



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS**  
**DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA**  
**CURSO DE GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

**RODRIGO SILVA NOBRE**

**CETAMINA MELHORA ALTERAÇÃO COMPORTAMENTAL DEPRESSIVA  
SÍMILE INDUZIDA PELA ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE DEXAMETASONA  
EM RATOS.**

**FORTALEZA**

**2023**

RODRIGO SILVA NOBRE

CETAMINA MELHORA ALTERAÇÃO COMPORTAMENTAL DEPRESSIVA SÍMILE  
INDUZIDA PELA ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE DEXAMETASONA EM RATOS.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Ciências Biológicas do Departamento de Biologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos.

Co-orientador: Dr. Lucas Teixeira Nunes Borges.

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

N673c Nobre, Rodrigo Silva.

Cetamina melhora alteração comportamental depressiva símile induzida pela administração crônica de dexametasona em ratos / Rodrigo Silva Nobre. – 2023.  
38 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Curso de Ciências Biológicas, Fortaleza, 2023.

Orientação: Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos.

Coorientação: Prof. Dr. Lucas Teixeira Nunes Borges.

1. Cetamina. 2. Antidepressivo. 3. Comportamento. 4. Depressão. 5. Dexametasona. I. Título.  
CDD 570

---

RODRIGO SILVA NOBRE

CETAMINA MELHORA ALTERAÇÃO COMPORTAMENTAL DEPRESSIVA SÍMILE  
INDUZIDA PELA ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE DEXAMETASONA EM RATOS.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Ciências Biológicas do Departamento de Biologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos.

Co-orientador: Dr. Lucas Teixeira Nunes Borges.

Aprovada em: 05/12/2023.

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Dr. Lucas Teixeira Nunes Borges  
Doutor em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

M.a. Raimunda das Candeias  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

À Deus.

aos meus pais, Eliani e João.

aos meus irmãos Enrique, Emerson e Erisson.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à Deus pelo dom da vida, pelo seu infinito e puro amor. Agradeço por ter sido a minha fortaleza e por me sustentar em meio as adversidades. Em todos os momentos esteve e está comigo e, por mais que os tempos maus cheguem, ali está Ele, sempre me surpreendendo, abençoando, protegendo e controlando minha vida apesar de tudo.

Segundamente, agradeço aos meus pais Maria Eliani da Silva e João Nobre Gomes, pela criação, atenção, cuidado e suporte, os quais me possibilitaram chegar até aqui, por não desistirem de mim e por me ensinarem a ser um homem e cidadão honroso. Agradeço aos meus irmãos Enrique, Emerson e Erisson, por serem meus eternos companheiros e amigos, me proporcionando alegria, companheirismo, cuidado e paciência, meus sinceros agradecimentos. Aos meus avós, Alzira Nobre, Dalva Silva e José Raimundo e o restante da família, pela ajuda e suporte em tempos difíceis.

À minha orientadora Profa. Dra. Silvânia Vasconcelos, que sempre me motivou e acreditou em meu potencial, me concedendo a oportunidade de trilhar novos caminhos e viver novas experiências, pela orientação e disponibilidade. Ao meu coorientador e amigo Dr. Lucas Teixeira Borges, pelo auxílio, orientação e suporte durante a caminhada, pela disponibilidade em ajudar e ensinar, dedicando tempo para me ajudar na realização de projetos e atividades científicas.

Aos participantes da banca examinadora, Profa. Dra. Silvânia Vasconcelos, Dr. Lucas Teixeira Borges, e M.a. Raimunda das Candeias, pelas valiosas e importantes colaborações, auxílio e sugestões.

Aos meus colegas de curso, de laboratório e todos os professores com quem estudei.

Ao meu mestre de Jiu Jitsu, por me ensinar os valores dessa arte marcial e por mostrarem essa linda e honrosa filosofia de vida proveniente da prática do Jiu Jitsu.

“A maravilhosa disposição e harmonia do Universo só pode ter tido origem segundo o plano de um Ser que tudo sabe e tudo pode.” (NEWTON, 1687, p. 42).

## RESUMO

A depressão é uma doença que afeta milhares de indivíduos em todo o mundo, prejudicando desde a capacidade emocional até a funcional do paciente, além de interferir no âmbito social e até mesmo econômico e laboral dessas pessoas. Além disso, há dificuldades quanto ao tratamento farmacológico da depressão, como: resistência aos fármacos, e início terapêutico tardio, caracterizado pela baixa adesão aos medicamentos antidepressivos convencionais, sem mencionar os possíveis efeitos colaterais provocados pelos mesmos. A partir disso, se fez necessário o desenvolvimento de métodos de análise da doença e, acompanhado a isso, de medicamentos e tratamentos da mesma. A partir dessa necessidade, o conhecimento científico e farmacológico foi se desenvolvendo e, com isso, novos fármacos foram descobertos e produzidos visando combater esse transtorno. A cetamina é um anestésico dissociativo antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato e é uma terapêutica promissora no tratamento da depressão grave, apresentando rápido e sustentado início de ação antidepressiva a partir de uma única administração. Com isso, o trabalho em questão teve como objetivo estudar a ação antidepressiva da cetamina no comportamento de um modelo de depressão induzido por dexametasona em ratos. Ratos adultos *Wistar* machos, pesando entre 250 e 350g, receberam solução salina (SS) por via subcutânea, dexametasona (DEX) a 1,5mg/kg associada ou não a cetamina (KET) a 10mg/kg por via subcutânea, e cetamina (KET) 10mg/kg por via intraperitoneal, cada grupo contendo (n=7-17). Ao final do 14º dia de tratamento, 2 horas após a administração dos medicamentos específicos de cada grupo experimental, os ratos foram submetidos ao Teste de Campo Aberto (TCA) e Teste de Nado Forçado (TNF), respectivamente. No Teste de Campo Aberto, não foi observada alteração na atividade locomotora dos animais. Por sua vez, no Teste de Nado Forçado, foi observada reversão dos efeitos depressores da DEX pela KET, como redução do tempo de imobilidade e aumento de tempo de *climbing*, revelando efeitos antidepressivos. Por fim, concluiu-se que a cetamina administrada de forma aguda em dose subanestésica não promoveu alteração na atividade locomotora e evidenciou efeitos antidepressivos rápidos no teste de nado forçado no modelo de depressão por DEX.

**Palavras-chave:** cetamina; antidepressivo; comportamento, depressão; dexametasona.



## ABSTRACT

Depression is an illness that affects thousands of individuals worldwide, impairing both emotional and functional capacities of the patient, while also interfering with the social, economic, and occupational aspects of their lives. Moreover, challenges exist regarding the pharmacological treatment of depression, such as drug resistance and delayed therapeutic onset, characterized by low adherence to conventional antidepressant medications, not to mention potential side effects caused by them. Consequently, the development of methods to analyze the disease and, concurrently, its medications and treatments became necessary. From this need, scientific and pharmacological knowledge has evolved, leading to the discovery and production of new drugs aimed at combating this disorder. Ketamine is a dissociative anesthetic and N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, showing promise as a therapeutic option in the treatment of severe depression, with a rapid and sustained onset of antidepressant action from a single administration. With this in mind, the present study aimed to investigate the antidepressant action of ketamine on the behavior of a dexamethasone-induced depression model in rats. Adult male Wistar rats weighing between 250 and 350g were administered subcutaneous saline (SS), dexamethasone (DEX) at 1.5mg/kg with or without subcutaneous ketamine (KET) at 10mg/kg, and intraperitoneal ketamine (KET) at 10mg/kg. Each group consisted of (n=7-17) rats. On the 14th day of treatment, 2 hours after the administration of specific medications for each experimental group, the rats underwent the Open Field Test (OFT) and Forced Swim Test (FST), respectively. In the Open Field Test, no change in locomotor activity was observed in the animals. However, in the Forced Swim Test, a reversal of the depressant effects of DEX by KET was observed, such as a reduction in immobility time and an increase in climbing time, revealing antidepressant effects. In conclusion, acute administration of subanesthetic ketamine did not alter locomotor activity and demonstrated rapid antidepressant effects in the Forced Swim Test in the DEX-induced depression model.

**Keywords:** ketamine; antidepressant; behavior; depression; dexamethasone.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Teorias das vias patológicas da depressão.....	16
Figura 2	– Cronologia das classes de fármacos antidepressivos.....	17
Figura 3	– Estrutura molecular da dexametasona.....	18
Figura 4	– Representação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA).....	19
Figura 5	– Estrutura molecular da cetamina.....	20
Figura 6	– Representação esquemática da sinalização e efeito antidepressivo da cetamina.....	21
Figura 7	– Biotério do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da UFC.....	23
Figura 8	– Administração Subcutânea.....	24
Figura 9	– Administração Intraperitoneal.....	24
Figura 10	– Representação do teste de campo aberto.....	26
Figura 11	– Representação do teste de nado forçado.....	27
Figura 12	– Representação gráfica dos resultado de número de quadrantes cruzados no teste de campo aberto.....	29
Figura 13	– Representação gráfica dos resultado de tempo de imobilidade no teste de nado forçado.....	30
Figura 14	– Representação gráfica dos resultado de tempo de <i>climbing</i> no teste de nado forçado.....	31

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Representação das etapas experimentais.....	25
--------------------------------------------------------	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
DEX	Dexametasona
G	Gramma
IP	Intraperitonal
KET	Cetamina
Kg	Quilograma
M	Metro
min	Minuto
mg	Miligrama
mL	Mililitro
°C	Grau Celsius
SC	Subcutânea
SS	Solução salina
TCA	Teste de Campo Aberto
TNF	Teste de Nado Forçado
Mg	Micrograma
%	Porcentagem

## LISTA DE SÍMBOLOS

- Grau

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>1.1. Depressão</b> .....	14
<b>1.2. Fisiopatologia da depressão</b> .....	15
<b>1.3. Tratamento farmacológico da depressão</b> .....	16
<b>1.4. Modelo farmacológico da depressão</b> .....	17
<b>1.5. Cetamina no tratamento da depressão</b> .....	19
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	22
<b>2.1. Geral</b> .....	22
<b>2.2. Específico</b> .....	22
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	23
<b>3.1. Animais</b> .....	23
<b>3.2. Modelo de depressão</b> .....	23
<b>3.3. Fármacos</b> .....	24
<b>3.4. Delineamento experimental</b> .....	25
<b>3.5. Estudo comportamental</b> .....	26
<b>3.5.1. Campo aberto</b> .....	26
<b>3.5.2. Nado forçado</b> .....	26
<b>4. ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	28
<b>5. RESULTADOS</b> .....	29
<b>5.1. Campo aberto</b> .....	29
<b>5.2. Nado forçado</b> .....	30
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	32
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	34
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	35

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Depressão

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V, 2014), a depressão se caracteriza pela perda de interesse por diversas atividades que outrora traziam prazer, apatia, alterações no apetite e sono, sentimentos culposos e de menosprezo por si, dificuldade na tomada de decisões, falta de concentração e, em inúmeros casos, pensamento de suicídio.

Para a determinação do diagnóstico, é necessário que os sintomas desse transtorno se apresentem de forma persistente e crônica por, pelo menos, quatorze dias, sendo necessário a presença de humor deprimido e perda de interesse ou prazer (PEREZ-CABALLERO *et al.*, 2019).

Esse distúrbio psiquiátrico é de grande seriedade e reflete uma profunda preocupação de saúde pública à nível global. Essa é uma enfermidade com ocorrências duradouras de alterações de humor e de rotina e que, para além disso, pode provocar retardo e/ou desordem psicomotora (ALI *et al.*, 2015).

A depressão é apontada como a principal causa de incapacidade e diminuição de produtividade em todo o globo, afetando cerca de 5% de pessoas em todo o mundo, iniciando muitas vezes na juventude, levando a uma alta taxa de inclinação ao pensamento suicida (WHO, 2023).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que até 2030, a depressão assumirá o segundo lugar das maiores patologias causadora de morbidade (doença cardiovascular fica à frente), o que impactará diretamente em diversos âmbitos da vida, seja o social, econômico, dentre outros (WHO, 2023).

Ainda segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 280 milhões de pessoas do mundo tem depressão, sendo esse transtorno 50% mais comum em mulheres do que em homens. Além disso, mais que 10% de mulheres gestantes ou que passaram pela experiência da gestação desenvolveram algum sinal depressivo, sem mencionar que todo ano, cerca de 700 mil pessoas praticam o suicídio decorrente de pensamento e/ou comportamentos depressivos (WHO, 2023).

Tais números permitem visualizar a necessidade de estudar mais profundamente essa patologia, visto que a mesma se mostra como um grande desafio de saúde pública em todo o mundo (LIMA-OJEDA, 2018). Diante do exposto, é necessário que seja desenvolvido cada

vez mais estudos sobre os transtornos psiquiátricos, mais especificamente, para transtornos de cunho depressivo, uma vez que o mesmo afeta milhões de pessoas em todo o mundo e é considerada como uma das comorbidades mais danosas à vida, mais ainda devido ao episódio pandêmico enfrentado pelo mundo (BARROS, 2020).

## 1.2. Fisiopatologia da depressão

As causas que levam à depressão ainda não são completamente compreendidas. Entretanto, há hipóteses (figura 1) que buscam explicar a origem patológica desse transtorno, abordando diferentes fatores e até mesmo a interação entre eles (SOUSA, 2015).

Figura 1 – Teorias das vias patológicas da depressão. A origem da depressão não é certa, mas várias hipóteses apontam diferentes vias patológicas, abordando desde um fator isolado até a interação entre mais de um fator depressor, sendo esses fatores representados pelas setas abaixo, levando ao transtorno depressivo.



Fonte: Adaptado de Sousa, 2015.

A hipótese monoaminérgica, conhecida como hipótese das monoaminas, visa explicar o processo fisiopatológico da depressão, tratando o transtorno depressivo como consequência da redução dos níveis de serotonina, norepinefrina e dopamina no sistema nervoso central (RABELO *et al.*, 2015). Tal hipótese surgiu a partir da descoberta dos efeitos benéficos dos antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoamino oxidase sobre o humor e transtorno de ansiedade por meio do aumento na disponibilidade de monoaminas na fenda sináptica (NICIU *et al.*, 2014).



Os antidepressivos atuam sobre o sistema das monoaminas e os neurotransmissores desse sistema estão atrelados às vias fisiopatológicas da depressão. Juntas, norepinefrina (NA), serotonina (5-HT) e dopamina (DA) exercem efeitos que modulam atividades corticais e subcorticais, tendo envolvimento na regulação de atividade psicomotora, sono, prazer e humor (LAFER; VALLADA FILHO, 1999).

Pacientes com depressão apresentam níveis reduzidos de serotonina, dopamina e norepinefrina em seus cérebros e baixos níveis desses neurotransmissores levam a um transtorno de humor, causando estresse ao indivíduo (SOUSA, 2015). Como principal resposta ao estresse, há a estimulação da liberação de cortisol para a circulação geral pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), o qual em excesso pode levar a quadros de ansiedade e depressão (GUPTA; RADHAKRISHNAN; KURHE, 2015).

Episódios duradouros de estresse tem grande influência na manifestação de transtornos depressivos (SILVA *et al.*, 2013). Estudos mostram que episódios de depressão muitas vezes são precedidos de momentos traumáticos e de grande estresse. Em pacientes deprimidos, há alterações endócrinas que causam desregulação no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, causada pelo aumento dos níveis de cortisol o qual tem seu nível controlado a partir do uso de antidepressivos (LEBEDEVA; CARUNCHO; KALYNCHUK, 2017).

Ainda não é possível descrever de forma definitiva a causa neurobiológica da relação estresse-depressão. Os níveis das monoaminas sofrem regulação por homeostase, ainda que de forma não tão clara, o estresse impacta o metabolismo desses neurotransmissores, participando da fisiopatologia do transtorno depressivo (SOUSA, 2015).

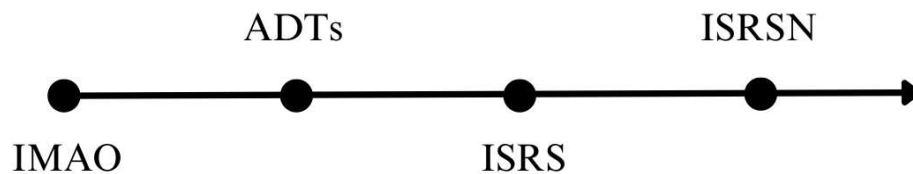
### **1.3. Tratamento farmacológico da depressão**

O tratamento de transtornos depressivos vem evoluindo com o passar do anos, e uma razão para isso foi a descoberta de novos fármacos antidepressivos, os quais estão entre os agentes antidepressivos mais prescritos para o tratamento de distúrbios psiquiátricos (MORENO *et al.*, 1999; ZHENG *et al.*, 2018).

Os fármacos antidepressivos são classificados a partir da sua estrutura química e propriedades terapêuticas. Os antidepressivos (figura 2) foram, de forma simplificada, expostas abaixo: as duas primeiras classes a surgir foram os inibidores da monoaminoxidase (IMAO) e os tricíclicos (ADTs), respectivamente. Os IMAO agem no bloqueio da enzima monoaminoxidase (MAO), a qual tem duas formas: MAO-A, ligada a

degradação de serotonina e noradrenalina; e MAO-B, ligada a degradação de dopamina (GORENSTEIN *et al.*, 1999).

Figura 2 – Cronologia das classes de fármacos antidepressivos. Ordem cronológica do desenvolvimento de classes de fármacos antidepressivos, onde sua classificação está diretamente ligada à sua estrutura química e ação terapêutica.



Fonte: desenvolvido pelos autores, 2023.

Por sua vez, a dinâmica dos antidepressivos tricíclicos (ADTs) ocorre em nível pré-sináptico, onde há o bloqueio de recaptura de monoaminas do tipo 5-HT, NA e DA, o que faz com que haja aumento no nível de aminas biogênicas no espaço sináptico. Alguns efeitos colaterais dessa classe estão relacionados com o bloqueio de receptores: muscarínicos, histaminérgicos e alfa-adrenérgicos, resultando em efeitos indesejáveis (STAHL, 1998).

Dentre alguns exemplos de IMAO estão: fenelzina e iproniazida. Enquanto amitriptilina e clomipramina são exemplos de ADTs. Apesar da sua eficácia, essas duas classes apresentavam muitos efeitos colaterais devido a sua baixa especificidade de ação, além de oferecer riscos letais em casos de dosagens diferentes (MORENO *et al.*, 1999).

Com isso, se fez necessário o desenvolvimento de medicamentos com ações farmacológicas mais específicas e com menos efeitos colaterais, o que levou ao surgimento dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), sendo a fluoxetina e citalopram os primeiros fármacos dessa classe. Esses apresentaram seletividade para inibir a recaptção de serotonina, e com isso, mostrando menos efeitos nocivos (SILVA *et al.*, 2016).

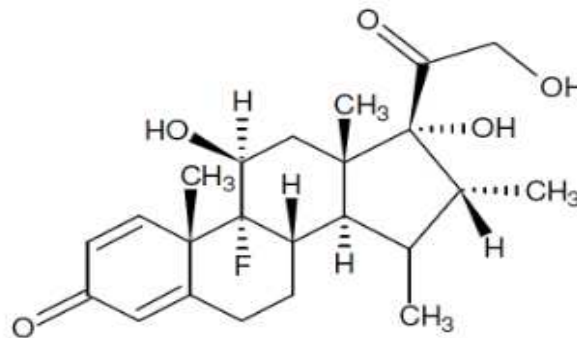
Em seguida surgem os inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRSN) que, por sua vez, inibem especificamente o transportador de recaptção de serotonina (SERT) e noradrenalina (NET), tendo venlafaxina como exemplo de fármaco dessa classe (SOUSA, 2015). Desde então, os medicamentos das classes ISRS e ISRSN são os antidepressivos mais prescritos (ABREU, 2020).

#### 1.4. Modelo farmacológico da depressão

Com o passar dos anos, inúmeros modelos animais têm sido criados e aperfeiçoados visando melhor entendimento da fisiopatologia dos transtornos e no desenvolvimento de novas terapias a partir da mimetização de quadros psicopatológicos de doenças, tais como depressão e ansiedade (JONES *et al.*, 2011; INSEL, 2007). Dentre os inúmeros modelos, os mais conhecidos quando se trata da depressão são: estresse psicossocial, inflamatório, genéticos e farmacológicos (SOUSA, 2015).

O modelo farmacológico por administração em doses repetidas do glicocorticoide dexametasona (DEX) (figura 3), visa mimetizar sintomas depressivos através da desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) (WRÓBEL, 2014).

Figura 3 – Estrutura molecular da dexametasona.



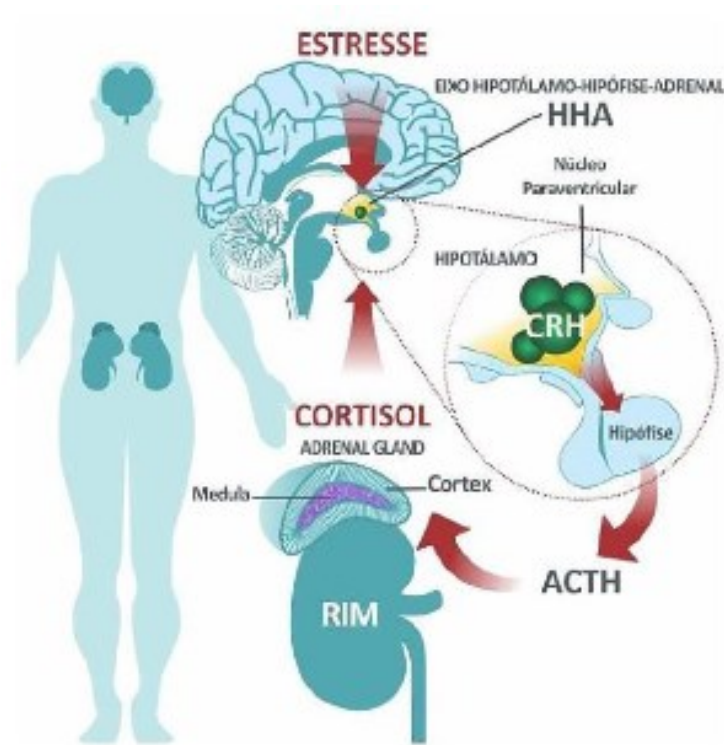
Fonte: Arsand, 2010.

Os corticosteroides contribuem para a eliminação das etapas da resposta inflamatória, levando a redução na dilatação dos capilares, diminuição na migração e nos números de leucócitos. Além disso, segundo Lima *et al* (2017), diversos corticosteroides são prescritos por apresentarem efeitos anti-inflamatórios e analgésicos, como é o caso da dexametasona e metilpredsolona.

Sousa (2015) aborda que, apesar de desenvolverem papel benéfico quando em níveis controlados, seu excesso está intimamente ligado a fisiopatologia dos transtornos depressivos, uma vez que quando em níveis desordenados, induzem a diminuição da neurogênese e promove a morte de neurônios do hipocampo. Juruena *et al* (2006) afirma que há o aumento da secreção de corticosteroides como resposta fisiológica ao estresse e outros fatores; salienta também que altos níveis e exposição crônica a estressores pode levar a uma disfunção da secreção, alteração no *feedback* negativo e desarranjo do eixo HHA.

Estudos pré-clínicos apontam a ligação entre estresse e depressão, onde roedores expostos a diferentes estímulos estressantes demonstram comportamento depressivo (ROSA *et al.*, 2014). Em modelo animal de depressão, a administração crônica de corticocóides mimetiza o distúrbio do eixo HHA (figura 4) e o sintoma depressivo promovido pelos glicocorticoides, além do desarranjo do controle no *feedback* negativo (SOUSA, 2015).

Figura 4 – Representação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA). A exposição ao estresse leva a ativação do eixo HHA, onde o hipotálamo libera CRH, o qual estimula a hipófise anterior a liberar o hormônio adrenocorticotrófico, o qual induz a liberação do glicocorticoide cortisol pela glândula adrenal.

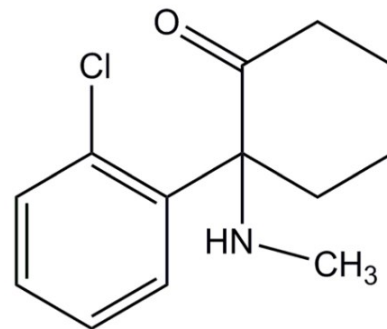


Fonte: Zuard, 2017.

### 1.5. Cetamina no tratamento da depressão

A cetamina (KET) (figura 5) classicamente é um anestésico dissociativo, no entanto mostrou rápidos e duradouros efeitos antidepressivos em pacientes, até mesmo aqueles afetados pela depressão resistente ao tratamento (FUKUMOTO *et al.*, 2017) e possui com propriedades anestésicas, analgésicas e anti-inflamatórias (CRUZ *et al.*, 2008).

Figura 5: Estrutura molecular da cetamina.



Fonte: Li e Vlisides, 2016.

Segundo DiazGranados (2010), além dos efetivos efeitos antidepressivos, a cetamina auxilia na diminuição de ideias suicidas em pacientes deprimidos.

O mecanismo antidepressivo da KET envolve o bloqueio dos receptores NMDA em interneurônios do GABA, gerando maior liberação de glutamato e, por consequência, maior ativação dos receptores AMPA. Isso faz com que a membrana tenha uma despolarização e abertura de canais de cálcio dependentes a voltagem mais rápida.

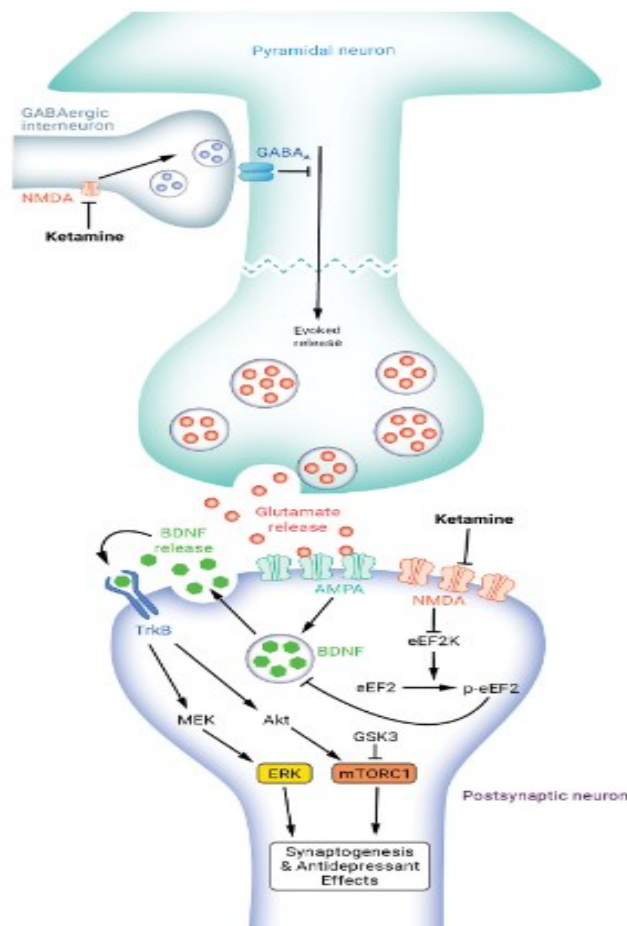
Com isso, o aumento do influxo de cálcio promove a liberação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) através da exocitose de vesículas contendo esse fator, o qual se liga ao receptor TRkB. A partir desse processo, há a ativação das vias de sinalização MEK/ERK e PI3K/Akt, resultando no aumento dos níveis dos fatores e de proteínas que estimulam as sinapses, resultando posteriormente em efeitos antidepressivos (figura 6) (ALEKSANDROVA *et al.*, 2017).

Ainda sobre a cetamina, Li e Vlisides (2016) apontam que a mesma atua como antagonista não-competitivo dos receptores NMDA, onde apresenta dois funcionamentos: o primeiro como um bloqueador dos canais abertos de NMDA, se ligando ao poro do canal, assim o bloqueando e reduzindo o tempo de abertura. Já o outro mecanismo diz respeito a um mecanismo alostérico, diminuindo frequência de abertura desses mesmos canais.

Uma pequena dose de cetamina (KET) (0,5mg/kg), é capaz de induzir resultados antidepressivos após 40min e, mais de um terço dos pacientes apresentam evolução uma semana após a administração do fármaco (LENZE *et al.*, 2016). Complementando, Hassamal *et al* (2015) afirma que após 24 horas após a administração, a resposta antidepressiva apresentada é entre 25% a 85%, enquanto que após 72 horas a taxa permanece entre 14% e 70%.

Visto isso, Feifel (2016) aponta que a eficácia elevada desse fármaco induz a uma rápida ação antidepressiva, destacando-o em meio a tantos outros tratamentos antidepressivos disponíveis. Diante disso, o estudo se torna relevante devido abordar os desafios causados pela depressão não somente no âmbito psicológico, como também nos âmbitos laboral, econômico e social. É necessário mencionar que, se faz necessário uma maior compreensão fisiopatológica do transtorno depressivo, como também o desenvolvimento e estudo de tratamentos adequados e menos prejudiciais para o mesmo, atrelado aos números crescentes de indivíduos que desenvolveram transtornos depressivos durante e após a pandemia de COVID-19 (BARROS, 2020).

Figura 6: Representação esquemática da sinalização e efeito antidepressivo da cetamina. A cetamina bloqueia os receptores NMDA em interneurônios gabamínérgicos, estimulando aumento da liberação de glutamato na fenda sináptica. Esse aumento excita os receptores AMPA, os quais levam a excitação do fator neurotrófico BDNF, o qual se liga ao receptor Trk, ativando as vias MEK/ERK e Akt/GSK3, estimulando a síntese de proteínas pró-sinápticas efeitos antidepressivos.



Fonte: Jelen e Stone, 2021.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Geral**

- Estudar a ação antidepressiva da cetamina no comportamento em um modelo de depressão induzido por dexametasona em ratos.

### **2.2. Específico**

- Identificar os efeitos comportamentais agudos da cetamina em um modelo de depressão-símile induzido por dexametasona em ratos.

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1. Animais

Foram utilizados ratos *Wistar* machos adultos, com peso entre 250g e 350g, oriundos do Biotério do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) (figura 7). Foram utilizados apenas machos, visando um maior aproveitamento e utilização necessária dos animais. Os ratos foram mantidos em local com temperatura controlada de 23° C, em ciclo de claro/escuro de 12 horas, em gaiolas com comida e *ad libitum*. Os animais foram dispostos de forma aleatória em quatro grupos experimentais (n=7-17). Para a condução dos experimentos, foi consultado o *National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (ANIMALS, 2011). O experimento foi submetido ao CEUA e aprovado sob protocolo n° 8114150218.

Figura 7 – Biotério do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da UFC. Local onde aplicação de substâncias e demais métodos experimentais, localizado no Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará (NPDM/UFC).



Fonte: imagem do autor.

#### 3.2. Modelo de Depressão

Os animais receberam doses diárias de DEX durante 14 dias consecutivos, entre os horários de 08:00 e 08:30 horas, onde cada dose equivalia a 1,5mg/kg e eram aplicadas por via subcutânea (SC). O protocolo de estímulo de depressão-símile seguiu o estudo científico de Mori *et al* e Zheng *et al*. (MORI et al., 2022; ZHENG et al., 2018).



### 3.3. Fármacos

Os animais receberam solução salina (SS) 0,9% via subcutânea (SC) (figura 3). A Dexametasona (Aziium® 2mg/ml, MSD Saúde Animal) na dose 1,5mg/kg foi diluída em solução salina, com aplicação subcutânea (SC) (figura 8). A Cetamina (cloridrato de cetamina, Cetamin® 100 mg/mL, Syntec) na dose 10mg/kg foi diluída em solução salina 0,9% e aplicada por via intraperitoneal (IP) (figura 9).

As vias de aplicação e doses de DEX e de KET foram fundamentadas em estudos já realizados previamente (SCHEUING *et al.*, 2015; WRÓBEL *et al.*, 2015). Para a administração das soluções, foi considerada a relação de 1 mL de volume para cada 350g de massa corporal do animal.

Figura 8 – Administração Subcutânea. Foram administrados salina ou DEX (1,5 mg/kg) por 14 dias, via subcutânea.



Fonte: Desenvolvido pelo autor.

Figura 9 – Administração Intraperitoneal. Foi administrado KET (10 mg/kg) aguda, via intraperitoneal, no 14º dia.



Fonte: Desenvolvido pelo autor.

### 3.4. Delineamento experimental

Para o desenvolvimento experimental (tabela 1) dessa pesquisa os animais foram divididos de forma aleatória, não apresentaram sinais comportamentais indesejados e de saúde comprometida. Os animais passaram por dois testes de comportamento sendo eles, respectivamente, Campo Aberto e Nado Forçado.

Os animais foram divididos em quatro grupos, A [solução salina (SS)]: os animais passaram por um tratamento de 14 dias, recebendo SS 0,9% via SC; B [dexametasona (DEX)]: os animais receberam DEX 1,5mg/kg, via SC, por 14 dias; C [solução salina e cetamina (SS+KET)]: os animais foram tratados com SS 0,9% durante 14 dias por via SC, sendo no último dia administrado KET 10mg/kg por via intraperitoneal (IP). Os animais do grupo D [dexametasona e cetamina (DEX+KET)] receberam DEX 1,5mg/kg via SC por 14 dias, no derradeiro dia de tratamento, 2 horas após foi administrado KET 10 mg/kg, via IP.

Duas horas após o tratamento os animais foram, submetidos, respectivamente, aos testes comportamentais de Campo Aberto e Nado Forçado. O teste de Campo Aberto teve duração de seis minutos (sendo um minuto de ambientação e cinco de teste) enquanto o Nado Forçado, cinco minutos. Após os testes experimentais, os animais foram eutanasiados por overdose anestésica (KET 300 mg/kg em adição à xilazina 30 mg/kg, em volume de 1 mL a cada 350g de peso corporal, via IP).

Tabela 1 – Representação das etapas experimentais.

Grupos	1° - 14° dia de tratamento	Último dia
SS	Solução salina 0,9% - SC	No último dia, 2 horas após administração, ocorreu os testes de Campo Aberto e Nado Forçado, respectivamente.
DEX	Dexametasona 1,5mg/kg – SC	No último dia, 2 horas após administração, ocorreu os testes de Campo Aberto e Nado Forçado, respectivamente.
SS+KET	Solução salina 0,9% - SC	No último dia, foi administrado Cetamina e 2 horas depois foram realizados os testes de Campo Aberto e Nado Forçado, respectivamente.
DEX+KET	Dexametasona 1,5mg/kg - SC	No último dia, foi administrado Cetamina e 2 horas depois foram realizados os testes de Campo Aberto e Nado Forçado, respectivamente.

Fonte: desenvolvido pelos autores, 2023.

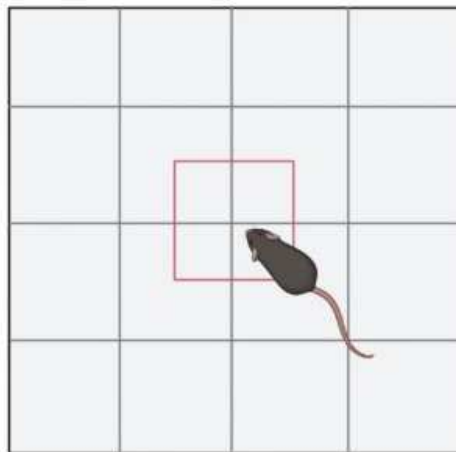
### 3.5. Estudo comportamental

#### 3.5.1. Campo aberto

Esse teste é usado para aferir a exploração animal quando submetido a um novo local (WALSH, 1976). Para o teste foi utilizado um quadrado (60 x 60 x 45) com paredes transparentes feita de acrílico, área essa dividida em quatro quadrantes. Cada animal foi posto no centro, tendo um minuto destinado para a sua habituação.

Após isso, foram observados os números de quadrantes cruzados (locomoção animal) com as quatro patas do animal, durante cinco minutos (figura 10). A higienização na arena foi realizada com álcool 70%, entre o teste de um animal e outro.

Figura 10 – Representação do teste de campo aberto. Os animais foram postos no centro de um quadrado (60 x 60 x 45) de quatro quadrantes, com 1 minuto para habituação e 5 minutos de teste propriamente dito.



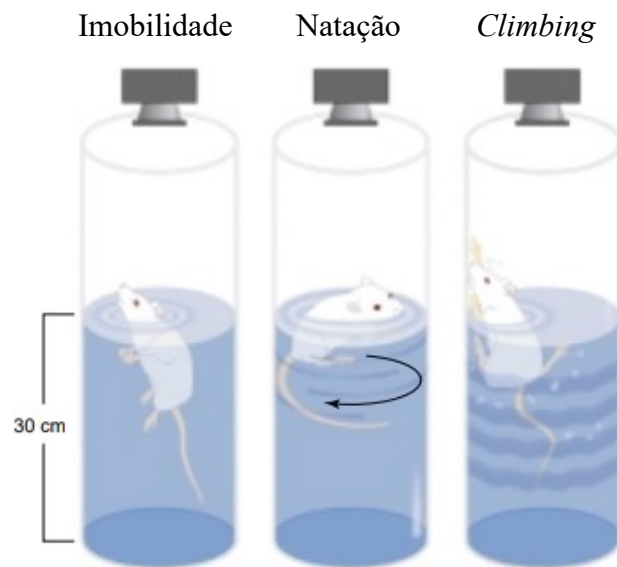
Fonte: Site do Departamento de Ciências Fisiológicas da UFSC, 2023.

#### 3.5.2. Nado forçado

Esse teste é utilizado para observação do comportamento animal em uma situação adversa, em um espaço restrito, de difícil escape e em meio à água (Porsolt *et al.*, 1977). Os ratos foram, de forma individual, postos em um recipiente cilíndrico aberto (22 cm de diâmetro e 50 cm de altura) com água à 30 cm e à temperatura média de 25°C. Durante cinco minutos, os parâmetros analisados (figura 11) foram o tempo total de imobilidade e o tempo total de *climbing* (movimentação de escalada na parede do cilindro). Foi considerada

imobilidade o descanso do animal na água, com movimentação mínima e lenta, sem luta e sem movimentação brusca para manter focinho e cabeça fora d'água.

Figura 11 – Representação do teste de nado forçado. Os animais foram postos em um cilindro com água a temperatura ambiente (25° C) e durante 5 minutos os parâmetros foram analisados.



Fonte: Hibiicke, 2020.

#### 4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

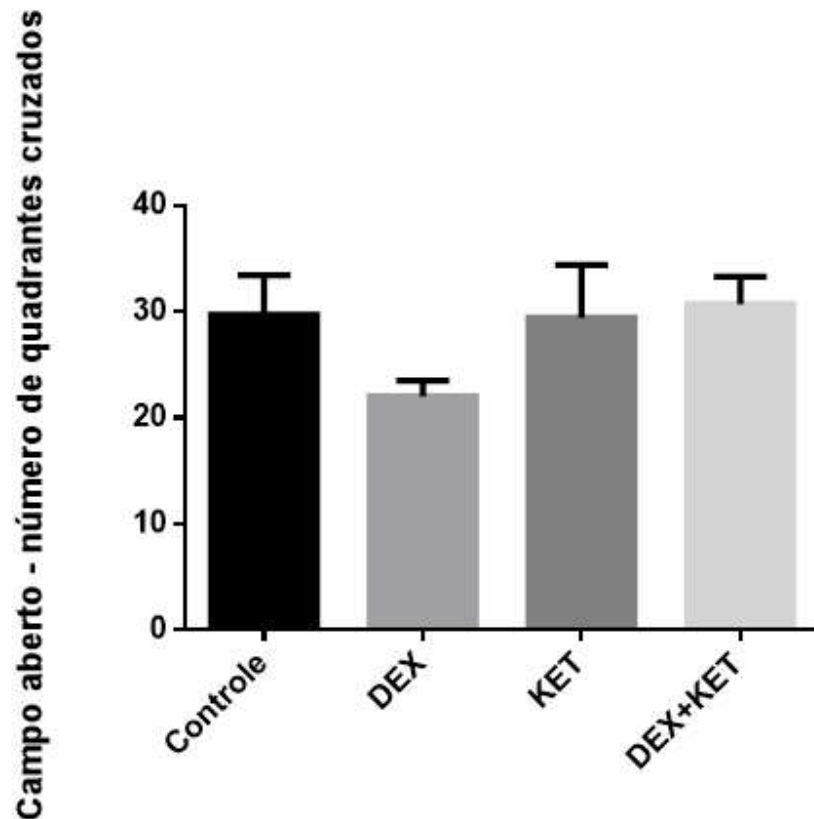
A análise estatística dos resultados foi executada por *One-way* ANOVA seguido de Tukey como teste *post hoc*. Os resultados foram apresentados como média  $\pm$  erro padrão de média (n=7). Os resultados foram analisados através do software GraphPad Prism 8.0.1 (San Diego, CA, EUA) por análise de variancia one-way ANOVA seguido de Tukey como teste *post hoc* (\*\*\*\*P<0,05, sendo apresentados “a” em relação ao grupo controle; “b” em relação ao grupo DEX).

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Campo aberto

Não houve alteração significativa no parâmetro número de quadrantes cruzados em nenhum dos grupos estudados, evidenciando que cetamina e dexametasona em associação ou de forma isolada, não afetaram a atividade locomotora dos animais [ $F(3,24)=1.363$ ,  $P=0,2780$ ] (gráfico 1).

Gráfico 1: Representação gráfica dos resultado de número de quadrantes cruzados no teste de campo aberto. Foram administrados salina ou DEX (1,5 mg/kg) por 14 dias, via SC; administração aguda de KET (10 mg/kg), via IP, no 14º dia. O teste ocorreu no derradeiro dia de tratamento, duas horas após aplicação dos fármacos. Os resultados foram apresentados como média  $\pm$  EPM (n=7). A análise estatística foi executada por *One-way* ANOVA seguido de Tukey como teste *post hoc*.

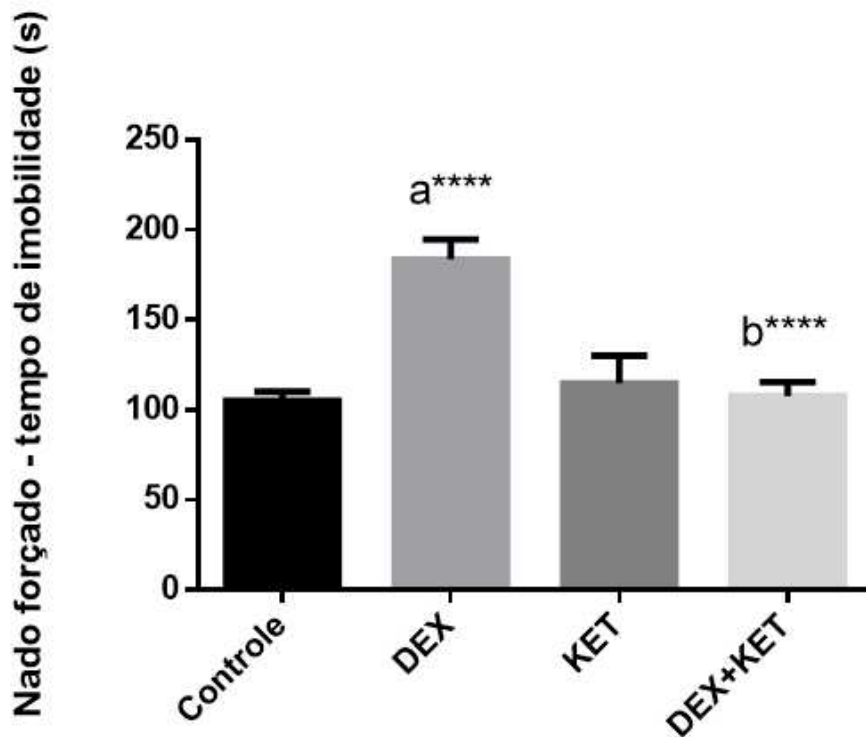


Fonte: desenvolvido pelos autores, 2023.

## 5.2. Nado forçado

No parâmetro tempo de imobilidade, houve aumento significativo do grupo DEX ( $P < 0,05$ ) em relação ao grupo controle [ $F(3,47)=17.03$ ,  $P < 0,05$ ], evidenciando efeito decorrente do modelo de depressão-símile. Tal efeito regrediu a partir da aplicação de KET associada a DEX, a qual reduziu de forma significativa o tempo de imobilidade quando comparando os grupos DEX ( $P < 0,05$ ), evidenciando propriedades antidepressivas agudas (gráfico 2).

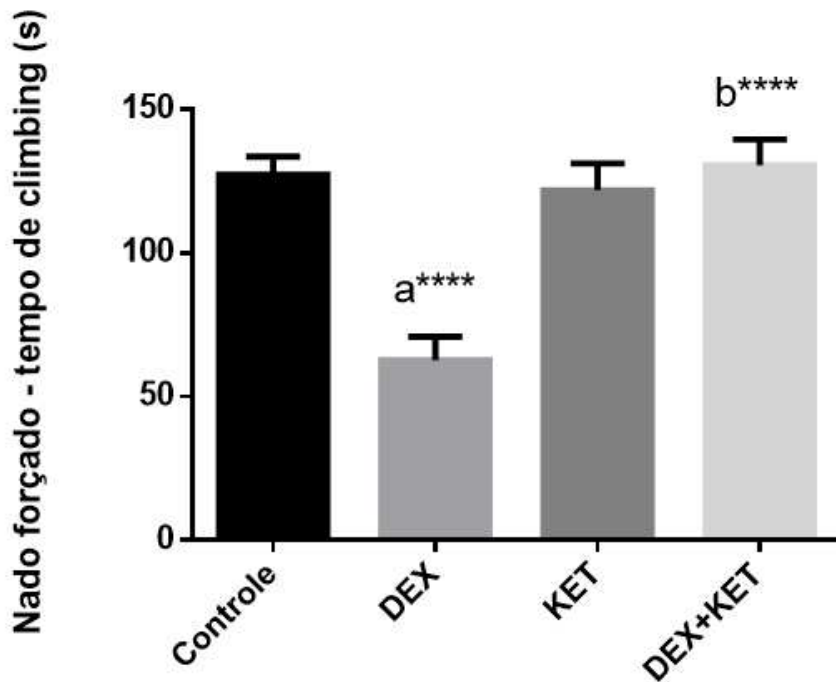
Gráfico 2: Representação gráfica dos resultado de tempo de imobilidade no teste de nado forçado. Foram administrados salina ou DEX (1,5 mg/kg) por 14 dias, via SC; administração aguda de KET (10 mg/kg), via IP, no 14º dia. O teste ocorreu no derradeiro dia de tratamento, duas horas após aplicação dos fármacos. Os resultados foram apresentados como média  $\pm$  EPM ( $n=14-17$ ). A análise estatística foi executada por *One-way* ANOVA seguido de Tukey como teste *post hoc* (\*\*\*\* $P < 0,05$ ; “a” em comparação ao grupo controle; “b” em comparação ao grupo DEX).



Fonte: desenvolvido pelos autores, 2023.

Quanto ao parâmetro de tempo de *climbing*, houve redução significativa do grupo DEX ( $P < 0,05$ ) em comparação com o grupo controle [ $F(3,42) = 16.18$ ,  $P < 0,05$ ], demonstrando efeito também decorrente do modelo de depressão-símile. A KET associada a DEX reverteu essa redução, fazendo aumentar de forma significativa o tempo de *climbing* quando comparando os grupos DEX e DEX+KET ( $P < 0,05$ ) (Gráfico 3).

Gráfico 3: Representação gráfica dos resultado de tempo de *climbing* no teste de nado forçado. Foram administrados salina ou DEX (1,5 mg/kg) por 14 dias, via SC; administração aguda de KET (10 mg/kg), via IP, no 14º dia. O teste ocorreu no derradeiro dia de tratamento, duas horas após aplicação dos fármacos. Os resultados foram apresentados como média  $\pm$  EPM ( $n = 14-17$ ). A análise estatística foi executada por *One-way* ANOVA seguido de Tukey como teste *post hoc* ( $****P < 0,05$ ; “a” em comparação ao grupo controle; “b” em comparação ao grupo DEX).



Fonte: desenvolvido pelos autores, 2023.



## 6. DISCUSSÃO

O teste de campo aberto foi aplicado à pesquisa visando analisar o comportamento de exploração do local pelos animais (Hallam *et al.* 2004). Após a análise dos resultados do TCA, não foi possível observar diferenças entre o comportamento dos grupos abordados no estudo. Essa ausência de diferença infere que os medicamentos DEX e KET não exerceram qualquer influência na atividade motora dos animais, além de não prejudicar a motilidade dos mesmos e não interferindo nos próximos testes comportamentais.

Da mesma forma, os estudos de Skupio *et al* (2015) e Wrobel *et al* (2014) ao aplicar DEX de maneira crônica e aguda em camundongos, não encontraram alterações no número de cruzamentos no teste de campo aberto e nem alterações na atividade locomotora dos camundongos estudados. Vale salientar que ambos os estudos apresentam achados um tanto semelhantes ao resultado do estudo aqui desenvolvido, e sugerem que o tratamento em questão não leva a mudanças comportamentais no âmbito de exploração por parte dos animais.

O teste de nado forçado, por sua vez, foi utilizado para analisar o comportamento animal em meio a um ambiente hostil e restrito (KRAEUTER, 2019). A partir da análise dos resultados obtidos no teste de nado forçado, foi possível observar que a dexametasona levou esses animais a um estado de depressão-símile, revelando efeitos depressivos nos ratos.

O grupo DEX+KET, por sua vez, apresentou redução significativa no parâmetro de tempo de imobilidade. Isso evidencia de forma clara a ação antidepressiva aguda da cetamina, uma vez que a mesma reverte a ação da dexametasona e, conseqüentemente, do comportamento depressivo gerado pela mesma. Fukumoto *et al* (2017), evidenciou a redução do tempo de imobilidade a partir da aplicação de cetamina em camundongos. Da mesma forma, Wang *et al* (2015) observou que a cetamina preveniu o aumento de imobilidade em ratos. O grupo que recebeu KET de forma isolada não apresentou alterações significativas, enquanto que a associação apresentou ação antidepressiva.

Quanto ao parâmetro de tempo de *climbing*, foi possível observar uma redução significativa no grupo DEX. Já o grupo DEX+KET, apresentou um aumento significativo do tempo de *climbing* em relação ao grupo DEX. Tal observação demonstra mais uma vez a ação antidepressiva da cetamina e da reversão do efeito depressivo decorrente da dexametasona, uma vez que alterou de forma positiva o comportamento dos animais quando em TNF.

A cetamina evidenciou ação antidepressiva, visto que animais em depressão-símile apresentaram comportamento depressivos amenizados quando tratados com cetamina,

evidenciando uma maior reação quando em ambientes e situações hostis e restritas, ou seja, atitudes de sobrevivência e não de apatia e desinteresse. Diante do exposto, é necessário que mais estudos sejam elaborados a fim de investigar e analisar cada vez mais o transtorno depressivo em si, assim como fármacos existentes e/ou novos para o tratamento dessa psicopatologia.

## **7. CONCLUSÃO**

O modelo de depressão se mostrou um meio importante para a análise de novos antidepressivos e estudo da depressão. Além disso, a cetamina associada levou a uma mudança de comportamento dos animais, mostrando assim, efeitos antidepressivos em animais sob depressão-símile.

## REFERÊNCIAS

- ABREU, Catarina Marques. **Antidepressivos: para além da depressão**. 2020. Tese de Doutorado.
- ALEKSANDROVA, Lily R.; PHILLIPS, Anthony G.; WANG, Yu Tian. Antidepressant effects of ketamine and the roles of AMPA glutamate receptors and other mechanisms beyond NMDA receptor antagonism. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, v. 42, n. 4, p. 222-229, 2017.
- ALI, S. H. *et al.* Resveratrol ameliorates depressive-like behavior in repeated corticosterone-induced depression in mice. **Steroids**, v. 101, p. 37–42, 2015.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION *et al.* **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. Artmed Editora, 2014.
- ANIMALS, N. R. C. C for the U of the G for the, Laboratory C and U of. **Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Guid Care Use Lab Anim**, 2011.
- BARROS, Marilisa Berti de Azevedo *et al.* **Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19**. *Epidemiologia e Serviços de saúde*, v. 29, 2020.
- CCB - Centro de Ciências Biológicas. Sala de Comportamento. Disponível em: <https://cfs.ccb.ufsc.br/sala-de-comportamento-2/>. Acesso em: 07 nov. 2023
- CRUZ, J. *et al.* Farmacologia y uso clínico de la ketamina. **Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia**, v. 4, n. 1, p. 68–79, 2008.
- DE OLIVEIRA RABELO, Raquel *et al.* Novas hipóteses fisiopatológicas da depressão. **Mostra Científica da Farmácia**, v. 2, n. 2, 2017.
- DIAZGRANADOS, Nancy *et al.* Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 71, n. 12, p. 16899, 2010.
- HIBICKE, T. *et al.* **Rats in tubes**. Disponível em: < <https://www.enthea.net/hibicke-et-al-2020.html> >. Acesso em: 07 nov. 2023.
- FEIFEL, D. Breaking Sad: Unleashing the Breakthrough Potential of Ketamine’s Rapid Antidepressant Effects. **Drug Development Research**, v. 77, n. 8, p. 489–494, 2016.

- FUKUMOTO, Kenichi *et al.* Antidepressant potential of (R)-ketamine in rodent models: comparison with (S)-ketamine. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 361, n. 1, p. 9-16, 2017.
- GORENSTEIN, C.; SCAVONE, C. Avanços em psicofarmacologia - mecanismos de ação de psicofármacos hoje. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, n. 1, p. 64–73, 1999.
- GUPTA, D.; RADHAKRISHNAN, M.; KURHE, Y. Effect of a novel 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist 4i, in corticosterone-induced depression-like behavior and oxidative stress in mice. **Steroids**, v. 96, p. 95–102, 2015.
- HALLAM, K. T. *et al.* An investigation of the effect of tacrine and physostigmine on spatial working memory deficits in the olfactory bulbectomised rat. **Behavioural brain research**, v. 153, n. 2, p. 481-486, 2004.
- HASSAMAL, S.; SPIVEY, M.; PANDURANGI, A. K. Augmentation Therapy With Serial Intravenous Ketamine Over 18 Months in a Patient With Treatment Resistant Depression. **Clinical neuropharmacology**, v. 38, n. 5, p. 212–6, 2015.
- HEDRICH, Hans (Ed.). **The laboratory mouse**. Academic Press, 2004.
- INSEL, Thomas R. From animal models to model animals. **Biological psychiatry**, v. 62, n. 12, p. 1337-1339, 2007.
- JONES, Ca A.; WATSON, D. J. G.; FONE, KCF3229756. Animal models of schizophrenia. **British journal of pharmacology**, v. 164, n. 4, p. 1162-1194, 2011.
- JURUENA, Mario F. *et al.* Different responses to dexamethasone and prednisolone in the same depressed patients. **Psychopharmacology**, v. 189, p. 225-235, 2006.
- KRAEUTER, Ann-Katrin; GUEST, Paul C.; SARNYAI, Zoltán. The forced swim test for depression-like behavior in rodents. **Pre-Clinical Models: Techniques and Protocols**, p. 75-80, 2019.
- LAFER, Beny; VALLADA FILHO, Homero Pinto. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 21, p. 12-17, 1999.
- LEBEDEVA, K. A.; CARUNCHO, H. J.; KALYNCHUK, L. E. Cyclical corticosterone administration sensitizes depression-like behavior in rats. **Neuroscience Letters**, v. 650, p. 45–51, 2017.

LENZE, Eric J. *et al.* Ninety-six hour ketamine infusion with co-administered clonidine for treatment-resistant depression: a pilot randomised controlled trial. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 17, n. 3, p. 230-238, 2016.

LI, Linda; VLISIDES, Phillip E. Ketamine: 50 years of modulating the mind. **Frontiers in human neuroscience**, v. 10, p. 612, 2016.

LIMA, C. A. A. *et al.* Oral dexamethasone decreases postoperative pain, swelling, and trismus more than diclofenac following third molar removal: a randomized controlled clinical trial. **Oral and Maxillofacial Surgery**, 2017.

LIMA-OJEDA, Juan M.; RUPPRECHT, Rainer; BAGHAI, Thomas C. Neurobiology of depression: A neurodevelopmental approach. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 19, n. 5, p. 349-359, 2018.

MORENO, Ricardo Alberto; MORENO, Doris Hupfeld; SOARES, Márcia Britto de Macedo. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 21, p. 24-40, 1999.

MORI, M. *et al.* Oxytocin treatment improves dexamethasone-induced depression-like symptoms associated with enhancement of hippocampal CREB-BDNF signaling in female mice. **Neuropsychopharmacology reports**, v. 42, n. 3, p. 356 – 361, 1 set. 2022.

NICIU, Mark J. *et al.* Glutamate and its receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. **Journal of neural transmission**, v. 121, p. 907-924, 2014.

PEREZ-CABALLERO, Laura *et al.* Monoaminergic system and depression. **Cell and tissue research**, v. 377, p. 107-113, 2019.

PORSOLT, R. D.; BERTIN, A.; JALFRE, M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. **Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie**, v. 229, n. 2, p. 327–36, 1977.

ROSA, P. B. *et al.* Folic acid prevents depressive-like behavior induced by chronic corticosterone treatment in mice. **Pharmacology, biochemistry, and behavior**, v. 127, p. 1–6, 2014.

SCHEUING, L. *et al.* Antidepressant mechanism of ketamine: perspective from preclinical studies. **Frontiers in neuroscience**, v. 9, p. 249, 2015.

SILVA, M. C. C. *et al.* Augmentation therapy with alpha-lipoic acid and desvenlafaxine: a future target for treatment of depression? **Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology**, v. 386, n. 8, p. 685–95, 2013.

SILVA, M. C. C. *et al.* Evidence for protective effect of lipoic acid and desvenlafaxine on oxidative stress in a model depression in mice. **Progress in neuropsychopharmacology & biological psychiatry**, v. 64, p. 142–8, 2016.

SKUPIO, U. *et al.* Behavioral and molecular alterations in mice resulting from chronic treatment with dexamethasone: relevance to depression. **Neuroscience**, v. 286, p. 14150, 2015.

SOUSA, C. N. S. Efeitos Comportamentais E Neuroquímicos De Ácido Alfa - Lipóico E Desvenlafaxina Em Modelo Animal De Depressão Induzido Por Corticosterona. [s.l.] Universidade Federal do Ceará, 2015.

SOUSA, C. N. S. DE *et al.* Reversal of corticosterone-induced BDNF alterations by the natural antioxidant alpha-lipoic acid alone and combined with desvenlafaxine: Emphasis on the neurotrophic hypothesis of depression. **Psychiatry research**, 2015.

WALSH, Roger N.; CUMMINS, Robert A. The open-field test: a critical review. **Psychological bulletin**, v. 83, n. 3, p. 482, 1976.

WANG, Nan *et al.* The rapid antidepressant effect of ketamine in rats is associated with down-regulation of pro-inflammatory cytokines in the hippocampus. **Upsala journal of medical sciences**, v. 120, n. 4, p. 241-248, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depressive Disorder (Depression). Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>>. Acesso em: 07 nov. 2023.

WRÓBEL, A. *et al.* The depressogenic-like effect of acute and chronic treatment with dexamethasone and its influence on the activity of antidepressant drugs in the forced swim test in adult mice. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 54, p. 243–8, 2014.

WRÓBEL, A. *et al.* The effect of imipramine, ketamine, and zinc in the mouse model of depression. **Metabolic brain disease**, v. 30, n. 6, p. 1379–86, 2015.

ZHENG, X. *et al.* Hyperglycemia Induced by Chronic Restraint Stress in Mice Is Associated With Nucleus Tractus Solitarius Injury and Not Just the Direct Effect of Glucocorticoids. **Frontiers in neuroscience**, v. 12, 19 dez. 2018.

