



ESTRESSE OXIDATIVO NA DEPRESSÃO MAIOR: EFEITOS DA SÍNDROME METABÓLICA, COMPORTAMENTO SUICIDA E NEUROTICISMO

ANDRESSA KEIKO MATSUMOTO; ANA PAULA MICHELIN; LAURA DE OLIVEIRA SEMEÃO; CAMILA KEIKO IZONAGA ENOSHITA; DÉCIO SABBATINI BARBOSA

RESUMO

O transtorno depressivo maior (TDM) é particularmente comum entre estudantes universitários, e pesquisas destacaram ligações entre TDM, estresse oxidativo (EO) e síndrome metabólica (SM), sugerindo vias metabólicas e inflamatórias compartilhadas. Este estudo recrutou 67 estudantes universitários saudáveis e 66 pacientes com TDM. Foram analisados níveis de hidroperóxidos lipídicos (LOOH), produtos de proteína de oxidação avançada (AOPP), metabólitos de óxido nítrico (NOx), grupos sulfidril (-SH), *chloromethyl phenylacetatease* (CMPAase) e atividades de arilesterase (AREase) entre pacientes com TDM versus controles saudáveis (com ou sem SM). Descobrimos que os grupos sem SM, grupos -SH, AOPP e níveis de NOx foram significativamente menores em pacientes com TDM em comparação aos controles, enquanto esse padrão não foi observado em indivíduos com SM. Por outro lado, os níveis de LOOH foram significativamente maiores em pacientes com TDM com e sem SM. A análise de regressão logística revelou que os valores de AOPP e -SH distinguiram efetivamente pacientes com TDM de controles (ambos sem SM), com maior precisão (83,3%). Nossos dados enfatizam a forte associação entre AOPP e ambas as características clínicas do TDM, com o LOOH mostrando relações inversas em vários modelos. De modo geral, esses resultados indicam que biomarcadores clínicos e de EO são mediados pela SM em pacientes com TDM. **Palavras-chave:** antioxidantes; depressão e estresse oxidativo.

1 INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é um transtorno mental altamente prevalente e incapacitante, associado a morbidade e mortalidade significativas, e não apenas à morte por suicídio. A OMS (2018) estima que o TDM afete mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, tornando o transtorno a principal causa de incapacidade em todo o mundo e a quarta principal causa de carga de doenças (Campbell et al., 2022). Além dos efeitos psicológicos, indivíduos com TDM frequentemente enfrentam estigma e apresentam taxas mais altas de comorbidades físicas, incluindo doenças cardiovasculares, obesidade e diabetes mellitus tipo 2. Eles também apresentam maior risco de resultados adversos na educação, no emprego e nos relacionamentos pessoais (Campbell et al., 2022).

A prevalência de depressão, ansiedade e tendências suicidas é particularmente alta entre estudantes universitários (Brahim et al., 2013), o que pode estar associado a uma série de resultados negativos imediatos e futuros, incluindo baixo desempenho acadêmico e relacionamentos interpessoais, aumento do risco de suicídio e desempenho prejudicado no trabalho (Chen et al., 2013). Alguns estudos constataram que estudantes de famílias com menor status socioeconômico, menor escolaridade dos pais, problemas de moradia e famílias maiores apresentam mais sintomas depressivos e renda familiar (Chen et al., 2013; Yubero et al., 2018). Além disso, as condições médicas crônicas, como diabetes, são frequentemente comórbidas com doenças psiquiátricas, incluindo depressão. A síndrome metabólica (SM) é conhecida como um dos preditores de condições médicas crônicas, incluindo mortalidade por todas as

causas, doenças cardiovasculares e diabetes (Chen et al., 2013).

Diversos estudos avaliaram as potenciais ligações entre depressão e SM, revelando que ambas as doenças compartilham diversas vias metabólicas subjacentes. Nesse sentido, os processos inflamatórios desempenham um papel significativo tanto na SM quanto na depressão (Bhatt et al., 2020). Além disso, uma relação entre SM e estresse oxidativo e nitrosativo (O&SN) foi estabelecida, e algumas evidências sugerem que o EO também está ligado à depressão, visto que concentrações mais elevadas de biomarcadores de EO foram encontradas em indivíduos deprimidos (Brydges et al., 2022).

Muitos estudos recentes descobriram que o aumento da geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) e a inflamação induzida causaram TDM (Brinholi et al., 2024; Maes et al., 2013). As células encontram EO quando as concentrações de espécies reativas de nitrogênio (ERN) e ERO ultrapassam o potencial antioxidante de um organismo (Bhatt et al., 2020). Estudos metabolômicos sugerem a existência de anormalidades multidimensionais em pacientes com depressão, implicadas na redução do metabolismo energético, aumento da sobrevida global e inflamação, comprometimento da neuroproteção e de outras vias. Além disso, descobriu-se que fatores metabólicos estão associados à dimensão dos sintomas e à gravidade da depressão (Brydges et al., 2022).

O presente trabalho objetivou investigar as alterações nos biomarcadores de O&SN, assim como o potencial antioxidante, e sintomas da depressão, em estudantes universitários com TDM, com ou sem presença de SM, comparando-os a indivíduos saudáveis, a fim de compreender o papel da SM na mediação dessas alterações bioquímicas.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo incluiu 66 pacientes com TDM e 67 controles saudáveis, de ambos os sexos e com idades entre 18 e 65 anos, pareados por idade e sexo. Os pacientes foram divididos em quatro grupos: 34 controles saudáveis sem SM, 35 pacientes com TDM sem SM, 33 indivíduos com SM, mas sem TDM, e 31 pacientes com TDM e SM. Usando os critérios do DSM-5, os pacientes foram diagnosticados com TDM (*American Psychiatric Association*, 2013) e usando a Declaração Científica Conjunta de 2009 da *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* (Alberti et al., 2009), fizemos o diagnóstico de SM. Pacientes ambulatoriais foram recrutados pelo Departamento de Psiquiatria do Hospital Memorial *King Chulalongkorn* em Bangkok, Tailândia, entre setembro de 2021 e fevereiro de 2022. O TDM foi diagnosticado por um psiquiatra sênior em colaboração com um assistente de pesquisa treinado. Os controles normais consistiram de funcionários, familiares ou amigos de funcionários e amigos de pacientes com TDM. Os controles e pacientes foram recrutados da mesma área de abrangência, Bangkok, Tailândia.

Os critérios de exclusão para pacientes e controles foram: a) distúrbios neurológicos, neuroinflamatórios e neurodegenerativos, como esclerose múltipla; acidente vascular cerebral, doença de Alzheimer e Parkinson, epilepsia e tumores cerebrais; b) principais diagnósticos do eixo 1 do DSM-IV-TR, como esquizofrenia, psicose esquizoafetiva, autismo, transtornos alimentares, transtorno bipolar, transtornos por uso de substâncias (TUS), exceto transtorno por uso de tabaco (TUD); e transtornos psico-orgânicos; c) distúrbios (auto)imunes, incluindo doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal crônica, lúpus eritematoso sistêmico e psoríase; e) uso de doses terapêuticas de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 ou suplementos antioxidantes.

A pesquisa seguiu todas as diretrizes éticas e de privacidade nacionais e internacionais relevantes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (nº 445/63) da Faculdade de Medicina da Universidade Chulalongkorn, em Bangkok, Tailândia. Antes de participar do estudo, todos os participantes foram convidados a preencher voluntariamente um termo de consentimento livre e esclarecido, contendo informações detalhadas sobre sua participação.

Dados clínicos e sociodemográficos foram coletados por meio de uma entrevista semiestruturada, aplicada a pacientes e controles. A entrevista abrangeu informações sociodemográficas, histórico familiar de transtornos de humor e transtornos por uso de substâncias, uso atual de medicamentos psicotrópicos e histórico médico. O sangue para análise de indicadores metabólicos foi coletado às 8h, após jejum noturno, e em até 48 horas após a admissão hospitalar. Aliquotas de soro foram mantidas a 80 °C até o descongelamento para análise. As pressões arteriais sistólica e diastólica (PAS e PAD) foram medidas com um esfigmomanômetro aneróide calibrado, em condições padrão. A circunferência da cintura (CC), o peso e a altura foram medidos, e o índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso (kg) pelo quadrado da altura (m).

Para calcular o índice de massa corporal (IMC), foram obtidas as medidas de altura (m) e peso (kg). Ensaios: O sangue em jejum para análise de biomarcadores de O&SN foi coletado às 8h, após jejum noturno. Aliquotas de soro foram mantidas a 80 °C até o descongelamento para análise. Os biomarcadores de O&SN medidos incluem hidroperóxidos lipídicos (LOOH) (Panis et al., 2012), potencial antioxidante total do plasma (TRAP), produtos de oxidação avançada de proteínas (AOPP) (Hanasand et al., 2012), metabólitos de óxido nítrico (NOx) (Navarro-González et al., 1998), grupos sulfidril (-SH) (Hu 1994), atividades de clorometilfenilacetato (CMPAase) e arilesterase (AREase) (Brinholi et al., 2022; Maes et al., 2022; Matsumoto et al., 2021).

Análise estatística

Diferenças entre as características sociodemográficas e clínicas entre pacientes e controle foram realizadas utilizando análise de variância (ANOVAs) e análises em tabelas de contingências (teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher). Análise ANOVA foi usada para analisar ERO/ERN entre grupo controle e TDM (com e sem SM). Transformações logarítmicas (Ln) de dados contínuos são utilizadas nas análises quando as variáveis não estiverem com distribuição normal ou quando houver heterogeneidade de variância (avaliada pelo teste de Levene). Todas as análises estatísticas serão realizadas utilizando o IBM SPSS windows versão 22. Resultados serão considerados estatisticamente significativos quando $p < 0.05$.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dados sociodemográficos e clínicos

A Tabela 1 mostra que existem diferenças significativas nos dados demográficos e clínicos (estado de trabalho, Ideação Suicida ao Longo da Vida + Ato Suicida (IS LV+AS), Índice de Recorrência da Doença (IRD), Neuroticismo, Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAMD), Inventário de Depressão de Beck (IDB) e Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IATE) entre pacientes com Ct e TDM (todos os valores de $p < 0,001$). Não houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação à idade, sexo, estado civil, educação, SM, PAS, PAD, IMC e CC.

Tabela 1: Dados sociodemográficos e clínicos em transtorno depressivo maior (TDM) e controles saudáveis normais (Ct).

Variáveis	Ct (67)	TDM (66)	F/X ²	df	P
Idade (anos)	37.9±1.3	37.2±1.3	0.16	1/132	0.686
Sexo (M/F)	9/58	18/48	3.94	1/132	0.055
S/M/V/D	35/26/3/3	36/22/4/4	0.63	1/132	0.877
Educação (anos)	14.1±0.4	14.8±0.4	1.68	1/132	0.197
Trabalho (T/D/A)	66/1/0	47/16/3	19.42	1/132	<0.001

SM (N/S)	34/33	35/31	0.07	-	0.863
Pressão arterial sistólica (mm Hg)	127.9±2.0	129.5±2.1	0.31	1/132	0.579
Pressão arterial diastólica (mm Hg)	79.2±1.5	77.9±1.5	0.37	1/132	0.544
IMC (kg/m ²)	27.39±1.46	26.79±1.50	0.36	1/132	0.550
CC (cm)	88.8±1.8	89.8±1.9	0.16	1/132	0.692
Número de Episódio Depressivo RA	-	2.8±0.2	-	-	-
IS LV+AS (Zscore)	- 0.554±0.102	0.549±0.105	57.24	1/132	<0.001
IRD (z score)	- 1.291±0.132	1.285±0.136	184.01	1/132	<0.001
Neuroticism	18.3±0.7	27.3±0.7	79.19	1/132	<0.001
HAMD	2.3±0.6	18.1±0.6	316.35	1/132	<0.001
IDB	5.6±1.3	27.1±1.4	129.59	1/132	<0.001
IATE	38.2±1.1	51.9±1.2	71.09	1/132	<0.001

Todos os resultados são apresentados como média (DP). S: Solteiro(a), M: Casado(a); V: Viúvo(a); D: Divorciado(a); T: Trabalha; D: Desempregado(a); A: Aposentado(a); SM: Síndrome Metabólica; IMC: Índice de Massa Corporal; CC: Circunferência da Cintura; RA: registros ambulatoriais; IS LV+AS: Ideação Suicida ao Longo da Vida + Ato Suicida; IRD: Índice de Recorrência da Doença; HAMD: Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton; BDI: Inventário de Depressão de Beck; IATE: Inventário de Ansiedade Traço-Estado.

A Tabela 2 mostra que diferenças foram observadas nos grupos -SH, AOPP e NOx. Assim, os níveis desses biomarcadores foram significativamente maiores em pacientes do que em controles em pessoas sem SM, mas não naqueles com SM. Em contraste, os níveis de LOOH estavam significativamente reduzidos em pacientes com TDM em comparação com os controles em pessoas com SM, mas não naqueles sem SM. Os níveis de TRAP foram significativamente maiores em pacientes com TDM do que em controles, tanto em pessoas com quanto sem SM.

Tabela 2: Análise de biomarcadores de estresse oxidativo e nitrosativo (O&NS) em transtorno depressivo maior (TDM) com e sem síndrome metabólica (SM) e controles saudáveis normais (CS).

Variáveis	SM		F/X ²	df	P	No MetS		F/X ²	df	p
	TDM	HC				TDM	HC			
CMPase (U/mL)	39.0±1.7	40.9±1.7	1.67	1/62	0.202	40.3±4.0	49.771±4.030	0.04	1/64	0.844
AREase (U/mL)	232.0±10.8	238.2±11.1	0.56	1/62	0.456	238.4±12.1	252.4±12.1	0.66	1/64	0.421
-SH (µmol/L x 10 ⁶)	281.2±12.2	285.6±12.6	0.07	1/62	0.797	286.0±21.0	311.2±21.0	8.88	1/64	0.004
NOx (µmol/L x 10 ⁶)	7.00±0.69	6.78±0.71	0.25	1/62	0.622	6.04±0.45	6.98±0.45	4.25	1/64	0.043

CL-LOOH (RUL x10 ⁶)	1475.7±73.5	1263.5±75.8	4.89	1/62	0.031	1655±132	1576±132	3.61	1/64	0.062
TRAP (CPM)	832.3±225.3	343.8±232.4	7.83	1/62	0.007	784.7±32.2	920.4±32.2	10.42	1/64	0.002

Todos os resultados são apresentados como média (DP). NOx: metabólitos de óxido nítrico; AOPP: produtos proteicos de oxidação avançada; SH: grupos sulfidríla; CL-LOOH: hidroperóxidos lipídicos; RLU: unidade de luz relativa; TRAP: potencial antioxidante total do plasma.

Os principais achados deste estudo são a existência de vias comuns entre depressão e SM, envolvendo mediadores de SO. Nossos dados mostraram que o grupo TDM apresentou níveis elevados de -SH, AOPP e TRAP em comparação ao grupo HC. Por outro lado, no grupo Ct, os biomarcadores de LOOH foram maiores que os de TDM. O EO é consequência do acúmulo de dano oxidativo quando as defesas antioxidantes e a capacidade antioxidante total (incluindo TRAP) falham em neutralizar os efeitos dos radicais livres (Maes et al., 2011). As ROS/RNS são apontadas como um dos principais fatores responsáveis pela neurodegeneração na depressão (Maes et al., 2013). O TDM e o transtorno bipolar são caracterizados por níveis elevados de produtos avançados de oxidação proteica (AOPPs), o que sugere que a oxidação proteica elevada pode ser outra causa subjacente dessas condições (Maes et al., 2019).

Além disso, nossos dados sugeriram que os níveis aumentados do grupo -SH no TDM demonstraram um mecanismo compensatório contra o EO. A homeostase redox é regulada por diversos tampões redox, incluindo pares dissulfeto de tiol. Os tiois, contendo grupos sulfidríla funcionais, respondem a uma ampla gama de espécies oxidantes e têm sido reconhecidos como o principal tampão antioxidante. O equilíbrio tiol-dissulfeto representa o estado dos oxidantes e antioxidantes (Erel et al., 2021).

Primeiramente, há evidências de que, no TDM, há aumento nos marcadores de EO e menores concentrações de alguns antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos que podem ser restaurados com antidepressivos (Bharti et al., 2020). Na última década, um número crescente de estudos abordou os potenciais efeitos dos tratamentos antidepressivos na sobrevivência global (OS) e no potencial antioxidante em humanos, restaurando os níveis de antioxidantes, como um grupo -SH (Bharti et al., 2020). Estudos de Behr, Moreira e Frey (2012) sugerem que o aumento das defesas antioxidantes pode ser um dos mecanismos subjacentes aos efeitos neuroprotetores dos antidepressivos no tratamento do TDM. O EO se manifesta pelo aumento da peroxidação lipídica e da produção de ROS mitocondriais; em contraste, nossos achados mostram níveis mais baixos de LOOH no grupo TDM em comparação ao grupo Ct. Além disso, alguns estudos investigaram o efeito da farmacoterapia antidepressiva nos marcadores de peroxidação lipídica em pacientes deprimidos. A peroxidação lipídica foi significativamente reduzida após tratamento antidepressivo em pacientes deprimidos e não foi detectada heterogeneidade significativa (Armutcu et al., 2008).

Curiosamente, os níveis de LOOH aumentaram no grupo Ct com SM em comparação ao grupo TDM com SM, enquanto os níveis de TRAP permaneceram elevados no grupo TDM com SM. Esses dados corroboram o conceito de que a SM apresenta dano oxidativo elevado, evidenciado pela diminuição da proteção antioxidante, na forma de concentrações séricas reduzidas de vitamina C e α -tocoferol, atividade reduzida da superóxido dismutase e aumento dos níveis de malondialdeído na peroxidação lipídica, proteínas carbonílicas e atividade da xantina oxidase (Ballester et al., 2022).

Neste estudo, observamos que há diferenças significativas nos dados demográficos e clínicos (status de trabalho, número de episódios depressivos, comportamento suicida, índice de recorrência da doença (ROI), distímia ao longo da vida, transtorno de ansiedade e neuroticismo) entre controles e pacientes com TDM. Pacientes com TDM apresentaram um

número significativamente maior de desempregados em comparação com os controles. O estudo de Nurmela et al. (2018) entre pessoas desempregadas deprimidas de longa duração indicou que quanto maior o período de desemprego, mais comumente essas pessoas sofrem de TDM. Estudos anteriores mostraram que estudantes de graduação relatam altos níveis de sofrimento, níveis que os profissionais estão chamando de crise de saúde mental em comparação com a população em geral (Ballester et al., 2022; Brinholi et al., 2024). De fato, o estudo de Meda et al. (2023) relatou que o ensino superior é um fator de risco para sintomas depressivos, sintomas de ansiedade e pensamentos suicidas. Não houve diferenças significativas entre HC e TDM em relação à idade, gênero, estado civil, nível educacional, situação profissional e características clínicas.

4 CONCLUSÃO

Em resumo, o aumento e a redução dos biomarcadores de O&NS em pacientes com TDM, em comparação aos controles, dependem do status da SM. Níveis reduzidos de AOPP e NOx em pacientes com TDM sem SM evidenciam a hipótese de que os efeitos potenciais dos tratamentos antidepressivos na SM e no potencial antioxidante em humanos sem SM foram mais evidentes. Dessa forma, como esses pacientes apresentam SM reduzida quando comparados a pacientes com SM, os efeitos dos antidepressivos sobre os níveis de biomarcadores de SM são mais eficazes.

REFERÊNCIAS

ALBERTI, K. G., ECKEL, R. H., GRUNDY, S. M., ZIMMET, P. Z., CLEEMAN, J. I., DONATO, K. A., FRUCHART, J. C., JAMES, W. P., LORIA, C. M. & SMITH, S. C., JR. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, v. 120, p.1640-5. 2009.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™*, 5th ed. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc. 2013.

ARMUTCU, F., ATAYMEN, M., ATMACA, H., GUREL, A. Oxidative stress markers, C-reactive protein and heat shock protein 70 levels in subjects with metabolic syndrome. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, v. 46, n.6, p. 785-790, 2008.

BALLESTER, L.; ALAYO, I.; VILAGUT, G.; et al. Predictive models for first-onset and persistence of depression and anxiety among university students. *Journal of Affective Disorders*, v. 308, p. 432-441, 2022.

BECK, A.T., STEER, R.A.; BROWN, G.K. Beck Depression Inventory Manual. The Psychological Corporation. *San Antonio*, TX, p. 785-791, 1996.

BHARTI, V.; TAN, H.; DEOL, J. et al. Upregulation of antioxidant thioredoxin by antidepressants fluoxetine and venlafaxine. *Psychopharmacology*, v. 237, p. 127–136, 2020.

BHATT, S.; NAGAPPA, A.N.; PATIL, C.R. Role of oxidative stress in depression. *Drug Discov. Today*, v. 25, p. 1270–1276, 2020.

BRINHOLI, F.F.; MICHELIN, A.-P.; MATSUMOTO, A.K.; et al. Paraoxonase 1 status is a major Janus-faced component of mild and moderate acute ischemic stroke and consequent disabilities. *Medrxiv*, v. 08., p. 12.22278728, 2022.

BRINHOLI, F.F.; VASUPANRAJI, A.; SEMEÃO, L.O.; et al. Increased malondialdehyde and nitric oxide formation, lowered total radical trapping capacity coupled with psychological stressors are strongly associated with the phenome of first-episode mild depression in undergraduate students. *Neuroscience*, v. 554, p. 52–62, 2024.

BRYDGES, C.R.; et al. Metabolomic and inflammatory signatures of symptom dimensions in major depression. *Brain Behav. Immun.*, v. 102, p. 42-52, 2022.

CAMPBELL, D. et al. Effects of depression on employment and social outcomes: a Mendelian randomisation study. *J. Epidemiol. Commun. Health*, v. 76, p. 563–571, 2022.

CHEN L, WANG L, QIU XH, YANG XX, QIAO ZX, YANG YJ, et al. Depression among Chinese university students: prevalence and socio-demographic correlates. *PLoS One*, v. 8, e58379, 2013

EREL, O.; NESELIOGLU, S.; TUNCAY, M.E.; et al. A sensitive indicator for the severity of COVID-19: thiol. *Turk. J. Med. Sci.* v. 51, n. 3, p. 921-928, 2021.

PANIS, C.; HERRERA, A.C.S.A.; VICTORINO, V.J.; et al. Oxidative stress and hematological profiles of advanced breast cancer patients subjected to paclitaxel or doxorubicin chemotherapy. *Breast Cancer Res. Treat.*, v. 133, p. 89–97, 2012.

HAMILTON, M. A rating scale for depression. *J. Neurology Neurosurgery Psychiatry*, v. 23, n. 1, p. 56-62, 1960.

HANASAND, M.; OMDAL, R.; NORHEIM, K.B.; GØRANSSON, L.G.; BREDE, C.; JONSSON, G. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clin. Chim. Acta*, v. 413, p. 901–906, 2012.

HU, M.L. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods Enzym*, v. 223, p. 380–385, 1994.

MAES, M. et al. Increased autoimmune responses against auto-epitopes modified by oxidative and nitrosative damage in depression: implications for the pathways to chronic depression and neuroprogression. *J. Affect Disord.*, v. 149, p. 23–29. 2013.

MAES, M., M. RACHAYON, K. JIRAKRAN, et al. The Immune Profile of Major Dysmood Disorder: Proof of Concept and Mechanism Using the Precision Nomothetic Psychiatry Approach. *Cells*, v. 11, n. 7, 2022.

MATSUMOTO, A.K.; MAES, M.; SUPASITTHUMRONG, T.; MAES, A.; MICHELIN, A.P.; SEMEÃO, L.D.O.; PEDRÃO, J.V.D.L.; MOREIRA, E.G.; Kanchanatawan, B.; Barbosa, D.S. Deficit schizophrenia and its features are associated with PON1 Q192R genotypes and lowered paraoxonase 1 (PON1) enzymatic activity: Effects on bacterial translocation. *CNS Spectrums*, v. 26, p. 406–415, 2021.

MEDA, N.; PARDINI, S.; RIGOBELLO, P.; et al. Frequency and machine learning predictors of severe depressive symptoms and suicidal ideation among university students. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, v. 32, n. 42, p. 1-13, 2023.

NAVARRO-GONZÁLVEZ, J.; GARCÍA-BENAYAS, C.; ARENAS, J. Semiautomated Measurement of Nitrate in Biological Fluids. *Clin. Chem.*, v. 44, p. 679–681, 1998.
NURMELA, K.; MATTILA, A.; HEIKKINEN, V.; et al. Identification of major depressive disorder among the long-term unemployed. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, v. 53, p. 45–52, 2018.