



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS CHAPECÓ-SC
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

JAQUELINE ANA FOSCHERA

**EFEITO DA QUETIAPINA SOBRE COMPORTAMENTOS TIPO
DEPRESSIVOS E NÍVEIS DE TNF- α NO HIPOCAMPO DE RATOS
SUBMETIDOS A ESTRESSE CRÔNICO NA VIDA ADULTA**

**CHAPECÓ
2021**

JAQUELINE ANA FOSCHERA

**EFEITO DA QUETIAPINA SOBRE COMPORTAMENTOS TIPO
DEPRESSIVOS E NÍVEIS DE TNF- α NO HIPOCAMPO DE RATOS
SUBMETIDOS A ESTRESSE CRÔNICO NA VIDA ADULTA**

Trabalho de conclusão do curso de graduação
apresentado como requisito para obtenção do grau de
Bacharel em Enfermagem da Universidade Federal da
Fronteira Sul

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Zuleide Maria Ignácio
Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Adriana Remião Luzardo

**CHAPECÓ
2021**

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Foschera, Jaqueline Ana
EFEITO DA QUETIAPINA SOBRE COMPORTAMENTOS TIPO
DEPRESSIVOS E NÍVEIS DE TNF-? NO HIPOCAMPO DE RATOS
SUBMETIDOS A ESTRESSE CRÔNICO NA VIDA ADULTA / Jaqueline
Ana Foschera. -- 2021.
61 f.:il.

Orientador: Dr^a Zuleide Maria Ignácio
Co-orientadora: Dr^a Adriana Remião Luzardo
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Enfermagem, Chapecó, SC, 2021.

1. Depressão. 2. Quetiapina. 3. Fator de Necrose
Tumoral Alfa. 4. Estresse crônico. 5. Hipocampo. I.
Ignácio, Zuleide Maria, orient. II. Luzardo, Adriana
Remião, co-orient. III. Universidade Federal da
Fronteira Sul. IV. Título.

Elaborada pelo sistema de Geração Automática de Ficha de Identificação da Obra pela UFFS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

JAQUELINE ANA FOSCHERA

**EFEITO DA QUETIAPINA SOBRE COMPORTAMENTOS TIPO
DEPRESSIVOS E NÍVEIS DE TNF- α NO HIPOCAMPO DE RATOS
SUBMETIDOS A ESTRESSE CRÔNICO NA VIDA ADULTA**

Trabalho de conclusão do curso de graduação
apresentado como requisito para obtenção do grau de
Bacharel em Enfermagem da Universidade Federal da
Fronteira Sul

Este trabalho de conclusão de curso foi deferido e aprovado pela banca em:
27/04/2021

BANCA EXAMINADORA



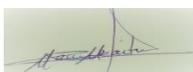
Prof^a Dr^a. Zuleide Maria Ignácio - UFFS
Orientadora e Presidenta



Prof^a Dr^a. Adriana Remião Luzardo - UFFS
Co-orientadora



Prof^a Dr^a. Margarete Dulce Bagatini - UFFS
Primeiro membro



Prof^a Dr^a. Marcela Martins Furlan de Leo - UFFS
Segundo membro

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu querido e amado pai: *Nelson Angelo Foschera (in memoriam)*. Mesmo que o senhor não esteja aqui hoje, comemorando comigo essa conquista, tenho certeza que sentiria orgulho da sua bebê. Não vejo a hora de te reencontrar. E a minha fonte de inspiração e meu espelho: minha mãe, *Neide Ducatti Foschera*. Amo e sou grata a vocês infinitamente.

AGRADECIMENTOS

A Deus,

Obrigada por seu acalento, Sua proteção, Sua direção.

Obrigada por dar a Sua vida por mim.

Sempre estarás em primeiro lugar em minha vida.

A minha mãe, Neide Ducatti Foschera,

És minha fonte de inspiração, meu espelho, meu bem mais precioso.

Obrigada por estar sempre comigo, por me educar com amor e paciência.

Obrigada por renegar seus sonhos para que os meus fossem realizados.

Obrigada por me ensinar a ser uma mulher forte, batalhadora e vencedora, como tu és.

Eu te amo.

A minha família,

Obrigada por fazerem parte da minha caminhada.

Amo vocês.

Deus abençoe a todos.

Aos meus amigos,

Não poderia deixar de citar quem sempre me incentivou, me motivou e me alegrou com sua presença ou palavras de carinho. Vocês fazem parte da minha história, eu agradeço pelos muitos momentos de alegria que passamos juntos e os muitos outros que teremos: *Aryane,*

Tiago, Felipe e Greycy.

Amo vocês.

A minha orientadora, Zuleide Maria Ignácio,

Por confiar em mim e estar sempre disponível para sanar dúvidas.

És um exemplo de mulher, profissional e pesquisadora.

Obrigada por me acompanhar nessa jornada.

Aos professores da Universidade Federal da Fronteira Sul,

Por todo ensinamento transmitido durante esse percurso.

Em especial as professoras:

Odila Migliorini, minha companheira na criação da Liga Acadêmica de Urgência e Emergência em Enfermagem- LAUEME, supervisora de estágio e que sempre apoiou e incentivou minhas causas, és um ser de luz.

Adriana Remião Luzardo, obrigada por todos os conselhos, ensinamentos e pela compreensão e companheirismo neste momento tão difícil que passamos. Você é minha inspiração.

A técnica de laboratório da UFFS, *Filomena Marafon,* obrigada por toda ajuda na construção deste trabalho!

*“Não fui Eu que lhe ordenei?
Seja forte e corajoso!
Não fique desanimado, nem tenha medo.
Porque Eu, o Senhor Seu Deus, estarei com você
em qualquer lugar para onde você for!”*

(Livro de Josué cap.1 versículo 9).

RESUMO

O transtorno depressivo maior (TDM) não tem sua etiologia totalmente conhecida e apresenta altos graus de mortalidade e morbidade, sendo um transtorno psiquiátrico que atinge milhões de pessoas ao redor do mundo. O estresse crônico é um dos fatores relevantes subjacentes ao TDM e o hipocampo é uma das regiões límbicas fortemente afetadas pelo estresse. O hipocampo faz conexões diretas ou indiretas com regiões cerebrais envolvidas com o TDM. Evidências científicas sugerem que a fisiopatologia do TDM está associada à inflamação periférica e em regiões cerebrais envolvidas com o transtorno. O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) vem sendo relatado como uma das citocinas pró-inflamatórias aumentadas na depressão. O TNF- α está no topo da rede de citocinas, pois age como primeiro sinal da resposta inflamatória, induzindo a produção de outras citocinas. Mesmo com avanços, as terapias farmacológicas mais utilizadas nos transtornos depressivos possuem diversas limitações. A quetiapina, um antipsicótico de segunda geração, demonstrou eficácia no tratamento do TDM, entre outros transtornos, e obteve resposta positiva em pacientes refratários aos tratamentos clássicos. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do estresse crônico moderado (ECM) e do tratamento crônico com quetiapina sobre comportamentos tipo depressivos e nos níveis de TNF- α no hipocampo de ratos adultos. Foram utilizados ratos *Wistar* machos com 50 dias de vida. Esses animais foram submetidos a um protocolo de estresse por 40 dias. No final do protocolo de estresse os animais foram tratados por 14 dias com quetiapina (20mg/kg), imipramina (30mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg), como controles positivos. No final dos tratamentos os animais foram submetidos a testes comportamentais em modelos de depressão e anedonia. Após o último teste comportamental, os animais foram eutanasiados, o cérebro foi dissecado e o hipocampo foi retirado e armazenado. A análise da citocina TNF- α no hipocampo foi realizada pelo método ELISA. O ECM induziu comportamentos tipo depressivos e anedônicos nos animais. A quetiapina reverteu esses comportamentos. O ECM promoveu um aumento nos níveis de TNF- α no hipocampo e a quetiapina reduziu. Porém os resultados sobre TNF- α não alcançaram significância estatística. Os resultados deste estudo corroboram outros resultados da literatura científica, indicando que a quetiapina exerce efeito terapêutico no TDM. Um dos possíveis mecanismos envolvidos no efeito terapêutico da quetiapina é a redução de mediadores inflamatórios em regiões cerebrais envolvidas com a depressão.

Palavras-chave: Depressão. Estresse crônico. Quetiapina. TNF-alfa. Hipocampo.

ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) does not have its etiology fully known. It has high degrees of mortality and morbidity, being a psychiatric disorder that affects millions of people worldwide. Chronic stress is one of the relevant factors underlying TDM, and the hippocampus is one of the limbic regions strongly affected by stress. The hippocampus has direct or indirect connections to brain regions involved with MDD. Scientific evidence suggests that the pathophysiology of MDD is associated with peripheral inflammation and in brain regions involved with the disorder. The tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) has been reported as one of the increased pro-inflammatory cytokines in depression. TNF- α is at the top of the cytokine network, as it acts as the first sign of the inflammatory response, inducing the production of other cytokines. Even with advances, the pharmacological therapies most used in depressive disorders have several limitations. Quetiapine, a second-generation antipsychotic, has shown efficacy in treating MDD, among other disorders, and has obtained a positive response in patients refractory to traditional treatments. Therefore, this study aimed to evaluate the effect of moderate chronic stress (ECM) and chronic treatment with quetiapine on depressive behaviors and the levels of TNF- α in the hippocampus of adult rats. Male Wistar rats 50 days old were used. These animals were submitted to a stress protocol for 40 days. At the end of the stress protocol, the animals were treated for 14 days with quetiapine (20 mg/kg), imipramine (30 mg/kg) and escitalopram (10 mg/kg) as positive controls. At the end of the treatments, the animals were subjected to behavioral tests in depression and anhedonia models. After the last behavioral test, the animals were euthanized, the brain was dissected, and the hippocampus was removed and stored. The analysis of the TNF- α cytokine in the hippocampus was performed by the ELISA method. ECM induced depressive and anhedonic behavior in animals. Quetiapine reversed these behaviors. ECM promoted an increase in the levels of TNF- α in the hippocampus, and quetiapine decreased. However, the results on TNF- α did not reach statistical significance. This study corroborates other works in the scientific literature, indicating that quetiapine has a therapeutic effect on MDD. One of the possible mechanisms involved in the therapeutic effect of quetiapine is the reduction of inflammatory mediators in brain regions involved with depression.

Keywords: Depression. Chronic stress. Quetiapine. TNF-alpha. Hippocampus.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fatores envolvidos na fisiopatologia da depressão	21
Figura 2. Teoria monoaminérgica da depressão	22
Figura 3. Teoria neurotrófica da depressão	25
Figura 4. Cascata inflamatória no SNC e a plasticidade neuronal	26
Figura 5. Ativação da resposta inflamatória induzida por estresse	29
Figura 6. Diagrama simplificado mostrando mecanismos que se acredita estarem envolvidos na fisiopatologia da depressão relacionados ao estresse	30
Figura 7. Comparativo entre a anatomia do hipocampo de roedores e humanos	20
Figura 8. Anatomia do hipocampo de ratos.	21
Figura 9. Principais funções fisiológicas e patológicas determinadas por TNF- α .	36
Figura 10. Perfil farmacocinético da quetiapina	38
Figura 11. Desenho esquemático do protocolo de indução ao estresse crônico e tratamento farmacológico com antidepressivos clássicos (Imipramina 30mg/kg e Escitalopram 10 mg/kg) e Quetiapina (20 mg/kg)	40
Figura 12. Efeitos da quetiapina (20 mg/kg), imipramina (30mg/kg) e escitalopram (10mg/kg) sobre a atividade motora e exploratória dos animais testados no campo aberto.	42
Figura 13. Efeito do ECM e dos tratamentos crônicos com quetiapina (20 mg/kg), imipramina (30mg/kg) e escitalopram (10mg/kg) sobre os parâmetros de mobilidade no teste de natação forçada.	43
Figura 14. Efeitos do ECM e dos tratamentos crônicos com quetiapina (20 mg/kg), imipramina (30mg/kg) e escitalopram (10mg/kg) sobre os parâmetros do teste de anedonia	44
Figura 15. Efeitos do ECM e dos tratamentos crônicos por 14 dias com quetiapina, escitalopram e imipramina sobre os níveis de TNF- α	45

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1.** Descrição resumida dos transtornos depressivos **18**
- Quadro 2.** Relação mecanismo e sua respectiva descrição dentro do contexto da depressão. Alguns mecanismos descritos na literatura relacionam algumas alterações de biossinalização que caracterizam a hipofunção das monoaminas, sendo esta a principal hipótese para elucidar a patogênese da depressão **23**

LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÔNIMOS E SIGLAS

5-HT - Serotonina
ANOVA - Análise de Variância
AP-1 - Proteína Ativadora
BNDF - Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CE - Córtex Entorrinal
CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais
CRH - Fator Liberador de Corticotrofinas
DA - Dopamina
DNA - Ácido Desoxirribonucleico
DSM-5 - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
ECM - Estresse Crônico Moderado
ELISA - Ensaio de Imunoabsorção Ligado à Enzima
FDA - Food and Drug Administration
HPA - Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
IL-1 - Interleucina 1
IL-6 Interleucina 6
IL-1 β - Interleucina 1 beta
IMAO - Inibidores da Monoamina Oxidase
MAO - Monoamina Oxidase
mTNF - Proteína Transmembrana
NE - Norepinefrina
NF-kB - Fator Nuclear Kappa Beta
OMS - Organização Mundial da Saúde
PCR - Proteína C Reativa
SAG - Síndrome Adaptação Geral
SGZ - Zona Subglandular
SNC - Sistema Nervoso Central
SSRI - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
SUS – Sistema Único de Saúde
TACE - Enzima Conversora de TNF
TDM - Transtorno Depressivo Maior

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

THB - Transtorno do Humor Bipolar

TrkB - Receptor Tropomiosina Quinase B

UFFS - Universidade Federal da Fronteira Sul

UNESC - Universidade do Extremo Sul Catarinense

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 OBJETIVOS.....	19
2.1 Objetivo Geral.....	19
2.2 Objetivos Específicos.....	19
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	20
3.1 Depressão.....	20
3.1.1 Hipóteses da Depressão.....	23
3.1.1.1 Hipótese das Monoaminas.....	23
3.1.1.2 Hipótese Neurotrófica.....	25
3.1.1.3 Hipótese Inflamatória.....	26
3.2 Estresse Crônico.....	28
3.3 O Hipocampo.....	32
3.4 Fator de Necrose Tumoral- TNF- α	35
3.5 Quetiapina.....	37
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	39
4.1 Animais e Procedimentos Éticos.....	39
4.2 Locais de Estudo Comportamentais e Análises Bioquímicas.....	40
4.3 Indução do Estresse Crônico.....	40
4.4 Tratamento Farmacológico.....	40
4.5 Teste de Atividade Locomotora.....	41

4.6 Teste de Anedonia.....	41
4.7 Teste de Natação Forçada.....	41
4.8 Avaliação da Citocina TNF- α	41
4.9 Análise Estatística.....	42
4.10 Devolutiva dos Estudos.....	42
5 RESULTADOS.....	43
5.1 Efeito do ECM e dos Fármacos sobre a Atividade Locomotora.....	43
5.2 Efeito do ECM e dos Fármacos nos Parâmetros Comportamentais Avaliados no Teste de Natação Forçada.....	44
5.3 Efeito do ECM e dos Fármacos nos Parâmetros Comportamentais Avaliados no Teste de Anedonia.....	45
5.4 Efeito do ECM e dos Fármacos sobre os Níveis de TNF- α no Hipocampo.....	46
6 DISCUSSÃO.....	47
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	50
REFERÊNCIAS.....	51
ANEXOS.....	58
Anexo A - Autorização comissão de ética no uso de animais – CEUA.....	59
Anexo B- Certificado de capacitação em pesquisa com animais.....	60

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, a cada hora do dia, os seres humanos convivem em um cotidiano desafiador, com o ritmo acelerado de mudanças econômicas, sociais e culturais que obrigam o organismo a constantes re-adaptações físicas, psicológicas, cognitivas e de comportamento. Essas mudanças têm um limite de eficácia e após são sobrepostas a um efeito desorganizador que vem acompanhado do estresse (FARIA *et al.*, 2020).

Eventos estressores são caracterizados como estímulos a uma ameaça ao organismo, tendo como consequência padrões de respostas físicas que são utilizadas para fugir ou evitar uma situação adversa. Assim, o estresse pode desencadear alterações fisiológicas cardíacas, respiratórias, pressóricas, nas funções do sistema nervoso central (SNC) e de outros sistemas relacionados a ele. O estresse crônico também está associado a piora das funções da cognição, incluindo processos relacionados à aprendizagem e memória (FARIA *et al.*, 2020).

Os transtornos do tipo depressivos são caracterizados pela perda de interesse e prazer, alterações no sono, apetite e energia, humor deprimido, inquietação, fadiga e insônia, além de prejuízos cognitivos, como a falta de concentração e a dificuldade em formar pensamentos. Sua etiologia é complexa e inclui uma série de fatores que interagem entre si, como os genéticos e os ambientais (ALMEIDA, 2016).

Os tratamentos para depressão disponíveis possuem limitações que podem induzir a uma baixa eficácia terapêutica, baixas taxas de resposta, vários efeitos adversos e tempo de ação terapêutica demorado, o que desestimula seu uso pelo indivíduo acometido com este transtorno (COLAÇO, 2018).

A quetiapina é um antipsicótico, antimaníaco e antidepressivo e que tem maiores evidências de eficácia em depressão bipolar aguda, aparentando diminuir recaídas em pacientes que toleram bem os efeitos adversos no episódio agudo, tais como a sedação e o aumento de peso e que continuam o tratamento com doses de manutenção. Tem rápido início de ação e eficácia em curto prazo nos casos de depressão bipolar, e a longo prazo, previne recaídas depressivas e maníacas e dos estados mistos (FERREIRA, 2018).

Este fármaco teve sua aprovação em 1997 pela *Food and Drug Administration* (FDA), sendo categorizado como um antipsicótico atípico com eficácia estabelecida para o tratamento da esquizofrenia. Diversas pesquisas também demonstram sua eficiência em transtornos de humor bipolar, problemas de comportamento, distúrbios de demência e tratamento para dependência de substâncias. Também, promove o sono em indivíduos depressivos, bem como,

demonstrou eficácia no tratamento do transtorno depressivo maior (TDM), do transtorno de ansiedade geral, da depressão associada a psicoses e obteve resposta positiva em pacientes que não respondiam a outros antidepressivos clássicos. Ainda, apresentou bom retorno terapêutico em ratos com comportamento do tipo depressivo submetidos a estresse crônico e que não respondiam ao uso da fluoxetina (IGNÁCIO *et al*, 2018).

O TDM não tem sua etiologia totalmente conhecida, porém, apresenta altos graus de morbidade e mortalidade, sendo um distúrbio psicológico que atinge milhões de pessoas ao redor do planeta, não distinguindo cor, gênero, idade ou condição socioeconômica. De acordo com a OMS, até o ano de 2030 será a causa prevalente de incapacidade induzida por doenças (COLAÇO, 2018). Em resposta ao estresse e no TDM, há um estímulo exagerado nas respostas do sistema imune. A teoria macrofágica da depressão sugere a hipótese de que há alta liberação de citocinas pelos macrófagos, o que levaria ao surgimento dos sintomas depressivos. A mesma teoria explica a associação entre o TDM e outras patologias que possuem perfil inflamatório e tem sido confirmada em diversos ensaios clínicos de estresse crônico, que demonstram a exagerada produção e liberação de células mieloides: monócitos e granulócitos (KAUFMANN, 2019).

Frequentemente, alterações nos níveis de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias são encontradas em pacientes com TDM. O estresse agudo também pode induzir ao aumento e mobilização de células imunológicas, como os neutrófilos, células T helper, células T citotóxicas e linfócitos B nos vasos sanguíneos, apontando de fato o envolvimento do sistema imunológico em transtornos psiquiátricos como o TDM (KAUFMANN, 2019). Alguns antidepressivos exercem papel positivo nessas alterações, oferecendo efeito supressor sobre a produção de citocinas pró-inflamatórias no tecido cerebral. Várias evidências mostram efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores dos antidepressivos atuais e a capacidade em modular as citocinas séricas e proteínas de fase aguda em pacientes deprimidos, em geral, diminuindo os mediadores pró-inflamatórios e aumentando os mediadores anti-inflamatórios (TOMAZ, 2019).

O córtex pré-frontal e o hipocampo são duas regiões cerebrais suscetíveis ao estresse, podendo ter, entre outros prejuízos, a inibição de complexos da cadeia respiratória. Estudos demonstram que a quetiapina pode atuar em regiões que provavelmente são vulneráveis a prejuízos neuronais e alterações psiquiátricas aos indivíduos que são submetidos a fatores de estresse. A quetiapina reverteu a diminuição da neurogênese hipocampal em animais submetidos a estresse, mecanismo fisiopatológico que está associado à depressão e outros

transtornos psiquiátricos e que tem relação direta com a disfunção do metabolismo energético da cadeia mitocondrial (IGNÁCIO *et al*, 2018).

Desta forma, torna-se urgente o estabelecimento de novos estudos, que esclareçam tais mecanismos e como drogas antidepressivas, incluindo a quetiapina, agem para auxiliar no tratamento de pacientes com TDM. Este trabalho justifica-se baseando-se no fato que um dos fatores ambientais que predis põem as pessoas a desenvolver depressão, é o estresse crônico. Sob outro ângulo, os efeitos terapêuticos dos antidepressivos clássicos só ocorrem após administração crônica, fazendo com que muitos pacientes desistam do tratamento pela demora no surgimento dos efeitos esperados. Outra questão, é que grande parte dos pacientes não relatam respostas positivas à terapêutica com esses medicamentos, levando também a desistência. Desta forma, tem-se a necessidade de pesquisar e desenvolver novas terapias, que apresentem menor tempo de latência e que incluam pacientes refratários aos tratamentos com antidepressivos clássicos.

O estudo é relevante para a área da saúde e da enfermagem, pois, o profissional enfermeiro é o que mantém contato primário e contínuo com o paciente, independente da enfermidade ou comorbidade a que ele seja acometido. Este profissional detém conhecimento técnico e científico para prestar o cuidado de forma humanizada, integralizada e resolutive. É o enfermeiro que faz a escuta ativa de forma empática, criando vínculos na tríade paciente/família/equipe, buscando na esfera biopsicossocial a integralidade do cuidado, buscando suavizar índices, por exemplo, de suicídio, que é um dos efeitos da depressão e do estresse crônico (MOSER *et al*, 2020). Outro ponto que devemos ressaltar é a importância do conhecimento farmacológico por enfermeiros, pois este profissional participa do complexo processo da terapêutica medicamentosa, administrando, monitorando e promovendo ações preventivas para a interceptação de erros decorrentes do uso de medicamentos, sendo imprescindível para sua formação o conhecimento em farmacologia/fisiologia.

Este estudo contribui com as pesquisas já existentes em torno da depressão, estresse crônico e terapias medicamentosas utilizadas nesses transtornos, e reforça a importância de novos estudos em torno de novas linhas de pesquisa na terapêutica farmacológica. A escolha deste tema se deu pela análise das fragilidades que o profissional enfermeiro tem em reconhecer transtornos psiquiátricos e de lidar com tais transtornos e com o paciente acometido. Como reforça Moser *et al* (2020), há pouco conhecimento por parte desses profissionais acerca dessas patologias, tendo-se a necessidade do fortalecimento das discussões acerca do assunto, bem como, a educação permanente nos serviços de saúde, com

objetivo de aperfeiçoar, capacitar e qualificar a assistência em enfermagem a pacientes com transtornos mentais, assim como a correta administração e conhecimento acerca da farmacocinética e farmacodinâmica do tratamento utilizado, sanando dúvidas do usuário e contribuindo com a equipe médica na busca para a melhor terapêutica a ser utilizada, com base no histórico deste paciente.

Assim, com base nas evidências científicas e interrogações da pesquisadora, surgiu a seguinte pergunta de pesquisa: “Como se dá o efeito da quetiapina sobre possíveis comportamentos do tipo depressivo e os níveis da citocina inflamatória TNF- α no hipocampo de ratos submetidos a estresse crônico na vida adulta?”.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar o efeito da quetiapina sobre possíveis comportamentos do tipo depressivo e os níveis da citocina inflamatória TNF- α no hipocampo de ratos submetidos a estresse crônico na vida adulta.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar o efeito do estresse crônico moderado (ECM) por 40 dias sobre comportamentos tipo depressivos nos testes de anedonia (*splash test*) e natação forçada;
- Avaliar o efeito do ECM sobre os níveis de TNF- α no hipocampo;
- Avaliar o efeito tipo antidepressivo da quetiapina em ratos submetidos a ECM;
- Investigar se a quetiapina reduz ou reverte possível aumento de TNF- α no hipocampo, induzido pelo ECM.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Depressão

A depressão está associada a alterações do humor associadas a distúrbios recorrentes e depressores do SNC e que podem possivelmente colocar a vida do indivíduo em risco, ameaçando sua integridade física e mental, como os comportamentos suicidas (COLAÇO, 2018).

A OMS, estima que entre os anos 2005 e 2015, 4,4% das pessoas são diagnosticadas com depressão no mundo, Neste rol estão inclusos indivíduos de todas as idades, sexo e classe social, porém, o risco é maior em mulheres adultas e que vivem em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. No Brasil, o índice de prevalência da depressão em 2013 era de 10,9% (8,465) em mulheres e 3,9% (2,714) em homens, e diferente do perfil mundial, a maioria das mulheres diagnosticadas era idosa e com alto nível de escolaridade (SANTO, 2018). A depressão é uma das patologias que mais contribui para casos de incapacidade individual (7,5% dos anos vividos com incapacidade) e suicídio (800 mil casos/ano) (MAIA *et al.*, 2020).

Em território brasileiro, a depressão e outros transtornos psiquiátricos estão entre as principais causas de aposentadoria por invalidez e entre as cinco causas que mais geram afastamentos temporários do trabalho. Mundialmente, é a segunda causa de incapacidade, ficando atrás apenas de doenças cardíacas isquêmicas, atingindo em torno de 350 milhões de pessoas. Financeiramente, o ônus fica em torno dos US\$ 210 bilhões, 45% de custos diretos, 5% com suicídio e 50% para custos no local do trabalho (COLAÇO, 2018).

O Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5) em sua quinta edição, subdivide os transtornos de depressão, sendo o TDM o que melhor representa a condição clássica da depressão. O TDM caracteriza-se pelo humor deprimido, perda do interesse e/ou prazer (anedonia), associado a, no mínimo, mais três dos nove sintomas definidos pelo manual (Quadro 1). Estes sintomas devem ocorrer em boa parte do dia, quase todos os dias, por pelo menos duas semanas seguidas (SANTO, 2018).

Quadro 1: Descrição resumida dos transtornos depressivos.

Classificação	Definição
Transtorno disruptivo de desregulação do	Irritabilidade crônica grave, manifestada

humor	cl clinicamente de duas formas: (1) frequentes explosões de raiva, geralmente em resposta a frustração, podendo ser verbais ou comportamentais (ex. agressão contra propriedade, a si mesmo, ou outros); (2) humor persistentemente irritável ou zangado.
Transtorno depressivo maior ¹	Manifestação de cinco (ou mais) sintomas ¹ durante o período de duas semanas e representando uma mudança em relação ao funcionamento social, profissional e em outros aspectos de vida do indivíduo; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer
Transtorno depressivo persistente (distímia)	Humor depressivo que ocorre na maior parte do dia, na maioria dos dias, por pelo menos dois anos para adultos. Esse transtorno representa uma consolidação do transtorno depressivo maior crônico e do transtorno distímico definidos no DSM-IV.
Transtorno disfórico pré menstrual	Expressão de labilidade do humor (ex. mudança de humor), irritabilidade, disforia e sintomas de ansiedade que ocorrem repetidamente durante a fase pré-menstrual do ciclo e remetem ao início da menstruação ou logo depois.
Transtorno depressivo induzido por substâncias/medicamento	Perturbação proeminente e persistente do humor, caracterizada por humor depressivo ou diminuição acentuada de interesse, ou prazer em todas, ou quase todas as atividades.

¹Sintomas do transtorno de depressão maior: (1) Humor deprimido; (2) Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades; (3) Perda ou ganho significativo de peso ou redução ou aumento do apetite quase todos os dias; (4) Insônia ou hipersonia; (5) Agitação ou retardo psicomotor; (6) Fadiga ou perda de energia; (7) Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada; (8) Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão; (9) Pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida recorrente, uma tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

Fonte: DSM-5 (American Psychiatric Association, 2014).

Mesmo com mais de sessenta anos em pesquisas voltadas ao TDM, os mecanismos e processos neurobiológicos precisos, bem como os mecanismos moleculares que levam ao seu desencadeamento ainda são pouco compreendidos. Várias pesquisas associam o TDM às

disfunções das aminas biogênicas, atribuindo o transtorno ao desequilíbrio funcional ou a deficiência desses neurotransmissores (COLAÇO, 2018).

A fisiopatologia do TDM pode estar associada à deficiência dos neurotransmissores monoaminérgicos, como a serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) e dopamina (DA) (MAIA *et al.*, 2020). Devido à interconectividade da rede monoaminérgica, a atividade desses neurotransmissores pode influenciar na função de outros sistemas (COLAÇO, 2018). A teoria das “monoaminas da depressão” teve como repercussão a elaboração e a fabricação de medicamentos que baseavam sua ação no aumento dessas monoaminas no SNC (BRASIL, 2019). Essa teoria falha ao explicar a variação da apresentação clínica da patologia e sua resposta aos antidepressivos. Existem também vários outros fatores biológicos associados à fisiopatologia (figura 1 e quadro 2) como os genéticos, as alterações no eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal (HPA), a inflamação, os distúrbios da neuroplasticidade e a epigenética (MAIA *et al.*, 2020).

Ainda são obscuras as informações sobre a fisiopatologia da depressão, se comparadas ao que se conhece de outras doenças crônicas. Detectar disfunções no encéfalo é um desafio para a ciência. Porém, hoje em dia com o aperfeiçoamento das técnicas de neuroimagem e análises encefálicas *post-mortem* vários estudos vêm mostrando evidências sobre mudanças na atividade neural e circuitarias encefálicas importantes para o conhecimento de áreas anatômicas envolvidas na depressão em humanos. As pesquisas com animais através dos testes comportamentais padrão, conseguem identificar comportamentos parecidos aos sintomas depressivos e ansiosos e têm suportado distintas hipóteses relacionadas a etiologia destes distúrbios emocionais (SANTO, 2018).

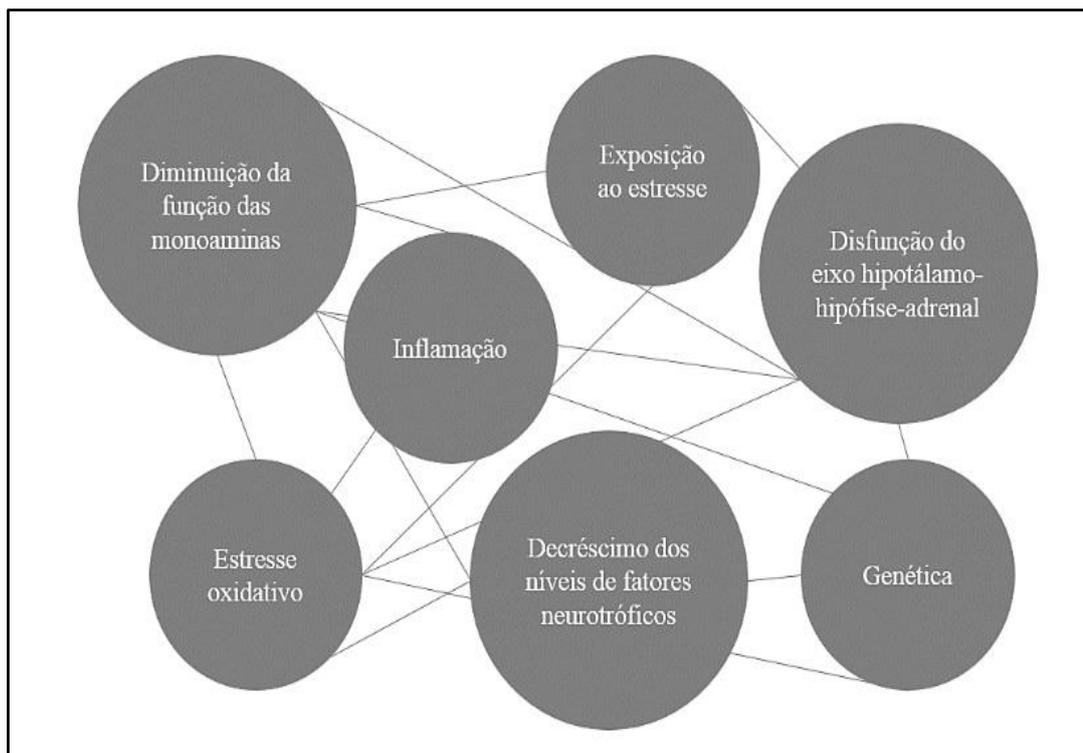


Figura 1: Fatores envolvidos na fisiopatologia da depressão. Fonte: Adaptado de Medeiros, 2019.

3.1.1 Hipóteses da Depressão

3.1.1.1 Hipótese das Monoaminas

De acordo com a teoria apresentada por Schildkraut em 1965, a principal causa da depressão seria a disfunção das monoaminas (figura 2) (noradrenalina, serotonina e dopamina). Para este pesquisador, a disfunção dos transmissores monoaminérgicos no sistema nervoso central, estaria associada à causa desta patologia (ROVERI *et al*, 2019)

Para Rang (2012), na década de 1950, a depressão era entendida como um déficit funcional dos transmissores de monoaminas em certos locais do cérebro, pois medicamentos inibidores da monoamina oxidase (IMAO) como a Iproniazida, demonstravam resultados de reversão dos quadros depressivos, sendo que mais tarde descobriu-se que este medicamento inibia a ação da monoaminoxidase, enzima responsável pela degradação da serotonina e norepinefrina.

Fármacos foram desenvolvidos nesta época com o objetivo de tratar perturbação de humor aumentando a quantidade de neurotransmissores no SNC, bloqueando a enzima MAO

ou inibindo a recaptação de neurotransmissores na fenda sináptica. Ainda neste período histórico, foi comprovado que os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) poderiam tratar a depressão, reforçando a hipótese de que a serotonina (5-HT) tinha papel importante na etiologia da TDM. Hoje, esta teoria é questionada por vários estudos por não explicar a doença em sua totalidade, também, porque apesar de quatro décadas em pesquisas sobre a depressão, não há nada que comprove que a deficiência ou o excesso de monoaminas seja suficiente para ocasionar perturbações de humor (SANTOS, 2019).

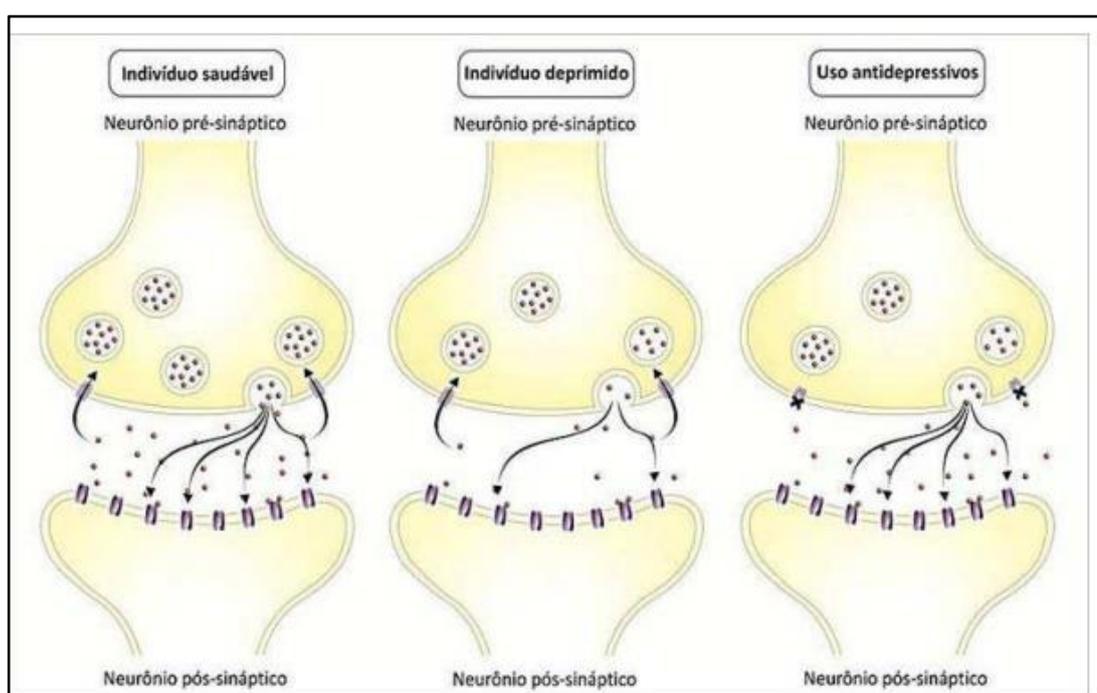


Figura 2: Teoria Monoaminérgica da Depressão - Segundo a teoria monoaminérgica, ocorre uma redução de monoaminas (serotonina, noradrenalina e dopamina) nas fendas sinápticas em indivíduos com TDM. Os fármacos antidepressivos que inibem a recaptação de monoaminas pelos neurônios pré sinápticos, aumentam a disponibilidade desses neurotransmissores nos espaços sinápticos e, portanto, aumentam a ação monoaminérgica. Fonte: Adaptado de Bastos, 2020.

Quadro 2: Relação mecanismo e sua respectiva descrição dentro do contexto da depressão

MECANISMO	DESCRIÇÃO
Deficiência na dieta dos aminoácidos (triptofano e tirosina).	Triptofano e tirosina são precursores de alguns neurotransmissores essenciais para a fisiologia neural, tais quais: dopamina, serotonina e noradrenalina.
Mutações na triptofano-hidroxilase e tirosina-hidroxilase	Mutações nos genes que codificam enzimas de síntese de neurotransmissores podem acarretar o desequilíbrio neural.

Excesso de ativação da enzima mitocondrial monoamino-oxidase (MAO)	Excesso de ativação das enzimas de degradação dos neurotransmissores, como a enzima mitocondrial monoamino-oxidase (MAO), enzima que metaboliza as monoaminas.
Aumento da atividade de receptores de recaptação em neurônios pré-sinápticos	Aumento da atividade de recepção pelos transportadores na membrana do neurônio pré-sináptico impossibilita que os receptores pós-sinápticos sejam ativados.
Alterações na via de sinalização de CREB e alteração no padrão de sinalização da PKA	Alterações na via do fator de transcrição CREB e atuação da PKA que podem alterar a transcrição de genes do neurônio (como BDNF) e, conseqüentemente, modificar sua forma, fazendo com que tenha menor capacidade de conectividade cerebral e neuroproteção;
Modificações serotoninérgicas	Alterações da expressão de receptores de serotonina 5HT1A e 5HT2 que acarretam em deficiências na neurotransmissão mediada por 5HT1A (sua diminuição) e excesso de receptores 5HT2

Fonte: Sousa, 2018.

3.1.1.2 Hipótese Neurotrófica

Nesta teoria (figura 3), a depressão ocorreria juntamente com a diminuição do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) que é responsável pela plasticidade sináptica e da sobrevivência das células cerebrais (SOUZA e GODINHO, 2020). Esta é uma das neurotrofinas mais importantes e encontra-se com grande expressão no hipocampo, regulando a morfologia neuronal e a plasticidade sináptica pela ligação ao receptor tropomiosina quinase B (TrkB), sendo assim um importante fator na regulação da estrutura neuronal junto com outros fatores intrínsecos e extrínsecos (MEDEIROS, 2019).

Segundo Corrêa (2018), esta hipótese foi publicada por Duman *et al.* em 1997 e cogita que a depressão seja causada por um déficit na neuroplasticidade e atrofia de determinadas regiões corticais e hipocâmpais, sendo que esta atrofia poderia ser causada pela diminuição de BDNF, provocada pelo estresse, sendo o uso de antidepressivos eficaz, pois auxilia no aumento da BDNF e revertendo esta atrofia.

Estudos demonstram que a exposição a fatores estressores reduzem a sinalização mediada pelo BDNF no hipocampo, já os fármacos antidepressivos sendo usados como tratamento crônico, aumentam essa sinalização. O excesso de glicocorticóides, que também induz o comportamento depressivo, reduz taxas de proliferação da zona subgranular (SGZ) no hipocampo através da ativação de receptores glicocorticóides, induzindo a alterações atróficas nesta região. Uma grande parcela dos antidepressivos induz a divisão mitótica de progenitores neurais da SGZ proporcionando a neurogênese no hipocampo adulto, o bloqueio desse processo inibe os efeitos terapêuticos desses fármacos em modelos animais, evidenciando o papel importante da neurogênese para o tratamento da depressão. Assim, o BDNF mostra-se um importante fator relacionado à fisiopatologia da depressão e ao seu tratamento, sendo fundamental que novos estudos sejam elaborados neste tema (MEDEIROS, 2019).

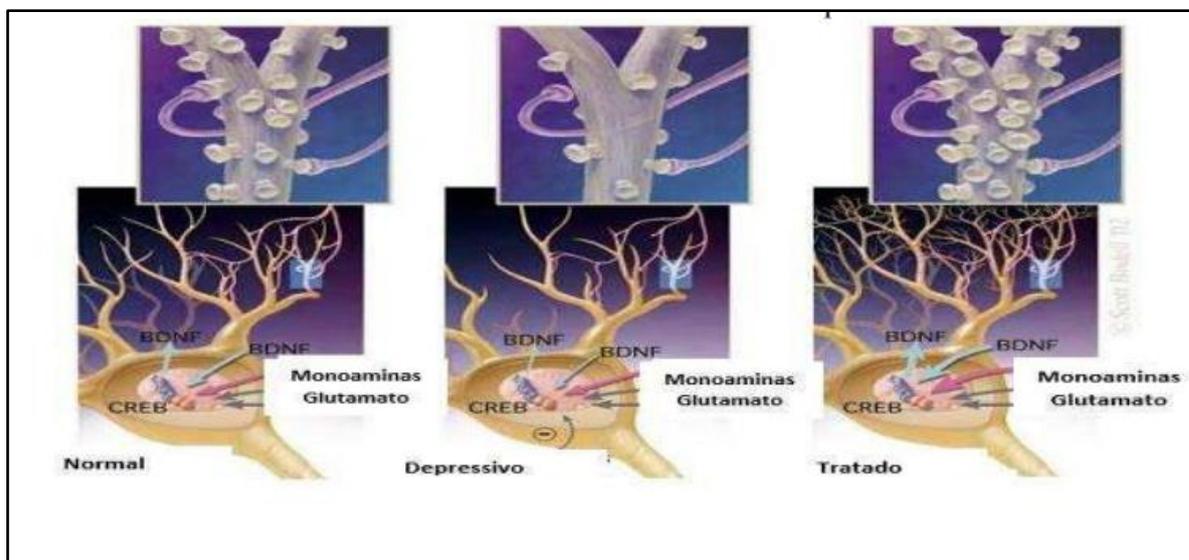


Figura 3: Teoria Neurotrófica da Depressão - Segundo a teoria neurotrófica, uma redução de fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), reduz os espinhos dendríticos e, portanto as conexões sinápticas, levando a uma redução da plasticidade neuronal no TDM. Fonte: Adaptado de Bastos, 2020.

3.1.1.3 Hipótese Inflamatória

A hipótese inflamatória proposta por Smith na década de 90 é uma das hipóteses etiológicas que parece estar intimamente associada ao desenvolvimento da depressão (figura 4). Este pesquisador, ao compendiar estudos da época, observou que a interleucina 1 (IL-1) e o TNF- α sintetizados por macrófagos ativos eram importantes mediadores da depressão, pois uma vez que voluntários recebiam citocinas pró-inflamatórias sistêmicas vindas de macrófagos, apresentaram sintomas de TDM (SANTO, 2018).

As análises de que os processos inflamatórios, como uma síndrome gripal, se assemelham a quadros depressivos não é novidade para a pesquisa médica, porém recentemente os mecanismos envolvidos e a relação destes com a alimentação e a obesidade estão sendo mais bem compreendidos. Um dos primeiros estudos que observou a relação entre marcadores inflamatórios e transtornos psiquiátricos deu-se através do uso de interferon para o tratamento de doenças crônicas, como a hepatite C. O interferon é uma glicoproteína secretada pelas células imunológicas e pertence à classe das citocinas e combate elementos estranhos ao organismo, como parasitas e vírus, por isso estimula intensamente o sistema imune e aumenta os marcadores inflamatórios, podendo levar a quadros de mal estar e aparecimento de transtornos mentais, como a depressão (MILLER *et al.*, 2009).

Esta hipótese se fortaleceu, pois há alta prevalência de quadros depressivos em pacientes com doenças inflamatórias. Estudos também demonstram que pessoas com depressão apresentavam aumento da proteína C reativa (PCR), Interleucina 1 e 6 (IL-1, IL-6), TNF- α e fator nuclear kappa beta (NF-kB). Todos esses componentes são clássicos em quadros inflamatórios. O problema associado a essa inflamação crônica é que há também o aumento do fator liberador de corticotrofinas (CRH), que começa a atuar como um neurotransmissor, aumentando o cortisol e a disfunção do eixo HPA que é responsável pela homeostase em situações de estresse (MILLER *et al.*, 2009).

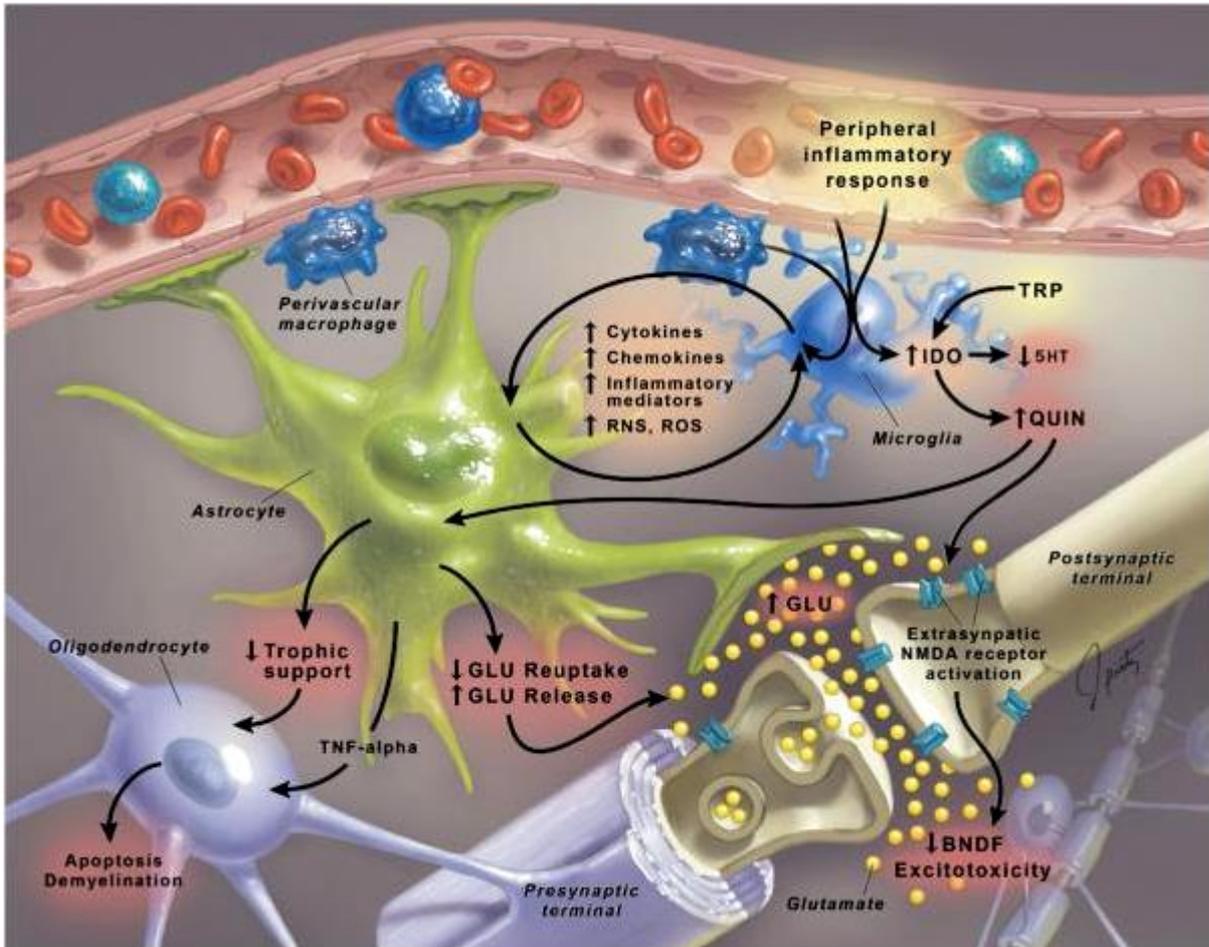


Figura 4: Efeito da Cascata Inflamatória no Sistema Nervoso Central (SNC) sobre a Plasticidade Neural - A microglia recebe primariamente os sinais inflamatórios periféricos que chegam no cérebro. Quando ativada, a microglia inicia uma cascata inflamatória, liberando citocinas, entre outros mediadores inflamatórios e espécies reativas de oxigênio (ROS do inglês reactive oxygen species) e nitrogênio (RNS do inglês reactive nitrogen species). ROS e RNS induzem ativação da astrogliia, amplificando os sinais inflamatórios no SNC. Citocinas, tais como a IL-1 e IL-6, TNF- α , como também interferons (IFN), IFN- α e IFN- γ (a partir das células T), induzem a enzima indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO), a qual degrada o triptofano (TRP), o precursor da serotonina (5-HT), em ácido quinolínico (QUIN), um potente agonista do receptor excitatório glutamatérgico, o N-metil-D-aspartato (NMDA). As múltiplas funções astrocíticas são comprometidas, devido a exposição excessiva a citocinas, QUIN e RNS/ROS, levando a uma redução dos transportadores de glutamato e, assim, aumentando a quantidade de glutamato na fenda sináptica e reduzindo a síntese de fatores neurotróficos. Importante destacar que a oligodendrogliia é bastante sensível à cascata inflamatória e sofre danos quando são super expostas a citocinas, tais como o TNF- α , o qual é tóxico e contribui para apoptose e desmielinização. A excessiva liberação de glutamato, juntamente com redução da recaptação astrocítica, aumenta a quantidade de glutamato no espaço extracelular. O glutamato, juntamente com o QUIN ativam excessivamente os receptores NMDA e reduzem a expressão de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). A excessiva atividade glutamatérgica, juntamente com o estresse oxidativo e redução de BDNF, prejudica a plasticidade neuronal, através da excitotoxicidade e apoptose. Fonte: Adaptado de Miller *et al.*, 2009.

3.2 Estresse Crônico

Pré historicamente é reconhecido que o homem sofre exaustão pós-trabalho, medo, fome, exposição ao frio e calor, perda sanguínea e doenças. Esses fatores desencadeiam uma

série de eventos físicos, biológicos e psicológicos, atualmente conhecidos como estresse. O estresse já foi estudado pela Física e pela Engenharia, sendo designado para referir-se a forças que atuam sobre a mesma resistência, retratando a carga que um material pode resistir antes de romper-se. Desta forma, a palavra “estresse” pode ter conotações distintas, representando desde o estresse físico de uma peça mecânica até o estresse psicológico em humanos (SILVA, GOULART E GUIDO, 2018).

O fisiologista francês Claude Bernard, ainda no século XIX, evidenciou a capacidade dos seres vivos em manter o bem-estar e equilíbrio do organismo, mesmo exposto a modificações externas. Seus estudos demonstraram a existência de mecanismos específicos que atuam na proteção contra a fome, a sede, a hemorragia, agentes que alteram a temperatura do corpo, do pH do sangue, níveis glicêmicos, de proteínas, gorduras e cálcio. Mais tarde, já no século XX, Walter Cannon definiu esses mecanismos como homeostase orgânica, dando suporte a Hans Selye para discorrer sobre o modelo biológico do estresse (SILVA, GOULART E GUIDO, 2018).

A palavra “estresse” vem do inglês “*stress*” e significa “pressão”, “persistência”, então, estar estressado significa estar sob pressão ou sob ação de estímulos persistentes, que podem ser físicos, psicológicos ou ambos (CAPRISTE *et al.*, 2017).

O estresse caracteriza-se por reações do organismo a situações de ameaça e tem seus efeitos diretamente relacionados com o aparecimento de doenças, pois o estresse altera a homeostasia. O eixo HPA ativa respostas ao estresse liberando uma cascata de reações, entre elas a liberação de glicocorticóides, principais hormônios do estresse (figuras 5 e 6). Quando o organismo é exposto a diversas situações de estresse, desenvolve diversos danos à saúde, pois o mesmo não consegue adaptar-se rapidamente. Alguns estudos também indicam que o estresse crônico ocasiona danos cardiovasculares, pois há alterações nos vasos sanguíneos devido a ativação do sistema nervoso simpático, ocasionando taquicardia, vasoconstrição periférica, aumento do estresse oxidativo e aceleração no processo de formação de placas ateroscleróticas (SILVA, 2020).

Em 1925, Hans Selye observou que seus pacientes apresentavam sintomas comuns, independente da etiologia, como a perda de peso, de apetite e diminuição da força. Assim, fez experiências com animais, submetendo-os a situações agressivas diversas e constatou que o organismo dos animais respondia sempre de forma regular e específica: dilatação do córtex da glândula supra-renal, atrofia do timo e úlceras intestinais. No decorrer dos experimentos, também observou que independente do agente físico (frio, calor, infecção, trauma,

hemorragia) as mesmas respostas eram encontradas. O autor então relacionou essas evidências ao conceito de estresse, conceituando-o como uma reação de defesa fisiológica do organismo em resposta a qualquer estímulo e, em 1936 denominou esse conceito como Síndrome Adaptação Geral (SAG) (SILVA, GOULART E GUIDO, 2018).

A SAG divide-se em três fases: alarme, resistência e exaustão. Na de alarme, o corpo recebe a primeira ação do agente estressor e utiliza alguns mecanismos para manter-se em equilíbrio, porém o organismo não tem habilidades para resolver o problema (CAPRISTE *et al*, 2017). São reações comuns do organismo para atender as demandas, mecanismos básicos para defender o corpo de desafios e ameaças a sua integridade, como, por exemplo, a aceleração dos batimentos cardíacos, suor excessivo, dor de cabeça, alterações na pressão arterial, irritabilidade, cansaço, tensão muscular, sensação de esgotamento e alterações gastrointestinais (SILVA, GOULART E GUIDO, 2018).

Na fase de resistência, o objetivo é a adaptação aos estressores (SILVA, GOULART E GUIDO, 2018) por meio dos canais de defesa (CAPRISTE *et al*, 2017), ocorrendo com menor intensidade a ansiedade, o isolamento social, a impotência sexual, o nervosismo, falta ou excesso de apetite e o medo (SILVA, GOULART E GUIDO, 2018). Na última fase, de exaustão ou esgotamento, os estressores tornam-se crônicos (SILVA, GOULART E GUIDO, 2018), há o aumento na produção de corticosteróides, podendo ocasionar graves danos à saúde do indivíduo (CAPRISTE *et al*, 2017). Os mecanismos de adaptação falham e ocorre diminuição nos níveis de energia. Os sintomas desta fase se assemelha a fase de alarme só que com maior intensidade, levando ao aparecimento de diversas doenças, entre elas as gastrointestinais, cardíacas, respiratórias, a depressão, entre outras. O organismo já não consegue equilibrar-se e começa a entrar em colapso, podendo levar à morte (SILVA, GOULART E GUIDO, 2018).

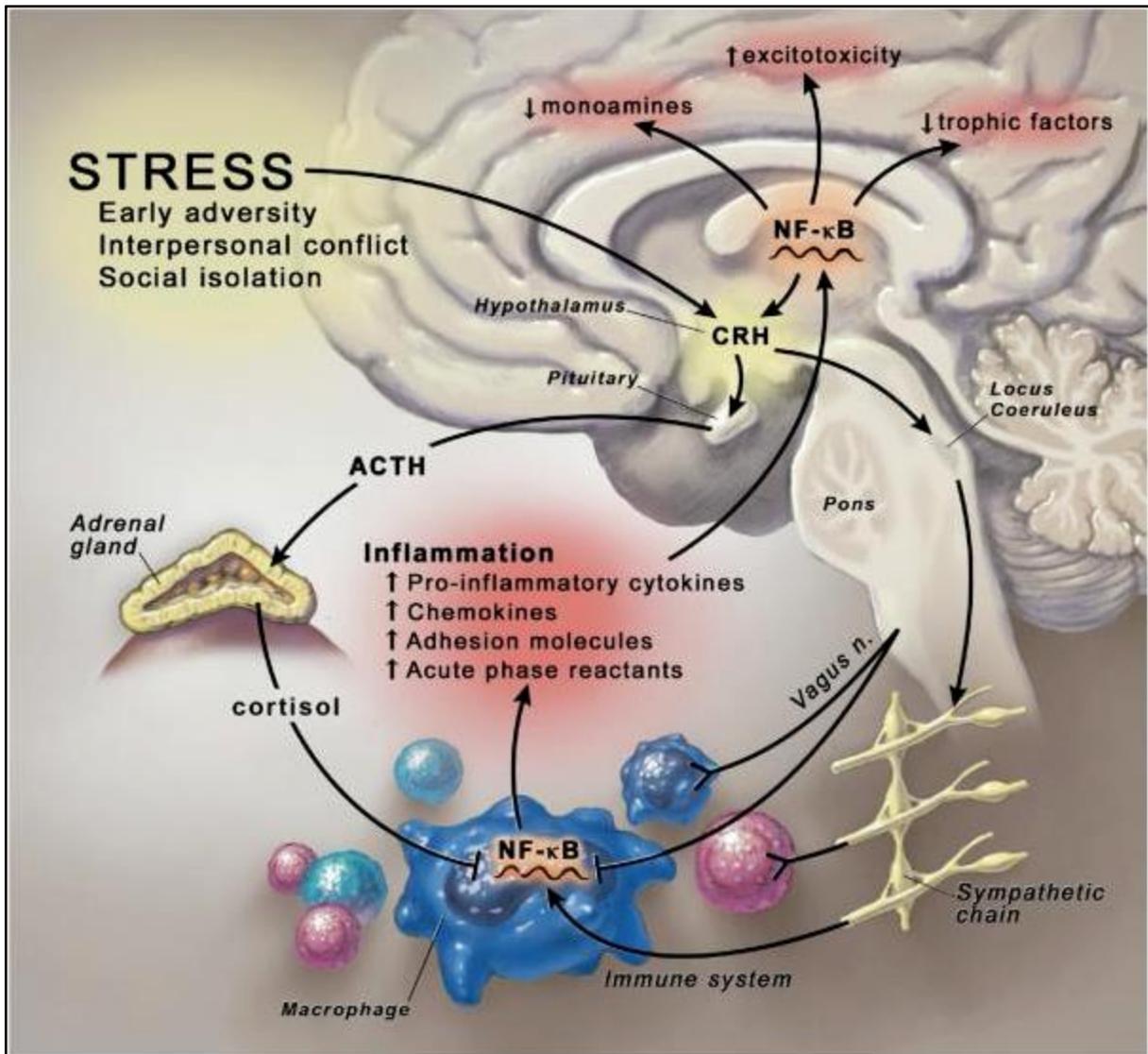


Figura 5: Ativação da Resposta Inflamatória Induzida pelo Estresse - Estressores psicossociais ativam a circuitaria do estresse no sistema nervoso central (SNC), incluindo o hormônio liberador de corticotrofinas (CRH do inglês corticotropin-releasing hormone) e a noradrenalina do sistema nervoso simpático, via loco cerúleo. A noradrenalina, através dos receptores α e β adrenérgicos, pode aumentar a ligação do factor nuclear kappa B (NF- κ B) ao DNA de células do sistema imune, como os macrófagos, resultando em liberação de mediadores inflamatórios. Citocinas pró inflamatórias podem atingir o cérebro e induzir vias de sinalização inflamatórias, contribuindo para o metabolismo alterado das monoaminas, aumentada excitotoxicidade e reduzida liberação de fatores tróficos. A ativação do CRH e, conseqüentemente do eixo hipotálamo-pituitária- adrenal (HPA) , induzida por citocinas inflamatórias, aumenta a liberação de cortisol. O cortisol e os eferentes parassimpáticos (nervo vago) inibem a ativação do NF- κ B e reduzem a resposta inflamatória. No estresse crônico, a ativação das vias inflamatórias podem tornar-se menos sensíveis aos efeitos inibitórios do cortisol. Assim, pode ocorrer um desbalanço entre as ações inflamatórias e anti-inflamatórias, com desregulação neural da inflamação. Fonte: Adaptado de Miller et al., 2009.

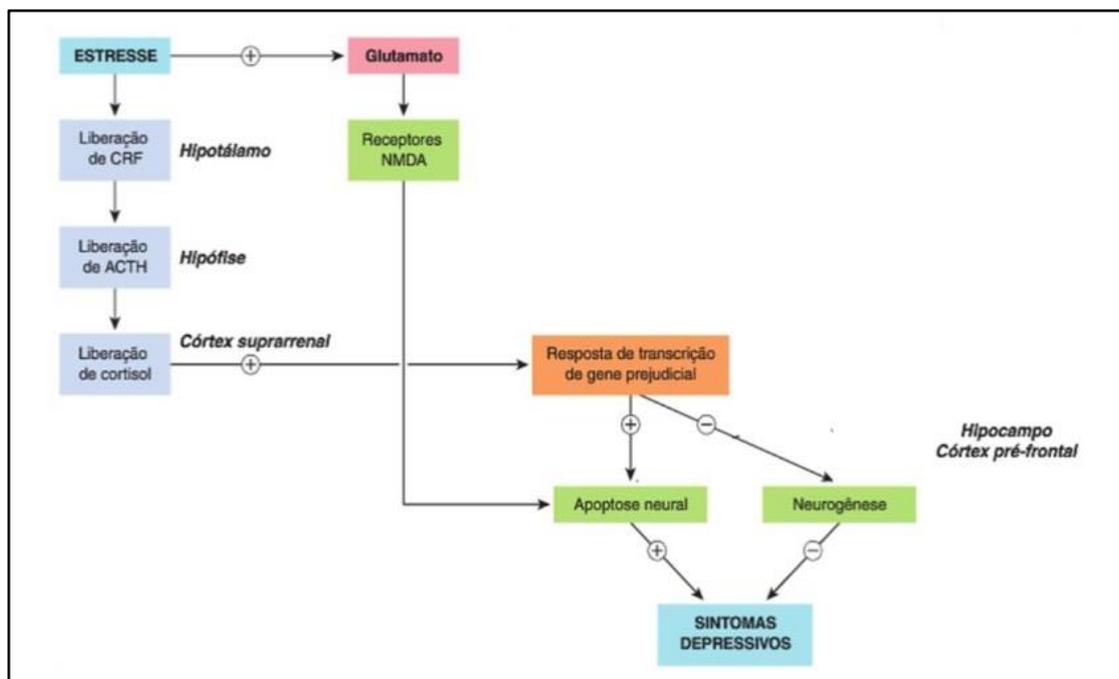


Figura 6: Diagrama simplificado mostrando mecanismos que acredita-se estarem envolvidos na fisiopatologia da depressão relacionados ao estresse. As principais vias pró-depressivas envolvem o eixo HPA, que é ativado pelo estresse e, por sua vez, potencializa a ação excitotóxica do glutamato, mediada pelos receptores NMDA e altera a expressão de genes que promovem apoptose neural no hipocampo e córtex pré-frontal. Fonte: Adaptado de Sousa, 2018.

3.3 O Hipocampo

É a região cerebral mais estudada em mamíferos roedores e primatas (figuras 7 e 8). Acredita-se que sua função principal é possibilitar a formação de memórias episódicas. Apesar de estar presente em todos os vertebrados, possui especificações nos mamíferos que os distinguem dos demais grupos taxonômicos. O hipocampo localiza-se na parte interna do lobo temporal médio, porém, mais importante que sua localização física, é a sua localização dentro da rede formada pelas interações entre as diversas regiões cerebrais. O hipocampo é um ponto de conversão de informações, além disso, muitas conexões do hipocampo são mútuas, tornando-o capaz de influenciar a atividade de inúmeras regiões do cérebro, incluindo as próprias que lhe enviam informações direta ou indiretamente, afetando desta forma o comportamento animal (FRANÇA, 2019).

O hipocampo faz parte do sistema límbico e está associado a diversas funções, com destaque para a formação de memórias e navegação espacial. A formação da memória vem sendo estudada desde a década de 50, um dos casos que desencadeou interesse dos pesquisadores sobre o hipocampo foi o do paciente Henry Molaison. Ele teve grande parte do hipocampo destruído após ser submetido a uma lobotomia e tornou-se incapaz de formar

novas memórias, porém as memórias antigas permaneceram inalteradas. Os estudos envolvidos de sua condição solidificaram a teoria de que o hipocampo tem importância fundamental no processo de formação de novas memórias e que posteriormente essas memórias são “corticalizadas” na ação de consolidação, tornando-se então, uma memória de longo prazo (TAVARES, 2020).

Em relação à navegação espacial, o hipocampo apresenta um complexo sistema que aparenta coordenar as noções de posicionamento local e global de indivíduos. Esse sistema abriga diferentes componentes neuronais especializados na codificação do espaço, como as células de lugar, atividade seletiva a locais específicos do espaço; células de grade (*grid cells*) no córtex entorrinal, que formam padrões geométricos no plano bidimensional; células de direção da cabeça (*head direction cells*) no pré-cubículo dorsal, neurônios que possuem padrão no disparo relacionado às diferentes orientações da cabeça (TAVARES, 2020).

A porta de entrada principal de informações no hipocampo é o córtex entorrinal (CE), região adjacente ao hipocampo, e é por ele que o hipocampo recebe informações altamente processadas, vindas das áreas associativas do cérebro. Ainda, é através do CE que o hipocampo faz conexões diretas ou indiretas com outras regiões do cérebro, incluindo a amígdala, o córtex pré-frontal médio, o corpo estriado, o hipotálamo e outras. Essas ligações permitem que o hipocampo receba informações sensoriais sobre o que está acontecendo e permite que a informação representada no hipocampo seja influenciada pelo estado fisiológico e emocional do animal, pelos seus objetivos e motivações. Portanto, essa capacidade de influenciar diversas regiões cerebrais faz com que ele seja capaz de afetar funções executivas, cognitivas, seu estado emocional e sua fisiologia, ou seja, nossa memória pode afetar nossas ideias e emoções (FRANÇA, 2019).

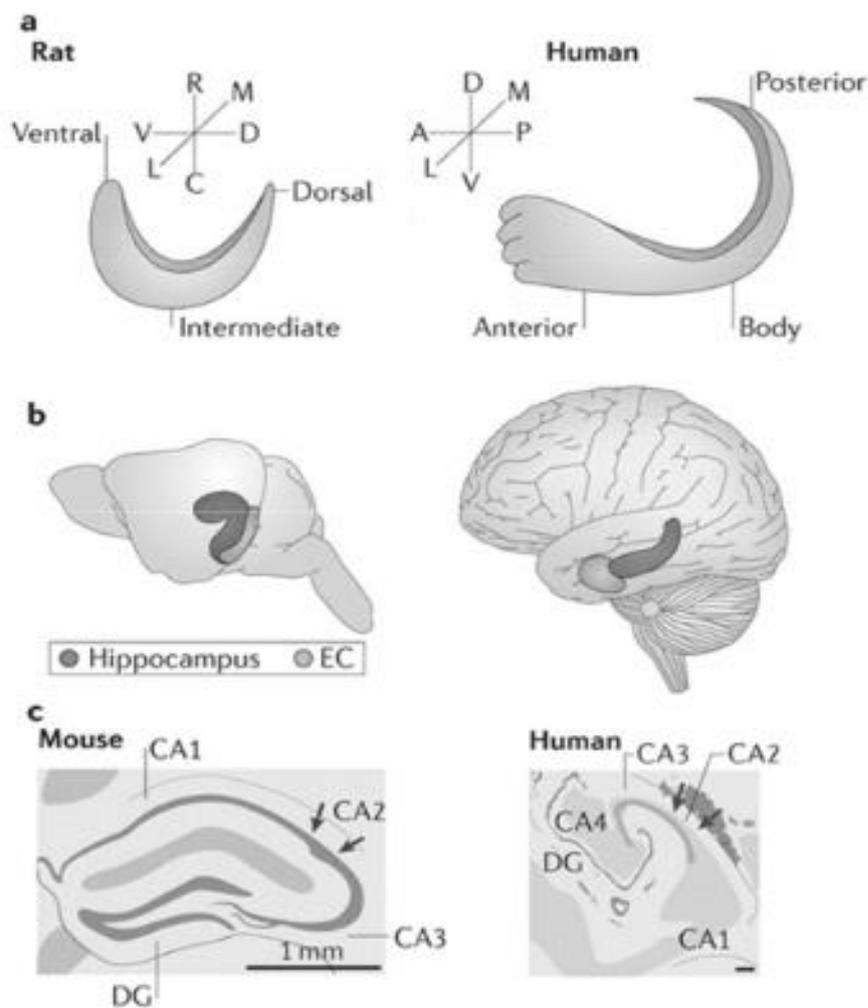


Figura 7: Comparativo entre a anatomia do hipocampo de roedores e humanos. A) O hipocampo apresenta disposição ventrodorsal em roedores e anteroposterior em humanos. B) Disposição do hipocampo e córtex entorrinal (EC) no cérebro de roedores e humanos. C) Desenho de seções transversais de tecido corado pela técnica de Nissl em hipocampus de roedores e humanos. A, anterior; C, caudal; D, dorsal, DG, giro dentado; L, lateral; M, medial; P, posterior. Fonte: Adaptado de Azevedo, 2016.

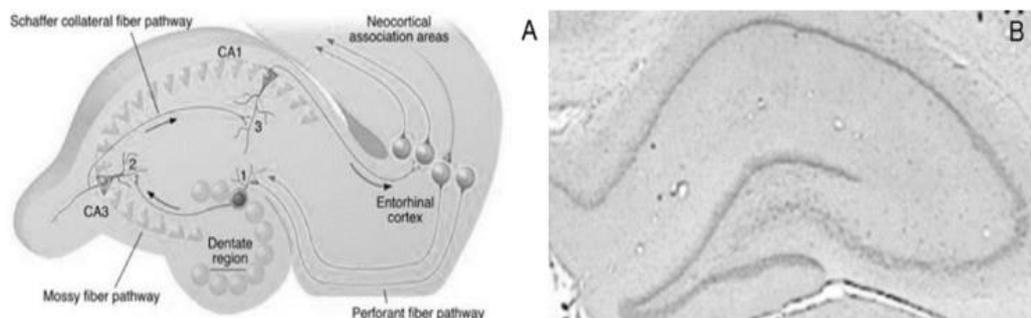


Figura 8: Anatomia do hipocampo de ratos. A) Imagem ilustrando as sub-regiões do hipocampo, como o giro dentado e o Corno de Amon (CA), com as subdivisões CA1 e CA3. Também estão ilustradas a via colateral de Schaffer e a via perfurante. B) Corte coronal de hipocampo de ratos corado pela técnica de Nissl. Fonte: Adaptado de Azevedo, 2016.

3.4 Fator de Necrose Tumoral-TNF- α

A citocina TNF- α ou fator de necrose tumoral alfa, é pró-inflamatória, secretada por vários tipos de células, principalmente macrófagos e responde a diversos estímulos como bactérias, vírus, citocinas e mitógenos. O TNF- α foi identificado em 1975, por Carwells *et al.*, foi isolado e caracterizado em 1984 e tem sido apontado como uma potente citocina inflamatória, responsável por diversas funções em diferentes tipos de células. A priori, considerado como um fator sérico que levava a morte celular de células tumorais e como promissor alvo no tratamento do cancro. Porém, mais tarde, mostrou-se um potencial alvo no tratamento de doenças inflamatórias (ALBUQUERQUE, 2020).

A molécula de TNF- α se manifesta na superfície celular. Ela é uma proteína transmembrana (mTNF) de 26 kDa, constituída por 233 aminoácidos. Sendo necessário, a mTNF é clivada pela enzima conversora de TNF (TACE), originando sua forma solúvel (sTNF), uma molécula de 17 kDa, com 157 aminoácidos que é posteriormente liberada no plasma sanguíneo. Cabe ressaltar que em indivíduos saudáveis o TNF- α não é detectado no plasma. Porém, na presença de situações inflamatórias e infecciosas sua concentração sérica aumenta e está proporcionalmente ligada à gravidade do processo infeccioso (ALBUQUERQUE, 2020).

Possui dois receptores: TNFR1 e TNFR2. O primeiro receptor localiza-se na maioria das células e é ativado pela citocina na forma solúvel. O segundo receptor localiza-se em células hematopoiéticas e é ativado pelo ligante acoplado à membrana. Ao ser ativado, o TNFR1 ativa também genes responsáveis pela inflamação e sobrevivência da célula, porém essa ativação de mediadores inflamatórios pode não ser benéfica quando está desregulada, porque induz a produção de fatores de crescimento pela via proteína ativadora 1 (AP-1, do inglês: Activator protein), a qual regula a expressão de gene e ativa o fator nuclear-kappa B (NF- κ B, do inglês: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), e essa ativação induz determinados fatores que regulam negativamente a apoptose (ALBUQUERQUE, 2020).

Em grande parte das células, porém, a ativação da TNFRs não desencadeia o processo apoptótico, mas leva a ativação do NF- κ B, permitindo que este seja translocado para o interior do núcleo, onde se liga ao ácido desoxirribonucleico (DNA) e funciona como ativador transcricional. A expressão de TNF- α e seus receptores em células da micróglia, por exemplo, é capaz de regular a sobrevivência destas por meio do NF- κ B. A nível cerebral, a TNF- α já foi

relatada como indutora de sinais pró-inflamatórios importantes na depressão, desordem bipolar, epilepsia, Alzheimer, Parkinson e na esclerose múltipla. Adicionando-se a isso, o NF- κ B pode induzir a produção de TNF- α , ampliando sua via de sinalização e também de TNFRs, explicando assim a habilidade do TNF- α em estimular respostas inflamatórias e de controlar a produção de outras citocinas pró-inflamatórias (ASSUMPCÃO, 2018).

Os efeitos nos diversos tipos celulares de todos os sistemas fisiológicos humanos podem ser explicados pela ativação de fatores de transcrição globais pelo TNF- α , como o NF- κ B. Explicando também sua capacidade pró-inflamatória, principalmente em células do sistema imune pela indução da cascata de sinalização levando a produção de citocinas e quimiocinas. A TNF- α promove ainda a diferenciação de monócitos e macrófagos, ativa a proliferação de células B, aumenta a expressão de TNFRs, promove a proliferação de fibroblastos e é um ativador importante da inflamação, trabalhando em conjunto com outras citocinas como a interleucina 1 beta (IL-1 β), a IL-6 e ele mesmo, o TNF- α . “Na célula, TNF- α induz ao menos cinco tipos diferentes de sinais, incluindo a ativação de NF κ B, a via de apoptose, ERK, p38 MAPK e JNK” (ASSUMPCÃO, 2018, p.26).

As doenças inflamatórias não são totalmente elucidadas, mas, em sua maioria, caracterizam-se pela desregulação na rede de citocinas, pela superprodução e liberação de citocinas inflamatórias, atrapalhando o equilíbrio entre os mediadores pró e anti-inflamatórios. A TNF- α está no topo da rede de citocinas, pois age como primeiro sinal da resposta inflamatória, induzindo a produção de outras citocinas. Apesar do seu nome se relacionar com tumores, seu real papel está relacionado mais à organização e condução da resposta inflamatória do que com a vigilância imune de neoplasias (ASSUMPCÃO, 2018). Apesar de ser essencial para funções fisiológicas, a TNF- α também se relaciona com funções patogênicas (Figura 9).

É um antipsicótico atípico derivado da dibenzoatiazepina (CARDOSO *et al.*, 2018) e contém uma cadeia lateral de piperazina nitrogênio que está ligada diretamente ao carbono 11 (IGNÁCIO, 2018). Quimicamente, sua estrutura aparenta-se à da clozapina, porém sua administração não necessita do mesmo padrão de monitorização sanguínea para prevenir neutropenia e agranulocitose como na terapêutica com clozapina (CARDOSO *et al.*, 2018). Há indícios que a estrutura química da quetiapina e um dos seus metabolitos, N-desalquilquetiapina (Norquetiapina), se iguala a vários compostos antidepressivos, sendo essa característica ligada a sua função antidepressiva (IGNÁCIO *et al.*, 2018).

Sua afinidade pelos receptores 5-HT_{1A}, 5-HT₂, D₁ e D₂ é de baixa a moderada e o antagonismo desses receptores, principalmente do 5-HT₂, é uma das características-chave para sua atipicidade. Existem estudos que indicam a eficácia da quetiapina no tratamento da esquizofrenia tanto quanto dos antipsicóticos referência, possuindo baixas ocorrências de sintomas extrapiramidais (menor que 10%) e outros efeitos colaterais, sendo os mais frequentes, cefaleia (19%), sonolência (19%) e tontura (10%). A síndrome de dependência de quetiapina tem sido descrita na literatura, e é apontada como um efeito colateral significativo desencadeado pela terapêutica farmacológica, sendo que a suspensão ou redução no uso de quetiapina pode provocar efeitos como discinesia (movimentos involuntários), distúrbios do sono, nervosismo, ansiedade, taquicardia, tontura, náuseas e vômitos. A quetiapina também é utilizada no tratamento da ansiedade, insônia e transtornos de personalidade (CARDOSO *et al.*, 2018).

Estudos demonstram boa resposta clínica da quetiapina no THB, transtorno da ansiedade generalizada, tratamento de distúrbios comportamentais na demência e para o tratamento de transtornos de dependência de substâncias, além de bons resultados na recuperação do sono em indivíduos saudáveis. Outros estudos demonstram seus resultados positivos como antidepressivo na depressão associada a psicose, transtorno bipolar I e II, sintomas depressivos residuais e TDM em comorbidade com ansiedade. A terapia nas doses 50, 150 e 300mg/dia em pacientes com TDM mostrou-se eficaz na redução da depressão e seus sintomas a partir do 4º dia de uso. Estudos muito recentes mostraram a relação entre o principal metabólito da quetiapina, norquetiapina, e efeitos antidepressivos em pacientes com THB (IGNÁCIO *et al.*, 2018).

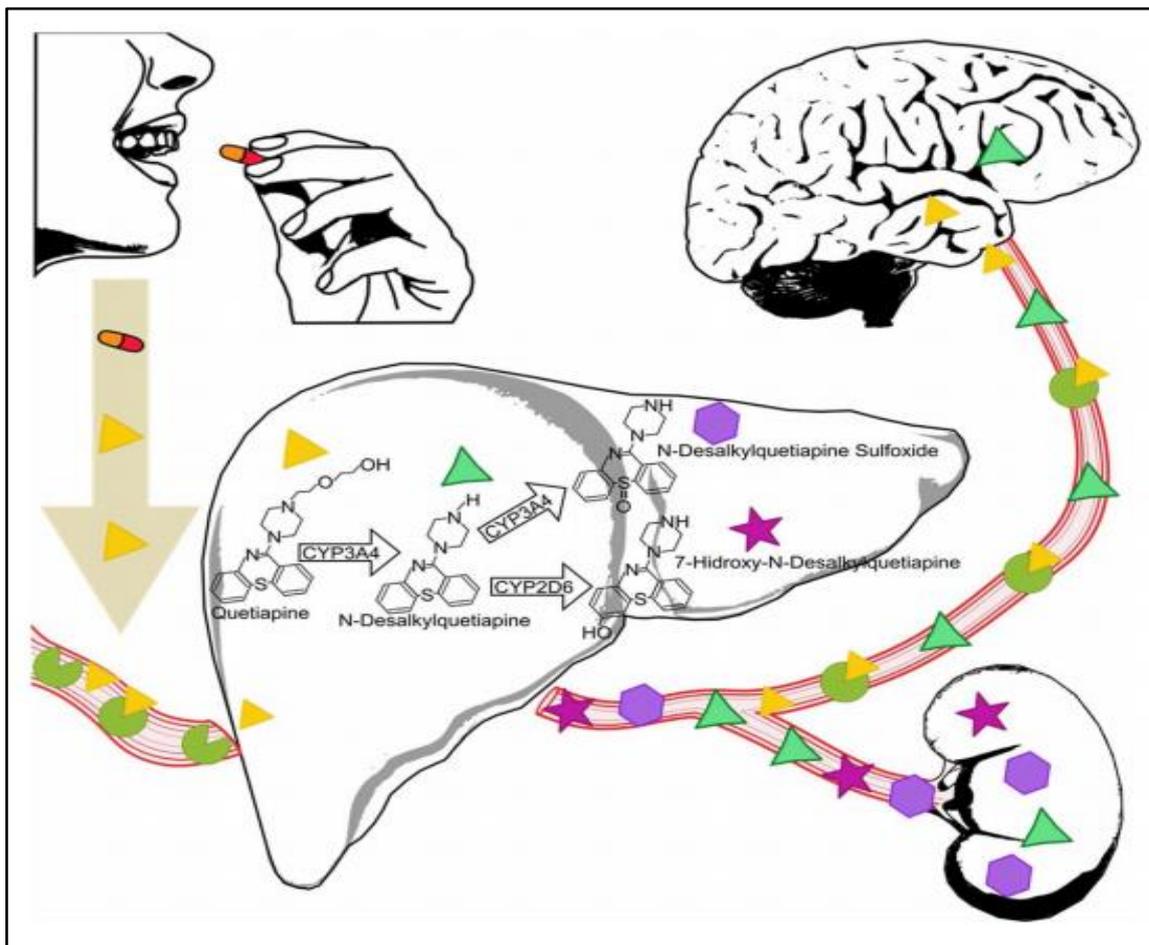


Figura 10: Perfil Farmacocinético da Quetiapina: A quetiapina administrada por via oral é rapidamente absorvida, e aproximadamente 80% da droga (triângulo amarelo) circula ligado às proteínas plasmáticas (verde aberto/pizza). O metabolismo da quetiapina ocorre através da via hepática, principalmente pela isoenzima CYP3A4 em citocromo P450. O metabolismo da norquetiapina (triângulo verde) ocorre predominantemente via CYP2D6, formando 7-hidroxi-N-Desalquilquetiapina (estrela rosa), e em menor grau através do CYP3A4, resultando em Sulfóxido de N-desalquilquetiapina (hexágono roxo). Tanto a quetiapina quanto seu metabólito norquetiapina cruzam rapidamente a barreira hematoencefálica. A rota de eliminação da quetiapina é predominantemente acima de 70%, por função renal. Cerca de 20% da eliminação ocorre por meio de fezes. Fonte: Adaptado de Ignácio et al., 2018.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Animais e Procedimentos Éticos

Trata-se de um estudo translacional, com avaliação *in vivo* em ratos de laboratório. Os animais foram procedentes do biotério da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC. Foram utilizados ratos *Wistar* machos, com 50 dias de idade. Os animais foram acondicionados em 5 animais por caixa, com ciclo claro/escuro de 12 horas (07:00 às 19:00, com luz iniciando às 7:00), comida e água *ad libitum* (exceto no dia em que o estressor utilizado foi privação de água ou comida). O ambiente foi mantido à temperatura de $23 \pm 1^\circ\text{C}$.

Todos os procedimentos experimentais envolvendo o uso de animais foram realizados em concordância com os princípios éticos regidos pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e após a aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais da UFFS (CEUA-UFFS), conforme certificado CR 019/CEUA/UFFS/2018 (certificado em anexo).

4.2 Locais de Estudos Comportamentais e Análises Bioquímicas

O protocolo de estresse e as avaliações comportamentais nos testes de natação forçada e de anedonia foram realizados nos laboratórios de experimentação em comportamentos animais da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). A eutanásia e retirada do hipocampo também foram realizadas nos laboratórios da UNESC. As amostras foram acondicionadas, transportadas e armazenadas a -80°C , nos laboratórios da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) *Campus* Chapecó, SC. A análise do TNF- α foi realizada nos laboratórios da UFFS, *Campus* Chapecó, SC.

4.3 Indução do Estresse Crônico

Neste estudo foi utilizada uma metodologia previamente descrita por Gamararo *et al.* (2003) com algumas adaptações (GARCIA *et al.*, 2009). Os seguintes estressores foram utilizados: 24h de privação de comida, 24h de privação de água, 1-3h de contenção, 1.5-2h de contenção a 4°C , exposição à luz estroboscópica durante 120-210 min, isolamento (2-3 dias).

4.4 Tratamento Farmacológico

Foram utilizados os seguintes tratamentos farmacológicos: Quetiapina (20 mg/kg), Imipramina (30 mg/kg) e Escitalopram (10 mg/kg). Os tratamentos iniciaram no final do protocolo de estresse crônico. Os fármacos foram administrados uma vez ao dia, por via intraperitoneal, durante 14 dias. Foram constituídos 05 grupos de animais com 12 animais cada grupo, considerando o procedimento de estresse e os tratamentos farmacológicos. O total aproximado foi de 60 animais.

4.5 Teste de Atividade Locomotora

Foi realizado no campo aberto, uma caixa de 40 x 60 cm, cercada por três paredes de madeira, uma parede frontal de vidro e assoalho dividido em 9 retângulos iguais por linhas pretas. Foi permitido que os animais explorassem o ambiente por 5 minutos e foram contados os cruzamentos entre as linhas pretas e a quantidade de vezes em que o rato ficou apoiado nas patas traseiras a fim de explorar o ambiente (levantamentos).

4.6 Teste de Anedonia

Foi realizado no mesmo campo aberto onde foi feito o teste de atividade locomotora. Foram avaliados a latência e o tempo de lambidas (*grooming*) durante 5 minutos, após a vaporização no dorso dos animais com solução de sacarose a 10%.

4.7 Teste de Natação Forçada

Este teste consistiu em dois dias de procedimento, nos quais cada rato foi colocado individualmente em um cilindro com água à temperatura de 23°C. O cilindro foi preenchido com água suficiente para que o animal não conseguisse apoiar as patas no fundo. No 13º dia de tratamento farmacológico, os ratos foram forçados a nadar durante 15 minutos (sessão pré-teste). No 14º dia, último dia de tratamento e 24h após o pré-teste de 15 minutos, cada animal foi novamente forçado a nadar durante 5 minutos. Foram avaliados os parâmetros de imobilidade, os quais são constituídos de imobilidade total ou movimentos para manter a cabeça fora da água sem intenção de escapar. Também foram avaliados parâmetros de mobilidade, como o tempo que o animal se movimenta nadando e o tempo que fica escalando as paredes do cilindro na tentativa de escapar do ambiente. Após o teste de natação, imediatamente os animais foram eutanasiados por decapitação e o cérebro foi dissecado para a separação e retirada do hipocampo, o qual foi isolado com auxílio de uma lupa, uma espátula e um pincel fino. Em seguida o tecido foi armazenado em ultra-*freezer* com temperatura a -80°C para posteriores análises bioquímicas. O desenho experimental está esquematizado na figura 11.

4.8 Avaliação da Citocina TNF- α

A análise da citocina TNF- α foi realizada utilizando as amostras de hipocampo armazenadas em ultra-*freezer* -80° C com tampão HEPES de armazenamento na concentração 3,5 mM. Para realização do protocolo laboratorial as amostras foram homogeneizadas e posteriormente centrifugadas a 2000 rpm por 10 minutos. O sobrenadante obtido foi utilizado para a análise conforme o kit comercial “*Rat TNF alpha Uncoated ELISA*” da *Invitrogen* (Carlsbad, CA, EUA), de acordo com as instruções do fabricante.

O procedimento da análise consiste, resumidamente, na adição em cada poço da microplaca de 100 μ L de anticorpo de captura, sendo que a placa foi selada e incubada *overnight* a 4° C. Posteriormente a placa foi lavada com tampão de lavagem e adicionado 200 μ L diluente, seguido de nova incubação por 1 hora. Após esse período de incubação, foram adicionados 100 μ L de amostra e 100 μ L dos padrões e controles, sendo que a placa foi novamente incubada por 2 horas. Após as 2 horas, foi sequencialmente realizada a adição de 100 μ L do anticorpo de detecção, 100 μ L de enzima e 100 μ L de substrato, sendo intercalados com períodos de incubação e lavagem. Ao final do procedimento foi adicionada uma solução de parada da reação e procedida a leitura em espectrofotômetro de microplacas a 450 nm. Os resultados foram calculados considerando a equação da reta obtida através da curva padrão, e estão expressos em picogramas por mililitro (pg/mL).

4.9 Análise Estatística

Os resultados foram avaliados através de análise de variância (ANOVA) de uma via seguida pelo teste *post-hoc de Newmann Kieus*. As diferenças entre os grupos foram consideradas significativas para $p < 0,05$. Para as análises, foi utilizado o programa *Statistica 7*.

4.10 Devolutiva dos Estudos

Os resultados deste estudo serão compilados com resultados de análises em outras estruturas cerebrais do sistema límbico, como o córtex pré frontal e núcleo accumbens e serão publicados em revista internacional de impacto, para que sirvam de subsídio científico a

outros estudos relacionados à função da quetiapina no TDM e os mecanismos fisiológicos implicados nos efeitos terapêuticos.

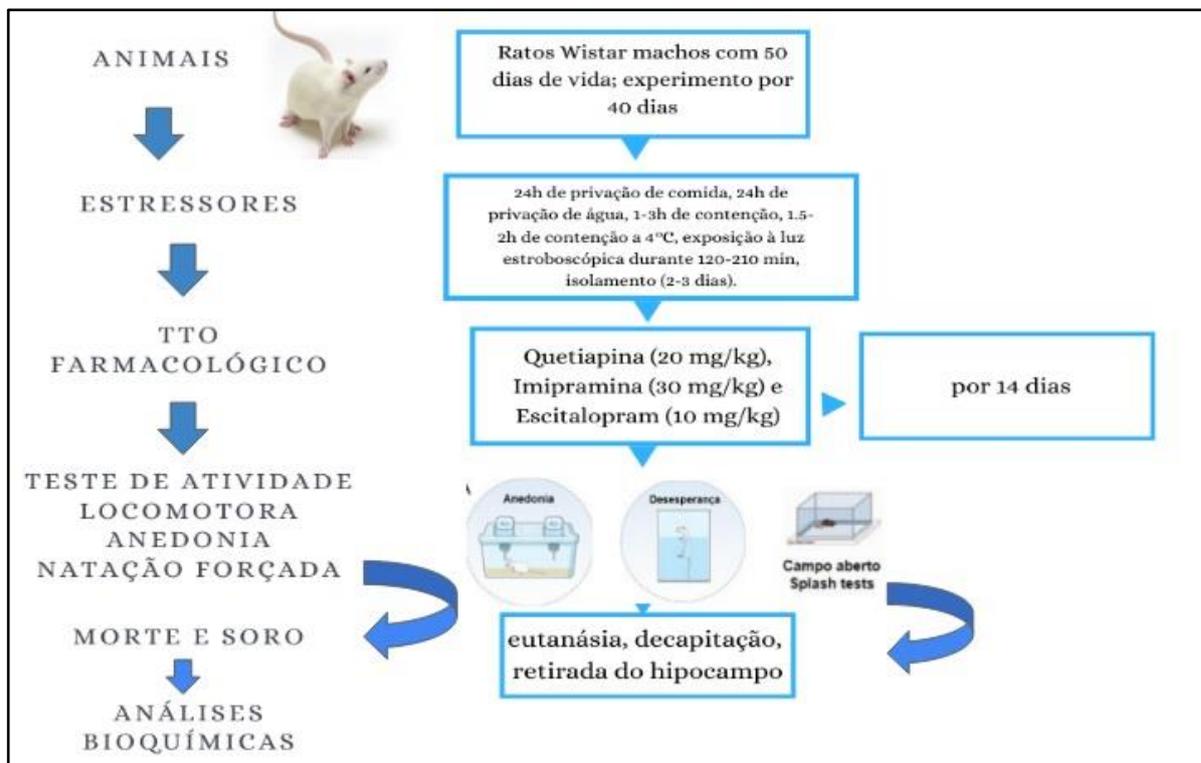


Figura 11: Desenho esquemático do protocolo de indução ao estresse crônico e tratamento farmacológico com antidepressivos clássicos (Imipramina 30mg/kg e Escitalopram 10 mg/kg) e Quetiapina (20 mg/kg) por 14 dias. Os procedimentos estressores foram iniciados quando os animais atingiram 50 dias de vida e foram realizados por 40 dias. Após, os animais foram tratados por 14 dias. Os testes comportamentais foram realizados nos três últimos dias de tratamento. Logo após o último teste comportamental, os animais foram eutanasiados e o hipocampo foi retirado e armazenado para posterior análise do TNF- α . Fonte: a autora, 2021.

5 RESULTADOS

5.1 Efeito do Estresse Crônico Moderado e dos Fármacos sobre a Atividade Locomotora

Os efeitos dos tratamentos Quetiapina (20 mg/kg), Imipramina (30 mg/kg) e escitalopram (10mg/kg) sobre a atividade locomotora e exploratória no campo aberto estão ilustrados na figura 12. Tanto o estresse crônico moderado (ECM), quanto os tratamentos farmacológicos não induziram alterações significativas na atividade locomotora, avaliada através dos números de cruzamentos e levantamentos no teste do campo aberto (Figura 12).

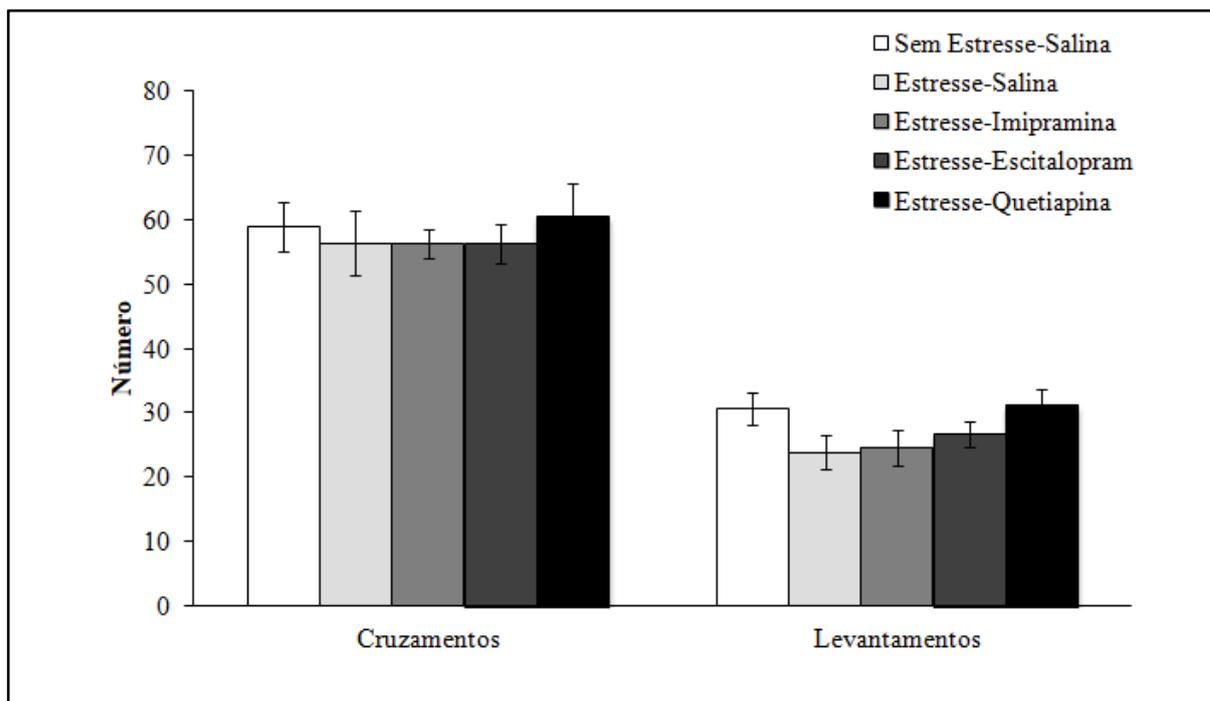


Figura 12: Efeitos da Quetiapina (20 mg/kg), Imipramina (30mg/kg) e escitalopram (10mg/kg) sobre a atividade motora e exploratória dos animais testados no campo aberto. A imipramina (30 mg/kg) e o escitalopram (10 mg/kg) foram usados como controle positivo. Média (\pm erro padrão da média) do número de cruzamentos e levantamentos.

5.2 Efeito do ECM e dos Fármacos nos Parâmetros Comportamentais Avaliados no Teste de Natação Forçada

Os efeitos do ECM e dos tratamentos com Quetiapina (20 mg/kg), Imipramina (30mg/kg) e escitalopram (10mg/kg) nos parâmetros avaliados no teste de natação forçada estão ilustrados na figura 13. O ECM elevou significativamente o tempo de imobilidade no teste de natação forçada. Tanto a quetiapina quanto os tratamentos com os antidepressivos imipramina e escitalopram reverteram o efeito do ECM ($F= 7.80$; $p < 0.0001$) (Figura 13).

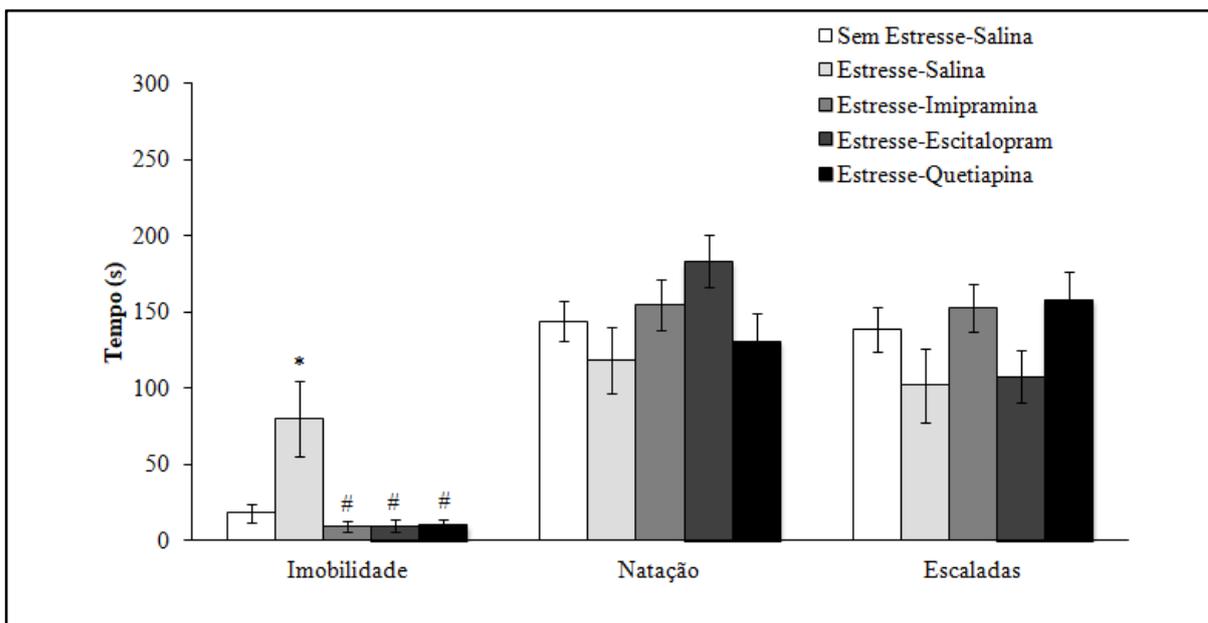


Figura 13: Efeito do ECM e dos tratamentos crônicos com quetiapina (20 mg/kg), imipramina (30mg/kg) e escitalopram (10mg/kg) sobre os parâmetros de mobilidade no teste de natação forçada. A imipramina (30 mg/kg) e o escitalopram (10 mg/kg) foram usados como controle positivo. Média (\pm erro padrão da média) do tempo. * Diferente de grupo Sem Estresse-Salina, $p < 0,05$; # Diferentes do grupo Estresse-Salina, $p < 0,05$.

5.3 Efeito do ECM e dos Fármacos nos Parâmetros Comportamentais Avaliados no Teste de Anedonia

Os parâmetros avaliados no teste de anedonia estão ilustrados na figura 14. o ECM reduziu significativamente o tempo de lambidas durante o teste de anedonia (Splash test) ($F = 6.39$; $p < 0.001$). Os tratamentos com quetiapina ($p < 0,001$) e escitalopram ($p < 0,01$) reverteram o efeito do ECM no teste de anedonia. No grupo tratado com imipramina houve um aumento do tempo de lambidas em relação ao ECM tratado com salina, porém o resultado não teve um nível de significância estatística (Figura 14).

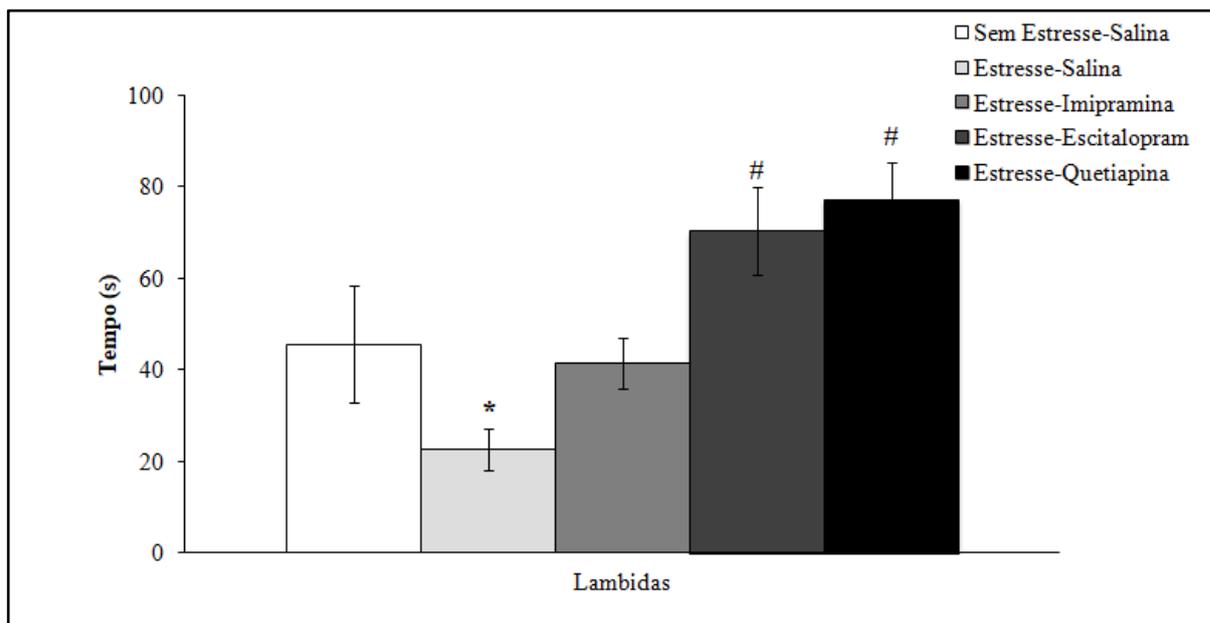


Figura 14: Efeitos do ECM e dos tratamentos crônicos com quetiapina (20 mg/kg), imipramina (30mg/kg) e escitalopram (10mg/kg) sobre os parâmetros do teste de anedonia. A imipramina (30mg/kg) e o escitalopram (10mg/kg) foram usados como controle positivo. Média (\pm erro padrão da média) do tempo de lambidas. *Diferente do grupo Sem Estresse-Salina, $p < 0,05$; # Diferentes do grupo Estresse-Salina, $p < 0,05$.

5.4 Efeito do ECM e dos Fármacos sobre os Níveis de TNF- α no Hipocampo

Com relação aos níveis de TNF- α no hipocampo dos animais, a análise a partir da ANOVA de uma via mostrou que houve uma interação significativa entre os tratamentos e os níveis de TNF- α ($F = 43,13$; $p < 0,001$). Entretanto, a análise também mostrou uma variação muito grande entre os indivíduos, de forma que o erro padrão da média ficou muito alto em todos os grupos. Portanto, a análise *post hoc* não mostrou significância estatística entre os grupos. Os resultados do TNF- α estão expressos na figura 15.

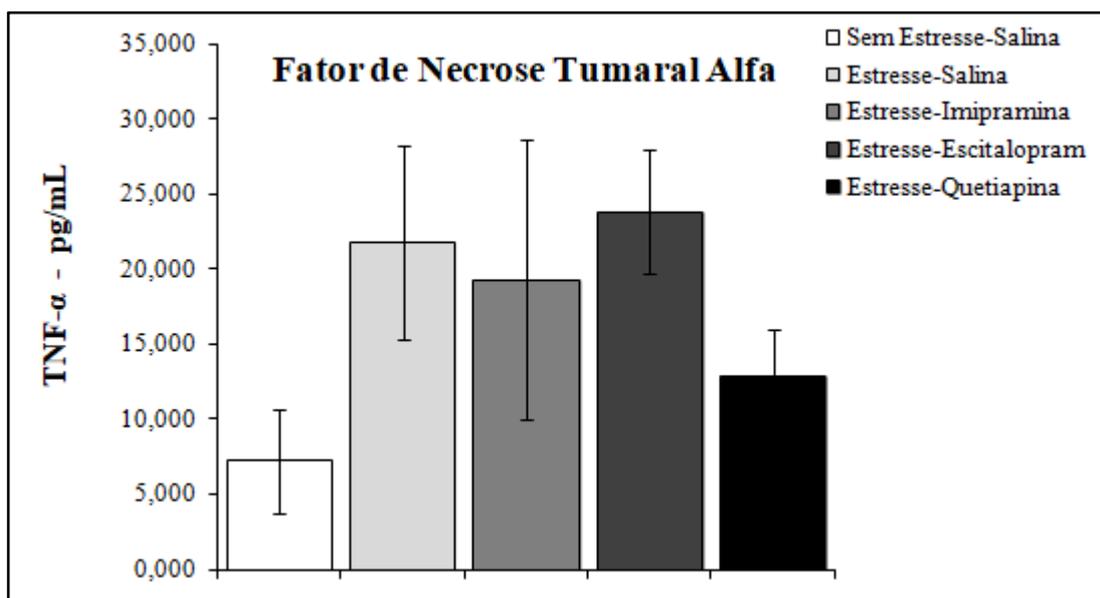


Figura 15: Efeitos do ECM e dos tratamentos crônicos por 14 dias com quetiapina, escitalopram e imipramina sobre os níveis de TNF- α (fator de necrose tumoral α ; sigla do inglês: *tumor necrosis factor alpha*) no hipocampo de ratos adultos. Os valores são expressos pela Média (\pm erro padrão da média).

6 DISCUSSÃO

Esta investigação avaliou o efeito da quetiapina e antidepressivos clássicos sobre o comportamento tipo depressivo e os níveis de TNF- α no hipocampo de ratos submetidos ao estresse crônico moderado na vida adulta. Quanto ao comportamento, o ECM reduziu o tempo de lambidas e interesse dos animais pela água com sacarose, já os tratamentos com quetiapina e escitalopram reverteram esse efeito, aumentando o tempo de lambida dos animais. No grupo tratado com imipramina houve um aumento do tempo de lambidas em relação ao ECM tratado com salina, porém o resultado não teve um nível de significância estatística. Esses resultados vão ao encontro de outros trabalhos que buscaram avaliar o efeito do estresse no comportamento de roedores (FERNANDES E GUPTA, 2019).

Ao serem expostos ao estresse, os roedores ficavam mais tempo imóveis e perderam o interesse pela sacarose, mesmo tendo acesso livre a sacarose e água. Porém, quando esses animais são estressados e recebem tratamento farmacológico com inibidores seletivos da recaptação de serotonina, o índice de interesse pela sacarose aumenta e o tempo imóvel diminui, aumentando também a eficácia desses fármacos ao comportamento do tipo depressivo (FERNANDES E GUPTA, 2019).

No teste de natação forçada, o ECM elevou significativamente o tempo de imobilidade. Os animais tratados com quetiapina, imipramina e escitalopram tiveram esse

comportamento revertido. Porsolt descreveu em 1977 pela primeira vez o teste do nado forçado, sendo este um dos mais utilizados para avaliação da atividade antidepressiva de substâncias e também para avaliar o comportamento tipo-depressivo em modelos animais de depressão. Assim, os roedores ficam expostos a uma situação aversiva ao nadar em um tanque cilíndrico com água, onde não podem tocar o fundo ou fugir. Ao perceber que não podem escapar, adotam uma postura de imobilidade, o que representa o humor negativo, a desesperança e a falta de motivação, sintomas relatados frequentemente em pacientes depressivos (VALVASSORI, 2014).

Para os autores Elmelegy e Kamal (2013), Ignácio *et al.* (2017) e Fernandes e Gupta (2019), ao ser administrada, a quetiapina reduz o tempo de imobilidade e aumenta o tempo de escalada desses animais. Podemos observar resultados semelhantes em estudos que avaliam a quetiapina e seu metabólito ativo, a norquetiapina (IGNÁCIO *et al.*, 2017).

A quetiapina e seu metabólito ativo, a norquetiapina interagem com inúmeros neurotransmissores e exibem afinidade pelos receptores de serotonina (5HT₂) e dopamina D₁ e D₂ no cérebro. Estudos mencionam que a combinação de antagonismo ao receptor com alta seletividade para os receptores serotoninérgicos em relação aos dopaminérgicos D₂ seria o que contribui para que as propriedades antipsicóticas, reduzindo também a susceptibilidade aos efeitos colaterais extrapiramidais da quetiapina se comparada aos antipsicóticos típicos. Este fármaco possui afinidade e bloqueia transportador de noradrenalina, elevando a disponibilidade e ação do neurotransmissor na fenda sináptica (SOEIRO-DE-SOUZA *et al.*, 2015). A inibição do transportador de norepinefrina pela quetiapina e a ação agonista parcial do receptor 5HT_{1A} pela norquetiapina podem contribuir com a eficácia terapêutica da quetiapina como antidepressivo (EUROFARMA, 2017).

As alterações nos parâmetros do teste de natação forçada indicam a redução dos efeitos depressivos causados pelo estresse e reafirmam a ação da quetiapina mediada pela noradrenalina, aumentando cronicamente sua disponibilidade (IGNÁCIO *et al.*, 2018).

Tanto a quetiapina, quanto os demais tratamentos farmacológicos não induziram alterações significativas na atividade locomotora avaliada, através dos números de cruzamentos e levantamentos no teste do campo aberto. Esses resultados sugerem que os fármacos utilizados não induziram qualquer tipo de prejuízo à função motora dos animais. Desta forma, pode-se inferir que os fármacos não apresentam prejuízo na locomoção, os quais pudessem interferir nos comportamentos avaliados nos testes de anedonia e natação forçada.

Outro resultado que merece destaque foi a reversão do comportamento anedônico. Os animais que sofreram o ECM apresentaram redução significativa das lambidas após o esguicho de sacarose no dorso. Esse comportamento é considerado na literatura como um comportamento anedônico, tendo em vista que os animais perdem o interesse pelo gosto prazeroso do açúcar. Nossos resultados corroboram as evidências de que a quetiapina previne ou reverte a anedonia induzida por estresse crônico (ORSETTI *et al.*, 2007).

Neste estudo, o soro dos animais para identificação de marcadores oxidativos e inflamatórios, especificamente IL-6, TNF- α , 8-OHdG e F2-isoprostanos também foi avaliado, levando em consideração estudos anteriores que observaram alterações significativas nestes marcadores em humanos (LINDQVIST *et al.*, 2017; JASIONOWSKA *et al.*, 2019) e animais (IGNÁCIO *et al.*, 2018; HODES *et al.*, 2015) que passaram por estressores e apresentavam comportamento tipo depressivo.

Alguns estudos salientam que a inflamação é importante marcador no desenvolvimento e manutenção da depressão, sendo a microglia a protagonista no recrutamento de citocinas inflamatórias, como a IL-6, um autêntico marcador da ação inflamatória (IGNÁCIO *et al.*, 2014; IGNÁCIO *et al.*, 2017) As micróglia têm alta capacidade de fagocitose. Em estado não inflamatório, a micróglia participa da manutenção das sinapses no SNC, quando há desequilíbrio na fisiologia desse sistema, as micróglia são ativadas e passam a atuar no sistema imune. Devido a sua característica amebóide, se movimenta com facilidade dentro do SNC, chegando a locais sem estimular a inflamação. Quando está ativa, possui alta capacidade de fagocitose e exposição de antígenos, passando a produzir citocinas pró-inflamatórias, como a TNF- α e a IL-1, provocando desta forma uma neuroinflamação. O transporte das micróglia amebóides até o local da inflamação acontece através dos astrócitos, eles também dominam o glutamato (neurotransmissor excitatório), evitando seu acúmulo no tecido nervoso, o que pode gerar neurotoxicidade (ALMEIDA *et al.*, 2021).

Houve significativa elevação da IL-6 no soro dos animais estressados e somente animais que tiveram tratamento com quetiapina apresentaram redução dessa interleucina se comparados aos que foram tratados com salina, sugerindo desta forma, a ação antiinflamatória deste fármaco.

O potencial antiinflamatório da quetiapina já foi descrito por Shao *et al.* (2015) bem como a neuroinflamação que está envolvida em doenças psiquiátricas. A neuroinflamação observada em transtornos depressivos, abre portas para diagnósticos mais eficientes, pois a

quantificação dos níveis inflamatórios séricos podem auxiliar na classificação dos subtipos deste transtorno e indicar qual terapêutica medicamentosa melhor se encaixa para cada paciente. Em seus estudos, Ignácio *et al* (2018), também demonstra que um dos possíveis mecanismos de ação antidepressiva da quetiapina pode ser seus efeitos antiinflamatórios. Silva (2020), menciona que o tratamento farmacológico para depressão com antiinflamatórios, mostrou efeitos positivos, sendo essa uma grande expectativa tanto na área de pesquisas clínicas quanto em seu produto final: a terapêutica dessa e de outros transtornos psiquiátricos.

Nesta lógica e contribuindo para a abordagem deste trabalho, Bian *et al.* (2008) observaram que a quetiapina e outros antipsicóticos atípicos inibiram a liberação de TNF- α da micróglia ativada. Um estudo recente observou que a quetiapina reverteu os níveis aumentados de TNF- α em tecido hipocampal de camundongos diabéticos (Wang *et al.*, 2019).

Neste estudo o ECM parece ter aumentado os níveis de TNF- α no hipocampo. Entretanto, tanto o efeito do ECM, quanto o efeito dos tratamentos não foram significativos em função de uma grande variação entre os indivíduos e um número pequeno de amostragens. Portanto, a partir deste estudo não foi possível inferir se o ECM exerceu um efeito significativo no aumento, como também, se o tratamento da quetiapina exerceu efeito na redução dos níveis hipocampais TNF- α .

É importante a replicação deste estudo, bem como a avaliação em outras regiões límbicas implicadas no TDM, objetivando verificar se o ECM e os tratamentos exercem efeitos na inflamação cerebral, um dos importantes mecanismos envolvidos no TDM.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados observados neste estudo em relação ao efeito da quetiapina em determinados mecanismos fisiológicos, como também em parâmetros comportamentais avaliados em testes indutores do estresse crônico, somam sugestões aos estudos até então disponíveis, de que a quetiapina exerce efeito terapêutico relevante na depressão recorrente e em indivíduos resistentes a outros tratamentos.

Ainda não temos resposta sobre qual biomarcador é ideal para identificar transtornos psiquiátricos. Mesmo que marcadores como os inflamatórios, os neurotróficos e o estresse oxidativo sejam importantes na fisiopatologia e na resposta terapêutica, as alterações desses parâmetros não são específicas do TDM. Porém, a inflamação exerce importante papel como

moderadora das alterações observadas nos transtornos de humor, sendo capaz de gerar estresse oxidativo e reduzir os efeitos neurotróficos e a plasticidade neuronal, culminando em transtornos psiquiátricos como o TDM (GÉA, 2019).

Cabe ressaltar, que a intervenção da quetiapina nas vias de sinalização e mecanismos moleculares sinápticos promove a neurogênese, a maturação sináptica e outros mecanismos que são prejudicados em condições de estresse no decorrer da vida, tanto na infância quanto adulta, e que resultam em depressão e/ou outros transtornos psiquiátricos. Além disso, outros estudos nos mostram que a quetiapina age positivamente no equilíbrio oxidativo, no metabolismo mitocondrial, nos mecanismos inflamatórios e neuroimunes e fenômenos epigenéticos, todos esses envolvidos no TDM (IGNÁCIO, *et al.*, 2018). Frisamos que outros mecanismos, sistemas e vias de transmissão podem estar envolvidos nesses processos, portanto é de fundamental importância que estudos envolvendo diferentes abordagens e protocolos sejam produzidos e divulgados.

Os resultados deste estudo corroboram outros resultados da literatura científica, indicando que o estresse crônico na fase jovem da vida adulta pode induzir à depressão. A resposta comportamental, diante do tratamento crônico com quetiapina também enfatiza a função da quetiapina como antidepressivo, corroborando também os resultados da literatura científica sobre a função antidepressiva da quetiapina.

Embora os resultados relacionados ao TNF- α não tenham atingido significância estatística, em função do aumento do erro padrão, eles sugerem que o estresse pode aumentar a inflamação no hipocampo e que o tratamento com quetiapina pode reduzir a inflamação. Entretanto, esses resultados necessitam ser replicados e melhor avaliados. Adicionalmente, é importante avaliar mediadores inflamatórios como o TNF- α , entre outros, em outras regiões cerebrais implicadas no TDM.

Almejamos que com este estudo, a assistência de enfermagem a pacientes acometidos com transtornos depressivos e/ou os demais transtornos mentais existentes, torne-se sensibilizada e consciente, pois a enfermagem acolhe e dá suporte físico e emocional a todos os usuários tanto do Sistema Único de Saúde (SUS), quanto da rede privada de saúde, sendo de suma importância seu conhecimento acerca da fisiopatologia dessas doenças, bem como as terapêuticas medicamentosas existentes para seu tratamento. Salienta-se a relevância do engajamento de profissionais da enfermagem no auxílio ou criação de novas pesquisas que encontrem novos fármacos ou ainda, na pesquisa de fármacos já existentes que tenham

melhores e mais eficientes resultados ao paciente com TDM, como é o objeto deste trabalho acadêmico.

REFERÊNCIAS

ACHE LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS. **Quetros, hemifumarato de quetiapina**. Responsável técnica Gabriela Mallmann. Guarulhos-SP. Bula de medicamento. 2017. Disponível em: <https://www.ache.com.br/arquivos/Quetros-Comprimidos-27-04-2017.pdf> Acesso em: 12 jan. 2021.

ALBUQUERQUE, C.A. **TNF-alfa: um possível biomarcador oral na doença periodontal associada ao tabagismo**. Dissertação. Mestrado integrado em medicina dentária. Instituto Universitário Egas Moniz. Portugal. 63p. 2020. Disponível em: http://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/33897/1/Albuquerque_Catarina_Azevedo.pdf Acesso em 12 jan. 2021.

ALMEIDA, DB.; MOTA, SCB.; MESQUITA, DS.; HONÓRIO JÚNIOR, JER. A relação antiinflamatório da quetiapina entre marcadores inflamatórios e depressão: uma revisão da literatura. **Scire Salutis**. V.11, n.1. 2021. DOI: 10.6008/CBPC2236-9600.2021.001.0010 Acesso em 17 abr. 2021

ALMEIDA, G.R.L. **Comportamento tipo depressivo, ansiolítico e alterações neuroquímicas induzidas pelo metilglioxal, uma toxina endógena**. Dissertação. Programa de pós-graduação em neurociências, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis. 81p. 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/174432/344573.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Acesso em 07 dez. 2020.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-5)**. Porto Alegre: ARTMED, 2014.

ASSUMPÇÃO, JAF. **Avaliação da atividade anti-inflamatória dos derivados de imidazopiridinas (imps) pela inibição de tnf-alfa**. Tese. Programa de Pós-graduação em Biologia Molecular. Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília- UNB. 139p, 2018. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/39585> Acesso em 16 abr. 2021

AZEVEDO, HFZ. **Alterações transcriptômicas no hipocampo de ratos submetidos a um modelo experimental de epilepsia com insulto precipitante febril**. Tese. Programa de Pediatria. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 87p. 2016. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5141/tde-06062017-092009/publico/HatylasFelypeZanetideAzevedo.pdf> Acesso em 15 abr. 2021.

BASTOS, SVB. **Neuroquímica da depressão: uma revisão integrativa**. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Biomedicina. Faculdade Nova Esperança. Mossoró-RN. 51p, 2020. Disponível em:

<http://www.sistemasfacenern.com.br/repositorio/admin/acervo/239297ddc5e87cf2c08d4aa2efcf895e.pdf> Acesso em: 15 abr. 2021

BIAN, Q., *et al.* The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon-gamma. **Prog. Neuro Psychopharmacol. Biol Psychiatry** 32 (1), 42–48. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.06.031> Access: 19 apr. 2021.

BRASIL. Universidade Federal da Paraíba. Centro de informação de medicamentos.

Depressão. 2019. Disponível em:

https://www.ufpb.br/cim/contents/menu/publicacoes/cimforma/copy_of_dkjfaskfsa Acesso em 25 nov. 2020.

CAPRISTE, M.L.P. et al. Reflexões sobre a influência do estresse crônico na transformação de células saudáveis em células cancerígenas. **Revista de Enfermagem.** Recife, v.11, n.6, p.2473-9. 2017. Disponível em:

<https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/23412/19084> Acesso em 25 nov. 2020.

CARDOSO, T.N., *et al.* Efeitos adversos do antipsicótico quetiapina no tratamento farmacológico da esquizofrenia. **International Journal of Psychiatry.** Brasil, v.23. 2018.

Disponível em: <https://www.polbr.med.br/2018/05/02/efeitos-adversos-do-antipsicotico-quetiapina-no-tratamento-farmacologico-da-esquizofrenia-claudio-herbert-nina-e-silva-et-al/>

Acesso em: 12 jan. 2021

COLAÇO, C.S. **Avaliação do potencial antidepressivo da ayahuasca em ratos: comportamento, quantificação de monoaminas e do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).** Dissertação. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Brasília. Brasília, 123p. 2018. Disponível em:

https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/34698/1/2018_CamilaSchoueriCola%20c3%a7o.pdf

Acesso em: 07 dez. 2020.

CORRÊA, AJBA. **O diagnóstico de depressão como posição de valor e o conceito de normatividade vital.** Trabalho de conclusão de curso de Bacharel em Psicologia.

Universidade Federal Fluminense. 42p. 2017. Disponível em:

<https://app.uff.br/riuff/bitstream/1/5524/2/TCC%20Angelitta%20Junie.pdf> Acesso em: 16

abr. 2021.

ELMELEGY AAM.; KAMAL SM. Modulation of glutamate and gaba contents by quetiapine in nucleus accumbens of chronic mild stressed albino rats. **Journal of Pharmacology Research.** V. 3, N.1, p.59-63. 2013. Available:

https://bioinfopublication.org/files/articles/3_1_3_JPCR.pdf Access: 13 abr. 2021.

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. **Quet. Hemifumarato de quetiapina.** Responsável técnica Dra. Maria Benedita Pereira. São Paulo-SP. Bula de medicamento. 2017. Disponível em: <https://cdn.eurofarma.com.br/wp-content/uploads/2017/04/quet-bula-profissional.pdf> Acesso em 14 abr. 2021.

FARIA, R.S., *et al.* Efeito do estresse crônico na memória espacial de curto e longo prazo em ratos Wistar. **Rev. Cienc. Saúde.** Itajubá, v.10, n.3, p.9-14. 2020. Disponível em: http://186.225.220.186:7474/ojs/index.php/rcsfmit_zero/article/view/856/548 Acesso em: 25 nov. 2020.

FERNANDES, J.; GUPTA, GL. N-acetylcysteine attenuates neuroinflammation associated depressive behavior induced by chronic unpredictable mild stress in rat. **Behavioural Brain Research.** V. 364, P. 356-365. Mai 2019. Available: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.02.025> Access: 13 abr. 2021.

FERREIRA, M.A.M. **Tratamento da depressão bipolar: paradigma atual e futuras abordagens.** Dissertação. Lisboa, 43p. 2018. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/42321/1/MafaldaMFerreira.pdf> Acesso em 25 nov. 2020.

FRANÇA, T.F.A. **Plasticidade, topografia e alocação de memórias: uma investigação teórica sobre o código neural no hipocampo.** Tese. Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas. Universidade Federal do Rio Grande. Rio Grande. 190p. 2020. Disponível em: <http://200.19.254.174/bitstream/handle/1/8262/tese%20Thiago%20F.%20A.%20Fran%c3%a7a.pdf?sequence=1> Acesso em 12 jan. 2021

GAMARO, G.D.; STRECK, E.L.; MATTÉ, C.; PREDIGER, M.E.; WYSE, A.T.; DALMAZ, C. Reduction of hippocampal Na⁺, K⁺-ATPase activity in rats subjected to an experimental model of depression. **Neurochem Res.** 2003; 28(9): 1339-1344. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12938855/> Access: 09 jan. 2021.

GARCIA, L.S, *et al.* Acute administration of ketamine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases BDNF levels in the rat hippocampus. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.** 2008a; 32(1): 140-144. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17884272/> Access: 09 jan. 2021.

GÉA, LP. **Integrando as hipóteses inflamatória e neurotrófica na fisiopatologia dos transtornos de humor: foco nas alterações periférico-centrais e perspectivas de novos alvos terapêuticos.** Tese. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. 124p. 2019. Disponível em:

<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/201575/001097836.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Acesso em: 15 abr. 2021

HODES, GE. et al. Neuroimmune mechanisms of depression. **Nature Neuroscience**. V.18, p. 1386-1393. 2015. Available: <https://www.nature.com/articles/nn.4113#citeas> Access: 14 abr. 2021

IGNÁCIO, ZM., *et al.* The use of quetiapine in the treatment of major depressive disorder: Evidence from clinical and experimental studies. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**. Amsterdam, v.86, p.36-50. 2018. Available: https://www.researchgate.net/profile/Gislaine_Reus/publication/322089317_The_use_of_quetiapine_in_the_treatment_of_major_depressive_disorder_Evidence_from_clinical_and_experimental_studies/links/5a54ab41aca2725638cbc034/The-use-of-quetiapine-in-the-treatment-of-major-depressive-disorder-Evidence-from-clinical-and-experimental-studies.pdf Access: 12 jan. 2021.

IGNÁCIO, ZM. et al. Quetiapine treatment reverses depressive-like behavior and reduces DNA methyltransferase activity induced by maternal deprivation. **Behavioural Brain Research**. V. 320, p.225-232. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.11.044> Access: 13 abr. 2021.

IGNÁCIO, ZM. **Estudo pré-clínico da quetiapina como estratégia farmacológica no tratamento da depressão**. Tese. Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde. Universidade do Extremo Sul Catarinense. Criciúma, 129p. 2016. Disponível em: <http://repositorio.unesc.net/bitstream/1/4352/1/Zuleide%20Maria%20Ign%C3%A1cio.pdf> Acesso em 01 jan. 2021.

JASIONOWSKA, J. et al. Interleukin 1 level, cognitive performance, and severity of depressive symptoms in patients treated with systemic anticancer therapy: a prospective study. **Croat Med J**. V.60, p.166-73. 2019. DOI: <https://doi.org/10.3325/cmj.2019.60.166> Access: 14 abr. 2021.

KAUFMANN, F.N. **Envolvimento do inflamassoma NLRP3 e do imunorreceptor CD300F no transtorno depressivo maior**. Tese. Programa de pós-graduação em Bioquímica, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 172p. 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/214362/PBQA0132-T.pdf?sequence=-1&isAllowed=y> Acesso em 01 jan. 2021.

LINDQVIST, D. *et al.* Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression. **Psychoneuroendocrinology**. V.76, p.197-205. 2017. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306453016306862> Access: 14 abr. 2021.

MAIA, H.A.A.S. *et al.* Prevalência de sintomas depressivos em estudantes de medicina com currículo de aprendizagem baseada em problemas. **Revista Brasileira de Educação Médica**. Bahia, v. 44, n.3. 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbem/v44n3/1981-5271-rbem-44-03-e105.pdf> Acesso em: 07 dez. 2020.

MEDEIROS, IS. **Estudo do efeito do aripiprazol sobre alterações comportamentais e neuroquímicas provocadas pelo modelo animal de depressão induzida por corticosterona**. Dissertação. Mestrado em Farmacologia. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará. 67p. 2019. Disponível em: <http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/44161> Acesso em 16 abr. 2021.

MILLER, AH.; MALETIC, V.; RAISON, CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. **Biol Psychiatry**. 1;65(9):732-41, may. 2009 May. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029 Access: 15 apr. 2021.

MOSER, GAS., *et al.* Atendimento da equipe de enfermagem a ideações suicidas em prontos socorros: revisão integrativa de literatura. **Sci. Elec. Arch**. Vol. 13 (7) Jul. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.36560/13720201019> Acesso em: 18 abr. 2021

ORSETTI, M. *et al.* Quetiapine prevents anhedonia induced by acute or chronic stress. **Neuropsychopharmacology**. 32(8):1783-90. Aug. 2007. DOI: 10.1038/sj.npp.1301291 Access: 17 apr. 2021.

RANG H.; DALE, M.; RITTER, J.; FLOWER, R.; HENDERSON, G. Fármacos antidepressivos. **Rang & Dale Farmacologia**. 7a ed Rio de Janeiro: Elsevier; 2012. p. 564-565.

ROVERI, LM.; FREITAS, PL.; SASSI, RO.; DONADON, MLB. Tratamento farmacológico da depressão pós-parto. **RETEC**. Ourinhos, v. 12, n. 2, p. 93-105, jul./dez., 2019. Disponível em; <https://www.fatecourinhos.edu.br/retec/index.php/retec/article/view/349/234> Acesso em: 15 abr. 2021.

SANTO, C.C.E. **Caracterização dos comportamentos tipo depressivo e ansioso em ratas submetidas a lesão medular espinal induzida por compressão: papel das citocinas pró-inflamatórias**. Tese. Programa de pós-graduação em neurociências, Universidade Federal de Santa Catarina.. Florianópolis. 150p. 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/206024/PGNC0303-T.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Acesso em: 07 dez. 2020

SANTOS, PFCR. **Neuroinflamação e a depressão. Novas abordagens terapêuticas no horizonte?** Dissertação. Mestrado Integrado em Medicina. Faculdade de Medicina de Lisboa. 33p. 2019. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/43547/1/PatriciaFSantos.pdf> Acesso em: 16 abr. 2021.

SHAO, Y. et al. Quetiapine mitigates the neuroinflammation and oligodendrocyte loss in the brain of C57BL/6 mouse following cuprizone exposure for one week. **European Journal of Pharmacology**. V. 765, P. 249-257, Oct. 2015. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.08.046> Access: 18 apr. 2021.

SILVA, A.O. **Efeito do quefir sobre os sistemas cardiovascular e renal em camundongos submetidos ao modelo de estresse crônico**. Dissertação. Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Alfenas. Alfenas, 78p. 2020. Disponível em: <http://bdtd.unifal-mg.edu.br:8080/bitstream/tede/1643/5/Disserta%20c3%a7%20a3o%20Alessandra%20Oliveira%20Silva.pdf> Acesso em 25 nov. 2020.

SILVA, DMA. **Efeito dos inibidores da cicloxigenase-2 nas alterações neurocomportamentais, inflamatórias e oxidativas induzidas pela exposição sistêmica a lipopolissacarídeo em camundongos machos**. Dissertação. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. Universidade Federal do Ceará. 77p. 2020. Disponível em: http://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/49916/1/2020_dis_dmasilva.pdf Acesso em: 18 abr. 2021.

SILVA, R.M.; GOULART, C.T.; GUIDO, L.A. Evolução histórica do conceito de estresse. **Rev. Cient. Sena Aires**. Santa Maria-RS, v.7, n.2, p.148-56. 2018. Disponível em: <http://revistafacesa.senaaires.com.br/index.php/revisa/article/viewFile/316/225> Acesso em 07 dez. 2020.

SOUSA, JVV. **Estudo do papel de microRNAs em indivíduos com depressão: revisão sistemática**. Monografia do Curso de Bacharel em Biomedicina. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. 56p. 2018. Disponível em: <http://www.repositorio-bc.unirio.br:8080/xmlui/bitstream/handle/unirio/12716/2018-019-TCC-%20JO%20C3%83O%20VICTOR%20VASCONCELOS%20DE%20SOUSA.pdf?sequence=1> Acesso em: 16 abr. 2021.

SOUZA, MMR.; GODINHO, LRLC. Atuação do *Hypericum perforatum* no tratamento da depressão. **Rev. Terra & Cult.**, Londrina, v. 36, n. 71, jul./dez. 2020. Disponível em: <http://periodicos.unifil.br/index.php/Revistateste/article/view/1022/1318> Acesso em 16 abr. 2021.

SOEIRO DE SOUZA, MG., et al. Role of quetiapine beyond its clinical efficacy in bipolar disorder: from neuroprotection to the treatment of psychiatric disorders (review). **Exp. Ther. Med.** 9 (3), 643 –652. 2015. DOI: [10.3892/etm.2015.2213](https://doi.org/10.3892/etm.2015.2213) Access: 18 apr. 2021.

SUZUKI, K. et al.; Assay method for myeloperoxidase in human polymorphonuclear leukocytes. **Analytical Biochemistry**; v. 132, p. 345–352; 1983. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6312841/> Access: 19 apr. 2021

TAVARES, L.C.S. **Interações hipocampo-prefrontais durante a tomada de decisão espacial**. Dissertação. Programa de Pós-graduação em Bioinformática. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal. 52p. 2020. Disponível em:

https://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/28962/1/Interacoeshipocampoprefrontais_Tavares_2020.pdf Acesso em 12 jan. 2021.

TOMAZ, V.S. Efeito imunomodulador de antidepressivos de diferentes classes e de inibidores das isoformas de óxido nítrico sintase no modelo de depressão induzido por lipopolissacarídeo. Tese. Programa de pós-graduação em Microbiologia Médica, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 121p. 2019. Disponível em: http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/46316/1/2019_tese_vstomaz.pdf Acesso em: 01 jan. 2021.

VALVASSORI, SS. Consolidação de um modelo animal de transtorno bipolar induzido pela administração intracerebroventricular de ouabaína em ratos. Tese. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC. Criciúma, 110p. 2014. Disponível em: <http://repositorio.unesc.net/bitstream/1/3483/1/Samira%20da%20Silva%20Valvassori.pdf> Acesso em: 13 abr. 2021.

WANG K, Song F, et al. Quetiapine Attenuates the Neuroinflammation and Executive Function Deficit in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. **Mediators Inflamm.** Jan. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/1236082> Access: 18 apr. 2021.

ANEXOS

ANEXO A - Autorização comissão de ética no uso de animais - CEUA



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA
Avenida Edmundo Gaievski, 1000, Rodovia BR 182- km 466, Realeza-PR, CEP 85770-000
ceua@uffrs.edu.br

CR 019/CEUA/UFFS/2018

Realeza/PR, 18/05/2018.

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado *“Efeito da quetiapina e antidepressivos clássicos sobre comportamentos tipo depressivos, mecanismos neuroimunes e plasticidade neural associados a estresse crônico em ratos”*, protocolo nº 23205.004257/2017-96 sob a responsabilidade de ZULEIDE MARIA IGNÁCIO – que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **APROVADO Ad Referendum** pelo Coordenador da COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS – CEUA, da Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS, em **18/05/2018**.

Finalidade	<input type="checkbox"/> Ensino <input checked="" type="checkbox"/> Pesquisa Científica
Vigência de autorização	Início: 18/05/2018 Término: 28/02/2020
Espécie/linhagem/raça	Rato heterogênico. / Wistar.
Nº de animais	300.
Peso/Idade	250 gramas. / 60 dias.
Sexo	Machos.
Origem	Biotério da Universidade Comunitária da Região de Chapecó – UNOCHAPECÓ e da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC. Municípios de Chapecó e Criciúma, SC.

Atenciosamente,


COORDENAÇÃO DA CEUA-COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS
Universidade Federal da Fronteira Sul-UFFS Valfredo Schlemper – SIAPE 1837457
Coordenador da CEUA/UFFS

ANEXO B - Certificado de capacitação em pesquisa com animais



DISCIPLINA / PROFESSOR / FORMAÇÃO	CARGA HORÁRIA	FREQUÊNCIA
Legislação, ética na experimentação animal, atualidades, manejo dos animais, biossegurança. Biologia e fisiologia de roedores e peixes/Visita técnica ao CBI- Unochapecó Patricia Zanotelli Sarpa (Mestre) / Natasscha Trevisani (Mestre)	8	100
TOTAL DE HORAS:	8h	100%

Documento registrado sob nº 326814
326814o nº 6 Página nº 6

Documento eletrônico assinado com Certificado Digital, na forma da Medida Provisória nº 2.200-2/2001, que dá valor jurídico ao documento, e regido pela PORTARIA N. 135/REITORIA/2018. A consulta do documento estará disponível no endereço eletrônico <http://doc.uno.vol/67stPzN> ou pela leitura do QRCode ao lado.

