

**NEUROBIOLOGIA DA DEPRESSÃO MAIOR: O PAPEL DA REDE DE MODO PADRÃO
COMO ALVO TERAPÊUTICO****NEUROBIOLOGY OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: THE ROLE OF THE DEFAULT
MODE NETWORK AS A THERAPEUTIC TARGET****NEUROBIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN MAYOR: EL PAPEL DE LA RED DE MODO POR
DEFECTO COMO OBJETIVO TERAPÉUTICO**Jacqueline Machado Pinto Nader¹, Janine Leme Novaes²

e768260

<https://doi.org/10.47820/recima21.v7i6.8260>

PUBLICADO: 06/2026

RESUMO

Introdução: A depressão maior (DM) é um transtorno psiquiátrico complexo, frequentemente associado a anomalias na conectividade cerebral em larga escala, com destaque para a Rede de Modo Padrão (DMN). Objetivo: Revisar narrativamente a literatura sobre as alterações da DMN na DM, sua interação com a Rede de Saliência (SN) e a Rede de Controle Executivo Central (CEN), e avaliar perspectivas terapêuticas. Metodologia: Revisão narrativa da literatura nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science, Embase e PsycINFO, focada na conectividade funcional por meio de rs-fMRI, biomarcadores e neuromodulação. Resultados e Discussão: Indivíduos com DM apresentam hiperconectividade intra-rede na DMN, correlacionada com ruminação e desregulação emocional. Evidencia-se um desequilíbrio sistêmico inter-redes no modelo triplo (DMN-SN-CEN). Modulações decorrentes de intervenções terapêuticas e a precisão da Inteligência Artificial (IA) auxiliam na identificação de biotipos, demonstrando associação com a restauração dessas vias funcionais. Considerações Finais: A compreensão da DM como um transtorno de conectividade abre novos paradigmas. A DMN revela-se um biomarcador promissor para a psiquiatria de precisão, embora a aplicação clínica exija controle de ruídos fisiológicos e estudos longitudinais focados no espectro contínuo e na heterogeneidade biológica dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Depressão Maior. Rede de Modo Padrão. Conectividade Funcional. Biomarcadores.

ABSTRACT

Background: Major depressive disorder (MDD) is a complex psychiatric disorder associated with anomalies in large-scale brain connectivity, notably within the Default Mode Network (DMN). Objective: To narratively review the literature on DMN alterations in MDD, its interaction with the Salience Network (SN) and Central Executive Network (CEN) and evaluate therapeutic perspectives. Methods: A narrative literature review was conducted using PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, and PsycINFO databases, focusing on functional connectivity via rs-fMRI, biomarkers, and neuromodulation. Results and Discussion: The literature indicates that individuals with MDD exhibit intra-network hyperconnectivity within the DMN, which correlates with rumination and emotional dysregulation. A systemic imbalance is evidenced due to inter-network failures in the triple network model (DMN-SN-CEN).

¹ Discente em medicina e bolsista vinculada ao programa de iniciação científica do Centro Universitário Famesc - UniFamesc - Bom Jesus do Itabapoana - RJ.

² Médica especialista em psiquiatria, docente e orientadora de programa de iniciação científica vinculada ao Centro Universitário Famesc - UniFamesc - Bom Jesus do Itabapoana - RJ.



Modulations by therapeutic interventions and Artificial Intelligence (AI) precision help identify biotypes, showing an association with the restoration of these functional pathways. Conclusion: Understanding MDD as a connectivity disorder offers new paradigms. The DMN emerges as a promising biomarker for precision psychiatry. However, its consolidated clinical application requires control of physiological noise and longitudinal studies focused on the continuous spectrum and patients' biological heterogeneity.

KEYWORDS: Major Depressive Disorder. Default Mode Network. Functional Connectivity. Biomarkers.

RESUMEN

Introducción: La depresión mayor (DM) es un trastorno psiquiátrico asociado a anomalías de la conectividad cerebral a gran escala, con énfasis en la Red de Modo por Defecto (DMN). Objetivo: Revisar de manera narrativa la literatura sobre las alteraciones de la DMN en la DM, su interacción con la Red de Saliencia (SN) y la Red de Control Ejecutivo Central (CEN), y evaluar las perspectivas terapéuticas. Metodología: Revisión narrativa de la literatura en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science, Embase y PsycINFO, centrada en la conectividad funcional mediante rs-fMRI, los biomarcadores y la neuromodulación. Resultados y Discusión: Los individuos con DM presentan hiperconectividad intrared en la DMN, lo cual se correlaciona con la rumiación y la desregulación emocional. Se evidencia un desequilibrio sistémico derivado de fallos interredes en el modelo triple (DMN-SN-CEN). Las modulaciones mediante intervenciones terapéuticas y la precisión de la Inteligencia Artificial (IA) ayudan a identificar biotipos y a demostrar una asociación con la restauración de estas vías funcionales. Consideraciones Finales: Entender la DM como un trastorno de la conectividad ofrece nuevos paradigmas. La DMN se revela como un biomarcador prometedor para la psiquiatría de precisión, aunque su aplicación clínica exige el control de los ruidos fisiológicos y estudios longitudinales centrados en el espectro continuo y en la heterogeneidad biológica.

PALABRAS CLAVE: Depresión mayor. Red de Modo por Defecto. Conectividad Funcional. Biomarcadores.

INTRODUÇÃO

A depressão maior (DM) constitui um dos transtornos psiquiátricos de maior impacto na saúde pública contemporânea, estimando-se que afete cerca de 280 milhões de indivíduos e represente a principal causa global de incapacidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023). Clinicamente, caracteriza-se por humor deprimido persistente, anedonia, alterações cognitivas e neurovegetativas (MALHI; MANN, 2018).

Apesar dos avanços psicofarmacológicos, a DM permanece marcada por notável heterogeneidade clínica e respostas terapêuticas frequentemente insatisfatórias. Aproximadamente 30% dos pacientes não apresentam resposta adequada aos antidepressivos de primeira linha, caracterizando a depressão resistente ao tratamento (RUSH *et al.*, 2004). Diante dessa problemática, os modelos clássicos de investigação, historicamente centrados



exclusivamente em disfunções monoaminérgicas, mostram-se insuficientes para explicar toda a complexidade da doença (DUMAN; SANACORA; KRYSTAL, 2019).

Evidências recentes e promissoras sugerem que a DM pode ser melhor compreendida como um transtorno de conectividade neuronal (MULDERS *et al.*, 2015). Nesse contexto, a Rede de Modo Padrão (DMN) e sua interação com outras redes de larga escala despontam como alvos essenciais para elucidar a fisiopatologia da doença e orientar intervenções guiadas pela biologia de redes.

Sendo assim, o objetivo geral deste estudo é revisar, de forma narrativa, a literatura científica sobre as alterações da DMN na depressão maior. Especificamente, busca-se: a) analisar os padrões de hiperconectividade intrínseca da DMN; b) investigar sua interação funcional com a Rede de Saliência (SN) e a Rede de Controle Executivo Central (CEN); e c) discutir o impacto metodológico e o potencial dessas métricas de conectividade como biomarcadores preditivos para a psiquiatria de precisão e a neuromodulação.

1. REFERENCIAL TEÓRICO

Na DM, estudos sugerem que a principal disfunção neural está associada à hiperconectividade excessiva e intrínseca da Rede de Modo Padrão (DMN). A DMN atua em processos de autorreferência e de evocação autobiográfica (RAICHLE, 2015). Na depressão, sua hiperatividade parece direcionar recursos cognitivos para o processamento interno, manifestando-se clinicamente como ruminação sobre experiências negativas (HAMILTON *et al.*, 2015; ZHOU *et al.*, 2020).

A DMN interage com o cérebro por meio do chamado modelo das redes triplas (MENON, 2019). A Rede de Saliência (SN), responsável por filtrar estímulos e alternar entre os mundos interno e externo, apresenta falhas regulatórias na DM, não inibindo a DMN no momento oportuno (SEELEY *et al.*, 2007; SHELINE *et al.*, 2010). Concomitantemente, observa-se uma redução da atividade da Rede de Controle Executivo Central (CEN). A hipoatividade da CEN parece diminuir o controle cognitivo de ordem superior, dificultando a supressão de pensamentos automáticos disfuncionais e resultando na rigidez comportamental típica do transtorno (DRYSDALE *et al.*, 2017; NORTON *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2019).

Para uma compreensão aprofundada, é fundamental reconhecer a heterogeneidade biotípica da depressão. As alterações na DMN não são uniformes; exibem padrões de conectividade dinâmica que podem variar na ordem de segundos, sob a influência direta de variáveis como a idade, o sexo biológico e estados mentais transitórios. O sinal BOLD medido



pela rs-fMRI pode ser fortemente influenciado por ruídos fisiológicos, como flutuações respiratórias e cardiovasculares, o que torna a extração de redes de repouso um desafio que requer ferramentas avançadas de processamento. A Análise de Componentes Independentes (ICA) tem sido essencial neste manejo, pois separa o sinal e permite o descarte de componentes ruidosos, permitindo o isolamento da conectividade real (BECKMANN *et al.*, 2005). Adicionalmente, a literatura contemporânea aponta para interseções importantes entre a conectividade e marcadores inflamatórios sistêmicos (BELZUNG; WILLNER; PHILLIPS, 2021). No âmbito terapêutico, intervenções farmacológicas, neuromodulação e psicoterapias baseadas em *mindfulness* têm potencial para reverter parcialmente esse desequilíbrio (KAISER *et al.*, 2015).

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa e crítica da literatura sobre o papel da Rede de Modo Padrão na neurobiologia da depressão maior. A busca por referenciais teóricos foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase e PsycINFO.

A estratégia de levantamento bibliográfico utilizou cruzamentos de descritores abrangentes associados ao tema, tais como: “Major Depressive Disorder”, “Depression”, “Default Mode Network”, “Resting-State Functional Connectivity”, “Biomarkers”, “Treatment Response” e “Neuromodulation”. Foram selecionados artigos originais e de revisão publicados em periódicos revisados por pares que investigassem adultos com DM por meio de neuroimagem funcional (sobretudo rs-fMRI), bem como trabalhos focados na modulação terapêutica das redes neurais em larga escala.

Por se tratar de uma revisão narrativa, não foram aplicados critérios quantitativos estritos de exclusão sistemática nem de metanálise estatística. O corpus de análise foi selecionado pela relevância clínica, pela atualidade metodológica e pela contribuição direta para a compreensão da fisiopatologia do transtorno depressivo segundo o modelo das redes triplas, sintetizando qualitativamente os resultados nos eixos temáticos propostos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da literatura consolidada sustenta a premissa de que a depressão maior apresenta padrões anômalos na conectividade funcional da DMN. Em pacientes deprimidos, identifica-se predominantemente uma hiperconectividade intra-rede (especialmente entre o



córtex pré-frontal medial e o córtex cingulado posterior) e um desarranjo inter-redes que inviabiliza a modulação mútua saudável entre a DMN, a SN e a CEN (KAISER *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2019).

Clinicamente, esse padrão neurobiológico apresenta correlação consistente com os níveis de ruminação, sintomatologia severa e dificuldades na regulação do afeto (ZHOU *et al.*, 2020). Essa evidência possibilita que assinaturas de conectividade passem a ser investigadas como biomarcadores neurofuncionais concretos, visando estratificar os pacientes não apenas pelo quadro sintomatológico, mas pelo seu "biotipo" cerebral. O estudo pioneiro de Drysdale *et al.* (2017), por exemplo, categorizou a depressão em quatro biotipos distintos com base em rs-fMRI. O Biotipo 1 é marcado por ansiedade severa, insônia, fadiga e anomalias na conectividade fronto-amígdala; o Biotipo 2 caracteriza-se por exaustão e hipoconectividade no córtex orbitofrontal; o Biotipo 3 apresenta anedonia e lentificação psicomotora com hiperconectividade frontoestriatal; e o Biotipo 4 combina ansiedade e anedonia severa.

A identificação destes biomarcadores mostrou-se um preditor fundamental do sucesso terapêutico: pacientes classificados nos Biotipos 1 e 3 apresentaram taxas de resposta altíssimas à Estimulação Magnética Transcraniana (EMT) (83% e 61%, respectivamente) (DRYSDALE *et al.*, 2017).

3.1. O impacto clínico dos biomarcadores: a precisão da inteligência artificial versus os desafios metodológicos

A transição para a psiquiatria de precisão representa um marco de extrema importância clínica e científica, pois propõe superar o atual método empírico de "tentativa e erro" em prol de tratamentos guiados pela biologia. O uso de ferramentas avançadas, como a rs-fMRI aliada à Inteligência Artificial (IA), tem permitido aos pesquisadores lidar com a imensa complexidade neuronal do cérebro, que envolve a análise de bilhões de conexões simultâneas.

Ao processar esse volume massivo de dados por meio de algoritmos de *machine learning* (como a análise de agrupamento), alcançaram-se resultados de alta precisão preditiva. No estudo de Drysdale *et al.* (2017), ao combinar o biotipo com outras características de conectividade, os pesquisadores alcançaram 90% de precisão na previsão de resposta à EMT (superando a taxa de 63% obtida com a observação clínica tradicional). Esse avanço translacional foi corroborado por pesquisadores da Universidade de Stanford, que mapearam seis biotipos distintos de depressão e ansiedade (WILLIAMS *et al.*, 2024). Os dados revelaram que indivíduos com o "biotipo cognitivo" (hiperatividade em regiões cognitivas e anedonia)



respondem de forma superior ao antidepressivo venlafaxina e à EMT — demonstrando recuperação funcional das redes em apenas cinco dias de neuromodulação —, enquanto pacientes com hiperatividade em áreas de resolução de problemas respondem melhor à psicoterapia comportamental.

Contudo, a consolidação dessas descobertas na prática clínica enfrenta profundas dificuldades metodológicas. O principal contraponto à alta precisão e à divisão categórica propostas pela IA reside no rigoroso estudo de replicação conduzido por Dinga *et al.* (2019). Ao tentar reproduzir os métodos algorítmicos de Drysdale em uma coorte independente e mais heterogênea de 187 pacientes, a equipe de Dinga observou correlações canônicas extremamente altas entre a conectividade e os sintomas; porém, os testes revelaram que os agrupamentos (*clusters*) dos biotipos não alcançaram significância estatística.

Essa divergência acende um sinal de alerta crítico sobre a reprodutibilidade metodológica no "mundo real". Os achados de Dinga *et al.* (2019) sugerem que a imposição de limites estatísticos pode forçar a criação de categorias patológicas estanques onde elas não existem clinicamente, o que indica que a disfunção de redes na depressão maior provavelmente opera de forma dimensional ao longo de um amplo espectro biológico contínuo.

Ademais, as próprias limitações das ferramentas de fMRI impõem barreiras. Como as redes de conectividade dinâmica flutuam na ordem de segundos, e o sinal é frequentemente mascarado por ruídos fisiológicos (respiração e batimentos cardíacos) ou por pequenos movimentos no equipamento, a extração de uma assinatura patológica limpa exige processamento estatístico altamente sofisticado. Finalmente, os recursos necessários à extração desses biomarcadores e aos algoritmos representam uma inegável barreira de acesso estrutural no nível ambulatorial primário.

Apesar das limitações descritas, a importância empírica desses estudos permanece inquestionável. Ao mapear objetivamente as disfunções cerebrais, eles oferecem a base teórica para abandonar o tratamento inespecífico e pavimentam o terreno para encaminhamentos terapêuticos adequados desde o primeiro diagnóstico.

3.2. Dinâmica de redes, fatores moduladores e heterogeneidade biotípica

A compreensão da neurobiologia da DM exige reconhecer a sua profunda heterogeneidade. Além dos biotipos neurofisiológicos identificados por ressonância magnética, outros modelos teóricos expandem a categorização clínica e biológica do transtorno. Grisanzio *et al.* (2018), por exemplo, mapearam sintomas e conectividade para sugerir cinco subtipos baseados na sobreposição entre ansiedade e depressão: tensão, excitação ansiosa, melancolia,



anedonia e ansiedade geral. Por outro lado, Rantala *et al.* (2018) argumentam que a depressão pode manifestar-se em até doze subtipos, com base em seus gatilhos patológicos primários. Entre esses subtipos, destacam-se a infecção e o estresse crônico, fatores que ativam o sistema imunológico e resultam no aumento de citocinas pró-inflamatórias. Essa evidência reforça a necessidade de integrar a neuroimagem aos marcadores inflamatórios e neuroendócrinos, visto que a resposta imune sistêmica modula diretamente o humor e a eficiência funcional das redes cerebrais em repouso.

Adicionalmente, as assinaturas do cérebro não são estáticas; exibem conectividade dinâmica que sofre frequentes alterações temporais na ordem de segundos. Essa flutuação contínua da DMN demonstra a influência direta de variáveis fisiológicas inerentes, com fortes implicações do sexo biológico e da idade na manutenção das redes cerebrais. O processo de envelhecimento celular e as variações neuroendócrinas (especialmente as divergências hormonais entre os sexos) afetam a plasticidade e a resiliência dessas rotas neurais, indicando que a manifestação da hiperconectividade pode variar em diferentes dimensões ao longo da vida do paciente.

No âmbito da modulação terapêutica, as intervenções comportamentais assumem um protagonismo neurobiológico crescente, transcendendo o escopo puramente psicológico. Destaca-se, com especial ênfase na literatura recente, o papel das psicoterapias baseadas em *mindfulness* (atenção plena) na modulação funcional direta da DMN. O treinamento contínuo de redirecionamento intencional da atenção para o momento presente induz a neuroplasticidade e fortalece ativamente as vias de controle cognitivo *top-down* — oriundas da Rede de Controle Executivo Central (CEN). Esse fortalecimento capacita o paciente a interromper voluntariamente o ciclo de hiperatividade autorreferencial da DMN. Em termos clínicos, o *mindfulness* atua como um verdadeiro "freio" neurológico que desacopla o cérebro do estado crônico de divagação e autocrítica, traduzindo-se em uma redução substancial da ruminação depressiva e promovendo a restauração sustentável do equilíbrio inter-redes.

3.3. Limitações translacionais na prática clínica

Apesar do notável potencial para prever respostas terapêuticas guiadas por biotipos (como sugerido por Drysdale *et al.*, 2017), o uso de biomarcadores de conectividade enfrenta severas limitações translacionais que, no momento, impedem sua adoção na psiquiatria ambulatorial. A principal barreira reside na transposição diagnóstica: embora a rs-fMRI consiga identificar padrões confiáveis na média de grandes grupos populacionais, a aplicação dessas fronteiras estatísticas a um diagnóstico individual e isolado apresenta baixa reprodutibilidade.



Tentativas metodológicas rigorosas, como a de Dinga *et al.* (2019), demonstraram que os limiares matemáticos (*clusters*) dos biotipos não alcançaram significância estatística quando testados em uma coorte mais heterogênea do mundo real.

Além disso, do ponto de vista técnico, a precisão na extração de redes funcionais, como a DMN, esbarra na alta suscetibilidade do sinal a ruídos fisiológicos. Variações respiratórias, frequências cardíacas, ciclos cardiovasculares e movimentos cranianos no interior do *scanner* podem corromper severamente a medição BOLD (dependente do nível de oxigenação do sangue). Sem um protocolo universal e padronizado para a filtragem analítica desses artefatos — por exemplo, por meio da Análise de Componentes Independentes (ICA) —, o risco de mapear falsas conectividades permanece, o que demanda extrema cautela na integração empírica dessas tecnologias à prática clínica rotineira.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A abordagem da depressão maior sob a ótica das redes neurais de larga escala aprofunda substancialmente a compreensão de sua patogênese. O desequilíbrio funcional entre a DMN (responsável pelo processamento interno), a SN (filtro atencional) e a CEN (controle cognitivo) oferece um modelo estruturado para explicar sintomas antes abordados apenas no plano psicológico, como a ruminação persistente e a inflexibilidade cognitiva.

A constatação de que a conectividade da DMN é dinâmica e ativamente modulada por fatores como a idade, o sexo biológico e marcadores inflamatórios e neuroendócrinos destaca que a DM opera em um espectro biológico amplo e complexo. Essa perspectiva abre caminhos promissores para uma verdadeira psiquiatria de precisão, na qual decisões clínicas e intervenções — notadamente a neuromodulação — poderiam ser guiadas por perfis neurobiológicos e biotipos específicos, superando o modelo empírico de tentativa e erro. Destaca-se também, com grande relevância clínica, o impacto neurobiológico das intervenções comportamentais não farmacológicas, notadamente as psicoterapias baseadas em *mindfulness*. Ao atuarem diretamente no fortalecimento da neuroplasticidade e das vias de controle cognitivo *top-down*, essas práticas demonstram ser clinicamente eficazes na reversão da hiperatividade da DMN e na ruptura do ciclo crônico de ruminação, consolidando-se como uma estratégia integrativa indispensável para a recuperação funcional e a regulação do afeto na psiquiatria contemporânea.

Contudo, as expectativas quanto à aplicabilidade clínica imediata destas tecnologias devem ser tratadas com rigorosa cautela analítica. A consolidação da hiperconectividade da



DMN e de seus biotipos associados, como biomarcadores preditivos viáveis, enfrenta substanciais limitações translacionais. Exige-se a superação de desafios técnicos na padronização multicêntrica de exames de fMRI e no manejo de ruídos fisiológicos. Fundamentalmente, demanda-se a realização de amplos estudos longitudinais capazes de mapear a heterogeneidade contínua da doença. Apenas com a validação dessa dimensionalidade, as descobertas neurofuncionais poderão ser integradas de maneira segura, acessível e reproduzível à rotina da medicina translacional.

REFERÊNCIAS

BECKMANN, C. F.; DELUCA, M.; DEVLIN, J. T.; SMITH, S. M. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 360, n. 1457, p. 1001–1013, 2005.

BELZUNG, C.; WILLNER, P.; PHILLIPS, M. L. Neurobiology of depression: from novel insights to therapeutic strategies. **Neuropharmacology**, v. 191, p. 108562, 2021.

DINGA, R. *et al.* Evaluating the evidence for biotypes of depression: Methodological replication and extension of Drysdale *et al.* (2017). **NeuroImage: Clinical**, v. 22, p. 101796, 2019.

DRYSDALE, A. T. *et al.* Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. **Nature Medicine**, v. 23, n. 1, p. 28–38, 2017.

DUMAN, R. S.; SANACORA, G.; KRYSTAL, J. H. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. **Neuron**, v. 102, n. 1, p. 75–90, 2019.

GRISANZIO, K. *et al.* Transdiagnostic symptom clusters and associations with brain, behavior, and daily function in mood, anxiety, and trauma disorders. **JAMA Psychiatry**, v. 75, n. 2, p. 201–209, 2018.

HAMILTON, J. P.; FARMER, M.; FOGELMAN, P.; GOTLIB, I. H. Default-mode network connectivity during rumination in major depression: a multimodal neuroimaging study. **NeuroImage: Clinical**, v. 11, p. 476–485, 2015.

KAISER, R. H.; ANDREWS-HANNA, J. R.; WAGER, T. D.; PIZZAGALLI, D. A. Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. **JAMA Psychiatry**, v. 72, n. 6, p. 603–611, 2015.

MALHI, G. S.; MANN, J. J. Depression. **The Lancet**, v. 392, n. 10161, p. 2299–2312, 2018.

MENON, V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 15, n. 10, p. 483–506, 2019.

MULDERS, P. C.; VAN EIJDHOVEN, P. F.; SCHENE, A. H.; BECKMANN, C. F.; TENDOLKAR, I. Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: a review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 56, p. 330–344, 2015.



NORTON, D. J.; MCBAIN, R. K.; PIZZAGALLI, D. A.; ÖNGÜR, D.; CHEN, Y. Resting-state default mode network connectivity in major depressive disorder. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 263, p. 23–32, 2017.

RAICHLER, M. E. The brain's default mode network. **Annual Review of Neuroscience**, v. 38, p. 433–447, 2015.

RANTALA, M. J. *et al.* Depression subtyping based on evolutionary psychiatry: proximate mechanisms and ultimate functions. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 69, p. 603–617, 2018.

RUSH, A. J. *et al.* Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. **Controlled Clinical Trials**, v. 25, n. 1, p. 119–142, 2004.

SEELEY, W. W. *et al.* Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 9, p. 2349–2356, 2007.

SHELINE, Y. I.; PRICE, J. L.; YAN, Z.; MINTUN, M. A. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 24, p. 11020–11025, 2010.

WANG, X. *et al.* Aberrant default mode network in patients with major depressive disorder: a meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 253, p. 29–38, 2019.

WILLIAMS, L. M. *et al.* Personalized brain circuit scores identify clinically distinct biotypes in depression and anxiety. **Nature Medicine**, v. 30, p. 1–10, jun. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression**. Geneva: World Health Organization, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em: 24 fev. 2025.

ZHOU, H. X. *et al.* Rumination and default mode network subsystems connectivity in major depressive disorder. **NeuroImage: Clinical**, v. 26, p. 102212, 2020.