear conditioning" OR "learning" OR "consolidation" OR "acquisition" OR "elevated plus maze" OR "plus-maze" OR "open field" OR "OFT" OR "light dark" OR "Novelty suppressed feeding" OR "Tail suspension test" OR "Morris water maze test" OR "Splash test" OR "water maze test" OR "mater maze" OR "Novelty-induced Hypophagia" OR "Novel location recognition test" OR "Rotarod Performance test" OR "resident-intruder" OR "Sucrose preference test" OR "Barnes maze test")	#7
---	----

Referências para as palavras-chaves: Carneiro et al., (2018) e Mohammada et al., (2016).

2.4 Preparação do banco de referências e seleção de estudos relevantes

Para todas as referências importadas ao gerenciador de referências EndNote X7 e o banco de dados (Microsoft Office) foi aplicada uma lista de critérios de inclusão e exclusão. Foram incluídos todos os tipos de publicações contendo estudos controlados (exceto revisões, revisões sistemáticas ou meta-análises) com qualquer tipo de desenho experimental (com ou sem aleatorização ou cegamento), voltado à investigação dos efeitos de qualquer antidepressivo, sobre parâmetros de medidas de neurogênese: BrdU (5-Bromo-2'-deoxyuridine), Ki-67 e DCX (doublecortin), medidos tanto em protocolos de proliferação como de sobrevivência, no hipocampo de ratos e camundongos adultos, comparado a qualquer tipo de grupo controle (tratado ou não tratado com veículo ou salina). Não houve restrição de linguagem. Animais de qualquer sexo, linhagem, qualquer via, dose e cronograma de tratamento para administração de medicamentos, foram elegíveis. Ainda, na revisão sistemática 2 em particular, adicionamos como critério de inclusão os estudos que reportavam necessariamente testes comportamentais, como descritos na tabela 2.

Foram elegíveis para revisão sistemática 1 os dados de publicações desde agosto de 2003 (mês e ano da publicação do artigo de Santarelli et al., 2003) até junho de 2019, mês e ano da pesquisa em bancos de dados. A revisão sistemática 1 foi dividida em 4 subgrupos de publicações: 1 – Publicações entre os anos 2019-2014 (18 de junho de 2019 à 19 de junho de 2014); 2 – Publicações entre os anos 2014-2009 (18 de junho de 2014 à 19 de junho de 2009); 3 – Publicações entre os anos 2009-2004 (18 de junho de 2009 à 19 de junho de 2004); e, 4 – Publicações entre os anos 2004-2003 (18 de junho de 2004 à 01 de agosto de 2003). Para cada subgrupo de publicações construímos uma planilha no Excel. Na revisão sistemática 2 foram

elegíveis dados de publicações até 31 de janeiro de 2020, sem restrição de data inicial. A aplicação dos critérios seguiu três etapas para seleção: 1 – Título do trabalho; 2 – Resumo do trabalho; 3 – Texto completo. O texto completo foi analisado quando não foi possível decidir com base nas informações contidas no título ou resumo, e elegível quando constava a informação de interesse, independentemente da localização no texto. As etapas de seleção e triagem foram realizadas de forma independente por dois avaliadores (JAB e TM), os impasses serão resolvidos por um terceiro avaliador (CLO). A primeira rodada de análise excluiu revisões, revisões sistemáticas, meta-análises e duplicatas, a segunda rodada de análises excluiu os experimentos com co-tratamentos, quando não foi possível identificar estudos com administração única de antidepressivos. Estudos que reportavam administrações únicas de antidepressivos mesmo em protocolos que envolviam co-tratamentos não foram descartados.

2.5 Extração de dados e preparação dos bancos de dados

Para as avaliações qualitativas da literatura e análises de subgrupos foram extraídas de cada publicação as seguintes informações (Quadro 1):

Quadro 1 – Informações extraídas de cada publicação incluída nos estudos

Informações bibliográficas	Autoria, ano, revista, volume e número
Design experimental	Randomização; cegamento; análise estatística
Animais experimentais	Espécie, linhagem e sexo
Antidepressivos	Tipo, dose, número de injeções por dia, duração do tratamento
Marcadores moleculares	Tipo, protocolos para detecção, protocolos para injeção de BrdU, sobrevivência ou proliferação
Testes comportamentais *	Medidas de comportamento e protocolo de estresse

Legenda: * Revisão Sistemática 2. Elaborado pela autora.

Para análise quantitativa, dois revisores extraíram dados dos marcadores moleculares de neurogênese no hipocampo adulto (BrdU, Ki-67, DCX e co-marcações de BrdU-NeuN ou outro marcador de neurônios maduros e nova glia BrdU-GFAP ou outro marcador de glia), escolhidos arbitrariamente de acordo com o protocolo de revisão sistemática e meta-análise. As estimativas de proliferação celular ocorreram com a quantificação de células onde se detecta BrdU. Para o protocolo de “proliferação” consideramos o tempo de 2 a 24 horas entre as

injeções de BrdU e a coleta cerebral, e para o protocolo de “sobrevivência” consideramos o tempo entre 11 dias a 4 semanas (LINO DE OLIVEIRA et al., 2020). A estimativa de novos neurônios ocorreu com a quantificação de células onde se detectam a co-marcação de BrdU-NeuN (ou BrdU e outro marcador de neurônios maduros). O número de neurônios imaturos veio das quantificações da imunoreatividade para DCX. As medidas poderiam ser feitas usando-se métodos estereológicos ou não-estereológicos. Os desfechos comportamentais extraídos dos estudos incluídos na revisão sistemática 2 foram dependentes do tipo de teste comportamental, como descrito a seguir: tempo de imobilidade nos testes de nado forçado ou suspensão pela cauda, latência para comer no teste de alimentação suprimida pela novidade ou hipofagia induzida por novidade, distância percorrida no teste de campo aberto, preferência pela sacarose, comportamento de congelamento ou imobilidade no teste de medo condicionado ao contexto, frequência de limpeza e duração do jejum no teste de respingo, tempo gasto no quadrante no teste de labirinto aquático de Morris e exploração dos braços abertos e fechados no teste de labirinto em cruz elevado.

Para cada desfecho de interesse extraímos dados referentes ao número amostral de animais (N), média (M), desvio padrão (SDM) ou erro padrão da média (SEM) dos grupos controle e experimental. Quando disponível um intervalo (não exato) do número amostral (por exemplo, “5 – 7 animais por grupo”), tomamos a decisão otimista, considerando o tamanho amostral maior relatado, e, ajustamos o número amostral do grupo controle pelo número de comparações em nossos resultados (o que justificará a ausência de números inteiros para o grupo controle nos resultados das revisões sistemáticas adiante).

As extrações de dados para a meta-análise foram feitas utilizando um software de regra digital do Adobe para medir os resultados nos gráficos. Quando ausentes as informações de interesse no texto ou material suplementar disponíveis, enviamos um e-mail ao autor correspondente da publicação. Sem sucesso, passados 30 dias corridos após o envio, consideramos a publicação como excluída “por ausência de informação”. Uma planilha do Excel foi estruturada contendo os dados extraídos dos estudos relevantes.

2.6 Qualidade interna de estudos relevantes — Ferramenta RoB da Syrcle

Em nossos estudos, a avaliação do risco de viés foi realizada pela ferramenta “Risk of Bias” ou RoB da Syrcle (RoB). A ferramenta RoB da Syrcle para estudos de intervenção em animais foi desenvolvida a partir da ferramenta RoB da Cochrane (ensaios clínicos) e ajustada

para aspectos particulares de viés, com o objetivo de aumentar a transparência e aplicabilidade ao estabelecer consistência e evitar discrepâncias na avaliação da qualidade metodológica (HOOIJMANS et al., 2014).

A ferramenta RoB da Syrcle consiste de um questionário que contém dez entradas ou “perguntas de sinalização” que indicam os riscos dos vieses de seleção, desempenho, detecção e relatório (HOOIJMANS et al., 2014), e utilizada aqui devido às intervenções em animais. Adaptamos de Hooijmans (2014) oito perguntas de sinalização que são aplicáveis ao nosso estudo e atribuímos julgamentos individuais — “sim”, “não” ou “incerto” —, com interpretação “baixo”, “alto” ou “incerto” risco de viés, respectivamente, e apresentadas a seguir:

1 — A sequência de alocação dos animais foi gerada e aplicada adequadamente? O viés de seleção está relacionado aos métodos utilizados para gerar a sequência de alocação e, se estes são suficientes para permitir uma avaliação comparativa entre os grupos.

2 — Os grupos foram semelhantes na linha de base? Constitui um risco de viés de seleção quando não há semelhanças entre os grupos base (controle vs. tratado) no início do tratamento ou do protocolo experimental.

3 — A alocação foi adequadamente ocultada? Risco de viés de seleção é evitado quando se utiliza um método capaz de ocultar a sequência de alocação, impedindo a influência direta e premeditada pelo pesquisador.

4 — Os animais foram aleatoriamente alojados durante o experimento? O risco de viés de desempenho é avaliado por meio de medidas adotadas para abrigar os animais de forma aleatória no biotério.

5 — O tratamento foi cego durante o experimento? Risco de viés de desempenho ocorre caso seja de conhecimento do pesquisador a intervenção administrada em cada animal.

6 — Os animais foram selecionados aleatoriamente para avaliação dos resultados? Risco de viés de detecção está sujeito quando os animais não são selecionados de forma aleatória para avaliação dos resultados.

7 — O avaliador de resultados foi cego? Risco de viés de detecção acontece quando o avaliador de resultados tem conhecimento sobre qual grupo pertence o animal que esteja avaliando. Para a pergunta de sinalização 6 e 7, a situação ideal é a geração de uma sequência de números aleatórios que impossibilite o avaliador de identificar o grupo pelo qual o animal pertence ou, um segundo avaliador seja responsável por esta etapa.

8 – Os dados de desfecho foram adequadamente abordados? Risco de viés de relatório acontece quando são relatados apenas resultados que favorecem o objetivo da pesquisa.

Outras ferramentas também tem conquistado espaço na avaliação da qualidade interna de estudos em pesquisas científicas, como a ferramenta QUADRAS (Avaliação da Qualidade dos Estudos Diagnósticos de Precisão) (WHITING et al., 2011) e ferramenta CAMARADES (AUBOIRE et al., 2018). Utilizamos a ferramenta CAMARADES em nosso estudo voltada para o design experimental animal adaptada de Macleod et al., (2004). Neste caso, extraímos dados de relatório das espécies e linhagem; descrição do método de medidas de comportamentos; relato da idade, peso e relatório experimental; descrição das condições experimentais de criação e alojamento de animais; fenótipos de interesses (estressado? não-estressado?); número de animais por grupo experimental, bem como valores de média, erro ou desvio padrão da média; cálculos do tamanho da amostra; marcadores moleculares e método de detecção (método estereológico de medidas? método não-estereológico de medidas?); método de quantificação celular; cegamento (ou não) das medidas dos resultados; menção de tratamento (ou não) e randomização (ou não) dos animais (MACLEOD et al., 2004). Vários itens se sobrepõem a ferramenta RoB da Syrcle para investigação de riscos de viés, embora não avaliada diretamente.

2.7 Análises de concordâncias inter-observadores

Para aumentar a confiança nos dados usados nas meta-análises, os dados foram extraídos por dois observadores independentes. A medição da extensão em que dois observadores independentes atribuem a mesma denominação à mesma variável, i.e. concordam, é denominada confiabilidade (MCHUGH, 2012). Tradicionalmente, essa medição acontecia utilizando o percentual de concordância observada que, posteriormente, foi substituído pela ferramenta Kappa de Cohen (κ) que leva em conta as concordâncias ao acaso (COHEN, 1960). Os índices de concordâncias entre os observadores indicam a precisão de um determinado estudo, bem como a extensão da similaridade entre observadores ou em observações independentes (MOUSSA, 1985). Para McHugh, estudos bem projetados devem incluir procedimentos que medem as concordâncias entre pesquisadores (MCHUGH, 2012).

Em nosso estudo, calculamos a força de concordância κ com linguagem de programação Python, que permite desenvolver aplicativos com licença de código aberto, que hospeda

módulos e comandos de linguagens. O download pode ser realizado pelo link <https://www.python.org/downloads/>, na versão 3.8. Inicialmente, validamos o algoritmo seguindo as orientações de Lehner a partir de uma tabela com 30 observações inter-observadores em 6 categorias (LEHNER, 1998). Em sequência, calculamos a concordância observada, concordância ao acaso e Cohen Kappa para cada parâmetro do nosso estudo.

O Kappa de Cohen é considerado uma estatística robusta para testes de confiabilidade inter-observadores (MARSTON, 2010). Os valores para κ são calculados utilizando a proporção total de concordâncias entre os observadores (P_O), e a proporção de concordância ao acaso (P_E).

Kappa de Cohen (κ):

$$\kappa = \frac{P_O - P_E}{1 - P_E}$$

Concordância entre os observadores (P_O):

$$P_O = \frac{\text{Concordâncias}}{\text{Concordâncias} + \text{Discordâncias}}$$

Concordância ao acaso (P_E):

$$P_E = \sum_{j=1}^N \frac{P_{1\kappa} \times P_{2\kappa}}{\text{Concordâncias} + \text{Discordâncias}}$$

As fórmulas para o Kappa de Cohen (κ), concordâncias entre os observadores (P_O) e a proporção de concordância ao acaso (P_E) foram adaptadas de Marcolan (2017) e Eckert (2019). No software, as análises de concordâncias foram realizadas pelo pacote denominado “*notebook jupyter*”, que dá acesso a um ambiente computacional web para criação de documentos na plataforma jupyter. Inicialmente, construímos uma matriz de confusão que identifica o número de concordâncias entre os observadores (expressos na linha diagonal da matriz) e a partir destes valores, o algoritmo tem a função de calcular a proporção total de concordância inter-

observadores (observador 1 e 2). A concordância observada (P_O) é dada pelo número de concordâncias em relação ao número total de entradas/observações ou a somatória do número de concordâncias e discordâncias. A proporção total de concordância inter-observadores é utilizada para os cálculos da proporção de concordância ao acaso, considerando a proporção total de concordância das linhas e colunas, conhecida por matriz inversa. A concordância ao acaso (P_E) tem P_{1k} como sendo a ocorrência de um observador para uma determinada observação e P_{2k} como sendo a ocorrência de um segundo observador para a mesma observação, e n como sendo o número de entradas/observações. O Kappa de Cohen é calculado pela execução de uma sequência de código de linguagem com a função de subtrair a concordância observada (P_O) da concordância ao acaso (P_E) e, posteriormente, dividir por $1 - P_E$ concordância ao acaso (P_E). Um exemplo dos códigos de linguagem utilizados nestes cálculos está exemplificado na figura 3.

Figura 3 – Código de linguagem Python para construção de matriz de confusão e cálculos do Kappa de Cohen

```
def calcula_matrix_confusao(df, list_categoria ):
    linha = []
    for categoria in list_categoria:
        linhas = []
        for categoria_2 in list_categoria:
            linhas.append(compare_colunas(df, categoria, categoria_2))

        linha.append(linhas)
    return linha
```

```
def calcula_proporcao_concordancia(df, list_categoria):
    matrix_confusao = calcula_matrix_confusao(df, list_categoria)
    qnt_colunas = len(matrix_confusao[0])
    tamanho_amostra = len(df['Juliana'])
    soma = 0
    for i in range(qnt_colunas):
        for j in range(qnt_colunas):
            r_diagonal = i ==j
            if r_diagonal:
                soma = soma + matrix_confusao[i][j]
    return soma/tamanho_amostra
```

```
def probabilidade_acaso(soma_probabilidade_linha, soma_probabilidade_coluna):
    soma = 0
    for i, valor_1 in enumerate(soma_probabilidade_linha):
        for j, valor_2 in enumerate(soma_probabilidade_coluna):
            r_i_j = i ==j
            if r_i_j:
                soma = soma + valor_1* valor_2
    return soma
```

```
concordancia_ao_acaso = probabilidade_acaso(soma_probabilidade_linha, soma_probabilidade_coluna)
print(concordancia_ao_acaso)
```

```
def calcula_kappa_cohen(concordancia_observada, concordancia_ao_acaso):
    numerador = concordancia_observada -concordancia_ao_acaso
    denominador = 1 - concordancia_ao_acaso
    kappa = numerador / denominador
    return kappa
```

O índice Kappa tem intervalos definidos variando de 0 a 1, sendo 0 o grau de discordância que pode ser esperada a partir do acaso, e 1 representa uma concordância perfeita entre os observadores. Cohen (1960) sugeriu que a interpretação ocorresse da seguinte forma: valores ≤ 0 indicariam ausência de concordância; 0,01-0,20 concordância zero à leve; 0,21-0,40 como razoável; 0,41-0,60 como moderada; 0,61-0,80 como substancial e 0,81-1,00 como quase acordo perfeito (Quadro 2). Cohen ressalva que a concordância perfeita raramente é alcançada e valores abaixo de 0 são possíveis, mesmo que improváveis (MARSTON, 2010), e a

padronização destes valores facilitariam a interpretação em diversos estudos (MCHUGH, 2012).

Quadro 2 – Valores de referência para interpretação do Kappa de Cohen

Kappa	Força de concordância
< 0	Menor que ao acaso
0,00- 0,20	Leve
0,21-0,40	Razoável
0,41-0,60	Moderada
0,61-0,80	Substancial
0,81-0,99	Quase perfeito

Fonte: adaptado de Landis e Koch (1977).

O percentual de concordância ou concordância observada embora sejam facilmente calculados e diretamente interpretáveis, não considera a possibilidade de os observadores concordarem ao acaso (LEHNER, 1960; MCHUGH, 2012). Quando aplicável, o acordo mínimo de concordância aceitável entre os observadores deve ser de 80% (MCHUGH, 2012). Em estudos na área da saúde, uma força de concordância de Kappa de Cohen pode ser aceitável a partir de 0,41 (MCHUGH, 2012).

Em nossos estudos, calculamos as concordâncias observadas entre dois observadores considerando o acordo mínimo aceitável de Mchugh (2012), e concordâncias Kappa de Cohen arbitrariamente, ou seja, consideramos aceitáveis os valores com força de concordância “substancial” a “quase perfeita”. Valores que estavam abaixo ou acima da margem de concordâncias selecionadas serão avaliadas por um terceiro observador. Em ambas as análises de concordâncias devemos observar que acordos diferentes de 1.0, acordo perfeito, são medidas que representam as concordâncias e as discordâncias entre os observadores; e, quanto maior o valor de discordâncias, menor deve ser a confiança depositada nos resultados do estudo (MCHUGH, 2012).

2.8 Construção e realização da meta-análise

Um estudo de meta-análise fornece estimativas menos tendenciosas e mais precisas do efeito de uma intervenção sobre um desfecho de interesse e quando conduzida adequadamente, é considerada uma evidência decisiva, pois ocupa o mais alto nível na hierarquia de evidências

científicas (LEE, 2018). E, portanto, é um método padrão mais eficiente e eficaz para resumir os resultados de muitos estudos controversos. Cálculos pela Diferença da Média Padronizada e expresso Hedges'g com os limites de confiança superior e inferior de 95% foram incluídos para estimar o tamanho de efeito combinado na meta-análise. Um modelo estatístico para efeitos aleatórios foi elegível, assumindo que o tamanho do efeito sumário é uma estimativa da média de uma distribuição de efeitos reais, não um tamanho de efeito compartilhado comum idêntico para todos os estudos (DERSIMONIAN e KACKER, 2007; BORENSTEIN et al., 2009).

Estimativas robustas para quantificar o tamanho de efeito dos antidepressivos sobre a neurogênese no hipocampo adulto foi realizada aplicando um modelo estatístico de efeitos aleatórios. Utilizamos para interpretação as definições atribuídas por Sawilowsky (2009), que considera os valores para tamanho de efeito como muito pequeno de 0,01 a 0,2; efeito pequeno de 0,2 a 0,5; efeito médio de 0,5 a 0,8; efeito grande de 0,8 a 1,2; efeito muito grande de 1,2 a 2; e efeito imenso maior ou igual a 2 (SAWILOWSKY, 2009), e consideramos o efeito como estatisticamente significativo os valores que possuem limite inferior do intervalo de confiança em 95% maior que 0 (efeito nulo), e efeito como sendo inconclusivo quando esse intervalo de confiança em 95% inclui o efeito nulo (NAKAGAWA e CUTHILL, 2007; LINO DE OLIVEIRA et al., 2020).

2.8.1 Software R Studio

O software R Studio foi utilizado para construção de gráficos e análises estatísticas para tamanho de efeito combinado (*CES*) e estimativas de viés de publicação. Trata-se de um ambiente de desenvolvimento integrado para o R, com linguagem de programação de código aberto baseado no conceito de software livre que pode ser utilizado sem custos de licença, disponível em edições comerciais e executado na área de trabalho Windows, Mac e Linux. O download pode ser realizado via link <https://www.r-project.org/about.html>. No R, existe uma área de trabalho chamada de “console”, local onde são encontradas as ferramentas disponíveis, como o pacote *metafor* criado por Wolfgang Viechtbauer, considerado atualmente um dos pacotes do R mais abrangentes para se realizar meta-análises (VIECHTBAUER, 2010; KOVALCHIK, 2013). O pacote *meta* também pode ser utilizado, embora contenha sobreposição nos métodos fornecidos e separa funções de modelagem por tipo de terminal. O pacote *rmeta* possui apenas modelagem de efeitos aleatórios e sem funções de modelagem de

meta-regressão, o que pode ser bom para alguns propósitos. No entanto, a confiabilidade de todos estes pacotes (*meta*, *rmeta* e *metafor*) são boas (KOVALCHIK, 2013).

Em nosso estudo utilizamos o pacote *metafor* e uma sequência de códigos de programação salvos na extensão R, denominados scripts (Figura 4).

Figura 4 – Script para construção de gráficos e análises estatísticas para tamanho de efeito combinado e estimativas de viés de publicação no R Studio

```
1
2 # Localização dos dados #
3 getwd()
4
5 # Inserir data frame #
6 read.csv2("meta.csv", header=T)
7
8 # Salvar objeto#
9 dados <-read.csv2("meta.csv", header=T)
10
11 # cálculo de tamanho de efeito utilizando a Média da Diferença Padronizada #
12 smd_meta = escalc(measure="SMD", m2i=mean.CTRL, m1i=mean.ADT, sd2i=SDM.CTRL, sd1i=SDM.ADT, n2i=N.CTRL,
13 n1i=N.ADT, data=dados)
14 # Resumo dos dados #
15 smd_meta
16
17 # Modelo para efeitos aleatórios #
18 smd_rem = rma(yi,vi, method = "REML", data=smd_meta)
19
20 # Visualização dos dados #
21 summary(smd_rem)
22
23 # Construção de gráficos de floresta #
24 forest(smd_rem)
25
26 # Construção de gráficos de funil #
27 funnel(smd_rem)
28
29 # Construção de gráficos de trim-and-fill #
30 trimfill(smd_rem)
31
32 # Análise de subgrupos #
33 smd_meta = escalc(measure="SMD", m2i=mean.CTRL, m1i=mean.ADT, sd2i=SDM.CTRL, sd1i=SDM.ADT, n2i=N.CTRL,
34 n1i=N.ADT, data=dados[dados$Type.ADT == "Antidepressivo",])
35 smd_rem = rma(yi,vi, method = "REML", data=smd_meta, slab=paste(authors, ".", year, "(", exp, ")"))
36 summary(smd_rem)
37
38 # Análise de parâmetros de um subgrupo #
39 smd_meta = escalc(measure="SMD", m2i=mean.CTRL, m1i=mean.ADT, sd2i=SDM.CTRL, sd1i=SDM.ADT, n2i=N.CTRL,
40 n1i=N.ADT, data=dados[dados$Behaviour.test == "TNF" & dados$ADT.and.Behavior == "Sem efeito",])
41 smd_rem = rma(yi,vi, method = "REML", data=smd_meta, slab=paste(authors, ".", year, "(", exp, ")"))
42
```

9:101 (Top Level) ↕ R Script ↕

2.8.2 Gráfico de Floresta

O gráfico de floresta é a representação gráfica dos resultados da meta-análise (SEDGWICK, 2015). Os dados são interpretados a partir de uma coluna alinhada à esquerda, representando os estudos incluídos na análise e identificados pelo autor, ano de publicação e o número do experimento (estudo). Tais estudos são combinados para cálculo de tamanho de

efeito (Effect Size) considerando um intervalo de confiança (IC) em 95% e alinhados à direita. A linha vertical sólida no centro do gráfico neste estudo, especificamente, é chamada de “linha sem efeito” — ou seja, um risco relativo de 0, indicando nenhuma diferença entre o grupo controle (sem intervenção) e o grupo tratado (intervenção com antidepressivos). Como os dados referentes ao controle são apresentados primeiro, seguidos pelos dados do tratamento com antidepressivos, os valores constantes no lado direito da linha de sem efeito favorecem a intervenção, enquanto os dados que constam no lado esquerdo da linha de sem efeito desfavorecem a intervenção. Além disso, cada estudo é representado um quadrado preto com seus respectivos IC de 95%, associados a uma linha horizontal e o tamanho do quadrado é relativo ao peso do estudo para a meta-análise global. O tamanho de efeito total ou combinado (*CES*) é representado na parte inferior do gráfico, por um losango preto.

2.8.3 Heterogeneidade (I^2)

Heterogeneidade é o termo utilizado para descrever a variabilidade entre estudos. Também chamada de heterogeneidade estatística, trata-se da variação no efeito do tratamento além do acaso e é importante na identificação de falhas metodológicas que podem superestimar efeitos de tratamentos (ISRAEL e RICHTER, 2011). A heterogeneidade estatística pode ser examinada e quantificada usando testes estatísticos, um deles é a estatística do I quadrado (I^2), que calculam a proporção de dispersão observada dos resultados de diferentes estudos relevantes e é interpretado pela porcentagem da variabilidade total em um conjunto de tamanho de efeito, devido a variabilidade entre os estudos (DEEKS et al., 2008; ISRAEL e RICHTER, 2011). A porcentagem de heterogeneidade varia entre 0% e 100%, um valor em 0% é indicativo que não há variabilidade observada entre os estudos, enquanto, que os valores próximos a 100% indicam diferença significativa (HIGGINS et al., 2003). Algumas propostas de interpretação de heterogeneidade diferenciam entre heterogeneidade baixa valores de 25%, moderada em 50% e alta em 75% (HIGGINS et al., 2003; THAKKINSTIAN et al., 2005; LEE, 2018). Outros autores classificam de 0% a 40% não importante, 30% a 60% heterogeneidade moderada, 50% a 90% como substancial, e 75% a 100% como considerável (DEEKS et al., 2008; ISRAEL e RICHTER, 2011).

Testes de heterogeneidade são semelhantes aos testes tradicionais de hipóteses estatísticas considerando a hipótese nula, que indica homogeneidade estatística ou variação mínima; e a hipótese alternativa, que indica heterogeneidade estatística ou variação

considerável (SEDGWICK, 2015). A heterogeneidade também infere se há possibilidades de os efeitos dos tratamentos serem diferentes entre os subgrupos do estudo, que poderia impactar no tamanho de efeito combinado total (DELGADO-RODRÍGUEZ e SILLERO-ARENAS, 2018). Quando houver influência significativa da heterogeneidade nos estudos, uma meta-análise de subgrupo avalia o impacto. Para isto, avaliamos dados de espécies, linhagem, sexo, tipo de marcador molecular para neurogênese, tempo de administração de antidepressivos (agudos, subagudos, crônicos), dose, escores de qualidade e protocolos para proliferação e sobrevivência de novas células neuronais.

2.8.4. Qualidade interna — Gráficos de funil e análise trim-and-fill

Viés de publicação pode ser definido como um “erro sistemático” na condução de um estudo, capaz de comprometer a qualidade metodológica e a confiabilidade de um resultado. Na área da saúde, as ferramentas de avaliação de riscos de viés são amplamente recomendadas para avaliação de estudos, como em revisões sistemáticas e meta-análises, pois são metodologias consideradas confiáveis na tomada de decisões. Um alto nível de qualidade metodológica está presente em revisões sistemáticas devido aos protocolos pré-estabelecidos e, que, apresentam menores riscos de vieses, e, portanto, consideradas procedentes de estudos primários de boa qualidade, enquanto que, um maior grau de incerteza é encontrado em revisões que incluíram estudos de baixa qualidade, podendo gerar um efeito prejudicial na validade de seus resultados. É recomendável que os dados de riscos de viés sejam avaliados em duplicata e apresentados em tabelas ou figuras únicas (TRICCO et al., 2013).

A avaliação de risco de viés pode ser baseada em gráficos de dispersão ou gráficos de funil, em que uma estimativa de efeito de cada estudo é plotada em relação a uma medida de tamanho ou precisão (DEEKS et al., 2008; LEE, 2018). É um método simples, de interpretação mais precisa e segura quando a plotagem é proveniente de um número elevado de estudos. As características de interpretação são baseadas nas estimativas de efeito sendo que estimativas pequenas preencherão a parte inferior do gráfico enquanto estimativas de efeito maior tendem a aparecer na parte mais estreita do funil, a linha central do gráfico representa o *CES*. Na ausência de viés de publicação observa-se um funil invertido em que todos os estudos se situariam simetricamente em torno do *CES*, já a assimetria é indicativa de um viés de publicação (LEE, 2018). A assimetria encontrada em gráficos de funil pode ser explicada pela baixa qualidade metodológica (publicação restrita aos pequenos estudos, mas com grande tamanho

de efeito, enquanto que, pequenos estudos sem um efeito significativo e grande estariam ausentes), a heterogeneidade e o acaso (STERNE et al., 2001).

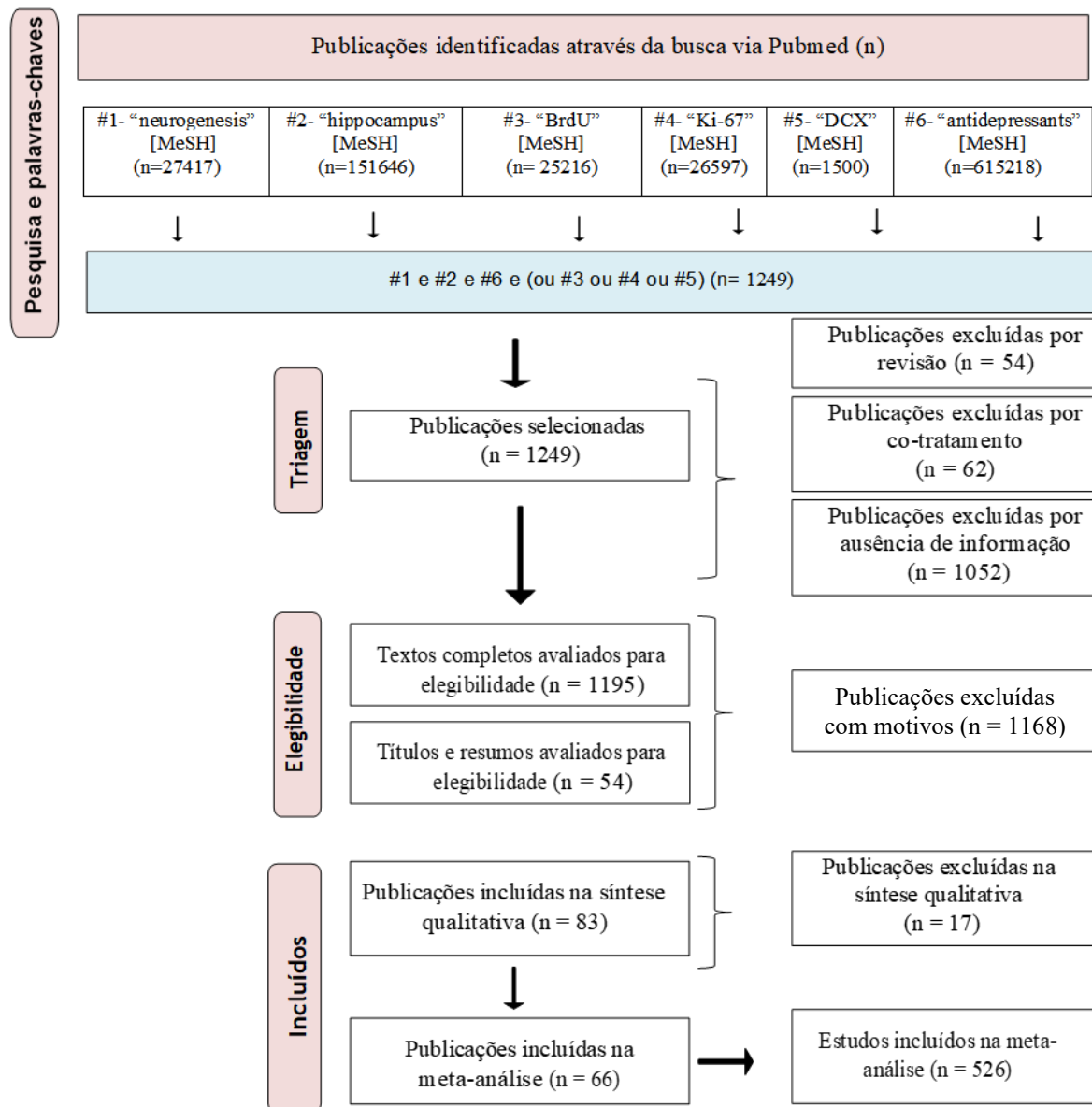
O método estatístico não paramétrico trim-and-fill ou “aparar e preencher”, tem como objetivo identificar e corrigir a assimetria do gráfico de funil utilizado na investigação de viés de publicação (DUVAL e TWEEDIE, 2000). Baseado neste princípio, utilizamos o método na tentativa de estimar o número de estudos que estariam ausentes nas meta-análises globais 1 e 2, bem como em subgrupos que mostram exercer efeitos significativos sobre o resultado final. Além disso, verificamos o viés de publicação temporal para as publicações incluídas nos subgrupos da revisão sistemática 1, descritos no item 2.4). A construção de gráficos de funil ou trim-and-fill é obtida por meio dos códigos “funnel(smd_rem)” e “trimfill(smd_rem)”. O código “funnel(trimfill(smd_rem))” dá origem a um gráfico de funil incluindo os estudos ausentes, enquanto o código “forest(trimfill(smd_rem))” constrói um gráfico de floresta incluindo o tamanho de efeito dos estudos ausentes incluindo o tamanho de efeito combinado (*CES*) ajustado.

3. RESULTADOS REVISÃO SISTEMÁTICA 1

3.1 Fluxograma PRISMA

Todas as etapas de estratégia de busca, triagem, elegibilidade e síntese qualitativa para meta-análise da revisão sistemática 1 estão representados no fluxograma PRISMA (Figura 5). A estratégia de busca identificou $n = 1.249$ publicações relevantes no Pubmed, $n = 1.167$ publicações relevantes no Scopus e $n = 243$ publicações relevantes na Web of Science. Desta forma, arbitrariamente selecionamos para este estudo as publicações relevantes identificadas pelo Pubmed. Dos registros selecionados, $n = 54$ publicações foram excluídas por tratar-se de revisões; $n = 62$ publicações eram estudos de co-tratamento; e $n = 1.052$ publicações não reportavam tratamento com antidepressivos. Ainda, a partir da busca total de publicações relevantes, $n = 1195$ houve a necessidade de avaliar o texto completo e em $n = 54$ foi possível tomar uma decisão baseada nas informações contidas no título ou resumo. Além disso, na somatória total das publicações relevantes $n = 1.166$ foram excluídos, e $n = 83$ foram selecionados para análise qualitativa. Entretanto, uma segunda avaliação foi realizada para garantir que os critérios de inclusão seriam seguidos rigorosamente, e $n = 17$ publicações foram excluídas. O número de publicações relevantes incluídas na meta-análise foi de $n = 66$.

Figura 5 – Fluxograma PRISMA para a revisão sistemática 1



Adaptado de Moher, Liberati, Tetzlaff e Altman. O grupo PRISMA (2009).

Todos os estudos elegíveis estão disponíveis no apêndice C - Publicações incluídas na revisão sistemática 1. Para o subgrupo de artigos publicados entre os anos 2019 e 2014 (Tabela 3) incluímos n = 25 publicações e n = 241 estudos, contendo várias linhagens de ratos ou camundongos, machos ou fêmeas (n = 3 publicações com protocolos mistos), tratados com fluoxetina, imipramina ou amitriptilina, reportando protocolos de uCMS ou stress crônico, e/ou testes comportamentais.

Tabela 3 – Resultados da revisão sistemática 1 das publicações entre 2019 e 2014

Publicação	Ano	Est.	Marcador	Sexo	Espécie	Linhagem	N Ctrl	N Exp	Tipo ADT	Dose Mg/Kg	Duração Trat. (dias)	Estresse	Teste comportamental
Albon et al	2017	1	Ki-67	M	C	C57BL/6J	8	8	Flx	0,76	21	Crônico	NR
		2	Ki-67	M	C	C57BL/6J	8	8	Flx	0,76	21	Crônico	NR
		3	DCX	M	C	C57BL/6J	8	8	Flx	0,76	21	Crônico	NR
		4	DCX	M	C	C57BL/6J	8	8	Flx	0,76	21	Crônico	NR
Alves et al	2017	1	BrdU	M	R	Wistar	2	4	Flx	10	14	uCMS rep.	NR
		2	BrdU	M	R	Wistar	2	4	Imi	10	14	uCMS rep.	NR
		3	BrdU NeuN	M	R	Wistar	2	4	Flx	10	14	uCMS rep.	NR
		4	BrdU NeuN	M	R	Wistar	2	4	Imi	11	14	uCMS rep.	NR
		5	Ki-67	M	R	Wistar	2	4	Flx	10	14	uCMS rep.	NR
		6	Ki-67	M	R	Wistar	2	4	Imi	11	14	uCMS rep.	NR
		7	DCX Ki-67	M	R	Wistar	2	4	Flx	10	14	uCMS rep.	NR
		8	DCX Ki-67	M	R	Wistar	2	4	Imi	11	14	uCMS rep.	NR
		9	BrdU GFP	M	R	Wistar	2	4	Flx	10	14	uCMS rep.	NR
		10	BrdU GFP	M	R	Wistar	2	4	Imi	11	14	uCMS rep.	NR
Amellem et al	2017	1	DCX GFP	M e F	C	C57BL/6J	6	6	Flx	18	28	NR	NSF
		2	DCX GFP	M e F	C	C57BL/6J	6	6	Flx	18	28	NR	NSF
		3	DCX GFP	M e F	C	C57BL/6J	6	6	Flx	18	28	NR	NSF
Brooker et al	2017	1	BrdU	M e F	C	C57BL/6J	4	4	Flx	10	14	NR	EM; CA; TSC
Xixia Chu et al	2016	1	BrdU	M	C	C57BL/6J	5	5	Flx	20	35	NR	TNF; MCC
Dong et al	2016	1	BrdU	M	C	C57BL/6J	15	16	Flx	120	30	NR	NR
Gemmel et al	2019	1	DCX	F	R	SD	6	6	Flx	10	NR	uCMS	NR
		2	DCX	M	R	SD	6	6	Flx	10	NR	uCMS	NR
Aarthi et al	2017	1	DCX	M	R	SD	7	7	Flx	10	22	NR	NR
		2	DCX	M	R	SD	7	7	Flx	10	22	NR	NR
		3	DCX	M	R	SD	7	7	Flx	10	22	NR	NR
		4	DCX	F	R	SD	7	7	Flx	10	22	NR	NR
		5	DCX	F	R	SD	7	7	Flx	10	22	NR	NR
		6	DCX	F	R	SD	7	7	Flx	10	22	NR	NR
		7	DCX	M	R	SD	7	7	Flx	10	22	NR	NR
		8	DCX	F	R	SD	7	7	Flx	10	22	NR	NR
Grassmé et al	2015	1	BrdU	NR	C	C57BL/6J	2	6	Ami	180 g/L	9	NR	NSF
		2	BrdU	NR	C	C57BL/6J	2	6	Ami	180 g/L	9	NR	NSF
Jiaojie Hui et al	2015	1	BrdU	NR	R	SD	0,83	5	Flx	0,001 μM	2	NR	NR
		2	BrdU	NR	R	SD	0,83	5	Flx	0,01 μM	2	NR	NR
		3	BrdU	NR	R	SD	0,83	5	Flx	0,1 μM	2	NR	NR
		4	BrdU	NR	R	SD	0,83	5	Flx	1 μM	2	NR	NR
		5	BrdU	NR	R	SD	0,83	5	Flx	10 μM	2	NR	NR
		6	BrdU	NR	R	SD	0,83	5	Flx	20 μM	2	NR	NR
		7	GFAP	NR	R	SD	6	6	Flx	1 μM	1	NR	NR
		8	BrdU	NR	R	SD	2,5	5	Flx	1 μM	1	NR	NR
		9	BrdU	NR	R	SD	1,6	5	Flx	2 μM	1	NR	NR
Yuki Imoto et al	2015	1	BrdU	M	C	WT	5	5	Flx	22	21	NR	NR
		2	BrdU	M	C	KO	5	5	Flx	22	21	NR	NR

		3	DCX	M	C	WT	5	5	Flx	22	21	NR	NR
		4	DCX	M	C	KO	5	5	Flx	22	21	NR	NR
Bo Jiang et al	2015a	1	DCX	M	C	C57BL/6J	1,6	5	Flx	10	14	Crônico	LA
Bo Jiang et al	2015b	1	BrdU NeuN	M	C	C57BL/6J	1,6	5	Flx	10	14	NR	TNF; TSC
		2	DCX	M	C	C57BL/6J	1,6	5	Flx	10	14	NR	TNF; TSC
Bo Jiang et al	2017	1	DCX	M	C	C57BL/6J	1,6	5	Flx	20	14	NR	TNF; TSC
		2	BrdU NeuN	M	C	C57BL/6J	1,6	5	Flx	20	14	NR	TNF; TSC
Khemissi et al	2014	1	Ki-67	M	C	BALB/cJ	7	6	Flx	15	30	uCMS	NSF; TSC; ST
		2	Ki-67	M	C	BALB/cJ	7	6	Flx	15	30	uCMS	NSF; TSC; ST
		3	Ki-67	M	C	BALB/cJ	9	6	Flx	15	30	uCMS	NSF; TSC; ST
		4	Ki-67	M	C	BALB/cJ	7	5	Flx	15	30	uCMS	NSF; TSC; ST
		5	Ki-67	M	C	BALB/cJ	9	6	Flx	15	30	uCMS	NSF; TSC; ST
		6	Ki-67	M	C	BALB/cJ	7	6	Flx	15	30	uCMS	NSF; TSC; ST
		7	Ki-67	M	C	BALB/cJ	9	6	Flx	15	30	uCMS	NSF; TSC; ST
		8	Ki-67	M	C	BALB/cJ	7	6	Flx	15	30	uCMS	NSF; TSC; ST
		9	DCX	M	C	BALB/cJ	5	6	Flx	15	30	uCMS	NSF; TSC; ST
		10	DCX	M	C	BALB/cJ	6	4	Flx	15	30	uCMS	NSF; TSC; ST
		11	DCX	M	C	BALB/cJ	5	5	Flx	15	30	uCMS	NSF; TSC; ST
		12	DCX	M	C	BALB/cJ	6	4	Flx	15	30	uCMS	NSF; TSC; ST
		13	DCX	M	C	BALB/cJ	5	6	Flx	15	30	uCMS	NSF; TSC; ST
		14	DCX	M	C	BALB/cJ	6	4	Flx	15	30	uCMS	NSF; TSC; ST
		15	DCX	M	C	BALB/cJ	5	6	Flx	15	30	uCMS	NSF; TSC; ST
		16	DCX	M	C	BALB/cJ	6	4	Flx	15	30	uCMS	NSF; TSC; ST
McAvoy K et al	2015	1	BrdU	F	C	C57BL/6J	3	4	Flx	18	28	NR	CA; EM; TNF; NSF; MCC
		2	BrdU	F	C	C57BL/6J	3	4	Flx	18	28	NR	CA; EM; TNF; NSF; MCC
		3	DCX	F	C	C57BL/6J	3	5	Flx	18	28	NR	CA; EM; TNF; NSF; MCC
		4	DCX	F	C	C57BL/6J	3	4	Flx	18	28	NR	CA; EM; TNF; NSF; MCC
		5	DCX	F	C	C57BL/6J	3	5	Flx	18	28	NR	CA; EM; TNF; NSF; MCC
		6	DCX	F	C	C57BL/6J	3	4	Flx	18	28	NR	CA; EM; TNF; NSF; MCC
Possamai et al	2015	1	Ki-67	M	R	Wistar	2,3	7	Imi	2,5	14	NR	TNF rep.
		2	Ki-67	M	R	Wistar	2,3	7	Imi	5	14	NR	TNF rep.
		3	Ki-67	M	R	Wistar	2,3	7	Flx	2,5	14	NR	TNF rep.
		4	Ki-67	M	R	Wistar	2,3	7	Imi	2,5	14	NR	TNF rep.
		5	Ki-67	M	R	Wistar	2,3	7	Imi	5	14	NR	TNF rep.
		6	Ki-67	M	R	Wistar	2,3	7	Flx	2,5	14	NR	TNF rep.
		7	DCX	M	R	Wistar	2,3	7	Imi	2,5	14	NR	TNF rep.
		8	DCX	M	R	Wistar	2,3	7	Imi	5	14	NR	TNF rep.
		9	DCX	M	R	Wistar	2,3	7	Flx	2,5	14	NR	TNF rep.
		10	DCX	M	R	Wistar	2,3	7	Imi	2,5	14	NR	TNF rep.
		11	DCX	M	R	Wistar	2,3	7	Imi	5	14	NR	TNF rep.
		12	DCX	M	R	Wistar	2,3	7	Flx	2,5	14	NR	TNF rep.
		13	DCX Ki-67	M	R	Wistar	1,6	5	Imi	2,5	14	NR	TNF rep.
		14	DCX Ki-67	M	R	Wistar	1,6	5	Imi	5	14	NR	TNF rep.
		15	DCX Ki-67	M	R	Wistar	1,6	5	Flx	2,5	14	NR	TNF rep.
		16	DCX Ki-67	M	R	Wistar	1,6	5	Imi	2,5	14	NR	TNF rep.

		17	DCX Ki-67	M	R	Wistar	1,6	5	Imi	5	14	NR	TNF rep.	
		18	DCX Ki-67	M	R	Wistar C57BL/6J	1,6	5	Flx Flx	2,5	14	NR	TNF rep.	
Sachs & Caron	2015	1	BrdU	M	C	129S6/Sv EvTa C57BL/6J	10	11	Flx		155	30	NR	NR
		2	BrdU NeuN	M	C	129S6/Sv EvTa C57BL/6J	11	11	Flx		155	30	NR	NR
		3	BrdU GFP	M	C	129S6/Sv EvTa	10	10	Flx		155	30	NR	NR
Samuels et al	2015	1	BrdU	M	C	C57BL/6J	8	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		2	BrdU	M	C	C57BL/6J	8	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		3	BrdU	M	C	C57BL/6J	8	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		4	BrdU	M	C	C57BL/6J	8	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		5	BrdU	M	C	C57BL/6J	8	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		6	BrdU	M	C	C57BL/6J	8	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		7	DCX	M	C	C57BL/6J	8	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		8	DCX	M	C	C57BL/6J	8	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		9	DCX	M	C	C57BL/6J	8	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		10	DCX	M	C	C57BL/6J	8	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		11	DCX	M	C	C57BL/6J	8	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		12	DCX	M	C	C57BL/6J	8	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		13	DCX	M	C	C57BL/6J	8	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		14	DCX	M	C	C57BL/6J	8	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		15	DCX	M	C	C57BL/6J	8	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		16	DCX	M	C	C57BL/6J	8	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		17	DCX	M	C	C57BL/6J	8	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		18	DCX	M	C	C57BL/6J	8	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		19	BrdU	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		20	BrdU	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		21	BrdU	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		22	BrdU	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		23	BrdU	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		24	BrdU	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		25	BrdU	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		26	BrdU	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx		18	90	NR	NSF; EM; TNF
		27	BrdU	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx		18	90	NR	NSF; EM; TNF
		28	BrdU	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx		18	90	NR	NSF; EM; TNF
		29	BrdU	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx		18	90	NR	NSF; EM; TNF
		30	BrdU	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx		18	90	NR	NSF; EM; TNF
		31	BrdU	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx		18	90	NR	NSF; EM; TNF
		32	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		33	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		34	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		35	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		36	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF
		37	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx		18	180	NR	NSF; EM; TNF

38	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
39	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx	18	90	NR	NSF; EM; TNF
40	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx	18	90	NR	NSF; EM; TNF
41	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx	18	90	NR	NSF; EM; TNF
42	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx	18	90	NR	NSF; EM; TNF
43	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx	18	90	NR	NSF; EM; TNF
44	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx	18	90	NR	NSF; EM; TNF
45	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx	18	90	NR	NSF; EM; TNF
46	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
47	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
48	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
49	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
50	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
51	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
52	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
53	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx	18	90	NR	NSF; EM; TNF
54	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx	18	90	NR	NSF; EM; TNF
55	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx	18	90	NR	NSF; EM; TNF
56	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx	18	90	NR	NSF; EM; TNF
57	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx	18	90	NR	NSF; EM; TNF
58	DCX	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx	18	90	NR	NSF; EM; TNF
59	BrdU	M	C	KO	4	8	Flx	18	90	NR	NSF; EM; TNF
60	BrdU	M	C	KO	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
61	BrdU	M	C	KO	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
62	BrdU	M	C	KO	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
63	BrdU	M	C	KO	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
64	BrdU	M	C	KO	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
65	BrdU	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
66	BrdU	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
67	BrdU	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
68	BrdU	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
69	BrdU	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
70	BrdU	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
71	BrdU	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
72	BrdU	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
73	DCX	M	C	KO	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
74	DCX	M	C	KO	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
75	DCX	M	C	KO	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
76	DCX	M	C	KO	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
77	DCX	M	C	KO	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
78	DCX	M	C	KO	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
79	DCX	M	C	KO	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
80	DCX	M	C	KO	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
81	DCX	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
82	DCX	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
83	DCX	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
84	DCX	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF

		85	DCX	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
		86	DCX	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
		87	DCX	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
		88	DCX	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
		89	DCX	M	C	KO	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
		90	DCX	M	C	KO	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
		91	DCX	M	C	KO	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
		92	DCX	M	C	KO	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
		93	DCX	M	C	KO	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
		94	DCX	M	C	KO	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
		95	DCX	M	C	KO	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
		96	DCX	M	C	KO	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
		97	DCX	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
		98	DCX	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
		99	DCX	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
		100	DCX	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
		101	DCX	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
		102	DCX	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
		103	DCX	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
		104	DCX	M	C	DG-1A	8	8	Flx	18	180	NR	NSF; EM; TNF
Tamura Y et al	2016	1	Ki-67	M	R	Wistar	1,5	6	Flx	5	30	NR	NR
Tyler et al	2014	1	BrdU NeuN	F	C	C57BL/6J	10	10	Flx	100	35	NR	TNF; CA; DA
		2	BrdU	F	C	C57BL/6J	10	10	Flx	100	35	NR	TNF; CA; DA
Baomei Xia et al	2016	1	BrdU	M e F	C	BALB/cJ	6	6	Flx	18	21	NR	TNF; NSF; CA
Yu et al	2017	1	Ki-67	M	R	Wistar	2,6	8	Flx	10	30	NR	CA; EM; TNF
Zhou et al	2016	1	BrdU	M	C	WT	5	5	Flx	10	14	NR	CA; EM; TNF; MCC
Qi-Gang Zhou et al	2016	2	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	14	NR	NR
		3	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	14	NR	NR
		4	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	14	NR	NR
		5	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	14	NR	NR
		6	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	14	NR	NR
		7	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	14	NR	NR
		8	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	14	NR	NR
		9	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	14	NR	NR
		10	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	14	NR	NR
		11	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	14	NR	NR
		12	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	14	NR	NR
		13	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	14	NR	NR
		14	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	14	NR	NR
		15	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	14	NR	NR
		16	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	14	NR	NR
		17	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	28	NR	NR
		18	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	28	NR	NR
		19	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	28	NR	NR
		20	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	28	NR	NR
		21	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	28	NR	NR

22	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	28	NR	NR
23	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	28	NR	NR
24	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	28	NR	NR
25	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	28	NR	NR
26	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	28	NR	NR
27	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	28	NR	NR
28	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	28	NR	NR
29	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	28	NR	NR
30	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	28	NR	NR
31	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	28	NR	NR
32	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	14	NR	NR
33	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	14	NR	NR
34	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	14	NR	NR
35	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	14	NR	NR
36	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	14	NR	NR
37	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	14	NR	NR
38	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	14	NR	NR
39	BrdU	F	C	C57BL/6J	8	8	Flx	10	14	NR	NR

Legenda: Est. = Número do estudo; N Ctrl = Número de animais do grupo controle (ajustado); N exp = Número de animais do grupo experimental; M = Macho; F = Fêmea; R = Rato; C = Camundongo; WT = Wild Type vários; KO = knockout vários; SD = Sprague–Dawley; Flx = Fluoxetina; Ami = amitriptilina; Imi = imipramina; TNF = Nado forçado; TSC = Teste de suspensão pela cauda; MCC = Medo condicionado ao contexto; CA = Campo aberto; NSF = Teste de alimentação suprimida pela novidade; EM = Labirinto elevado; LA = Labirinto aquático; ST = Teste Splash; DA = Desamparo apreendido; NR = Não reporta.

Para o subgrupo de artigos publicados entre os anos 2014 e 2009 (Tabela 4) incluímos n = 26 publicações e n = 184 estudos, contendo diferentes linhagens de ratos ou camundongos, machos ou fêmeas, tratados com os antidepressivos venlafaxina, desvenlafaxina, fluoxetina, paroxetina, imipramina, duloxetina, desipramina ou agomelatina. Publicações deste subgrupo também reportaram protocolos de uCMS e/ou testes comportamentais.

Tabela 4 – Resultados da revisão sistemática 1 das publicações entre 2014 e 2009

Publicação	Ano	Est.	Marcador	Sexo	Espécie	Linhagem	N Ctrl	N Exp	Tipo ADT	Dose Mg/Kg	Duração Trat. (dias)	Estresse	Teste comportamental
Asokan et al	2014	1	BrdU	M	R	LE	1,5	6	Venl.	0,5	16	NR	NR
		2	BrdU	M	R	LE	1,5	6	Venl.	5	16	NR	NR
		3	BrdU	M	R	LE	1,5	6	Desvenl.	0,5	16	NR	NR
		4	BrdU	M	R	LE	1,5	6	Desvenl.	5	16	NR	NR
		5	BrdU	M	R	LE	1,5	6	Venl.	0,5	16	NR	NR
		6	BrdU	M	R	LE	1,5	6	Venl.	5	16	NR	NR
		7	BrdU	M	R	LE	1,5	6	Desvenl.	0,5	16	NR	NR
		8	BrdU	M	R	LE	1,5	6	Desvenl.	5	16	NR	NR
		9	DCX DCX/NeuN	M	R	LE	1,5	6	Venl.	0,5	16	NR	NR
		10	DCX DCX/NeuN	M	R	LE	1,5	6	Venl.	5	16	NR	NR

		11	DCX DCX/NeuN	M	R	LE	1,5	6	Desvenl.	0,5	16	NR	NR
		12	DCX DCX/NeuN	M	R	LE	1,5	6	Desvenl.	5	16	NR	NR
		13	BrdU NeuN	M	R	LE	1,5	6	Venl.	0,5	16	NR	NR
		14	BrdU NeuN	M	R	LE	1,5	6	Venl.	5	16	NR	NR
		15	BrdU NeuN	M	R	LE	1,5	6	Desvenl.	0,5	16	NR	NR
		16	BrdU NeuN	M	R	LE	1,5	6	Desvenl.	5	16	NR	NR
		17	BrdU	M	R	LE	1,5	6	Venl.	0,5	16	NR	NR
		18	BrdU	M	R	LE	1,5	6	Venl.	5	16	NR	NR
		19	BrdU	M	R	LE	1,5	6	Desvenl.	0,5	16	NR	NR
		20	BrdU	M	R	LE	1,5	6	Desvenl.	5	16	NR	NR
		21	BrdU	M	R	LE	1,5	6	Venl.	0,5	16	NR	NR
		22	BrdU	M	R	LE	1,5	6	Venl.	5	16	NR	NR
		23	BrdU	M	R	LE	1,5	6	Desvenl.	0,5	16	NR	NR
		24	BrdU	M	R	LE	1,5	6	Desvenl.	5	16	NR	NR
Diaz et al	2012	1	BrdU	M	C	WT	3	6	Flx	3	30	NR	NSF
		2	BrdU	M	C	WT	3	6	Prx	2	30	NR	NSF
		3	BrdU	M	C	WT	8	8	Flx	3	30	NR	NSF
		4	BrdU	M	C	WT	4	8	Flx	3	30	NR	NSF
		5	BrdU	M	C	WT	3,5	7	Flx	3	30	NR	NSF
Eom & Jope	2009	1	BrdU	M	C	WT	2,5	10	Flx	10	21	NR	NR
		2	BrdU	M	C	KO	2,5	10	Flx	10	21	NR	NR
Ferre' Coy et al	2013	1	BrdU	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx	20	4	NR	TSC
		2	BrdU	M	C	C57BL/6J	4	8	Flx	20	15	NR	TSC
		3	Ki-67	M	C	C57BL/6J	4,5	9	Flx	20	4	NR	TSC
		4	Ki-67	M	C	C57BL/6J	4,5	9	Flx	20	15	NR	TSC
		5	Ki-67	M	C	C57BL/6J	4	4	Flx	20	15	NR	TSC
		6	Ki-67	M	C	C57BL/6J	4,5	9	Flx	20	4	NR	TSC
		7	Ki-67	M	C	C57BL/6J	4,5	9	Flx	20	15	NR	TSC
Hodes et al	2010a	1	BrdU	F	C	MRL/MpJ	3,33	10	Flx	2,5	26	NR	TSC; HIN
		2	BrdU	F	C	MRL/MpJ	3,33	10	Flx	5	26	NR	TSC; HIN
		3	BrdU	F	C	MRL/MpJ	3,33	10	Flx	10	26	NR	TSC; HIN
Hodes et al	2010b	1	BrdU	M	C	MRL/MpJ	5	10	Flx	5	21	NR	NR
		2	BrdU	M	C	MRL/MpJ	5	10	Flx	10	21	NR	NR
		3	BrdU	F	C	MRL/MpJ	5	10	Flx	5	21	NR	NR
		4	BrdU	F	C	MRL/MpJ	5	10	Flx	10	21	NR	NR
		5	BrdU	M	C	MRL/MpJ	5	10	Flx	5	21	NR	NR
		6	BrdU	M	C	MRL/MpJ	5	10	Flx	10	21	NR	NR
		7	BrdU	F	C	MRL/MpJ	5	10	Flx	5	21	NR	NR
		8	BrdU	F	C	MRL/MpJ	5	10	Flx	10	21	NR	NR
Hodes et al	2009	1	BrdU	M	R	SD	15	15	Flx	5	14	NR	NR
		2	BrdU	F	R	SD	15	15	Flx	5	14	NR	NR
		3	BrdU	M	R	SD	14	14	Flx	5	14	NR	NR
		4	BrdU	F	R	SD	14	14	Flx	5	14	NR	NR
		5	BrdU	F	R	SD	12	12	Flx	5	14	NR	NR
		6	BrdU	F	R	SD	8	8	Flx	5	14	NR	NR
		7	BrdU	F	R	SD	12	12	Flx	5	14	NR	NR
		8	BrdU	F	R	SD	8	8	Flx	5	14	NR	NR

		9	BrdU	F	R	SD	8	8	Flx	5	14	NR	NR
		10	BrdU	M	R	SD	7	7	Flx	5	14	NR	NR
		11	BrdU	F	R	SD	7	7	Flx	5	14	NR	NR
		12	BrdU	M	R	SD	12	12	Flx	5	14	NR	NR
		13	BrdU	F	R	SD	8	8	Flx	5	14	NR	NR
		14	BrdU	M	R	SD	9	9	Flx	5	14	NR	NR
		15	BrdU	F	R	SD	8	8	Flx	5	14	NR	NR
		16	BrdU	M	R	SD	8	8	Flx	5	14	NR	NR
		17	BrdU	F	R	SD	9	9	Flx	5	14	NR	NR
Huang et al	2012	1	BrdU NeuN	M	C	C57BL/6J	1	4	Flx	16	28	NR	CA; NSF
		2	DCX	M	C	C57BL/6J	1	4	Flx	16	28	NR	CA; NSF
Kitamura et al	2011	1	BrdU	M	R	Wistar	1,25	5	Imi	10	14	NR	NR
		2	BrdU	M	R	Wistar	1,25	5	Imi	10	14	NR	NR
Klomp et al	2014	1	Ki-67	M	R	Wistar	4	8	Flx	5	21	NR	NR
		2	Ki-67	M	R	Wistar	4	8	Flx	5	21	NR	NR
		3	Ki-67	M	R	Wistar	4	8	Flx	5	21	NR	NR
		4	Ki-67	M	R	Wistar	4	8	Flx	5	21	NR	NR
		5	Ki-67	M	R	Wistar	4	8	Flx	5	21	NR	NR
		6	Ki-67	M	R	Wistar	4	8	Flx	5	21	NR	NR
		7	Ki-67	M	R	Wistar	4	8	Flx	5	21	NR	NR
		8	Ki-67	M	R	Wistar	4	8	Flx	5	21	NR	NR
		9	Ki-67	M	R	Wistar	4	8	Flx	5	21	NR	NR
		10	Ki-67	M	R	Wistar	4	8	Flx	5	21	NR	NR
		11	DCX	M	R	Wistar	4	8	Flx	5	21	NR	NR
		12	DCX	M	R	Wistar	4	8	Flx	5	21	NR	NR
		13	DCX	M	R	Wistar	4	8	Flx	5	21	NR	NR
		14	DCX	M	R	Wistar	4	8	Flx	5	21	NR	NR
		15	DCX	M	R	Wistar	4	8	Flx	5	21	NR	NR
		16	DCX	M	R	Wistar	4	8	Flx	5	21	NR	NR
		17	DCX	M	R	Wistar	4	8	Flx	5	21	NR	NR
		18	DCX	M	R	Wistar	4	8	Flx	5	21	NR	NR
		19	DCX	M	R	Wistar	4	8	Flx	5	21	NR	NR
		20	DCX	M	R	Wistar	4	8	Flx	5	21	NR	NR
Lee et al	2011	1	BrdU	NR	C	WT	4	4	Prx	10	28	NR	NR
		2	BrdU	NR	C	GP120	4	4	Prx	11	28	NR	NR
		3	BrdU NeuN	NR	C	WT	4	4	Prx	12	28	NR	NR
		4	BrdU NeuN	NR	C	GP120	4	4	Prx	13	28	NR	NR
		5	BrdU Tbr2	NR	C	WT	4	4	Prx	14	28	NR	NR
		6	BrdU Tbr2	NR	C	GP120	4	4	Prx	15	28	NR	NR
Lyons et al	2011	1	Ki-67	M	R	LH	1,75	7	Flx	10	40	NR	TRL
		2	BrdU	M	R	LH	1,5	6	Flx	10	40	NR	TRL
Marlatt et al	2010	1	BrdU	F	C	C57BL/6J	1,2	6	Dlx	2	28	NR	CA
		2	BrdU	F	C	C57BL/6J	1,2	6	Dlx	6	28	NR	CA
		3	BrdU	F	C	C57BL/6J	1,2	6	Dlx	18	28	NR	CA
		4	BrdU	F	C	C57BL/6J	1,2	6	Flx	18	28	NR	CA
		5	BrdU NeuN	F	C	C57BL/6J	2	6	Dlx	6	28	NR	CA
		6	BrdU NeuN	F	C	C57BL/6J	2	6	Flx	18	28	NR	CA

Marlatt et al	2013	1	BrdU	F	C	C57BL/6J	2,5	10	Flx	18	30	NR	LA
		2	BrdU	F	C	C57BL/6J	2,5	10	Flx	18	333	NR	LA
		3	BrdU NeuN	F	C	C57BL/6J	2,5	10	Flx	18	333	NR	LA
Mendez-David et al	2014	1	Ki-67	M	C	C57BL/6J	1,25	5	Flx	18	28	NR	CA; EM; NSF, ST; TSC
		2	DCX	M	C	C57BL/6J	1,25	5	Flx	18	28	NR	CA; EM; NSF, ST; TSC
		3	DCX	M	C	C57BL/6J	1,25	5	Flx	18	28	NR	CA; EM; NSF, ST; TSC
Nollet et al	2012	1	Ki-67	NR	C	BALB/cJ	4	8	Flx	20	210	uCMS	EM; TSC; NSF; TNF
		2	Ki-67	NR	C	BALB/cJ	4	8	Flx	20	210	uCMS	EM; TSC; NSF; TNF
		3	Ki-67	NR	C	BALB/cJ	4	8	Flx	20	210	uCMS	EM; TSC; NSF; TNF
		4	Ki-67	NR	C	BALB/cJ	4	8	Flx	20	210	uCMS	EM; TSC; NSF; TNF
		5	DCX	NR	C	BALB/cJ	4	8	Flx	20	210	uCMS	EM; TSC; NSF; TNF
		6	DCX	NR	C	BALB/cJ	4	8	Flx	20	210	uCMS	EM; TSC; NSF; TNF
		7	DCX	NR	C	BALB/cJ	4	8	Flx	20	210	uCMS	EM; TSC; NSF; TNF
		8	DCX	NR	C	BALB/cJ	4	8	Flx	20	210	uCMS	EM; TSC; NSF; TNF
		9	BrdU NeuN	NR	C	BALB/cJ	4	8	Flx	20	210	uCMS	EM; TSC; NSF; TNF
		10	BrdU NeuN	NR	C	BALB/cJ	4	8	Flx	20	210	uCMS	EM; TSC; NSF; TNF
		11	BrdU NeuN	NR	C	BALB/cJ	4	8	Flx	20	210	uCMS	EM; TSC; NSF; TNF
		12	BrdU NeuN	NR	C	BALB/cJ	4	8	Flx	20	210	uCMS	EM; TSC; NSF; TNF
Ohira & Miyakawa	2011	1	Ki-67	M	C	C57BL/6J	5	5	Flx	15	21	NR	NR
		2	Ki-67	M	C	C57BL/6J	5	5	Flx	15	42	NR	NR
		3	Ki-67	M	C	C57BL/6J	5	5	Flx	15	63	NR	NR
		4	Ki-67	M	C	C57BL/6J	5	5	Flx	15	21	NR	NR
		5	Ki-67	M	C	C57BL/6J	5	5	Flx	15	42	NR	NR
		6	Ki-67	M	C	C57BL/6J	5	5	Flx	15	63	NR	NR
		7	BrdU	M	C	C57BL/6J	5	5	Flx	15	21	NR	NR
		8	BrdU	M	C	C57BL/6J	5	5	Flx	15	42	NR	NR
		9	BrdU	M	C	C57BL/6J	5	5	Flx	15	63	NR	NR
		10	BrdU	M	C	C57BL/6J	5	5	Flx	15	21	NR	NR
		11	BrdU	M	C	C57BL/6J	5	5	Flx	15	42	NR	NR
		12	BrdU	M	C	C57BL/6J	5	5	Flx	15	63	NR	NR
		13	BrdU NeuN	M	C	C57BL/6J	5	5	Flx	15	42	NR	NR
		14	BrdU NeuN	M	C	C57BL/6J	5	5	Flx	15	63	NR	NR
		15	BrdU NeuN	M	C	C57BL/6J	5	5	Flx	15	42	NR	NR
		16	BrdU NeuN	M	C	C57BL/6J	5	5	Flx	15	63	NR	NR
Pechnick et al	2011	1	BrdU	M	C	C57BL/6J	1,66	5	Imi	10	21	NR	TNF
		2	BrdU	M	C	C57BL/6J	1,66	5	Desi	20	21	NR	TNF
		3	BrdU	M	C	C57BL/6J	1,66	5	Flx	10	21	NR	TNF
		4	BrdU DCX	M	C	C57BL/6J	1,66	5	Imi	10	21	NR	TNF
		5	BrdU DCX	M	C	C57BL/6J	1,66	5	Desi	20	21	NR	TNF
		6	BrdU DCX	M	C	C57BL/6J	1,66	5	Flx	10	21	NR	TNF
Sachs et al	2013	1	BrdU	M	C	WT	9	9	Flx	20	21	NR	NSF; TSC
		2	BrdU	M	C	Tph2K1	9	9	Flx	20	21	NR	NSF; TSC

		3	BrdU	M	C	WT	11	11	Flx	20	30	NR	NSF; TSC
		4	BrdU	M	C	Tph2K1	11	11	Flx	20	30	NR	NSF; TSC
		5	DCX	M	C	WT	14	14	Flx	20	30	NR	NSF; TSC
		6	DCX	M	C	Tph2K1	14	14	Flx	20	30	NR	NSF; TSC
		7	BrdU	M	C	WT	6	6	Flx	20	30	NR	NSF; TSC
		8	BrdU	M	C	Tph2K1	6	6	Flx	20	30	NR	NSF; TSC
		9	BrdU NeuN	M	C	WT	6	6	Flx	20	30	NR	NSF; TSC
		10	BrdU NeuN	M	C	Tph2K1	6	6	Flx	20	30	NR	NSF; TSC
		11	BrdU	M	C	WT	11	11	Flx	20	30	NR	NSF; TSC
		12	BrdU	M	C	Tph2K1	11	11	Flx	20	30	NR	NSF; TSC
		13	DCX	M	C	WT	15	15	Flx	20	30	NR	NSF; TSC
		14	DCX	M	C	Tph2K1	15	15	Flx	20	30	NR	NSF; TSC
Soumier et al	2009	1	BrdU	M	R	Wistar	8	8	Ago	40	8	NR	NR
		2	BrdU	M	R	Wistar	8	8	Ago	40	15	NR	NR
		3	BrdU	M	R	Wistar	8	8	Ago	40	21	NR	NR
		4	BrdU	M	R	Wistar	8	8	Ago	40	8	NR	NR
		5	BrdU	M	R	Wistar	8	8	Ago	40	15	NR	NR
		6	BrdU	M	R	Wistar	8	8	Ago	40	21	NR	NR
Duman et al	2009	1	BrdU	M	R	SD	2	6	Flx	5	21	NR	NR
		2	BrdU	M	R	SD	2	6	Flx	5	21	NR	NR
		3	BrdU	M	R	SD	2	6	Flx	5	21	NR	NR
Yuxiu Su et al	2009	1	BrdU	M	R	SD	3	6	Flx	5	14	NR	NR
		2	BrdU	M	R	SD	3	6	Flx	5	28	NR	NR
		3	BrdU	M	R	SD	6	6	Flx	5	28	NR	NR
Bonassoli et al	2012	1	BrdU	M	C	Swiss	2,5	5	Imi	20	14	NR	TSC
		2	BrdU	M	C	Swiss	1,66	5	Imi	20	14	NR	TSC
		3	DCX	M	C	Swiss	1,66	5	Imi	20	14	NR	TSC
		4	DCX	M	C	Swiss	1,66	5	Imi	20	14	NR	TSC
		5	DCX	M	C	Swiss	1,66	5	Imi	20	14	NR	TSC
		6	BrdU	M	C	Swiss	1,66	5	Imi	20	14	NR	TSC
Wang et al	2011	1	DCX	M	C	C57BL/6J	4	4	Flx	10	30	NR	TNF; LB
		2	DCX	M	C	C57BL/6J	4	4	Flx	10	30	NR	TNF; LB
Yanpallewar et al	2010	1	BrdU	M	R	Wistar	3,33	10	Imi	20	7	NR	NSF
		2	BrdU	M	R	Wistar	3,33	10	Imi	20	21	NR	NSF
		3	DCX	M	R	Wistar	3,33	10	Imi	20	7	NR	NSF
		4	DCX	M	R	Wistar	3,33	10	Imi	20	21	NR	NSF
		5	DCX	M	R	Wistar	1,66	5	Imi	20	21	NR	NSF
Zhou et al	2011	1	BrdU	M	C	C57BL/6J	4	12	Flx	10	28	Estresse crônico	TSC; TNF; CA; PS

Legenda: Est. = Número do estudo; N Ctrl = Número de animais do grupo controle (ajustado); N exp = Número de animais do grupo experimental; M = Macho; F = Fêmea; R = Rato; C = Camundongo; LE = Long Evans; SD = Sprague–Dawley; WT = Wild Type vários; KO = knockout vários; Venl. = Venlafaxina; Desvenl. = Desvenlafaxina; Flx = Fluoxetina; Desi = Desipramina; Imi = imipramina; Prx = Paroxetina; Dlx = Duloxetina; Ago = Agomelatina; TNF = Nado forçado; HIN = Hipofagia induzida por novidade; TSC = Teste de suspensão pela cauda; MCC = Medo condicionado ao contexto; CA = Campo aberto; NSF = Teste de alimentação suprimida pela novidade; EM = Labirinto elevado; LA = Labirinto aquático; SI = Isolamento social; PS = Preferência pela sacarose; LB = Labirinto de Barnes; TRL = Teste de reconhecimento de localização; ST = Teste Splash; NR = Não reporta.

Para o subgrupo de artigos publicados entre os anos 2009 e 2004 (Tabela 5) incluímos n = 13 publicações e n = 94 estudos, contendo várias linhagens de ratos ou camundongos machos, tratados com fluoxetina, imipramina ou desipramina e submetidos a testes comportamentais.

Tabela 5 – Resultados da revisão sistemática 1 das publicações entre 2009 e 2004

Publicação	Ano	Est.	Marcador	Sexo	Espécie	Linhagem	N Ctrl	N Exp	Tipo ADT	Dose mg/Kg	Duração trat. (dias)	Estresse	Teste comportamental
AlAhmed & Herbert	2008	1											
		2	Ki-67	M	R	LH	5	5	Flx	10	14	NR	HIN
		3	Ki-67	M	R	LH	5	5	Flx	10	14	NR	HIN
		4	Ki-67	M	R	SD	5	5	Flx	10	14	NR	HIN
Hodes et al	2009	1	BrdU	M	C	MRL/MpJ	5	10	Flx	2,5	21	NR	NR
		2	BrdU	M	C	MRL/MpJ	5	10	Flx	5	21	NR	NR
		3	BrdU	M	C	MRL/MpJ	5	10	Flx	10	21	NR	NR
		4	BrdU	M	C	MRL/MpJ	5	10	Desi	2,5	21	NR	NR
		5	BrdU	M	C	MRL/MpJ	5	10	Desi	5	21	NR	NR
		6	BrdU	M	C	MRL/MpJ	5	10	Desi	10	21	NR	NR
		7	BrdU	M	C	C57BL/6J	5	10	Flx	5	21	NR	NR
		8	BrdU	M	C	C57BL/6J	5	10	Flx	10	21	NR	NR
		9	BrdU	M	C	C57BL/6J	5	10	Desi	5	21	NR	NR
		10	BrdU	M	C	C57BL/6J	5	10	Desi	10	21	NR	NR
		11	BrdU	M	C	MRL/MpJ	9	9	Flx	5	21	NR	NR
		12	BrdU	M	C	MRL/MpJ	9	9	Flx	5	21	NR	NR
		13	BrdU	M	C	MRL/MpJ	17	18	Desi	5	21	NR	NR
		14	BrdU	M	C	MRL/MpJ	17	18	Desi	5	21	NR	NR
		15	BrdU	M	C	MRL/MpJ	5	10	Desi	5	21	NR	NR
		16	BrdU	M	C	MRL/MpJ	5	10	Flx	5	21	NR	NR
		17	BrdU	M	C	C57BL/6J	5	10	Desi	5	21	NR	NR
		18	BrdU	M	C	C57BL/6J	5	10	Flx	5	21	NR	NR
Balu et al	2009	1	BrdU	M	C	C57BL/6J	10	10	Flx	5	21	NR	NR
		2	BrdU	M	C	C57BL/6J	10	10	Flx	5	21	NR	NR
		3	BrdU	M	C	C57BL/6J	10	10	Flx	5	7	NR	NR
		4	BrdU	M	C	C57BL/6J	10	10	Flx	5	14	NR	NR
		5	BrdU	M	C	C57BL/6J	10	10	Flx	5	21	NR	NR
Czéh et al	2007	1	BrdU	M	R	Wistar	1,66	6	Flx	10	28	NR	NR
		2	BrdU	M	R	Wistar	2	6	Flx	10	28	NR	NR
		3	BrdU	M	R	Wistar	1,66	6	Flx	10	28	NR	NR
		4	BrdU	M	R	Wistar	2	6	Flx	10	28	NR	NR
Encinas et al	2006	1	BrdU	NR	C	NR	8	8	Flx	10	15	NR	NR
		2	BrdU	NR	C	NR	8	8	Flx	10	15	NR	NR
		3	BrdU	NR	C	NR	8	8	Flx	10	15	NR	NR

		4	BrdU	NR	C	NR	8	8	Flx	10	15	NR	NR
		5	BrdU	NR	C	NR	8	8	Flx	10	15	NR	NR
		6	BrdU	NR	C	NR	8	8	Flx	10	15	NR	NR
		7	BrdU	NR	C	NR	8	8	Flx	10	15	NR	NR
		8	BrdU	NR	C	NR	8	8	Flx	10	15	NR	NR
		9	BrdU	NR	C	NR	6	6	Flx	10	15	NR	NR
		10	BrdU	NR	C	NR	6	6	Flx	10	15	NR	NR
		11	BrdU	NR	C	NR	6	6	Flx	10	15	NR	NR
		12	BrdU	NR	C	NR	6	6	Flx	10	15	NR	NR
		13	BrdU	NR	C	NR	6	6	Flx	10	15	NR	NR
		14	BrdU	NR	C	NR	6	6	Flx	10	15	NR	NR
		15	BrdU NeuN	NR	C	NR	6	6	Flx	10	15	NR	NR
		16	BrdU NeuN	NR	C	NR	6	6	Flx	10	15	NR	NR
		17	BrdU NeuN	NR	C	NR	6	6	Flx	10	15	NR	NR
		18	BrdU NeuN	NR	C	NR	6	6	Flx	10	15	NR	NR
		19	BrdU NeuN	NR	C	NR	6	6	Flx	10	15	NR	NR
		20	BrdU NeuN	NR	C	NR	6	6	Flx	10	15	NR	NR
		21	BrdU NeuN	NR	C	NR	6	6	Flx	10	15	NR	NR
		22	BrdU NeuN	NR	C	NR	6	6	Flx	10	15	NR	NR
		23	BrdU NeuN	NR	C	NR	6	6	Flx	10	15	NR	NR
		24	BrdU NeuN	NR	C	NR	6	6	Flx	10	15	NR	NR
		25	BrdU NeuN	NR	C	NR	6	6	Flx	10	15	NR	NR
		26	BrdU NeuN	NR	C	NR	6	6	Flx	10	15	NR	NR
Eom & Jope	2009	1	BrdU	M	C	WT	3,33	10	Flx	10	21	NR	NR
		2	BrdU	M	C	KI	3,33	10	Flx	10	21	NR	NR
Gur et al	2007	1	BrdU	NR	C	WT	8	8	Desi	12,5	38	NR	TSC; EM; HIN
		2	BrdU	NR	C	WT	8	8	Desi	12,5	38	NR	TSC; EM; HIN
Holick et al	2008	1	BrdU	M	C	BALB/cJ	6	5	Flx	18	28	NR	TNF; HIN
		2	DCX	M	C	BALB/cJ	6	5	Flx	18	28	NR	TNF; HIN
Ibi et al	2008	1	BrdU	M	C	NR	6	6	Flx	10	15	NR	SI; LA
		2	BrdU	M	C	NR	7	7	Flx	10	15	NR	SI; LA
		3	BrdU	M	C	NR	6	6	Flx	10	15	NR	SI; LA
		4	BrdU	M	C	NR	7	7	Flx	10	15	NR	SI; LA
		5	BrdU	M	C	NR	6	6	Flx	10	15	NR	SI; LA
		6	BrdU	M	C	NR	7	7	Flx	10	15	NR	SI; LA
Ko et al	2007	1	BrdU DAP	NR	C	C57BL/6J	4	10	Flx	10 μM	2	NR	NR
		2	BrdU DAP	NR	C	C57BL/6J	4	10	Desi	10 μM	2	NR	NR
		3	BrdU GFP	NR	C	C57BL/6J	2	5	Flx	10 μM	2	NR	NR
		4	BrdU GFP	NR	C	C57BL/6J	2	5	Desi	10 μM	2	NR	NR
Miller et al	2008	1	BrdU	M	C	DBA/2J	4	5	Flx	18	21	NR	NR
		2	BrdU	M	C	129S1/SvI	12	12	Flx	18	21	NR	NR
		3	BrdU	M	C	A/J	5	5	Flx	18	21	NR	NR
		4	BrdU	M	C	SWR/J	6	6	Flx	18	21	NR	NR
Pechnick et al	2008	1	BrdU	M	C	C57BL/6J	17	17	Flx	10	21	NR	TNF
Wang et al	2008	1	BrdU	M	C	SvEv129	3	6	Flx	18	5	NR	NSF
		2	BrdU	M	C	SvEv129	3	6	Flx	18	28	NR	NSF

3	DCX	M	C	SvEv129	3	6	Flx	18	5	NR	NSF
4	DCX	M	C	SvEv129	3	6	Flx	18	28	NR	NSF
5	DCX	M	C	SvEv129	3	6	Flx	18	5	NR	NSF
6	DCX	M	C	SvEv129	3	6	Flx	18	28	NR	NSF
7	DCX	M	C	SvEv129	3	6	Flx	18	5	NR	NSF
8	DCX	M	C	SvEv129	3	6	Flx	18	28	NR	NSF
9	BrdU	M	C	SvEv129	6	6	Flx	18	21	NR	NSF
10	BrdU	M	C	SvEv129	6	6	Flx	18	30	NR	NSF
11	BrdU NeuN	M	C	SvEv129	6	6	Flx	18	21	NR	NSF
12	BrdU NeuN	M	C	SvEv129	6	6	Flx	18	30	NR	NSF
13	BrdU DCX NeuN	M	C	SvEv129	6	6	Flx	18	21	NR	NSF
14	BrdU DCX	M	C	SvEv129	6	6	Flx	18	21	NR	NSF
15	BrdU DCX NeuN	M	C	SvEv129	6	6	Flx	18	30	NR	NSF
16	BrdU DCX	M	C	SvEv129	6	6	Flx	18	30	NR	NSF

Legenda: Est. = Número do estudo; N Ctrl = Número de animais do grupo (ajustado); N exp = Número de animais do grupo experimental; M = Macho; F = Fêmea; R = Rato; C = Camundongo; LH = Lister-Hooded; SD = Sprague-Dawley; WT = Wild Type vários; KI = Knockin vários; Flx = Fluoxetina; Desi = Desipramina; TNF = Nado forçado; HIN = Hipofagia induzida por novidade; TSC = Teste de suspensão pela cauda; MCC = Medo condicionado ao contexto; CA = Campo aberto; NSF = Teste de alimentação suprimida pela novidade; EM = Labirinto elevado; LA = Labirinto aquático; SI = Isolamento social; NR = Não reporta.

Por fim, para o subgrupo de artigos publicados entre os anos 2004 e 2003 (Tabela 6) foi incluído n = 1 publicação e n = 7 estudos, contendo camundongos machos, tratados com fluoxetina ou imipramina, expostos a situações de uCMS e/ou testes comportamentais.

Tabela 6 – Resultados da revisão sistemática 1 das publicações entre 2004 e 2003

Publicação	Ano	Est.	Marcador	Sexo	Espécie	Linhagem	N Ctrl	N Exp	Tipo ADT	Dose mg/Kg	Duração trat. (dias)	Estresse	Teste comportamental
Santarelli et al	2003	1	BrdU	M	C	WT e KO	10	10	Flx	10	5	uCMS	NSF; MCC; CA
		2	BrdU	M	C	WT e KO	10	10	Flx	10	11	uCMS	NSF; MCC; CA
		3	BrdU	M	C	WT e KO	10	10	Flx	10	28	uCMS	NSF; MCC; CA
		4	BrdU	M	C	WT	4,5	9	Flx	10	28	uCMS	NSF; MCC; CA
		5	BrdU	M	C	WT	4,5	9	Flx	20	28	uCMS	NSF; MCC; CA
		6	BrdU	M	C	KO	4,5	9	Flx	10	28	uCMS	NSF; MCC; CA
		7	BrdU	M	C	KO	4,5	9	Imi	20	28	uCMS	NSF; MCC; CA

Legenda: Est. = Número do estudo; N Ctrl = Número de animais do grupo controle (ajustado); N exp = Número de animais do grupo experimental; M = Macho; C = Camundongo; WT = Wild Type vários; KO = knockout vários; Flx = Fluoxetina; Imi = Imipramina; MCC = Medo condicionado ao contexto; CA = Campo aberto; NSF = Teste de alimentação suprimida pela novidade.

3.2 Qualidade das publicações

A ferramenta RoB da Syrcle identificou baixos riscos de **viés de seleção** nas publicações de Brooker et al., (2017), Baomei et al., (2016) e Samuels et al., (2015) considerando os três itens “alocação aleatória”, “alocação ocultada” e a “linha de base”; bem como, nas publicações Gur et al., (2007), Ibi et al., (2008), Lyons et al., (2011), Marlatt et al., (2010), Marlatt et al., (2013), Albon et al., (2017), Alves et al., (2017), Gemmel et al., (2019), Aarthi et al., (2017), Grassmé et al., (2015), Bo Jiang et al., (2015a), Possamai et al., (2015) e Yu et al., (2017) para pelo menos dois destes itens. Altos riscos de viés de seleção foram identificados nas publicações de Dong et al., (2016) e Zhou et al., (2016). As demais publicações (Tabela 7), atendem o item de “linha de base”, entretanto os itens “alocação aleatória” e “alocação ocultada” são “incertos”.

As publicações incluídas nesta revisão apresentam riscos de **viés de desempenho** “incertos”, com exceção de Gur et al., (2007), Lyons et al., (2011) e Yu et al., (2017) que apresentam baixos riscos de viés de desempenho para os itens “alojamento aleatório” e “tratamento cego durante o experimento”; as publicações de Ibi et al., (2008), Marlatt et al., (2010), Marlatt et al., (2013), Albon et al., (2017), Alves et al., (2017), Brooker et al., (2017), Gemmel et al., (2019), Aarthi et al., (2017) e Bo Jiang et al., (2015a) cumprem apenas o item que corresponde ao alojamento aleatório, enquanto as publicações de Santarelli et al., (2003), Pechnick et al., (2008), Pechnick et al., (2011), Grassmé et al., (2015), Khemissi et al., (2014), Samuels et al., (2015) e Baomei et al., (2016) cumprem apenas o item que corresponde ao tratamento cego durante o experimento. As publicações de Dong et al., (2016) e Zhou et al., (2016) possuem alto risco de viés de desempenho para ambos os itens avaliados, bem como Possamai et al., (2015), devido a menção a ausência de cegamento do pesquisador durante o experimento.

Os riscos de **viés de detecção** são baixos nas publicações de Czéh et al., (2007), Ibi et al., (2008), Hodes et al., (2009), Lyons et al., (2011), Pechnick et al., (2011), Yuxiu Su et al., (2009), Bonassoli et al., (2012), Wang et al., (2011), Gemmel et al., (2019), Khemissi et al., (2014), Possamai et al., (2015), Samuels et al., (2015) e Tamura Y et al., (2016). As publicações AlAhmed, (2008), Asokan et al., (2014), Klomp et al., (2014), Marlatt et al., (2010), Ohira, (2011) e Soumier et al., (2009) mencionaram apenas a avaliação aleatória dos resultados adequadamente, enquanto as publicações de Santarelli et al., (2003), Balu et al., (2009), Gur et al., (2007), Holick et al., (2008), Miller et al., (2008), Pechnick et al., (2008), Wang et al.,

(2008), Eom e Jope, (2009), Kitamura et al., (2011), Nollet et al., (2012), Duman et al., (2009), Yanpallewar et al., (2010), Zhou et al., (2011), Brooker et al., (2017), Grassmé et al., (2015), Yuki et al., (2015), Bo Jiang et al., (2015b), McAvoy et al., (2015), Sachs e Caron, (2015), Tyler et al., (2014), Baomei et al., (2016) e Yu et al., (2017), mencionam a avaliação cega dos resultados. Altos riscos de viés são novamente evidenciados nas publicações de Dong et al., (2016) e Zhou et al., (2016). O risco de **viés de relatório** que corresponde ao item de desfechos adequados foi baixo em todas as publicações incluídas, exceto em Duman et al., (2009), que foi incerto.

Tabela 7 – Ferramenta RoB da Syrcle para a revisão sistemática 1

Publicações entre 2003 a 2009/ 2009 a 2014 e 2014 a 2019	Risco de viés							
	Alocação adequada	Seleção Linha de base	Alocação ocultada	Desempenho Alojamento aleatório Tratamento cego		Detecção Avaliação aleatória dos resultados Avaliação cega		Relatório Desfechos adequados
Santarelli et al., 2003	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Incerto	Sim	Sim
AlAhmed 2008	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Incerto	Sim
Hodes et al., 2009	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Balu et al., 2009	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Czéh et al., 2007	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
Encinas et al., 2006	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Eom e Jope, 2009	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Gur et al., 2007	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim
Holick et al., 2008	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Ibi et al., 2008	Sim	Sim	Incerto	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim
Ko et al., 2007	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Miller et al., 2008	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Pechnick et al., 2008	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Incerto	Sim	Sim
Wang et al., 2008	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Asokan et al., 2014	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Incerto	Sim
Diaz et al., 2012	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Eom & Jope, 2009	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Ferres et al., 2013	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Hodes et al., 2010 ^a	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Hodes et al., 2010 ^b	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Hodes et al., 2009	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
Huang et al., 2012	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Kitamura et al., 2011	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Klomp et al., 2014	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Incerto	Sim
Lee et al., 2011	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Lyons et al., 2011	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Marlatt et al., 2010	Sim	Sim	Incerto	Sim	Incerto	Sim	Incerto	Sim
Marlatt et al., 2013	Sim	Sim	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Mendez et al., 2014	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim

Nollet et al., 2012	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Ohira, 2011	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Incerto	Sim
Pechnick et al., 2011	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim
Sachs et al., 2013	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Soumier et al., 2009	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Incerto	Sim
Duman et al., 2009	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Incerto
Yuxiu Su et al., 2009	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
Bonassoli et al., 2012	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
Wang et al., 2011	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
Yanpallewar et al., 2010	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Zhou et al., 2011	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Albon et al., 2017	Sim	Sim	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Alves et al., 2017	Sim	Sim	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Amellem et al., 2017	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Brooker et al., 2017	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Xixia Chu et al., 2016	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Dong et al., 2016	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
Gemmel et al., 2019	Sim	Sim	Incerto	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim
Aarthi et al., 2017	Sim	Sim	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Grassmé et al., 2015	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Incerto	Sim	Sim
Jiaojie et al., 2015	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Yuki et al., 2015	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Bo Jiang et al., 2015a	Sim	Sim	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Bo Jiang et al., 2015b	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Bo Jiang et al., 2017	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Khemissi et al., 2014	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim
McAvoy et al., 2015	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Possamai et al., 2015	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Não	Sim	Sim	Sim
Sachs & Caron, 2015	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Samuels et al., 2015	Sim	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim
Tamura Y et al., 2016	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
Tyler et al., 2014	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Baomei et al., 2016	Sim	Sim	Sim	Incerto	Sim	Incerto	Sim	Sim
Yu et al., 2017	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim	Incerto	Sim	Sim
Zhou et al., 2016	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
Qi-Gang et al., 2016	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim

Legenda: resultados da ferramenta RoB da Syrcle para a revisão sistemática 1 (dados da pesquisadora JAB). A primeira coluna faz uma menção as publicações incluídas e o ano de publicação. As colunas subsequentes reportam oito perguntas de sinalização avaliadas a partir dos estudos incluídos para investigar diversos riscos de viés, são elas: 1- alocação adequada (viés de seleção); 2- grupos semelhantes a linha de base (viés de seleção); 3- alocação ocultada (viés de seleção); 4- alojamento aleatório (viés de desempenho); 5- tratamento cego durante o experimento (viés de desempenho); 6- aleatorização para avaliação de resultados (viés de detecção); 7- avaliação cega (viés de detecção) e, 8- desfechos adequadamente abordados (viés de relatório). Os domínios estabelecidos para avaliar risco de viés são classificados como “alto”, “incerto” e “baixo risco”, de acordo com Hooijmans et

al., (2014). Sempre que o autor menciona o procedimento adequadamente, atribuímos julgamento “sim” e o risco de viés é baixo; sempre que o autor não deixa claro como foi realizado, atribuímos julgamento “incerto” e o risco de viés é incerto; e, sempre que o autor menciona que não realizou ou constatamos não foi capaz de evitar viés, atribuímos julgamento “não”, que corresponde a risco alto de viés.

3.3 Concordância inter-observadores dos dados qualitativos — Kappa de Cohen (κ)

Índices para concordância observada (P_O), concordância ao acaso (P_E) e Kappa de Cohen (κ) de avaliações inter-observadores foram calculados no pacote *jupyter notebook* do Python. As variáveis qualitativas dos subgrupos antidepressivo, sexo, espécie, marcador de neurogênese hipocampal, protocolo de estresse, testes comportamentais e protocolo de proliferação ou sobrevivência; bem como, as variáveis quantitativas dos subgrupos dose de antidepressivo, número de injeções e dose do marcador BrdU estão apresentados na tabela 8, e foram interpretados de acordo com Lehner (1960) e Landis e Koch (1977).

Tabela 8 – Análises de concordâncias de dados inter-observadores para a revisão sistemática 1

	P_O	P_E	κ	LIC κ 95%	LSC κ 95%
Antidepressivos	0,76	0,48	0,53	0,46	0,60
Sexo	0,79	0,44	0,62	0,56	0,68
Espécies	0,79	0,46	0,62	0,55	0,68
Marcadores	0,95	0,32	0,93	0,90	0,96
Stress	0,72	0,61	0,27	0,17	0,37
Dose de ADT	0,77	0,13	0,73	0,69	0,77
Injeções de BrdU	0,54	0,19	0,44	0,39	0,49
Dose de BrdU	0,71	0,13	0,66	0,61	0,70
Ferramenta RoB	0,88	0,48	0,77	0,70	0,83
Testes comportamentais	0,61	0,19	0,52	0,47	0,57
Proliferação/ sobrevivência	0,58	0,13	0,51	0,46	0,56

Legenda: P_O = concordância observada; P_E = concordância ao acaso; κ = Kappa de Cohen; LIC κ 95% = limite inferior ao intervalo de confiança de Kappa; LSC κ 95% = limite superior ao intervalo de confiança de Kappa; ADT = antidepressivo. Elaborado pela autora.

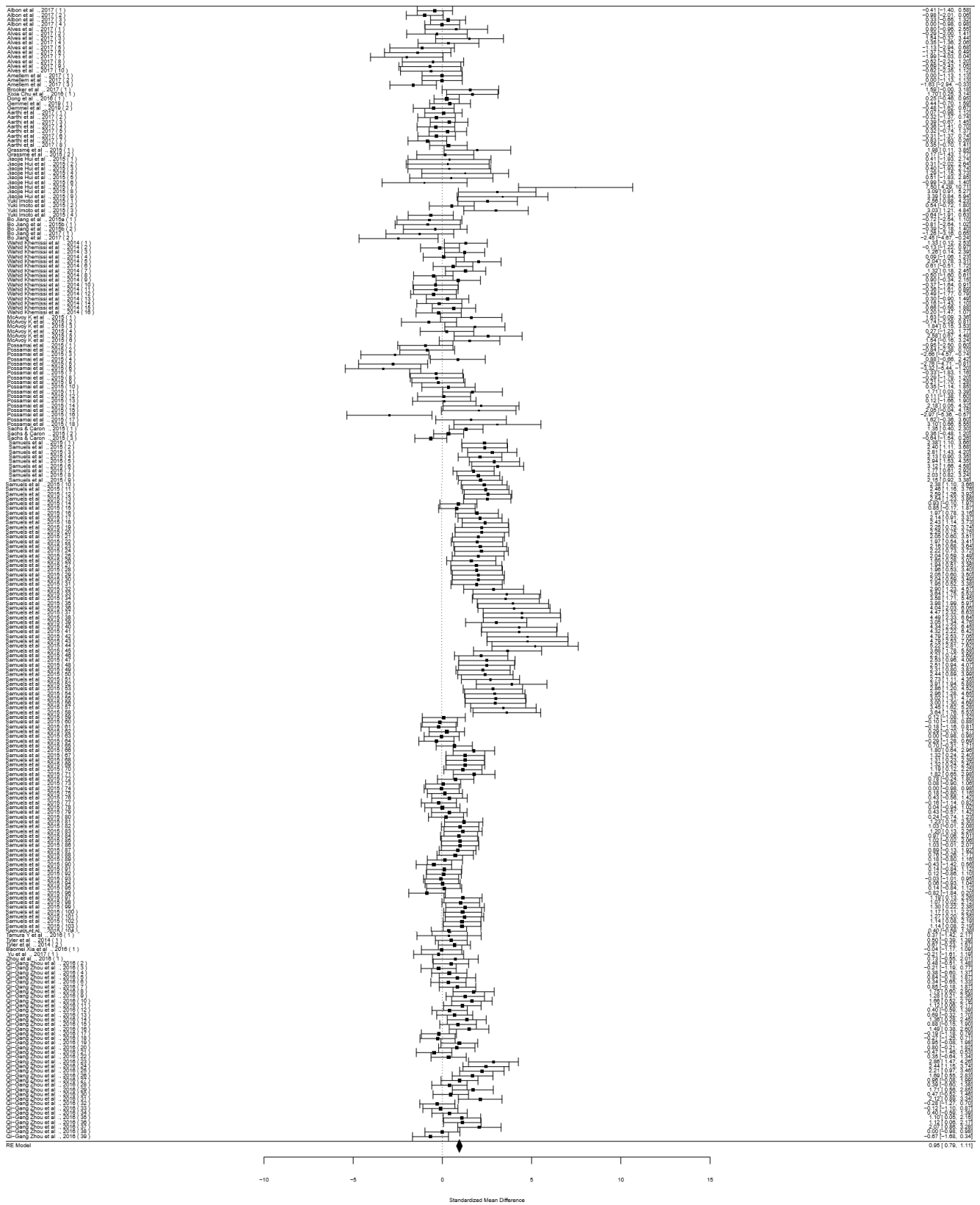
3.4 Dados quantitativos e meta-análise

A revisão sistemática 1 apresentou *CES* positivo em 0,81 ($CES = 0,81$) e estatisticamente significativo, os limites do intervalo de confiança (IC 95%) em 0,71 a 0,92. Devido ao grande número de estudos incluídos e a extensão do gráfico de floresta, escolhemos não apresentar aqui o resultado da meta-análise global ($n = 526$ estudos). Deste modo, disponibilizamos uma versão em pdf na plataforma OSF, disponível no link (<https://osf.io/tzbxk/>) e, apresentamos aqui, os gráficos de florestas e resultados das meta-análises para os subgrupos de publicações que compreendem os anos de 2019 a 2014; 2014 a 2009 e 2009 a 2003, respectivamente. OBS: é importante utilizar a função zoom nos gráficos de florestas apresentados a seguir para melhor resolução.

Figura 6 – Gráfico de floresta e resultado da meta-análise para as publicações de 2019 a 2014

Autor, ano de publicação e experimento

ES 95% (IC)

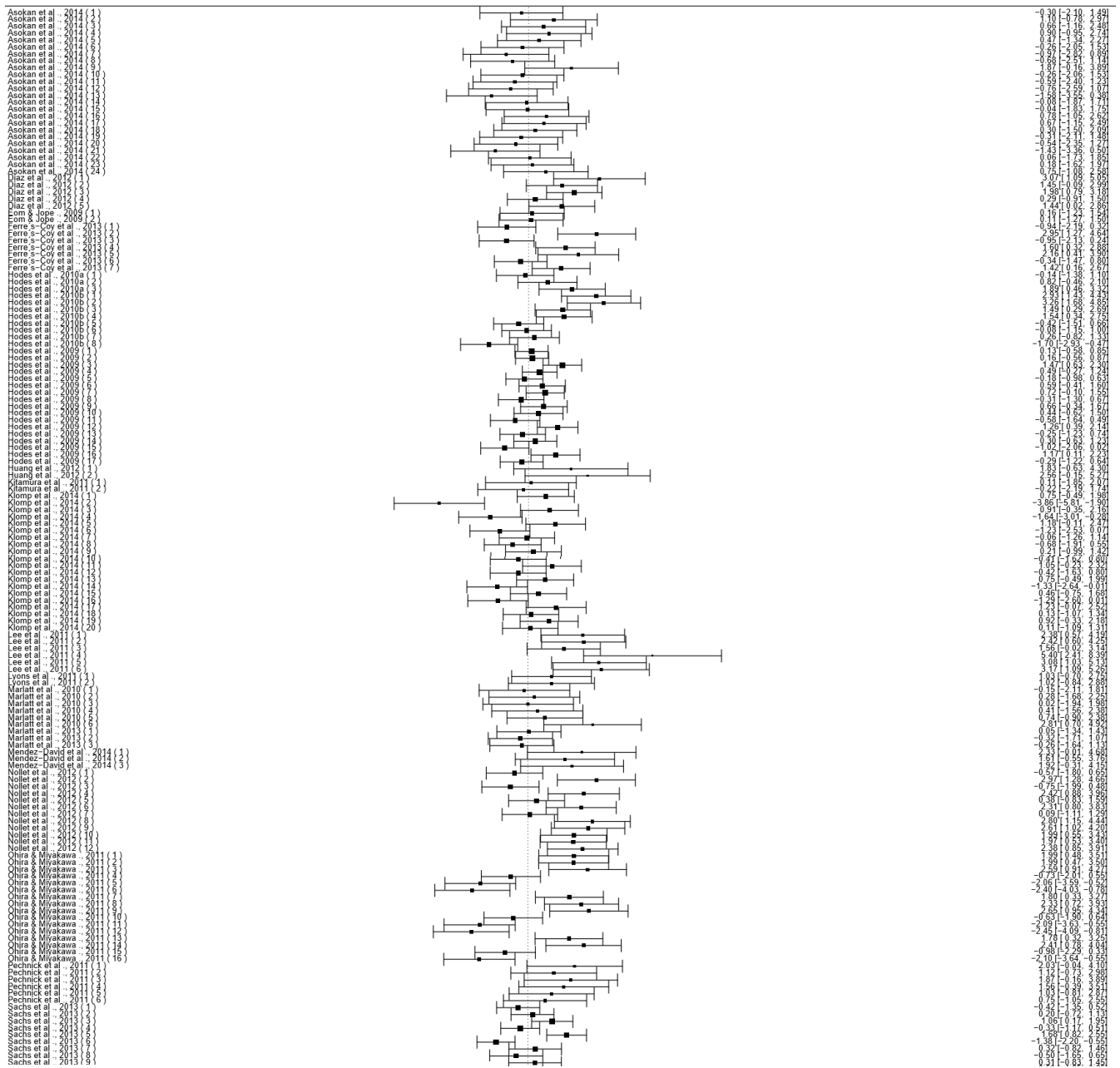


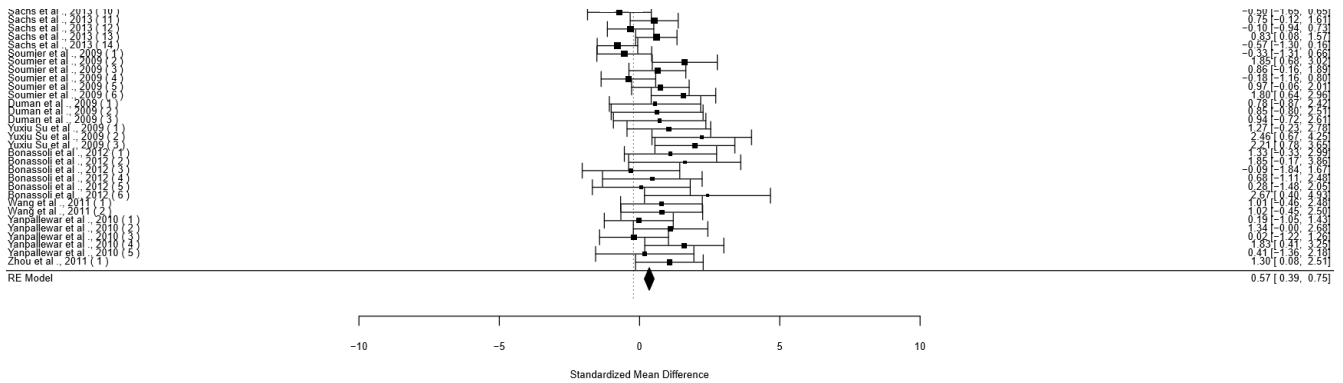
Legenda: Gráfico de floresta e resultado da meta-análise das publicações de 2019 a 2014. Os efeitos observados para cada estudo individual (quadrados pretos) com seus respectivos intervalos de confiança (linhas horizontais) e o efeito da meta-análise de cada subgrupo (losangos pretos). Estudos localizados à esquerda da linha central (0), aqui representa a ausência de efeito e indicam a diminuição da neurogênese no hipocampo adulto pelo tratamento com antidepressivos. Enquanto que, os estudos localizados à direita da linha central indicam o aumento da neurogênese no hipocampo após o tratamento com antidepressivos. ES = Effect Size (tamanho de efeito); 95% IC = intervalo de confiança de 95%; RE model = modelo de efeitos aleatórios; Standardized Mean Difference= Média da diferença padronizada. OBS: é importante utilizar a função zoom para melhor resolução.

Figura 7 – Gráfico de floresta e resultado da meta-análise para as publicações de 2014 a 2009

Autor, ano de publicação e experimento

ES 95% (IC)



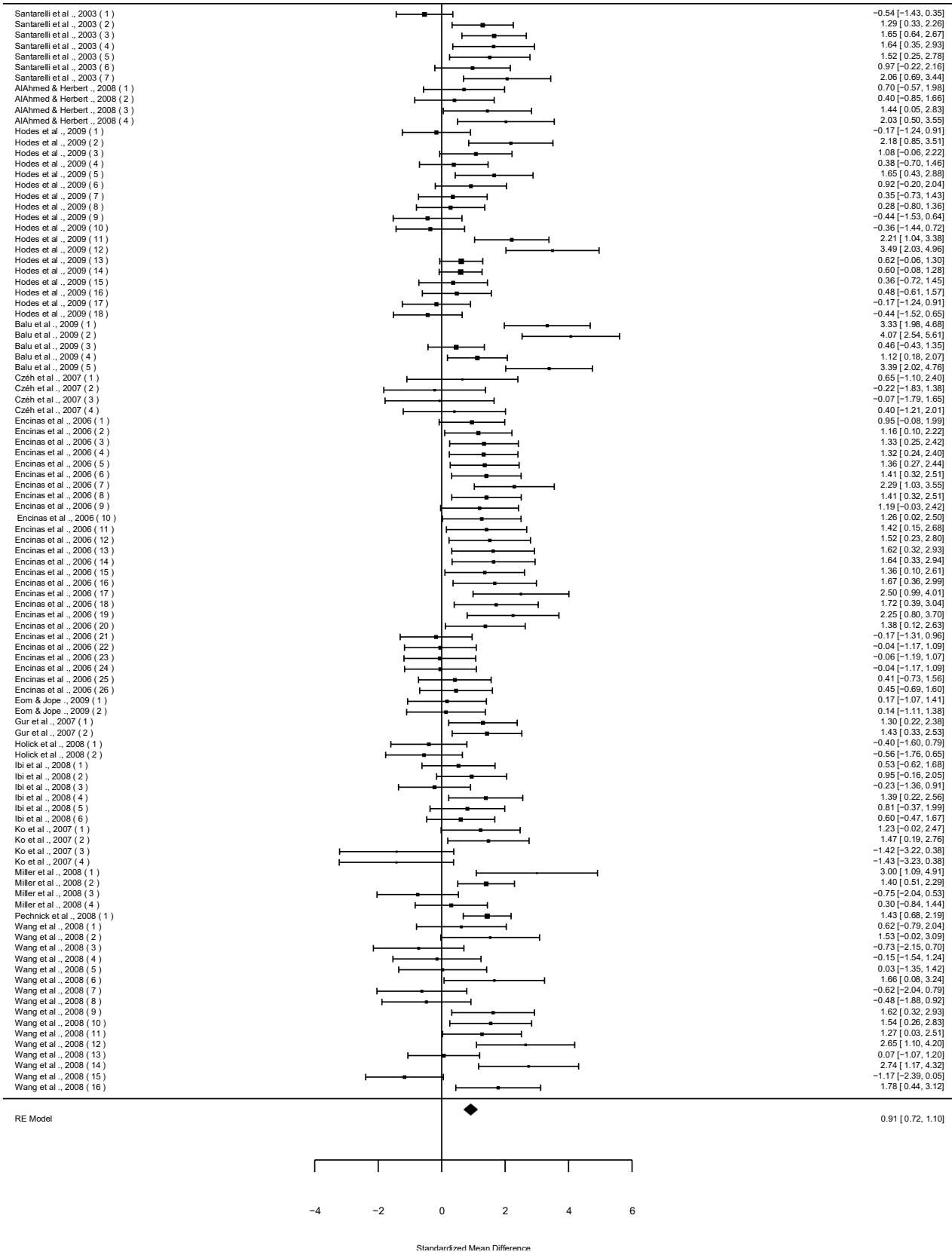


Legenda: Gráfico de floresta e resultado da meta-análise das publicações de 2014 a 2009. Os efeitos observados para cada estudo individual (quadrados pretos) com seus respectivos intervalos de confiança (linhas horizontais) e o efeito da meta-análise de cada subgrupo (losangos pretos). Estudos localizados à esquerda da linha central (0), aqui representa a ausência de efeito e indicam a diminuição da neurogênese no hipocampo adulto pelo tratamento com antidepressivos. Enquanto que, os estudos localizados à direita da linha central indicam o aumento da neurogênese no hipocampo após o tratamento com antidepressivos. ES = Effect Size (tamanho de efeito); 95% IC = intervalo de confiança de 95%; RE model = modelo de efeitos aleatórios; Standardized Mean Difference= Média da diferença padronizada. OBS: é importante utilizar a função zoom para melhor resolução.

Figura 8 – Gráfico de floresta e resultado da meta-análise para as publicações de 2009 a 2003

Autor, ano de publicação e experimento

ES 95% (IC)



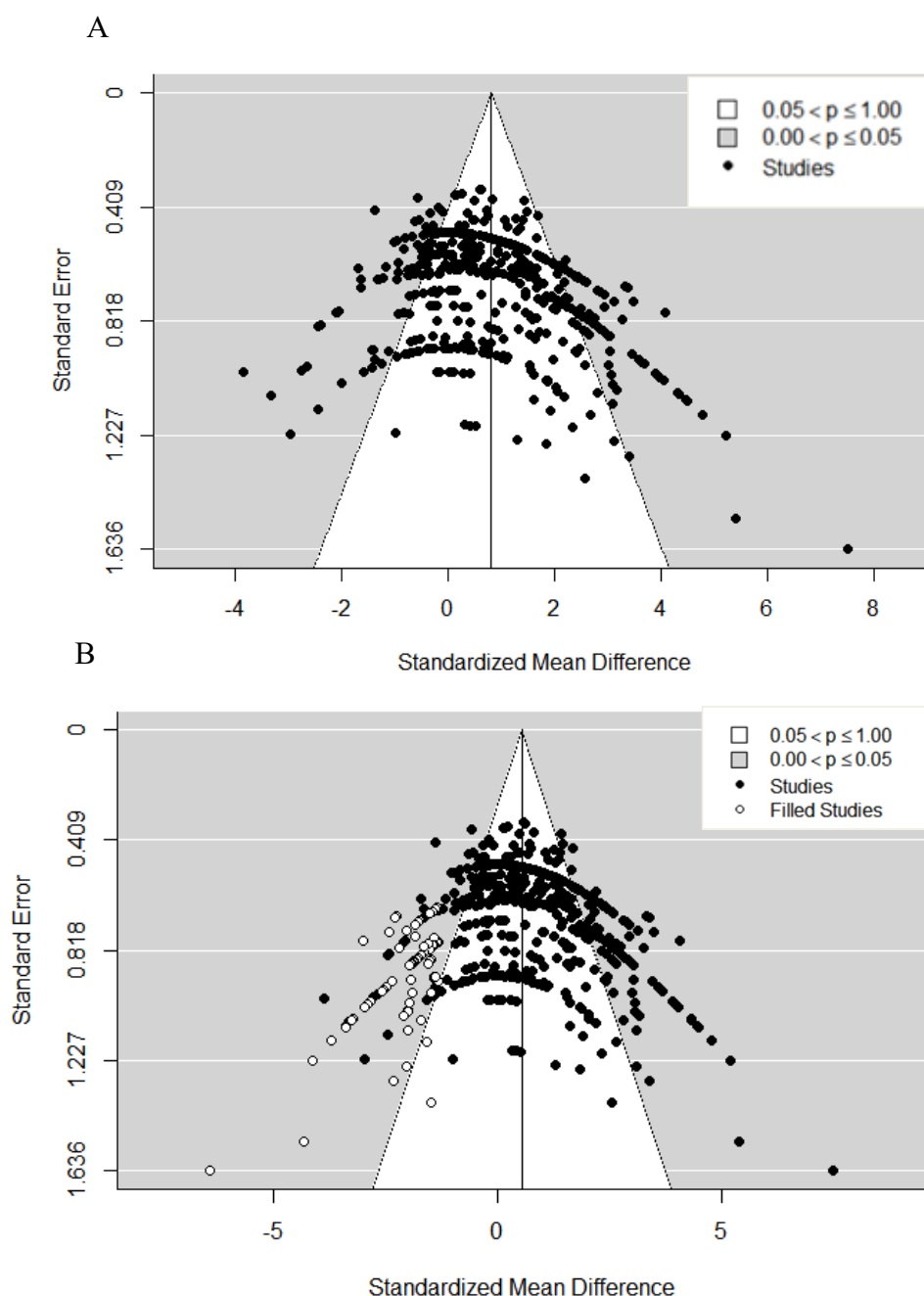
Legenda: Gráfico de floresta e resultado da meta-análise das publicações de 2009 a 2003. Os efeitos observados para cada estudo individual (quadrados pretos) com seus respectivos intervalos de confiança (linhas horizontais) e o efeito da meta-análise de cada subgrupo (losangos pretos). Estudos localizados à esquerda da linha central (0), aqui representa a ausência de efeito e indicam a diminuição da neurogênese no hipocampo adulto pelo tratamento com antidepressivos. Enquanto que, os estudos localizados à direita da linha central indicam o aumento da neurogênese no hipocampo após o tratamento com antidepressivos. ES = Effect Size (tamanho de efeito); 95% IC = intervalo de confiança de 95%; RE model = modelo de efeitos aleatórios; Standardized Mean Difference = Média da diferença padronizada. OBS: é importante utilizar a função zoom para melhor resolução.

Um total de $n = 6.733$ animais foram incluídos entre os grupos controles, que receberam veículo ou salina ou grupos tratados, que receberam a intervenção farmacológica com antidepressivo. Os animais que receberam a intervenção farmacológica somam $n = 3.871$ animais, ratos ou camundongos, enquanto os que receberam veículo ou salina somam um total de $n = 2.863$ animais. A fluoxetina está presente em $n = 422$ estudos incluídos; em sequência aparece a imipramina presente em $n = 35$ estudos e a desipramina em $n = 15$ estudos. A venlafaxina e a desvenlafaxina possuem $n = 12$ estudos. A paroxetina, a agomelatina, a duloxetina e a amitriptilina também são relatados, no entanto, em um número menor de estudos.

3.5 Qualidade dos estudos incluídos na meta-análise

A análise trim-and-fill identificou $n = 67$ estudos ausentes na análise global e possíveis indícios de vieses de publicação (Figura 9). A heterogeneidade dos $n = 526$ estudos incluídos resultou em valores para τ^2 (heterogeneidade total) ou que indicam a extensão entre os efeitos observados dos diferentes estudos de 0.9677 (SE = 0.0883); raiz quadrada de tau em de 0.9837; I^2 (heterogeneidade total/variabilidade total) em 70,58%; e valores de H^2 (variabilidade total/variabilidade da amostra) em 3,40. A heterogeneidade acima de 70% adquire interpretação de “substancial” a “considerável” (DEEKS et al., 2008; ISRAEL e RICHTER, 2011), tornando necessária uma investigação por subgrupos por meio de meta-análise estratificada. A correção pela análise trim-and-fill resultou em uma variação pequena para heterogeneidade (70,58% para 78,43%), embora o tamanho de efeito, inicialmente com magnitude de efeito considerado grande ($CES = 0,81$) tenham reduzido para magnitude média ($CES = 0,54$), entretanto, mantiveram-se estatisticamente significativos e a favor da intervenção.

Figura 9 – Gráfico de funil e análise trim-and-fill global para revisão sistemática 1



Legenda: gráfico de funil (A) e análise trim-and-fill (B) indicando a presença de viés de publicação. Os gráficos são apresentados neste estudo diretamente do software R Studio, por esta razão, os termos estão descritos em inglês. O termo “studies” significa estudos; “filled studies” são os estudos ausentes na análise; “standard error” é a denominação para erro padrão; e, “standadized mean difference” significa diferença da média padronizada. Os tamanhos dos efeitos (pontos pretos) são calculados a partir de $n = 526$ estudos e plotados contra seus erros padrão, criando um gráfico de funil assimétrico (linhas pretas pontilhadas). A análise trim-and-fill indicou que $n = 67$ estudos são necessários para criar assimetria no gráfico de funil. O tamanho de efeito combinado variou de $CES = 0,81$ para $CES = 0,54$. Estudos que possuem menor erro padrão estão plotados na parte superior do eixo y (eixo das ordenadas), enquanto o eixo x (eixo das abcissas) mostra o tamanho de efeito de cada estudo e o efeito combinado (linha central ou linha do valor estimado do tamanho do efeito global); pontos pretos representam os estudos incluídos na análise e os pontos brancos representam

os estudos ausentes. A plotagem de funil e trim-and-fill para a investigação de viés de publicação temporal estão disponíveis no apêndice E deste trabalho.

3.6 Análises estratificadas para subgrupos

Estratificamos os dados dos subgrupos “marcadores de neurogênese” (BrdU, DCX, Ki-67, BrdU NeuN, DCX Ki-67, BrdU DCX, DCX DCX/NeuN, BrdU DAP, BrdU GFAP, DCX GFP e BrdU Tbr2), “animais” (ratos e camundongos), “linhagens de ratos” (Wistar, Long Evans, Sprague-Dawley e Lister-Hooded), “linhagens de camundongos” (C57BL/6J, BALB/cJ, DG-1A, Wild Type, MRL/MpJ, Knockout, SvEv129, Tph2K1, Swiss e camundongos sem identificação para linhagem “NR”), “sexo” (fêmea ou macho) e “antidepressivos” (fluoxetina, imipramina, desipramina, venlafaxina, desvenlafaxina, paroxetina, agomelatina, duloxetina e amitriptilina).

Neste estudo, os camundongos somam um total de $n = 5.229$ animais em $n = 387$ estudos, sendo que, $n = 2.915$ animais estão alocados no grupo que receberam intervenção farmacológica, ou seja, tratado com antidepressivo, e $n = 2.314$ animais alocados no grupo que receberam veículo ou salina, ou seja, o grupo controle. Os ratos somam um total de $n = 1.504$ animais em $n = 139$ estudos, sendo $n = 956$ animais alocados no grupo que receberam intervenção farmacológica e $n = 548$ animais no grupo controle, que receberam veículo ou salina. As investigações quantitativas para o efeito antidepressivo identificaram $n = 382$ estudos e cerca de $n = 4.831$ animais para o subgrupo machos; e, $n = 78$ estudos e $n = 1.160$ animais para o subgrupo fêmeas. Bem como, $n = 5$ estudos em protocolos mistos (machos e fêmeas, que somam $n = 56$ animais e $n = 61$ estudos sem menção ao sexo utilizado (NR), que representa cerca de $n = 687$ animais.

As principais linhagens de ratos investigadas em nosso estudo são Wistar ($n = 67$ estudos e $n = 669$ ratos), Long Evans ($n = 24$ estudos e $n = 180$ ratos) e Sprague-Dawley ($n = 19$ estudos e $n = 619$ ratos); e as linhagens de camundongos são C57BL/6J ($n = 133$ estudos e $n = 2.346$ camundongos), BALB/cJ ($n = 31$ estudos e $n = 370$ camundongos), DG-1A ($n = 24$ estudos e $n = 384$ camundongos), Wild Type vários ($n = 24$ estudos e $n = 339$ camundongos), MRL/MpJ ($n = 23$ estudos e $n = 386$ camundongos), Knockout vários ($n = 21$ estudos e $n = 407$ camundongos) e SvEv129 ($n = 16$ estudos e $n = 168$ camundongos). Protocolos de estresse estão presentes em $n = 53$ estudos e cerca de $n = 620$ animais, enquanto protocolos que não reportam estresse representam $n = 473$ estudos e $n = 6.113$ animais.

Na tabela a seguir, apresentamos as sínteses quantitativas de estratificações de subgrupos de acordo com a população para a revisão sistemática 1.

Tabela 9 – Síntese quantitativa de estratificações em subgrupos para População						
	N estudos	N animais	CES	LIC 95%	LSC 95%	% heterogeneidade
Total	526	6.733	0,81	0,71	0,92	70,58
Subgrupo espécie dos animais						
Ratos	139	1.504	0,23	0,07	0,39	46,73
Camundongos	387	5.229	1,0	0,88	1,12	72,33
Subgrupo sexo dos animais						
Machos	382	4.831	0,80	0,67	0,93	73,17
Fêmeas	78	1.160	0,57	0,39	0,76	53,98
Mistos	5	56	- 0,07	- 0,95	0,81	60,54
NR	61	687	1,30	1,03	1,57	55,42
Subgrupo linhagens de ratos						
Wistar	67	669	0,06	-0,22	0,33	57,31
Long Evans	24	180	- 0,01	-0,38	0,37	0,00
Sprague-Dawley	19	619	0,32	-0,13	0,77	45,55
Lister-Hooded	4	36	1,03	0,28	1,79	0,00
Subgrupo linhagens de camundongos						
C57BL/6J	133	2.346	1,50	1,26	1,73	78,47
BALB/cJ	31	370	0,69	0,30	1,09	66,68
DG-1A	24	384	1,11	0,89	1,32	0,00
Wild Type vários	24	339	1,16	0,82	1,50	45,89
MRL/MpJ	23	386	0,96	0,48	1,44	76,18
Knockout vários	21	407	0,13	- 0,10	0,35	0,00
SvEv129	16	168	0,74	0,15	1,34	66,54
Tph2K1	7	144	-0,47	- 0,87	-0,08	25,91
Swiss	6	41	0,98	0,23	1,74	0,00
NR	32	422	1,05	0,81	1,28	22,15
Subgrupo protocolo de estresse						
Estresse	53	620	0,55	0,25	0,85	64,50
Não-estresse	473	6.113	0,84	0,73	0,95	71,13

CES = Tamanho do efeito combinado; LIC 95% = Limite inferior do intervalo de confiança de 95%; LSC 95% = Limite superior do intervalo de confiança de 95%; N = Tamanho da amostra; NR = Não reporta.

Valores de heterogeneidade (I^2) em 0,00 foram visualizados em meta-análises que utilizaram estudos de uma única publicação, ou possuíam a população, a intervenção e o desfecho, semelhantes entre si.

Nas intervenções (Tabela 10), as investigações do tamanho de efeito dos antidepressivos utilizaram predominantemente a fluoxetina, identificada em $n = 422$ estudos e cerca de $n = 5.796$ animais. A imipramina foi identificada em $n = 35$ estudos e cerca de $n = 318$ animais, a desipramina em $n = 15$ estudos e cerca de $n = 241$ animais, a venlafaxina e a desvenlafaxina foram identificadas em $n = 12$ estudos e cerca de 90 animais em cada subgrupo.

Tabela 10 – Síntese quantitativa de estratificações em subgrupos para Intervenção

	N estudos	N animais	<i>CES</i>	LIC 95%	LSC 95%	% heterogeneidade
Total	526	6.733	0,81	0,71	0,92	70,58
Subgrupo tipos de antidepressivos						
Fluoxetina	422	5.796	0,89	0,77	1,00	73,40
Imipramina	35	318	0,47	0,08	0,87	50,79
Desipramina	15	241	0,58	0,22	0,93	35,48
Venlafaxina	12	90	0,04	-0,49	0,57	0,00
Desvenlafaxina	12	90	0,05	-0,58	0,47	0,00
Paroxetina	7	57	2,37	1,66	3,07	0,00
Agomelatina	6	96	0,79	0,05	1,53	66,35
Duloxetina	4	29	0,27	-0,66	1,21	0,00
Amitriptilina	2	16	1,01	-0,76	2,78	51,68

CES = Tamanho do efeito combinado; LIC 95% = Limite inferior do intervalo de confiança de 95%; LSC 95% = Limite superior do intervalo de confiança de 95%; N = Tamanho da amostra.

Para os desfechos (Tabela 11), as células neuronais foram marcadas principalmente pelo marcador molecular BrdU ($n = 261$ estudos e $n = 3.608$ animais), DCX ($n = 142$ estudos e $n = 1.840$ animais), Ki-67 ($n = 51$ estudos e $n = 572$ animais) e BrdU NeuN ($n = 40$ estudos e $n = 426$ animais). Em protocolos de proliferação na região do hipocampo adulto de roedores foram identificados em $n = 305$ estudos e cerca de $n = 4.383$ animais, enquanto o protocolo de sobrevivência fora identificado em $n = 112$ estudos e cerca de $n = 1.206$ animais. Ainda, $n = 109$ estudos não relataram (NR) investigações de proliferação ou sobrevivência, e somam cerca de $n = 1.144$ animais.

Tabela 11 – Síntese quantitativa de estratificações em subgrupos para Desfecho

	N estudos	N animais	<i>CES</i>	LIC 95%	LSC 95%	% heterogeneidade
Total	526	6.733	0,81	0,71	0,92	70,58
Subgrupo marcadores de neurogênese						
BrdU	261	3.608	0,87	0,75	0,99	61,34
DCX	142	1.840	1,00	0,78	1,22	76,30
Ki-67	51	572	0,13	- 0,28	0,53	77,44
BrdU NeuN	40	426	0,83	0,43	1,23	68,11
DCX Ki-67	8	46	0,44	-1,00	1,87	74,41
BrdU DCX	2	62	2,18	1,16	3,20	0,00
DCX DCX/NeuN	4	30	- 0,00	- 1,10	1,10	28,55
BrdU DAP	2	28	1,35	0,45	2,24	0,00
BrdU GFP	5	58	- 0,83	- 1,46	- 0,20	0,00
DCX GFP	3	36	- 0,50	- 1,51	0,52	54,58
BrdU Tbr2	2	16	3,13	1,66	4,59	0,00
Subgrupo protocolo de proliferação e sobrevivência						
Proliferação	305	4.383	1,05	0,92	1,19	73,02
Sobrevivência	112	1.206	0,83	0,61	1,05	61,91
NR	109	1.144	0,07	- 0,11	0,25	47,18

CES = Tamanho do efeito combinado; LIC 95% = Limite inferior do intervalo de confiança de 95%; LSC 95% = Limite superior do intervalo de confiança de 95%; N = Tamanho da amostra; NR = Não reporta.

As análises de trim-and-fill identificaram estudos ausentes nas estratificações dos subgrupos de ratos (n = 5 estudos ausentes); camundongos (n = 71 estudos ausentes); nas linhagens Sprague-Dawley (n = 5 estudos ausentes), C57BL/6J (n = 28 estudos ausentes), BALB/cJ (n = 3 estudos ausentes), DG-1A (n = 6 estudos ausentes) e Wild Type vários (n = 5 estudos ausentes). Para o protocolo de “não-estresse” (n = 67 estudos ausentes); nos antidepressivos fluoxetina (n = 68 estudos ausentes) e desvenlafaxina (n = 1 estudo ausente); o marcador molecular de neurogênese BrdU (n = 37 estudos ausentes), bem como, DCX (n = 15 estudos ausentes) e BrdU NeuN (n = 5 estudos ausentes). O protocolo de proliferação (n = 58 estudos ausentes) e sobrevivência (n = 12 estudos ausentes). Na tabela a seguir, apresentamos uma “correção” pelo viés de publicação para o tamanho de efeito combinado para estes estudos.

Tabela 12 – Análises trim-and-fill das estratificações dos subgrupos

Subgrupos	Estudos ausentes	<i>CES</i> ajustado	LIC 95%	LSC 95%
População				
Subgrupo espécie dos animais				
Ratos	5	0,16	- 0,01	0,34
Camundongos	71	0,65	0,51	0,78
Subgrupo linhagem de ratos				
Sprague-Dawley	5	- 0,05	- 0,89	0,79
Subgrupo linhagem de camundongos				
C57BL/6J	28	1,05	0,79	1,31
BALB/cJ	3	0,51	0,09	0,94
DG-1A	6	1,00	0,80	1,19
Wild Type vários	5	0,93	0,56	1,31
Subgrupo protocolo de estresse				
Não-estresse	67	0,54	0,42	0,67
Intervenção				
Subgrupo tipos de antidepressivos				
Fluoxetina	68	0,55	0,42	0,69
Desvenlafaxina	1	- 0,14	- 0,64	0,37
Desfecho				
Subgrupo marcador de neurogênese				
BrdU	37	0,63	0,49	0,76
DCX	15	0,74	0,49	0,99
BrdU NeuN	5	0,58	0,15	1,00
Subgrupo protocolo de proliferação e sobrevivência				
Proliferação	58	0,68	0,53	0,84
Sobrevivência	12	0,62	0,38	0,85

CES = Tamanho do efeito combinado; LIC 95% = Limite inferior do intervalo de confiança de 95%; LSC 95% = Limite superior do intervalo de confiança de 95%.

4. DISCUSSÃO REVISÃO SISTEMÁTICA 1

Nesta revisão sistemática e meta-análise, os resultados mais importantes foram as estimativas de aumento estatisticamente significativo da neurogênese hipocampal adulta pelo tratamento com fármacos antidepressivos, num efeito global grande de 0,81 ($CEs = 0,81$). Além disso, a alta heterogeneidade dos estudos e as estratificações em subgrupos possibilitaram observar que os antidepressivos interferem na neurogênese hipocampal em diferentes graus dependendo das particularidades da população, da intervenção e dos desfechos estudados.

Com relação à população, o aumento da neurogênese hipocampal adulta parece ter sido influenciada pela espécie de animal experimental incluída em nosso estudo. Embora em ambas as espécies os antidepressivos tenham efeitos positivos sobre a neurogênese, os estudos que utilizaram camundongos como animal experimental possuem tamanho de efeito maior ($CEs = 0,65$) do que os estudos que utilizaram ratos ($CEs = 0,16$). Os machos representam o sexo mais comumente utilizado nos experimentos, entretanto, machos e fêmeas apresentaram tamanho de efeito positivo e estatisticamente significativos, embora o CEs dos machos tenha sido maior que em fêmeas. Já é sabido que os machos são de fato, o sexo mais relatado em pesquisas básicas (KOKRAS et al., 2015; MARQUES et al., 2016), por este motivo, carecemos de conhecimento sobre vários aspectos neurobiológicos em fêmeas. As inconsistências nos resultados, trazidas pelas diferenças sexuais estão entre as justificativas mais corriqueiras para não se incluir fêmeas em desenhos experimentais (KOKRAS et al., 2014), desencorajando a inclusão de fêmeas em estudos de testes comportamentais, por exemplo (MARQUES et al., 2016). As fêmeas em particular, possuem hormônios femininos importantes no aumento da proliferação e sobrevivência de novos neurônios no hipocampo adulto em relação aos machos, como a progesterona e estrogênio (MCCLURE; BARHA e GALEA, 2013; CHAN et al., 2014). Entretanto, em modelos animais, existem inúmeros fatores envolvidos que fazem com que os níveis comportamentais mesmo em uma única espécie, nem sempre respondam de maneiras semelhantes (MARQUES et al., 2016). Essas possíveis diferenças na neurogênese poderiam explicar, pelo menos em parte, porque os camundongos machos são mais estudados que as fêmeas. Para Marques et al., (2014) é importante que pesquisas futuras investiguem aspectos neurofisiológicos no modelo feminino para que o desenho de intervenções translacionais seja tão eficaz em fêmeas quanto em machos (MARQUES et al., 2014).

Existem poucos estudos disponíveis em humanos, no entanto, as evidências sugerem que as mulheres possuem maiores números de células progenitoras em divisão em relação aos

homens; e que, grupos tratados com antidepressivos aparentemente, possuem mais células em divisão do que os grupos controles, mas a diferença é estatisticamente inconclusiva (BOLDRINI et al., 2012). Em relação às condições de estresse, os autores supõem que pesquisas futuras deveriam investigar a relação da função hipocampal às respostas neuroendócrinas ao estresse em estudos clínicos (BOLDRINI et al., 2012).

Além da espécie e sexo, as linhagens também desempenham um papel sobre o efeito dos antidepressivos na neurogênese hipocampal. Em ratos, mesmo para linhagens encontradas em grande número de estudos incluídos, as estimativas de tamanho de efeito foram estatisticamente inconclusivas. Em camundongos, as estimativas de tamanho de efeito foram estatisticamente significantes, a favor da intervenção para as principais linhagens e com magnitudes variando de média (BALB/cJ) à grande (C57BL/6J, DG-1A e Wild Type vários).

A linhagem C57BL/6J foi investigada em modelos de ansiedade, depressão e estresse em estudos anteriores (DAVID et al., 2009). David e colaboradores induziram estados ansiosos e depressivos em camundongos C57BL/6J com corticosterona 5mg/kg/dia durante 4 semanas, e administraram diariamente 40mg/kg de imipramina e 18mg/kg de fluoxetina nas 3 semanas seguintes. Foi observado um efeito positivo e significativo do tratamento com antidepressivos no teste do nado forçado (DAVID et al., 2009), sugerindo a eficácia do tratamento nesta linhagem. Além disso, os camundongos C57BL/6J em comparação com outras linhagens, possuem maiores números de células neuronais em proliferação na zona subgranular do giro dentado (DAVID et al., 2009) e, portanto, o tamanho de efeito nesta linhagem, evidenciado em nosso estudo, pode ser consequência desta condição. Cabe ressaltar que o *CES* nos animais estressados foi menor que em animais não estressados o que concorda com os estudos que apontam para diminuição da neurogênese hipocampal por exposição ao estresse (LEE et al., 2013; FITZSIMONS et al., 2016; LUCASSEN et al., 2016; WILLNER, 2017; PATEL et al., 2019; PLANCHEZ; SURGET e BELZUNG, 2020).

Com relação à intervenção, observou-se que os efeitos sobre a neurogênese hipocampal dependeram do tipo de composto antidepressivo. A fluoxetina, por exemplo, mais comumente prescrita para o tratamento de transtorno depressivo maior (DAVID et al., 2009), representa n = 422 estudos e cerca de n = 5.796 roedores, além disso, apresentou um tamanho de efeito estatisticamente significativo e grande. O tamanho de efeito da fluoxetina na neurogênese hipocampal adulta, neste caso, pode ser investigada em estudos futuros com a inclusão de controles negativos, por exemplo. A imipramina (n = 35 estudos) e a desipramina (n = 15 estudos), antidepressivos da classe dos tricíclicos, apresentaram estimativas de

tamanhos de efeito significantes com magnitudes pequena e média, respectivamente. A paroxetina que, assim como a fluoxetina também é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina, apresentou tamanho de efeito de magnitude imensa ($CES = 2,37$) e estatisticamente significativo, talvez por ter sido utilizada em um número menor de estudos ($n = 7$ estudos). Existem dados indicando que existe uma relação inversa entre o tamanho amostral e o tamanho de efeito (SLAVIN e SMITH, 2009) que pode ser explicado pelo baixo poder estatístico do estudo (ROCHEFORT-MARANDA, 2020). Além da possibilidade de inflar o tamanho de efeito, amostras pequenas podem levar a ausência de significância estatística, ou seja, a resultados inconclusivos decorrentes de baixo poder estatístico (BUTTON et al., 2013). Baixo poder estatístico poderia explicar o caso da duloxetina ($n = 4$ estudos), um inibidor seletivo da recaptação de serotonina e noradrenalina, que apresentou tamanho de efeito “pequeno” e inconclusivo. Outras estimativas que podem ter sido consideradas inconclusivas por baixo poder estatístico incluem os cálculos de CES para os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina tais como os efeitos “muito pequenos” da venlafaxina, desvenlafaxina ($n = 12$ estudos cada) ou “grande” do tricíclico, amitriptilina ($n = 2$ estudos). Além destes, foi inconclusiva e estimativa de efeito “médio” da agomelatina ($n = 6$ estudos), um agonista potente dos receptores da melatonina. Assim, CES menores, como em determinados antidepressivos, podem ter sido influenciados pelo menor tamanho amostral. E desta forma, sugerimos um maior número de estudos experimentais para estimar o CES quando os resultados se mostrarem “inconclusivos”. Além disso, o tamanho da amostra parece ser mais importante que o mecanismo de ação para explicar a variação de magnitude e significância do CES entre os compostos antidepressivos.

O tamanho da amostra e o tamanho de efeito da fluoxetina foram grandes o suficiente, para sugerir que a neurogênese na região do hipocampo pode estar sendo estimulada pela ação da serotonina, e em menores proporções pela noradrenalina e dopamina. Tais suposições já foram observadas em estudos anteriores (para exemplo: LINO DE OLIVEIRA et al., 2020). Além disso, estudos publicados já haviam sugerido que os inibidores seletivos da recaptação de serotonina em neurônios pré-sinápticos exercem sua ação comportamental em roedores através de alterações celulares e moleculares no hipocampo e outras estruturas encefálicas (SANTARELLI et al., 2003; AIRAN et al., 2007; DAVID et al., 2007; SURGET et al., 2008; WANG et al., 2008; DAVID et al., 2009). A hipótese é que, estas alterações no sistema serotoninérgico seriam provocadas pelo estresse, que por sua vez é responsável pela dessensibilização dos autoreceptores 5-HT_{1A} (HENSLER, ADVANI e MONTEGGIA, 2007),

umentando a liberação da serotonina e influenciando positivamente no efeito dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (DAVID et al., 2009). Ainda, a serotonina é um regulador chave da divisão celular, migração e diferenciação neuronal (MICHELI et al., 2018), e, possivelmente, a formação de novos neurônios seriam dependentes desta alteração celular e molecular causada pelo sistema serotoninérgico no hipocampo adulto.

Com relação aos desfechos se observou que os efeitos dos antidepressivos sobre a neurogênese hipocampal são mais evidentes quando avaliados utilizando BrdU do que DCX ou Ki-67. As quantificações de células estimadas pelos marcadores moleculares apresentaram efeito grande e significativo para BrdU e DCX, e efeito pequeno e inconclusivo para Ki-67. Observação semelhante foi feita em um estudo piloto recente, no qual o tamanho de efeito combinado para as células neuronais imaturas ou em estágios finais de maturação no hipocampo apresentavam efeito médio (DCX) a grande (BrdU), ambos significativos. O marcador que não discrimina entre os diferentes estágios de proliferação (Ki-67) apresentou efeito pequeno e inconclusivo (LINO DE OLIVEIRA et al., 2020). O efeito pequeno para Ki-67, possivelmente, estaria sendo influenciado pelo tamanho amostral e, portanto, para quantificar efeitos menores torna-se necessário determinar um tamanho de amostra apropriada, visto que são inversamente proporcionais aos tamanhos de efeito (BEZEAU e GRAVES, 2001; LINO DE OLIVEIRA et al., 2020). Paralelamente, o efeito grande e estatisticamente significativo de BrdU pode ser atribuído a capacidade da fluoxetina, durante a proliferação celular, causar um leve aumento de células BrdU positivas (BrdU⁺) no hipocampo após 5 dias (MALBERG et al., 2000) e consideravelmente após 1 semana (MICHELI et al., 2017).

Conclusões confiáveis a favor ou contra uma intervenção são dependentes da validade destes dados (HOOIJMANS et al., 2014). Viés de publicação são passíveis de serem encontrados em diversas áreas de pesquisas, inclusive na área clínica (SANTANA et al., 2020). As estimativas de *CES* em nosso estudo podem ter sido afetadas por viés de publicação ao longo do tempo. Ao contrário de Kicinski e colaboradores (2015), que observaram menor viés de publicação em estudos de ensaios clínicos mais recentes (KICINSKI; SPRINGATE e KONTOPANTELIS, 2015), nossas análises temporais por subgrupos demonstraram que estudos recentes estariam mais propensos a viés de publicação. Outro desafio relacionado aos riscos de viés é a maior probabilidade de publicação dos estudos que apresentam resultados positivos, em relação aos resultados negativos ou não-significativos (FAIRFIELD, HARRISON e WIGMORE, 2017; WINTERS e WEIR, 2017), que podem estar superestimando benefícios (FAIRFIELD, HARRISON e WIGMORE, 2017). Desta forma, adotar estratégias de

controle de viés são boas iniciativas, este controle pode ocorrer por meio de registro dos ensaios antes do início do estudo ou investigações de “literatura cinza”, estudos não publicados (WINTERS e WEIR, 2017).

É consensual o fato de que a qualidade dos relatórios não é excelente (DELANEY et al., 2005; MOHER et al., 2007), entretanto, a grande maioria dos relatórios incluídos em revisões sistemáticas de pesquisas clínicas e pré-clínicas geralmente apresentam resultados potencialmente heterogêneos, devido às diferenças de design e condução experimental dos estudos incluídos (WHITING et al., 2011) e, portanto, difíceis de avaliá-los. Aqui, a qualidade dos estudos avaliados pela ferramenta RoB da Syrcle sugerem que os riscos de vieses de seleção, desempenho e detecção na área de estudo são incertos enquanto o risco de viés de relatório parece ser baixo. Altos riscos de viés de seleção e detecção foram identificados nas publicações de Dong et al., (2016) e Zhou et al., (2016), e juntamente com Possamai et al., (2015) também estão sujeitos a viés de desempenho. Os métodos para aleatorização ou cegamento na avaliação dos resultados para o risco de viés de detecção são mais fáceis de avaliar, enquanto o item que corresponde as características da linha de base é frequentemente atendido. Portanto, as investigações deixam claro que a qualidade dos estudos disponíveis e incluídos nesta revisão e meta-análise não é ótima.

Outra estratégia para controle de viés é avaliar a confiabilidade dos dados incluídos na meta-análise, a fim de aumentar a qualidade dos resultados. De maneira geral, a confiabilidade κ inter-observadores para os dados desta revisão, variaram entre razoável, moderada, substancial a quase perfeita (classificação de acordo com Cohen, 1960; e Landis e Koch, 1977). A confiabilidade dos dados utilizados para estimar o risco de viés usando a ferramenta RoB da Syrcle, por exemplo, foi considerada substancial. Foram consideradas também substanciais as concordâncias entre as avaliadoras na identificação das doses de antidepressivos e dos tipos de marcadores de neurogênese. Porém, a concordância entre as avaliadoras para outros dados como a identificação de sexo e espécie dos animais, existência ou não de estresse, ou teste comportamental, tipos de compostos antidepressivos, tipos de marcadores de neurogênese e protocolos para o BrdU foram abaixo de substancial, possivelmente ocasionado pela localização destas informações no texto, ou então, os inúmeros estudos realizados e reportados em uma única publicação, devendo ser investigada por um terceiro avaliador.

Em resumo, a principal conclusão desta etapa do estudo é que o aumento da neurogênese hipocampal adulta dada pelo tratamento com antidepressivos depende de vários fatores não relacionados ao mecanismo de ação conhecidos para estes fármacos. Dentre estes

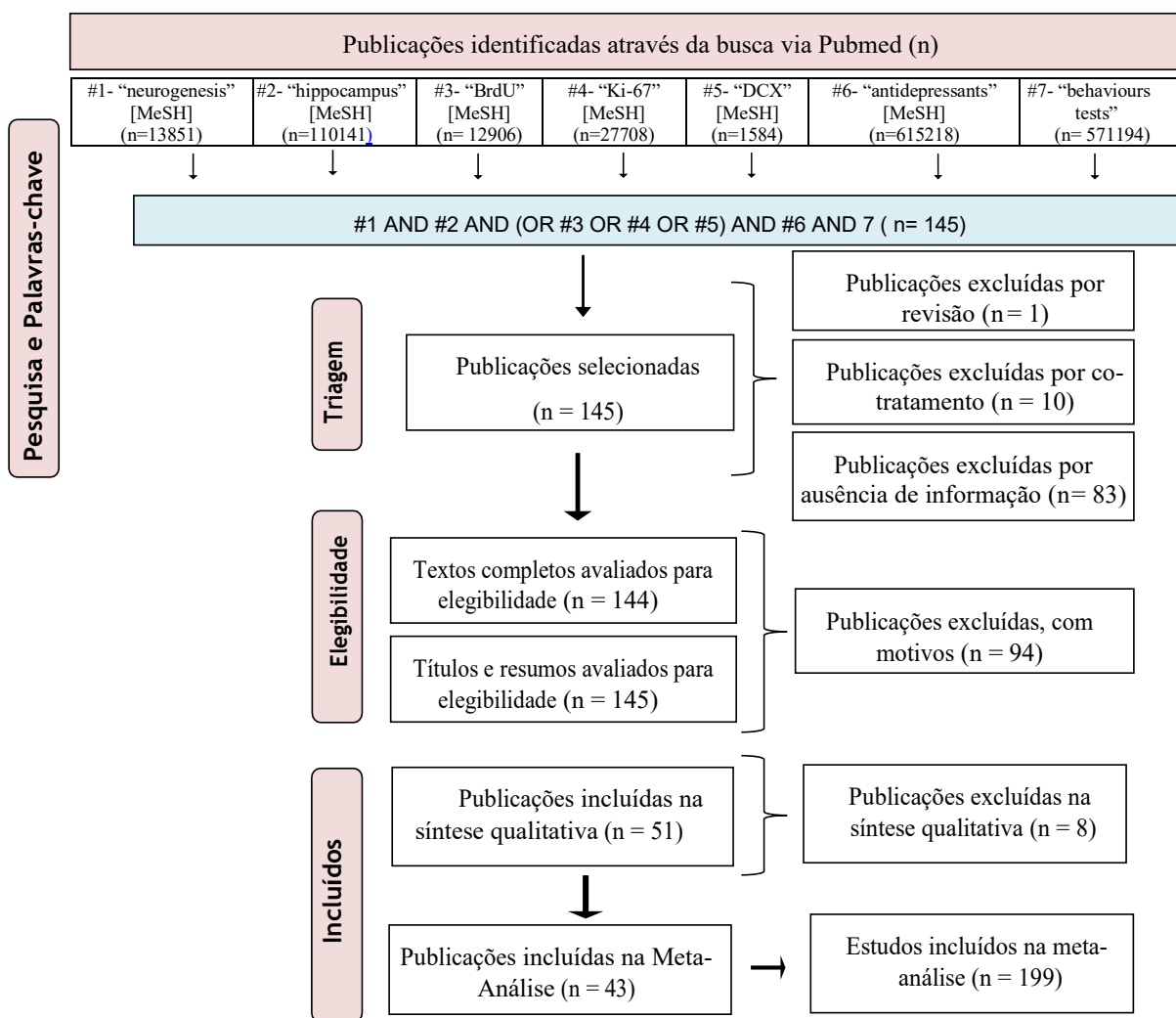
fatores estão a espécie, sexo e linhagem dos animais experimentais, o tipo de composto antidepressivo, o número de estudos para o cálculo de *CES* que está disponível para cada composto. Evidenciamos que os *CES*, de modo geral, foram maiores em camundongos e em machos do que em ratos e em fêmeas. Além disso, camundongos e machos foram os organismos mais relatados nos estudos incluídos. A maioria dos antidepressivos apresentara efeito positivo sobre a neurogênese hipocampal, entretanto, nem todos foram estatisticamente significantes. A fluoxetina foi a intervenção farmacológica mais relatada e também a mais susceptível ao viés de publicação em nosso estudo. Apesar disso, o *CES* deste composto se manteve médio e a favor da intervenção mesmo após correção pelo viés de publicação. Os resultados do gráfico de funil mostraram maiores riscos de viés de publicação em estudos mais recentes, enquanto a avaliação global da ferramenta RoB da Syrcle indica qualidade interna incerta das publicações incluídas na análise. Sendo assim, o efeito dos antidepressivos na neurogênese hipocampal deve ser interpretado com cautela, embora as correções pelos riscos de viés mantenham-na a favor da intervenção. Além disso, a adoção de metodologias (para exemplo, checklists) por parte dos pesquisadores, possivelmente, melhorariam a qualidade interna dos estudos, visto que, a ausência de informações para a avaliação dos riscos de vieses em estudos é comum. Os dados quantitativos (média, erro padrão da média e N amostral) e qualitativos incluídos da presente meta-análise ainda requerem o parecer de um terceiro revisor para conciliar discrepância entre as revisoras originais e melhorar a qualidade interna do presente estudo.

5. RESULTADOS REVISÃO SISTEMÁTICA 2

5.1 Fluxograma PRISMA

Todas as etapas de estratégia de busca, triagem, elegibilidade e síntese qualitativa para meta-análise da revisão sistemática 2 estão representados no fluxograma PRISMA (Figura 10). A estratégia de busca identificou $n = 145$ publicações relevantes no Pubmed, $n = 533$ publicações relevantes no Scopus e $n = 56$ publicações relevantes na Web of Science. As publicações utilizadas nesta revisão foram selecionadas arbitrariamente do Pubmed. Das publicações relevantes, $n = 1$ publicação foi excluída por tratar-se de revisão; $n = 10$ publicações eram estudos de co-tratamento; e $n = 83$ publicações não reportavam tratamento com antidepressivos. Ainda, em $n = 144$ publicações houve a necessidade de avaliar o texto completo e $n = 94$ publicações foram excluídas, restando $n = 51$ publicações a serem incluídas na análise qualitativa. Entretanto, uma segunda avaliação também foi realizada para garantir que os critérios de inclusão seriam seguidos rigorosamente. E sendo assim, $n = 8$ publicações foram excluídas nesta etapa. O número de publicações relevantes incluídas na meta-análise foi de $n = 43$.

Figura 10 – Fluxograma PRISMA para revisão sistemática 2



Adaptado de Moher, Liberati, Tetzlaff e Altman. O grupo PRISMA (2009).

Todos os estudos elegíveis estão disponíveis no apêndice D – Publicações incluídas na Revisão Sistemática 2. Para construção da meta-análise foram incluídas n = 43 publicações e n = 199 estudos, contendo várias linhagens de ratos ou camundongos, machos ou fêmeas (n = 4 publicações com protocolos mistos), tratados com fluoxetina, desipramina, escitalopram, citalopram, agomelatina, venlafaxina, clomipramina, imipramina, duloxetina, paroxetina ou amitriptilina, relatando protocolos de estresse crônico imprevisível moderado, estresse ou estresse crônico e testes comportamentais.

Tabela 13 – Resultados da revisão sistemática 2

Publicação	Ano	Est	Marcador	Sexo	Espécie	Linhagem	N Ctrl	N Exp	Tipo ADT	Dose Mg/Kg	Duração trat. (dias)	Protocolo Estresse	Teste comportamental
Balu et al	2009	1	BrdU	M	C	MRL/MpJ	5	10	Flx	2,5	21	NR	HIN
		2	BrdU	M	C	MRL/MpJ	5	10	Flx	5	21	NR	HIN
		3	BrdU	M	C	MRL/MpJ	5	10	Flx	10	21	NR	HIN
		4	BrdU	M	C	MRL/MpJ	5	10	Desi	2,5	21	NR	HIN
		5	BrdU	M	C	MRL/MpJ	5	10	Desi	5	21	NR	HIN
		6	BrdU	M	C	MRL/MpJ	5	10	Desi	10	21	NR	HIN
		7	BrdU	M	C	C57BL/6J	5	10	Flx	5	21	NR	HIN
		8	BrdU	M	C	C57BL/6J	5	10	Flx	10	21	NR	HIN
		9	BrdU	M	C	C57BL/6J	5	10	Desi	5	21	NR	HIN
		10	BrdU	M	C	C57BL/6J	5	10	Desi	10	21	NR	HIN
		11	BrdU	M	C	MRL/MpJ	9	9	Flx	5	21	NR	HIN
		12	BrdU	M	C	MRL/MpJ	17	18	Desi	5	21	NR	HIN
		13	BrdU	M	C	MRL/MpJ	9	9	Flx	5	21	NR	HIN
		14	BrdU	M	C	MRL/MpJ	17	18	Desi	5	21	NR	HIN
		15	BrdU	M	C	MRL/MpJ	5	10	Desi	5	21	NR	HIN
		16	BrdU	M	C	MRL/MpJ	5	10	Flx	5	21	NR	HIN
		17	BrdU	M	C	C57BL/6J	5	10	Desi	5	21	NR	HIN
		18	BrdU	M	C	C57BL/6J	5	10	Flx	5	21	NR	HIN
Bettio et al	2016	1	Ki-67	F	C	Swiss	8	8	Flx	10	21	NR	TSC; CA
		2	Ki-67	F	C	Swiss	8	8	Flx	10	21	NR	TSC; CA
		3	Ki-67	F	C	Swiss	8	8	Flx	10	21	NR	TSC; CA
Bjornebekk et al	2010	1	BrdU	F	R	FSL	8	8	Esc	0,35	45	NR	TNF
Chang et al	2006	1	BrdU	M	R	SD	6	6	Flx	5	21	HI	LA; CA; EM
		2	BrdU	M	R	SD	6	6	Flx	5	21	HI	LA; CA; EM
		3	BrdU	M	R	SD	10	10	Flx	5	21	HI	LA; CA; EM
		4	BrdU	M	R	SD	10	10	Flx	5	21	HI	LA; CA; EM
		5	BrdU	M	R	SD	10	10	Flx	5	21	HI	LA; CA; EM
		6	BrdU	M	R	SD	10	10	Flx	5	21	HI	LA; CA; EM
		7	BrdU	M	R	SD	10	10	Flx	5	21	HI	LA; CA; EM
		8	BrdU	M	R	SD	10	10	Flx	5	21	HI	LA; CA; EM
Coquery et al	2012	1	BrdU	M	R	Lewis	5	8	Cit	30	NR	NR	CA; EM
Dagytyé et al	2011	1	Ki-67	M	R	Wistar	8	8	Ago	40	21	CMS	MB; PS
		2	BrdU	M	R	Wistar	8	8	Ago	40	21	CMS	MB; PS
		3	DCX	M	R	Wistar	8	8	Ago	40	21	CMS	MB; PS
		4	DCX	M	R	Wistar	8	8	Ago	40	21	CMS	MB; PS
David et al	2007	1	BrdU	M	C	Tac	2,3	7	Imi	20	28	NR	NSF; LD; TNF
Eitan et al	2010	1	DCX	M	R	Albino	2	6	Flx	5	21	NR	NSF
		2	DCX	M	R	Albino	2	6	Flx	5	21	NR	NSF
Feng et al	2012	1	BrdU	M	R	SD	4	12	Venl	30	56	NR	CA; TNF; NSF; PS
		2	BrdU	M	R	SD	4	12	Venl	30	56	uCMS	CA; TNF; NSF; PS
Gur et al	2007	1	BrdU	NR	C	WT	8	8	Desi	12,5	21	NR	EM; HIN; TSC
		2	BrdU	NR	C	WT	8	8	Desi	12,5	21	NR	EM; HIN; TSC

Hashikawa					C								
Hobara et al	2019	1	DCX	M	C	C57BL/6J	2	6	Clomi	20	15	CMS	TNF; CA
Hodes et al	2010	1	BrdU	F	C	MRL/MpJ	3,3	10	Flx	2,5	26	NR	TSC; HIN
		2	BrdU	F	C	MRL/MpJ	3,3	10	Flx	5	26	NR	TSC; HIN
		3	BrdU	F	C	MRL/MpJ	3,3	10	Flx	10	26	NR	TSC; HIN
Holick et al	2008	1	BrdU	M	C	BALB/cJ	6	6	Flx	18	28	NR	HIN; TNF
		2	BrdU	M	C	BALB/cJ	6	6	Flx	18	28	NR	HIN; TNF
Holick et al	2008	1	DCX	M	C	BALB/cJ	6	6	Flx	18	28	NR	HIN; TNF
		2	DCX	M	C	BALB/cJ	6	6	Flx	18	28	NR	HIN; TNF
Ibi et al	2008	1	BrdU	M	C	NR	6	6	Flx	10	14	SI	LA; IE
		2	BrdU	M	C	NR	7	7	Flx	10	14	SI	LA; IE
		3	BrdU	M	C	NR	6	6	Flx	10	14	SI	LA; IE
		4	BrdU	M	C	NR	7	7	Flx	10	14	SI	LA; IE
		5	BrdU	M	C	NR	6	6	Flx	10	14	SI	LA; IE
		6	BrdU	M	C	NR	7	7	Flx	10	14	SI	LA; IE
		7	BrdU	M	C	NR	6	6	Flx	10	14	SI	LA; IE
		8	BrdU	M	C	NR	7	7	Flx	10	14	SI	LA; IE
Jedynak et al	2014	1	BrdU	M	C	WT	10	9	Flx	10	21	uCMS	TNF; TSC; CA
Jiang et al	2014	1	BrdU	M	R	SD	3	3	Flx	10	14	NR	MCC
		2	BrdU	M	R	SD	3	3	Flx	10	14	NR	MCC
		3	BrdU	M	R	SD	3	3	Flx	10	14	NR	MCC
		4	BrdU	M	R	SD	3	3	Flx	10	14	NR	MCC
		5	BrdU	M	R	SD	3	3	Flx	10	14	NR	MCC
		6	BrdU	M	R	SD	3	3	Flx	10	14	NR	MCC
		7	BrdU NeuN	M	R	SD	3	3	Flx	10	14	NR	MCC
		8	BrdU NeuN	M	R	SD	3	3	Flx	10	14	NR	MCC
		9	BrdU NeuN	M	R	SD	3	3	Flx	10	14	NR	MCC
		10	BrdU NeuN	M	R	SD	3	3	Flx	10	14	NR	MCC
		11	BrdU NeuN	M	R	SD	3	3	Flx	10	14	NR	MCC
		12	BrdU NeuN	M	R	SD	3	3	Flx	10	14	NR	MCC
		13	BrdU/BrdU GFAP	M	R	SD	3	3	Flx	10	14	NR	MCC
		14	BrdU/BrdU GFAP	M	R	SD	3	3	Flx	10	14	NR	MCC
		15	BrdU/BrdU GFAP	M	R	SD	3	3	Flx	10	14	NR	MCC
		16	BrdU/BrdU GFAP	M	R	SD	3	3	Flx	10	14	NR	MCC
		17	BrdU/BrdU GFAP	M	R	SD	3	3	Flx	10	14	NR	MCC
		18	BrdU/BrdU	M	R	SD	3	3	Flx	10	14	NR	MCC
khemissi et al	2014	1	Ki-67	M	C	BALB/cJ	9	6	Flx	15	28	uCMS	ST; NSF; TSC
		2	Ki-67	M	C	BALB/cJ	7	6	Flx	15	28	uCMS	ST; NSF; TSC
		3	Ki-67	M	C	BALB/cJ	9	6	Flx	15	28	uCMS	ST; NSF; TSC
		4	Ki-67	M	C	BALB/cJ	7	5	Flx	15	28	uCMS	ST; NSF; TSC
		5	Ki-67	M	C	BALB/cJ	9	6	Flx	15	28	uCMS	ST; NSF; TSC
		6	Ki-67	M	C	BALB/cJ	7	6	Flx	15	28	uCMS	ST; NSF; TSC
		7	Ki-67	M	C	BALB/cJ	9	6	Flx	15	28	uCMS	ST; NSF; TSC
		8	Ki-67	M	C	BALB/cJ	7	6	Flx	15	28	uCMS	ST; NSF; TSC
		9	DCX	M	C	BALB/cJ	5	6	Flx	15	28	uCMS	ST; NSF; TSC
		10	DCX	M	C	BALB/cJ	6	4	Flx	15	28	uCMS	ST; NSF; TSC

		11	DCX	M	C	BALB/cJ	5	5	Flx	15	28	uCMS	ST; NSF; TSC
		12	DCX	M	C	BALB/cJ	6	4	Flx	15	28	uCMS	ST; NSF; TSC
		13	DCX	M	C	BALB/cJ	5	6	Flx	15	28	uCMS	ST; NSF; TSC
		14	DCX	M	C	BALB/cJ	6	4	Flx	15	28	uCMS	ST; NSF; TSC
		15	DCX	M	C	BALB/cJ	5	6	Flx	15	28	uCMS	ST; NSF; TSC
		16	DCX	M	C	BALB/cJ	6	4	Flx	15	28	uCMS	ST; NSF; TSC
					C								TNF; TSC; CA
Lee et al	2010	1	BrdU	M	C	ICR	1,3	4	Imi	15	14	NR	TNF; TSC; CA
		2	DCX	M	C	ICR	1,3	4	Imi	15	14	NR	TNF; TSC; CA
		3	BrdU NeuN	M	C	ICR	1,3	4	Imi	15	14	NR	TNF; TSC; CA
Lee et al	2009	1	BrdU	M	C	ICR	1,3	4	Imi	15	14	NR	TNF
		2	DCX	M	C	ICR	1,3	4	Imi	15	14	NR	TNF
Li et al	2017	1	DCX	M	R	SD	0,75	3	Flx	10	21	uCMS	TNF; CA
		2	DCX	M	R	SD	1,25	5	Flx	10	21	uCMS	TNF; CA
Li et al	2009	1	BrdU	M	C	C57BL/6J	1	5	Flx	10	28	NR	FF; LA
		2	BrdU	M	C	C57BL/6J	1	5	Flx	10	28	NR	FF; LA
		3	BrdU	M	C	C57BL/6J	1	4	Flx	10	28	NR	FF; LA
		4	BrdU	M	C	C57BL/6J	1	4	Flx	10	28	NR	FF; LA
		5	BrdU	M	C	C57BL/6J	1,25	6	Flx	10	28	NR	FF; LA
		6	BrdU	M	C	C57BL/6J	1,25	6	Flx	10	28	NR	FF; LA
					C								TNF; TSC; PS
Lu et al	2014	1	BrdU	M	C	C57BL/6J	2	6	Flx	10	28	CMS	TNF; TSC; PS
		2	DCX	M	C	C57BL/6J	2	6	Flx	10	28	CMS	TNF; TSC; PS
Ma et al	2017	1	Ki-67	M	C	C57BL/6J	0,6	3	Flx	20	56	SI	TNF; TSC; PS
		2	BrdU	M	C	C57BL/6J	0,8	4	Flx	20	56	SI	TNF; TSC; PS
		3	DCX	M	C	C57BL/6J	0,6	3	Flx	20	56	SI	TNF; TSC; PS
Marcussen et al	2008	1	BrdU	M	R	Wistar	16	16	Flx	10	28	NR	NSF
		2	Ki-67	M	R	Wistar	16	16	Flx	10	28	NR	NSF
		3	DCX	M	R	Wistar	16	16	Flx	10	28	NR	NSF
Marlatt et al	2010	1	BrdU	F	C	C57BL/6J	1,2	6	Dulo	2	28	NR	CA
		2	BrdU	F	C	C57BL/6J	1,2	6	Dulo	6	28	NR	CA
		3	BrdU	F	C	C57BL/6J	1,2	6	Dulo	18	28	NR	CA
		4	BrdU	F	C	C57BL/6J	1,2	6	Flx	18	28	NR	CA
		5	BrdU NeuN	F	C	C57BL/6J	2	6	Dulo	6	28	NR	CA
		6	BrdU NeuN	F	C	C57BL/6J	2	6	Flx	18	28	NR	CA
Meyer et al	2017	1	Ki-67	M	C	BALB/cJ	5	10	Imi	20	21	NR	TSC; CA
		2	Ki-67	M	C	BALB/cJ	5	10	Imip	20	21	NR	TSC; CA
		3	DCX	M	C	BALB/cJ	5	10	Imi	20	21	NR	TSC; CA
		4	DCX	M	C	BALB/cJ	5	10	Imi	20	21	NR	TSC; CA
		5	BrdU	M	C	BALB/cJ	5	10	Imi	20	28	NR	TSC; CA
		6	BrdU NeuN	M	C	BALB/cJ	5	10	Imi	20	28	NR	TSC; CA
Morcuende et al	2003	1	BrdU	M e F	C	WT	2,5	5	Desi	20	14	NR	MCC; LA
		2	BrdU	M e F	C	WT	2,5	5	Cit	20	14	NR	MCC; LA
		3	BrdU	M e F	C	KO	2,5	5	Desi	20	14	NR	MCC; LA
		4	BrdU	M e F	C	KO	2,5	5	Cit	20	14	NR	MCC; LA
Olesen et al	2017	1	DCX	M	C	WT	9	9	Prx	30	252	NR	SAB
		2	DCX	M	C	Tg	7	5	Prx	30	252	NR	SAB
Paizanis et al	2010	1	BrdU	M	C	WT	6	6	Flx	30	21	NR	TSC

		2	BrdU	M	C	WT	6	6	Flx	30	21	NR	TSC
		3	BrdU	M	C	WT	6	6	Flx	30	21	NR	TSC
		4	BrdU	M	C	WT	6	6	Flx	10	21	NR	TSC
		5	BrdU	M	C	WT	6	6	Flx	10	21	NR	TSC
		6	BrdU	M	C	WT	6	6	Flx	10	21	NR	TSC
		7	BrdU	M	C	WT	6	6	Flx	10	21	NR	TSC
		8	BrdU	M	C	WT	6	6	Flx	10	21	NR	TSC
		9	BrdU	M	C	WT	6	6	Flx	10	21	NR	TSC
		10	BrdU	M	C	WT	6	6	Flx	10	21	NR	TSC
Pao et al	2012	1	BrdU	M	C	BALB/cJ	1,5	9	Flx	10	14	CMS	TNF
		2	BrdU	M	C	BALB/cJ	1,5	10	Dulo	10	14	CMS	TNF
Pechnick et al	2008	1	BrdU	M	C	C57BL/6J	17	17	Imi	10	21	NR	TNF
Rayen et al	2011	1	Ki-67	F	R	SD	5	5	Flx	5	21	Crônico	TNF; CA
		2	Ki-67	F	R	SD	5	7	Flx	5	21	Crônico	TNF; CA
		3	Ki-67	M	R	SD	5	5	Flx	5	21	Crônico	TNF; CA
		4	Ki-67	M	R	SD	5	7	Flx	5	21	Crônico	TNF; CA
		5	DCX	F	R	SD	5	5	Flx	5	21	Crônico	TNF; CA
		6	DCX	F	R	SD	5	7	Flx	5	21	Crônico	TNF; CA
		7	DCX	M	R	SD	5	5	Flx	5	21	Crônico	TNF; CA
		8	DCX	M	R	SD	5	7	Flx	5	21	Crônico	TNF; CA
Schiavon et al	2016	1	Ki-67	M	C	Swiss	4,6	12	Imi	20	15	NR	EM; TSC
		2	BrdU	M	C	Swiss	4,6	12	Imi	20	15	NR	EM; TSC
		3	DCX	M	C	Swiss	4,6	12	Imi	20	15	NR	EM; TSC
		4	Ki-67	M	C	Swiss	4,6	12	Imi	20	15	NR	EM; TSC
		5	BrdU	M	C	Swiss	4,6	12	Imi	20	15	NR	EM; TSC
		6	DCX	M	C	Swiss	4,6	12	Imi	20	15	NR	EM; TSC
Song et al	2013	1	BrdU	M	C	WT	8	8	Flx	18	14	NR	NSF
		2	BrdU	M	C	KO	8	8	Flx	18	14	NR	NSF
		3	BrdU	M	C	WT	11	11	Flx	18	28	NR	NSF
		4	BrdU	M	C	KO	11	11	Flx	18	28	NR	NSF
		5	BrdU NeuN	M	C	WT	3	3	Flx	18	28	NR	NSF
		6	BrdU NeuN	M	C	KO	3	3	Flx	18	28	NR	NSF
		7	BrdU S100	M	C	WT	3	3	Flx	18	28	NR	NSF
		8	BrdU S100	M	C	KO	3	3	Flx	18	28	NR	NSF
Bonassoli et al	2012	1	BrdU	M	C	Swiss	2,5	5	Imi	20	14	NR	TNF; TSC
		2	BrdU	M	C	Swiss	2,5	5	Imi	20	14	NR	TNF; TSC
		3	BrdU	M	C	Swiss	2,5	5	Imi	20	14	NR	TNF; TSC
		4	DCX	M	C	Swiss	2,5	5	Imi	20	14	NR	TNF; TSC
		5	DCX	M	C	Swiss	2,5	5	Imi	20	14	NR	TNF; TSC
		6	DCX	M	C	Swiss	2,5	5	Imi	20	14	NR	TNF; TSC
Tanti et al	2012	1	BrdU	M	C	BALB/cJ	5	10	Flx	10	42	uCMS	NSF, ST; OR; EM
		2	BrdU	M	C	BALB/cJ	5	10	Flx	10	42	uCMS	NSF, ST; OR; EM
		3	BrdU NeuN	M	C	BALB/cJ	5	10	Flx	10	42	uCMS	NSF, ST; OR; EM
		4	BrdU NeuN	M	C	BALB/cJ	5	10	Flx	10	42	uCMS	NSF, ST; OR; EM
Vega-Rivera et al	2015	1	Ki-67	F	R	Wistar	1	5	Flx	10	14	NR	TNF
		2	Ki-67	F	R	Wistar	1	5	Flx	1,25	14	NR	TNF

		3	BrdU	F	R	Wistar	1	5	Flx	10	14	NR	TNF
		4	BrdU	F	R	Wistar	1	5	Flx	1,25	14	NR	TNF
		5	DCX	F	R	Wistar	0,8	4	Flx	10	14	NR	TNF
		6	DCX	F	R	Wistar	1	5	Flx	1,25	14	NR	TNF
Vitale et al	2017	1	BrdU	M	R	Wistar	1,6	8	Flx	10	24	CMS	TNF; CA
		2	DCX	M	R	Wistar	1,6	8	Flx	10	24	CMS	TNF; CA
Wang et al	2011	1	BrdU	M	R	SD	2,5	5	Flx	10	28	uCMS	TNF; PS; NSF
		2	BrdU	M	R	SD	1,6	5	Flx	10	28	uCMS	TNF; PS; NSF
Xing et al	2015	1	DCX	M	R	SD	2,4	12	Flx	15	21	uCMS	TNF; PS; CA; DS
		2	BrdU NeuN	M	R	SD	2,4	12	Flx	15	21	uCMS	TNF; PS; CA; DS
Nahavandia & Goudarzia	2020	1	BrdU	M	R	Wistar	7	7	Flx	18	24	NR	TNF
		2	BrdU	M	R	Wistar	7	7	Flx	18	24	uCMS	TNF
Zhang et al	2020	1	Ki-67	M	C	Kunming	3,3	10	Ami	20	15	NR	TNF; TSC; NSF
		2	DCX	M	C	Kunming	3,3	10	Ami	20	15	NR	TNF; TSC; NSF
		3	NeuN	M	C	Kunming	3,3	10	Ami	20	15	NR	TNF; TSC; NSF
		4	NeuN	M	C	Kunming	3,3	10	Ami	20	15	NR	TNF; TSC; NSF
Zhang et al	2018	1	BrdU	M	R	SD	0,6	3	Flx	10	21	uCMS	PS; CA; TNF; LA
		2	DCX	M	R	SD	0,6	3	Flx	10	21	uCMS	PS; CA; TNF; LA
		3	BrdU NeuN	M	R	SD	0,6	3	Flx	10	21	uCMS	PS; CA; TNF; LA
		4	NeuN	M	R	SD	0,6	3	Flx	10	21	uCMS	PS; CA; TNF; LA

Legenda: Est. = Número do estudo; N Ctrl = Número de animais do grupo controle (ajustado); N exp = Número de animais do grupo experimental; M = Macho; F = Fêmea; R = Rato; C = Camundongo; KO = knockout vários; WT = Wild Type vários; SD = Sprague–Dawley; Flx = Fluoxetina; Desi = Desipramina; Esc = Escitalopram; Cit = Citalopram; Ago = Agomelatina; Venl. = Venlafaxina; Clomi = Clomipramina. Imi = Imipramina; Dulo = Duloxetina; Prx = Paroxetina; Ami = Amitriptilina, TNF = Nado forçado; TSC = Teste de suspensão pela cauda; MCC = Medo condicionado ao contexto; HIN = Hipofagia induzida por novidade; CA = Campo aberto; NSF = Teste de alimentação suprimida pela novidade; EM = Labirinto elevado; LA = Labirinto aquático; ST = Teste Splash; PS = Preferência pela sacarose; MB = Teste de enterrar o mármore ou Marble burying; LD = Teste claro-escuro; DS = Teste de supressão da dexametasona; OR = Reconhecimento visual de objetos; SAB = Comportamento de alternância espontânea; FF = teste Foot Fault; IE = Agressão evocada; SI = Isolamento social; CMS = Estresse crônico moderado; HI = Estresse hipóxico-isquêmico; NR = Não reporta.

5.2 Qualidade das publicações

A ferramenta RoB da Syrcle identificou baixos riscos de **viés de seleção** nas publicações de Jiang et al., (2014) e Ibi et al., (2008), considerando os três itens “alocação aleatória”, “alocação ocultada” e a “linha de base”; bem como, as publicações de Gur et al., (2007), Li et al., (2017), Ma et al., (2017), Marlatt et al., (2010), Meyer et al., (2017), Pao et al., (2012), Rayen et al., (2011), Schiavon et al., (2016), Vega-Rivera et al., (2015), Zavvaria et al., (2020), Zhang et al., (2020) e Zhang et al., (2018) para pelo menos dois itens. As demais publicações (Tabela 14), atendem o item de “linha de base”, entretanto os itens “alocação

aleatória” e “alocação ocultada” são “incertos”. Todas as publicações incluídas nesta revisão apresentam riscos de **viés de desempenho** “incertos” para alojamento aleatório e tratamento cego durante o experimento, com exceção de Pao et al., (2012) que apresenta inadequações na aleatorização do alojamento correspondendo a risco de viés de desempenho “alto” e, Bonassoli et al., (2012), que relatou tratamento cego durante o protocolo experimental, correspondendo a risco de viés de desempenho “baixo”.

Os riscos de **viés de detecção** são baixos nas publicações de Schiavon et al., (2016) e Wang et al., (2011). Além disso, o item “avaliação aleatória dos resultados” que corresponde a um viés de detecção é atendido (risco de viés baixo) nas publicações de Lee et al., (2010), Bonassoli et al., (2012) e Vega-Rivera et al., (2015); e o item “avaliação cega dos resultados” é atendido em um número maior de publicações: Bettio et al., (2016), Chang et al., (2006), Dagyté et al., (2011), David et al., (2007), Eitan et al., (2010), Feng et al., (2012), Gur et al., (2007), Hashikawa et al., (2019), Ibi et al., (2008), Jiang et al., (2014), khemissi et al., (2014), Li et al., (2009), Meyer et al., (2017), Paizanis et al., (2010), Pao et al., (2012), Pechnick et al., (2008), Song et al., (2013) e Vitale et al., (2017). As demais publicações foram identificadas com riscos de viés de detecção incerto. O risco de **viés de relatório** que corresponde ao item de desfechos adequados foi baixo em todas as publicações incluídas.

Tabela 14 – Ferramenta RoB da Syrcle para revisão sistemática 2

Estudos	Risco de viés							
	Seleção			Desempenho		Detecção		Relatório
	Alocação adequada	Linha de base	Alocação ocultada	Alojamento aleatório	Tratamento cego	Avaliação aleatória dos resultados	Avaliação cega	Desfechos adequados
Balu et al., 2009	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Bettio et al., 2016	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Bjørnebekk et al., 2010	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Chang et al., 2006	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Coquery et al., 2012	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Dagyté et al., 2011	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
David et al., 2007	Incerto	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Eitan et al., 2010	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Feng et al., 2012	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Gur et al., 2007	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Hashikawa et al., 2019	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Hodes et al., 2010	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Holick et al., 2008	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Ibi et al., 2008	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Jedynak et al., 2014	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim

Jiang et al., 2014	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
khemissi et al., 2014	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Lee et al., 2010	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Incerto	Sim
Lee et al., 2009	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Li et al., 2017	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Li et al., 2009	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Lu et al., 2014	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Ma et al., 2017	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Marcussen et al., 2008	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Marlatt et al., 2010	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Meyer et al., 2017	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Morcuende et al., 2003	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Olesen et al., 2017	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Paizanis et al., 2010	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Pao et al., 2012	Sim	Sim	Incerto	Não	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Pechnick et al., 2008	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Rayen et al., 2011	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Schiavon et al., 2016	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
Song et al., 2013	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Bonassoli et al., 2012	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Incerto	Sim
Tanti et al., 2012	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Veja Rivera et al., 2015	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Incerto	Sim
Vitale et al., 2017	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim
Wang et al., 2011	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim
Xing et al., 2015	Incerto	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Zavvaria et al., 2020	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Zhang et al., 2020	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim
Zhang et al., 2018	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto	Sim

Legenda: resultados da ferramenta RoB da Syrcle para a revisão sistemática 2 (dados da pesquisadora JAB). A primeira coluna faz uma menção as publicações incluídas e o ano de publicação. As colunas subsequentes reportam oito perguntas de sinalização avaliadas a partir dos estudos incluídos para investigar diversos riscos de viés, são elas: 1- alocação adequada (viés de seleção); 2- grupos semelhantes a linha de base (viés de seleção); 3- alocação ocultada (viés de seleção); 4- alojamento aleatório (viés de desempenho); 5- tratamento cego durante o experimento (viés de desempenho); 6- aleatorização para avaliação de resultados (viés de detecção); 7- avaliação cega (viés de detecção) e, 8- desfechos adequadamente abordados (viés de relatório). Os domínios estabelecidos para avaliar risco de viés são classificados como “alto”, “incerto” e “baixo risco”, de acordo com Hooijmans et al., (2014).

5.3 Concordância inter-observadores dos dados qualitativos — Kappa de Cohen (κ)

Apresentamos na tabela 15, os valores de concordância observada (P_O), concordância ao acaso (P_E) e Kappa de Cohen (κ) das análises de concordâncias inter-observadores. Calculamos a força de concordância para as variáveis qualitativas dos subgrupos antidepressivo, sexo, espécie, marcador de neurogênese hipocampal, protocolo de estresse, testes comportamentais e protocolo de proliferação ou sobrevivência; bem como, para as

variáveis quantitativas dos subgrupos dose de antidepressivo, número de injeções e dose do marcador BrdU. A concordância κ foram interpretados de acordo com Lehner (1960) e Landis e Koch (1977).

Tabela 15 – Análises de concordâncias de dados inter-observadores para a revisão sistemática
2

	P _O	P _E	κ	LIC κ 95%	LSC κ 95%
antidepressivos	0,99	0,51	0,99	0,96	1,0
Sexo	0,85	0,63	0,59	0,45	0,72
Espécies	1,00	0,55	1,00	1,0	1,0
Marcadores	0,97	0,35	0,96	0,92	1,0
Stress	0,70	0,33	0,55	0,45	0,64
Dose de ADT	0,96	0,19	0,95	0,92	0,98
Injeções de BrdU	0,90	0,17	0,88	0,83	0,92
Dose de BrdU	0,94	0,20	0,92	0,88	0,96
Ferramenta RoB	0,98	0,52	0,97	0,93	1,0
Testes comportamentais	0,96	0,07	0,96	0,93	0,99
Proliferação/ sobrevivência	0,62	0,06	0,60	0,49	0,63

Legenda: P_O = concordância observada; P_E = concordância ao acaso; κ = Kappa de Cohen; LIC 95% = limite inferior ao intervalo de confiança de Kappa; LSC 95% = limite superior ao intervalo de confiança de Kappa; ADT = antidepressivos. Elaborado pela autora.

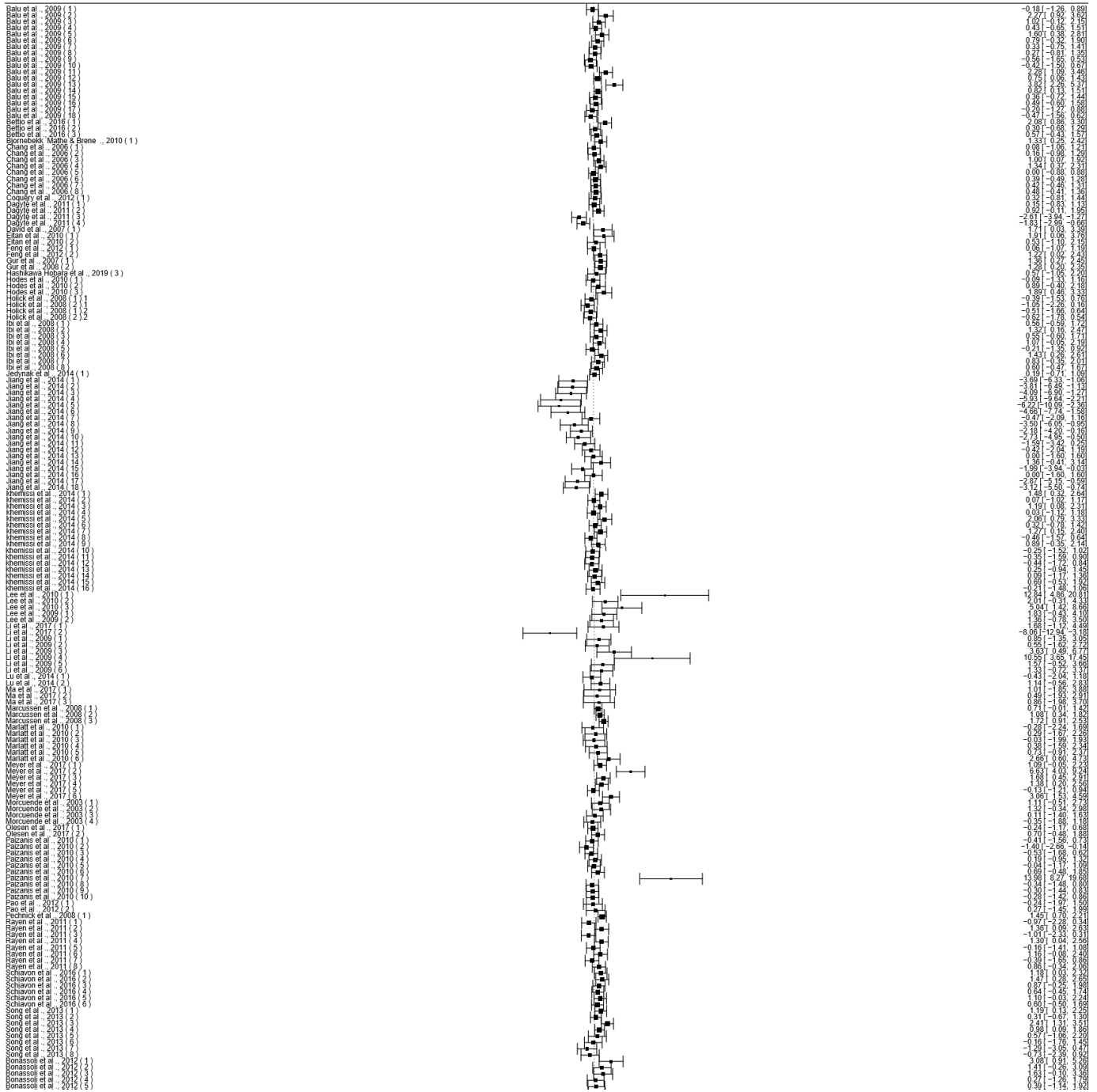
5.4 Dados quantitativos e meta-análise

Um modelo estatístico de efeitos aleatórios foi utilizado para os cálculos do tamanho de efeito combinado de $n = 199$ estudos incluídos na meta-análise 2. De acordo com as definições atribuídas por Sawilowsky (2009) e Nakagawa e Cuthill (2007) destacamos um efeito positivo e a favor da intervenção ($CES = 0,49$) e estatisticamente significativo, com limites do intervalo de confiança (IC 95%) em 0,33 a 0,65. Uma versão do gráfico de floresta e resultado da meta-análise global também está disponível na versão em pdf na plataforma OSF, disponível no link (<https://osf.io/46j2a/>) e apresentada a seguir.

Figura 11 – Gráfico de floresta e resultado da meta-análise para a revisão sistemática 2

Autor, ano de publicação e experimento

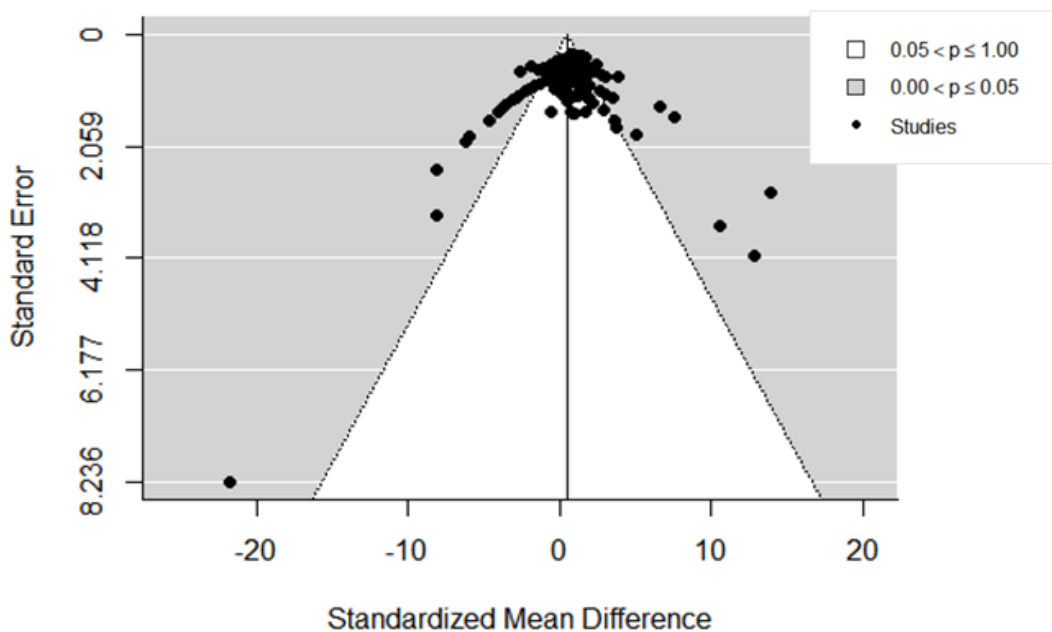
ES 95% (IC)



potencialidades para risco de viés nos estudos incluídos, e desta forma, tanto a heterogeneidade quanto o *CES* pós ajustes não foram afetados. Além disso, observamos a maioria dos estudos ocupando a parte superior do funil (eixo y), com pouca variação nos valores de erro padrão amostral. Ainda, grande parte dos estudos estão localizados à direita da linha do valor estimado do tamanho do efeito global (linha vertical localizada no centro do funil), embora muito próximos, com tamanho de efeito em 0,49 (*CES* = 0,49).

A heterogeneidade de $n = 199$ estudos incluídos na meta-análise resultou em valores para τ^2 (heterogeneidade total) que indicam a extensão entre os efeitos observados dos diferentes estudos em 0,7494 (SE = 0.1264); raiz quadrada de tau em 0,8657; I^2 (heterogeneidade total/variabilidade total) em 63,17% e os valores de H^2 (variabilidade total/variabilidade da amostra) em 2,71. Heterogeneidade de 63,17% é interpretada como moderada a alta (HIGGINS et al., 2003; THAKKINSTIAN et al., 2005; LEE, 2018), ou substancial (DEEKS et al., 2008; ISRAEL e RICHTER, 2011), tornando necessária uma investigação por subgrupos por meio de meta-análise estratificada.

Figura 12 – Gráfico de funil global para revisão sistemática 2



Legenda: gráfico de funil e análise trim-and-fill para estimativa de riscos de viés de publicação. Os gráficos são apresentados neste estudo diretamente do software R Studio, por esta razão, os termos estão descritos em inglês. O termo “studies” significa estudos; “standard error” é a denominação para erro padrão; e, “standardized mean difference” significa diferença da média padronizada. Os tamanhos dos efeitos (pontos pretos) são calculados a partir de $n = 199$ estudos e plotados contra seus erros padrão, criando um gráfico de funil simétrico (linhas pretas pontilhadas). A análise trim-and-fill não identificou estudos ausentes, embora a heterogeneidade de 63,17% (substancial) indique a presença de subgrupos na amostra. Estudos que possuem menor erro padrão

(Standard Error ou SE) estão plotados na parte superior do eixo y (eixo das ordenadas), enquanto o eixo x (eixo das abcissas) mostra o tamanho de efeito de cada estudo e o efeito combinado (linha central ou linha do valor estimado do tamanho do efeito global); pontos pretos representam os estudos incluídos na análise.

5.6 Análises estratificadas para subgrupos

Estratificamos os dados dos subgrupos “marcadores de neurogênese” (BrdU, DCX, Ki-67, BrdU NeuN, GFAP BrdU/BrdU, NeuN e BrdU S100), “animais” (ratos e camundongos), “linhagens de ratos” (Wistar, Sprague-Dawley, FSL, Lewis e Albino), “linhagens de camundongos” (C57BL/6J, BALB/cJ, ICR, Wild Type vários, MRL/MpJ, Knockout vários, Kunming, 129S6/SvEvTac, Swiss, Tg e camundongos sem identificação de linhagem ou “NR”), “sexo” (macho ou fêmea) e “antidepressivos” (fluoxetina, imipramina, desipramina, venlafaxina, citalopram, paroxetina, agomelatina, duloxetina, amitriptilina, escitalopram e clomipramina).

Neste estudo, os camundongos representam $n = 1.638$ animais em $n = 132$ estudos, sendo $n = 938$ animais no grupo tratado com algum antidepressivo e $n = 646$ animais no grupo controle, que receberam veículo ou salina. Os ratos representam $n = 726$ animais em $n = 67$ estudos, sendo $n = 419$ animais no grupo tratado com algum antidepressivo e $n = 307$ animais no grupo controle, que receberam veículo ou salina. O efeito antidepressivo foi investigado em protocolos experimentais de machos e fêmeas. Os machos representam o maior número de estudos ($n = 170$ estudos) e roedores identificados ($n = 2.074$ animais) em comparação com fêmeas ($n = 23$ estudos e $n = 227$ animais). Protocolos mistos (machos e fêmeas) somam $n = 4$ estudos e cerca de $n = 30$ animais. As principais linhagens de ratos investigadas em nosso estudo são Sprague-Dawley ($n = 46$ estudos e $n = 439$ ratos) e Wistar ($n = 17$ estudos e $n = 242$ ratos), e as linhagens de camundongos são BALB/cJ ($n = 32$ estudos e $n = 414$ camundongos), C57BL/6J ($n = 25$ estudos e $n = 241$ camundongos), Wild Type vários ($n = 20$ estudos e $n = 254$ camundongos) e MRL/MpJ ($n = 15$ estudos e $n = 266$ camundongos). Protocolos de estresse estão presentes em $n = 71$ estudos e cerca de $n = 847$ animais, enquanto protocolos que não reportam estresse representam $n = 128$ estudos e $n = 1.516$ animais.

Na tabela a seguir (Tabela 16), apresentamos as sínteses quantitativas de estratificações para subgrupos de acordo com a população para a revisão sistemática 2.

Tabela 16 – Síntese quantitativa de estratificações em subgrupos para População

	N estudos	N animais	CES	LIC 95%	LSC 95%	% heterogeneidade
Total	199	2.364	0,49	0,33	0,65	63,17
Subgrupo espécie dos animais						
Ratos	67	726	-0,04	-0,50	0,42	84,25
Camundongos	132	1.638	0,62	0,46	0,78	49,47
Subgrupo sexo dos animais						
Machos	170	2.074	0,43	0,25	0,61	67,34
Fêmeas	23	227	0,81	0,41	1,21	33,36
Mistos	4	30	0,50	- 0,29	1,29	0,00
NR	2	32	1,32	0,55	2,08	0,00
Subgrupo linhagens de ratos						
Wistar	17	242	1,29	0,30	2,29	88,84
Sprague-Dawley	46	439	- 0,58	-1,09	- 0,08	78,84
FSL	1	16	1,33	0,25	2,42	NC
Lewis	1	13	0,32	- 0,81	1,44	NC
Albino	2	16	1,14	- 0,21	2,49	17,77
Subgrupo linhagens de camundongos						
C57BL/6J	25	241	0,47	0,09	0,85	28,30
BALB/cJ	32	414	0,40	0,06	0,76	62,22
ICR	5	27	2,34	1,13	3,54	0,00
Wild Type vários	20	254	0,38	- 0,09	0,84	64,79
MRL/MpJ	15	266	1,05	0,59	1,52	63,11
Knockout vários	6	65	0,25	- 0,31	0,80	14,03
Kunming	4	53	0,61	- 0,27	1,49	45,58
Swiss	15	193	0,94	0,61	1,26	0,00
Tg	1	12	0,70	- 0,48	1,88	NC
NR	8	113	0,76	0,36	1,16	0,00
Subgrupo protocolo de estresse						
Estresse	71	847	0,39	0,18	0,60	46,09
Não-estresse	128	1.516	0,54	0,31	0,77	71,21

CES = Tamanho do efeito combinado; LIC 95% = Limite inferior do intervalo de confiança de 95%; LSC 95% = Limite superior do intervalo de confiança de 95%; N = Tamanho da amostra. NC = Não calculado; NR = Não reporta.

Para a intervenção (Tabela 17), a direção e magnitude do efeito antidepressivo em estudos primários foram investigados predominantemente, nos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (fluoxetina). A fluoxetina foi identificada como intervenção farmacológica em n = 139 estudos e cerca de n = 1.565 animais. O antidepressivo tricíclico imipramina foi investigado em n = 25 estudos e cerca de n = 304 animais, e a desipramina em n = 13 estudos e n = 222 animais.

Tabela 17 – Síntese quantitativa de estratificações em subgrupos para Intervenção

	N estudos	N animais	<i>CES</i>	LIC 95%	LSC 95%	% heterogeneidade
Total	199	2.364	0,49	0,33	0,65	63,17
Subgrupo tipos de antidepressivos						
Fluoxetina	139	1.565	0,35	0,15	0,56	65,85
Imipramina	25	304	1,33	0,97	1,69	35,68
Desipramina	13	222	0,58	0,23	0,93	30,54
Venlafaxina	2	32	0,62	- 0,52	1,76	47,61
Citalopram	3	28	0,37	- 0,43	1,16	0,00
Paroxetina	2	30	0,15	- 0,76	1,07	33,97
Agomelatina	4	64	- 0,80	- 2,41	0,81	87,95
Duloxetina	5	41	0,24	- 0,58	1,06	0,00
Amitriptilina	4	53	0,61	- 0,27	1,49	45,58
Escitalopram	1	16	1,33	0,25	2,42	NC
Clomipramina	1	8	0,57	- 1,05	2,20	NC

CES = Tamanho do efeito combinado; LIC 95% = Limite inferior do intervalo de confiança de 95%; LSC 95% = Limite superior do intervalo de confiança de 95%; N = Tamanho da amostra. NC = Não calculado.

Para os desfechos (Tabela 18), as células neuronais foram marcadas principalmente pelo marcador molecular BrdU (n = 106 estudos e n = 1.372 animais), seguido de DCX (n = 41 estudos e n = 438 animais), Ki-67 (n = 25 estudos e n = 343 animais) e BrdU NeuN (n = 16 estudos e n = 132 animais). Em protocolos de proliferação na região do hipocampo adulto de roedores foram identificados em n = 43 estudos e cerca de n = 569 animais, sendo que, n = 203 animais são do grupo controle e n = 366 animais são do grupo que receberam injeções de BrdU entre 2 a 24 horas antes da coleta cerebral. O protocolo de sobrevivência fora identificado em n = 99 estudos e cerca de n = 1.142 animais, sendo que, n = 465 animais são do grupo controle e n = 677 animais receberam injeções de BrdU entre 11 dias a 4 semanas antes da coleta

cerebral. As injeções de BrdU variaram de 1 a 12 doses entre 50 mg/kg a 150 mg/kg para o protocolo de proliferação, e de 1 a 7 doses entre 50 mg/kg a 200 mg/kg para o protocolo de sobrevivência. Ainda, n = 42 estudos não relataram (NR) investigações de proliferação ou sobrevivência, e somam cerca de n = 494 animais.

Tabela 18 – Síntese quantitativa de estratificações em subgrupos para Desfecho

	N estudos	N animais	CES	LIC 95%	LSC 95%	% heterogeneidade
Total	199	2.364	0,49	0,33	0,65	63,17
Subgrupo marcadores de neurogênese						
BrdU	106	1.372	0,59	0,39	0,79	61,05
DCX	41	438	0,37	0,04	0,70	54,57
Ki-67	25	343	0,83	0,44	1,22	59,53
BrdU NeuN	16	132	- 0,01	- 0,89	0,87	76,28
GFAP	6	36	- 0,96	- 2,37	0,45	70,02
BrdU/BrdU						
NeuN	3	30	- 0,05	- 0,89	-0,80	0,00
BrdU S100	2	12	- 1,00	- 2,20	0,21	0,00
Subgrupo protocolo de proliferação e sobrevivência						
Proliferação	43	569	0,73	0,50	0,96	26,35
Sobrevivência	99	1.142	0,52	0,26	0,78	70,37
NR	42	494	0,34	0,08	0,61	43,97

CES = Tamanho do efeito combinado; LIC 95% = Limite inferior do intervalo de confiança de 95%; LSC 95% = Limite superior do intervalo de confiança de 95%; N = Tamanho da amostra.

As análises de trim-and-fill identificaram viés de publicação para a estratificação dos subgrupos de camundongos (n = 3 estudos ausentes); nas linhagens Sprague-Dawley e Wistar (n = 4 estudos ausentes cada) e Wild Type vários e Swiss (n = 1 estudo ausente cada); protocolo de “não-estresse” (n = 9 estudos ausentes), nos antidepressivos fluoxetina (n = 1 estudo ausente), bem como, para a imipramina (n = 6 estudos ausentes); o marcador molecular de neurogênese BrdU (n = 2 estudos ausentes) e os protocolos de proliferação (n = 2 estudos ausentes) e sobrevivência (n = 8 estudos ausentes). Na tabela a seguir, apresentamos uma “correção” pelo viés de publicação para o tamanho de efeito combinado para estes estudos.

Tabela 19 – Análises trim-and-fill das estratificações dos subgrupos

Subgrupos	Estudos ausentes	CES ajustado	LIC 95%	LSC 95%
População				
Subgrupo espécie dos animais				
Camundongos	3	0,60	0,44	0,76
Subgrupo linhagem de ratos				
Sprague-Dawley	4	- 0,43	- 0,98	- 0,12
Wistar	4	0,60	- 0,53	1,73
Subgrupo linhagem de camundongos				
Wild Type vários	1	0,29	- 0,22	0,81
Swiss	1	0,89	0,57	1,21
Subgrupo protocolo de estresse				
Não-estresse	9	0,36	0,09	0,63
Intervenção				
Subgrupo tipos de antidepressivos				
Fluoxetina	1	0,36	0,15	0,56
Imipramina	6	1,05	0,50	1,59
Desfecho				
Subgrupo marcador de neurogênese				
BrdU	2	0,57	0,36	0,78
Subgrupo protocolo de proliferação e sobrevivência				
Proliferação	2	0,74	0,51	0,97
Sobrevivência	8	0,31	- 0,01	0,63

CES = Tamanho do efeito combinado; LIC 95% = Limite inferior do intervalo de confiança de 95%; LSC 95% = Limite superior do intervalo de confiança de 95%.

5.7 Testes Comportamentais

A influência da neurogênese hipocampal adulta no efeito comportamental dos antidepressivos em roedores de laboratório foi investigada neste estudo. Aqui, optamos por apresentar apenas os estudos que mencionam um único teste comportamental. O tamanho de efeito combinado que envolve estudos com e sem efeito para cada teste estão representados na linha 1. Na linha 2, apresentamos os resultados da meta-análise para os estudos que apresentaram efeito comportamental ao tratamento, e na linha 3, representamos os resultados da meta-análise de estudos com efeitos comportamentais ausentes (Tabela 20).

O teste de nado forçado foi investigado individualmente em n = 13 estudos incluídos, sendo que n = 12 estudos apresentam efeito antidepressivo após o tratamento. Foram utilizados cerca de n = 66 camundongos machos das linhagens BALB/cJ, C57BL/6J e ICR, tratados com imipramina, fluoxetina e duloxetina; e, cerca de n = 62 ratos machos ou fêmeas, da linhagem Wistar, tratados com fluoxetina e submetidos a sessões de pré-testes. O teste de hipofagia induzida por novidade foi identificado em n = 18 estudos, e n = 12 destes, foram favoráveis a intervenção. Para este teste comportamental, foram utilizados cerca de n = 316 camundongos machos das linhagens MRL/MpJ e C57BL/6J, tratados com fluoxetina e desipramina. O teste de suspensão pela cauda foi identificado em n = 10 estudos, e apenas n = 3 destes estudos, sugerem efeito comportamental significativo após o tratamento. Para este teste comportamental, foram utilizados cerca de n = 120 camundongos machos da linhagem Wild Type vários e tratados com fluoxetina. O medo condicionado ao contexto foi investigado em n = 18 estudos, e utilizado cerca de n = 108 ratos machos da linhagem Sprague–Dawley tratados com fluoxetina, e todos, sem exceção, relatam efeito comportamental, semelhante ao teste de alimentação suprimida pela novidade identificado em n = 13 estudos. O teste de alimentação suprimida pela novidade utilizou cerca de n = 112 ratos machos das linhagens Albino e Wistar; e, cerca de n = 100 camundongos machos das linhagens Wild Type vários e Knockout vários, tratados com fluoxetina. Por fim, o teste de campo aberto fora investigado em n = 6 estudos, com ausência de efeito em n = 1 estudo. Para este teste, foi utilizado cerca de n = 44 camundongos fêmeas, da linhagem C57BL/6J e tratados com fluoxetina e duloxetina.

Tabela 20 – Influência da neurogênese nos testes comportamentais

Subgrupo	<i>CES</i>	LIC 95%	LSC 95%	N estudos	% Heterogeneidade	Efeito comportamental
TNF	1,72	0,78	2,66	13	67,33	
	1,62	0,61	2,64	12	67,92	Sim
	2,76	1,30	4,22	1	NC	Não
HIN	0,68	0,22	1,14	18	70,55	
	1,11	0,56	1,65	12	68,47	Sim
	- 0,17	- 0,61	0,27	6	0,00	Não
TSC	- 0,19	- 0,57	0,20	10	0,00	
	- 0,74	- 1,42	- 0,06	3	0,00	Sim

Tabela 20 – Influência da neurogênese nos testes comportamentais

Subgrupo	<i>CES</i>	LIC 95%	LSC 95%	N estudos	% Heterogeneidade	Efeito comportamental
	0,07	- 0,39	0,53	7	0,00	Não
MCC	- 2,18	- 3,09	- 1,27	18	68,12	
	- 2,18	- 3,09	- 1,27	18	68,12	Sim
CA	0,60	- 0,18	1,38	6	0,00	
	0,77	- 0,08	1,62	5	0,00	Sim
	- 0,27	- 2,24	1,69	1	NC	Não
NSF	0,84	0,37	1,32	13	56,17	
	0,84	0,37	1,32	13	56,17	Sim

Legenda: apresentamos os resultados das meta-análises construídas para os estudos combinados (com efeito e sem efeito comportamental dos antidepressivos), bem como dos estudos que apresentaram efeitos comportamentais, representados pelo termo “sim” e estudos que não apresentaram efeitos comportamentais, representados pelo termo “não”. TNF = Nado forçado; HIN = Hipofagia induzida por novidade; TSC = Teste de suspensão pela cauda; MCC = Medo condicionado ao contexto; CA = Campo aberto; NSF = Teste de alimentação suprimida pela novidade; *CES* = Tamanho do efeito combinado; LIC 95% = Limite inferior do intervalo de confiança de 95%; LSC 95% = Limite superior do intervalo de confiança de 95%; N = Tamanho da amostra; NC = não calculado.

6. DISCUSSÃO REVISÃO SISTEMÁTICA 2

Na revisão sistemática e meta-análise 2, os resultados mais importantes foram a estimativa de tamanho de efeito combinado na meta-análise incluindo todos os estudos, que embora a magnitude tenha sido considerada “pequena”, foi positivo e significativo, considerando um intervalo de confiança em 95%. Além disso, se observou que em alguns estudos os antidepressivos aumentaram a neurogênese hipocampal e também afetaram significativamente o comportamento em testes específicos. Em alguns outros estudos, a relação positiva entre o efeito neurogênico e comportamental foi ausente. Assim como o observado na revisão 1, a direção e magnitude dos tamanhos de efeito global ou de subgrupos sugere que os antidepressivos aumentam a neurogênese no hipocampo adulto em roedores de laboratório dependendo de características específicas da população, intervenção e desfechos.

A população de roedores de laboratório incluída neste estudo tem alguns aspectos semelhantes aos vistos na revisão anterior. Os camundongos apresentaram tamanho de efeito maior e estatisticamente significativo em relação aos ratos, que pode ser considerado “sem efeito” ou “efeito nulo” neste estudo. Os machos são frequentemente utilizados (KOKRAS et al., 2015; MARQUES et al., 2016) e são relatados em $n = 170$ estudos, enquanto as fêmeas são encontradas em $n = 23$ estudos, embora ambos os *CES* sejam a favor da intervenção. Os testes comportamentais incluídos na avaliação da neurogênese aparentemente interferem no tamanho de efeito entre machos e fêmeas. Os machos apresentaram tamanho de efeito em magnitude pequena ($CES = 0,43$), enquanto as fêmeas possuem efeito em magnitude grande ($CES = 0,81$), ao contrário do que observamos na meta-análise 1. As meta-análises estratificadas para linhagens de ratos possuem oscilações significativas. A linhagem Wistar, relatada em $n = 17$ publicações e cerca de $n = 242$ animais, apresenta efeito em magnitude grande e estatisticamente significativo. A linhagem Sprague-Dawley, relatada em $n = 46$ publicações e cerca de $n = 439$ animais, possuem efeito e significância estatística nula, ou seja, são contra a intervenção. Os camundongos por sua vez, variaram o efeito em magnitude pequena (C57BL/6J, BALB/cJ, Wild Type vários e Knockout vários), para grande (Swiss e MRL/MpJ) e imensa (ICR), embora nem todos estatisticamente significativos.

Curiosamente, nesta meta-análise, observamos um menor tamanho de efeito dos antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina em comparação a meta-análise 1, enquanto os antidepressivos tricíclicos apresentaram efeito maior, sustentado mesmo após

análise trim-and-fill para estimativas de riscos de viés nestes subgrupos. Os antidepressivos que melhoram a transmissão de serotonina, como a fluoxetina, são a principal escolha para a farmacoterapia de primeira linha (DAVID et al., 2009; BAMBICO et al., 2009, MAHAR et al., 2014), e de fato, é o mais relatado como intervenção farmacológica em estudos anteriores (LINO DE OLIVEIRA et al., 2020), bem como nesta revisão, e na revisão sistemática 1. A fluoxetina foi utilizada em n = 139 estudos e cerca de n = 1565 animais, entretanto, embora o tamanho amostral significativo, o efeito exercido por ela foi considerado “pequeno”. Ao contrário da revisão sistemática 1, a imipramina, utilizada em n = 25 estudos e cerca de n = 304 roedores, possui efeito grande e estatisticamente significativo. Estas informações poderiam sugerir que a neurogênese na região do hipocampo de roedores adultos poderia estar sendo estimulada em maiores proporções, por inibidores seletivos da recaptação de serotonina em situações que não envolvem testes comportamentais, enquanto, quando submetidos à testes comportamentais, os bloqueadores da recaptura de monoaminas estão mais propensos a estimulação da neurogênese. No entanto, o *CES* dos antidepressivos parece estar relacionado a influência do procedimento (teste comportamental) sobre a neurogênese, visto que o efeito da fluoxetina sobre o teste de nado forçado, por exemplo, possui efeito imenso (*CES* = 2,09) e estatisticamente significativo, enquanto a imipramina se mantém, com efeito muito grande (*CES* = 1,48) e estatisticamente significativo.

Nesta revisão foi encontrada uma série de marcadores moleculares diferentes da revisão 1 tais como BrdU-S100, GFAP BrdU/BrdU e NeuN e, em comum com a revisão 1, tais como BrdU, DCX, Ki-67 e BrdU NeuN. Os marcadores de neurônios imaturos (BrdU, BrdU NeuN e co-marcações) indicaram tamanhos de efeito com variação entre médio a nulo. A marcação de neurônios em diferenciação (DCX) indicou efeito com magnitude pequena, embora estatisticamente significativo. E, por fim, a marcação de células precursoras gliais astrocíticas (Ki-67) e neurônios imaturos (BrdU) indicaram tamanho de efeito de magnitude grande e estatisticamente significativo. A diminuição de células neuronais nos estágios de diferenciação ou maturação pode estar relacionada a apoptose neural proveniente da neurodegeneração, causada pelo aumento dos níveis de glicocorticoides (SHELLINE et al., 2011; LIU et al., 2017). Os estágios de proliferação, diferenciação e apoptose são progressões comuns na neurogênese de roedores estressados ou deprimidos (LUCASSEN et al., 2006) e provavelmente, o estresse causado pelos testes comportamentais possam explicar, pelo menos em partes, as diferenças do número destas células nos estágios finais da neurogênese. Além disso, o efeito dos marcadores de células precursoras gliais astrocíticas neste estudo, pode ser

atribuído ao número amostral diminuído em comparação a revisão 1, que de acordo com Bezeau e Graves (2001), são inversamente proporcionais aos tamanhos de efeito (BEZEAU e GRAVES, 2001).

A qualidade interna dos relatórios incluídos neste estudo aparentemente está melhor em comparação com a revisão anterior. A análise global pela estatística de trim-and-fill não identificou estudos ausentes ou “não publicados” nesta revisão, e sendo assim, o ajuste do tamanho de efeito global não foi necessário. As análises trim-and-fill estratificadas por subgrupos identificaram estudos ausentes, embora em uma quantidade reduzida. A importância de investigar a qualidade de estudos é consensual (SUTTON e HIGGINS, 2008; LIN e CHU, 2018), meta-análises se tornaram ferramentas de alto nível de qualidade científica por combinar diversos estudos e propor decisões assertivas relacionadas na tomada de decisões na medicina (SUTTON e HIGGINS, 2008; LIN e CHU, 2018), e quando são mal elaboradas, podem ser potencialmente superestimadas. Estudos que consideram apenas os relatórios disponíveis na literatura são frequentemente enviesados, pois, comumente desconsideraram os resultados inconclusivos ou significância estatística, devido a menor probabilidade de serem publicados (MAHID et al., 2008; KICINSKI; SPRINGATE e KONTOPANTELIS, 2015; LIN e CHU, 2018). Para exemplo, um estudo em 1.106 meta-análises da base de dados Cochrane que comparava tratamento com placebo *vs.* sem tratamento identificou em média, 27% maior probabilidade de publicação dos resultados eficazes e 78% de maior probabilidade de publicação dos estudos sem efeitos adversos em relação aos estudos que demonstraram a existência de efeitos adversos (KICINSKI; SPRINGATE e KONTOPANTELIS, 2015).

A qualidade dos estudos incluídos avaliada pela ferramenta RoB da Syrcle é incerta. Ou seja, os estudos incluídos nesta revisão estão mais propensos a vieses baixos ou incertos. Pao et al., (2012) foi a única publicação identificada com indícios para viés de desempenho considerado “alto”, devido a inadequações no alojamento aleatório dos animais, embora os demais itens mantiveram-se incertos. As incertezas são frequentemente relatadas na alocação, alojamento, cegamento do pesquisador para o tratamento e avaliação aleatória dos resultados. Os menores riscos de viés global estão atribuídos às características de linha de base e os dados de desfechos abordados corretamente, embora considerado um item difícil de avaliar (HOOIJMANS; ROVERS; DE VRIES, 2014). Além das ferramentas para investigação de riscos de viés, a confiabilidade dos resultados foi investigada pela estatística Kappa de Cohen (κ) inter-observadores. A força de concordância κ de modo geral, foram satisfatórias. A força de concordância variou entre moderada, quase perfeita e perfeita. A confiabilidade da ferramenta

RoB da Syrcle foi quase perfeita. É consensual o fato que raramente encontraremos concordância perfeita ($\kappa = 1.0$) para a estatística Kappa (COHEN, 1960; MARSTON, 2010), entretanto, categorias bem delineadas e o treinamento dos observadores são responsáveis pela alta confiabilidade dos estudos. Além disso, opiniões divergentes entre os observadores são comuns (SANTELMANN et al., 2017), relatadas em estudos anteriores, o que de fato, foram identificadas em nossas análises.

Um estudo de revisão sistemática e meta-análise voltado à confiabilidade entre avaliadores comparou o transtorno esquizoafetivo com a esquizofrenia, o transtorno bipolar e a depressão unipolar inter-observadores (SANTELMANN et al., 2017). Um total de $n = 25$ estudos foram elegíveis, e destes, a confiabilidade resultante da estatística κ foi considerada moderada em 0,57 [IC 95%: 0,41 - 0,73], explicada pelo fato do transtorno esquizoafetivo ser frequentemente visto como uma categoria residual, ou seja, de difícil avaliação devido à incerteza sobre a presença de esquizofrenia ou um distúrbio afetivo (SANTELMANN et al., 2017). Opiniões divergentes entre os observadores para a mesma observação também foi relatada por Bonazza et al., (2016), utilizando um coeficiente de correlação intraclassa (CCI) (BONAZZA et al., 2016). Dez estudos foram selecionados e avaliados por observadores com experiências distintas, e destes, nove estudos apresentaram confiabilidade aceitável com valores em 0,76 a 0,98, e um estudo com valor alfa de Krippendorff (α) de apenas 0,38, considerado abaixo do acordo aceitável (BONAZZA et al., 2016).

Em nosso estudo, não foi possível investigar a correlação da neurogênese com o efeito comportamental dos antidepressivos devido à ausência de informações nos estudos primários. No entanto, de modo geral, nossos achados vão ao encontro de Surget et al., (2008) e David et al., (2009) em que nem todos os antidepressivos são dependentes da neurogênese no hipocampo para exercerem seus efeitos. Para os autores, a atividade comportamental da fluoxetina por meio do teste de alimentação suprimida por novidade, ou neofobia, requer neurogênese hipocampal, enquanto o teste de campo aberto e natação forçada sugerem a participação de mecanismos subjacentes distintos (SURGET et al., 2008 e DAVID et al., 2009). O tamanho de efeito na neurogênese foi positivo e estatisticamente significativo na avaliação do teste de nado forçado, tanto na presença ou ausência de efeitos comportamentais, sugerindo que o efeito antidepressivo pode não ser dependente único e exclusivamente da neurogênese hipocampal, evidenciado por Surget et al., (2008) e David et al., (2009). O efeito comportamental dos antidepressivos no teste de campo aberto aparentemente apresenta uma discreta dependência da neurogênese, visto que a diminuição “aparente” da neurogênese resulta na ausência de efeito

comportamental, no entanto, inconclusivos. O teste de alimentação suprimida por novidade, que avalia a neofobia, evidencia o efeito comportamental dos antidepressivos na presença de neurogênese hipocampal. E, portanto, interpretamos que a neurogênese presente no hipocampo seria responsável pelos resultados bem-sucedidos do teste. Tanto o teste de medo condicionado ao contexto, quanto o teste de suspensão pela cauda, não requerem neurogênese para exercer seus efeitos, ou seja, seriam independentes de neurogênese e possivelmente estariam sendo mediados por outros mecanismos. Finalmente, o tratamento com antidepressivos no teste de hipofagia induzida por novidade, que também avalia a neofobia, parece ser dependente de neurogênese para exercer seus efeitos, embora a ausência de efeito não possa ser atribuída diretamente a diminuição da neurogênese no hipocampo, por ser estatisticamente inconclusiva.

Deste modo, investigações experimentais futuras voltadas aos extremos destes achados podem sinalizar bons caminhos na área, isto é, investigações em testes comportamentais aparentemente dependentes de neurogênese hipocampal (teste de alimentação suprimida pela novidade), e testes comportamentais aparentemente independentes de neurogênese hipocampal (teste de suspensão pela cauda ou teste do medo condicionado ao contexto), por exemplo. Além disso, sinalizamos que camundongos, fêmeas e tratados com imipramina, neste caso, poderiam ser utilizados como controle positivo ao serem comparados com ratos, machos e tratados com fluoxetina.

Testes comportamentais de enriquecimento ou exploração ambiental por si só, são capazes de induzirem modificações morfológicas e bioquímicas do cérebro de roedores adultos por meio de alterações neuroquímicas no córtex cerebral (WALSH et al., 1969; DIAMOND et al., 1972; ROSENZWEIG e BENNETT, 1996; UEDA; SAKAKIBARA e YOSHIMOTO, 2005; YANG et al., 2007; SPEISMAN et al., 2013). No hipocampo, ocorrem alterações nas espessuras corticais, no número de dendritos ou ramificações e número de células neuronais (WALSH et al., 1969; KEMPERMANN; KUHN e GAGE, 1997; CAMPBELL et al., 2004; MCKINNON et al., 2009; COLE et al., 2011). Além disso, condições enriquecidas aumentam a neurogênese no giro dentado e melhoram o desempenho da aprendizagem em testes de aprendizado e na plasticidade neural (ROSENZWEIG e BENNETT, 1996; VALERO et al., 2011; ZHANG et al., 2011) bem como, o enriquecimento ambiental, tratamentos com fármacos antidepressivos aumentam a neurogênese hipocampal no adulto (NAVAILLES et al., 2008, BOLDRINI et al., 2012) e podem explicar, em partes, a relação do efeito comportamental dos antidepressivos em testes dependentes de neurogênese. Além disso, as funções dependentes do hipocampo podem ser influenciáveis pelas condições ambientais em que os animais são

expostos, e os estímulos provenientes de condições estressantes são responsáveis por reduzirem a neurogênese (MALBERG e DUMAN, 2003; HULSHOF et al., 2012), tais condições são observadas principalmente nos testes de suspensão pela cauda e medo condicionado.

Vários outros fatores podem influenciar nas respostas comportamentais dos antidepressivos. As fêmeas, por exemplo, exibem níveis mais altos de imobilidade no teste do nado forçado quando comparadas com ratos machos tratados com sertralina, e doses diferentes podem reduzir parâmetros de imobilidade em fêmeas, mas não necessariamente reduzir em machos (KOKRAS et al., 2014). O teste do nado forçado é considerado o modelo animal mais utilizado para investigar os efeitos comportamentais de antidepressivos em protocolos experimentais (CRYAN et al., 2005; PORSOLT, 1979), no nado forçado, os roedores tratados com antidepressivos tendem a diminuir a duração do comportamento passivo e aumentar a duração de comportamento ativo (CRYAN et al., 2005).

De modo geral, é possível explicar a diferença entre os efeitos comportamentais encontrados para machos e fêmeas baseados na estimulação da proliferação e sobrevivência de novos neurônios no hipocampo adulto por hormônios femininos (CHAN et al., 2014) bem como, nas diferenças entre espécies (KLAUS et al., 2012). Um estudo avaliando duas espécies de camundongos tiveram diferenças significativas na proliferação e neurogênese quando submetidos a atividade física, a linhagem C57BL/6 aumentou significativamente a neurogênese enquanto a linhagem selvagem não teve aumento significativo embora sob as mesmas condições de laboratório (KLAUS et al., 2012). As condições de estresse e níveis aumentados de corticosterona também são responsáveis por inibirem a geração de novos neurônios granulares na região do giro dentado (SCHOENFELD e GOULD, 2012). Embora seu mecanismo não estar totalmente compreendido, o impacto na neurogênese afeta diretamente o comportamento antidepressivo em roedores (SYNDER et al., 2011; GLOVER et al., 2017), e em humanos (SCHOENFELD e CAMERON, 2014). Em ratos machos, a diminuição da neurogênese é capaz de modificar (atrofiar) as estruturas hipocâmpais (SCHOENFELD et al., 2017), característica comumente observada em pacientes com transtorno depressivo maior (STEFFENS et al., 2000).

Em resumo, a principal conclusão desta etapa do estudo é que os antidepressivos exerceram seus efeitos dependentes e independentes de neurogênese no hipocampo adulto. Além disso, o tamanho de efeito dos antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina nesta revisão são menores que o efeito dos antidepressivos tricíclicos, possivelmente, mecanismos subjacentes são estimulados pelos testes comportamentais beneficiando a ação mediada por noradrenalina

e dopamina. A formação de novos neurônios na região do hipocampo é novamente evidenciada em maiores proporções para camundongos, entretanto, a principal linhagem foi diretamente influenciada pelos testes comportamentais, diminuindo seu tamanho de efeito. Ainda, de encontro ao estudo anterior, as fêmeas apresentaram efeito maior em comparação com os machos, embora se mantenham em um número menor de estudos. Curiosamente, o aumento da neurogênese hipocampal adulta parece desnecessária para que o efeito comportamental do tratamento com antidepressivos ocorra no teste de medo condicionado ao contexto ou no teste de suspensão pela cauda (em camundongos) ou no teste de nado forçado, em que possivelmente estariam sendo mediados por mecanismos subjacentes. Enquanto os testes baseados na neofobia, ou seja, na supressão de alimentação pela novidade, possuem efeito comportamental dependente de neurogênese hipocampal. As investigações de riscos de viés nos relatórios incluídos e a confiabilidade dos dados foram melhores em comparação com a revisão anterior. Apesar disto, como na meta-análise 1, os dados incluídos da presente meta-análise ainda requerem o parecer de um terceiro revisor para conciliar discrepância entre as revisoras originais e melhorar a qualidade interna do presente estudo.

7. DISCUSSÃO GERAL

A direção do efeito combinado em ambas as revisões foram favoráveis à intervenção e com magnitudes estimadas significativamente como média e pequena, respectivamente. Tais resultados estão de acordo com conclusões prévias (SANTARELLI et al., 2003; BOLDRINI et al., 2012; LINO DE OLIVEIRA et al., 2020). Nas duas revisões, o efeito neurogênico dos antidepressivos dependeu de inúmeros fatores, como o tipo de antidepressivo, sexo, espécie e linhagem dos animais, além do tipo de marcador molecular de neurogênese. No entanto, evidenciamos que as estimativas de tamanho de efeito nos diferentes subgrupos diferiram entre a primeira e a segunda revisão sistemática e meta-análise.

Com relação às características das espécies e linhagens, os efeitos de antidepressivos na neurogênese das linhagens de ratos foram pequenos, significante na primeira e inconclusivo na segunda análise, enquanto maiores e mais consistentes nas diferentes linhagens de camundongos nas duas análises. Estudos prévios sugerem que em ratos, por exemplo, as drogas antidepressivas são tipicamente testadas nas linhagens Wistar ou Sprague-Dawley (O'MAHONY et al., 2011) e de fato, essas linhagens foram as mais frequentemente relatadas nos estudos primários incluídos em nossas análises. Em estudos comportamentais, os fenótipos observados nas linhagens Wistar e Sprague-Dawley mostraram alterações mais visíveis na investigação da depressão nestes animais (O'MAHONY et al., 2011). Dentre os camundongos, as linhagens C57BL/6J e BALB/cJ foram as mais frequentes nos estudos primários incluídos nas duas revisões e meta-análises realizadas em nosso estudo. Assim, as diferenças entre os tamanhos de efeito estimado nas duas revisões não parecem estar relacionadas à variação do tamanho da amostra de estudos incluídos em cada meta-análise.

O tamanho de efeito dos antidepressivos em machos e fêmeas também variou entre as duas meta-análises. Na primeira meta-análise, o tamanho de efeito foi maior em machos que em fêmeas enquanto, o oposto foi observado na segunda revisão. Nas duas revisões, os machos foram os mais utilizados, assim como em outros estudos da literatura (KOKRAS et al., 2015; MARQUES et al., 2016), indicando que o tamanho das amostras não foi determinante para a diferença entre as estimativas. Diferenças entre os sexos já foram atribuídas às respostas na ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal em situações de estresse (BALE, 2006; BARHA et al., 2011) com redução da proliferação celular em machos em comparação com as fêmeas (SHORTS et al., 2007). Isso acontece, pois, as fêmeas parecem ser resistentes aos efeitos negativos ao estresse (SHORTS et al., 2007), e desta forma, explicaria a diminuição

significativa da proliferação celular no hipocampo adulto, causada pela corticosterona em machos (CAMERON e GOULD, 1994). As atividades hormonais das fêmeas também seriam responsáveis pela resposta diferencial às ameaças físicas ou psicológicas entre os sexos (OYOLA e HANDA, 2017). O aumento da proliferação e sobrevivência de novos neurônios visualizados em fêmeas (CHAN et al., 2014) pode ser atribuída a alterações encefálicas dos neurotransmissores, bem como, estas alterações podem subjazer diferenças comportamentais (BOWMAN et al., 2009).

Nas duas análises, além do aumento da neurogênese hipocampal adulta influenciada pelo tratamento com antidepressivos, evidenciamos que cada composto pode contribuir com um grau diferente de influência. De modo geral, os antidepressivos exerceram efeitos positivos na neurogênese, entretanto, nem todos são estatisticamente significativos. Alguns antidepressivos tais como a amitriptilina, agomelatina, citalopram, clomipramina, duloxetine, escitalopram, paroxetina e venlafaxina foram pouco prevalentes nos estudos primários incluídos em nosso estudo. Por outro lado, a fluoxetina, imipramina e desipramina foram, nesta ordem, os antidepressivos mais frequentemente utilizados nos estudos incluídos nas duas meta-análises, como já observado por David et al., (2009), Bambico et al., (2009) e Mahar et al., (2014). Sobre os compostos mais prevalentes, observamos que, exceto para a desipramina que apresentou o mesmo valor, os tamanhos de efeito variaram entre às duas meta-análises. Na primeira meta-análise, o tamanho de efeito foi grande para a fluoxetina e médio para a imipramina enquanto na segunda análise o padrão se inverte. Portanto, as diferenças de tamanho de amostra, por si só, parecem não justificar as diferenças de tamanho de efeito para estes compostos. E, neste sentido, além da serotonina, aparentemente, a dopamina e a noradrenalina poderiam ser responsáveis por esta estimulação, visto que os fármacos que aumentam a concentração sináptica de dopamina e noradrenalina também possuem efeitos significativos.

No entanto, os resultados das revisões sistemáticas e meta-análises, de modo geral, sugerem que os camundongos, principalmente da linhagem C57BL/6J, tratados com fluoxetina (quando não expostos a condições de estresse), e tratados com imipramina (quando expostos a condições de estresse), parecem serem bons controles positivos para as investigações da neurogênese hipocampal adulta em pesquisas com roedores adultos; e que, os marcadores moleculares DCX e BrdU apresentam-se como boas escolhas nestas investigações.

Os resultados da segunda revisão sistemática vão ao encontro de Surget et al., (2008) e David et al., (2009), em que o efeito comportamental dos antidepressivos observados em alguns testes comportamentais requerem neurogênese hipocampal, enquanto outros testes

sugerem a participação de mecanismos subjacentes distintos (SURGET et al., 2008 e DAVID et al., 2009). Surpreendentemente, neste segundo estudo, o efeito do marcador de células neuronais precursoras superou o efeito dos marcadores para os estágios de diferenciação e maturação, o que não havia sido observado na revisão sistemática e meta-análise 1. Possivelmente, o tamanho amostral (BEZEAU e GRAVES, 2001) e a estimulação de apoptose (progressão comum em roedores estressados) em estágios finais da neurogênese, que poderiam ser causa/consequência dos testes comportamentais (LUCASSEN et al., 2006), seriam responsáveis pelos efeitos observados.

Na primeira revisão, as análises de concordâncias para confiabilidade dos estudos indicaram discordâncias significativas entre os observadores, tais resultados apresentaram-se melhorados na segunda revisão, possivelmente devido ao treinamento dos observadores. A qualidade dos estudos incluídos foi insatisfatória bem como, evidenciamos que estudos mais recentes possuem maior probabilidade de riscos de viés de publicação, ou seja, vão de encontro a estudos anteriores como Kicinski; Springate e Kontopantelis (2015). Semelhante às análises de concordâncias, a ferramenta RoB continuou incerta para a revisão 2, entretanto, um único estudo indicou altos riscos de viés para alojamento aleatório (viés de desempenho). A maioria dos riscos de vieses são atribuídos à ausência de informações adequadas à randomização e ocultação de alocação em pesquisas básicas (CONRADI e JOFFE, 2017) e clínicas (CIPRIANI et al., 2018), ao tamanho amostral e à maior probabilidade de publicação de resultados positivos (CONRADI e JOFFE, 2017), que podem comprometer a validade dos resultados (CIPRIANI et al., 2018). E, frequentemente, vieses de publicação (PRINZ; SCHLANGE e ASADULLAH, 2011) e crises de reprodutibilidades (BAKER, 2016) são atribuídas às baixas validades de ensaios clínicos (PRINZ; SCHLANGE e ASADULLAH, 2011; BAKER, 2016). Em consequência, estão mais propensos a superestimar tamanhos de efeito e disseminar resultados falso-positivos (NUIJTEN et al., 2015). Nas áreas subjacentes à psicologia e medicina, por exemplo, a presença de viés de publicação foi evidenciada como estatisticamente significativa, embora a superestimação dos efeitos avaliados em um estudo com 83 meta-análises e 499 revisões sistemáticas fossem mínimas (VAN AERT; WICHERTS e VAN ASSEN, 2019). De modo geral, metodologias para revisões sistemáticas ainda não costumam incluir avaliações para detecção de viés de publicação (MOHER et al., 2007; HEAVENER e VASSAR, 2018), entretanto, esse cenário vem sendo promissor principalmente em revistas médicas com alto fator de impacto (ONISHI e FURUKAWA, 2014).

8. CONCLUSÕES

8.1 OBJETIVOS CUMPRIDOS

- Criaram-se protocolos de revisão sistemática e meta-análise e publicou-se na plataforma Open Science Framework (<https://osf.io/jsaev/>) em 27 de junho de 2019.
- Realizou-se a revisão sistemática e meta-análise, de acordo com o protocolo previamente elaborado, para se responder se os antidepressivos aumentam, diminuem ou não interferem na neurogênese no hipocampo de roedores de laboratório adultos.
- Realizou-se a revisão sistemática e meta-análise, de acordo com o protocolo previamente elaborado, para se responder se há correlação entre os efeitos comportamentais e neurogênicos dos antidepressivos em roedores de laboratório adultos.
- Disponibilizou-se todas as referências bibliográficas obtidas nas revisões sistemáticas nos links, (<https://osf.io/hqtp5/>) e (<https://osf.io/zscqb/>), publicadas na plataforma Open Science Framework bem como, todas as referências incluídas estão disponíveis nos apêndices C e D deste trabalho.
- Extraíu-se das bibliografias relevantes e criou-se um banco com os dados necessários para a construção das meta-análises.
- Realizou-se as meta-análises e os resultados serão divulgados ao público após auditoria dos dados por um terceiro investigador.

8.2 Conclusão geral

Os dados indicam que há uma relação positiva entre o tratamento com alguns antidepressivos, a neurogênese hipocampal e a diminuição da neofobia em roedores de laboratório adultos.

REFERÊNCIAS

ACHOR, R. W.; HANSON, N. O.; GIFFORD, R. W. Hypertension treated with Rauwolfia serpentina (whole root) and with reserpine; controlled study disclosing occasional severe depression. **J Am Med Assoc**, v.159, n.9, p.841-5, Oct, 1955.

AIRAN, R. D.; MELTZER, L. A.; ROY, M.; GONG, Y.; CHEN, H.; DEISSEROTH, K. High-speed imaging reveals neurophysiological links to behavior in an animal model of depression. **Science**, v.317, p.819-823, 2007.

AUBOIRE, L.; A. SENNOGA, C.; HYVELIN, J.; OSSANT, F.; ESCOFFRE, J.; TRANQUART, F. Quality assessment of the studies using the collaborative approach to meta-analysis and review of Animal Data from Experimental Studies (CAMARADES) checklist items. **Plos one**, 2018.

ALTMAN, J.; DAS, G. D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. **J Comp Neurol**, v.124, n.3, p. 319-35, 1965.

BAKER, M. 1,500 scientists lift the lid on reproducibility. **Nature**, v.533, n.7604, p.452-4, 2016.

BALE, T. L. Stress sensitivity and the development of affective disorders. **Horm Behav**, v.50, p.529-533, 2006.

BAMBICO, F. R.; DURANTI, A.; TONTINI, A.; TARZIA, G.; GOBBI, G. Endocannabinoids in the treatment of mood disorders: evidence from animal models. **Current Pharmaceutical Design**, v.15, p. 1623-1646, 2009.

BARHA, C. K.; BRUMMELTE, S.; LIEBLICH, S. E.; GALEA, L. A. M. Chronic restraint stress in adolescence differentially influences hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and adult hippocampal neurogenesis in male and female rats. **Hippocampus**, v.21, n.11, p.1216-227, Nov, 2011.

BELLEAU, E. L.; TREADWAY, M. T.; PIZZAGALLI, D. A. The impact of stress and major depressive disorder on hippocampal and medial prefrontal cortex morphology. **Biol Psychiatry**, v.85, p. 443-453, 2019.

BEZEAU, S.; GRAVES, R. Statistical power and effect sizes of clinical neuropsychology research. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v.23, p. 399-406, 2001.

- BOLDRINI, M.; HEN, R.; UNDERWOOD, M. D.; ROSOKLIJA, G. B; DWORK, A. J.; MANN, J. J. Hippocampal angiogenesis and progenitor cell proliferation are increased with antidepressant use in major depression. **Biological Psychiatry**, v.72, p. 562-571, 2012.
- BONAZZA, N. A; SMUIN, D.; CAYCE, A. O.; SILVIS, M. L.; DHAWAN, A. Reliability, Validity, and Injury Predictive Value of the Functional Movement Screen: A Systematic Review and Meta-analysis. **The American Journal of Sports Medicine**, v.45, n.3, 2017.
- BORENSTEIN, M, HEDGES L, HIGGINS J, ROTHSTEIN H. Introduction to Meta-Analysis. **Chichester**, West Sussex, UK: John Wiley & Sons; 2009.
- BLIER, P.; DE MONTIGNY, C. Current advances and trends in the treatment of depression. **Trends Pharmacol Sci**, v.15, n.7, p.220-226, 1994.
- BOWMAN, R. E.; MICIK, R.; GAUTREAUX, C.; FERNANDEZ, L.; LUINE, V. N. Sex-dependent changes in anxiety, memory, and monoamines following one week of stress. **Physiol Behav**, v.97, n.1, p.21-29, 2009.
- BURKE, D. L.; ENSOR, J.; RILEY, R. D. Meta-analysis using individual participant data: one-stage and two-stage approaches, and why they may differ. *Statist. Med*, v.36, p.855-75, 2017.
- BUTTON, K.; IOANNIDIS, J.; MOKRYSZ, C. et al. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. **Nat Rev Neurosci**, v.14, p.365–376, 2013.
- CAMERON, H. A.; GOULD, E. Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. **Neuroscience**, v.61, n.2, p.203-209, Jul,1994.
- CAMPBELL, S.; MARRIOTT, M.; NAHMIAS, C.; MACQUEEN, G. M. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. **Am J Psychiatry**, v.161, p.598-607, 2004.
- CAPPETTA, K.; BEYER, C.; JOHNSON, J. A.; BLOCH, M. H. Meta-analysis: Risk of dry mouth with second generation antidepressants. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v.84, Jun, p.282-293, 2018.
- CARNEIRO, C. F. D.; MOULIN, T. C.; MACLEOD, M. R.; AMARAL OB. Effect size and statistical power in the rodent fear conditioning literature – A systematic review. **Plos one**, v.13, n.4, 2018.
- CELADA, P.; PUIG, M.; AMARGÓS-BOSCH, M.; ADELL, A.; ARTIGAS, F. The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression. **J Psychiatry Neurosci**, v.29, n.4, p.252-65, 2004.

CIPRIANI, A.; FURUKAWA, T.; SALANTI, G.; CHAIMANI, A.; ATKINSON, L. Z.; OGAWA, Y.; LEUCHT, S. M.; TURNER, E. H. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. **Lancet**. v. 391, p. 1357-66, Apr, 2018.

COHEN, J. A coefficient of agreement for nominal scales. **Educational and psychological measurement**, v. 20, n. 1, p. 37-46, 1960.

COLUCCI-D'AMATO, L.; BONAVIDA, V.; DI PORZIO, U. The end of the central dogma of neurobiology: stem cells and neurogenesis in adult CNS. **Neurol Sci**, v.27, p. 266–270, 2006.

CONRADI, U.; JOFFE, A. R. Publication bias in animal research presented at the 2008 Society of Critical Care Medicine Conference. **BMC research notes**, v.10, n.1, p.262, 2017.

CHAKRABORTY, R.; CHATTERJEE, A.; CHOUDHARY, S., CHAKRABORTY, P. K. Neuroplasticity--a paradigm shift in neurosciences. **J Indian Med Assoc**, v.105, n.9, p. 513-4, 6-8, 20-1, 2007.

CHAN, M.; CHOW C.; HAMSON D. K.; LIEBLICH S. E.; GALEA L. A. M. Effects of chronic oestradiol, progesterone and medroxyprogesterone acetate on hippocampal neurogenesis and adrenal mass in adult female rats. **Journal of Neuroendocrinology**, v.26, n.6, p.386-399, 2014.

COLE, J.; COSTAFREDA, S. G.; MCGUFFIN, P.; FU, C. H. Hippocampal atrophy in first episode depression: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. **J Affect Disord**, v.134, p.483-487, 2011.

COOKE, A.; SMITH, D.; BOOTH. Beyond PICO: The SPIDER Tool for Qualitative Evidence Synthesis. **Qualitative Health Research**, v.22, n.10, July, 2012.

CRYAN, J. F.; VALENTINO, R. J.; LUCKI, I. Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, v.29, p. 547-569, 2005.

CZÉH, B.; BENEDETTO, D. B. Antidepressants act directly on astrocytes: Evidences and functional consequences. **European Neuropsychopharmacology**, v.23, n.3, Mar, p.171-185, 2013.

CZÉH, B.; FUCHSEF, E.; WIBORGD, O.; SIMON, M. Animal models of major depression and their clinical implications. Author links open overlay panel. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v.64, n.4, Jan, p-293-310, 2016.

DAVID, D.J.; KLEMENHAGE, K.C.; HOLICK, K.A. Efficacy of the MCHR1 antagonist N-[3-(1-{{[4-(3,4-difluorophenoxy)phenyl]methyl}}(4-piperidyl))-4-methylphenyl]-2methylpropanamide (SNAP 94847) in mouse models of anxiety and depression following acute and chronic administration is independent of hippocampal neurogenesis. **J Pharmacol Exp Ther**, v.321, n.1, p-237-48, 2007.

DAVID, D. J.; SAMUELS, B. A.; RAINER, Q.; WANG, J. W.; MARSTELLER, D.; MENDEZ, I.; DREW, M.; CRAIG, D. A.; GUIARD, B. P.; GUILLOUX, J. P.; ARTYMYSHYN, R. P.; GARDIER, A. M.; GERALD, C.; ANTONIJEVIC, I. A.; LEONARDO, E. D.; HEN, R. Neurogenesis-Dependent and -Independent Effects of Fluoxetine in an Animal Model of Anxiety/Depression. **Neuron**, v.62, n.4, p.479-93, 2009.

DEEKS, J.; HIGGINS, J. P.; ALTMAN, D. Analysing data and undertaking meta-analyses. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**, p. 243-96, 2008.

DELANEY, A.; BAGSHAW, S. M.; FERLAND, A.; MANNS, B.; LAUPLAND, K. B. A systematic evaluation of the quality of meta-analyses in the critical care literature. **Crit Care**, 2005.

DELGADO, P. L. Depression: the case for a monoamine deficiency. **J Clin Psychiatry**, v.61, p.7-11, 2006.

DELGADO, P. L.; MORENO, F. A. Role of norepinephrine in depression. **J Clin Psychiatry**, v.61, n.1, p.5-12, 2000.

DELGADO-RODRÍGUEZ, M.; SILLERO-ARENAS, M. Systematic review and meta-analysis. **Medicina Intensiva**, v.42, n.7, p.444-53, 2018.

DERSIMONIAN, R.; LAIRD, N. Meta-analysis in clinical trials. **Control Clin Trials**, v.7, p. 177-187, 1986.

DIAMOND, M. C.; ROSENZWEIG, M. R.; BENNETT, E. L.; LINDNER, B.; LYON, L. Effects of environmental enrichment and impoverishment on rat cerebral cortex. **J Neurobiol**, v.3, p. 47-64, 1972.

DUSI, N.; BARLATI, S.; VITA, A.; BRAMBILLA, P. Brain Structural Effects of Antidepressant Treatment in Major Depression. **Current neuropharmacology**, v.13, n.4, p.458-465, 2015.

DUVAL, S.; TWEEDIE, R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. **Biometrics**, Arlington, v. 56, n. 2, p. 455-463, 2000.

EBMEIER, K. P.; DONAGHEY, C.; STEELE, J. D. Recent developments and current controversies in depression. **Lancet**. v.367, n.9505, p. 153-67, Jan, 2006.

ECKERT, F. B. Desenvolvimento e validação de métodos para estressar, administrar fármacos e analisar o comportamento de moscas *Drosophila melanogaster* [dissertação de mestrado]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, 2019.

EISCH, A. J.; PETRIK, D. Depression and Hippocampal Neurogenesis: A Road to Remission? **Science**, v.5; n.338, p.72–75, Oct, 2012.

ELIWA, H.; BELZUNG, C; SURGET, A. Adult hippocampal neurogenesis: Is it the alpha and omega of antidepressant action? **Biochemical Pharmacology**. v.141, p. 86-99, 2017.

FAIRFIELD, C. J.; HARRISON, E. M.; WIGMORE, S. J. Duplicate publication bias weakens the validity of meta-analysis of immunosuppression after transplantation. **World J Gastroenterol**, v.23, n.39, p.7198-200, 2017.

FITZSIMONS, C. P.; HERBERT, J.; SCHOUTEN, M.; MEIJER, O.C.; LUCASSEN, P. J.; LIGHTMAN, S. Ritmica glicocorticóide circadiana e ultradiana: implicações para os efeitos dos glicocorticóides nas células-tronco neurais e na neurogênese do hipocampo adulto. **Neuroendocrinol frontal**, v. 41, p. 44-58, 2016.

GLOVER, L. R.; SCHOENFELD, T. J.; KARLSSON, R. M.; BANNERMAN, D. M.; CAMERON, H. A. Ongoing neurogenesis in the adult dentate gyrus mediates behavioral responses to ambiguous threat cues. In: Enikolopov G, editor. **PLoS Biol**, v.15, 2017.

GOLDBERG, J. S.; BELL, Jr. C.E., POLLARD, D. A. Revisiting the monoamine hypothesis of depression: a new perspective. **Perspect Medicin Chem**, v.6, p, 1-8, Apr, 2014.

GOPALAKRISHNAN, S.; GANESHKUMAR, P. Systematic Reviews and Meta-analysis: Understanding the Best Evidence in Primary Healthcare. **J Family Med Prim Care**, v.2, n.1, p.9-14, 2013.

GORDON, J. A.; HEN, R. Genetic approaches to the study of anxiety. **Annu Rev Neurosci**, v.27, p.193-222, 2004.

HAMON, M.; BLIER, P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. **Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry**. v.45; P.54-63, 2013.

HAO, Y.; GE, H.; SUN, M.; GAO, Y. Selecting an Appropriate Animal Model of Depression. **Int J Mol Sci**. v.20, n.19, p-4827, Oct, 2019.

HEAVENER, T.; VASSAR, M. A review of publication bias in the gastroenterology literature. **Indian J Gastroenterol**, v.37, p.58–62, 2018.

HENSLER, J. G.; ADVANIA, H. T.; MONTEGGIAB, L. M. Regulation of Serotonin-1A Receptor Function in Inducible Brain-Derived Neurotrophic Factor Knockout Mice After Administration of Corticosterone. **Biological Psychiatry**, v.62, n.5, Sep, p.521-29, 2007.

HERVÁS, I.; VILARÓ M.; ROMERO L. Desensitization of 5-HT_{1A} Autoreceptors by a Low Chronic Fluoxetine Dose Effect of the Concurrent Administration of WAY-100635. **Neuropsychopharmacol**, v.24. p.11–20, 2001.

HET ROT, M. H.; MATHEW, S. J.; CHARNEY, D. S. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. **CMAJ**, v.180, n.3, p.305-313, Feb, 2009.

HIGGINS, J. P.; THOMPSON, S. G.; DEEKS, J. J.; ALTMAN, D. G. Measuring inconsistency in meta-analyses. **The British Medical Journal**, v.327, p. 557-560, 2003.

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, p.1–21, 2015.

HOLICK, K.; LEE, D.; HEN, R. Behavioral Effects of Chronic Fluoxetine in BALB/cJ Mice Do Not Require Adult Hippocampal Neurogenesis or the Serotonin 1A Receptor. **Neuropsychopharmacol**, v.33, p. 406–417, 2008.

HOOIJMANS, C. R.; ROVERS, M. M.; DE VRIES, R. B.; LEENAARS, M.; RITSKESHOITINGA, M.; LANGENDAM, M. W. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC Med Res Methodol**, v.14, n.43, Mar, 2014.

HORST, W. D; PRESKORN, S. H. Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. **J Affect Disord**, v.51, n.3, p.237-254, 1998.

HULSHOF, H.J.; NOVATI, A.; LUITEN, P.G.M.; BOER, J.A.D.; MEERLO, P. Despite higher glucocorticoid levels and stress responses in female rats, both sexes exhibit similar stress-induced changes in hippocampal neurogenesis. **Behavioural Brain Research**, v. 234, p. 357–364, 2012.

ISRAEL, H.; RICHTER, R. R. A Guide to Understanding Meta-Analysis. **Journal of orthopaedic & sports physical therapy**, v. 41, n. 7, July, 2011.

KANNER, A. M. Most antidepressant drugs are safe for patients with epilepsy at therapeutic doses: A review of the evidence. **Epilepsy & Behavior**, v.61, Aug, p.282-86, 2016.

KEMPERMANN, G.; HONGJUN, SONG.; GAGE, F.H. Neurogenesis in the Adult Hippocampus. **Cold Spring Harb Perspect Biol**, v.7, n.9, Sep, 2015.

KEMPERMANN, G. KUHN, H. G.; GAGE, F. H. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. **Nature**, v.386, p. 493-495, 1997.

KICINSKI, M.; SPRINGATE, D. A.; KONTOPANTELOS, E. Publication bias in meta-analyses from the Cochrane Database of Systematic Reviews. **Stat Med**, v.34, n.20, p.2781-2793, 2015.

KHUSHBOO, S. B. Antidepressants: mechanism of action, toxicity and possible amelioration. **J Appl Biotechnol Bioeng**, v,3, n.5, p.437-448, 2017.

KLAUS, F.; HAUSER, T.; LINDHOLM, A.K.; CAMERON, H.A.; SLOMIANKA, L.; LIPP, H.P.; AMREIN, I. Different regulation of adult hippocampal neurogenesis in Western house mice (*Mus musculus domesticus*) and C57BL/6 mice. **Behavioural Brain Research**, v. 227, p. 340–347, 2012.

KNOTH, R.; SINGEC, I.; DITTER, M.; PANTAZIS, G.; CAPETIAN, P.; MEYER, R.P.; HORVAT, W.; VOLK, B.; KEMPERMANN, G. Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0 to 100 years. **PLoS ONE**, 2010.

KOKRAS, N.; ANTONIOU, K.; MIKAIL, G. H.; KAFETZOPOULOS, V.; PAPADOPOULOU-DAIFOTI, Z.; DALLA, C. Forced swim test: What about females? **Neuropharmacology**, v. 99, Dec, p.408-21, 2015.

KOVALCHIK, Tutorial On Meta-Analysis In R. R user! Conference, 2013.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, p. 159-174, 1977.

LANNES, A. S. Uso de antidepressivos na infância e adolescência. Universidade Federal de Juiz de Fora, 2018.

LEE, M.M.; REIF, A.; SCHMITT, A. G. Major depression: a role for hippocampal neurogenesis? **Curr Top Behav Neurosci**. v.14, p.153-79, 2013.

LEE, Y. H. An overview of meta-analysis for clinicians. **Korean J Intern Med**, v.33, n.2, p.277-83, Mar, 2018.

LEHNER, P. N. **Handbook of ethological methods**. Cambridge University Press, 1998.

LEWIS, D. A.; GONZÁLEZ-BURGOS, G. Neuroplasticity of neocortical circuits in schizophrenia. **Neuropsychopharmacology**, v.33, n.1, p.141-65, 2008.

LIN, L.; CHU, H. Quantifying publication bias in meta-analysis. **Biometric Methodology**, v.74, n.3, Sep, p.785-794, 2018.

LINO DE OLIVEIRA, C.; BOLZAN, J. A.; SURGET, A.; BELZUNG, C. Do antidepressants promote neurogenesis in adult hippocampus? A systematic review and meta-analysis on naive rodents. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 210, June, 2020.

LIU, B.; LIU, J.; WANG, M.; ZHANG, Y.; LI, L. From Serotonin to Neuroplasticity: Evolvement of Theories for Major Depressive Disorder. **Front Cell Neurosci**, v.11, n.305, 2017.

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**, Jan, 2017.

LUCASSEN, P. J.; HEINE, V. M.; MULLER, M. B.; VAN DER BEEK, E. M.; WIEGANT, V. M.; DE KLOET, E. R.; JOELS, M.; FUCHS, E.; SWAAB, D. F.; CZÉH, B. Stress, depression and hippocampal apoptosis. **CNS and Neurological Disorders—Drug Targets**, v.5, n.5, p.531-46, 2006.

LUCASSEN, P. J.; KOROSI, A.; KRUGERS, H. J.; OOMEN, C. A. Early life stress-and sex-dependent effects on hippocampal neurogenesis. **Stress Neuroendocrinol Neurobiol Handb Stress Ser**, v.2, p. 135, 2016.

LUO, Y.; CHAIMANI, A.; KATAOKA, Y.; OSTINELLI, E. G.; OGAWA, Y.; CIPRIANI, A.; SALANTI, G.; FURUKAWA, T. A. Evidence Synthesis, Practice Guidelines and Real-World Prescriptions of New Generation Antidepressants in the Treatment of Depression: A Protocol for Cumulative Network Meta-Analyses and Meta-Epidemiological Study. **BMJ Open**, v.8, n.12, Dec, 2018.

MACIAG, D.; HUGHES, J.; O'DWYER, Y. PRIDE, G.; STOCKMEIER, C. A.; SANACORA, G. Reduced density of calbindin immunoreactive GABAergic neurons in the occipital cortex in major depression: relevance to neuroimaging studies. **Biol Psychiatry**, v.67, p.465-470, 2010.

MACLEOD, M.; O'COLLINS, T.; HOWELLS, D.; DONNAN, G. Pooling of animal experimental data reveals influence of study design and publication bias. **Stroke**, v.35, n.5, p.1203, 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, Jan, p.173-92, 2014.

MAHID, S. S.; QADAN, M.; HORNING, C. A.; GALANDIUK, S. Assessment of publication bias for the surgeon scientist. **BJS Society**, v.95, n.8, p.943-949, Aug, 2008.

MALBERG, J.E; DUMAN, RS. Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. **Neuropsychopharmacology**. v.28 n.9, p.1562-71, Sep, 2003.

MALBERG, J. E.; EISCH, A. J.; NESTLER, E. J.; DUMAN, R. S. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. **J. Neurosci**, v.20, p. 9104-9110, 2000.

MARCOLAN, J. A. Ferramenta de código aberto para análise de comportamento e aquisição de vídeo em "tempo real" usando técnicas de visão computacional e processamento paralelo [dissertação de mestrado]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica, 2017.

MARIC, N. P, ADZIC, M. Pharmacological modulation of HPA axis in depression - new avenues for potential therapeutic benefits. **Psychiatr Danub**, v.25, n.3, p.299-305, 2013.

MARQUES, A. A.; BEVILAQUA, M. C.; DA FONSECA, A. M.; NARDI, A. E.; THURET, S.; DIAS, G. P. Gender Differences in the Neurobiology of Anxiety: Focus on Adult Hippocampal Neurogenesis. **Neural plasticity**, Jan. 2016.

MARTIN, A. M.; YOUNG, R. L.; LEONG, L.; ROGERS, G. B.; SPENCER, N. J.; JESSUP, C. F.; KEATING, D. J. The Diverse Metabolic Roles of Peripheral Serotonin. **Endocrinology**, v.158, n.5, May, p.1049–1063, 2017.

MARSTON, L. Estatísticas Introdutórias em Saúde e Enfermagem Utilizando o SPSS. **Sage Publications**, 2010.

MATEUS-PINHEIRO, A.; ALVES, N. D.; PATRÍCIO, P.; MACHADO-SANTOS, A. R.; LOUREIRO-CAMPOS, E.; SILVA, J. M.; SARDINHA, V. M.; REIS, J.; SCHORLE, H.; OLIVEIRA, J. F. AP2 γ 3 controls adult hippocampal neurogenesis and modulates cognitive, but not anxiety or depressive-like behavior. **Mol Psychiatry**, v.22, p. 1725-1734, 2017.

MCCANN, S. K.; IRVINE, C.; MEAD, G. E.; SENA, E. S.; CURRIE, G. L.; EGAN, K. E.; MACLEOD, M. R.; HOWELLS, D. W. Efficacy of antidepressants in animal models of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. **Stroke**, v.45, p.3055–63, 2014.

MCCLURE, R. E.; BARHA, C. K.; GALEA, L. A. 17 β -Estradiol, but not estrone, increases the survival and activation of new neurons in the hippocampus in response to spatial memory in adult female rats. **Horm Behav**, v.63, n.1, p.144-157, 2013.

MCHUGH, M. L. Interrater Reliability: The Kappa Statistic. **Biochem Med**, v.22, n.3, p-276-82, 2012.

MCKINNON, M. C.; YUCEL, K.; NAZAROV, A.; MACQUEEN, G. M. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. **J Psychiatry Neurosci**, v.34, p.41-54, 2009.

MENKES, D. L. A Practical Approach to the Treatment of Painful Polyneuropathies. **Neuromuscular disorders: treatment and management (Journals & Books)**, p.79-99, 2011.

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

MILLAN, M. J. The role of monoamines in the actions of established and “novel” antidepressant agents: a critical review. **European Journal of Pharmacology**, v.500, n. 1, Oct, p.371-384, 2004.

MOHAMMADA, F.; HO, J.; W, J. H.; CHUN, L. L.; POON, D. J. J.; LAMBA, B.; CLARIDGE-CHANG, A. Concordance and incongruence in preclinical anxiety models: Systematic review and meta-analyses. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v.68, Sep, p.504-529, 2016.

MOHER, D., LIBERATI, A.; TETLAFF, J.; ALTMAN, D. G. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **O PRISMA group**, v.6, n.7, July, 2009.

MOHER, D.; TETZLAFF, J.; TRICCO A. C.; SAMPSON, M.; ALTMAN, D. G. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. **PLoS Med**, v.4, 2007.

MONGEAU, R.; HAMON, M.; LANFUMEY, L. How Can Stress Alter Emotional Balance Through Its Interaction with the Serotonergic System? **The Handbook of Stress: Neuropsychological Effects on the Brain**, Oct, p.480-504, 2011.

MOORE, A.; BEIDLER, J.; HONG, M. J. Resveratrol and Depression in Animal Models: A Systematic Review of the Biological Mechanisms. **Molecules**, v.23, n.9, p-2197, Sep, 2018.

MOUSSA, M. A. A. The measurement of interobserver agreement based on categorical scales. **Computer programs in biomedicine**, v. 19, n. 2, p.221-28, 1985.

NAKAGAWA, S.; CUTHILL, I. C. Effect size, confidence interval and statistical significance: A practical guide for biologists. **Biological Reviews**, v.82, p.591-605, 2007.

NASCIMENTO-CASTROA, C. P.; GIL-MOHAPELB, J.; BROCARDO, P. S. Exercício físico e neuroplasticidade hipocampal: Revisão de literatura. **Vittalle – Revista de Ciências da Saúde**. v.29, n. 2, p. 57-78, 2017.

NAVAILLES, S.; HOF, P.R.; SCHMAUSS, C. Antidepressant Drug-Induced Stimulation of Mouse Hippocampal Neurogenesis Is Age-Dependent and Altered by Early Life Stress. **The journal of comparative neurology**, v. 509, p. 372–381, 2008.

NUIJTEN, M. B.; VAN ASSEN, M. A. L. M.; VELDKAMP, C. L. S.; WICHERTS, J. M. The replication paradox: Combining studies can decrease accuracy of effect size estimates. **Review of General Psychology**, v.19, n.2, p.172–82, 2015.

OHIRA, K.; TAKEUCHI, R.; SHOJI, H.; MIYAKAWA, T. Fluoxetine-induced cortical adult neurogenesis. **Neuropsychopharmacology**, v.38, n.6, p.909-20, 2013.

O'MAHONY C. M.; CLARKE, G.; GIBNEY, S.; TIMOTHY, G. D.; G.; CRYAN, J. F. Strain Differences in the Neurochemical Response to Chronic Restraint Stress in the Rat: Relevance to Depression. **Pharmacol Biochem Behav**, v.97, n.4, p-690-9, Feb, 2011.

ONISHI, A.; FURUKAWA, T. A. Publication bias is underreported in systematic reviews published in high-impact-factor journals: meta epidemiologic study. **J Clin Epidemiol**, v.67, p.1320-6, 2014.

OYOLA, M. G.; HANDA, R. J. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. **Stress (Amsterdam, Netherlands)**, v.20, n.5, p.476–494, 2017.

PATEL, D.; KAS, M. J.; CHATTARJI, S.; BUWALDA, B. Rodent models of social stress and neuronal plasticity: relevance to depressive-like disorders. **Behav Brain Res**, v.369, 2019.

PLANCHEZ, B.; SURGET, A.; BELZUNG, C. Adult hippocampal neurogenesis and antidepressants effects. **Current Opinion in Pharmacology**, v.50, p.88-95, feb, 2020.

PORSOLT, R. D.; Animal model of depression. **Biomedicine**, v.30, p.139-40, 1979.

PRINZ, F.; SCHLANGE, T.; ASADULLAH, K. Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets? **Nat Rev Drug Discov**, v.10, n.712, 2011.

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, SNDRIs, MASSAs, NDRIs, and others. **Medicinal research reviews**, April, 2020.

- RACAGNI, G.; POPOLI, M. Cellular and molecular mechanisms in the long-term action of antidepressants. **Dialogues in clinical neuroscience**, v.10, n.4, p.385–400, 2008.
- RAJKOWSKA, G.; O'DWYER, G.; TELEKI, Z.; STOCKMEIER, C. A.; MIGUEL-HIDALGO, J. J. GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression. **Neuropsychopharmacology**, v.32, p.471-82, 2007.
- RAMOS-HRYB, A. B.; BAHOR, Z.; MCCANN, S et al. Protocol for a systematic review and meta-analysis of data from preclinical studies employing forced swimming test: an update. **BMJ Open Science**, 2019.
- ROCHEFORT-MARANDA, G. Inflated effect sizes and underpowered tests: how the severity measure of evidence is affected by the winner's curse. **Philos Stud**, 2020.
- ROSENZWEIG, M.R.; BENNETT, E.L. Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. Behavioural. **Brain Research**, v. 78, p.57–65, 1996.
- RUHE, H.G, MASON, N.S, SCHENE, A.H. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. **Mol Psychiatry**, v.12, p.331-59, 2007.
- SANTANA, L. G.; DUARTE-RODRIGUES, L.; ALVES-DUARTE, A. C.; LANZA, E.; DHELFESON, G.; OLIVEIRA, W. D.; MARQUES, L. S.; FALCI, S. G. M. Systematic review of biological therapy to accelerate orthodontic tooth movement in animals: Translational approach. **Archives of Oral Biology**, v.110, Feb, 2020.
- SANTARELLI, L.; SAXE, M.; GROSS, C.; SURGET, A.; BATTAGLIA, F.; DULAWA, S. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. **Science**, v.301, p. 805-809, 2003.
- SANTELMANN, H.; FRANKLIN, J.; BUBHOFF, J.; BAETHGE, C. Interrater reliability of schizoaffective disorder compared with schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression – A systematic review and meta-analysis. **Schizophrenia Research**, v.176, n.2–3, Oct, p.357-363, 2016.
- SAWILOWSKY, R. M. New effect size rules of thumb. **Journal of Modern Applied Statistical Methods**, v.8, p.26, 2009.
- SCHOOLER, J. W. Metascience could rescue the 'replication crisis'. **Nature**, v.515, n.9, Nov, 2014.

SCHILDKRAUT, J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. **Am J Psychiatry**, v.122, n.5, p.509-22, Nov, 1965.

SCHOENFELD, T. J.; CAMERON, H. A. Adult Neurogenesis and Mental Illness. **Neuropsychopharmacology**, v.40, p.112-27, 2014.

SCHOENFELD, T. J.; GOULD, E. Stress, stress hormones, and adult neurogenesis. **Experimental Neurology**, v.233, p.12-21, 2012.

SCHOENFELD, T. J.; MCCAUSLAND, H. C.; MORRIS, H. D.; PADMANABAN, V.; CAMERON, H. A. Stress and loss of adult neurogenesis differentially reduce hippocampal volume. **Biol Psychiatry**, v.82, n.12, p.914–23, 2017.

SEDGWICK, P. How to read a forest plot in a meta-analysis. **BMJ**, n.351, July, 2015.

SHELIN, Y. I. Depression and the hippocampus: cause or effect? **Biological Psychiatry**, v.70, n.4, p.308-09, 2011.

SHOPSIN, B.; GERSHON, S.; GOLDSTEIN, M.; FRIEDMAN, E.; WILK, S. Use of synthesis inhibitors in defining a role for biogenic amines during imipramine treatment in depressed patients. **Psychopharmacol Commun**, v.1, p.239-249, 1975.

SHORTS, T. J.; HELENE, M.; SISTI, M.; EDGEComb, C.; BECKOFF, A.; DALLA, C. Neurogenesis and Helplessness Are Mediated by Controllability in Males But Not in Females. **Biological Psychiatry**, v.62, n.5, Sep, p.487-495, 2007.

SLAVIN, R.; SMITH, D. The relationship between sample sizes and effect sizes in systematic reviews in education. **Educational Evaluation and Policy Analysis**, v.31, n.4, p.500-506, Dec, 2009.

SPEISMAN, R.B.; KUMAR, A.; RANI, A.; FOSTER, T.C.; ORMEROD, B.K. Daily exercise improves memory, stimulates hippocampal neurogenesis and modulates immune and neuroimmune cytokines in aging rats. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 28, p. 25-43, 2013.

STEFFENS, D. C.; BYRUM, C. E.; MCQUOID, D. R.; GREENBERG, D. L.; PAYNE, M. E.; BLITCHINGTON, T. F. Hippocampal volume in geriatric depression. **Biological Psychiatry**, v.48, p.301-309, 2000.

STERNE, J.A.; EGGER, M. Gráficos de funil para detecção de viés na meta-análise: diretrizes sobre a escolha do eixo. **J Clin Epidemiol**, v. 54, p. 1046-55, 2001.

STRAWN, J. R.; GERACIOTI, L.; RAJDEV, N.; CLEMENZA, K.; LEVINE, A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. **Expert opinion on pharmacotherapy**, v.19, n.10, p.1057–1070, 2018.

SURGET, A.; TANTI, E. D.; LEONRADO, A.; LAUGERAY, Q.; RAINER, C. T. Antidepressants recruit new neurons to improve stress response regulation. **Molecular Psychiatry**, v.16, p. 1177-88, 2011.

SURGET, A.; SAXE, M.; LEMAN, Y.; IBARGUEN-VARGAS, S.; CHALON, G. G. Drug-dependent requirement of hippocampal neurogenesis in a model of depression and of antidepressant reversal. **Biological Psychiatry**, v.64, p. 293-301, 2008.

SUTTON, A. J.; HIGGINS, J. P. T. Recent developments in meta-analysis. **Statistics in Medicine**, v.27, p.625–650, 2008.

SYNDER, J. S.; SOUMIER, A.; BREWER, M.; PICKEL, J.; CAMERON, H. A. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. **Nature**, v.476, p.458-60, 2011.

SYRCLE. SYstematic Review Center for Laboratory animal Experimentation, 2020.

TAKAGI, Y. History of Neural Stem Cell Research and Its Clinical Application. **Neurologia medico-chirurgica**, v.56, n.3, p.110–124, 2016.

TAYLOR, C.; FRICKER, A. D.; DEVI, L. A.; GOMES, I. Mechanisms of action of antidepressants: from neurotransmitter systems to signaling pathways. **Cellular signalling**, v.17, n.5, p.549–557, 2005.

THAKKINSTIAN, A.; MCELDUFF, P.; D'ESTE, C.; DUFFY, D.; ATTIA, J. A method for meta-analysis of molecular association studies. **Stat Med**, v.24, p.1291–1306, 2005.

TRICCO, A. C.; SOOBIAH, C.; BERLINER, S.; HO, J. M.; NG, C. H.; ASHOOR, H. M.; CHEN, M. H.; HEMMELGARN, B.; STRAUS, S. E. Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. **CMAJ: Canadian Medical Association journal**, v.185, n.16, p.1393–1401, 2013.

UEDA, S.; SAKAKIBARA, S.; YOSHIMOTO, K. Effect of long-lasting serotonin depletion on environmental enrichment-induced neurogenesis in adult rat hippocampus and spatial learning. **Neuroscience**, v.135, p. 395-402, 2005.

VACULIK, M.F. Beclin 1 Regulates Adult Hippocampal Neurogenesis, 2015.

VAISHNAVI, S. N.; NEMEROFF, C. B.; PLOTT, S. J.; RAO, S. G.; KRANZLER, J.; OWENS M. J. Milnacipran: a comparative analysis of human monoamine uptake and transporter binding affinity. **Biological Psychiatry**, v.55, p.320-22, 2004.

VALERO, J.; ESPAÑA, J.; PARRA-DAMAS, A.; MARTÍN, E.; RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, J.; SAURA, C. A. O enriquecimento ambiental de curto prazo resgata a neurogênese adulta e os déficits de memória em camundongos transgênicos APP (Sw, Ind). **PloS um**, v.6, n.2, 2011.

VAN AERT, R.; WICHERTS, J. M.; VAN ASSEN, M. Publication bias examined in meta-analyses from psychology and medicine: A meta-meta-analysis. **PloS one**, v.14, n.4, 2019.

VERDOUX, H.; TOURNIER, M.; BÉGAUD, B. Pharmacoepidemiology of psychotropic drugs: examples of current research challenges on major public health issues. **Epidemiol. Psychiatr. Soc**, v.18, n.2, p.107-113, 2009.

VESTERINEN, H. M.; SENA, E. S.; EGAN, K. J.; HIRST, T. C.; CHUROLOV, L.; CURRIE, G.L.; MACLEOD, M.R. Meta-analysis of data from animal studies: A practical guide. **Journal of Neuroscience Methods**, v.221, p. 92-102, 2014.

VIECHTBAUER, W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. **Journal of Statistical Software**, v.36, n.3, p.1-48, 2010.

VON BOHLEN UND HALBACH, O.; DERMIETZEL, R. Neurotransmitters and neuromodulators. **Wiley-VCH Verlag GmbH**, Weinheim, 2006.

YANG, J.; HOU, C.; MA, N.; LIU, J.; ZHANG, Y.; ZHOU, J.; XU, L.; LI, L. Enriched environment treatment restores impaired hippocampal synaptic plasticity and cognitive deficits induced by prenatal chronic stress. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 87, p. 257–263, 2007.

YOHAN, C. N.; GERGUES, M. M.; SAMUELS, B. A. The role of 5-HT receptors in depression. **Mol Brain**, v.10; n.1, 2017.

YU, H. AND CHEN, Z.Y. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. **Acta pharmacologica Sinica**, v.32, n.1, p.3–11, 2010.

WAINWRIGHT, S. R.; GALEA, L. A. M. The Neural Plasticity Theory of Depression: Assessing the Roles of Adult Neurogenesis and PSA-NCAM within the Hippocampus. **Neural Plast**, Apr, 2013.

WALSH, R. N.; BUDTZ-OLSEN, O. E.; PENNY, J. E.; CUMMINS, R. A. The effects of environmental complexity on the histology of the rat hippocampus. **J Comp Neurol**, v.137, p.361-366, 1969.

WANG, J. W.; DAVID, D. J.; MONCKTON, J.E.; BATTAGLIA, F.; HEN R. Chronic fluoxetine stimulates maturation and synaptic plasticity of adult-born hippocampal granule cells. **J Neurosci**. v.28, n.6, p.1374-84, 2008.

WEHRY, A. M.; BEESDO-BAUM, K.; HENNELLY, M. M.; Connolly, S. D.; Strawn, J. R. Assessment and treatment of anxiety disorders in children and adolescents. **Current psychiatry reports**, v.17, n.7, p.52, 2015.

WHITING, F. P.; RUTJES, A. W. S.; WESTWOOD, M. E.; MALLETT, S.; DEEKS, J. J.; REITSMA, J. B.; LEEFLANG, M. M. G.; STERNE, J. A. C.; BOSSUYT, P. M. M. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. **Annals of Internal Medicine**, Oct, 2011.

WILLNER, P. The validity of animal models of depression. **Psychopharmacology**, n. 83, p-1-16, 1984.

WILLNER, P.; SCHEEL-KRÜGER, J.; BELZUNG, C. The neurobiology of depression. **Neuroscience and Biobehavioural Reviews**, v.37, p.2331-71, 2013.

WILLNER, P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: history, evaluation and usage. **Neurobiol Stress**, v.6, p. 78-93, 2017.

WINTERS, M.; WEIR, A. Grey matters; on the importance of publication bias in systematic reviews. **Br J Sports Med**, v.51, n.6, p. 488-89, Mar, 2017.

ZALD, D. H. Substantia Nigra. **Brain Mapping**, v. 3, p.583-85, 2015.

ZHANG, L.; ZHANG, J.; SUN, H.; LIU, H.; YANG, Y.; YAO, Z. Exposure to enriched environment restores the mRNA expression of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the hippocampus and ameliorates depressive-like symptoms in chronically stressed rats. **Current Neurovascular Research**, v. 8, p.286-93, 2011.

APÊNCICE A – Piloto Estudo 1

Projeto: Uma revisão sistemática e meta-análise sobre a teoria neurogênica subjacente aos efeitos dos medicamentos antidepressivos no comportamento.

1.1. Citação: Bolzan, J. A., Lino de Oliveira, C., (27 de junho de 2019). Estudos-piloto.

1.2. Pesquisador: Bolzan, J.A

1.3. Base de dados para pesquisa: Medline (via Pubmed)

1.4. Data da pesquisa: 18 de junho de 2019

1.5. Estratégia de busca:

ID da pesquisa	Termos	Total da pesquisa/ últimos 5 anos
#1	“neurogenese” [MeSH]	27417/11052
#2	“Hipocampo” [MeSH]	151646/34616
#3	“BrdU” [MeSH]	25216/3236
#4	“Ki-67” [MeSH]	26597/7984
#5	“DCX” [MeSH]	1500/670
#6	(((((((ssri) OU (ssris) OU (inibidor seletivo da recaptação da serotonina) OU (inibidores seletivos da recaptação da serotonina) OU (inibidor seletivo da recaptação da serotonina) OU (inibidores seletivos da recaptação da serotonina) OU (serotonina seletiva) inibidores de recaptação) OU (inibidor seletivo de recaptação de serotonina) OU (fluoxetina) OU (citalopram) OU (escitalopram) OU (fluvoxamina) OU (paroxetina) OU (sertralina) OU (dapoxetina) OU (snri) OU (ssris) OU (serotonina) e (inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina) OU (inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina) OU (inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina) OU (inibidores de recaptação de serotonina-noradrenalina) OU (inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina) OU (inibidor de recaptação de serotonina e norepinefrina) OU (inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina) OU (inibidor de recaptação de serotonina e norepinefrina) OU (inibidores de recaptação de serotonina-norepinefrina) OU (duloxetina) OU (levomilnaciprano) OU (si butramina) OU (bicifidina) OU (venlafaxina) OU (desvenlafaxina) OU (milnaciprana) OU (tramadol) OU (TCA) OU (tcas) OU (antidepressivo tricíclico) OU (antidepressivos tricíclicos) OU (antidepressivo tricíclico) OU (tricíclico antidepressivos) OU (amitriptilina) OU (butriptilina) OU (clomipramina) OU (desipramina) OU (dosulepina) OU (doxepina) OU	615218/164625

<p>(imipramina) OU (iprindole) OU (lofepramina) OU (melitraceno) OU (nortriptilina) OU (opipramol) OU (protriptilina) OU (trimipramina) OU (sari) OU (saris) OU (antagonista da serotonina e inibidor de recaptção) OU (antagonista da serotonina e inibidores da recaptção) OU (antagonista da serotonina e inibidor da recaptção) OU (antagonista da serotonina e inibidores de recaptção) OU (etoperidona) OU (lorpiprazol) OU (mepiprazol) OU (lubazodona) OU (nefazodona) OU (trazodona) OU (NRI) OU (nis) OU (inibidor da recaptção de noradrenalina) OU (inibidores da recaptção de noradrenalina) OU (inibidor da recaptção da noradrenalina) OR (inibidores da recaptção da noradrenalina) OU (inibidor da recaptção da norepinefrina) OU (inibidores da recaptção da norepinefrina) OU (inibidor da recaptção da norepinefrina) OU (inibidores da recaptção da norepinefrina) OU (atomoxetina) OU (reboxetina) OU (viloxazina) OU (ndri) OU (ndri) OU (inibidor da recaptção da dopamina norepinefrina) OU (inibidores da recaptção da dopamina norepinefrina) OU (inibidor da recaptção da dopamina norepinefrina) OU (inibidores da recaptção da dopamina norepinefrina) OU (norepinefrina dopamina reu inibidor de captação) OR (inibidores da recaptção da dopamina norepinefrina) OU (inibidor da recaptção da dopamina norepinefrina) OU (inibidores da recaptção da dopamina norepinefrina) OU (inibidor da recaptção da noradrenalina e da dopamina) OU (inibidores da recaptção da noradrenalina e da dopamina) OU (inibidor da recaptção de noradrenalina e dopamina) OU (inibidores da recaptção da norepinefrina e da dopamina) OU (inibidor da recaptção da noradrenalina dopaminérgica) OU (inibidores da recaptção da noradrenalina dopamina) OU (inibidor da recaptção da noradrenalina dopamínica) OU (inibidores da recaptção da noradrenalina dopamina) OU (inibidor da recaptção da noradrenalina dopamina) OU (inibidores da recaptção da noradrenalina dopamina) OU (inibidor da recaptção da noradrenalina dopamina) OU (inibidores da recaptção da noradrenalina dopamina) OU (inibidor da recaptção da noradrenalina e da dopamina) OU (inibidores da recaptção da noradrenalina e da dopamina) OU (noradrenalina e inibidores da recaptção da dopamina) OR (bupropiona) OU (dexmetilfenidato) OU (metilfenidato) OU (ndra) OU (nras) OU (agente liberador de dopamina norepinefrina) OU (agentes liberadores de dopamina norepinefrina) OU (agente liberador de norepinefrina-dopamina) OU (agentes liberadores de norepinefrina-dopamina) OU (noradrenalina e agente liberador de dopamina) OR (noradrenalina e dopamina) OU) OU (agente liberador de noradrenalina-dopamina) OU (agentes liberadores de noradrenalina-dopamina)</p>	
--	--

	OU (agente liberador de noradrenalina e dopamina) OU (agentes liberadores de noradrenalina e dopamina) OU (anfetamina) OU (dextroanfetamina) OU (dextrometanfetamina) OU (lisdexanfetamina) OU (teca) OU (texas) OU (antidepressivo tetracíclico) OU (antidepressivos tetracíclicos) OU (antidepressivo tetracíclico) OU (antidepressivos tetracíclicos) OU (amoxapina) OU (maprotilina) OU (mianserina) OU (mirtazapina) OR (maoi) OU (maois) OU (inibidor da monoamina oxidase) OU (inibidores da monoamina oxidase) OU (isocarboxazida) OU (moclobemida) OU (fenelzina) OU (pirlindole) OU (selegilina) OU (tranilcipromina) OU (antidepressivo) OU (antidepressivos) OU (antidepressivo) OU (antidepressivos))))))	
#8	#1 e #2	7055/3038
#10	#1 e #3	2789/760
#11	#1 e #4	455/168
#12	#1 e #5	879/459
#13	#1 e #6	1765/786
#14	#2 e #3	2100/527
#15	#2 e #4	435/140
#16	#2 e #5	652/320
#17	#2 e #6	7140/3010
#18	#4 e #4	554/144
#19	#4 e #5	441/193
#20	#4 e #6	549/126
#21	#5 e #5	147/64
#22	#5 e #6	510/231
#23	#1 e #2 e #6 OU #3 OU #4 OU #5	1213/488

1.6 Pesquisa por data de publicação:

- 1) Primeiro passo: 19 de junho de 2014 a 18 de junho de 2019: 488 artigos
- 2) Segundo passo: 19 de junho de 2009 a 18 de junho de 2014: 525 artigos
- 3) Terceiro passo: 19 de junho de 2004 a 18 de junho de 2009: 214 artigos
- 4) Quarto passo: de 01 de agosto de 2003 (mês e ano da publicação de Santarelli) até 18 de junho de 2004: 22 artigos

1.7. Critérios de inclusão e exclusão, triagem de publicações:

1.7.1. Fases de triagem: Fase 1: Título e resumo, Fase 2: Texto completo

1.7.2. Revisor: Um revisor.

1.7.3. Critérios de inclusão:

- Data de publicação: variando de acordo com as etapas descritas no item 1.6.
- Língua: qualquer idioma; Espécies animais: ratos, camundongos e outros mamíferos, independentemente de idade, sexo e estirpe;
- Tipo de publicação: todos os tipos de publicações (exceto revisões, revisões sistemáticas ou meta-análises);
- Qualquer antidepressivo.

1.7.4. Critérios de exclusão: Publicações em duplicado; Experimentos que relatam dados de co-tratamentos (publicações contendo esses experimentos serão mantidas se eles também relatarem experimentos com tratamentos únicos).

1.8. Pesquisa de resultados

A pesquisa # 23 foi selecionada para este estudo piloto. A combinação de seis listas de termos para “Antidepressivos”, “Neurogênese”, “BrdU”, “Ki-67”, “DCX” e “Hippocampus”, recuperou 1213 publicações da Medline (Pubmed), desde Santarelli em 2003 até a data da busca. Triagem em publicações do período de 18 de junho de 2019 a 19 de junho de 2014 (488 ocorrências), de 18 de junho de 2014 a 19 de junho de 2009 (525 ocorrências), de 18 de junho de 2009 a 19 de junho de 2004 (214 ocorrências) e de 18 de junho de 2004 a 01 de agosto de 2003, um total de 22 ocorrências.

OBS: Na busca de dados (Pubmed) incluindo o tempo total da Revisão Sistemática (agosto de 2003 a junho de 2019), a base virtual recuperou 1213 artigos. Considerando que, quando seccionado em fases, um maior número de artigos (1249) é encontrado.

Hipótese: artigos duplicados, filtro de pesquisa com interferência de data.

1.9. Extração de dados:

1.9.1. Primeiros desfechos: medidas de BrdU, Ki-67 e DCX, extraídos diretamente de textos

ou usando a ferramenta régua digital, para extração em gráficos. Os desfechos serão extraídos de experimentos que reportem “Protocolo de proliferação” ou “protocolo de sobrevivência”.

1.9.2. Desfechos secundários: não

1.9.3. Qualitativo: Aleatório? Cego? Tamanho da amostra?

1.9.4. Quantitativo: Média, SD ou SEM, N,

2.0 Análise de dados:

20.1. Medidas qualitativas: 0= tamanho não aleatório, não cego e sem amostra; 1= uma das qualidades; 2= duas qualidades; 3= qualidades.

20.2. Cálculo do tamanho do efeito combinado; Forest plot, Heterogeneidade:

20.3. Software R, programa multiplataforma, gratuito, que incorpora o R em um ambiente de trabalho: o R Studio (Pacheco et al., 2018).

APÊNCICE B – Piloto Estudo 2

Projeto: Uma revisão sistemática e meta-análise sobre a teoria neurogênica subjacente aos efeitos dos medicamentos antidepressivos no comportamento.

1.1. Citação: Bolzan, J. A., Lino de Oliveira, C., (31 de janeiro de 2020). Estudos-piloto

1.2. Pesquisador: Bolzan, J.A

1.3. Base de dados para pesquisa: Medline (via Pubmed)

1.4. Data da pesquisa: 31 de janeiro de 2020

1.5. Estratégia de busca:

ID da pesquisa	Termos	Total da pesquisa
#1	“neurogenese” [MeSH]	110141
#2	“Hipocampo” [MeSH]	13851
#3	“BrdU” [MeSH]	12906
#4	“Ki-67” [MeSH]	27708
#5	“DCX” [MeSH]	1584
#6	(((((((ssri) OU (ssris) OU (inibidor seletivo da recaptação da serotonina) OU (inibidores seletivos da recaptação da serotonina) OU (inibidor seletivo da recaptação da serotonina) OU (inibidores seletivos da recaptação da serotonina) OU (serotonina seletiva) inibidores de recaptação) OU (inibidor seletivo de recaptação de serotonina) OU (fluoxetina) OU (citalopram) OU (escitalopram) OU (fluvoxamina) OU (paroxetina) OU (sertralina) OU (dapoxetina) OU (snri) OU (ssris) OU (serotonina) e (inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina) OU (inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina) OU (inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina) OU (inibidores de recaptação de serotonina-noradrenalina) OU (inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina) OU (inibidor de recaptação de serotonina e norepinefrina) OU (inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina) OU (inibidor de recaptação de serotonina e norepinefrina) OU (inibidores de recaptação de serotonina-norepinefrina) OU (duloxetina) OU (levomilnaciprano) OU (sibutramina) OU (bicifidina) OU (venlafaxina) OU (desvenlafaxina) OU (milnaciprana) OU (tramadol) OU (TCA) OU (tcas) OU (antidepressivo tricíclico) OU (antidepressivos tricíclicos) OU (antidepressivo tricíclico) OU (tricíclico antidepressivos) OU (amitriptilina) OU (butriptilina) OU (clomipramina) OU (desipramina) OU (dosulepina) OU (doxepina) OU (imipramina) OU (iprindole)	654273

<p>OU (lofepramina) OU (melitraceno) OU (nortriptilina) OU (opipramol) OU (protriptilina) OU (trimipramina) OU (sari) OU (saris) OU (antagonista da serotonina e inibidor de recaptção) OU (antagonista da serotonina e inibidores da recaptção) OU (antagonista da serotonina e inibidor da recaptção) OU (antagonista da serotonina e inibidores de recaptção) OU (etoperidona) OU (lorpiprazol) OU (mepiprazol) OU (lubazodona) OU (nefazodona) OU (trazodona) OU (NRI) OU (nis) OU (inibidor da recaptção de noradrenalina) OU (inibidores da recaptção de noradrenalina) OU (inibidor da recaptção da noradrenalina) OR (inibidores da recaptção da noradrenalina) OU (inibidor da recaptção da norepinefrina) OU (inibidores da recaptção da norepinefrina) OU (inibidor da recaptção da norepinefrina) OU (inibidores da recaptção da norepinefrina) OU (atomoxetina) OU (reboxetina) OU (viloxazina) OU (ndri) OU (ndri) OU (inibidor da recaptção da dopamina norepinefrina) OU (inibidores da recaptção da dopamina norepinefrina) OU (inibidor da recaptção da dopamina norepinefrina) OU (inibidores da recaptção da dopamina norepinefrina) OU (norepinefrina dopamina reu inibidor de captação) OR (inibidores da recaptção da dopamina norepinefrina) OU (inibidor da recaptção da dopamina norepinefrina) OU (inibidores da recaptção da dopamina norepinefrina) OU (inibidor da recaptção da noradrenalina e da dopamina) OU (inibidores da recaptção da noradrenalina e da dopamina) OU (inibidor da recaptção de noradrenalina e dopamina) OU (inibidores da recaptção da norepinefrina e da dopamina) OU (inibidor da recaptção da noradrenalina dopaminérgica) OU (inibidores da recaptção da noradrenalina dopamina) OU (inibidor da recaptção da noradrenalina dopaminica) OU (inibidores da recaptção da noradrenalina dopamina) OU (inibidor da recaptção da noradrenalina dopamina) OU (inibidores da recaptção da noradrenalina dopamina) OU (inibidor da recaptção da noradrenalina dopamina) OU (inibidores da recaptção da noradrenalina dopamina) OU (inibidor da recaptção da noradrenalina e da dopamina) OU (inibidores da recaptção da noradrenalina e dopamina) OU (noradrenalina e inibidores da recaptção da dopamina) OR (bupropiona) OU (dexmetilfenidato) OU (metilfenidato) OU (ndra) OU (nras) OU (agente liberador de dopamina norepinefrina) OU (agentes liberadores de dopamina norepinefrina) OU (agente liberador de norepinefrina-dopamina) OU (agentes liberadores de norepinefrina-dopamina) OU (noradrenalina e agente liberador de dopamina) OR (noradrenalina e dopamina) OU) OU (agente liberador de noradrenalina-dopamina) OU (agentes liberadores de noradrenalina-dopamina) OU (agente liberador de noradrenalina e dopamina) OU (agentes liberadores de</p>	
--	--

	noradrenalina e dopamina) OU (anfetamina) OU (dextroanfetamina) OU (dextrometanfetamina) OU (lisdexanfetamina) OU (teca) OU (texas) OU (antidepressivo tetracíclico) OU (antidepressivos tetracíclicos) OU (antidepressivo tetracíclico) OU (antidepressivos tetracíclicos) OU (amoxapina) OU (maprotilina) OU (mianserina) OU (mirtazapina) OR (maoi) OU (maois) OU (inibidor da monoamina oxidase) OU (inibidores da monoamina oxidase) OU (isocarboxazida) OU (moclobemida) OU (fenelzina) OU (pirlindole) OU (selegilina) OU (tranilcipromina) OU (antidepressivo) OU (antidepressivos) OU (antidepressivo) OU (antidepressivos))))))	
#7	(forced swimming test OU forced swimming tests OU forced swimming test, fst OU fst OU forced swim OU Porsolt test OU Porsolt tests OU “fear conditioning” OU “learning” OU “consolidation” OU “acquisition” OU “elevated plus maze” OU “plus-maze” OU “open field” OU “OFT” OU “light-dark” OU "Novelty suppressed feeding" OU "Tail suspension test" OU "Morris water maze test" OU "Splash test" OU “water maze test” OU “ mater maze” OU "Novelty-induced Hypophagia" OU “Isolation rearing” OU “Novel location recognition test” OU “Rotarod Performance test” OU “resident-intruder” OU “Sucrose preference test” OU “Barnes maze test”)	571194
#8	#1 e #2 e (OU #3 OU #4 OU #5) e #6 e 7	145

1.6 Pesquisa por data de publicação:

Publicações até 31 de janeiro de 2020.

1.7. Critérios de inclusão e exclusão, triagem de publicações:

1.7.1. Fases de triagem: Fase 1: Título e resumo, Fase 2: Texto completo

1.7.2. Revisor: Um revisor.

1.7.3. Critérios de inclusão:

- Data de publicação: Publicações até 31 de janeiro de 2020.
- Língua: qualquer idioma; Espécies animais: ratos, camundongos e outros mamíferos, independentemente de idade, sexo e linhagem;
- Tipo de publicação: todos os tipos de publicações (exceto revisões, revisões sistemáticas ou meta-análises);
- Qualquer antidepressivo.

1.7.4. Critérios de exclusão: Publicações em duplicata; Experimentos que relatam dados de co-tratamentos (publicações contendo esses experimentos serão mantidas se eles também relatarem experimentos com tratamentos únicos).

1.8. Pesquisa de resultados

A pesquisa # 8 foi selecionada para este estudo piloto. A combinação de seis listas de termos para “Antidepressivos”, “Neurogênese”, “BrdU”, “Ki-67”, “DCX” e “Hippocampus” e testes comportamentais, por exemplo: “teste do nado forçado”, “medo condicionado”, “campo aberto”, “teste de novidade suprimida”, etc. Resultando em uma busca de 145 publicações da base virtual Medline (via Pubmed).

1.9. Extração de dados:

1.9.1. Primeiros desfechos: medidas de BrdU, Ki-67 e DCX, extraídos diretamente de textos ou usando a ferramenta régua digital, para extração em gráficos. Os desfechos serão extraídos de experimentos que reportem “Protocolo de proliferação” ou “protocolo de sobrevivência”.

1.9.2. Desfechos secundários: não

1.9.3. Qualitativo: Aleatório? Cego? Tamanho da amostra?

1.9.4. Quantitativo: Média, SD ou SEM, N,

2.0 Análise de dados:

20.1. Medidas qualitativas: 0= tamanho não aleatório, não cego e sem amostra;

1= uma das qualidades; 2= duas qualidades; 3= qualidades.

20.2. Calculo do tamanho do efeito combinado; Forest plot, Heterogeneidade:

20.3. Software R, programa multiplataforma, gratuito, que incorpora o R em um ambiente de trabalho: o R Studio (Pacheco et al., 2018).

APÊNDICE C — Publicações incluídas na revisão sistemática 1

Incluídos 2003-2004	
1	SANTARELLI, L. et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. <i>Science</i> , v. 301, n. 5634, p. 805-809, Aug 8, 2003.
Incluídos 2004-2009	
2	ALAHMED, S.; HERBERT, J. Strain differences in proliferation of progenitor cells in the dentate gyrus of the adult rat and the response to fluoxetine are dependent on corticosterone. <i>Neuroscience</i> , v. 157, n. 3, p. 677-682, Dec 2, 2008.
3	BALU, D. T. et al. Enhanced sensitivity of the MRL/MpJ mouse to the neuroplastic and behavioral effects of chronic antidepressant treatments. <i>Neuropsychopharmacology</i> , v. 34, n. 7, p. 1764-1773, Jun, 2009.
4	BALU, D. T. et al. Flow cytometric analysis of BrdU incorporation as a high-throughput method for measuring adult neurogenesis in the mouse. <i>J Pharmacol Toxicol Methods</i> , v. 59, n. 2, p. 100-107, Mar-Apr, 2009.
5	CZECH, B. et al. Chronic social stress inhibits cell proliferation in the adult medial prefrontal cortex: hemispheric asymmetry and reversal by fluoxetine treatment. <i>Neuropsychopharmacology</i> , v. 32, n. 7, p. 1490-1503, Jul, 2007.
6	ENCINAS, J. M.; VAAHTOKARI, A.; ENIKOLOPOV, G. Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , v. 103, n. 21, p. 8233-8238, May 23, 2006.
7	EOM, T. Y.; JOPE, R. S. Blocked inhibitory serine-phosphorylation of glycogen synthase kinase-3alpha/beta impairs in vivo neural precursor cell proliferation. <i>Biol Psychiatry</i> , v. 66, n. 5, p. 494-502, Sep 1, 2009.
8	GUR, T. L. et al. cAMP response element-binding protein deficiency allows for increased neurogenesis and a rapid onset of antidepressant response. <i>J Neurosci</i> , v. 27, n. 29, p. 7860-7868, Jul 18, 2007.
9	HOLICK, K. A. et al. Behavioral effects of chronic fluoxetine in BALB/cJ mice do not require adult hippocampal neurogenesis or the serotonin 1A receptor. <i>Neuropsychopharmacology</i> , v. 33, n. 2, p. 406-417, Jan, 2008.
10	IBI, D. et al. Social isolation rearing-induced impairment of the hippocampal neurogenesis is associated with deficits in spatial memory and emotion-related behaviors in juvenile mice. <i>J Neurochem</i> , v. 105, n. 3, p. 921-932, May, 2008.

11	KO, H. G. et al. Null effect of antidepressants on the astrocytes-mediated proliferation of hippocampal progenitor cells in vitro. <i>Mol Pain</i> , v. 3, p. 16, Jun 15, 2007.
12	MILLER, B. H. et al. Genetic regulation of behavioral and neuronal responses to fluoxetine. <i>Neuropsychopharmacology</i> , v. 33, n. 6, p. 1312-1322, May, 2008.
13	PECHNICK, R. N. et al. p21Cip1 restricts neuronal proliferation in the subgranular zone of the dentate gyrus of the hippocampus. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , v. 105, n. 4, p. 1358-1363, Jan 29, 2008.
14	WANG, J. W. et al. Chronic fluoxetine stimulates maturation and synaptic plasticity of adult-born hippocampal granule cells. <i>J Neurosci</i> , v. 28, n. 6, p. 1374-1384, Feb 6, 2008.
Incluídos 2009-2014	
15	ASOKAN, A. et al. Desvenlafaxine may accelerate neuronal maturation in the dentate gyri of adult male rats. <i>PLoS One</i> , v. 9, n. 6, p. e98530, 2014.
16	DIAZ, S. L. et al. 5-HT(2B) receptors are required for serotonin-selective antidepressant actions. <i>Mol Psychiatry</i> , v. 17, n. 2, p. 154-163, Feb, 2012.
17	FERRES-COY, A. et al. RNAi-mediated serotonin transporter suppression rapidly increases serotonergic neurotransmission and hippocampal neurogenesis. <i>Transl Psychiatry</i> , v. 3, p. e211, Jan 15, 2013.
18	HODES, G. E.; HILL-SMITH, T. E.; LUCKI, I. Fluoxetine treatment induces dose dependent alterations in depression associated behavior and neural plasticity in female mice. <i>Neurosci Lett</i> , v. 484, n. 1, p. 12-16, Oct 22, 2010.
19	HODES, G. E. et al. Sex-specific effects of chronic fluoxetine treatment on neuroplasticity and pharmacokinetics in mice. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> , v. 332, n. 1, p. 266-273, Jan, 2010.
20	HODES, G. E. et al. Prozac during puberty: distinctive effects on neurogenesis as a function of age and sex. <i>Neuroscience</i> , v. 163, n. 2, p. 609-617, Oct 6, 2009.
21	HUANG, G. J. et al. Neurogenomic evidence for a shared mechanism of the antidepressant effects of exercise and chronic fluoxetine in mice. <i>PLoS One</i> , v. 7, n. 4, p. e35901, 2012.
22	KITAMURA, Y. et al. Chronic treatment with imipramine and lithium increases cell proliferation in the hippocampus in adrenocorticotrophic hormone-treated rats. <i>Biol Pharm Bull</i> , v. 34, n. 1, p. 77-81, 2011.
23	KLOMP, A. et al. Effects of chronic fluoxetine treatment on neurogenesis and tryptophan hydroxylase expression in adolescent and adult rats. <i>PLoS One</i> , v. 9, n. 5, p. e97603, 2014.

24	LEE, M. H. et al. Rescue of adult hippocampal neurogenesis in a mouse model of HIV neurologic disease. <i>Neurobiol Dis</i> , v. 41, n. 3, p. 678-687, Mar, 2011.
25	LYONS, L. et al. Fluoxetine reverses the memory impairment and reduction in proliferation and survival of hippocampal cells caused by methotrexate chemotherapy. <i>Psychopharmacology (Berl)</i> , v. 215, n. 1, p. 105-115, May, 2011.
26	MARLATT, M. W.; LUCASSEN, P. J.; VAN PRAAG, H. Comparison of neurogenic effects of fluoxetine, duloxetine and running in mice. <i>Brain Res</i> , v. 1341, p. 93-99, Jun 23, 2010.
27	MARLATT, M. W. et al. Prolonged running, not fluoxetine treatment, increases neurogenesis, but does not alter neuropathology, in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease. <i>Curr Top Behav Neurosci</i> , v. 15, p. 313-340, 2013.
28	MENDEZ-DAVID, I. et al. Rapid anxiolytic effects of a 5-HT(4) receptor agonist are mediated by a neurogenesis-independent mechanism. <i>Neuropsychopharmacology</i> , v. 39, n. 6, p. 1366-1378, May, 2014.
29	NOLLET, M. et al. Neurogenesis-independent antidepressant-like effects on behavior and stress axis response of a dual orexin receptor antagonist in a rodent model of depression. <i>Neuropsychopharmacology</i> , v. 37, n. 10, p. 2210-2221, Sep, 2012.
30	OHIRA, K.; MIYAKAWA, T. Chronic treatment with fluoxetine for more than 6 weeks decreases neurogenesis in the subventricular zone of adult mice. <i>Mol Brain</i> , v. 4, p. 10, Mar 8, 2011.
31	PECHNICK, R. N. et al. Antidepressants stimulate hippocampal neurogenesis by inhibiting p21 expression in the subgranular zone of the hippocampus. <i>PLoS One</i> , v. 6, n. 11, p. e27290, 2011.
32	SACHS, B. D. et al. The effects of congenital brain serotonin deficiency on responses to chronic fluoxetine. <i>Transl Psychiatry</i> , v. 3, p. e291, Aug 13, 2013.
33	SOUMIER, A. et al. Mechanisms contributing to the phase-dependent regulation of neurogenesis by the novel antidepressant, agomelatine, in the adult rat hippocampus. <i>Neuropsychopharmacology</i> , v. 34, n. 11, p. 2390-2403, Oct, 2009.
34	SU, X. W. et al. Eszopiclone and fluoxetine enhance the survival of newborn neurons in the adult rat hippocampus. <i>Int J Neuropsychopharmacol</i> , v. 12, n. 10, p. 1421-1428, Nov, 2009.
35	SUI, Y. et al. The function of Notch1 signaling was increased in parallel with neurogenesis in rat hippocampus after chronic fluoxetine administration. <i>Biol Pharm Bull</i> , v. 32, n. 10, p. 1776-1782, Oct, 2009.

36	TACIANY BONASSOLI, V. et al. Subchronic administration of <i>Trichilia catigua</i> ethyl-acetate fraction promotes antidepressant-like effects and increases hippocampal cell proliferation in mice. <i>J Ethnopharmacol</i> , v. 143, n. 1, p. 179-184, Aug 30, 2012.
37	WANG, Y. et al. Fluoxetine increases hippocampal neurogenesis and induces epigenetic factors but does not improve functional recovery after traumatic brain injury. <i>J Neurotrauma</i> , v. 28, n. 2, p. 259-268, Feb, 2011.
38	YANPALLEWAR, S. U. et al. Alpha2-adrenoceptor blockade accelerates the neurogenic, neurotrophic, and behavioral effects of chronic antidepressant treatment. <i>J Neurosci</i> , v. 30, n. 3, p. 1096-1109, Jan 20, 2010.
39	ZHOU, Q. G. et al. Hippocampal telomerase is involved in the modulation of depressive behaviors. <i>J Neurosci</i> , v. 31, n. 34, p. 12258-12269, Aug 24, 2011.
Incluídos 2014-2019	
40	ALBONI, S. et al. Fluoxetine effects on molecular, cellular and behavioral endophenotypes of depression are driven by the living environment. <i>Mol Psychiatry</i> , v. 22, n. 4, p. 552-561, Apr, 2017.
41	ALVES, N. D. et al. Adult hippocampal neuroplasticity triggers susceptibility to recurrent depression. <i>Transl Psychiatry</i> , v. 7, n. 3, p. e1058, Mar 14, 2017.
42	AMELLEM, I. et al. A critical period for antidepressant-induced acceleration of neuronal maturation in adult dentate gyrus. <i>Transl Psychiatry</i> , v. 7, n. 9, p. e1235, Sep 19, 2017.
43	BROOKER, S. M. et al. Hippocampal bone morphogenetic protein signaling mediates behavioral effects of antidepressant treatment. <i>Mol Psychiatry</i> , v. 22, n. 6, p. 910-919, Jun, 2017.
44	CHU, X. et al. 24-hour-restraint stress induces long-term depressive-like phenotypes in mice. <i>Sci Rep</i> , v. 6, p. 32935, Sep 9, 2016.
45	DONG, Y. et al. Dental noise exposed mice display depressive-like phenotypes. <i>Mol Brain</i> , v. 9, n. 1, p. 50, May 10, 2016.
46	GEMMEL, M. et al. Perinatal fluoxetine has enduring sexually differentiated effects on neurobehavioral outcomes related to social behaviors. <i>Neuropharmacology</i> , v. 144, p. 70-81, Jan, 2019.
47	GOBINATH, A. R. et al. Sex-dependent effects of maternal corticosterone and SSRI treatment on hippocampal neurogenesis across development. <i>Biol Sex Differ</i> , v. 8, p. 20, 2017.

48	GRASSME, H. et al. Inhibition of Acid Sphingomyelinase by Antidepressants Counteracts Stress-Induced Activation of P38-Kinase in Major Depression. <i>Neurosignals</i> , v. 23, n. 1, p. 84-92, 2015.
49	HUI, J. et al. Fluoxetine regulates neurogenesis in vitro through modulation of GSK-3 β / β -catenin signaling. <i>Int J Neuropsychopharmacol</i> , v. 18, n. 5, Dec 7, 2014.
50	IMOTO, Y. et al. Role of the 5-HT ₄ receptor in chronic fluoxetine treatment-induced neurogenic activity and granule cell dematuration in the dentate gyrus. <i>Mol Brain</i> , v. 8, p. 29, May 15, 2015.
51	JIANG, B. et al. Tetramethylpyrazine Produces Antidepressant-Like Effects in Mice Through Promotion of BDNF Signaling Pathway. <i>Int J Neuropsychopharmacol</i> , v. 18, n. 8, Jan 24, 2015.
52	JIANG, B. et al. SKF83959 produces antidepressant effects in a chronic social defeat stress model of depression through BDNF-TrkB pathway. <i>Int J Neuropsychopharmacol</i> , v. 18, n. 6, Dec 7, 2014.
53	JIANG, B. et al. Antidepressant-like effects of fenofibrate in mice via the hippocampal brain-derived neurotrophic factor signalling pathway. <i>Br J Pharmacol</i> , v. 174, n. 2, p. 177-194, Jan, 2017.
54	KHEMISSI, W. et al. Dysregulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis predicts some aspects of the behavioral response to chronic fluoxetine: association with hippocampal cell proliferation. <i>Front Behav Neurosci</i> , v. 8, p. 340, 2014.
55	MCAVOY, K. et al. Fluoxetine induces input-specific hippocampal dendritic spine remodeling along the septotemporal axis in adulthood and middle age. <i>Hippocampus</i> , v. 25, n. 11, p. 1429-1446, Nov, 2015.
56	POSSAMAI, F. et al. Influence of enrichment on behavioral and neurogenic effects of antidepressants in Wistar rats submitted to repeated forced swim test. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i> , v. 58, p. 15-21, Apr 3, 2015.
57	SACHS, B. D.; CARON, M. G. Chronic fluoxetine increases extra-hippocampal neurogenesis in adult mice. <i>Int J Neuropsychopharmacol</i> , v. 18, n. 4, Oct 31, 2014.
58	SAMUELS, B. A. et al. 5-HT _{1A} receptors on mature dentate gyrus granule cells are critical for the antidepressant response. <i>Nat Neurosci</i> , v. 18, n. 11, p. 1606-1616, Nov, 2015.
59	TAMURA, Y. et al. Noninvasive Evaluation of Cellular Proliferative Activity in Brain Neurogenic Regions in Rats under Depression and Treatment by Enhanced [18F]FLT-PET Imaging. <i>J Neurosci</i> , v. 36, n. 31, p. 8123-8131, Aug 3, 2016.

61	TYLER, C. R. et al. Fluoxetine treatment ameliorates depression induced by perinatal arsenic exposure via a neurogenic mechanism. <i>Neurotoxicology</i> , v. 44, p. 98-109, Sep, 2014.
62	XIA, B. et al. Chronic stress prior to pregnancy potentiated long-lasting postpartum depressive-like behavior, regulated by Akt-mTOR signaling in the hippocampus. <i>Sci Rep</i> , v. 6, p. 35042, Oct 19, 2016.
63	YU, S. et al. Antidepressant responsiveness in adulthood is permanently impaired after neonatal destruction of the neurogenic pool. <i>Transl Psychiatry</i> , v. 7, n. 1, p. e990, Jan 3, 2017.
64	ZHOU, L. et al. Anxiety and depression with neurogenesis defects in exchange protein directly activated by cAMP 2-deficient mice are ameliorated by a selective serotonin reuptake inhibitor, Prozac. <i>Transl Psychiatry</i> , v. 6, n. 9, p. e881, Sep 6, 2016.
65	ZHOU, Q. G. et al. Regional-specific effect of fluoxetine on rapidly dividing progenitors along the dorsoventral axis of the hippocampus. <i>Sci Rep</i> , v. 6, p. 35572, Oct 19 2016.
Duplicado: EOM, T. Y.; JOPE, R. S. Blocked inhibitory serine-phosphorylation of glycogen synthase kinase-3alpha/beta impairs in vivo neural precursor cell proliferation. <i>Biol Psychiatry</i>, v. 66, n. 5, p. 494-502, Sep 1, 2009.	

APÊNDICE D — Publicações incluídas na revisão sistemática 2

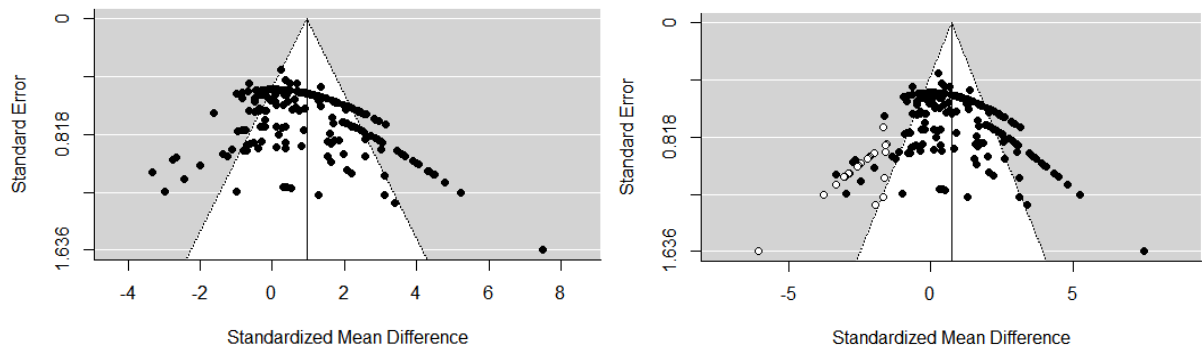
1	BALU, D. T. et al. Enhanced sensitivity of the MRL/MpJ mouse to the neuroplastic and behavioral effects of chronic antidepressant treatments. <i>Neuropsychopharmacology</i> , v. 34, n. 7, p. 1764-1773, Jun, 2009.
2	BETTIO, L. E. et al. The antidepressant-like effect of chronic guanosine treatment is associated with increased hippocampal neuronal differentiation. <i>Eur J Neurosci</i> , v. 43, n. 8, p. 1006-1015, Apr, 2016.
3	BJORNEBEKK, A.; MATHE, A. A.; BRENE, S. The antidepressant effects of running and escitalopram are associated with levels of hippocampal NPY and Y1 receptor but not cell proliferation in a rat model of depression. <i>Hippocampus</i> , v. 20, n. 7, p. 820-828, Jul, 2010.
4	CHANG, Y. C. et al. Early-life fluoxetine exposure reduced functional deficits after hypoxic-ischemia brain injury in rat pups. <i>Neurobiol Dis</i> , v. 24, n. 1, p. 101-113, Oct, 2006.
5	COQUERY, N. et al. Intrahippocampal transplantation of mesenchymal stromal cells promotes neuroplasticity. <i>Cytotherapy</i> , v. 14, n. 9, p. 1041-1053, Oct2012.
6	DAGYTE, G. et al. Agomelatine reverses the decrease in hippocampal cell survival induced by chronic mild stress. <i>Behav Brain Res</i> , v. 218, n. 1, p. 121-128, Mar 17, 2011.
7	DAVID, D. J. et al. Efficacy of the MCHR1 antagonist N-[3-(1-{[4-(3,4-difluorophenoxy)phenyl]methyl}(4-piperidyl))-4-methylphenyl]-2-m ethylpropanamide (SNAP 94847) in mouse models of anxiety and depression following acute and chronic administration is independent of hippocampal neurogenesis. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> , v. 321, n. 1, p. 237-248, Apr, 2007.
8	EGELAND, M. et al. Neurogenic effects of fluoxetine are attenuated in p11 (S100A10) knockout mice. <i>Biol Psychiatry</i> , v. 67, n. 11, p. 1048-1056, Jun 1, 2010.
9	EITAN, R. et al. The thyroid hormone, triiodothyronine, enhances fluoxetine-induced neurogenesis in rats: possible role in antidepressant-augmenting properties. <i>Int J Neuropsychopharmacol</i> , v. 13, n. 5, p. 553-561, Jun, 2010.
10	FENG, S. F. et al. Long-lasting effects of chronic rTMS to treat chronic rodent model of depression. <i>Behav Brain Res</i> , v. 232, n. 1, p. 245-251, Jun 15 2012.
11	GUR, T. L. et al. cAMP response element-binding protein deficiency allows for increased neurogenesis and a rapid onset of antidepressant response. <i>J Neurosci</i> , v. 27, n. 29, p. 7860-7868, Jul 18, 2007.

12	HASHIKAWA-HOBARA, N. et al. Roman chamomile inhalation combined with clomipramine treatment improves treatment-resistant depression-like behavior in mice. <i>Biomed Pharmacother</i> , v. 118, p. 109263, Oct, 2019.
13	HODES, G. E.; HILL-SMITH, T. E.; LUCKI, I. Fluoxetine treatment induces dose dependent alterations in depression associated behavior and neural plasticity in female mice. <i>Neurosci Lett</i> , v. 484, n. 1, p. 12-16, Oct 222010.
14	HOLICK, K. A. et al. Behavioral effects of chronic fluoxetine in BALB/cJ mice do not require adult hippocampal neurogenesis or the serotonin 1A receptor. <i>Neuropsychopharmacology</i> , v. 33, n. 2, p. 406-417, Jan, 2008.
15	IBI, D. et al. Social isolation rearing-induced impairment of the hippocampal neurogenesis is associated with deficits in spatial memory and emotion-related behaviors in juvenile mice. <i>J Neurochem</i> , v. 105, n. 3, p. 921-932, May, 2008.
16	JEDYNAK, P. et al. Mice with ablated adult brain neurogenesis are not impaired in antidepressant response to chronic fluoxetine. <i>J Psychiatr Res</i> , v. 56, p. 106-111, Sep, 2014.
17	JIANG, L. et al. Fluoxetine pretreatment promotes neuronal survival and maturation after auditory fear conditioning in the rat amygdala. <i>PLoS One</i> , v. 9, n. 2, p. e89147, 2014.
18	KHEMISSI, W. et al. Dysregulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis predicts some aspects of the behavioral response to chronic fluoxetine: association with hippocampal cell proliferation. <i>Front Behav Neurosci</i> , v. 8, p. 340, 2014.
19	LEE, S. et al. Antidepressant-like activity of the aqueous extract of <i>Allium macrostemon</i> in mice. <i>J Ethnopharmacol</i> , v. 131, n. 2, p. 386-395, Sep 15, 2010.
20	LEE, S. et al. Sub-chronic administration of rimonabant causes loss of antidepressive activity and decreases doublecortin immunoreactivity in the mouse hippocampus. <i>Neurosci Lett</i> , v. 467, n. 2, p. 111-116, Dec 25, 2009.
21	LI, H. Y. et al. Saikosaponin D relieves unpredictable chronic mild stress induced depressive-like behavior in rats: involvement of HPA axis and hippocampal neurogenesis. v. 234, n. 22, p. 3385-3394, Nov, 2017.
22	LI, W. L. et al. Chronic fluoxetine treatment improves ischemia-induced spatial cognitive deficits through increasing hippocampal neurogenesis after stroke. <i>J Neurosci Res</i> , v. 87, n. 1, p. 112-122, Jan2009.

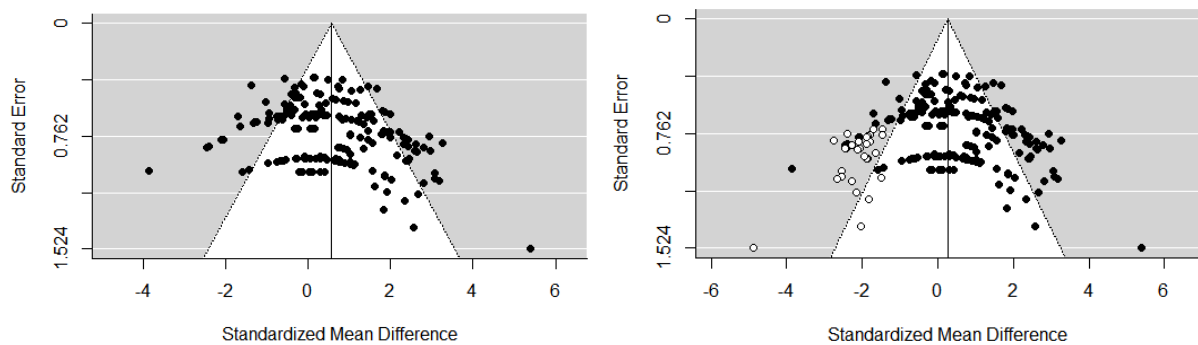
23	LU, M. et al. Iptakalim confers an antidepressant effect in a chronic mild stress model of depression through regulating neuro-inflammation and neurogenesis. <i>Int J Neuropsychopharmacol</i> , v. 17, n. 9, p. 1501-1510, Sep, 2014.
24	MA, J. et al. Xiaochaihutang attenuates depressive/anxiety-like behaviors of social isolation-reared mice by regulating monoaminergic system, neurogenesis and BDNF expression. <i>Brain Struct Funct</i> , v. 208, p. 94-104, Aug 17, 2017.
25	MARCUSSEN, A. B. et al. Increase in neurogenesis and behavioural benefit after chronic fluoxetine treatment in Wistar rats. <i>Acta Neurol Scand</i> , v. 117, n. 2, p. 94-100, Feb, 2008.
26	MARLATT, M. W.; LUCASSEN, P. J.; VAN PRAAG, H. Comparison of neurogenic effects of fluoxetine, duloxetine and running in mice. <i>Brain Res</i> , v. 1341, p. 93-99, Jun 23, 2010.
27	MEYER, E. et al. Myricitrin induces antidepressant-like effects and facilitates adult neurogenesis in mice. <i>Behav Brain Res</i> , v. 316, p. 59-65, Jan 1, 2017.
28	MORCUENDE, S. et al. Increased neurogenesis and brain-derived neurotrophic factor in neurokinin-1 receptor gene knockout mice. <i>Eur J Neurosci</i> , v. 18, n. 7, p. 1828-1836, Oct, 2003.
29	PAIZANIS, E. et al. Behavioural and neuroplastic effects of the new-generation antidepressant agomelatine compared to fluoxetine in glucocorticoid receptor-impaired mice. <i>Int J Neuropsychopharmacol</i> , v. 13, n. 6, p. 759-774, Jul, 2010.
30	PAO, L. H. et al. Three Chinese herbal medicines promote neuroproliferation in vitro, and reverse the effects of chronic mild stress on behavior, the HPA axis, and proliferation of hippocampal precursor cell in vivo. <i>J Ethnopharmacol</i> , v. 144, n. 2, p. 261-269, Nov 21, 2012.
31	PECHNICK, R. N. et al. p21Cip1 restricts neuronal proliferation in the subgranular zone of the dentate gyrus of the hippocampus. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , v. 105, n. 4, p. 1358-1363, Jan 29, 2008.
32	RAYEN, I. et al. Fluoxetine during development reverses the effects of prenatal stress on depressive-like behavior and hippocampal neurogenesis in adolescence. <i>PLoS One</i> , v. 6, n. 9, p. e24003, 2011.
33	SCHIAVON, A. P. et al. Influence of single and repeated cannabidiol administration on emotional behavior and markers of cell proliferation and neurogenesis in non-stressed mice. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i> , v. 64, p. 27-34, Jan 4, 2016.
34	SONG, N. et al. Involvement of CaMKIV in neurogenic effect with chronic fluoxetine treatment. <i>Int J Neuropsychopharmacol</i> , v. 16, n. 4, p. 803-812, May, 2013.

35	TACIANY BONASSOLI, V. et al. Subchronic administration of <i>Trichilia catigua</i> ethyl-acetate fraction promotes antidepressant-like effects and increases hippocampal cell proliferation in mice. <i>J Ethnopharmacol</i> , v. 143, n. 1, p. 179-184, Aug 30, 2012.
36	TANTI, A. et al. Differential environmental regulation of neurogenesis along the septo-temporal axis of the hippocampus. <i>Neuropharmacology</i> , v. 63, n. 3, p. 374-384, Sep, 2012.
37	VEGA-RIVERA, N. M. et al. Effect of sub-optimal doses of fluoxetine plus estradiol on antidepressant-like behavior and hippocampal neurogenesis in ovariectomized rats. <i>Psychoneuroendocrinology</i> , v. 57, p. 113-124, Jul, 2015.
38	VITALE, G. et al. Effects of [Nphe(1), Arg(14), Lys(15)] N/OFQ-NH ₂ (UFP-101), a potent NOP receptor antagonist, on molecular, cellular and behavioural alterations associated with chronic mild stress. <i>J Psychopharmacol</i> , v. 31, n. 6, p. 691-703, Jun, 2017.
39	WANG, Y. et al. LPS inhibits the effects of fluoxetine on depression-like behavior and hippocampal neurogenesis in rats. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i> , v. 35, n. 8, p. 1831-1835, Dec 1, 2011.
40	XING, H. et al. Antidepressant-like effect of the water extract of the fixed combination of <i>Gardenia jasminoides</i> , <i>Citrus aurantium</i> and <i>Magnolia officinalis</i> in a rat model of chronic unpredictable mild stress. <i>Phytomedicine</i> , v. 22, n. 13, p. 1178-1185, Dec 1, 2015.
41	ZAVVARI, F.; NAHAVANDI, A.; GOUDARZI, M. Fluoxetine attenuates stress-induced depressive-like behavior through modulation of hippocampal GAP43 and neurogenesis in male rats. <i>J Chem Neuroanat</i> , v. 103, p. 101711, Jan, 2020.
42	ZHANG, K. et al. Analysis of main constituents and mechanisms underlying antidepressant-like effects of Xiaochaihutang in mice. <i>J Ethnopharmacol</i> , v. 175, p. 48-57, Dec 4, 2015.
43	ZHANG, R. et al. Radix <i>Scutellariae</i> Attenuates CUMS-Induced Depressive-Like Behavior by Promoting Neurogenesis via cAMP/PKA Pathway. <i>Neurochem Res</i> , v. 43, n. 11, p. 2111-2120, Nov, 2018.

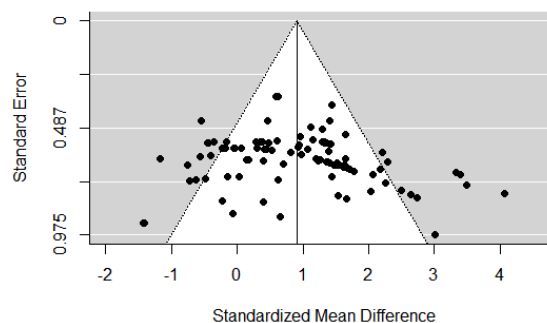
APÊNDICE E — Gráficos de funil e trim-and-fill dos subgrupos de publicações incluídas na revisão sistemática 1



Legenda: viés de publicação para as publicações entre os anos 2019 e 2014. Gráfico de funil (esquerda) e trim-and-fill (direita). CES (gráfico de funil) = 0,95; LIC 95% (0,79); LSC 95% (1,11). CES (trim-and-fill) = 0,72; LIC 95% (0,54); LSC 95% (0,91). Estudos ausentes n = 24.



Legenda: viés de publicação para as publicações entre os anos 2014 e 2009. Gráfico de funil (esquerda) e trim-and-fill (direita). CES (gráfico de funil) = 0,57; LIC 95% (0,39); LSC 95% (0,75). CES (trim-and-fill) = 0,26; LIC 95% (0,07); LSC 95% (0,45). Estudos ausentes n = 29.



Legenda: viés de publicação para as publicações entre os anos 2009 e 2003. CES (gráfico de funil) = 0,91; LIC 95% (0,72); LSC 95% (1,10). Estudos ausentes n = 0.

OBS: os gráficos são apresentados neste estudo diretamente do software R Studio, por esta razão, os termos estão descritos em inglês. O termo “standard error” é a denominação para erro padrão; e, “standardized mean

difference” significa diferença da média padronizada. Os tamanhos dos efeitos (pontos pretos) são calculados e plotados contra seus erros padrão, criando um gráfico de funil assimétrico (linhas pretas pontilhadas). A análise trim-and-fill indica a quantidade de estudos ausentes seriam necessários para criar assimetria no gráfico de funil. Estudos que possuem menor erro padrão estão plotados na parte superior do eixo y (eixo das ordenadas), enquanto o eixo x (eixo das abcissas) mostra o tamanho de efeito de cada estudo e o efeito combinado (linha central ou linha do valor estimado do tamanho do efeito total); pontos pretos representam os estudos incluídos na análise e os pontos brancos representam os estudos ausentes. Área branca do gráfico corresponde a $0.05 < p \leq 1.00$. Área cinza $0.00 < p \leq 0.05$.