



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

ROBERTA EDUARDA GROLI

**EFEITO DA QUETIAPINA E ANTIDEPRESSIVOS CLÁSSICOS SOBRE
COMPORTAMENTOS TIPO DEPRESSIVOS, BALANÇO OXIDATIVO E
INFLAMAÇÃO EM SORO DE RATOS SUBMETIDOS A ESTRESSE CRÔNICO NA
VIDA ADULTA**

CHAPECÓ

2021

ROBERTA EDUARDA GROLI

**EFEITO DA QUETIAPINA E ANTIDEPRESSIVOS CLÁSSICOS SOBRE
COMPORTAMENTOS TIPO DEPRESSIVOS, BALANÇO OXIDATIVO E
INFLAMAÇÃO EM SORO 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

**CHAPECÓ
2021**

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Grolli, Roberta Eduarda
EFEITO DA QUETIAPINA E ANTIDEPRESSIVOS CLÁSSICOS
SOBRE COMPORTAMENTOS TIPO DEPRESSIVOS, BALANÇO OXIDATIVO
E INFLAMAÇÃO EM SORO DE RATOS SUBMETIDOS A ESTRESSE
CRÔNICO NA VIDA ADULTA / Roberta Eduarda Grolli. --
2021.
42 f.:il.

Orientadora: DOUTORA Zuleide Maria Ignácio

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Enfermagem, Chapecó, SC, 2021.

I. Ignácio, Zuleide Maria, orient. II. Universidade
Federal da Fronteira Sul. III. Título.

ROBERTA EDUARDA GROLI

**EFEITO DA QUETIAPINA E ANTIDEPRESSIVOS CLÁSSICOS SOBRE
COMPORTAMENTOS TIPO DEPRESSIVOS, BALANÇO OXIDATIVO E
INFLAMAÇÃO EM SORO 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:
18/05/2021


BANCA EXAMINADORA



Profª Drª. Zuleide Maria Ignácio - UFFS
Orientadora e Presidenta



Profª Drª. Margarete Dulce Bagatini - UFFS
Primeiro membro



Doutoranda Filomena Marafon - UFFS
Segundo membro



Profª Drª. Adriana Remião Luzardo - UFFS
Suplente

[...] uma pessoa, em sua existência, pode ter duas atitudes: Construir ou plantar. Os construtores podem demorar anos em suas tarefas, mas um dia terminam aquilo que estavam fazendo. Então param, e ficam limitados por suas próprias paredes. A vida perde o sentido quando a construção acaba.

Mas existem, os que plantam. Estes às vezes sofrem com as tempestades, as estações e raramente descansam. Mas, ao contrário de um edifício, o jardim jamais parará de crescer. E, ao mesmo tempo em que exige a atenção do jardineiro, também permite que, para ele, a vida seja uma grande aventura. (COELHO, 2002, p. 14)

RESUMO

A etiologia do transtorno depressivo maior (TDM) ainda não é completamente esclarecida. Muitos indivíduos apresentam resistência aos tratamentos clássicos disponíveis. Em nível global o TDM acomete anualmente milhões de indivíduos, gerando alto grau de mortalidade e incapacitação. A exposição crônica a eventos estressantes pode contribuir para o desenvolvimento e progressão, como também está envolvida em alterações biológicas subjacentes ao TDM. Estudos apontam que alterações inflamatórias e no balanço oxidativo são associadas à fisiopatologia da depressão. O estresse oxidativo parece preceder um aumento de mediadores pró-inflamatórios, os quais, por sua vez, aumentam o estresse oxidativo. A quetiapina, um antipsicótico de segunda geração vem induzindo melhor resposta terapêutica, quando administrada em indivíduos refratários aos tratamentos clássicos. Este estudo teve dois principais objetivos: avaliar o efeito do estresse crônico moderado (ECM) sobre comportamentos tipo depressivos, estresse oxidativo e inflamação em ratos adultos; avaliar o possível efeito tipo antidepressivo, antioxidante e anti-inflamatório da quetiapina. Foram utilizados ratos *Wistar* machos com 50 dias de vida. Os animais foram submetidos a protocolos de ECM por 40 dias. Ao final do protocolo de ECM os animais foram submetidos a um tratamento crônico durante 14 dias com os seguintes fármacos: quetiapina (20mg/kg), imipramina (30mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg). A imipramina e o escitalopram foram utilizados como controles positivos. Ao final dos tratamentos os animais foram avaliados nos testes do campo aberto, anedonia (splash test) e natação forçada. Após os testes comportamentais os animais foram eutanasiados e foram coletadas amostras de soro para análise de marcadores biológicos. A avaliação oxidativa ocorreu pela quantificação da quinoneimina, molécula expressa quando a enzima mieloperoxidase (MPO) está ativa. Os níveis de interleucina 6 (IL-6) foram analisado através de kit ELISA. O ECM induziu aumento dos comportamentos tipo depressivos e a quetiapina reduziu significativamente esses comportamentos. A atividade da MPO e os níveis de IL-6 aumentaram no soro dos animais submetidos ao ECM. A quetiapina reduziu significativamente a atividade da MPO e os níveis de IL-6. Esses resultados corroboram outras evidências, indicando que o estresse crônico é um dos fenômenos relevantes envolvidos na etiologia da depressão e sugerindo que a quetiapina induz efeito tipo antidepressivo, possivelmente por interferir beneficemente em mecanismos oxidantes e inflamatórios.

Palavras-chave: Depressão. Estresse crônico. Quetiapina. Mieloperoxidase. IL-6.

ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) etiology is still not completely understood, and many individuals are resistant to the classic treatments available. Globally, MDD affects millions of individuals annually, generating a high degree of mortality and disability. It is known that chronic exposure to stressful events can contribute to development and progression and be involved in biological changes underlying MDD. Among the biological mechanisms involved, studies show that inflammatory changes and oxidative balance are associated with the pathophysiology of depression. Oxidative stress appears to precede an increase in pro-inflammatory mediators, which, in turn, increase oxidative stress. Quetiapine, a second-generation antipsychotic, has been inducing a better therapeutic response when administered to individuals refractory to classic treatments. This study had two main objectives: To evaluate the effect of moderate chronic stress (CMS) on depressive behaviors, oxidative stress, and inflammation in adult rats; to evaluate the possible antidepressant, antioxidant and anti-inflammatory effect of quetiapine. Male Wistar rats 50 days old were used. The animals were submitted to CMS protocols for 40 days. At the end of the CMS protocol, the animals were submitted to a chronic treatment for 14 days with the following drugs: quetiapine (20 mg/kg), imipramine (30 mg/kg), and escitalopram (10 mg/kg). Imipramine and escitalopram were used as positive controls. At the end of the treatments, the animals were evaluated in the open field tests, anhedonia (splash test), and forced swimming. After the behavioral tests, the animals were euthanized, and serum samples were collected to analyze biological mediators. The oxidative evaluation occurred by quantifying quinoneimine, a molecule expressed when the myeloperoxidase enzyme (MPO) is active. Levels of interleukin 6 (IL-6) were analyzed through an ELISA kit. CMS induced an increase in depressive behaviors, and quetiapine significantly reduced these behaviors. MPO activity and IL-6 levels increased in the serum of animals submitted to CMS. Quetiapine significantly reduced MPO activity and IL-6 levels. These results corroborate other evidence, indicating that chronic stress is one of the relevant phenomena involved in the etiology of depression and suggesting that quetiapine induces an antidepressant effect, possibly because it beneficially interferes with oxidative and inflammatory mechanisms.

Keywords: Depression. Chronic stress. Quetiapine. Myeloperoxidase. IL-6.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Desenho experimental.....	18
Figura 2 - Atividade motora e exploratória.....	21
Figura 3 - Teste de natação forçada.....	23
Figura 4 -Teste de anedonia	23
Figura 5 - Atividade da enzima mieloperoxidase (MPO).....	25
Figura 6 - Níveis da Interleucina 6 (IL-6).....	26

LISTA DE SIGLAS

5-HT - Serotonina

NA - Noradrenalina

DA - Dopamina

IL-6 - Interleucina-6

HPA - Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

UNESC - Universidade do Extremo Sul Catarinense

UFFS - Universidade da Fronteira Sul

UNISUL - Universidade do Sul de Santa Catarina

MPO - Mieloperoxidase

ECM - Estresse Crônico Moderado

TDM - Transtorno Depressivo maior

NET - Transportador de Noradrenalina

ERO - Espécies Reativas de Oxigênio

HOCl - Ácido Hipocloroso

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 OBJETIVOS.....	11
2.1 OBJETIVO GERAL.....	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	12
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	16
4.1 ANIMAIS E PROCEDIMENTOS ÉTICOS.....	16
4.2 LOCAIS DE ESTUDOS COMPORTAMENTAIS E ANÁLISES BIOQUÍMICAS.....	16
4.3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO.....	16
4.4 ESTRESSE CRÔNICO MODERADO - ECM.....	17
4.5 TESTE DE ATIVIDADE LOCOMOTORA	17
4.6 TESTE DE ANEDONIA	17
4.7 TESTE DE NATAÇÃO FORÇADA.....	17
4.8 AVALIAÇÃO DA MPO.....	18
4.9 AVALIAÇÃO DA IL- 6	19
4.10 ANÁLISE ESTÁTÍSTICA.....	19
4.11 DEVOLUTIVA DOS ESTUDOS.....	20
5 RESULTADOS.....	20
5.1 EFEITO DO ECM E DOS FÁRMACOS SOBRE A ATIVIDADE NO CAMPO ABERTO.....	21
5.2 EFEITO DO ECM E DOS FÁRMACOS NOS PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS AVALIADOS NO TESTE DE NATAÇÃO FORÇADA.....	21
5.3 EFEITO DO ECM E DOS FÁRMACOS NOS PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS AVALIADOS NO TESTE DE ANEDONIA.....	22
5.4 EFEITO DOS FÁRMACOS SOBRE PARÂMETROS DO ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO.....	24
5.4.1 Atividade da Enzima Mieloperoxidase - MPO.....	24
5.4.2 Atividade da Interleucina 6 - IL-6.....	25
6 DISCUSSÃO.....	26
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
REFERÊNCIAS.....	31

1 INTRODUÇÃO

Atualmente os transtornos mentais constituem um grave problema de saúde pública (ALMEIDA et al., 2012), estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que cerca de 450 milhões de pessoas sofram algum tipo de psicopatologia e que um em cada quatro indivíduos será afetado por uma doença psiquiátrica em algum estágio de sua vida (WHO, 2002). Os transtornos de humor são os mais prevalentes e o transtorno de depressão maior (TDM) é o mais comum dos transtornos psiquiátricos (RUMBLE *et al.*, 2015). Dados de 2020 destacam que o TDM afeta mais de 264 milhões de pessoas no mundo, sendo um dos principais contribuintes para a carga global de doenças e a principal causa de suicídio (FASSBERG *et al.*, 2016; WHO, 2020). Em nível global a depressão teve um aumento de 18,4% entre 2005 e 2015 (WHO, 2017). No Brasil, pesquisas demonstram sua prevalência em pessoas nas áreas urbanas, suscetíveis ao estresse diário devido ao ritmo de vida caótico (IBGE, 2013). Um estudo realizado na cidade de São Paulo no ano de 2012, apontou que casos de suicídio e outras mortes decorrentes de episódios depressivos aumentaram em cerca de 705% nos últimos 10 anos (DATASUS, 2012). Trabalhos recentes destacam que o estresse crônico em razão de traumas vivenciados na infância, idade adulta ou pelo dia a dia é um dos principais fatores precipitantes no desenvolvimento de um episódio depressivo maior (HILL *et al.*, 2012; ALEXOPOULOS, 2019; KAVOOR, 2020).

Mesmo com todos os desafios envolvendo a psicopatologia do TDM, diversas pesquisas apontam que o estresse crônico é um dos fatores mais prevalentes envolvidos em alterações no balanço oxidativo e inflamatórias do transtorno (HILL *et al.*, 2012; IGNÁCIO *et al.*, 2014; MILLER; RAISON, 2016). Indivíduos que apresentam TDM, possuem elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias e seus receptores (MILLER, MALETIC e RAISON., 2009; DOWLATI *et al.*, 2010), assim como alterações no balanço oxidativo. A literatura traz inúmeras evidências de que indivíduos com TDM apresentam aumento do estresse oxidativo e que alguns antidepressivos exercem um papel positivo nessa regulação, reduzindo moléculas oxidantes e aumentando a expressão e a atividade de enzimas antioxidantes em pacientes com TDM (BEHR, MOREIRA e FREY., 2012; LEE *et al.*, 2013).

Quanto aos marcadores inflamatórios, a Interleucina 6 (IL-6) é uma das moléculas cuja expressão é aumentada em pacientes com depressão (MILLER e RAISON., 2016). Estudos em humanos destacam que o TDM eleva a expressão de IL-6 e que a menor

resposta ao tratamento está relacionada com maiores níveis de inflamação (LINDQVIST *et al.*, 2017). Com isso, diversos indivíduos poderão se beneficiar de estratégias farmacológicas que tenham ação anti-inflamatória (FELTES *et al.*, 2017).

Dados destacam que os antipsicóticos de segunda geração possuem efeito antioxidante, em particular, a quetiapina apresenta redução da MPO e peroxidação lipídica em estruturas cerebrais de roedores (HAN *et al.*, 2015; XUAN *et al.*, 2015; IGNÁCIO *et al.*, 2017a; IGNÁCIO *et al.*, 2018), e no sangue em humano (DIETRICH-MUSZALSKA, KONTEK e RABE-JABŁOŃSKA., 2011). Destaca-se também o efeito da quetiapina na redução de interleucinas participantes do processo de ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e atividade daIDO (KAO *et al.*, 2016). Esses achados sugerem que a quetiapina pode auxiliar na regulação oxidativa e inflamatória de pacientes com TDM, tornando urgente estudos que melhor esclareçam seus mecanismos.

Ressalta-se a relevância desse estudo para área da enfermagem, pois o enfermeiro é o profissional que está na porta do serviço de atenção primária, secundária ou hospitalar quando o paciente chega. Esse profissional é o agente que pode criar vínculo na tríade paciente/família/equipe, buscando a integralidade do cuidado. Muitos pacientes chegam à rede de saúde por meio da atenção primária, momento que o enfermeiro realiza a escuta ativa e busca ser resolutivo. Alguns casos são vinculados a rede de saúde apenas em situações mais delicadas, como tentativas de suicídio ou internações hospitalares, mesmo nesses espaços o enfermeiro continua sendo quem realiza seu acolhimento. Quando ocorre a necessidade de administração de fármacos para estabilização do paciente, é o enfermeiro quem faz a gestão da equipe responsável pelo cuidado, organizando todo atendimento inicial, e logo o encaminhamento para o serviço de referência especializado.

Em meio a momento pandêmico, quando muitos indivíduos ficam mais fragilizados, é emergente a necessidade desse profissional ter domínio de conhecimentos básicos e clínicos específicos, como por exemplo, mecanismos biológicos e farmacológicos, para melhor atuar no acompanhamento e monitoramento de situações adversas de saúde (LIMA, 2017; MOSER *et al.*, 2020).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar o efeito da quetiapina, imipramina e escitalopram sobre comportamentos tipo depressivos, balanço oxidativo e inflamação em soro de ratos adultos submetidos a estresse crônico moderado por 40 dias (ECM) na vida adulta.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o efeito do ECM sobre comportamentos tipo depressivos nos testes de anedonia (splash test) e natação forçada;
- Avaliar o efeito da administração crônica de quetiapina, imipramina e escitalopram sobre comportamentos tipo depressivos em ratos adultos submetidos ao ECM;
- Avaliar o efeito da administração crônica de quetiapina, imipramina e escitalopram sobre a atividade da enzima mieloperoxidase (MPO) e níveis de IL-6 no soro de ratos adultos submetidos ao ECM.

3 REVISÃO DE LITERATURA

O TDM apresenta alteração neuroquímica que leva ao rebaixamento do humor, redução da energia e atividades laborais. A progressão da doença pode trazer sérios impactos, muitas vezes incapacitantes. Dentre as teorias sobre os mecanismos neurobiológicos envolvidos no TDM, a mais aceita é a das monoaminas, a qual propõe a ocorrência de uma redução dos neurotransmissores monoaminérgicos como a serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e dopamina (DA) nas fendas sinápticas do sistema límbico dos indivíduos com TDM (HENINGER *et al.*, 1996). Entretanto, a falta de resposta aos tratamentos farmacológicos por um grande percentual de indivíduos com TDM sugere que outros mecanismos biológicos estejam envolvidos e desafiam pesquisadores a investigar possíveis vias e tratamentos que possam interferir nessa regulação.

Diversos estudos atuais têm apontado que alterações no balanço oxidativo e em mecanismos neuroimunes a partir do estresse crônico são fenômenos importantes envolvidos na patogênese da depressão (STRECK *et al.*, 2014; CHE *et al.*, 2015; GARABADU *et al.*, 2015). Os danos oxidativos presentes na patologia ocorrem quando há um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e as defesas antioxidantes do organismo (FEDOROVA, BOLLINENI e HOFFFFMANN, 2014). Quando o organismo está em elevada taxa oxidativa, alguns mediadores podem estar alterados. Entre os mediadores está a mieloperoxidase (MPO), uma heme enzima que catalisa a formação de espécies reativas de oxigênio, danificando proteínas, ácidos graxos e DNA (UFPB, 2019). A ação da MPO ocorre na presença de H₂O₂, formando o ácido hipocloroso (HOCl), que pode reagir com EROs e levar a produção de radicais livres. Essa reação ocorre principalmente na cadeia respiratória dentro das mitocôndrias (SILVA E FERRARI, 2011). Sabe-se que as moléculas oxidativas podem anteceder distúrbios inflamatórios e, dessa forma, por meio da MPO é possível refletir a ativação de neutrófilos e linfócitos. Quando a MPO está em estado de constante ação, ela libera quinoneimina, uma molécula tóxica e oxidativa ao organismo, a qual permite medir a atividade da MPO (DE YOUNG *et al.*, 1989).

O cérebro em particular é extremamente vulnerável a esses danos, devido a menor concentração de antioxidantes em determinadas regiões, inclusive aquelas que fazem parte do sistema límbico (MAES *et al.*, 2012). Outro fator que torna o cérebro suscetível às alterações oxidativas é sua alta taxa metabólica, incluindo os ácidos graxos insaturados que

facilmente respondem aos radicais livres presentes na alteração do balanço oxidativo (LUCCA *et al.*, 2009).

Estudos realizados com roedores apontam que o estresse crônico moderado (ECM) leva ao aumento da produção de EROs e peroxidação de proteínas em regiões cerebrais, incluindo regiões do sistema límbico (LUCCA *et al.*, 2009). Estudos também observaram atividades antioxidantes reduzidas no cérebro de ratos submetidos ao ECM (CHE *et al.*, 2015). Pesquisas em humanos também identificaram o aumento da expressão da MPO em pacientes TDM (Gałecki P, 2010). Outro estudo realizado em indivíduos com traços de personalidade depressiva identificou aumento da expressão de genes da MPO naqueles com diagnóstico ou predisposição a transtornos de humor (TALAROWSKA, SZEMRAJ e GAŁECKI, 2015; TALAROWSKA *et al.*, 2019). Interessantemente, pesquisas sugerem que a inibição da atividade da MPO pode auxiliar na abordagem terapêutica de transtornos depressivos (SOUBHYE *et al.*, 2014). Esses achados, aliados às evidências crescentes de alterações degenerativas associadas aos transtornos psiquiátricos, sugerem que o dano oxidativo está relacionado com alterações inflamatórias que levam a neuroinflamação e esses fenômenos estão relevantemente envolvidos no TDM (IGNÁCIO *et al.*, 2017a).

Diversos estudos destacam a inflamação no desenvolvimento e manutenção do TDM (IGNÁCIO *et al.*, 2014; GOLD *et al.*, 2015; IGNÁCIO *et al.*, 2017b) e muitos indivíduos que sofrem de transtornos psiquiátricos apresentam estado inflamatório persistente (KAVOOR, 2020). Atualmente sabe-se que a inflamação crônica pode alterar a fisiologia dos neurotransmissores envolvidos no transtorno depressivo (MILLER e RAISON, 2016). A inflamação persistente culmina em alterações na retroalimentação negativa do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), com hipersecreção de cortisol. Estima-se que 50% a 75% dos pacientes diagnosticados com TDM, apresentam alterações no eixo HPA (HANSSON *et al.*, 2015). Destaca-se que a inflamação também é associada à baixa resposta aos antidepressivos (RAISON *et al.*, 2013).

Estudos recentes apontam que estímulos estressores podem causar hiperativação da microglia. Quando as células gliais são ativadas, elas recrutam citocinas inflamatórias, como a Interleucina-6 (IL-6), um mediador secretado por células T e macrófagos. A IL-6 participa de diversos processos inflamatórios no organismo e de alterações na função do eixo HPA, elevando a atividade da enzima Indoleamina 2,3 Dioxigenase (IDO), responsável pela degradação de triptofano. A IDO também pode ativar genes pró-inflamatórios, potencializando ainda mais a neuroinflamação (MOSTAFAVI *et al.*, 2014; FELTES *et al.*, 2017; IGNÁCIO *et al.*, 2019).

Visando o potencial terapêutico das vias inflamatórias, um estudo realizado com ratos submetidos ao ECM observou que animais controles transplantados com células imunológicas de animais estressados apresentaram comportamentos do tipo depressivo. Em animais que tiveram a IL-6 bloqueada, o transplante de células a partir de animais estressados não resultou em comportamento depressivo, sugerindo fortemente que a IL-6 é um componente chave na interação do sistema nervoso e imunológico (HODES *et al.*, 2015). Indivíduos humanos depressivos também apresentaram maiores níveis de IL-6 circulantes. Os indivíduos sem nenhuma patologia psiquiátrica, mas que apresentavam elevados níveis da Interleucina-6, tiveram mais predisposição a desenvolver o TDM (KHANDAKER *et al.*, 2014; STRAWBRIDGE *et al.*, 2019). Diversos estudos observaram que as vias inflamatórias apresentam potencial terapêutico para o TDM, estreitando ainda mais a relação entre a IL-6 e o eixo HPA (IGNÁCIO *et al.*, 2014; GOLD *et al.*, 2015; GROLLI *et al.*, 2020).

Mesmo com todos os avanços farmacológicos, muitos indivíduos com TDM ainda apresentam baixa resposta aos antidepressivos, compondo um grupo refratário ao tratamento. Estimativas apontavam esta ocorrência em um terço daqueles diagnosticados com o transtorno, e quanto mais avançado é o grau da patologia, menor é a resposta ao tratamento (FAVA e DAVIDSON 1996; FOURNIER *et al.*, 2010; MILLER e RAISON.,2016). Dessa forma, é urgente a necessidade de pesquisas que apontem alternativas farmacológicas, além daquelas classicamente utilizadas.

Na busca por terapias efetivas, a quetiapina, um antipsicótico atípico, demonstra eficácia no tratamento de humor bipolar (BERK e DODD., 2005; CALABRESE *et al.*, 2005; CROISSANT *et al.*, 2006; VIETA *et al.*, 2008; SUPPES *et al.*, 2009), distúrbios em razão de demência e recuperação do sono em indivíduos saudáveis (COHRS *et al.*, 2004) e com depressão (TODDER, CALISKAN e BAUNE., 2006). Estudos recentes destacam a eficácia da quetiapina no tratamento de pacientes com TDM e refratários aos antidepressivos classicamente utilizados na depressão associada a psicoses e ansiedade (DALY e TRIVEDI., 2007; WANG e SI., 2013; PAPADIMITROPOULOU *et al.*, 2017; IGNÁCIO *et al.*, 2018). Adicionalmente, observam-se os resultados terapêuticos da quetiapina em roedores com comportamento depressivo induzido por ECM e não responsivos ao tratamento com fluoxetina (WANG *et al.*, 2013). O metabólito ativo N-desalquil quetiapina induz a ação antidepressiva por meio do bloqueio do transportador de noradrenalina (NET) e o antagonismo aos receptores de serotonina 5-HT_{1A}. A quetiapina desempenha baixa potencia nos receptores D₂ (inibitórios) e baixa afinidade nos receptores

D₁ (excitatórios), possivelmente explicando sua efeito antidepressivo e baixa indução de movimentos extrapiramidais (IGNÁCIO *et al.*, 2018).

Com relação ao balanço oxidativo, é importante destacar os estudos, os quais observaram que a quetiapina reduz a peroxidação lipídica, evento que leva a formação de EROs (DIETRICH-MUSZALSKA, KONTEK e RABE-JABŁOŃSKA., 2011), e estimula de forma positiva enzimas antioxidantes (HAN *et al.*, 2015). Durante a aplicação de protocolos de estresse crônico com animais, a quetiapina reduziu significativamente a atividade da MPO nas estruturas cerebrais (IGNÁCIO *et al.*, 2017a). Observa-se que fármacos com potencial antidepressivo também apresentam potencial antiinflamatório, reduzindo níveis de IL-6 em camundongos com artrite induzida por colágeno murino, sendo a queda nos níveis de interleucinas, como a IL-6 sua principal via de ação (KIM *et al.*, 2012). Esses achados sugerem que a inflamação e o balanço oxidativo, bem como o envolvimento da quetiapina nesses processos podem ser mecanismos importantes para os estudos sobre o TDM e possibilidades de estratégias terapêuticas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 ANIMAIS E PROCEDIMENTOS ÉTICOS

Os animais foram procedentes do biotério da Universidade da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, Criciúma, SC. 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). O desenho experimental desse estudo está representado na figura 1.

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 UNESC. Os procedimentos de eutanásia e separação do soro ocorreram no mesmo laboratório. As amostras foram acondicionadas, transportadas e armazenadas a -80°C , nos laboratórios da UFFS, Campus Chapecó, SC e no Laboratório de Patofisiologia Clínica e Experimental, Universidade do Sul de Santa Catarina - UNISUL, Tubarão, SC. A análise da enzima mieloperoxidase (MPO) foi realizada nos laboratórios da UFFS, Campus Chapecó, SC. A análise da interleucina 6 (IL-6) foi realizada no laboratório da UNISUL, em Tubarão, SC.

4.3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Foram utilizados os seguintes tratamentos farmacológicos: quetiapina (20 mg/kg), imipramina (30 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg). Os fármacos foram administrados uma vez ao dia, por via intraperitoneal, durante 14 dias. Os fármacos imipramina e escitalopram foram utilizados como controles positivos. Foram constituídos 08 grupos de animais com 12 animais cada grupo, considerando o procedimento de estresse, os tratamentos

farmacológicos e avaliações bioquímicas para o estresse oxidativo e inflamação. O total aproximado foi de 100 animais.

4.4 ESTRESSE CRÔNICO MODERADO - ECM

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 120-210min, isolamento (2-3 dias).

4.5 TESTE DE ATIVIDADE LOCOMOTORA

A atividade locomotora dos animais foi realizada 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

O teste de anedonia (*Splash test*) foi realizado no mesmo campo aberto onde ocorreu o teste de atividade locomotora. Foi avaliado 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 ocorreu em dois dias de procedimentos, 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 movimentava nadando e o tempo que ficava escalando as paredes do cilindro na tentativa de escapar do ambiente. Após o teste de natação, imediatamente os animais foram eutanasiados por decapitação e foi realizada a coleta das amostras sanguíneas.

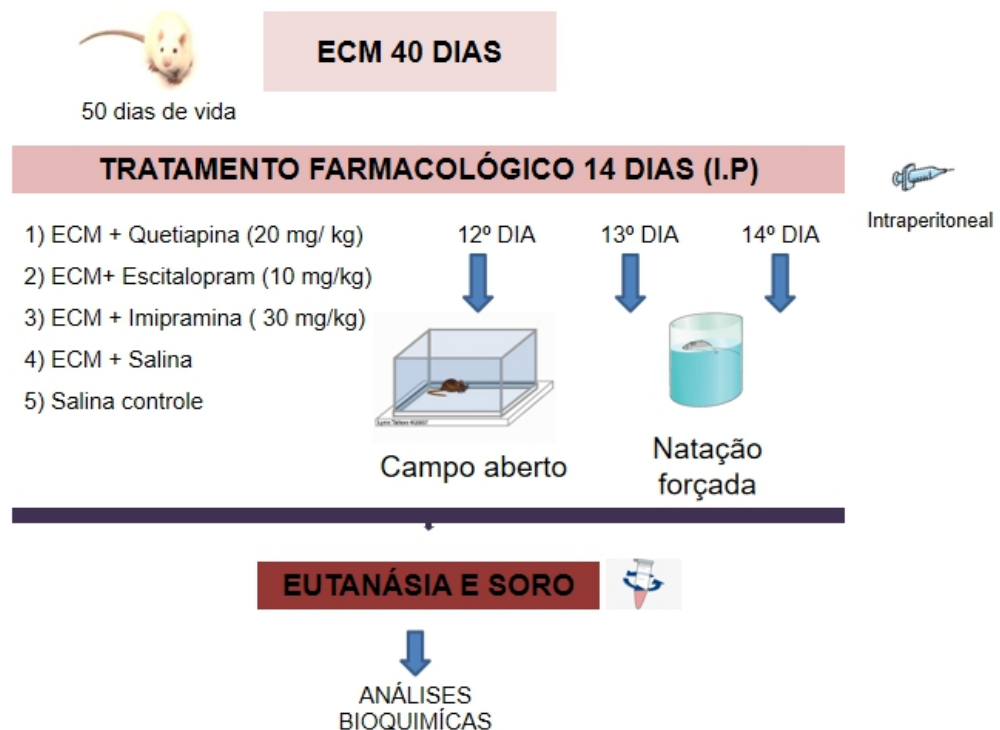


Figura 1 - - Desenho experimental do protocolo de estresse crônico que os animais foram submetidos. Os estímulos estressores iniciaram aos 50 dias de vida e tiveram duração de 40 dias. No 41º dia de estresse iniciou o tratamento medicamentoso com (Imipramina 30mg/kg e Escitolapram 10 mg/kg) e Quetiapina (20 mg/kg), durante 14 dias. Nos últimos três dias de tratamento farmacológico ocorreram testes comportamentais. Imediatamente após o último teste, os animais foram eutanasiados e realizada coleta de soro para análise da IL-6 e Mieloperoxidase. Fonte: a autora, 2021.

4.8 AVALIAÇÃO DA MIELOPEROXIDASE

Após as análises comportamentais, os animais foram eutanasiados em guilhotina e seu sangue foi colhido da artéria carótida e centrifugado a 3500 rpm por 15 minutos para separação do soro. Em seguida, o soro foi congelado a -80°C para posterior avaliação da atividade da MPO no laboratório da UFFS, Campus Chapecó - SC.

A técnica ocorreu em duplicata e após a Quinoneimina uMtabulação dos dados a média de cada amostra foi expressa em quinoneimina. Foram utilizados os seguintes reagentes: Aminoantipirina (AAP- 0,1016g), peróxido de hidrogênio (H_2O_2 - 17 ul) e fenol (0,375g). Os

reagentes foram pipetados primeiro nos tubos de ensaio, seguindo a sequência de amostras AAP 25mM e H₂O₂ 1,7mM. Após adicionar o peróxido, as amostras foram incubadas a 37°C por 30 minutos. Quando foi adicionado o H₂O₂, a MPO catalisou o acoplamento de fenol e AAP. Após o tempo de incubação, as amostras foram pipetadas em placas com 96 poços e foram lidas em 492 nm no espectrofotômetro. Para o cálculo da atividade foi multiplicada a absorbância em duplicata pelo fator de correção (SUZILI *et al.*, 1983).

4.9 AVALIAÇÃO DA IL- 6

O soro foi diluído em solução de extração com tampão PBS. A concentração de citocina (IL-6) foi determinada pelo kit ELISA (da Sigma- Aldrich, Brasil). Todas as amostras foram testadas em duplicata. O anticorpo de captura (13 ml, contém 0,1% de Azida de sódio) foi diluído em solução salina tamponada com fosfato (PBS), adicionado a cada poço e deixado durante a noite a 4° C. Em seguida, a placa foi lavada quatro vezes com PBS 0,05% Tween 20% (Sigma, St. Louis, MO, EUA). A placa foi bloqueada com albumina sérica bovina 1% e incubada por 1 h em temperatura ambiente antes de ser lavada quatro vezes com PBS e Tween 0,05% 20%. As amostras e padrões foram adicionadas, e a placa ficou incubada *overnight* a 4°C. Depois de lavar a placa, um anticorpo de detecção (concentração fornecida pelo fabricante TURER) foi diluído em PBS. A placa foi incubada por 2h à temperatura ambiente. Depois de lavar a placa, a enzima estreptavidina (DuoSet R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA) foi adicionada a qual foi incubada novamente durante 30 minutos. Finalmente, um reagente de cor, fenilenodiamina (Sigma, St. Louis, MO, EUA), foi adicionada a cada poço e a reação se desenvolveu no escuro por 15 min. A reação foi interrompida pela solução de parada H₂SO₄ 1 M para cada poço. A absorbância foi lida em um leitor de placas em comprimentos de onda de 492 nm (Emax, Molecular Devices, Minneapolis, MN, EUA).

4.10 ANÁLISE ESTÁTÍSTICA

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

4.11 DEVOLUTIVA DOS ESTUDOS

Os resultados deste estudo estão sendo compilados de acordo com normas de publicação em revista internacional de impacto, para que façam parte da literatura científica e sirvam de subsídio para outros estudos relacionados à função da quetiapina no TDM e os mecanismos fisiológicos implicados nos efeitos terapêuticos.

5 RESULTADOS

5.1 EFEITO DO ECM E DOS FÁRMACOS SOBRE A ATIVIDADE NO CAMPO ABERTO

Os efeitos do ECM e dos tratamentos quetiapina (20 mg/kg), imipramina (30mg/kg) e escitalopram (10mg/kg) sobre a atividade locomotora e exploratória no campo aberto estão ilustrados na figura 2. Tanto o 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.

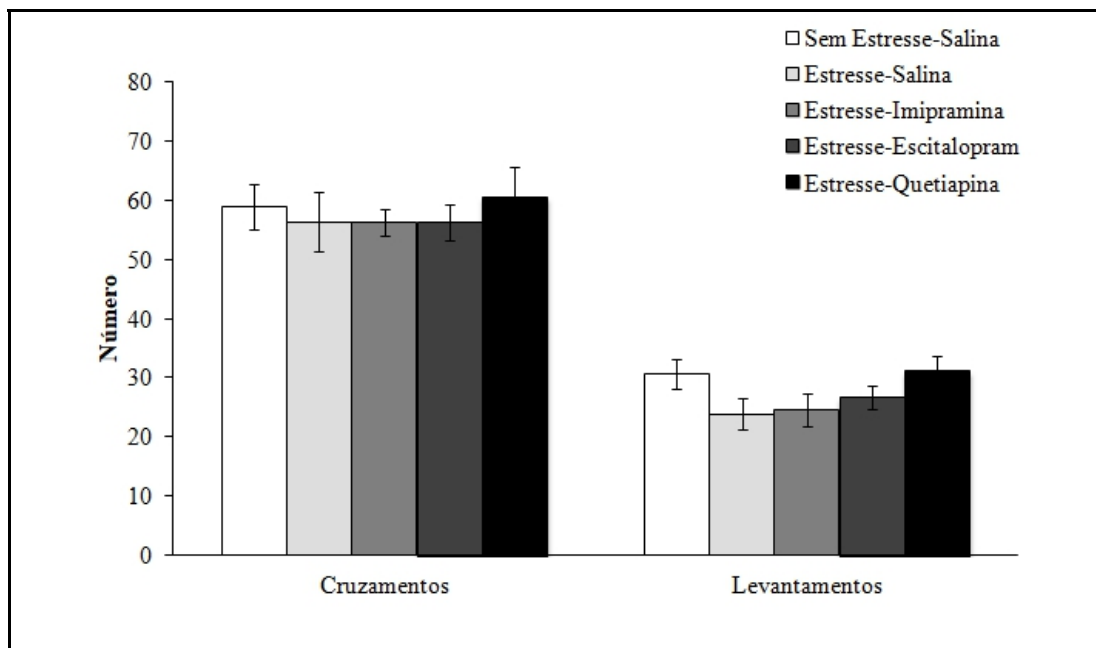


Figura 2- Atividade motora e exploratória dos animais em campo aberto. Efeitos da Quetiapina (20 mg/kg), Imipramina (30mg/kg) e escitalopram (10mg/kg) sobre a atividade motora e exploratória dos animais testados no campo aberto. A imipramina (30 mg/kg) e o escitalopram (10 mg/kg) foram usados como controle positivo. Média (\pm erro padrão da média) do número de cruzamentos e levantamentos. Fonte: Autora, 2021.

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 (30 mg/kg) e escitalopram (10mg/kg) nos parâmetros avaliados no teste de natação forçada estão ilustrados na figura 3. O ECM elevou significativamente o tempo de imobilidade no teste de natação forçada e, tanto a quetiapina quanto os tratamentos com os antidepressivos imipramina e escitalopram reverteram o efeito do ECM ($F= 7.80$; $p < 0.0001$).

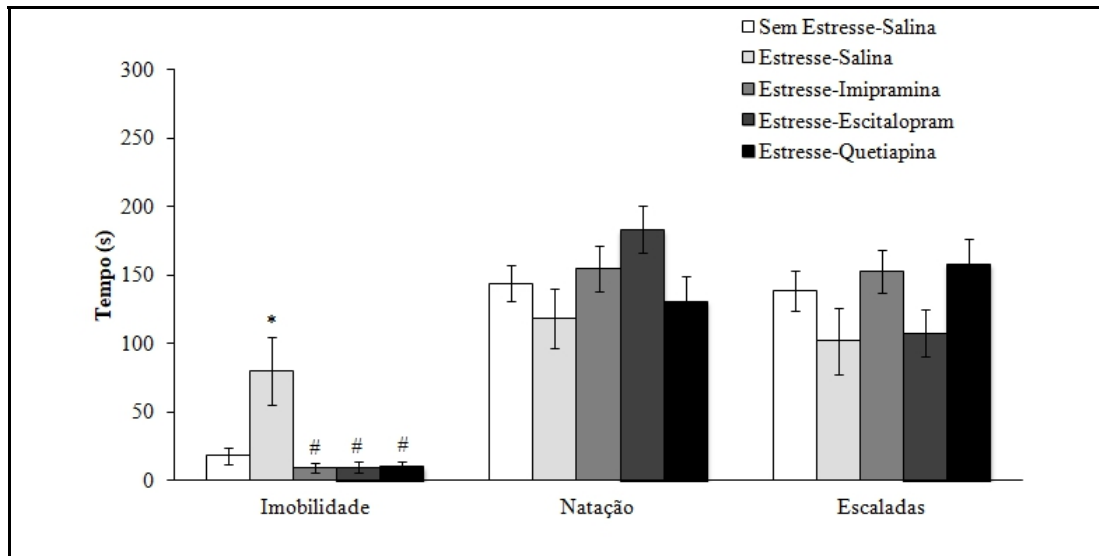


Figura 3 - Avaliação da mobilidade no teste de natação forçada. Efeito do ECM e dos tratamentos crônicos com quetiapina (20 mg/kg), imipramina (30mg/kg) e escitalopram (10mg/kg) sobre os parâmetros de mobilidade no teste de natação forçada. A imipramina (30 mg/kg) e o escitalopram (10 mg/kg) foram usados 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, $p < 0,05$. Fonte: Autora, 2021.

5.3 EFEITO DO ECM E DOS FÁRMACOS NOS PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS AVALIADOS NO TESTE DE ANEDONIA

O efeito do ECM e dos tratamentos com quetiapina (20 mg/kg), imipramina (30 mg/kg) e escitalopram (10mg/kg) nos parâmetros avaliados no teste de anedonia estão ilustrados na figura 4. 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.

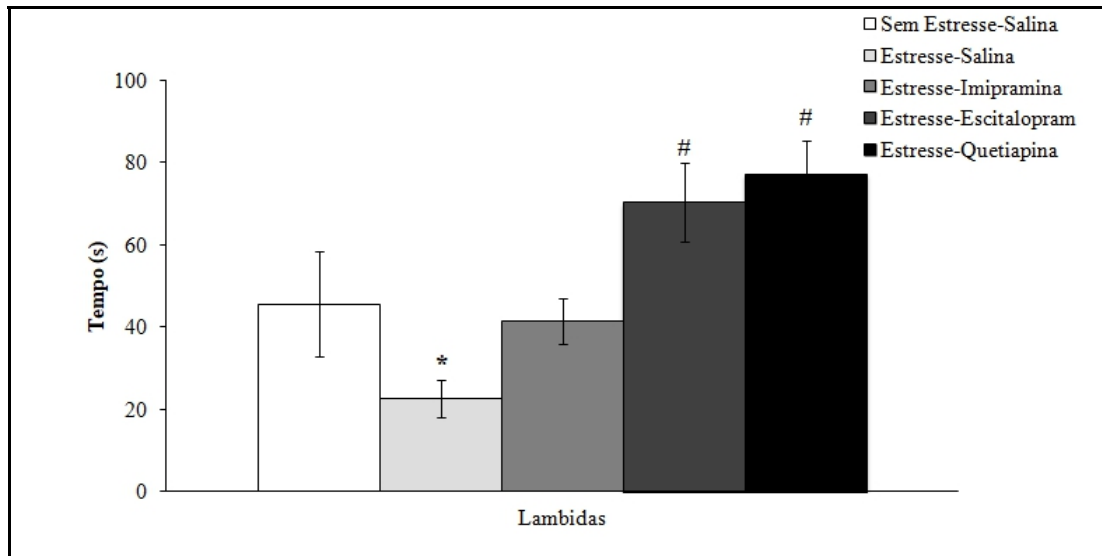


Figura 4 - Teste de anedonia. Efeitos do ECM e dos tratamentos crônicos com quetiapina (20 mg/kg), imipramina (30mg/kg) e escitalopram (10mg/kg) sobre os parâmetros do teste de anedonia. A imipramina (30mg/kg) e o escitalopram (10mg/kg) foram usados como controle positivo. Média (\pm erro padrão da média) do tempo de lambidas. *Diferente do grupo Sem Estresse-Salina, $p < 0,05$; # Diferentes do grupo Estresse-Salina, $p < 0,05$. Fonte: Autora, 2021.

5.4 EFEITO DOS FÁRMACOS SOBRE PARÂMETROS DO ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO

5.4.1 Atividade da Enzima Mieloperoxidase - MPO

Os resultados da atividade da enzima MPO estão representados na figura 5. No soro dos animais submetidos ao ECM foi verificado um aumento significativo da enzima mieloperoxidase (MPO) ($F = 3.66$; $p < 0,05$). Os tratamentos com imipramina (30mg/kg), quetiapina (20 mg/kg) e escitalopram (10mg/kg) reduziram significativamente o aumento da MPO no soro dos animais estressados ($p < 0,05$).

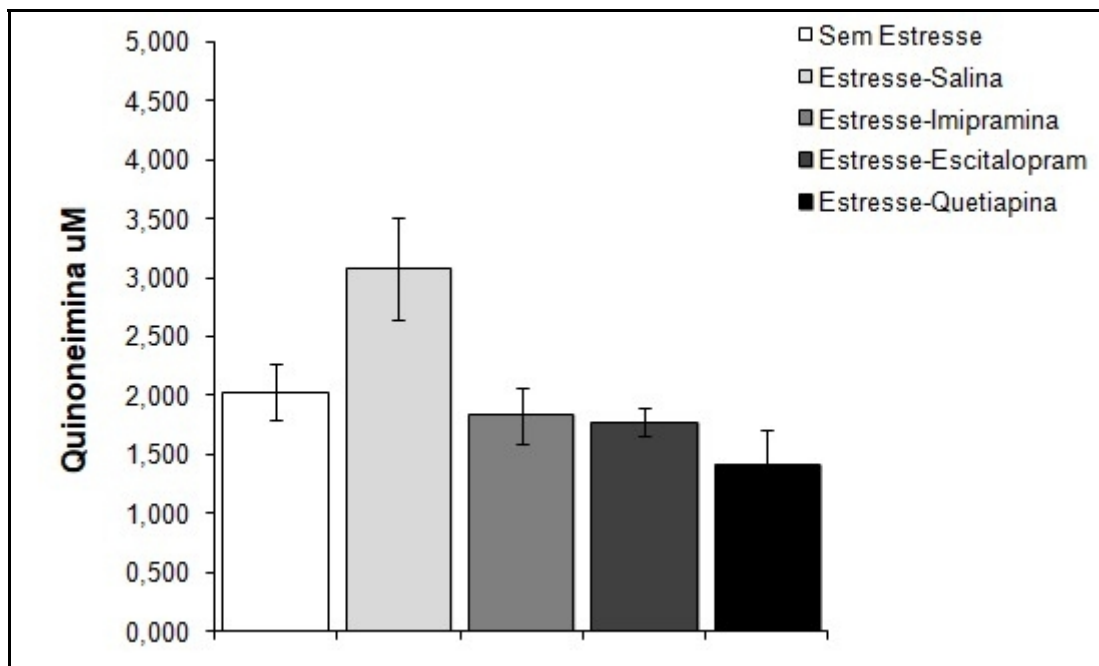


Figura 5 - Atividade da enzima mieloperoxidase (MPO). Efeito do ECM e dos tratamentos com quetiapina (20 mg/kg), imipramina (30mg/kg) e escitalopram (10mg/kg) sobre a atividade da enzima mieloperoxidase (MPO). A imipramina (30 mg/kg) e o escitalopram (10 mg/kg) foram usados como controle positivo. Média (\pm erro padrão da média) da atividade enzimática. *Diferente do grupo Sem Estresse-Salina, $p < 0,05$; # Diferentes do grupo Estresse-Salina, $p < 0,05$. Fonte: Autora, 2021.

5.4.2 Atividade da Interleucina 6 - IL-6

Os resultados da atividade da IL-6 estão representados na figura 6. Os níveis da IL-6 apresentaram alterações, o ECM aumentou significativamente a IL-6 no soro ($F = 9.38$; $p < 0001$). Os animais tratados com quetiapina (20 mg/kg) apresentaram uma significativa redução da IL-6 em comparação aos animais estressados e tratados com salina ($p < 0,05$).

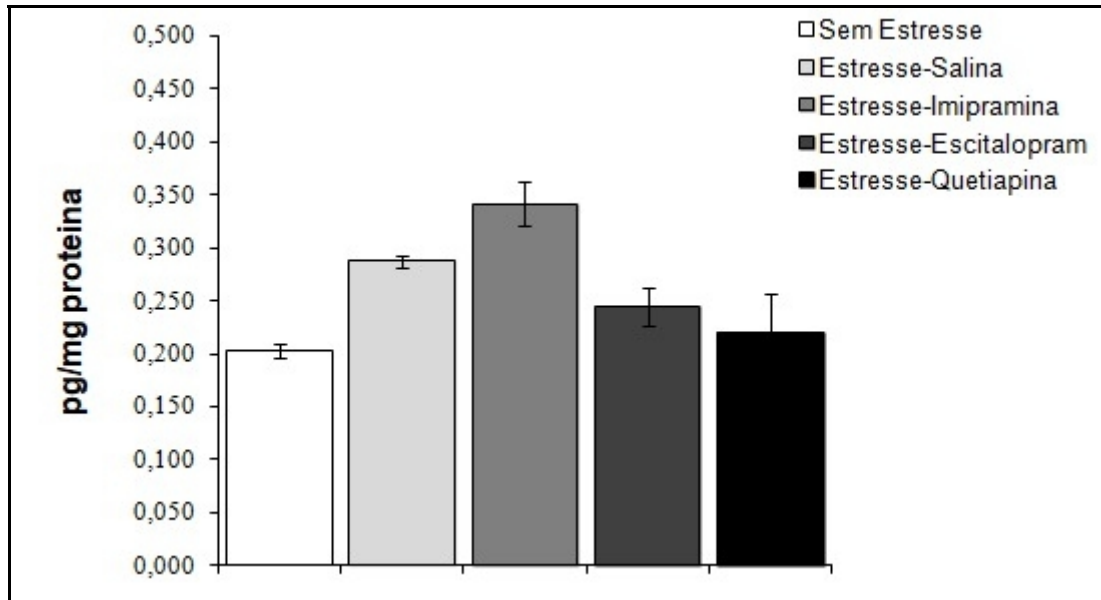


Figura 6 - Atividade da Interleucina 6 (IL-6). Efeitos da Quetiapina (20 mg/kg), Imipramina (30 mg/kg) e escitalopram (10mg/kg) sobre a atividade da Interleucina 6 (IL-6) A imipramina (30 mg/kg) e o escitalopram (10mg/kg) foram usados como controle positivo. Média (\pm erro padrão da média) da atividade inflamatória. *Diferentes do grupo Sem Estresse-Salina, $p < 0,05$; # Diferente do grupo Estresse-Salina, $p < 0,05$. Fonte: Autora, 2021.

6 DISCUSSÃO

Esse trabalho avaliou o efeito da quetiapina e antidepressivos clássicos sobre o comportamento tipo depressivo, balanço oxidativo e inflamação no soro 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. 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. Observa-se que quando os animais são expostos a protocolos de estresse eles perdem o interesse pela sacarose, reduzindo significativamente o tempo de lambidas, ficando mais tempo imóveis. Esse comportamento pode estar associado a funções em estruturas do sistema límbico envolvidos no TDM (PIZZAGALLI *et al.*, 2009; SNYDER *et al.*, 2011; FERNANDES e GUPTA, 2019).

Sabe-se que o córtex pré frontal (CPF) está envolvido no sistema de recompensa e interpreta processos emocionais e impulsos a situações estressantes (CHAU *et al.*, 2018). O hipocampo é associado à memória e, juntamente com o CPF, regula a resposta de *feedback* negativo ao eixo HPA. Em situações patológicas, evidências apontam para uma redução das conexões sinápticas do hipocampo que participam nessa resposta (SNYDER *et al.*, 2011). Evidências apontam que a utilização de fármacos com potencial antidepressivo podem reverter esse quadro (PRICE e DREVETS, 2012). O núcleo accumbens responde a estímulos dopaminérgicos e é associado a experiências prazerosas (PIZZAGALLI *et al.*, 2009). A amígdala também é uma das estruturas límbicas importantes no sistema límbico. Exames de imagem em indivíduos com TDM e histórico de tentativa de suicídio evidenciam a diminuição da amígdala, em comparação com indivíduos com TDM, mas sem histórico e tentativa de suicídio e grupo controle (WANG L *et al.*, 2020).

Várias pesquisas observaram mudanças funcionais e inflamatórias significativas no hipocampo e CPF de animais submetidos a protocolos de estresse agudo e crônico com comportamento tipo depressivo (Zhang *et al.*, 2018). Entretanto, quando os animais são estressados e recebem tratamento farmacológico com regulação positiva para os níveis de serotonina, o interesse pela sacarose aumenta, o tempo imóvel diminui (FERNANDES e GUPTA, 2019) e a contagem de marcadores inflamatórios também regride (IGNÁCIO *et al.*, 2017a). Dessa forma, os resultados deste estudo corroboram resultados de outras pesquisas,

os quais sugerem que a falta de interesse pela sacarose representa um comportamento anedônico induzido por alterações nas funções de estruturas límbicas envolvidas no TDM.

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. Protocolos com roedores, demonstram que a imobilidade no teste de nado forçado é indicativo de comportamento tipo depressivo, e a quetiapina quando administrada nessas situações reduz o tempo imóvel e aumenta o tempo de escalada (IGNÁCIO *et al.*, 2017a; FERNANDES e GUPTA, 2019). Resultados semelhantes são observados em pesquisas que avaliam a quetiapina e seu metabólito ativo, a norquetiapina. Ambos induziram significativa redução no tempo de imobilidade dos animais tratados (WINTER *et al.*, 2008; Cross *et al.*, 2016; IGNÁCIO *et al.*, 2017a). Observa-se que um dos mecanismos de ação da quetiapina é o bloqueio do transportador de noradrenalina, elevando a disponibilidade de noradrenalina na fenda sináptica e sua ação estimulante pós sináptica. A quetiapina e seu metabólito norquetiapina também exercem efeito nos auto receptores α_2 adrenérgico em corpos celulares bloqueando-os. Desta forma, eleva a transmissão noradrenérgica neuronal (CHERNOLOZ, EL MANSARI e BLIERI., 2012; IGNÁCIO *et al.*, 2018). As alterações nos parâmetros do teste de natação forçada indicam a redução dos efeitos depressivos causados pelo estresse e reafirmam a ação da quetiapina, possivelmente também mediada pela noradrenalina, aumentando cronicamente sua disponibilidade (IGNÁCIO *et al.*, 2018).

Com relação à atividade locomotora, tanto o ECM, quanto os tratamentos farmacológicos não induziram alterações nos parâmetros de mobilidade do campo aberto. Este resultado indica que os fármacos não induziram efeito sedativo importante que pudessem interferir nos comportamentos dos animais.

Além dos testes comportamentais também foi avaliado o soro dos animais para identificação de marcadores oxidativos e inflamatórios, considerando que estudos anteriores já identificaram essas alterações em humanos (LINDQVIST *et al.*, 2017; TALAROWSKA *et al.*, 2019) e animais (IGNÁCIO *et al.*, 2018; HODES *et al.*, 2015) que passaram por estressores e apresentavam comportamento tipo depressivo. Alterações oxidativas e imunes são importantes fenômenos envolvidos na patogênese da depressão. Observa-se que o desequilíbrio entre os mediadores oxidativos e as defesas antioxidantes levam a danos em proteínas, ácidos graxos e DNA (DE YOUNG *et al.*, 1989; GARABADU, AHMAD, e KRISHNAMURTY, 2015). Para quantificar a ação oxidativa que o estresse aliado ao TDM pode induzir, avaliou-se a atividade da MPO, enzima presente em neutrófilos, monócitos e células microgliais (GALECKI *et al.*, 2010) que induz a produção de citocinas pró-

inflamatórias (LEFKOWITZ e LEFKOWITZ 2008) as quais estão constantemente aumentadas em pacientes TDM (HODES *et al.*, 2015).

A atividade da MPO foi elevada nos animais estressados, e o tratamento com os fármacos quetiapina e imipramina reduziu significativamente a atividade. A elevada atividade da MPO está relacionada a um aumento de outros mediadores do estresse oxidativo (IGNÁCIO *et al.*, 2017a).. Estudos trazem a relação positiva entre a região promotora do gene que codifica a MPO e depressão recorrente em humanos, sugerindo que um aumento na expressão de MPO está associado ao TDM e à refratariedade no tratamento (GALECKI *et al.*, 2010). O cérebro, por demandar uma alta taxa metabólica, é excepcionalmente vulnerável ao estresse oxidativo (MAES *et al.*, 2012). Quando roedores são expostos ao ECM ocorre o aumento de EROs e peroxidação de proteínas nas regiões do sistema límbico. Paralelamente também observa-se a redução de atividades antioxidantes (LUCCA *et al.*, 2009; (CHE *et al.*, 2015). A quetiapina induz redução da peroxidação lipídica em regiões cerebrais do sistema límbico de ratos submetidos a protocolos de ECM (Han *et al.*, 2015; Xuan *et al.*, 2015). Não foram identificados estudos que abordem essa marcação no soro. Portanto, a reversão da atividade da MPO identificada no soro dos animais estressados é uma importante função protetora do balanço oxidativo promovida pelos fármacos quetiapina, imipramina e escitalopram. É possível que a redução da atividade da MPO no soro possa estar relacionada a uma redução da atividade em regiões cerebrais, conforme observado em outros estudos (IGNÁCIO *et al.*, 2017a).

Diversos estudos destacam a inflamação no desenvolvimento e manutenção do TDM e apontam a microglia como protagonista no recrutamento de citocinas inflamatórias, como a Interleucina-6 (IL-6), um confiável marcador de ação inflamatória (GOLD *et al.*, 2015; (IGNÁCIO *et al.*, 2017b). A IL-6 apresentou-se elevada de forma significativa no soro dos animais estressados. Apenas os animais tratados com quetiapina apresentaram uma significativa redução da IL-6, em comparação aos animais estressados e tratados com salina, sugerindo uma função anti inflamatória desse antipsicótico. Já é relatado o potencial antiinflamatório da quetiapina na artrite (KIM *et al.*, 2015) e neuroinflamação envolvida em doenças psiquiátricas (SHAO *et al.*, 2015). Ainda não há estudos na literatura que avaliem o efeito da quetiapina sobre a IL-6 em humanos e que, portanto, protocolos com indivíduos com TDM são importantes em pesquisas futuras.

A ação da quetiapina sinaliza uma promissora via de terapia para pacientes com TDM resistentes aos antidepressivos clássicos, seus resultados no comportamento dos animais evidenciam seu potencial antidepressivo. Os resultados no mediador de estresse oxidativo

MPO e na citocina inflamatória IL-6, apontam para promissora ação antiinflamatória do fármaco a nível neuronal e sistêmico, frequentemente observados em transtorno psiquiátricos. Esses resultados abrem possibilidades para diagnósticos mais eficientes, considerando que os níveis inflamatórios séricos podem auxiliar na classificação dos subtipos da patologia e identificar qual terapia melhor se enquadra para cada caso. As terapias anti inflamatórias, como observadas na quetiapina, parecem ser uma grande promessa para o tratamento do TDM e demais patologias psiquiátricas (TING *et al.*, 2020; FENG, MCEVOY e MILLER., 2020).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após diversas pesquisas com animais e humanos, muitos aspectos relacionados às vias patológicas do TDM ainda continuam obscuros, evidenciando ainda mais a importância da investigação de marcadores biológicos confiáveis. Os resultados comportamentais desse estudo, aliados aos marcadores biológicos avaliados, expressam o impacto do ECM em ratos que mimetizam respostas humanas e apontam o efeito terapêutico da quetiapina nas vias inflamatórias envolvidas no TDM.

Na literatura científica diversos estudos já destacam o comportamento tipicamente depressivo de animais submetidos ao ECM e também relatam a ação positiva da quetiapina nos processos inflamatórios, oxidativos, neuroimunes e no metabolismo mitocondrial do transtorno depressivo maior. Os resultados comportamentais desse estudo, aliados às evidências científicas recentes afirmam o envolvimento do estresse nas mudanças moleculares observadas no transtorno depressivo maior. A MPO já era descrita ativamente em estudos que avaliavam o TDM, assim como a IL-6, entretanto sem quantificar a ação da quetiapina em quadros depressivos desencadeados, ou agravados do ECM. Mesmo definida as alterações desses parâmetros não podemos limitar o TDM a eles, tendo em vista que seus mecanismos patológicos ainda não são completamente esclarecidos. Embora os resultados deste estudo corroborem com os demais da literatura científica, muito ainda deve ser investigado para formulação conclusiva de uma hipótese sólida e ampla sobre as vias patológicas do TDM.

Considerando o papel do enfermeiro na assistência e gerência dos serviços de atenção a saúde mental, estudos translacionais como esse que avaliam vias moleculares são de suma importância para esses profissionais, pois contribuem para o arcabouço teórico observado na prática. Para além, contribui para o empoderamento profissionais, permitem discussões clínicas com uma sólida base teórica e aprimoram o conhecimentos técnico científico da área que estão atuando.

REFERÊNCIAS

- ALEXOPOULOS, G.S. Mechanisms and treatment of late-life depression. **Transl Psychiatry**, USA v. 9, n.188, ago. 2019. DOI: 10.1038/s41398-019-0514-6. Disponível em :<https://dx.doi.org/10.1038/s41398-019-0514-6>. Acesso em: 15 nov. 2020.
- ALMEIDA, M.S.; NUNES, M.A.; CAMEY, S.; PINHEIRO, A.P.; SCHIDT, M.L. Transtornos mentais em uma amostra de gestantes da rede de atenção básica de saúde no Sul do Brasil. **Cad Saude Publica**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 2. fev. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2012000200017>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000200017. Acesso em: 15 nov. 2020.
- BEHR, G. A.; MOREIRA, J. C.; FREY, B. N. Preclinical and clinical evidence of antioxidant effects of antidepressant agents: implications for the pathophysiology of major depressive disorder. **Oxid. Med. Cell Longev**, Reino Unido. Maio 2012. DOI: 10.1155/2012/609421. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3368202/>. Acesso em: 15 nov. 2020.
- BERK, M.; DODD, S. Efficacy of atypical antipsychotics in bipolar disorder. **Drugs**, Estados Unidos, v. 65, n. 2, p. 257-69, 2005. DOI: 10.2165/00003495-200565020-00006. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-200565020-00006>. Acesso em: 26 jun. 2020.
- BRASIL. DATASUS. **Mortes por depressão crescem em 16 anos**. 2012. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/nucleos-%20regionais/minas-gerais/noticias-minas-gerais/513-saude%20-publica-em-alerta-no-brasil-mortes-por-depressao-crescem-mais-de-700-em-16-anos-mostram-dados-dodatasus>. Acesso em: 15 mar. 2020.
- BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa Nacional de Saúde**. Rio de Janeiro 2014. Acesso em: 22 abr. 2021.
- CALABRESE, J. R.; KECK, P. E. J.; MACFADDEN, W.; MINKWITZ, M.; KETTER, T. A.; WEISLER, R. H.; CUTLER, A. J.; MCCOY, R.; WILSON, E.; MULLEN, J. L. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. **The American journal of psychiatry**, Estados Unidos. v. 162, n. 7, p. 1351-1360, 15 jul. 2005. DOI: 10.1176/appi.ajp.162.7.1351. Disponível em: https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.162.7.1351?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crissref.org&rfr_dat=cr_pub%20pubmed. Acesso em: 26 jun. 2020.
- CHAU, B. K. H.; JARVIS, H.; LAW, C. K.; CHONG, T. T. Dopamine and reward: a view from the prefrontal cortex. **Behavioural pharmacology**, Londres V. 29, n. 7, p. 569-583; out. 2018 DOI: 10.1097/FBP.0000000000000424. Disponível em: https://journals.lww.com/behaviouralpharm/Abstract/2018/10000/Dopamine_and_reward__a_view_from_the_prefrontal.4.aspx. Acesso em: 21 abr. 2021.
- CHE, Y.; ZHOU, Z.; SHU, Y.; ZHAI, C.; ZHU, Y.; GONG, S.; CUI, Y.; WANG JF. Chronic unpredictable stress impairs endogenous antioxidant defense in rat brain. **Neuroscience letters**, Amsterdam v. 584, p. 208-13, out. 2015. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.10.031. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030439401400843X?via%3Dihub>. Acesso em 28 fev. 2021.
- CHERNOLOZ, O.; EL MANSARI, M.; BLIER, P. Effects of sustained administration of quetiapine alone and in combination with a serotonin reuptake inhibitor on norepinephrine and serotonin transmission. **Neuropsychopharmacology**, Inglaterra, ; v. 37, n. 7, p. 1717-1728, fev. 2012 DOI: 10.1038/npp.2012.18. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3358741/>. Acesso em 23 abr. 2021.

- COHRS, S.; RODENBECK, A.; GUAN, Z.; POHLMANN, K.; JORDAN, W.; MEIER, A.; RÜTHER, E. Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects. **Psychopharmacology**, Estados Unidos, v. 174, n. 3, p. 421-429, jul. 2004. DOI: 10.1007/s00213-003-1759-5. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-003-1759-5>. Acesso em 13 fev. 2021.
- COELHO, P. Brida. E-livros, Brasil. 2002.
- CROISSANT, B.; KLEIN, O.; GEHRLEIN, L.; KNIEST, A.; HERMANN, D.; DIEHL, A.; MANN, K. Quetiapine in relapse prevention in alcoholics suffering from craving and affective symptoms: a case series. **European psychiatry**, Paris. v. 21, n. 8, p.570-3, dez. 2006. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2006.04.007. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/european-psychiatry/article/abs/quetiapine-in-relapse-prevention-in-alcoholics-suffering-from-craving-and-affective-symptoms-a-case-series/BFA09FCFF31B345F942BCBFFEDD1C10C>. Acesso em 23 abr. 2021.
- CROSS, A. J.; WIDZOWSKI, D.; MACIAG, C.; ZACCO, A.; HUDZIK, T.; LIU, J.; NYBERG, S.; WOOD, M. W. Quetiapine and its metabolite norquetiapine: translation from in vitro pharmacology to in vivo efficacy in rodent models. *British Journal of Pharmacology*, Inglaterra, v. 173, n.1, p. 155–166, jan. 2016. DOI: 10.1111/bph.13346. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4813385/#>. Acesso em 24 abr. 2021.
- DALY, E. J.; TRIVEDI, M. H. A review of quetiapine in combination with antidepressant therapy in patients with depression. **Neuropsychiatr Dis Treat**, Albânia. v. 3, n. 6, p. 855-867, 2007. DOI: 10.2147/ndt.s1862. Disponível em: https://www.dovepress.com/article.s.php?article_id=964. Acesso em: 13 fev. 2021.
- DE YOUNG, L.M.; KHEIFETS, J.B.; BALLARON, S.J.; YOUNG, J.M. Edema and cell infiltration in the phorbol ester-treated mouse ear are temporally separate and can be differentially modulated by pharmacologic agents. **Agents Actions**, Suíça v. 26: p. 335-341, Mar. 1989. DOI: 10.1007/BF01967298. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2567568/> Acesso em: 15 nov. 2020.
- DIETRICH-MUSZALSKA, A.; KONTEK, B.; RABE-JABŁOŃSKA, J. Quetiapine, olanzapine and haloperidol affect human plasma lipid peroxidation in vitro. **Neuropsychobiology**, Suíça, v. 63, n. 4, p.197–201, maio 2011. DOI:<https://doi.org/10.1159/000321623>. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/321623>. Acesso em: 15 nov. 2020.
- DOWLATI, Y.; HERRMANN, N.; SWARDFAGER, W.; LIU, H.; SHAM, L.; REIM, EK.; LANCTÔT, KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. **Biol Psychiatry**, Estados Unidos. v. 67, n. 5, p. 446-457, dez. 2010. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033. Disponível em: [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(09\)01229-3/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(09)01229-3/fulltext) Acesso em 14 dez. 2020.
- FÄSSBERG, M.M.; CHEUNG, G.; CANETTO, S.S.; ERLANGSEN, A.; LAPIERRE, S.; LINDNER, R.; DRAPER, B.; GALLO, J.J.; WONG, C; WU., J; DUBERSTEIN, P.; WÆRN, M. A systematic review of physical illness, functional disability, and suicidal behaviour among older adults. **Aging & mental health**, Cambridge. Set. 2016, v. 20, p.166–194. DOI: 10.1080/13607863.2015.1083945. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13607863.2015.1083945>. Acesso em: 10 mar. 2021.
- FAVA, M.; DAVIDSON KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *The Psychiatric clinics of North America*, Filadelfia. v. 19, n. 2, p. 179-200, jun. 1996. DOI: 10.1016/s0193-953x(05)70283-5. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0193953X05702835?via%3Dihub>. Acesso em: 25 mar. 2021.

- FEDOROVA, M.; BOLLINENI, R.; HOFFFFMANN, R. Protein carbonylation as a major hallmark of oxidative damage: update of analytical strategies. **Mass Spectrom**, . v. 33, n. 2, p.79–97, jul. 2014. DOI: 10.1002/mas.21381. Disponível em: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mas.21381>. Acesso em: 15 nov. 2020.
- FELTES, P. K.; F. P.; DOORDUIN, J.; KLEIN, H.C.; JUÁREZ-OROZCO, L.E.; DIERCKX, R.A.; MORIGUCHI-JECKEL, C.M.; DE VRIES, E.F. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. **J Psychopharmacol**, Estados Unidos. v. 31, n. 9, p. 1149-1165, set. 2017. DOI: 10.1177/0269881117711708. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881117711708?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed Acesso em: 15 jan. 2021.
- FENG, T.; MCEVOY, J. P.; MILLER, B. Longitudinal study of inflammatory markers and psychopathology in schizophrenia. *Schizophrenia Reserche*, Holanda. V. 224, n. 9, p. 58-66 out. 2020. DOI: 10.1016/j.schres.2020.10.003. Acesso em: https://www.researchgate.net/publication/346363866_Longitudinal_study_of_inflammatory_markers_and_psychopathology_in_schizophrenia. Disponível em: 22 abr. 2021
- FERNANDES, J.; GUPTA, G. L. N-acetylcysteine attenuates neuroinflammation associated depressive behavior induced by chronic unpredictable mild stress in rat. **Behavioural brain research**, Holanda v. 364, p. 356-365, mai. 2019. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.02.025. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166432818317406?via%3Dihub>. Acesso em 23 abr. 2021.
- FOURNIER, J.; DERUBEIS, R. J.; D HOLLON, S.; DIMIDJIAN, S.; AMSTERDAM, J. S.; SHELTON, R.; FAWCETT, J. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. **Journal of the American Medical Association**, Estados Unidos. v. 303, n. 1, p. 47-53, jan. 2010. DOI: 10.1001/jama.2009.1943. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/185157>. Acesso em: 25 mar. 2021.
- GAŁECKI, P.; FLORKOWSKI, A.; BOBIŃSKA, K.; ŚMIGIELSKI, J.; BIENKIEWICZ, M.; SZEMRAJ, J. Functional polymorphism of the myeloperoxidase gene (G-463A) in depressive patients. **ActaNeuropsychiatr**, Inglaterra, v. 22, n. 5, p. 218-22, out. 2010. DOI: 10.1111/j.1601-5215.2010.00483.x. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/acta-neuropsychiatria/article/abs/functional-polymorphism-of-the-myeloperoxidase-gene-g463a-in-depressive-patients/BBD63E4E5A7B823CC7CC08D52E5C8CEE>. Acesso em 23 abr. 2021.
- GARABADU, D.; AHMAD, A.; KRISHNAMURTY, S. Risperidone Attenuates Modified Stress-Re-stress Paradigm-Induced Mitochondrial Dysfunction and Apoptosis in Rats Exhibiting Post-traumatic Stress Disorder-Like Symptoms. **Journal of molecular neuroscience**, Estados Unidos, v. 56, n. 2, p. 299-312, mar. 2015. DOI: 10.1007/s12031-015-0532-7. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12031-015-0532-7>. Acesso em 23 abr. 2021.
- GOLD, P.; MACHADO-VIEIRA, R.; PAVLATOU, M. Clinical and biochemical manifestations of depression: relation to the neurobiology of stress. **Neural Plast**, Reino Unido. Mar. 2015; 581976. DOI: 10.1155/2015/581976. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/np/2015/581976/>. Acesso em: 18 nov. 2020
- GROLI, R. E.; MINGOTI, M. E. D.; BERTOLLO, A. G.; LUZARDO, A. R. QUEVEDO, J.; REUS, G. Z.; IGNÁCIO, Z. M. . Impact of COVID-19 in the mental health in elderly: psychological and biological updates. **Molecular Neurobiology**, Estados Unidos v. 58, n. 5, p. 1905-1916, mai. 2021. DOI: 10.1007/s12035-020-02249-x. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12035-020-02249-x>. Acesso em: 25 abr. 2021.

- HAN, J. H.; TIAN, H. Z.; LIAN, Y. Y.; YU, Y.; LU, C. B.; LI, X. M.; ZHANG, R. L.; XU, H. Quetiapine mitigates the ethanol-induced oxidative stress in brain tissue, but not in the liver, of the rat. *Neuropsychiatr. International Neuropsychiatric Assoc*, Albânia, v. 11, p. 1473–1482, jun. 2015. DOI: 10.2147/NDT.S80505. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4474454/>. Acesso em: 19 abr. 2021.
- HAN, J.H.; TIAN, H.Z.; LIAN, Y.Y.; YU, Y.; LU, C.B.; LI, X.M.; ZHANG, R.L.; XU, H. Quetiapine mitigates the ethanol-induced oxidative stress in brain tissue, but not in the liver, of the rat. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*, Inglaterra, v. 11, p. 1473–1482, jun. 2015. DOI: 10.2147/NDT.S80505. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4474454/>. Acesso em: 15 out. 2020.
- HANSSON, P.B.; MURISON, R.; LUND, A.; HAMMAR Å. Cognitive functioning and cortisol profiles in first episode major depression. *Scandinavian journal of psychology*, Inglaterra. v. 56, n. 4, p. 379–383, jun. 2015. DOI 10.1111/sjop.12230. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/sjop.12230> Acesso em: 12 dez. 2020.
- HENINGER, G. R.; DELGADO, P. L.; CHARNEY, D. S. The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry*, Estados Unidos, v. 29, n. 1, p. 2-11, jan. 1996. DOI: 10.1055/s-2007-979535. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2007-979535>. Acesso em 23 abr. 2021
- HILL, M. N.; HELLEMANS, K. G.; VERMA, P.; GORZALKA, B. B.; WEINBERG, J. Neurobiology of chronic mild stress: parallels to major depression. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, Estados Unidos. v. 36, n. 9, p. 2085-117, out. 2012. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2012.07.001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014976341200098X?via%3Dihub>. Acesso em 23 abr. 2021.
- HODES, G. E.; KANA, V.; MENARD, C.; MERAD, M.; RUSSO, S. J. Neuroimmune mechanisms of depression. *Nature Neuroscience*, Estados Unidos, v. 18, n.10, p.1 386-1393, set. 2015. DOI: 10.1038/nn.4113. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nn.4113>. Acesso em 23 abr. 2021.
- IGNÁCIO, Z. M.; CALIXTO, A. V.; DA SILVA, R. H.; QUEVEDO, J.; RÉUS, G. Z. The use of quetiapine in the treatment of major depressive disorder: Evidence from clinical and experimental studies. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, Estados Unidos, v. 86, p.36-50 mar. 2018. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.12.012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149763417308692?via%3Dihub>. Acesso em 23 abr. 2021.
- IGNÁCIO, Z. M.; RÉUS, G. Z.; ABELAIRA, H. M.; QUEVEDO, J. Epigenetic and epistatic interactions between serotonin transporter and brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism: insights in depression. *Neuroscience*, Estados Unidos, n. 275, p. 455-468, set. 2014. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.06.036. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306452214005211?via%3Dihub>. Acesso em 23 abr. 2021.
- IGNÁCIO, Z. M.; RÉUS, G. Z.; ABELEIRA, H. M.; MACIEL, A. L.; MOURA, A. B.; MATOS, D.; DEMO, J. P.; SILVA, J. B. I.; GAVA, F. F.; VALVASSORI, S. S.; CARVALHO, A. C.; QUEVEDO, J. Quetiapine treatment reverses depressive-like behavior and reduces DNA methyltransferase activity induced by maternal deprivation. *Behav Brain Res*, Canadá, v. 320, p. 225-232, mar. 2017b. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.11.044. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166432816308488?via%3Dihub>. Acesso em: 08 abril 2021.
- IGNÁCIO, Z. M; DA SILVA, R. S; PLISSARI, M. E; QUEVEDO, J; RÉUS, G. Z. Physical Exercise and Neuroinflammation in Major Depressive Disorder. *Molecular neurobiology*,

- Estados Unidos. V. 56, n. 12. dez. 2019. DOI: 10.1007/s12035-019-01670-1. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-019-01670-1>. Acesso em: 27 mar. 2021.
- IGNÁCIO, Z. M.; REUS, G. Z.; ABELAIRA, H. M.; QUEVEDO, J. Epigenetic and epistatic interactions between serotonin transporter and brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism: insights in depression. **Neuroscience**, Canadá . v. 275, p. 455-468, set. 2014. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.06.036. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306452214005211?via%3Dihub>. Acesso em: 08 abril 2021
- IGNÁCIO, Z. M.; REUS, G. Z.; ABELAIRA, H. M.; MOURA, A. B.; SOUZA, T. G.; MATOS, D.; GOLDIM, M. P.; MATHIAS, K.; GARBOSSA, L.; PETRONILHO, F.; QUEVEDO, J. Acute and chronic treatment with quetiapine induces antidepressant-like behavior and exerts antioxidant effects in the rat brain. **Metabolic Brain Disease**, Estados Unidos. v. 32, n. 4, p. 1195-1208, ago. 2017a. DOI: 10.1007/s11011-017-0028-y. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11011-017-0028-y>. Acesso em 23 abr. 2021.
- KAO, Y. C.; KO, C. Y.; WANG, S. C.; LIU, Y. P. Protective Effects of Quetiapine on Metabolic and Inflammatory Abnormalities in Schizophrenic Patients during Exacerbated Stage. **Chin J Physiol**, Mumbai. Apr 30, v. 59, n. 2, p. 69-77, abr.2016. DOI: 10.4077/CJP.2016.BAE370. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27080462/>. Acesso em: 14 abr. 2021.
- KAVOOR, A.R. COVID-19 in People with Mental Illness: Challenges and Vulnerabilities. **Asian J Psychiatr**, Amsterdam, v. 51, n. 102051, Jun. 2020. DOI: 10.1016/j.ajp.2020.102051. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7139245/>. Acesso em: 12 fev. 2021.
- KHANDAKER, G. M.; PEARSON, R. M.; ZAMMIT, S.; LEWIS, G.; JONES, P. B. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. **JAMA Psychiatry**, Estados Unidos, v. 71, p. 1121–1128, out. 2014. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1332. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/1895671>. Acesso em: 14 abr. 2021.
- KIM, H.; BANG, J.; CHANG, H. W.; KIM, J. Y.; PARK, K. U.; KIM, S. H.; LEE, K. J.; CHO, C. H.; HWANG, I.; PARK, S. D.; HA, E; JUNG, S. W. Anti-inflammatory effect of quetiapine on collagen-induced arthritis of mouse. **Eur J Pharmacol**, Amsterdam. Mar 5, v. 678, n. 1-3, p. 55-60, dez. 2012. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.12.017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299911015512?via%3Dihub>. Acesso em: 18 abr. 2021.
- LEE, S.Y.; LEE S.J.; HAN, C.; PATKAR, A.A.; MASAND, P.S.; PAE, C.U. Oxidative/nitrosative stress and antidepressants: targets for novel antidepressants. *Prog. Neuro Psychopharmacol.* **Biological Psychiatry**, Canadá v. 46, p. 224–235, set. 2013. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.09.008. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/23022673>. Acesso em: 12 fev. 2021.
- LEFKOWITZ, D. L.; LEFKOWITZ, S. S. Microglia and myeloperoxidase: a deadly partnership in neurodegenerative disease. **Free radical biology and medicine**, Estados Unidos, v. 45, n. 5, p. 726–731, set. 2008. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.05.021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891584908003298?via%3Dihub>. Acesso em 24 abr. 2021.
- LINDQVIST, D.; DHABHAR, F. S.; JAMES, S. J.; HOUGH, C. M.; JAIN, F. A.; BERSANI, F. S.; REUS, V. I.; VERHOEVEN, J. E.; EPEL, E. S.; MAHAN, L.; ROSSER, R.; WOLKOWITZ, O. M.; MELLON, S. H. Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression. **Psychoneuroendocrinology**, Inglaterra, v. 76, p. 197-205, nov.

2017. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.11.031. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306-4530\(16\)30686-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306-4530(16)30686-2). Acesso em: 19 dez. 2020
- LUCCA, G.; COMIM, C. M.; VALVASSORI, S. S.; RÉUS, G. Z.; VUOLO, F.; PETRONILHO, F.; GAVIOLI, E. C.; DAL-PIZZOL, F.; QUEVEDO, J. Increased oxidative stress in submitochondrial particles into the brain of rats submitted to the chronic mild stress paradigm. **Journal of psychiatric research**, Inglaterra, v. 43, n. 9, p. 864-869, jun. 2009. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.11.002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002239560800246X?via%3Dihub>. Acesso em 23 abr. 2021.
- MAES, M.; BERK, M.; GOEHLER, L.; SONG, C.; ANDERSON, G.; GAŁECKI, P.; LEONARD B. Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. **BMC medicine**, Londres. v. 10, n. 66, jun. 2012. DOI: 10.1186/1741-7015-10-66. Disponível em: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-10-66>. Acesso em: 12 dez. 2020.
- MILLER, A.; MALETIC, V.; RAISON, C. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. **Biol Psychiatry**, Estados Unidos, v. 65, n. 9, p. 732-41, mai. 2009. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006-3223\(08\)01532-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006-3223(08)01532-1). Acesso em: 15 jan. 2021.
- MILLER, AH.; RAISON, CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. **Nature reviews. Immunology**, Londres. v. 16, n. 1, p. 22-34, jan. 2016. DOI: 10.1038/nri.2015.5. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nri.2015.5>. Acesso em: 08 mar. 2021.
- MOSER, G. A. S; PERCISI, A. R; FOSCHERA, J. A; BIFFI, P; FOIATO, K; AGUIAR, D. C. M; Migliorine, O; PERTILE, F. Atendimento da equipe de enfermagem a ideias suicidas em prontos socorros: revisão integrativa de literatura. **Scientific Electronic Archives**, Brasil, v. 13, n. 7, p. 112-117, jul. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.36560/13720201019>. Disponível em: <https://sea.ufr.edu.br/SEA/article/view/1019/pdf>. Acesso em 04 mai. 2021
- MOSTAFAVI, S.; BATTLE, A.; ZHU, X.; POTASH, J.B; Weissman, M.M; SHI, J; BECKMAN, K; Haudenschild, C; McCormick, C; MEI, R; Gameroff, M. J; Gindes, H ;Adams, P ; Goes, F. S; Mondimore, F. M; MacKinnon, D. F.; Notes, L ;Schweizer, B ;Furman, D; Montgomery, S. B; Urban, A. E; Koller, D ;Levinson, D. F. Type I interferon signaling genes in recurrent major depression: increased expression detected by whole-blood RNA sequencing. **Mol Psychiatry**, Estados Unidos, v. 19, n. 12, p. 1267-1274, dez. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1038/mp.2013.161>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/mp2013161> Acesso em: 15 jan. 2021.
- PACE, T.W.; MLETZKO, T.C.; ALAGBE, O.; MUSSELMAN, D.L.; NEMEROFF, C.B.; MILLER, A.H.; HEIM, C.M. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. **The American journal of psychiatry**, Estados Unidos, v. 163, n. 9, p. 1630-3, set. 2006. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.9.1630. Disponível em: https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/ajp.2006.163.9.1630?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&. Acesso em: 10 mar. 2021.
- PAPADIMITROPOULOU, K.; CARLA, V.; KARABIS, A.; DONATTI, C.; KUBITZ, N. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological and somatic interventions in adult patients with treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. **Current Medical Research and Opinion**, Londres v. 33, n. 4, p. 701-711, abril 2017. DOI: 10.1080/03007995.2016.1277201. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03007995.2016.1277201?journalCode=icmo20>. Acesso em: 13 fev. 2021.

PIZZAGALLI, D. A.; HOLMES, A. J.; DILLON, D. G.; GOETZ, E. L.; BIRK, J. L.; BOGDAN, R.; DOUGHERTY, D. D.; IOSIFESCU, D. V.; RAUCH, S. L.; FAVA, M. Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. **The American journal of psychiatry**, Estados Unidos. v. 166, n. 6, P. 702-10, jun. 2009 DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.08081201. Disponível em:

https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2008.08081201?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 21 abr. 2021.

PRICE, J. L.; DREVETS, W. C. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. **Trends in cognitive sciences**, Inglaterra. v. 16, n. 1, p. 61-71. jan. 2012 DOI: 10.1016/j.tics.2011.12.011. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/fulltext/S1364-6613\(11\)00262-2?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1364661311002622%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/cognitive-sciences/fulltext/S1364-6613(11)00262-2?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1364661311002622%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 21 abr. 2021.

RAISON, C.L.; RUTHERFORD, R.E.; WOOLWINE, B.J.; SHUO, C.; SCHETTLER, P.; DRAKE, D.F.; HAROON, E.; MILLER, A.H. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. **JAMA Psychiatry**. v. 70, n. 1, p. 31-41, jan. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1001/2013>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4015348/>. Acesso em: 02 dez. 2020

ROMAN, R. M.; WENDLAND, A. E.; POLANCZYK, C. A. Myeloperoxidase and coronary arterial disease: from research to clinical practice. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia, Brasil**. v. 91, n. 1, p. e12-e19 jul. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2008001300015>. Available:

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2008001300015&lng=en&nrm=isoISSN 1678-4170](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2008001300015&lng=en&nrm=isoISSN%201678-4170). Acesso em 23 abr. 2021.

RUMBLE, M.E.; WHITE, K.H.; BENCA, R.M. Sleep Disturbances in Mood Disorders. **The Psychiatric clinics of North America**, Filadelfia; v. 38, n. 4, p.743-59. Dez. 2015, DOI: 10.1016/j.psc.2015.07.006. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0193-953X\(15\)00081-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0193-953X(15)00081-7). Acesso em: 14 fev. 2021

SHAO, Y.; PENG, H.; HUANG, Q.; KONG, J; XU, H. Quetiapine mitigates the neuroinflammation and oligodendrocyte loss in the brain of C57BL/6 mouse following cuprizone exposure for one week. **European journal of pharmacology**, Holanda. v. 15, n. 765, p. 249-57. out. 2015. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.08.046. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299915302235?via%3Dihub>. Acesso em: 17 mar. 2021.

SILVA, W. J. M; FERRARI, C. K. B. Metabolismo mitocondrial, radicais livres e envelhecimento. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Brasil. v. 14, n. 3, p. 441-451, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1809-98232011000300005>. Disponível em:

https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1809-98232011000300005&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 03 mai. 2021.

SNYDER, J. S.; SOUMIER, A.; BREWER, M.; PICKEL, J.; CAMERON, H. A. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. **Nature**, Reino Unido, v. 476, n. 7361, p. 458-461. ago. 2011. DOI: 10.1038/nature10287. Disponível em: <https://europemc.org/article/pmc/pmc3162077>. Acesso em: 21 abr. 2021.

SOUBHYE, J.; ALDIB, I.; PRÉVOST, M.; ELFVING, B.; GELBCKE, M.; PODRECCA, M.; CONOTTE, R.; COLET, JM.; FURTMÜLLER, PG.; DELPORTE, C.; ROUSSEAU, A.; VANHAEVERBEEK, M.; NÈVE, J.; OBINGER, C.; ZOUAOU-BOUDJELTIA, K.; VAN ANTWERPEN, P.; DUFRASNE F. Hybrid molecules inhibiting myeloperoxidase activity

and serotonin reuptake: a possible new approach of major depressive disorders with inflammatory syndrome. **J Pharm Pharmacol**, Inglaterra, v. 66, n. 8, p. 1122-32, mar. 2014. DOI: 10.1111/jphp.12236. Disponível em: <https://academic.oup.com/jpp/article/66/8/1122/6128031>. Acesso em: 19 dez. 2020.

STRAWBRIDGE, R.; HODSOLL, J.; POWELL, T. R.; HOTOPF, M. HATCH, S. L.; BREEN, G.; CLEARE, A. J. Inflammatory profiles of severe treatment-resistant depression. **Journal of Affective Disorders**, Amsterdam, v. 246: p. 42-51, dez. 2019. DOI: 10.1016/j.jad.2018.12.037. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032718318561?via%3Dihub>. Acesso em 17 out. 2020.

STRECK, E. L.; GONÇALVES, C. L.; FURLANETTO, C. B.; SCAINI, G.; DAL-PIZZOL, F.; QUEVEDO, J. Mitochondria and the central nervous system: searching for a pathophysiological basis of psychiatric disorders. **Revista brasileira de psiquiatria**, Brasil. v. 36, n. 2, p. 156-167. jun. 2014. DOI: 10.1590/1516-4446-2013-1224. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462014005031224&lng=en&nrm=iso&tlng=en. Acesso em 23 abr. 2021.

SUPPES T, VIETA E, LIU S, BRECHER M, PAULSSON B; TRIAL 127 INVESTIGATORS. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). **American Psychiatric Association**., Estados Unidos, v. 166, n. 4, p. 476 - 488, mar. 2009. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.08020189. Disponível em: https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2008.08020189?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 17 abri. 2021.

SUZUKI, K.; OTA, H.; SASAGAWA, S.; SAKATANI, T.; FUJIKURA, T. Assay method for myeloperoxidase in human polymorphonuclear leukocytes. **Analytical Biochemistry**, Estados Unidos, v. 132, p. 345–352; jul. 1983. DOI: 10.1016/0003-2697(83)90019-2. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0003269783900192?via%3Dihub>. Acesso em 28 fev, 2021.

TALAROWSKA, M.; SZEMRAJ, J.; GAŁECKI, P. Myeloperoxidase gene expression and cognitive functions in depression. **Adv Med Sci**. v. 60, n. 1, p. 1-5, jun. 2015. DOI: 10.1016/j.advms.2014.06.001 . Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/25038328>. Acesso em: 18 dez. 2020.

TALAROWSKA, ME.; KOWALCZYK, M.; MAES, M.; CARVALHO, A.; SU, KP.; SZEMRAJ, J.; GAŁECKI, P. Immune to happiness - inflammatory process indicators and depressive personality traits. **Arch Med Sci**, Polônia. v. 16, n. 4, p. 848-857, fev. 2019. DOI: 10.5114/aoms.2019.83146. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/331231526_Immune_to_happiness-inflammatory_process_indicators_and_depressive_personality_traits. Acesso em: 18 dez. 2020.

TODDER, D.; CALISKAN, S.; BAUNE, B.T. Night locomotor activity and quality of sleep in quetiapine-treated patients with depression. **Journal of clinical psychopharmacology**, Estados Unidos 26, n. 6, p. 638-642, dez. 2006. DOI: 10.1097/01.jcp.0000239798.59943.77. Disponível em: https://journals.lww.com/psychopharmacology/Abstract/2006/12000/Night_Locomotor_Activity_and_Quality_of_Sleep_in.14.aspx. Acesso em 17 abr. 2021.

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA. Depressão. 2019. Disponível em: https://www.ufpb.br/cim/contents/menu/publicacoes/cimforma/copy_of_dkjfaskfsa#:~:text=A

%20teoria%20que%20marcou%20a,dopamina%2C%20noradrenalina%20e%20a%20serotoni na. Acesso em: 19 mai. 2021.

VIETA, E.; SUPPES, T.; EGGENS, I.; PERSSON, I.; PAULSSON, B.; BRECHER, M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). **Journal of affective disorders.**, Holanda. v. 109, n. 3, p. 251-263, ago. 2008. DOI: 10.1016/j.jad.2008.06.001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032708002383?via%3Dihub>. Acesso em: 18 abr. 2021.

WANG, .Y; CHANG, T.; CHEN, Y. C.; ZHANG, R. G.; WANG, H. N.; WU, W. J.; PENG, Z. W.; TAN, Q. R. Quetiapine add-on therapy improves the depressive behaviors and hippocampal neurogenesis in fluoxetine treatment resistant depressive rats. **Behavioural brain research**, Holanda. v. 253, p. 206-211, jul. 2013. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.07.021. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166432813004208?via%3Dihub>. Acesso em 17 abr. 2021.

WANG, P.; SI, T. Use of antipsychotics in the treatment of depressive disorders. **Shanghai Arch Psychiatry**, China. v. 25, n. 3, p. 134–140, jun. 2013. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0829.2013.03.002. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24991148/>. Acesso em: 14 fev. 2021

WINTER, H. R.; EARLEY, W. R.; HAMER-MAANSSON, J. E.; DAVIS, P. C.; SMITH, M. A. Steady state pharmacokinetic, safety, and tolerability profiles of quetiapine, norquetiapine, and other quetiapine metabolites in pediatric and adult patients with psychotic disorders.. **Journal of child and adolescent psychopharmacology**, Estados Unidos, v. 18, n. 1, p. 81–98, fev. 2008. DOI: 10.1089/cap.2007.0084. Disponível em: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cap.2007.0084?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&. Acesso em 24 abr. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression: Fact sheet**. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em: 25 fev. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and Other Common Mental Disorders** Global Health Estimates, Geneva. 2017. Disponível em: https://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/. Acesso em: 17 jan. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Prevention and promotion in mental health, Geneva. 2002**. Disponível em: https://www.who.int/mental_health/media/en/545.pdf Acesso em: 17 jan. 2021.

XUAN, Y.; YAN, G.; WU, R.; HUANG, Q.; LI, X.; XU, H. The cuprizone-induced changes in (1)H-MRS metabolites and oxidative parameters in C57BL/6 mouse brain: effects of quetiapine. **Neurochemistry international**, Inglaterra v. 90, p. 185–192, set. 2015. DOI: 10.1016/j.neuint.2015.08.015. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0197018615300425?via%3Dihub>. Acesso em: 19 abr. 2021.

ZHANG, Y.; FAN, K.; LIU, Y.; LIU, G.; YANG, X.; MA, J. Cathepsin C aggravates neuroinflammation involved in disturbances of behaviour and neurochemistry in acute and chronic stress-induced murine model of depression. **Neurochemical research**, Estados Unidos. v. 43, n. 1, p. 89-100, jun. 2018. DOI: 10.1007/s11064-017-2320-y. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11064-017-2320-y>. Acesso em 23 abr. 2021.

8 ANEXOS

8.1 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/UFFRS/2018

Realeza/PR, 18/05/2018.

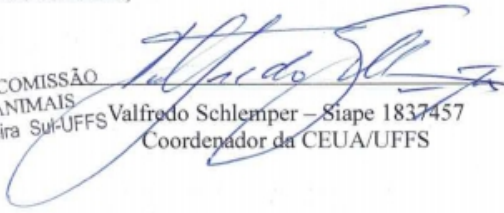
CERTIFICADO

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 – UFFRS, em **18/05/2018**.

Finalidade	() Ensino (X) 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-UFFRS


Valfredo Schlemper – SIAPE 1837457
Coordenador da CEUA/UFFRS

8.2 ANEXO B- Certificado de capacitação em pesquisa com animais



Capacitação no Uso e Manejo de Animais de Laboratório

Declaração de conclusão de curso

Declaramos para os devidos fins que

Roberta Eduarda Grolli

participou do curso de "Capacitação no Uso e Manejo de Animais de Laboratório" em formato de ensino a distância, coordenado pela Central de Bioterismo do Instituto de Ciências Biomédicas em parceria com a Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e realizado pela REBIOTERIO- CNPq.

São Paulo, 11 fevereiro 2019

Central de Bioterismo
ICB USP



Instituto de Ciências Biomédicas | USP
Av. Prof. Lineu Prestes, 2415 • Cidade Universitária "Armando Salles Oliveira" • Butantã – São Paulo – SP • CEP 05508-900