



C A P Í T U L O 3

Depressão contagiante: Um modelo de depressão por contágio social

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.172112613013>

Lisiê Valéria Paz

Andressa Mayer

Mariáh Cecília Graeff Buchele

Helena Rodrigues Horta

Isabelle Canal Rodrigues

Léder Leal Xavier

TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

De acordo com a OMS (Organização Mundial da Saúde – do inglês World Health Organization (WHO)) cerca de 280 milhões de pessoas no mundo sofrem de depressão. Além disso, mais de 700 mil pessoas cometem suicídio todo ano, conferindo o posto de 4º maior causa de morte entre jovens de 15 a 29 anos de idade. Ainda segundo a mesma fonte, o Brasil é o país com maior prevalência de depressão da América Latina (1).

Para que o diagnóstico da Depressão Maior (DM) seja atribuído à um paciente, é necessário que 5 dos principais sintomas elencados à doença estejam presentes, são eles: humor deprimido, anedonia (que é definida pela diminuição do interesse em atividades prazerosas) sentimento de culpa ou inutilidade, falta de energia, dificuldade de concentração, alterações de apetite, retardo ou agitação psicomotora, distúrbios do sono ou pensamentos suicidas. Segundo o DSM-5 (Manual Diagnóstico

e Estatístico de Transtornos Mentais) esses sintomas devem persistir por, no mínimo, 2 semanas e um deles deve ser humor deprimido ou anedonia (2).

Os antidepressivos estão entre os tratamentos mais utilizados para o transtorno da depressão maior em todo o mundo. No entanto, sua eficácia permanece objeto de debate, sobretudo em razão dos efeitos de curto prazo, que em média são modestos, e da incerteza quanto ao equilíbrio entre benefícios e potenciais prejuízos a longo prazo, o qual nem sempre se traduz em melhora clara e sustentada da qualidade de vida da maioria dos pacientes (3). Devido à alta complexidade dos mecanismos patológicos da DM e a falta de sintomas característicos, é um desafio chegar em uma abordagem terapêutica eficaz na primeira intervenção farmacológica, fazendo com que o paciente migre entre diversos tratamentos até encontrar a melhor intervenção (4). Um estudo clássico observou que a primeira intervenção falha em cerca de 60-70% dos casos fazendo com que o paciente precise trocar ou combinar tratamentos em nova rodada de intervenção, demonstrando ainda que a taxa de remissão cai a cada nova tentativa farmacológica (5).

Existem diversas hipóteses que tentam explicar o desenvolvimento da DM. Por ser uma comorbidade que envolve alterações sistêmicas, são inúmeras as abordagens que contribuem para o entendimento dos mecanismos associados à doença, embora nenhuma delas consiga, sozinha, explicar todas as bases patológicas da DM. Dentre as hipóteses mais difundidas estão: A) Hipótese da disfunção do eixo HPA (hipotálamo-hipófise-adrenal): altos níveis de glicocorticoides desempenham um papel fundamental na patogênese da DM (6); B) Hipótese das monoaminas: a deficiência funcional de serotonina (5-HT), dopamina (DA) e norepinefrina (NE) como principal contribuinte da DM (7) C) Hipótese inflamatória: a neuroinflamação induzida por espécies reativas de oxigênio (ERO), citocinas inflamatórias e ativação de inflamossomos é sugerida como promotora da DM (8); D) Hipótese da anomalia genética e epigenética: alguns genes são essencialmente ligados à susceptibilidade à DM (9); E) Hipótese da remodelação cerebral estrutural e funcional: Exames post-mortem de pacientes com DM associam a patologia à redução da densidade de células gliais no córtex pré-frontal (CPF), hipocampo e amígdala (10–12); F) Hipótese sociopsicológica: Eventos traumáticos ou estressantes ao longo da vida representam altos riscos para a ocorrência de DM (13–15) (figura 1).

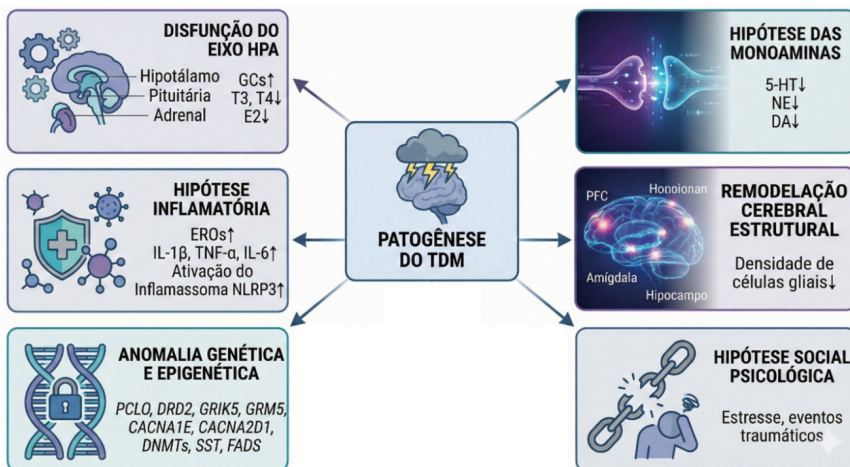


Figura 1 - Principais hipóteses associadas à patogenicidade do Transtorno Depressivo Maior (TDM). Esquema representando as múltiplas hipóteses neurobiológicas e psicossociais, incluindo a disfunção do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (HPA), caracterizada por alterações nos glicocorticoides (GCs), hormônios tireoidianos (T3, T4) e estradiol (E2); a hipótese das monoaminas, com redução de serotonina (5-HT), noradrenalina (NE) e dopamina (DA); a hipótese inflamatória, envolvendo aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs), citocinas pró-inflamatórias (IL-1β, TNF-α, IL-6) e ativação do inflamassoma NLRP3; a remodelação cerebral estrutural, com alterações em regiões como córtex pré-frontal (PFC), amígdala e hipocampo, além de redução da densidade de células gliais; anomalias genéticas e epigenéticas; e fatores sociais e psicológicos, como estresse e eventos traumáticos. Esses mecanismos interagem de forma dinâmica e bidirecional, contribuindo para o desenvolvimento e manutenção do TDM. Adaptado de Lulu Cui et al., (2024) (4).

Embora tenhamos diversos fármacos para o tratamento da DM disponíveis e outra ampla gama atualmente em desenvolvimento e ensaios clínicos, é urgente que desenvolvemos novas terapias de ação rápida e efetiva (16,17). O retorno terapêutico de medicamentos que tratam da depressão é limitado e em diversos casos modesto, isso se relaciona a uma compreensão insuficiente da biologia subjacente a esse transtorno, refletindo, de forma direta, nas limitações das abordagens atuais de diagnóstico (18). Conforme mencionado, os critérios do DSM-5 elencam nove sintomas autorreferidos, e indivíduos que apresentam cinco ou mais desses sintomas são diagnosticados com DM. Não parece provável que os sintomas descritos no DSM-5 constituam, de forma consistente, a manifestação de uma única causa patológica, especialmente à luz de evidências que sugerem a existência de diversos padrões biológicos distintos, englobando diversas das teorias supracitadas simultaneamente, com perfis sintomatológicos diferentes entre homens e mulheres (19–21). Dessa forma, estudos sugerem que a definição de depressão proposta pelo DSM-5 representa um agrupamento de subtipos da doença distintos

e provavelmente altamente heterogêneos, com fronteiras imprecisas, os quais deveriam ser investigados de maneira independente e possivelmente demandam estratégias terapêuticas específicas (22).

DEPRESSÃO MAIOR EM MODELO ANIMAL

Para compreender os mecanismos biológicos intrínsecos que operam no desenvolvimento da DM é necessário se utilizar de modelos biológicos animais. Existem na literatura científica diversas formas de se induzir um fenótipo depressivo em murinos, entre eles destaca-se: o modelo de exposição crônica e imprevisível ao estresse (23); o modelo de desamparo aprendido (24); o modelo que se utiliza da administração exógena de glicocorticoides (25); o modelo de depressão por bulbectomia olfatória (26); o modelo de derrota social (27); e o modelo que enfatiza a manipulação genética (28,29) (Figura 2). Cada um desses modelos tem vantagens e desvantagens e engloba um conjunto ligeiramente diferente de sintomas e alterações comportamentais.

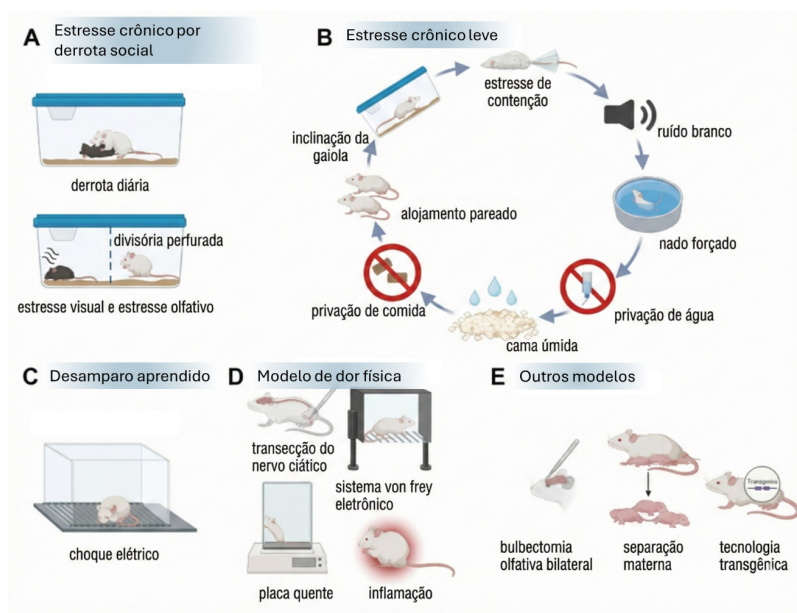


Figura 2 - Principais paradigmas para indução do fenótipo do tipo depressivo em modelo murino. (A) Modelo de estresse crônico por derrota social, envolvendo exposição diária a um animal agressor, com manutenção do contato sensorial por meio de divisória perfurada, promovendo estresse visual e olfativo. (B) Modelo de estresse crônico leve (CUMS), caracterizado pela aplicação imprevisível e alternada de estressores de baixa intensidade, como inclinação da gaiola, estresse por contenção, ruído branco, nado forçado, privação de água ou alimento, cama úmida e alojamento pareado. (C) Modelo de desamparo aprendido, baseado na exposição a choques elétricos

incontroláveis. (D) Modelos de dor física, incluindo transecção do nervo ciático, avaliação por sistema eletrônico de Von Frey, teste da placa quente e indução de inflamação. (E) Outros modelos experimentais relevantes, como bulbectomia olfatória bilateral, separação materna e manipulações por tecnologia transgênica. Esses paradigmas permitem investigar diferentes dimensões comportamentais e neurobiológicas associadas ao estresse e à depressão. Adaptado de Xiangyun Tian et al., (2024) (30).

Estresse crônico moderado imprevisível (CUMS, do inglês *Chronic Unpredictable Mild Stress*) é um dos métodos mais utilizados para induzir sintomas depressivos em modelo animal. Se define em um paradigma que expõe continuamente o animal à estímulos estressores não previsíveis e de baixa intensidade por um longo período. A apresentação contínua do mesmo estressor resulta na adaptação e pode reduzir a intensidade dos sintomas do tipo depressivo e ansioso, dessa forma utiliza-se uma série de estressores em ordem imprevisível que podem variar desde pequenas reduções de temperatura, perturbações no ciclo claro-escuro, mudanças de companheiros de gaiola ou maravalha úmida até privação diária de água ou alimento. Esse protocolo, de duração entre 3 semanas a 3 meses, objetiva reproduzir um desenvolvimento gradual de um estado do tipo crônico depressivo em resposta ao estresse (30).

O CUMS resulta em diversas alterações fisiológicas, incluindo alterações na regulação de corticosterona pelo eixo HPA, neurogênese comprometida, disfunção sináptica e alterações na expressão gênica (31). Além disso, esse modelo também leva a alterações comportamentais observáveis como redução na resposta à recompensa, distúrbios de sono, comportamento alterado no teste de campo aberto e diminuição no consumo de sacarose (considerado indício de anedonia) (31). Dessa forma, os estudos elencam o CUMS como um ótimo modelo para o estudo da neuropatologia depressiva. No entanto, estabelecer esse paradigma em um novo laboratório pode ser desafiador, e replicar os dados entre diferentes laboratórios é por vezes difícil, possivelmente devido ao seu protocolo extenso, bem como aos fenótipos leves e variáveis (32). A large number of recent publications have confirmed that CMS causes behavioural changes in rodents that parallel symptoms of depression. This review summarizes studies from over sixty independent research groups that have reported decreases in reactivity to rewards, and a variety of other depression-like behaviours, in rats or mice, following exposure to CMS. Together, these changes are referred to as a 'depressive' behavioural profile. Almost every study that has examined the effects of chronic antidepressant treatment in these procedures has reported that antidepressants were effective in reversing or preventing these 'depressive' behavioural changes. (The single exception is a study in which the duration of treatment was too brief to constitute an adequate trial..

A compreensão da DM representa um desafio à ciência devido a sua complexidade e limitações. Diante disso, dados comportamentais obtidos de experimentos em modelo animal, embora necessários, são amplamente criticados devido a uma combinação de ceticismo quanto à representação das complexas faculdades humanas em animais menos complexos e a uma produção relativamente baixa de tratamentos eficazes para as doenças neuropsiquiátricas (33).

Apesar da sua relevância, o debate sobre o valor da experimentação animal no campo da psiquiatria deve levar em consideração que modelos animais não são, nem nunca foram desenhados para representar a condição humana em sua integralidade (34), mas sim representar características específicas da DM. Essa ferramenta nos permite alcançar uma melhor compreensão de funções biológicas essenciais que são centrais para a doença, e assegurar que esse nível de compreensão seja passível de aplicação translacional (35). Exatamente nesse contexto, a pesquisa moderna com uso de modelo animal tem se afastado de referências amplas como “modelos animais de depressão” e caminhado em direção ao uso de termos como “modelos animais de aspectos da depressão”. Dessa forma, a indução de sintomas do tipo depressivo em animais experimentais, respeitando as especificidades do protocolo de indução e os efeitos relacionados, segue sendo uma abordagem relevante para identificar os processos biológicos subjacentes à doença (33).

BASES NEUROBIOLÓGICAS DA DEPRESSÃO

Apesar da DM ter sido amplamente estudado nas últimas décadas, as alterações neurobiológicas e os mecanismos celulares envolvidos ainda não foram completamente elucidados devido à sua enorme complexidade e etiologia multifacetada. Nesse sentido, é preciso explorar diferentes níveis de alterações biológicas e psicológicas em busca de compreender as disfunções observadas em um indivíduo depressivo.

Estudos de neuroimagem, tanto em humanos quanto em modelo animal, sugerem que a depressão apresenta uma alteração na conexão entre diversas regiões do encéfalo e que essas disfunções estariam relacionadas à uma mudança estrutural e consequentemente funcional (36). Quanto às alterações funcionais, estudos demonstram um hipometabolismo do córtex pré-frontal e hiperativação de estruturas como amígdala e tálamo, além de reduções no volume do hipocampo e do córtex orbitofrontal (20,37,38). Esse padrão sugere prejuízo no controle cortical superior sobre circuitos emocionais subcorticais, contribuindo, principalmente, para déficits na regulação do humor e processamento de estímulos emocionais. Alterações na conectividade funcional entre as regiões citadas constituem um eixo central do transtorno depressivo.

Pacientes com sintomas depressivos, ainda sem tratamento, apresentam aumento da conectividade entre o córtex pré-frontal direito e a amígdala em comparação a indivíduos saudáveis (39). Esse achado é consistente com o modelo de lateralização das emoções, segundo o qual, o córtex pré-frontal direito está mais envolvido no processamento de estímulos emocionais negativos, enquanto o hemisfério esquerdo se associa preferencialmente a estímulos positivos (40). Assim, disfunções no pré-frontal direito podem comprometer a regulação de emoções aversivas, favorecendo a hiperconectividade com a amígdala observada na depressão (41). Esse modelo também fundamenta abordagens terapêuticas neuromodulatórias, como a estimulação transcraniana por corrente contínua, que busca restaurar o equilíbrio inter-hemisférico por meio da estimulação do córtex pré-frontal esquerdo e inibição do direito (42). Evidências complementares com o uso de espectroscopia funcional no infravermelho próximo (fNIRS), método não invasivo de avaliação hemodinâmica cortical(43), demonstram um padrão hemodinâmico alterado e menor oxigenação no córtex pré-frontal esquerdo de pacientes depressivos durante tarefas emocionais (44), reforçando a noção de hipoativação pré-frontal, especialmente à esquerda, ligada à doença.

O córtex cingulado ocupa posição central nesse circuito por integrar informações emocionais, cognitivas e sensorio-motoras (45). A porção dorsal está associada a aspectos cognitivos da emoção, como a resolução de conflitos frente a estímulos negativos, enquanto a porção ventral mantém conexões com amígdala, tálamo, hipotálamo e áreas pré-frontais e orbitofrontais envolvidas na regulação do humor (37). Estudos de ressonância magnética funcional (fMRI, - do inglês *Functional Magnetic Resonance Imaging*) também relacionam o córtex cingulado, especialmente sua porção anterior, ao processamento da empatia (46–48). Reduções na reatividade dessa região têm sido descritas tanto em transtornos caracterizados por déficit empático quanto em depressão maior (49–51). De fato, pacientes com depressão maior demonstram dificuldade em sustentar relações interpessoais, o que pode ser resultado de uma incapacidade de entender e responder aos sentimentos e emoções alheias (52). Entretanto, parte das alterações empáticas observadas em pacientes com depressão pode estar associada ao uso de antidepressivos, e não exclusivamente ao transtorno (53).

A atividade do córtex cingulado também tem sido investigada como biomarcador clínico. Maior reatividade basal pré-tratamento nessa região foi associada a melhor resposta a ISRS (inibidores seletivos da recaptação de serotonina) após seis semanas, enquanto menor ativação não previu melhora (54,55). Paralelamente, tem sido reportado evidências de uma desregulação glutamatérgica na região do córtex cingulado e pré-frontal de pacientes depressivos (56,57). Revisões indicam redução

de glutamina, mais do que de glutamato, sugerindo possível comprometimento glial na fisiopatologia depressiva (58).

Apesar das distintas alterações estruturais e funcionais que podem ser encontradas no quadro depressivo, o cérebro possui uma capacidade natural de neuroplasticidade responsável pela proteção e desenvolvimento neuronal, além da modulação de neurotransmissores, a partir do fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF). Recentemente, diversos estudos apontam uma diminuição da concentração de BDNF em indivíduos acometidos pelo transtorno depressivo, sendo possível correlacionar essa redução a uma sintomatologia depressiva mais grave (59). Além disso, alterações nos níveis desse neurotrófico estão associados a diferentes doenças neurodegenerativas como o Alzheimer, Huntington e o Parkinson, visto que a redução dos níveis contribui para a atrofia neuronal e declínio cognitivo. Seguindo essa linha de pesquisa, foi observado que tratamentos para o DM que estimulam a prática de exercícios físicos e uso de antidepressivos ISRS levam ao aumento dos níveis de BDNF. Um estudo realizado com 45 pacientes fazendo uso de ISRS por 100 dias apresentou redução na ativação de genes responsáveis pela diminuição da produção do BDNF, além da diminuição dos sintomas depressivos (60).

Como mencionado anteriormente, o sistema imune também desempenha um papel relevante no desenvolvimento da depressão, uma vez que medeia a resposta do organismo aos danos provocados por um estressor por meio de respostas inflamatórias que podem se tornar crônicas (61,62). Pacientes com DM frequentemente apresentam aumento de marcadores inflamatórios, os quais se associam à maior gravidade de sintomas depressivos, incluindo fadiga, distúrbios do sono, humor deprimido e redução do apetite (63) and whether these associations are potentially causal. Data was from 147,478 individuals from the UK Biobank (UKB). Na prática, o uso clínico de fármacos anti-inflamatórios como os Anti-Inflamatórios Não Estereoidais (AINEs), inibidores de citocina, estatinas e minociclinas tendem a amenizar os sintomas depressivos de alguns pacientes (64). Além disso, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como a Interleucina-6 e a Proteína C Reativa, têm sido detectados no sangue periférico e no líquido cefalorraquidiano desses pacientes (65,66). Contudo, a expressão da resposta inflamatória não é homogênea entre os indivíduos, podendo manifestar-se de formas distintas no sistema nervoso central e na periferia (67).

A neuroinflamação refere-se a uma série de respostas imunes geradas pelo sistema nervoso central em resposta ao estresse, manifestando-se principalmente pela ativação e pelo aumento do número de células da microglia, responsável por manter a homeostase cerebral (68,69). A ativação das células da microglia pode funcionar de dois tipos, a chamada ativação clássica (ou M1), secretando citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral- α (TNF- α), IL-1 β , IL-6, IL-12 e

espécies reativas de oxigênio ou nitrogênio; ou realizar a ativação alternativa (M2) que induz uma resposta antiinflamatória a partir da emissão de BDNF, TGF- β e IL-10 (70). Estudos em modelo animal confirmaram que a microglia, quando ativada, altera a função neuronal por meio da liberação de mediadores pró-inflamatórios visando a manutenção do tecido cerebral danoso, o que se associa a comportamento do tipo depressivo em roedores submetidos ao estresse (71,72). A partir de uma longa exposição ao estresse e consequente ativação crônica da microglia, observa-se a emissão de neurotoxinas capazes de desregular a função cerebral e de contribuir para a piora de outras patologias adjacentes. Além disso, a neuroinflamação interfere na sinalização do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), central para a sobrevivência neuronal, plasticidade sináptica e neurogênese (73). A relação entre neuroinflamação e depressão é, notavelmente, bidirecional: a inflamação sistêmica pode induzir sintomas depressivos, e o estresse crônico, por sua vez, perpetua um estado neuroinflamatório, criando um ciclo vicioso que agrava a patologia (74). Estudos realizados em pacientes a partir da Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) demonstraram aumento da Proteína Translocadora (TSPO) - um marcador da ativação de microglia - no córtex cingulado anterior e no córtex pré-frontal subgenua de pacientes acometidos pela DM quando comparados com indivíduos saudáveis (75). O aumento de TSPO tem sido associado a casos graves de depressão, quando há ideação suicida. Inclusive, altos níveis de TSPO em pacientes depressivos tem maior correlação ao suicídio do que o próprio diagnóstico de DM (76).

Além de modular a atividade neuronal, as alterações neuroinflamatórias mediadas pela ativação microglial também impactam processos plásticos fundamentais do sistema nervoso central. Entre esses processos, destaca-se a neurogênese hipocampal, particularmente no giro dentado, região crítica para a formação de memórias e para a regulação emocional. Estudos realizados em animais submetidos a protocolos de estresse apontam uma disfunção do processo de neurogênese do giro dentado. Diferentes déficits cognitivos estão associados com o DM, incluindo o mau desempenho da memória de curto e longo prazo, ocasionando na falta de atenção e memória de trabalho prejudicada. Apesar de não afetar diretamente a quantidade de neurônios, a neuroinflamação pode prejudicar a diferenciação completa de células neurais em neurônios maduros nessa região, contribuindo para as alterações cognitivas descritas (77).

Outra hipótese dominante a respeito das causas da depressão inclui a disfunção no eixo HPA, sistema neuroendócrino responsável pela regulação das respostas biológicas ao estresse. O hipotálamo é responsável pela emissão do Fator de Liberação da Corticotrofina (CRH), capaz de sensibilizar a hipófise e estimular a liberação do Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH), responsável pela síntese de glicocorticoides pelas glândulas suprarrenais (78). O principal glicocorticoide liberado

em humanos é o Cortisol (corticosterona em roedores), e atua tanto em receptores mineralocorticoides (RM) e receptores glicocorticoides (GR). A ligação do cortisol em receptores GR promove um feedback negativo inibindo a liberação de CHR e ACTH. A exposição a estresse crônico tende a dessensibilizar esses receptores, o que resulta na supressão insuficiente de cortisol (79). Além dos estressores externos, a desregulação do eixo HPA também aparenta ter fundamento genético. Estudos apontam para a superexpressão do gene FKBP51 em diferentes distúrbios psiquiátricos como a depressão, bipolaridade, esquizofrenia e outros (80). A proteína FKBP51, produzida pelo gene de mesmo nome, é capaz de inibir fortemente os receptores GR e consequentemente desregular significativamente o sistema neuroendócrino quando tem sua expressão alterada (80). Diferentes estudos apontam alterações na regulação desse eixo em pacientes com DM, normalmente associando essas alterações à exposição precoce ao estresse ou situações traumáticas (81).

A hipótese das monoaminas é uma das bases neurobiológicas mais estudadas na fisiologia da depressão e foi proposta há mais de 50 anos. As monoaminas são neurotransmissores capazes de modular circuitos neuronais responsáveis pelo processamento de informações, reações emocionais e cognitivas, afetando a atenção, o aprendizado, a memória, desenvolvimento de vícios e percepção da dor (82). Inicialmente, sugeriu-se que uma deficiência nos sistemas noradrenérgico e serotoninérgico desempenhassem papel importante na fisiopatologia do transtorno, dado que fármacos que aumentam a disponibilidade sináptica de monoaminas (serotonina, dopamina e noradrenalina) melhoram os sintomas depressivos (83). Entretanto esse papel ainda não é claro dado que, estudos mostram que existem pacientes diagnosticados com depressão que não apresentam deficiência na produção, liberação ou recepção de serotonina, ainda que apresentem melhora clínica após tratamento com ISRS (84). Além disso, a depleção de monoaminas em indivíduos sadios não produz um fenótipo depressivo (85).

Os antidepressivos atuam, em geral, aumentando a disponibilidade dessas monoaminas nos circuitos neurais. Esse resultado pode ser alcançado através inibição da recaptação pré-sináptica, ou pelo bloqueio de sua degradação enzimática (83). Entre as principais classes de medicamentos utilizadas estão os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, os inibidores da recaptação de noradrenalina e os antidepressivos tricíclicos, que apresentam menor especificidade. Embora esse modelo tenha orientado o desenvolvimento de tratamentos eficazes, ele não explica integralmente a complexidade da depressão (86). Uma significativa parcela, cerca de 30% dos pacientes, não apresentam resposta satisfatória apenas com farmacoterapia, levando-os a cessar o tratamento, trocar ou combinar medicações ou, no melhor cenário, buscar abordagens terapêuticas combinadas com terapias não-medicamentosas, como exercícios físicos e auxílio psicológico (87).

Grandes estudos de meta-análise e mapeamento genético têm chamado atenção para a bases genéticas da depressão maior, em estudo recente foi possível correlacionar mais de 100 loci - mais especificamente, 102 variações e 269 genes - demonstrando a característica poligênica do distúrbio. Além da identificação, esses genes foram associados a importantes funções como o desenvolvimento de estruturas sinápticas e rotas de neurotransmissão (88). Apesar disso, os genes identificados possuem níveis de herdabilidade que variam de 30 a 50%, sendo valores considerados moderados comparado a outros distúrbios psiquiátricos, como a esquizofrenia, transtorno bipolar e déficit de atenção que variam entre 75 e 80% (88,89). Não há um consenso a respeito dos genes causadores da depressão, mas a literatura discute a importância dos seguintes genes: *VPS10* (proteína de classificação vacuolar 10), *SORCS3* (um receptor transmembrana); *NEGR1* (regulador de crescimento neuronal 1); *TCF4* (fator de Transcrição 4); *RAB27B* (oncogene codificante de proteínas); *PCLO* (tráfego de vesículas pré-sinápticas); *GRIK5* (um receptor ionotrópico de glutamato); *GRM5* (um receptor metabotrópico de glutamato); *CACNA1E* (subunidade alfa1 do canal de cálcio dependente de voltagem) e *CACNA2D1* (subunidade auxiliar alfa2 delta1 do canal de cálcio dependente de voltagem) (4,88).

Da mesma forma, destaca-se a importância da epigenética como um componente relevante na compreensão da depressão, referindo-se às modificações na expressão gênica resultantes da interação entre fatores ambientais e o genoma, sem alteração da sequência do DNA. Os mecanismos epigenéticos incluem a metilação do DNA (frequentemente em regiões ricas em citosina seguida por guanina) que recrutam proteínas ligantes de metilação e modulam a ativação ou repressão gênica; modificações pós-traducionais das histonas, como metilação e acetilação, que alteram a estrutura da cromatina e regulam a acessibilidade do DNA à maquinaria transcricional; e a ação de microRNAs, pequenas moléculas de RNA não codificante que exercem controle pós-transcricional sobre a expressão gênica (89). Por meio desses processos, a regulação epigenética pode influenciar sistemas biológicos centrais na fisiopatologia da depressão, incluindo a resposta ao estresse, a função neuroendócrina, a neurotransmissão monoaminérgica e a neuroinflamação (90).

Embora os mecanismos neurobiológicos sejam centrais para a compreensão da depressão, a literatura evidencia que esses processos não atuam de forma isolada, sendo fortemente modulados pelas experiências psicossociais ao longo da vida. Diferentes condições ambientais constituem fatores de risco relevantes para o desenvolvimento do transtorno depressivo maior (MDD). Na infância e adolescência, destacam-se a depressão parental, a vulnerabilidade cognitiva reforçada por interações familiares negativas, contextos familiares disfuncionais, experiências de abuso físico ou emocional e a ausência de comunicação e suporte afetivo adequados (91). Já na vida adulta, eventos como divórcio, desemprego, dificuldades financeiras, doenças

concomitantes, luto, conflitos judiciais, exposição à violência e outras experiências traumáticas assumem maior relevância. A forma como esses eventos impactam a saúde mental depende do estágio do desenvolvimento, uma vez que a capacidade de enfrentamento, a maturidade emocional e os recursos psicossociais disponíveis variam ao longo da vida. Assim, experiências adversas exercem efeitos distintos conforme o período em que ocorrem, reforçando a necessidade de compreender a depressão como resultado da interação dinâmica entre vulnerabilidades biológicas e influências ambientais (92).

PAPEL DO AMBIENTE NA SAÚDE MENTAL

O ambiente em que uma pessoa vive exerce uma influência profunda sobre sua saúde mental, atuando tanto como fator de proteção quanto de risco para o desenvolvimento e manutenção de transtornos psiquiátricos. Desde aspectos físicos, como a qualidade do ar e acesso a espaços verdes, até variáveis sociais e econômicas, como condições de moradia e urbanização fazem diferença nessa ambientalização. Uma revisão recente destaca que condições ambientais adversas, incluindo poluição atmosférica e alto nível de estresse urbano, estão associadas a desfechos negativos na saúde mental (93) psychological, social, and environmental factors. As such, developing state-of-the-art mental health knowledge requires collaboration across academic disciplines, including environmental science. To assess the current contribution of environmental science to this field, a scoping review of the literature on environmental influences on mental health (including conditions of cognitive development and decline.

Um estudo longitudinal trouxe evidências de que determinantes ambientais podem influenciar diretamente os sintomas da depressão e ansiedade ao longo de anos. Esse estudo analisou dados coletados ao longo de oito anos e mostrou que a mobilidade residencial e a privação socioambiental em áreas de moradia estão associadas de forma bidirecional com a piora de desfechos de saúde mental. Nesse contexto, sugerindo que condições ambientais residenciais moldam trajetórias de bem-estar psicológico, incluindo depressão e ansiedade em adultos (94).

Em humanos, evidências mostram que o ambiente em que o indivíduo está inserido pode influenciar diretamente o funcionamento cerebral, especialmente em situações de estresse. Um estudo de neuroimagem demonstrou que pessoas que vivem em áreas urbanas apresentam maior ativação da amígdala durante tarefas que envolvem estresse social. Por outro lado, a exposição ao ambiente urbano durante fases precoces da vida está associada a alterações no córtex cingulado anterior, região importante para a regulação emocional. Esses achados sugerem

que diferentes experiências ambientais ao longo da vida são capazes de moldar a forma como o cérebro responde a estímulos sociais desafiadores (95).

Em populações vulneráveis, como crianças e adolescentes, o ambiente desempenha um papel ainda mais crítico devido à plasticidade do sistema nervoso em desenvolvimento. Pesquisas em saúde infantil indicam que fatores ambientais, incluindo pobreza, condições de vida inseguras e adversidades no início da vida estão associados a um maior risco de dificuldades emocionais e comportamentais. Esses fatores podem interagir com processos neurobiológicos em períodos sensíveis de desenvolvimento, resultando em efeitos persistentes ao longo da vida (96).

Compreender de que forma o ambiente modula aspectos biológicos e comportamentais torna-se um desafio central tanto para a pesquisa clínica quanto para a investigação científica experimental. Se adversidades precoces podem comprometer circuitos neurais em formação e aumentar a vulnerabilidade psicopatológica, por outro lado, observa-se que ambientes favoráveis e estimulantes têm potencial para promover plasticidade adaptativa e fortalecer mecanismos de regulação emocional e cognitiva. Assim, para elucidar os mecanismos causais que conectam ambiente e neurodesenvolvimento, torna-se fundamental recorrer a modelos experimentais, pois estes permitem manipular sistematicamente variáveis ambientais e observar seus efeitos sobre o cérebro e o comportamento.

Em modelos experimentais, o enriquecimento ambiental (EA) constitui uma das principais abordagens para investigar, de maneira controlada, a influência das experiências ambientais sobre o funcionamento cerebral. O EA é um princípio de manejo animal que busca melhorar a qualidade do cuidado de animais em cativeiro por meio da identificação e do fornecimento dos estímulos ambientais necessários para um bem-estar psicológico e fisiológico (97). De modo geral, o termo se refere a objetos ou práticas que estimulam a expressão de comportamentos típicos da espécie em cativeiro e/ou biotério.

Existem muitos pontos em comum entre as estratégias de enriquecimento, especialmente em relação aos seus componentes básicos, mas a decisão sobre quais itens de enriquecimento fornecer deve ser baseada no comportamento característico da espécie. Um dos aspectos mais fundamentais de um plano de enriquecimento envolve o enriquecimento físico (por exemplo, a gaiola). Nesse sentido, o recinto de EA deve conter diferentes formas de enriquecimento estrutural, como poleiros, balanços, estruturas para brincar e descansar, caixas-ninho e esconderijos, além de normalmente fornecer um espaço mais amplo que o habitual. Esse tipo de enriquecimento aumenta a complexidade do ambiente e oferece aos animais oportunidades para expressar comportamentos típicos da espécie, como brincar, se locomover e explorar (98).

Essas adições de brinquedos, como objetos de madeira, bolas, ossos/mordedores ou materiais de mastigação, atendam à necessidade dos roedores de desgastar seus incisivos, que crescem continuamente. Os roedores também necessitam de substratos para escavação e oportunidades de forrageamento (busca por alimento), oferecidas através de comida espalhada ou petiscos naturais. Oferecer plataformas, cordas, rodas de exercício e escadas também são necessários para motivar atividade física voluntária. Os objetos podem ser disponibilizados permanentemente dentro da gaiola do animal ou alternados (rotacionados) para evitar a habituação ao objeto.

Os roedores adaptam-se rapidamente a novos ambientes, e o efeito do EA pode cessar com o tempo. Assim, a novidade e as rotinas de alteração da gaiola podem ajudar a manter os efeitos positivos do EA (99) negative states such as boredom and distress might arise. Environmental enrichment (EE. E por fim, A interação social é outro importante pilar do enriquecimento ambiental. Para os roedores, o enriquecimento social pode ser realizado ao se permitir contato visual, físico, auditivo ou olfativo com outros animais, o que geralmente tem aspectos positivos no comportamento e fisiologia do animal. Inclusive, em alguns casos, os ratos machos podem ficar estressados quando colocados isolados em ambientes enriquecidos, mas em geral se adaptam bem em situações de grupo (100).

Ainda, o EA induz a neuroplasticidade, que é a reorganização adaptativa de redes neurais em resposta a estímulos sensoriais, cognitivos e sociais (101) also known as neural plasticity or brain plasticity, is a process that involves adaptive structural and functional changes to the brain. A good definition is "the ability of the nervous system to change its activity in response to intrinsic or extrinsic stimuli by reorganizing its structure, functions, or connections." Clinically, it is the process of brain changes after injury, such as a stroke or traumatic brain injury (TBI, assim como a neurogênese, ou seja, a formação de novos neurônios, especialmente no hipocampo. Esses processos estão associados à melhora de funções cognitivas e emocionais e têm eficácia demonstrada em modelos de transtornos mentais (102). Em contexto experimental, ambientes enriquecidos favorecem interações sociais e melhoram condições biológicas, promovendo comportamentos menos ansiosos do que aqueles observados em ambiente padrão (103). Por essas razões, o EA tem sido apontado como uma abordagem não invasiva com potencial neurobiológico para favorecer a recuperação funcional e atenuar alterações associadas a diferentes distúrbios cerebrais. Esses efeitos observados parecem envolver processos biológicos complexos, dentre a modulação da expressão gênica e de vias moleculares relacionadas à sobrevivência celular, à regulação da apoptose e a mecanismos de neuroproteção(104).

Ademais, a neuroproteção induzida pelo enriquecimento ambiental ocorre por meio da redução do estresse oxidativo e da inflamação cerebral, atenuação da

barreira hematoencefálica e aumento da indução de angiogênese e neurogênese. Esses são considerados fatores protetores cognitivos, enquanto sua ausência se associa a maior risco de declínio cognitivo e desenvolvimento de patologias (105). Assim, o EA, como intervenção não farmacológica, surge como forma de desacelerar a progressão de doenças neurodegenerativas, entre elas distúrbios complexos como doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP), doença de Huntington (DH), esclerose lateral amiotrófica (ELA) e esclerose múltipla (EM) (106).

Em contexto experimental, as neurotrofinas, especialmente o BDNF, são consideradas mediadoras centrais dos efeitos do enriquecimento ambiental sobre o cérebro. Evidências indicam que o BDNF desempenha papel intrínseco nas melhorias da cognição e da plasticidade sináptica em camundongos com lesão nervosa, observadas após exposição ao EA (107) motor, and cognitive stimuli, resulting from interactions with the environment, play a key role in optimizing and modifying the neuronal circuitry required for normal brain function. An experimental animal model for this phenomenon comprises environmental enrichment (EE. Ainda, a ativação do receptor de BDNF não apenas estimula a neurogênese, mas também reduz processos apoptóticos e regula a atividade sináptica por meio de múltiplas cascatas intracelulares, como as vias MAPK/ERK, PI3K/Akt e PLCγ (108).

Cada uma dessas vias possuem um funcionamento que corrobora com esses achados relacionados ao BDNF. Por exemplo, a via MAPK/ERK, ativada após a ligação do BDNF ao receptor TrkB, promove a transcrição de genes pró-sobrevivência e inibe proteínas pró-apoptóticas, sendo essencial para processos como neurogênese, diferenciação neuronal e plasticidade sináptica. Já a via PI3K/Akt estimula a sobrevivência celular por meio da ativação da Akt, que sequestra proteínas pró-apoptóticas no citoplasma, afastando-as de seus alvos transcripcionais, favorecendo a expressão de genes relacionados à manutenção da viabilidade neuronal. Por sua vez, a via PLCγ aumenta a concentração intracelular de cálcio e ativa a proteína quinase C (PKC), modulando a atividade sináptica, o crescimento de neuritos e contribuindo para a plasticidade estrutural neuronal (108). Esses achados demonstram a importância do BDNF como um modulador da adaptação neuronal frente aos estímulos ambientais e sinalizam para um potencial papel na fisiopatologia e no tratamento de diversas doenças neurológicas.

No âmbito da pesquisa clínica em humanos, se “translaciona” o enriquecimento ambiental como a oferta de diferentes estímulos cognitivos, sensoriais, motores e sociais que incentivam o indivíduo a interagir de forma mais ativa com o ambiente. Isso pode ocorrer, por exemplo, por meio da participação em programas de reabilitação multidisciplinar, da realização de atividades cognitivamente desafiadoras, da interação social, da prática de exercícios físicos e da exposição a ambientes mais estimulantes. Assim, o enriquecimento ambiental não se refere a um elemento isolado, mas a uma

estratégia mais ampla, com potencial terapêutico e preventivo. Experiência essa voltada para promover a plasticidade neural, favorecer a recuperação funcional e contribuir para o bem-estar físico e psicológico (109,110).

Dessa forma, entende-se que o EA tem importante impacto no desenvolvimento e reabilitação do cérebro, aumentando a neuroplasticidade, diminuindo respostas inflamatórias e retardando déficits cognitivos. No contexto da saúde mental, o EA oportuniza uma forma de terapia de reabilitação não invasiva que oferece protagonismo para o bem-estar e qualidade de vida (111).

CONTÁGIO EMOCIONAL

O contágio emocional refere-se ao processo pelo qual o estado emocional de um indivíduo é reproduzido por outro de maneira automática, sem que haja necessariamente consciência sobre a origem dessa experiência afetiva (112). O conceito foi introduzido por Hatfield e colaboradores (1993) para descrever um mecanismo relativamente simples, no qual a observação do comportamento ou da expressão emocional de outra pessoa é suficiente para desencadear respostas afetivas e fisiológicas semelhantes no observador (113). Essa sincronia emocional envolve mudanças neurofisiológicas, cognitivas e comportamentais no indivíduo que as percebe e tem sido descrita como a forma mais elementar de empatia (114)

Durante muito tempo, o contágio emocional foi um fenômeno atribuído exclusivamente aos seres humanos. No entanto, evidências experimentais acumuladas nas últimas décadas demonstram a ocorrência de contágio emocional em diversas espécies não humanas, incluindo primatas, suínos, cães e roedores (115–117). Esses achados indicam que o contágio emocional não depende de habilidades cognitivas avançadas e desempenha papel relevante na adaptação ao ambiente social (118–120). Além disso, esse fenômeno ocorre tanto para emoções de valência positiva quanto negativa, e aparentemente não temos controle dessa transmissão (172). Essa transmissão de emoções parece ser uma importante ferramenta que facilita a comunicação e a conexão emocional entre membros de um grupo. O ambiente social pode ser imprevisível, por isso o desenvolvimento de habilidades de cognição social, comunicação afetiva e interpretação de pistas sociais foram selecionadas ao longo da evolução humana, gerando indivíduos capazes de contágio emocional (175).

Os mecanismos responsáveis pelo contágio emocional ainda estão sendo explorados, mas, entre os mais citados pelos pesquisadores da área está o mimetismo automático e, mais recentemente, o sistema de neurônios espelho. Mimetismo automático refere-se à imitação espontânea e inconsciente da fala, de movimentos corporais, gestos, expressões faciais, padrões de olhar e até mesmo de parâmetros autonômicos, como dilatação pupilar, ritmo respiratório e frequência cardíaca

(175). Esse processo envolve, em geral, um indivíduo que emite a pista emocional (*sender*) e outro que a percebe (*receiver*). Mas diferentemente do que se espera de um contágio viral, por exemplo, o contágio emocional não é indiscriminado, e depende de variáveis sociais, interpessoais e individuais, como vínculo, contexto e personalidade. Durante interações sociais, tendemos a inferir o que o outro está sentindo ou pensando, utilizando expressões corporais e faciais, gestos e microexpressões como pistas do estado interno (176). Segundo a teoria do contágio emocional mediado pelo mimetismo automático, o fenômeno se estabelece em duas etapas principais. Primeiramente, o *receiver* imita, de maneira não intencional, as expressões emocionais do *sender*. Em seguida, o feedback aferente decorrente dessa imitação contribui para a ativação de um estado emocional congruente no próprio receiver, consolidando o processo de contágio (177).

Nesse contexto, os modelos baseados em mimetismo automático oferecem uma explicação principalmente comportamental e psicofisiológica para o contágio emocional, descrevendo como a imitação involuntária das pistas expressivas do outro pode levar ao compartilhamento de estados afetivos. No entanto, remanesce uma questão central: quais são os substratos neurais que permitem que a percepção da emoção alheia se converta em uma experiência emocional correspondente no observador? A partir dessa lacuna, os achados em neurociência social ganham relevância, especialmente a identificação de circuitos cerebrais com propriedades de espelhamento, que fornecem uma base neural plausível para os processos de ressonância emocional anteriormente descritos em nível comportamental.

A identificação de regiões cerebrais com propriedades de espelhamento, mediadas pelos neurônios-espelho (que serão abordados no próximo item), os quais são ativados tanto durante a execução quanto na observação de ações realizadas por outros, contribuiu para a formulação de hipóteses sobre os mecanismos neurais envolvidos no compartilhamento social de emoções (121). Um marco nesse entendimento foi o trabalho de Wicker et al. (2003) (122), que demonstrou que a ínsula anterior, uma área ligada a estados viscerais, é igualmente ativada tanto quando um indivíduo inala odores repugnantes quanto quando observa expressões faciais de nojo em outros. Esse fenômeno sugere que a compreensão das emoções alheias não é apenas cognitiva, mas baseia-se em uma ressonância neural que recruta os mesmos circuitos neurais da vivência direta (123,124). O contágio emocional, também descrito como uma forma de ressonância afetiva entre indivíduos, é frequentemente considerado um componente elementar que, associado a processos mais complexos, contribui para a capacidade empática, permitindo que o observador simule internamente o estado afetivo do outro (125–127).

NEURÔNIOS ESPELHO

Os neurônios espelho foram inicialmente descritos na área F5 do córtex pré-motor de macacos em 1992 (128). O nome foi dado devido ao fato de essas células apresentarem descarga tanto durante a execução de uma ação quanto durante a observação da mesma ação realizada por outro indivíduo (129). Posteriormente, a existência de um sistema análogo foi identificada no encéfalo humano por meio de técnicas de neuroimagem e eletroencefalografia, sendo associada à compreensão das ações alheias e de suas intenções (130). O Sistema de Neurônios Espelho (MNS do inglês *Mirror Neuron System*) tem recebido crescente atenção na literatura, embora ainda existam limitações quanto aos métodos disponíveis para sua investigação direta (131). Atualmente sabemos que o MNS pode desempenhar um papel central em diferentes componentes da cognição social, abrangendo desde a percepção e interpretação de ações até processos relacionados à empatia (132).

O sistema de neurônios-espelho humano compreende uma rede neuronal ampla e distribuída, composta por múltiplas regiões e sub-regiões corticais. Entre as áreas consideradas centrais destacam-se a área motora suplementar (SMA), o lóbulo parietal inferior (IPL) e o sulco temporal superior (STS). No lobo frontal, a área pré-motora ventral (PMv), o giro frontal inferior (IFG) e o córtex motor primário (M1) estão associadas principalmente a funções motoras. Já no lobo temporal, incluem-se o córtex somatossensorial primário (S1), o giro temporal médio posterior (pMTG) e a área temporal média (MT/V5), além da área fusiforme da face (FFA), relacionada ao processamento de expressões faciais (figura 3) (133).

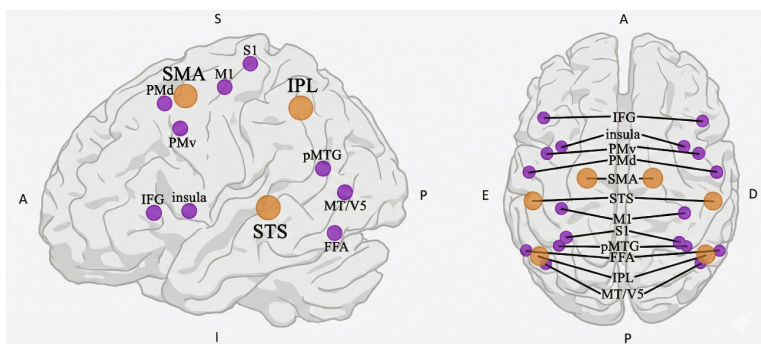


Figura 3 - Sistema de neurônios espelho em humanos. Em vermelho as regiões principais e em azul as sub-regiões. A imagem à esquerda é a vista lateral esquerda e a imagem da direita é a vista superior de ambos os hemisférios. S, superior; I, inferior; A, anterior; P, posterior; E, esquerda; D, direita; IFG, giro frontal inferior; PMv, área pré-motora ventral; PMd, área pré-motora dorsal; SMA, área motora suplementar; STS, sulco temporal superior; M1, córtex motor primário; S1, córtex somatossensorial primário; pMTG, giro temporal médio posterior; FFA, área fusiforme da face; IPL, lóbulo parietal inferior; MT / V5, área temporal média. Adaptado de Jeon and Lee., (2018) (133).

O MNS integra-se, ainda, a uma rede límbica que estabelece conexões com a ínsula e o córtex cingulado anterior, constituindo um substrato neural fundamental para o processamento emocional (124,134). A funcionalidade desse sistema tem sido associada à empatia, demonstrada por estudos que investigam a resposta à dor empática e à aversão (134–136). Adicionalmente, o MNS está implicado no senso de moralidade; evidências demonstram que o STS apresenta ativação superior durante a observação de violações morais em comparação à visualização de imagens emocionalmente desagradáveis (122).

Recentemente, uma revisão sistemática da literatura investigando a relação entre a empatia e o sistema de neurônios-espelho evidenciou uma associação significativamente positiva entre a empatia (cognitiva e emocional) e a ativação deste sistema. Contudo, o estudo ressalta a ausência de padronização metodológica nas pesquisas analisadas, indicando que as evidências atualmente disponíveis carecem de robustez suficiente (131).

A associação entre neurônios espelho e transtornos do espectro autista (ASD, do inglês autism spectrum disorders) também têm sido foco de pesquisas. Pessoas com ASD geralmente possuem dificuldade de imitação, cognição social, comunicação social e empatia, funções intrinsecamente mediadas pelo MNS (137). Estudos sugerem haver uma disfunção deste sistema nesses pacientes, evidenciada pela redução da espessura cortical em áreas constituintes do MNS, bem como por padrões anormais de ativação (138,139). Nesse sentido, observa-se uma sobreposição fenotípica entre o ASD e o MDD, no qual ambas as condições compartilham componentes genéticos etiológicos e frequentemente manifestam sintomatologia similar. Adicionalmente, o uso terapêutico de antidepressivos em subgrupos de pacientes com ASD reforça a hipótese de uma sobreposição nas disfunções neurobiológicas subjacentes a ambas as doenças (137). Yuan (2008) propõe que a disfunção do MNS representa o elo fisiopatológico comum entre essas condições. O autor postula que, considerando o papel do MNS na regulação emocional, comprometida tanto no MDD quanto no ASD, a estimulação dessas áreas neurais pode constituir uma estratégia promissora para a prevenção e tratamento de tais desordens afetivas (137).

Observa-se, ainda, que a estimulação de áreas ricas em neurônios-espelho no córtex parietal inferior, por meio de Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva (rTMS), promove melhorias superiores nos parâmetros de regulação emocional e empatia quando comparada à estimulação do córtex pré-frontal esquerdo, alvo terapêutico convencional em pacientes com MDD. Tais achados corroboram o envolvimento do sistema de neurônios-espelho tanto na regulação emocional quanto na empatia, sugerindo a presença de um padrão de ativação alterado desse sistema na fisiopatologia do MDD (140).

Empatia pode ser definida de várias formas, mas intrinsecamente é o que nos ajuda a compreender as intenções de outras pessoas (141). Estudos propõem que o MNS constitui a base biológica da empatia, emergindo como resultante dos processos de espelhamento neural (114,121,141) normal human participants were asked to observe and imitate a finger movement and to perform the same movement after spatial or symbolic cues. Brain activity was measured with functional magnetic resonance imaging. If the direct matching hypothesis is correct, there should be areas that become active during finger movement, regardless of how it is evoked, and their activation should increase when the same movement is elicited by the observation of an identical movement made by another individual. Two areas with these properties were found in the left inferior frontal cortex (opercular region. Quando pessoas observam expressões faciais de bem-estar durante estudos de empatia, os mesmos músculos são ativados ao imitar a expressão. Se essa imitação é inibida, compromete-se a capacidade de identificar o estado emocional subjacente à expressão observada (142). Além disso, já foi observado que as mesmas áreas cerebrais são ativadas tanto na tarefa de reconhecimento de expressões faciais quanto na tarefa de reprodução dessas expressões. Tais achados sugerem que os substratos neurais responsáveis pela experiência emocional subjetiva e pelo reconhecimento da emoção em terceiros podem ser compartilhados (143).

Sugere-se que, mediados pelos neurônios-espelho, os indivíduos sejam capazes de compreender as ações de terceiros por meio da simulação interna dessas ações. Nesse contexto, a imitação automática dos movimentos alheios facilitaria a compreensão das intenções subjacentes, atuando como um mecanismo para inferir estados mentais do observador (144). Contudo, Lamm e Majdandzica (2015) recomendam cautela ao atribuir o fenômeno da empatia exclusivamente aos neurônios-espelho, ressaltando que a literatura atual ainda carece de evidências empíricas robustas que sustentem tal afirmação (145).

DEPRESSÃO CONTAGIANTE

A hipótese de que a depressão possa exercer efeitos interpessoais foi inicialmente proposta por Coyne, em 1976, ao sugerir que indivíduos deprimidos tenderiam a evocar respostas negativas em pessoas de seu convívio. Em seu estudo, foi observado que 40% dos indivíduos que mantiveram interação próxima com uma pessoa deprimida buscaram atendimento psiquiátrico (146). Essa teoria partia da premissa de que a depressão poderia induzir sintomatologia semelhante em outros membros do mesmo contexto social. Posteriormente, Joiner (1994) apresentou evidências em favor da chamada “depressão por contágio” em um estudo controlado com 48 pares de estudantes que compartilhavam o mesmo dormitório. Seus achados indicaram

ainda que esse efeito de contágio se mostrou específico para sintomas depressivos, não se estendendo a outros transtornos psiquiátricos, como a ansiedade (147).

Desde então muitos estudos demonstrando que a depressão tem um efeito negativo em indivíduos do mesmo convívio social têm sido publicados, com alta frequência em membros de uma mesma família, colegas, parceiros e amigos de um mesmo ciclo de convivência (148–151). Infelizmente, os mecanismos pelos quais esse “contágio” ocorrem não têm sido muito investigados, embora um estudo recente tenha estabelecido um modelo animal para o estudo pré-clínico da depressão por contágio (152).

Tanto estados emocionais de valência positiva quanto estados emocionais de valência negativa se disseminam entre grupos sociais, como uma doença infecciosa, daí o uso do termo “contágio emocional”. Apesar de ser uma doença multifatorial, a depressão parece ter um aspecto contagiante. Estudos demonstram que se um amigo ou familiar tem depressão, as chances de o indivíduo desenvolver a doença aumentam consideravelmente (148,153,154). Além disso, o desenvolvimento da doença em um indivíduo do círculo social pode ter efeitos de longo prazo no humor dos outros indivíduos (153). Fowler e Christakis (2012) observaram que pessoas depressivas procuram se relacionar com outras pessoas nas mesmas condições, alterando o estado de humor uma das outras após longos períodos de convivência (155). Bastiampillai (2013) sugere a existência de mecanismos conscientes e inconscientes atribuindo os mecanismos inconscientes ao mimetismo automático e o sistema de neurônios espelhos, e os mecanismos conscientes a estilos específicos de comunicação como a co-ruminação (148).

Um estudo recente em modelo animal investigou o contágio social da depressão e do estresse. Comportamentos depressivos foram transmitidos apenas quando os animais saudáveis conviveram com indivíduos que já apresentavam um fenótipo depressivo, e não apenas estressados. Além disso, a simples exposição à maravalha de animais deprimidos, sem interação direta, foi suficiente para induzir comportamentos do tipo depressivo, sem aumento de corticosterona, indicando que o contágio de depressão pode ocorrer independentemente da ativação clássica do eixo HPA. O estudo também reportou a ausência de contágio em condições em que os animais apenas recebiam estímulos visuais e auditivos, sugerindo que a transmissão depende principalmente de sinais químicos e biológicos. Os autores argumentam que a transmissão social dos sintomas depressivos deve envolver circuitos emocionais relacionados à empatia e processamento afetivo, mas não necessariamente os sistemas hormonais típicos do estresse. Além disso, a convivência com indivíduos saudáveis nesse estudo pode ter servido como um “buffer” social, reduzindo impactos emocionais em animais estressados (156).

Desa forma, observa-se que contágio da depressão e contágio do estresse são processos parcialmente dissociáveis, com mecanismos biológicos e sociais distintos. O contágio de depressão em camundongos parece depender fortemente da transmissão de substâncias via ambiente compartilhado, como odores, feromônios ou até componentes da microbiota, que influenciam comportamentos depressivos em camundongos saudáveis sem necessariamente ativar respostas típicas ao estresse. Em contraste, o contágio do estresse, envolve percepções visuais/observacionais imediatas e respostas rápidas do eixo HPA, como o aumento sérico de cortisol.

REFERÊNCIAS

1. Depressive disorder (depression) [Internet]. [citado 11 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Artmed; 2021.
3. Ioannidis JP. Effectiveness of antidepressants: an evidence myth constructed from a thousand randomized trials? *Philos Ethics Humanit Med*. 2008;3(1):14. doi:10.1186/1747-5341-3-14
4. Cui L, Li S, Wang S, Wu X, Liu Y, Yu W, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther*. 9 de fevereiro de 2024;9(1):30. doi:10.1038/s41392-024-01738-y
5. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry*. novembro de 2006;163(11):1905–17. doi:10.1176/ajp.2006.163.11.1905
6. Ron Mizrachi B, Tendler A, Karin O, Milo T, Haran D, Mayo A, et al. Major depressive disorder and bistability in an HPA-CNS toggle switch. *PLoS Comput Biol*. dezembro de 2023;19(12):e1011645. doi:10.1371/journal.pcbi.1011645 PubMed PMID: 38055769; PubMed Central PMCID: PMC10699645.
7. Delgado PL. Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 6:7–11. PubMed PMID: 10775018.
8. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. janeiro de 2016;16(1):22–34. doi:10.1038/nri.2015.5

- 9.Saavedra K, Molina-Márquez AM, Saavedra N, Zambrano T, Salazar LA. Epigenetic Modifications of Major Depressive Disorder. *Int J Mol Sci.* 5 de agosto de 2016;17(8):1279. doi:10.3390/ijms17081279 PubMed PMID: 27527165; PubMed Central PMCID: PMC5000676.
- 10.Khundakar A, Morris C, Oakley A, McMeekin W, Thomas AJ. Morphometric analysis of neuronal and glial cell pathology in the dorsolateral prefrontal cortex in late-life depression. *Br J Psychiatry.* agosto de 2009;195(2):163–9. doi:10.1192/bjp.bp.108.052688
- 11.Bowley MP, Drevets WC, Öngür D, Price JL. Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* setembro de 2002;52(5):404–12. doi:10.1016/S0006-3223(02)01404-X
- 12.Stockmeier CA, Rajkowska G. Cellular abnormalities in depression: evidence from postmortem brain tissue. *Dialogues Clin Neurosci.* 30 de junho de 2004;6(2):185–97. doi:10.31887/DCNS.2004.6.2/cstockmeier
- 13.Hammen C. Stress and Depression. *Annu Rev Clin Psychol.* 1º de abril de 2005;1(1):293–319. doi:10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143938
- 14.Yang L, Zhao Y, Wang Y, Liu L, Zhang X, Li B, et al. The Effects of Psychological Stress on Depression. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13(4):494–504. doi:10.2174/1570159x1304150831150507 PubMed PMID: 26412069; PubMed Central PMCID: PMC4790405.
- 15.Kessler RC. THE EFFECTS OF STRESSFUL LIFE EVENTS ON DEPRESSION. *Annu Rev Psychol.* fevereiro de 1997;48(1):191–214. doi:10.1146/annurev.psych.48.1.191
- 16.Conway CR, George MS, Sackeim HA. Toward an Evidence-Based, Operational Definition of Treatment-Resistant Depression: When Enough Is Enough. *JAMA Psychiatry.* 1º de janeiro de 2017;74(1):9. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.2586
- 17.Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. 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. *The Lancet.* abril de 2018;391(10128):1357–66. doi:10.1016/S0140-6736(17)32802-7
- 18.Gururajan A, Reif A, Cryan JF, Slattery DA. The future of rodent models in depression research. *Nat Rev Neurosci.* novembro de 2019;20(11):686–701. doi:10.1038/s41583-019-0221-6
- 19.Dinga R, Schmaal L, Penninx BWJH, Van Tol MJ, Veltman DJ, Van Velzen L, et al. Evaluating the evidence for biotypes of depression: Methodological replication and extension of. *NeuroImage Clin.* 2019;22:101796. doi:10.1016/j.nicl.2019.101796

- 20.Brakowski J, Spinelli S, Dörig N, Bosch OG, Manoliu A, Holtforth MG, et al. Resting state brain network function in major depression – Depression symptomatology, antidepressant treatment effects, future research. *J Psychiatr Res.* 2017;92:147–59. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.04.007 PubMed PMID: 28458140.
- 21.Milaneschi Y, Lamers F, Peyrot WJ, Abdellaoui A, Willemsen G, Hottenga JJ, et al. Polygenic dissection of major depression clinical heterogeneity. *Mol Psychiatry.* abril de 2016;21(4):516–22. doi:10.1038/mp.2015.86
- 22.Kendler KS. The Phenomenology of Major Depression and the Representativeness and Nature of DSM Criteria. *Am J Psychiatry.* 1º de agosto de 2016;173(8):771–80. doi:10.1176/appi.ajp.2016.15121509
- 23.Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: Implications for a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev.* junho de 1981;5(2):247–51. doi:10.1016/0149-7634(81)90005-1
- 24.Seligman MEP. Learned Helplessness. *Annu Rev Med.* fevereiro de 1972;23(1):407–12. doi:10.1146/annurev.me.23.020172.002203
- 25.Gregus A, Wintink AJ, Davis AC, Kalynchuk LE. Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats. *Behav Brain Res.* janeiro de 2005;156(1):105–14. doi:10.1016/j.bbr.2004.05.013
- 26.Song C, Leonard BE. The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev.* janeiro de 2005;29(4–5):627–47. doi:10.1016/j.neubiorev.2005.03.010
- 27.Huhman KL. Social conflict models: Can they inform us about human psychopathology? *Horm Behav.* novembro de 2006;50(4):640–6. doi:10.1016/j.yhbeh.2006.06.022
- 28.Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature.* outubro de 2008;455(7215):894–902. doi:10.1038/nature07455
- 29.Overstreet DH, Friedman E, Mathé AA, Yadid G. The Flinders Sensitive Line rat: A selectively bred putative animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev.* janeiro de 2005;29(4–5):739–59. doi:10.1016/j.neubiorev.2005.03.015
- 30.Tian X, Russo SJ, Li L. Behavioral Animal Models and Neural-Circuit Framework of Depressive Disorder. *Neurosci Bull.* fevereiro de 2025;41(2):272–88. doi:10.1007/s12264-024-01270-7

31. Song J, Kim Y. Animal models for the study of depressive disorder. *CNS Neurosci Ther.* junho de 2021;27(6):633–42. doi:10.1111/cns.13622
32. Willner P. Chronic Mild Stress (CMS) Revisited: Consistency and Behavioural-Neurobiological Concordance in the Effects of CMS. *Neuropsychobiology.* 2005;52(2):90–110. doi:10.1159/000087097
33. Vazquez-Matias DA, De Vries EFJ, Dierckx RAJO, Doorduyn J. PET imaging of animal models with depressive-like phenotypes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* maio de 2023;50(6):1564–84. doi:10.1007/s00259-022-06073-4
34. Monteggia LM, Heimer H, Nestler EJ. Meeting Report: Can We Make Animal Models of Human Mental Illness? *Biol Psychiatry.* outubro de 2018;84(7):542–5. doi:10.1016/j.biopsych.2018.02.010
35. Bale TL, Abel T, Akil H, Carlezon WA, Moghaddam B, Nestler EJ, et al. The critical importance of basic animal research for neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology.* julho de 2019;44(8):1349–53. doi:10.1038/s41386-019-0405-9
36. Chen ZQ, Du MY, Zhao YJ, Huang XQ, Li J, Lui S, et al. Voxel-wise meta-analyses of brain blood flow and local synchrony abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 1º de novembro de 2015;40(6):401–11. doi:10.1503/jpn.140119
37. Pandya M, Altinay M, Malone DA, Anand A. Where in the brain is depression? *Curr Psychiatry Rep.* 2012;14(6):634–42. doi:10.1007/s11920-012-0322-7 PubMed PMID: 23055003.
38. Schmaal L, Hibar DP, Sämann PG, Hall GB, Baune BT, Jahanshad N, et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiatry.* 2017;22(6):900–9. doi:10.1038/mp.2016.60 PubMed PMID: 27137745.
39. Zhang A, Yang C, Li G, Wang Y, Liu PH, Liu Z, et al. Functional connectivity of the prefrontal cortex and amygdala is related to depression status in major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2020;274:897–902. doi:10.1016/j.jad.2020.05.053 PubMed PMID: 32664030.
40. Tomarken AJ, Davidson RJ, Wheeler RE, Doss RC. Individual differences in anterior brain asymmetry and fundamental dimensions of emotion. *J Personal Soc Psychol* 676 *Vitro Eff Ultrasound Wit.* 1992;62(4):676–87.

41. Keedwell PA, Andrew C, Williams SCR, Brammer MJ, Phillips ML. A double dissociation of ventromedial prefrontal cortical responses to sad and happy stimuli in depressed and healthy individuals. *Biol Psychiatry*. 2005;58(6):495–503. doi:10.1016/j.biopsych.2005.04.035 PubMed PMID: 15993859.
42. Palm U, Hasan A, Strube W, Padberg F. tDCS for the treatment of depression: a comprehensive review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;266(8):681–94. doi:10.1007/s00406-016-0674-9 PubMed PMID: 26842422.
43. Lima A, Bakker J. Near-infrared spectroscopy for monitoring peripheral tissue perfusion in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(3):341–51. PubMed PMID: 23949407.
44. Gao L, Cai Y, Wang H, Wang G, Zhang Q, Yan X. Probing prefrontal cortex hemodynamic alterations during facial emotion recognition for major depression disorder through functional near-infrared spectroscopy. *J Neural Eng*. 1º de abril de 2019;16(2):026026. doi:10.1088/1741-2552/ab0093
45. Taylor KS, Seminowicz DA, Davis KD. Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(9):2731–45. doi:10.1002/hbm.20705
46. Jackson PL, Brunet E, Meltzoff AN, Decety J. Empathy examined through the neural mechanisms involved in imagining how I feel versus how you feel pain. *Neuropsychologia*. 2006;44(5):752–61. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.07.015
47. Fujino J, Yamasaki N, Miyata J, Kawada R, Sasaki H, Matsukawa N, et al. Altered brain response to others' pain in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2014;165:170–5. doi:10.1016/j.jad.2014.04.058
48. Decety J, Chen C, Harenski C, Kiehl KA. An fMRI study of affective perspective taking in individuals with psychopathy: Imagining another in pain does not evoke empathy. *Front Hum Neurosci*. 2013;7(SEP):1–12. doi:10.3389/fnhum.2013.00489 PubMed PMID: 24093010.
49. Mayberg HS, McGinnis S, Liotti M, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *NeuroImage*. 1997;5(4 PART II):675–82.
50. Hamani C, Mayberg H, Stone S, Laxton A, Haber S, Lozano AM. The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression. *Biol Psychiatry*. 2011;69(4):301–8. doi:10.1016/j.biopsych.2010.09.034

51.Ebert D, Ebmeier KP. The role of the cingulate gyrus in depression: From functional anatomy to neurochemistry. *Biol Psychiatry*. 1996;39(12):1044–50. doi:10.1016/0006-3223(95)00320-7

52.Cusi AM, Nazarov A, Holshausen K, MacQueen GM, McKinnon MC. Systematic review of the neural basis of social cognition in patients with mood disorders. *J Psychiatry Neurosci*. 2012;37(3):154–69. doi:10.1503/jpn.100179

53.Rütgen M, Pletti C, Tik M, Kraus C, Pfabigan DM, Sladky R, et al. Antidepressant treatment, not depression, leads to reductions in behavioral and neural responses to pain empathy. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1). doi:10.1038/s41398-019-0496-4 PubMed PMID: 31175273.

54.Godlewska BR, Browning M, Norbury R, Igoumenou A, Cowen PJ, Harmer CJ. Predicting Treatment Response in Depression: The Role of Anterior Cingulate Cortex. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018;21(11):988–96. doi:10.1093/ijnp/pyy069 PubMed PMID: 30124867.

55.Pizzagalli DA. Frontocingulate dysfunction in depression: Toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(1):183–206. doi:10.1038/npp.2010.166 PubMed PMID: 20861828.

56.Luykx JJ, Laban KG, van den Heuvel MP, Boks MPM, Mandl RCW, Kahn RS, et al. Region and state specific glutamate downregulation in major depressive disorder: A meta-analysis of 1H-MRS findings. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(1):198–205. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.05.014 PubMed PMID: 21672551.

57.Arnold D, Mumuni AN, Jauhar S, Condon B, Cavanagh J. Indirect evidence of selective glial involvement in glutamate-based mechanisms of mood regulation in depression: Meta-analysis of absolute prefrontal neuro-metabolic concentrations. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(8):1109–17. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.04.016 PubMed PMID: 26028038.

58.Colic L, von Düring F, Denzel D, Demenescu LR, Lord AR, Martens L, et al. Rostral Anterior Cingulate Glutamine/Glutamate Disbalance in Major Depressive Disorder Depends on Symptom Severity. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2019;4(12):1049–58. doi:10.1016/j.bpsc.2019.04.003 PubMed PMID: 31202822.

59.Correia AS, Cardoso A, Vale N. BDNF Unveiled: Exploring Its Role in Major Depression Disorder Serotonergic Imbalance and Associated Stress Conditions. *Pharmaceutics*. 3 de agosto de 2023;15(8):2081. doi:10.3390/pharmaceutics15082081 PubMed PMID: 37631295; PubMed Central PMCID: PMC10457827.

- 60.Mohammadi S, Beh-Pajoo A, Ahmadimanesh M, Amini M, Ghazi-Khansari M, Moallem SA, et al. Evaluation of DNA methylation in *BDNF* , *SLC6A4* , *NR3C1* and *FKBP5* before and after treatment with selective serotonin-reuptake inhibitor in major depressive disorder. *Epigenomics*. outubro de 2022;14(20):1269–80. doi:10.2217/epi-2022-0246
- 61.Kim YK, Na KS, Myint AM, Leonard BE. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. janeiro de 2016;64:277–84. doi:10.1016/j.pnpbp.2015.06.008
- 62.Kim IB, Lee JH, Park SC. The Relationship between Stress, Inflammation, and Depression. *Biomedicines*. 9 de agosto de 2022;10(8):1929. doi:10.3390/biomedicines10081929
- 63.Milaneschi Y, Kappelmann N, Ye Z, Lamers F, Moser S, Jones PB, et al. Association of inflammation with depression and anxiety: evidence for symptom-specificity and potential causality from UK Biobank and NESDA cohorts. *Mol Psychiatry*. dezembro de 2021;26(12):7393–402. doi:10.1038/s41380-021-01188-w
- 64.Köhler-Forsberg O, N. Lydholm C, Hjorthøj C, Nordentoft M, Mors O, Benros ME. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials. *Acta Psychiatr Scand*. maio de 2019;139(5):404–19. doi:10.1111/acps.13016
- 65.Rahimian R, Belliveau C, Chen R, Mechawar N. Microglial Inflammatory-Metabolic Pathways and Their Potential Therapeutic Implication in Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry*. 16 de junho de 2022;13:871997. doi:10.3389/fpsy.2022.871997
- 66.Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. outubro de 2015;49:206–15. doi:10.1016/j.bbi.2015.06.001
- 67.Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 22 de julho de 2020;107(2):234–56. doi:10.1016/j.neuron.2020.06.002 PubMed PMID: 32553197; PubMed Central PMCID: PMC7381373.
- 68.Réus GZ, Manosso LuanaM, Quevedo J, Carvalho AF. Major depressive disorder as a neuro-immune disorder: Origin, mechanisms, and therapeutic opportunities. *Neurosci Biobehav Rev*. dezembro de 2023;155:105425. doi:10.1016/j.neubiorev.2023.105425

69.Zhou S, Chen R, She Y, Liu X, Zhao H, Li C, et al. A new perspective on depression and neuroinflammation: Non-coding RNA. *J Psychiatr Res.* abril de 2022;148:293–306. doi:10.1016/j.jpsychires.2022.02.007

70.Yin Y, Ju T, Zeng D, Duan F, Zhu Y, Liu J, et al. “Inflamed” depression: A review of the interactions between depression and inflammation and current anti-inflammatory strategies for depression. *Pharmacol Res.* setembro de 2024;207:107322. doi:10.1016/j.phrs.2024.107322

71.Xiong J, Zhang XQ, Li JT, Ren C, Shen T, Su YA, et al. A Novel Mouse Model of Depression: Advantages in Immune Research and Clinical Translation. *Int J Biol Sci.* 19 de março de 2025;21(6):2446–61. doi:10.7150/ijbs.104950

72.Lehmann ML, Weigel TK, Cooper HA, Elkahloun AG, Kigar SL, Herkenham M. Decoding microglia responses to psychosocial stress reveals blood-brain barrier breakdown that may drive stress susceptibility. *Sci Rep.* 26 de julho de 2018;8(1):11240. doi:10.1038/s41598-018-28737-8

73.Qiu Y, Zhu L, Cai W, Zhu L. Research Progress on BDNF and Depression. *ACS Chem Neurosci.* 4 de junho de 2025;16(11):2013–23. doi:10.1021/acschemneuro.5c00193

74.Paganin W, Signorini S. Inflammatory biomarkers in depression: scoping review. *BJPsych Open.* setembro de 2024;10(5):e165. doi:10.1192/bjo.2024.787

75.Richards EM, Zanotti-Fregonara P, Fujita M, Newman L, Farmer C, Ballard ED, et al. PET radioligand binding to translocator protein (TSPO) is increased in unmedicated depressed subjects. *EJNMMI Res.* dezembro de 2018;8(1):57. doi:10.1186/s13550-018-0401-9

76.Holmes SE, Hinz R, Conen S, Gregory CJ, Matthews JC, Anton-Rodriguez JM, et al. Elevated Translocator Protein in Anterior Cingulate in Major Depression and a Role for Inflammation in Suicidal Thinking: A Positron Emission Tomography Study. *Biol Psychiatry.* 2018;83(1):61–9. doi:10.1016/j.biopsych.2017.08.005 PubMed PMID: 28939116.

77.Wu A, Zhang J. Neuroinflammation, memory, and depression: new approaches to hippocampal neurogenesis. *J Neuroinflammation.* 27 de novembro de 2023;20(1):283. doi:10.1186/s12974-023-02964-x

78.Menke A. The HPA Axis as Target for Depression. *Curr Neuropharmacol.* 2024;22(5):904–15. doi:10.2174/1570159X21666230811141557 PubMed PMID: 37581323; PubMed Central PMCID: PMC10845091.

79.Gjerstad JK, Lightman SL, Spiga F. Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. *Stress*. setembro de 2018;21(5):403–16. doi:10.1080/10253890.2018.1470238 PubMed PMID: 29764284; PubMed Central PMCID: PMC6220752.

80.Matosin N, Halldorsdottir T, Binder EB. Understanding the Molecular Mechanisms Underpinning Gene by Environment Interactions in Psychiatric Disorders: The FKBP5 Model. *Biol Psychiatry*. maio de 2018;83(10):821–30. doi:10.1016/j.biopsych.2018.01.021

81.Hatzinger M. Neuropeptides and the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical (HPA) System: Review of Recent Research Strategies in Depression. *World J Biol Psychiatry*. janeiro de 2000;1(2):105–11. doi:10.3109/15622970009150573

82.Azizi SA. Monoamines: Dopamine, Norepinephrine, and Serotonin, Beyond Modulation, "Switches" That Alter the State of Target Networks. *The Neuroscientist*. abril de 2022;28(2):121–43. doi:10.1177/1073858420974336

83.Hirschfeld RM. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 6:4–6. PubMed PMID: 10775017.

84.Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry*. agosto de 2023;28(8):3243–56. doi:10.1038/s41380-022-01661-0

85.Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry*. 1º de abril de 2007;12(4):331–59. doi:10.1038/sj.mp.4001949

86.Møller SE. 5-HT uptake inhibitors and tricyclic antidepressants: relation between tryptophan availability and clinical response in depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. novembro de 1990;1(1):41–4. doi:10.1016/0924-977X(90)90009-Y

87.Al-harbi. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*. maio de 2012;369. doi:10.2147/PPA.S29716

88.Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, Hafferty JD, Gibson J, Shirali M, et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*. março de 2019;22(3):343–52. doi:10.1038/s41593-018-0326-7

89.Penner-Goeke S, Binder EB. Epigenetics and depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 31 de dezembro de 2019;21(4):397–405. doi:10.31887/DCNS.2019.21.4/ebinder

90.Yuan M, Yang B, Rothschild G, Mann JJ, Sanford LD, Tang X, et al. Epigenetic regulation in major depression and other stress-related disorders: molecular mechanisms, clinical relevance and therapeutic potential. *Signal Transduct Target Ther.* 30 de agosto de 2023;8(1):309. doi:10.1038/s41392-023-01519-z PubMed PMID: 37644009; PubMed Central PMCID: PMC10465587.

91.Purper-Ouakil D, Michel G, Mouren-Siméoni MC. [Vulnerability to depression in children and adolescents: update and perspectives]. *L'Encephale.* 2002;28(3 Pt 1):234–40. PubMed PMID: 12091784.

92.Schaakxs R, Comijs HC, Van Der Mast RC, Schoevers RA, Beekman ATF, Penninx BWJH. Risk Factors for Depression: Differential Across Age? *Am J Geriatr Psychiatry.* setembro de 2017;25(9):966–77. doi:10.1016/j.jagp.2017.04.004

93.Roberts M, Colley K, Currie M, Eastwood A, Li KH, Avery LM, et al. The Contribution of Environmental Science to Mental Health Research: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health.* 27 de março de 2023;20(7):5278. doi:10.3390/ijerph20075278

94.Hobbs M, Moltchanova E, Marek L, Yogeeswaran K, Milfont TL, Deng B, et al. Environmental influences on mental health: eight-year longitudinal data show a bi-directional association between residential mobility and mental health outcomes. *Health Place.* julho de 2025;94:103487. doi:10.1016/j.healthplace.2025.103487

95.Lederbogen F, Kirsch P, Haddad L, Streit F, Tost H, Schuch P, et al. City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans. *Nature.* junho de 2011;474(7352):498–501. doi:10.1038/nature10190

96.Halpern R, Figueiras ACM. Environmental influences on child mental health. *J Pediatr (Rio J).* 1º de março de 2004;80(7):104–10. doi:10.2223/1174

97.Shepherdson DJ, Mellen JD, Hutchins M. Second Nature: Environmental Enrichment for Captive Animals [Internet]. Smithsonian; 1999. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=IcJvDwAAQBAJ>

98.Coleman K, Novak MA. Environmental Enrichment in the 21st Century. *ILAR J.* 1º de dezembro de 2017;58(2):295–307. doi:10.1093/ilar/ilx008

99.Domínguez-Oliva A, Hernández-Avalos I, Bueno-Nava A, Chávez C, Verduzco-Mendoza A, Olmos-Hernández A, et al. Environmental enrichment for laboratory rats and mice: endocrine, physiological, and behavioral benefits of meeting rodents' biological needs. *Front Vet Sci.* 10 de julho de 2025;12:1622417. doi:10.3389/fvets.2025.1622417

100.Camargo Garbin L, Resende Faleiros R, Do Lago LA. ENRIQUECIMENTO AMBIENTAL EM ROEDORES UTILIZADOS PARA A EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL: REVISÃO DE LITERATURA. Rev Acadêmica Ciênc Anim. 15 de abril de 2012;10(2):153. doi:10.7213/academica.7692

101.Puderbaugh M, Emmady PD. Neuroplasticity. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 13 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557811/> PubMed PMID: 32491743.

102.Schaeffer EL. Enriquecimento ambiental como estratégia para promover a neurogênese na doença de Alzheimer: possível participação da fosfolipase A2. Arch Clin Psychiatry São Paulo. 2010;37(2):73–80. doi:10.1590/S0101-60832010000200008

103.Rogers J, Li S, Lanfumey L, Hannan AJ, Renoir T. Environmental enrichment reduces innate anxiety with no effect on depression-like behaviour in mice lacking the serotonin transporter. Behav Brain Res. agosto de 2017;332:355–61. doi:10.1016/j.bbr.2017.06.009

104.Li K, Zhang X, Wu J, Li Q, Ni J, Bi X. Environmental Enrichment May Alleviate Neural Damage by Reducing Ferroptosis Through Tlr4. Mol Neurobiol. janeiro de 2026;63(1):108. doi:10.1007/s12035-025-05402-6

105.Vaquero-Rodríguez A, Ortuzar N, Lafuente JV, Bengoetxea H. Enriched environment as a nonpharmacological neuroprotective strategy. Exp Biol Med. abril de 2023;248(7):553–60. doi:10.1177/15353702231171915 PubMed PMID: 37309729; PubMed Central PMCID: PMC10350798.

106.Xu Y qiao, Chen Y, Xing J xin, Yao J. Relationship between enriched environment and neurodegeneration: a review from mechanism to therapy. Clin Epigenetics. 24 de janeiro de 2025;17(1):13. doi:10.1186/s13148-025-01820-4

107.Novkovic T, Mittmann T, Manahan-Vaughan D. BDNF contributes to the facilitation of hippocampal synaptic plasticity and learning enabled by environmental enrichment. Hippocampus. janeiro de 2015;25(1):1–15. doi:10.1002/hipo.22342

108.Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. Arch Med Sci AMS. 10 de dezembro de 2015;11(6):1164–78. doi:10.5114/aoms.2015.56342 PubMed PMID: 26788077; PubMed Central PMCID: PMC4697050.

109.Janssen H, Ada L, Middleton S, Pollack M, Nilsson M, Churilov L, et al. Altering the rehabilitation environment to improve stroke survivor activity: A Phase II trial. Int J Stroke. março de 2022;17(3):299–307. doi:10.1177/17474930211006999

110. Qin H, Reid I, Gorelik A, Ng L. Environmental enrichment for stroke and other non-progressive brain injury. Cochrane Stroke Group, organizador. Cochrane Database Syst Rev. 23 de novembro de 2021;2021(11). doi:10.1002/14651858.CD011879.pub2
111. Xu Y qiao, Chen Y, Xing J xin, Yao J. Relationship between enriched environment and neurodegeneration: a review from mechanism to therapy. Clin Epigenetics. 24 de janeiro de 2025;17(1):13. doi:10.1186/s13148-025-01820-4
112. Barsade SG, Coutifaris CGV, Pillemer J. Emotional contagion in organizational life. Res Organ Behav. 2018;38:137–51. doi:10.1016/j.riob.2018.11.005
113. Carnevali L, Montano N, Tobaldini E, Thayer JF, Sgoifo A. The contagion of social defeat stress: Insights from rodent studies. Neurosci Biobehav Rev. abril de 2020;111:12–8. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.01.011
114. Preston SD, De Waal FBM. Empathy: Its ultimate and proximate bases. Behav Brain Sci. fevereiro de 2002;25(1):1–20. doi:10.1017/S0140525X02000018
115. Huber A, Barber ALA, Faragó T, Müller CA, Huber L. Investigating emotional contagion in dogs (*Canis familiaris*) to emotional sounds of humans and conspecifics. Anim Cogn. julho de 2017;20(4):703–15. doi:10.1007/s10071-017-1092-8
116. Atsak P, Orre M, Bakker P, Cerliani L, Roozendaal B, Gazzola V, et al. Experience Modulates Vicarious Freezing in Rats: A Model for Empathy. Ferrari PF, organizador. PLoS ONE. 13 de julho de 2011;6(7):e21855. doi:10.1371/journal.pone.0021855
117. Palagi E, Norscia I, Demuru E. Yawn contagion in humans and bonobos: emotional affinity matters more than species. PeerJ. 12 de agosto de 2014;2:e519. doi:10.7717/peerj.519
118. Panksepp J, Panksepp JB. Toward a cross-species understanding of empathy. Trends Neurosci. agosto de 2013;36(8):489–96. doi:10.1016/j.tins.2013.04.009
119. Decety J, Lamm C. Human Empathy Through the Lens of Social Neuroscience. Sci World J. 2006;6:1146–63. doi:10.1100/tsw.2006.221
120. Prochazkova E, Kret ME. Connecting minds and sharing emotions through mimicry: A neurocognitive model of emotional contagion. Neurosci Biobehav Rev. setembro de 2017;80:99–114. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.05.013
121. Iacoboni M, Woods RP, Brass M, Bekkering H, Mazzotta JC, Rizzolatti G. Cortical Mechanisms of Human Imitation. Science. 24 de dezembro de 1999;286(5449):2526–8. doi:10.1126/science.286.5449.2526

- 122.Wicker B, Keysers C, Plailly J, Royet JP, Gallese V, Rizzolatti G. Both of Us Disgusted in My Insula. *Neuron*. outubro de 2003;40(3):655–64. doi:10.1016/S0896-6273(03)00679-2
- 123.Rizzolatti G, Fogassi L, Gallese V. Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nat Rev Neurosci*. 1º de setembro de 2001;2(9):661–70. doi:10.1038/35090060
- 124.Carr L, Iacoboni M, Dubeau MC, Mazziotta JC, Lenzi GL. Neural mechanisms of empathy in humans: A relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proc Natl Acad Sci*. 29 de abril de 2003;100(9):5497–502. doi:10.1073/pnas.0935845100
- 125.Preston SD, Waal FBM De. Empathy: Its ultimate and proximate bases. *Behav Brain Sci*. 2002;25:1–72.
- 126.Michalec B, Forbes CE, Pardon K, Ayala B, Beltran DG, Douille C, et al. A scoping review of emotional contagion research with human subjects: identifying common trends of previous research and potential areas for future research. *Front Psychol*. 30 de maio de 2025;16:1573375. doi:10.3389/fpsyg.2025.1573375
- 127.Paz LV, Viola TW, Milanesi BB, Sulzbach JH, Mestriner RG, Wieck A, et al. Contagious depression: Automatic mimicry and the mirror neuron system - A review. *Neurosci Biobehav Rev*. março de 2022;134:104509. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.12.032
- 128.Di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G. Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp Brain Res*. outubro de 1992;91(1):176–80. doi:10.1007/BF00230027
- 129.Rizzolatti G, Craighero L. THE MIRROR-NEURON SYSTEM. *Annu Rev Neurosci*. 21 de julho de 2004;27(1):169–92. doi:10.1146/annurev.neuro.27.070203.144230
- 130.Cattaneo L, Rizzolatti G. The Mirror Neuron System. *Arch Neurol*. 1º de maio de 2009;66(5). doi:10.1001/archneurol.2009.41
- 131.Bekkali S, Youssef GJ, Donaldson PH, Albein-Urios N, Hyde C, Enticott PG. Is the Putative Mirror Neuron System Associated with Empathy? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. março de 2021;31(1):14–57. doi:10.1007/s11065-020-09452-6
- 132.Oberman LM, Pineda JA, Ramachandran VS. The human mirror neuron system: A link between action observation and social skills. *Soc Cogn Affect Neurosci*. março de 2007;2(1):62–6. doi:10.1093/scan/nsl022

133. Jeon H, Lee SH. From Neurons to Social Beings: Short Review of the Mirror Neuron System Research and Its Socio-Psychological and Psychiatric Implications. *Clin Psychopharmacol Neurosci Off Sci J Korean Coll Neuropsychopharmacol*. 28 de fevereiro de 2018;16(1):18–31. doi:10.9758/cpn.2018.16.1.18 PubMed PMID: 29397663; PubMed Central PMCID: PMC5810456.
134. Gallese V, Keysers C, Rizzolatti G. A unifying view of the basis of social cognition. *Trends Cogn Sci*. setembro de 2004;8(9):396–403. doi:10.1016/j.tics.2004.07.002
135. De Vignemont F, Singer T. The empathic brain: how, when and why? *Trends Cogn Sci*. outubro de 2006;10(10):435–41. doi:10.1016/j.tics.2006.08.008
136. Singer T, Seymour B, O’Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD. Empathy for Pain Involves the Affective but not Sensory Components of Pain. *Science*. 20 de fevereiro de 2004;303(5661):1157–62. doi:10.1126/science.1093535
137. Yuan TF, Hoff R. Mirror neuron system based therapy for emotional disorders. *Med Hypotheses*. novembro de 2008;71(5):722–6. doi:10.1016/j.mehy.2008.07.004
138. Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, Tager-Flusberg H. Abnormal activation of the social brain during face perception in autism. *Hum Brain Mapp*. maio de 2007;28(5):441–9. doi:10.1002/hbm.20283
139. Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, Tager-Flusberg H. Anatomical Differences in the Mirror Neuron System and Social Cognition Network in Autism. *Cereb Cortex*. 1º de setembro de 2006;16(9):1276–82. doi:10.1093/cercor/bhj069
140. Jahangard L, Tayebi M, Haghighi M, Ahmadpanah M, Holsboer-Trachsler E, Sadeghi Bahmani D, et al. Does rTMS on brain areas of mirror neurons lead to higher improvements on symptom severity and empathy compared to the rTMS standard procedure? – Results from a double-blind interventional study in individuals with major depressive disorders. *J Affect Disord*. outubro de 2019;257:527–35. doi:10.1016/j.jad.2019.07.019
141. Corradini A, Antonietti A. Mirror neurons and their function in cognitively understood empathy. *Conscious Cogn*. setembro de 2013;22(3):1152–61. doi:10.1016/j.concog.2013.03.003
142. Niedenthal PM, Barsalou LW, Winkielman P, Krauth-Gruber S, Ric F. Embodiment in Attitudes, Social Perception, and Emotion. *Personal Soc Psychol Rev*. agosto de 2005;9(3):184–211. doi:10.1207/s15327957pspr0903_1

- 143.Leslie KR, Johnson-Frey SH, Grafton ST. Functional imaging of face and hand imitation: towards a motor theory of empathy. *NeuroImage*. fevereiro de 2004;21(2):601–7. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.09.038
- 144.Gallese V. Mirror neurons and the simulation theory of mind-reading. *Trends Cogn Sci*. 1º de dezembro de 1998;2(12):493–501. doi:10.1016/S1364-6613(98)01262-5
- 145.Lamm C, Majdandžić J. The role of shared neural activations, mirror neurons, and morality in empathy – A critical comment. *Neurosci Res*. janeiro de 2015;90:15–24. doi:10.1016/j.neures.2014.10.008
- 146.Coyne JC. Depression and the response of others. *J Abnorm Psychol*. abril de 1976;85(2):186–93. doi:10.1037/0021-843X.85.2.186
- 147.Joiner TE. Contagious depression: Existence, specificity to depressed symptoms, and the role of reassurance seeking. *J Pers Soc Psychol*. 1994;67(2):287–96. doi:10.1037/0022-3514.67.2.287
- 148.Bastiampillai T, Allison S, Chan S. Is depression contagious? The importance of social networks and the implications of contagion theory. *Aust N Z J Psychiatry*. abril de 2013;47(4):299–303. doi:10.1177/0004867412471437
- 149.Abela JRZ, Zinck S, Kryger S, Zilber I, Hankin BL. Contagious Depression: Negative Attachment Cognitions as a Moderator of the Temporal Association Between Parental Depression and Child Depression. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 13 de janeiro de 2009;38(1):16–26. doi:10.1080/15374410802575305
- 150.Karp JF. Depression is Contagious: Dyadic Interventions May Reduce Infection. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017;25(4):396. doi:10.1016/j.jagp.2017.01.010 PubMed PMID: 28209288.
- 151.Kiuru N, Burk WJ, Laursen B, Nurmi JE, Salmela-Aro K. Is Depression Contagious? A Test of Alternative Peer Socialization Mechanisms of Depressive Symptoms in Adolescent Peer Networks. *J Adolesc Health*. março de 2012;50(3):250–5. doi:10.1016/j.jadohealth.2011.06.013
- 152.Boyko M, Kutz R, Grinshpun J, Zvenigorodsky V, Gruenbaum SE, Gruenbaum BF, et al. Establishment of an animal model of depression contagion. *Behav Brain Res*. março de 2015;281:358–63. doi:10.1016/j.bbr.2014.12.017

- 153.Hill AL, Rand DG, Nowak MA, Christakis NA. Emotions as infectious diseases in a large social network: the SISa model. *Proc Biol Sci.* 22 de dezembro de 2010;277(1701):3827–35. doi:10.1098/rspb.2010.1217 PubMed PMID: 20610424; PubMed Central PMCID: PMC2992714.
- 154.Rosenquist JN. Lessons from social network analyses for behavioral medicine. *Curr Opin Psychiatry.* 2011;24(2):139–43. doi:10.1097/YCO.0b013e3283438061
- 155.Christakis NA, Fowler JH. Social contagion theory: examining dynamic social networks and human behavior. *Stat Med.* 20 de fevereiro de 2013;32(4):556–77. doi:10.1002/sim.5408 PubMed PMID: 22711416; PubMed Central PMCID: PMC3830455.
- 156.Huang CW, Hu T, Zheng H, Wu YL, Li JM, Wang YM, et al. Contagion of depression: a double-edged sword. *Transl Psychiatry.* 30 de setembro de 2024;14(1):396. doi:10.1038/s41398-024-03124-2