UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

CAMPUS SOBRAL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MARIA LORRANA ASSÊNCIO RIBEIRO

ÁCIDO LÁURICO APRESENTA EFEITOS ANTIDEPRESSIVOS EM MODELOS PREDITIVOS DE DEPRESSÃO

SOBRAL
2024

MARIA LORRANA ASSÊNCIO RIBEIRO

ÁCIDO LÁURICO APRESENTA EFEITOS ANTIDEPRESSIVOS EM MODELOS PREDITIVOS DE DEPRESSÃO

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Doenças neurodegenerativas e distúrbios do humor. Linha de Pesquisa: Neurociências.

Orientador(a): Prof. [a] Dra. Lissiana Magna Vasconcelos Aguiar.

SOBRAL

2024

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)

R37Á Ribeiro, Maria Lorrana Assêncio.
Ácido láurico apresenta efeitos antidepressivos em modelos preditivos de depressão / Maria Lorrana Assêncio Ribeiro. – 2024.
59 f.: il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Sobral, 2024.
Orientação: Profa. Dra. Lissiana Magna Vasconcelos Aguiar.
Coorientação: Profa. Dra. Inez Liberato Evangelista.

1. Ácido Láurico. 2. Depressão. 3. Efeito Neuroprotetor. I. Título.

CDD 610

MARIA LORRANA ASSÊNCIO RIBEIRO

ÁCIDO LÁURICO APRESENTA EFEITOS ANTIDEPRESSIVOS EM MODELOS PREDITIVOS DE DEPRESSÃO

Dissertação de mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Doenças neurodegenerativas e distúrbios do humor. Linha de Pesquisa: Neurociências.

Orientador(a): Prof.ª Dra. Lissiana Magna Vasconcelos Aguiar.

Aprovada em: 27/ 02/ 2024

BANCA EXAMINADORA

_____

Profª. Dra. Lissiana Magna Vasconcelos Aguiar (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

_____

Profª. Dra. Inez Liberato Evangelista (Coorientador)
Instituto Federal do Ceará (IFCE)

_____

Prof. Dr. Francisco Walber Ferreira da Silva
Universidade Estadual Vale do Acaraú
(UVA)

_____

Prof. Dr. Tiago Sousa de Melo
Centro Universitário
INTA-UNINTA

Dedico este trabalho ao meu amado Avô João Batista, que hoje se encontra ao lado do Senhor. A saudade é imensa, mas temos a certeza que um dia nos reencontraremos.

AGRADECIMENTOS

Antes de tudo e em primeiro lugar gostaria de agradecer ao meu Senhor Jesus Cristo pelo dom da vida e por seu amor incondicional mesmo sem merecer. Ingressei no mestrado em um momento muito difícil da minha vida, no qual, pensei inúmeras vezes que não conseguiria chegar até o fim, mas, durante essa trajetória, vivi o cuidado incomparável e imensurável de Deus em todos os meus dias, pois Ele é o bom pastor que deu a vida por seu filhos. Ao Senhor toda a honra e a glória!

Gostaria também de agradecer a todos os meus familiares, em especial aos meus pais, **Joaquim Assêncio Ribeiro e Maria de Fátima Ribeiro.** Sou eternamente grata pela a educação que me deram, pelos ensinamentos e por acreditarem no meu esforço e dedicação. Certamente, eles foram como combustíveis na minha trajetória para que hoje eu conquistasse o tão sonhado título de mestre.

Agradeço em especial ao meu amor, meu amado esposo e companheiro **Samuel**. Sou muito grata a Deus por você existir na minha vida. Obrigada por sonhar comigo os meus sonhos e incentivar o meu crescimento. Você vivência os meus dias e nos momentos de desânimo e dificuldade esteve sempre disposto a me ouvir e ajudar a buscar soluções. Obrigada pelo companheirismo, amor e dedicação.

E com muita alegria destino os meus mais sinceros agradecimentos a minha orientadora **Lissiana Magna Vasconcelos Aguiar**. Obrigada professora por todos os momentos de orientações, eles sempre foram enriquecedores e imprescindíveis na construção e finalização de todo o meu projeto. Sinto-me bastante orgulhosa em falar que fui sua orientanda, pois vejo em você a mansidão e sabedoria caminhando junto com o conhecimento, fazendo-a uma profissional exemplar que sempre estava disposta a ajudar.

Gostaria também de agradecer aos professores presentes na banca**,** professora **Inez Liberato Evangelista,** professor **Francisco Walber Ferreira da Silva** e professor **Tiago Sousa de Melo**. Obrigada por aceitarem contribuir com muito conhecimento para esse trabalho. Tenho certeza, que suas orientações serão muito enriquecedoras.

De forma bastante especial, quero agradecer a pessoa que durante todo o mestrado foi o meu "braço direito", meu primo e amigo **Francisco Ribeiro**. Externar meus agradecimentos ao Francisco me deixa muito emocionada, pois foi ele que esteve comigo em absolutamente todos os momentos nessa jornada de mestrado, dos dias mais fácies a aqueles mais difíceis, quando no domingo tínhamos que vim da nossa localidade para a cidade de Sobral fazer tratamento nos

animais e nem transporte para voltarmos tinha. Por causa do seu companheirismo, nunca me senti só, tinha a certeza que quando precisasse você estava lá para me ajudar e a através do seu conhecimento e experiência de laboratório tornar os momentos de aprendizado mais fácies. Francisco, obrigada por tudo, sou eternamente grata por todo seu esforço e dedicação, por todos os dias renunciados para poder estar no laboratório comigo. Eu amo a sua vida, conte comigo para tudo.

Gostaria de agradecer também aos meus colegas de mestrado: **Jordânia Magalhães, Carlito de Paulo** e **Renan Santana.** A ajuda de todos vocês foi de grande importância para a conclusão desse trabalho, pois as fases experimentais sempre requeriam a presença de várias pessoas e em todos os momentos que precisei pude contar com suas contribuições.

Agradeço também aos IC's mais prestativos, pontuais e responsáveis que conheci: **Ivna Vasconcelos** e **Clezion Vasconcelos**. Mesmo com uma rotina bastante ocupada sempre estavam dispostos a estar ajudando nos experimentos e eutanásia. Sou muito grata pela contribuição de todos vocês.

A CAPES, pelo apoio financeiro!

Aos animais, que sem escolha tiveram suas vidas tiradas para progresso da ciência!

Mas os que esperam no Senhor renovarão as forças, subirão com asas como águias; correrão, e não se cansarão; caminharão, e não se fatigarão.” (Isaías 40:31).

RESUMO

A depressão compreende um distúrbio mental incapacitante com elevada prevalência na população mundial. Apesar de haver diversos tratamentos para a depressão, os medicamentos geram muitos efeitos colaterais. Assim, o estudo de novas drogas de origem vegetal tem sido o alvo de diversas pesquisas científicas. O Ácido Láurico (LA), um dos componentes majoritários do óleo de coco, compreende um ácido graxo saturado de fácil metabolização pelo organismo possuindo ação antioxidante e anti-inflamatória. Nesse estudo avaliamos a atividade do Ácido Láurico em modelos preditivos de depressão como nado forçado e suspensão pela cauda. Para isso, camundongos swiss machos foram tratados por 14 dias com ácido láurico nas doses de 10, 20 e 40 mg/kg, fluoxetina 20 mg/kg ou salina. A avaliação comportamental mostrou que o ácido láurico apresentou efeito do tipo antidepressivo no teste do nado forçado e suspensão pela cauda e melhorou a capacidade exploratória e cognitiva dos animais. Na análise neuroquímica reduziu os níveis de malondialdeído em todas as doses administradas e recuperou os níveis de glutationa na dose de 40 mg/kg, mostrando atividade antioxidante e moduladora do sistema antioxidante endógeno. Conclui-se que o presente trabalho concedeu evidências pré-clínicas do ácido láurico como uma nova abordagem terapêutica para ser utilizado no tratamento de doenças neuropsiquiátricas como a depressão.

Palavras-chave: Ácido Láurico; Depressão; Efeito neuroprotetor.

ABSTRACT

Depression comprises a disabling mental disorder with a high prevalence in the world population. Although there are several treatments for depression, medications cause many side effects. Thus, the study of new drugs of plant origin has been the target of several scientific researches. Lauric Acid (LA), one of the major components of coconut oil, comprises a saturated fatty acid that is easily metabolized by the body and has antioxidant and anti-inflammatory effects. In this study we evaluated the activity of Lauric Acid in predictive models of depression such as forced swimming and tail suspension. For this, male Swiss mice were treated for 14 days with lauric acid at doses of 10, 20 and 40 mg/kg, fluoxetine 20 mg/kg or saline. The behavioral evaluation showed that lauric acid had an antidepressant-like effect in the forced swimming and tail suspension test and improved the animals' exploratory and cognitive capacity. In the neurochemical analysis, it reduced malondialdehyde levels in all doses administered and recovered glutathione levels at a dose of 40 mg/kg, showing antioxidant and modulating activity of the endogenous antioxidant system. It is concluded that the present work provided pre-clinical evidence of lauric acid as a new therapeutic approach to be used in the treatment of neuropsychiatric diseases such as depression

Keywords: Lauric Acid; Depression; Neuroprotective effect.

LISTA DE ILUSTRACÕES

Figura 1: Delineamento experimental: protocolo preventivo **30**

Figura 2: Teste do Nado Forçado em animais **30**

Figura 3: Teste de Suspensão pela Cauda em animais **31**

Figura 4: Teste do Campo Aberto em animais **31**

Figura 5: Teste do Labirinto em Y em animais **32**

Figura 6: Teste de Reconhecimento de Objetos em animais **33**

Figura 7: Efeito do tratamento com ácido láurico e fluoxetina sobre o tempo de imobilidade no teste do nado forçado em camundongos **35**

Figura 8: Efeito do tratamento com ácido láurico e fluoxetina sobre o tempo de imobilidade no teste de suspensão pela cauda em camundongos **36**

Figura 9: Efeito do tratamento com ácido láurico e fluoxetina na atividade exploratória espontânea no teste do campo aberto em camundongos **37**

Figura 10: Efeito do tratamento com ácido láurico e fluoxetina na atividade exploratória espontânea no teste do campo aberto em camundongos no 14° dia **38**

Figura 11: Efeito do tratamento com ácido láurico e fluoxetina na memória de curto prazo através do teste de reconhecimento de objeto em camundongos **39**

Figura 12: Efeito do tratamento com ácido láurico e fluoxetina na análise da memória de trabalho través do teste do Labirinto em Y em camundongos **40**

Figura 13: Efeito do ácido láurico e fluoxetina sobre a concentração de malondialdeído no hipocampo, córtex pré-frontal e corpo estriado de camundongos **41**

Figura 14: Efeito do ácido láurico e fluoxetina sobre as concentração de nitrito e nitrato no hipocampo, córtex pré-frontal e corpo estriado de camundongos **42**

Figura 15: Efeito do ácido láurico e fluoxetina sobre a concentração de glutationa reduzida no hipocampo, córtex pré-frontal e corpo estriado de camundongos **43**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADEB	Associação de Apoio aos Doentes Depressivos e Bipolares
AChE	Acetilcolinesterase
AlCl	Cloreto de Alumíneo
ANOVA	Análise de Variância
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
BHE	Barreira Hematoencefálica
CAT	Capacidade Total Antioxidante
cDNA	DNA complementar
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CPF	Córtex pré frontal
DA	Doença de Alzheimer
D-GAL	G-galactose
DM	Depressão Maior
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
eAAtl	Transportador de aminoácido excitatório
ecSOD	Superóxido Dismutase Extracelular
EPM	Erro padrão da média
EUA	Estados Unidos da América
GC	Glicocorticoide
GSH	Glutationa
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
HPRT	Hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase
IL-b	Interleucina beta
IMAO	Inibidore da Monoamina Oxidase
iNOS	Óxido Nítrico Induzível Sintase
LA	Ácido Láurico
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MnSOD	Superóxido Dismutase de Manganês
NaCl	Cloreto de Sódio
Nrf2	Fator Nuclear 2
Ppia	Peptidilprolil isomerase
Qpcr	Reação em cadeia da polimerase em tempo real
RNA	Ácido ribonucleíco
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
SBCAL	Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório
SOD	Superóxido Dismutase
SNC	Sistema Nervoso Central
SSRIs	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TCA	Teste de campo aberto
TCMs	Triglicerídeos de cadeia média
TNF	Teste do nado forçado
TNF-a	Fator de necrose tumoral - alfa
TRO	Teste de reconhecimento de objeto
Trop	Tropomiosina
TSC	Teste da suspensão pela cauda
VO	Via oral

SUMÁRIO

1	**INTRODUÇÃO**	**14**
2	**REFERENCIAL TEÓRICO**	**17**
2.1	**Depressão**	**17**
2.2	**Tratamento**	**20**
2.3	**Modelos preditivos de efeitos antidepressivos**	**21**
2.4	**Ácido Láurico**	**22**
3	**HIPÓTESE CIENTÍFICA**	**24**
4	**OBJETIVOS**	**25**
4.1	**Objetivo Geral**	**25**
4.2	**Objetivos Específicos**	**25**
	MANUSCRITO PARA PUBLICAÇÃO FORMATADO	**26**
1	**INTRODUÇÃO**	**27**
2	**MATERIAIS E MÉTODOS**	**28**
2.1	**Animais**	28
2.2	**Drogas**	29
2.3	**Modelo experimental**	**29**
2.3.1	***Administração repetida de ácido láurico (modelo preventivo)***	**29**
2.4	**Testes Comportamentais**	**30**
2.4.1	***Teste do nado Forçado (TNF)***	**30**
2.4.2	***Teste de Suspensão pela Cauda (TSC)***	**30**
2.4.3	***Teste do Campo Aberto (TCA)***	**31**
2.4.4	***Teste de Labirinto em Y (Y maze)***	**32**
2.4.5	***Teste de Reconhecimento de Objetos (TRO)***	**32**
2.5	**Eutanásia e dissecação das áreas cerebrais**	**33**
2.6	**Ensaios Neuroquímicos**	**33**
2.6.1	***Determinação da peroxidação lipídica (TBARS)***	**33**
2.6.2	***Determinação da concentração de nitrito/nitrato***	**33**
2.6.3	***Determinação da concentração de glutationa reduzida***	**34**
2.7	**Análises Estatísticas**	**34**
3	**RESULTADOS**	**34**
4	**DISCUSSÃO**	**44**

5 CONCLUSÃO..... **49**
6 AGRADECIMENTOS..... **49**
7 CONFLITOS DE INTERESSE..... **49**
REFERÊNCIAS..... **50**
ANEXO - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA..... **58**

1 INTRODUÇÃO

A depressão caracteriza-se como um transtorno mental multifatorial podendo sobrevir em qualquer momento da vida do ser humano, gerando um conjunto de consequências que serão refletidas tanto na vida pessoal como na área social, com isso, ocorre um aumento de pensamentos conturbados e autodestrutivos podendo levar o indivíduo em últimas instâncias ao suicídio (Barroso; Oliveira; Andrade, 2018). Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), até 2018 esse transtorno mental atingia cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo considerado o segundo maior problema de saúde pública mundial. No entanto, com a pandemia provocada pelo SARS-CoV-2 houve um aumento de 25% nos casos de depressão e ansiedade, totalizando cerca de 129 milhões de novos casos registrados (OMS, 2022).

Nos últimos anos, os transtornos depressivos têm sido classificados em diversas tipologias: Transtorno Disruptivo de Desregulação do Humor, Transtorno Depressivo Maior, Transtorno Depressivo Induzido por Substância/Medicamento e Depressão devido a outra condição médica. Essa classificação é baseada colocando em evidência o caráter do episódio depressivo, abordando dessa forma suas características clínicas e gravidade de acometimento (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM, 2014).

O transtorno depressivo maior representa a condição clássica desse grupo de transtornos. Ele é caracterizado por episódios distintos de pelo menos duas semanas de duração (embora a maioria dos episódios dure um tempo consideravelmente maior) envolvendo alterações nítidas no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas, e remissões interepisódicas. O diagnóstico baseado em um único episódio é possível, embora o transtorno seja recorrente na maioria dos casos (DSM, 2014).

As causas concretas para o surgimento de quadros depressivos ainda não se encontram totalmente esclarecidas, no entanto, estudos investigativos indicam que há uma junção de fatores genéticos, biológicos, contextuais e psicológicos (Teles, 2019). Segundo Costa e Alves (2023), a genética pode ser considerada um fator significativo no desenvolvimento da depressão, onde, a interação de um conjunto de genes pode exercer atividade contributiva, fazendo com que a pessoa tenha uma maior predisposição genética a desenvolver o transtorno depressivo que, em conjunto a situações acumulativas estressantes, traumas psicológicos, descontentamentos na realização de atividades cotidianas, momentos tristes e angustiantes compreendem potentes agentes para o aparecimento dos primeiros sintomas correspondentes a depressão.

Com relação à fisiopatologia da depressão, os estudos investigativos mostram que

durante os episódios depressivos, ocorre redução da função do sistema de neurotransmissores do grupo das monoaminas, redução dos níveis de fatores de crescimento como BDNF, alterações nas vias de sinalização que são responsáveis pela plasticidade celular, alterações neuroendócrinas e até mesmo modificações anatômicas, como a redução do hipocampo. Essas alterações na função e na anatomia de áreas do SNC associadas a depressão podem estar relacionadas a mecanismos fisiopatológicos que envolvem neuroinflamação, aumento do estresse oxidativo, geração de espécies reativas e apoptose (Barbosa *et al.*, 2020).

Estudos pré-clínicos e clínicos revelaram que o aumento na produção de EROs em contraste com a exaustão das defesa antioxidantes são responsáveis por desencadear alterações na estrutura do cérebro. Consequentemente, com o aumento do estresse oxidativo, vias de sinalização pró- inflamatórias são ativadas desencadeando assim vários processos inflamatórios através do aumento dos níveis de citocinas. Além disso, a depressão pode estar associada a um desequilíbrio nos níveis de vários fatores que acometem a neurodegeneração e a neuroproteção, como desregulações nos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e o fator nuclear (NF)-kB (Bakunina *et al.*, 2015).

As áreas cerebrais diretamente envolvidas nesse transtorno mental são: córtex-pré-frontal, hipocampo e corpo estriado. O córtex pré-frontal (CPF) corresponde à parte anterior do lobo frontal do cérebro e estar associado à memória, ao aprendizado e a execução das atividades. Este possui três regiões funcionais intimamente ligadas à depressão, que são: Área ventromedial, responsável pelo raciocínio, comportamento e planejamento das ações, região dorsolateral associada à memória e atividade metabólica e área orbital lateral vinculada às emoções (Csabai; Wiborg; Czém, 2018).

Diante disso, na existência de situações em que há um contínuo de estímulos considerados ameaçadores que são processados no córtex pré-frontal pode deflagrar desequilíbrio das suas funções, resultando em alterações no comportamento social e emocional do indivíduo. O corpo estriado, assim como o CPF, também está relacionado com a função emocional e de aprendizagem, sendo assim, perturbações nessas regiões poderão resultar em sintomas associados à depressão (Naik *et al.*, 2020).

Quanto ao hipocampo, componente importante do sistema límbico, é responsável pela formação e consolidação de novas memórias, na presença de quadros depressivos recorrentes e duradouros ocorre importante redução de sua massa. O hipocampo possui vários receptores para o hormônio glicocorticoide (GC) e sua ativação provoca uma limitação na resposta do cérebro ao estresse devido ocorrer à inibição da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, levando assim ao desenvolvimento da depressão e alterações no processamento das memórias

(Mateus *et al.*, 2024).

Estudos envolvendo animais, especificamente camundongos, têm contribuído para o entendimento da etiologia de transtornos depressivos como também a busca de novos alvos terapêuticos, entre eles, os modelos preditivos são ferramentas bastante utilizadas para o desenvolvimento de novas pesquisas e elucidação de diversos mecanismos relacionados à fisiopatologia da depressão ainda não esclarecidos (Petkovic e Chaudhury, 2022).

Os medicamentos utilizados para tratar a depressão são conhecidos comumente como antidepressivos, os mais utilizados são: os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina (duais) e antidepressivos tricíclicos. Apesar de serem amplamente comercializados, estes podem trazer uma gama de efeitos colaterais e adversos aos pacientes. Além dos efeitos colaterais e das possíveis interações farmacológicas, muitos pacientes não respondem bem ao tratamento com os antidepressivos necessitando aumentar a dose ou fazer associações (Costa, 2018). Segundo Teng *et al*. (2021), uma grande parte dos pacientes não conseguem obter uma boa resposta ao primeiro tratamento, levando estes a trocarem o medicamento constantemente até encontrar o ideal ao seu caso.

Diante desses problemas associados à utilização de antidepressivos, existe uma busca incessante por novos tratamentos, que possam ser mais eficazes e bem tolerados pelos pacientes. Os compostos naturais e bioativos compreendem uma fonte importante para o desenvolvimento de novas drogas com atividade antidepressiva. Inserido nesse contexto, encontra-se o ácido láurico (LA), que integra um percentual de 40,8% da composição química do óleo de coco, sendo considerado o componente majoritário mais abundante. Classificado como um ácido graxo de cadeia média, o ácido láurico que apesar de constituir um ácido gorduroso saturado é de fácil metabolização pelo organismo. Estudos envolvendo o óleo de coco, com ênfase no LA mostraram que este componente pode apresentar um conjunto de benefícios para a saúde, que inclui a redução de lipídios, atividade antioxidante e anti-inflamatória (Mccarty e Dinicolantonio, 2016).

Diante dessas informações convém ressaltar também que o ácido láurico é capaz de atuar no estresse oxidativo, reduzindo a produção de radicais livres, que segundo a literatura o acúmulo de espécies reativas de oxigênio constitui um importante fator neurológico para acarretar as desordens cerebrais, culminando no desenvolvimento de doenças psicossomáticas como a depressão (Morris *et al*., 2017).

2 REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 Depressão

A depressão compreende uma doença psicossomática cerebral que acomete a população mundial desde a antiguidade. Quando ainda não era esclarecida pela literatura científica, o estado melancólico profundo decorrente de quadros depressivos era confundido com doenças relacionadas ao fígado, devida ambas as patologias apresentarem alguns sintomas em comum, como o estado de apatia, letargia e tristeza (Franco; Costa; Leão, 2016).

Apenas no século XVII o termo depressão passou a ser utilizado para associar estados de tristeza e desânimo, no entanto, suas causas eram atribuídas a questões religiosas e intelectuais. Somente na década de 1950 que a hipótese de haver um conjunto de fatores biológicos atrelados a quadros depressivos passou a ser considerada uma verdade absoluta, convém ressaltar que foi exatamente nesse período que foi formulado o primeiro medicamento psicofármaco, sendo considerado um dos marcos mais importantes da psiquiatria moderna (Franco; Costa; Leão, 2016).

Dados do último mapeamento sobre a depressão divulgados pela Organização Mundial da Saúde (2022), revelaram que no Brasil cerca de 5,8% da população sofre com esse transtorno mental, o equivalente a 11,7 milhões de brasileiros. Diante disso, o Brasil é considerado o país com maior prevalência da doença na América Latina e ocupa a segunda colocação com relação as Américas, ficando atrás somente dos Estados Unidos.

De acordo com Malhi e Mann (2018) é mais provável que o primeiro episódio depressivo manifeste-se num período de vida que se estende desde a adolescência permeando até os 40 anos, porém, dentro desse prognóstico dados relatam que 40% dos pacientes desenvolveram o primeiro episódio antes dos 20 anos. Destaca-se ainda que a maior prevalência da doença concentra-se nas mulheres. De acordo com a Pesquisa Vigitel realizada em 2021, um dos mais amplos inquéritos de saúde do país, 14,7 % das mulheres afirmaram ter recebido o diagnóstico da depressão em comparação com 7,3 % dos homens.

A depressão costuma manifestar-se nos indivíduos através de um conjunto de sintomas, sejam eles físicos como dores de cabeça, abdominais e musculares, cansaço e fadiga muscular, como especificamente emocionais atrelados ao humor, como baixa autoconfiança, baixa autoestima, irritabilidade, apatia e pensamentos negativos e destrutivos, e cognitivos trazendo prejuízos à memória, a tomada de decisões, aprendizado e concentração. Quando esses sintomas se manifestam cronicamente e de forma intensa, o indivíduo acometido pode ter prejuízos tanto nas suas atividades diárias como também na sua vida pessoal.

Com relação aos fatores desencadeadores da depressão, nos últimos 40 anos estudos

tem comprovado que o principal fator ambiental que desencadeia quadros depressivos é o estresse crônico, causando alterações na plasticidade sinápticas de regiões cerebrais límbicas responsáveis pelo humor (BASTOS, 2020). Situações estressantes contínuas resultam em prejuízos na neurotransmissão de serotonina, hormônio produzido a partir do aminoácido triptofano e que é responsável por várias funções no organismo, dentre elas a promoção do bom humor e melhoras das funções cognitivas. Anteriormente acreditava-se que o único fator responsável por desenvolver a depressão seria a genética, porém, sabe-se que essa doença psiquiátrica compreende um transtorno multifatorial, onde, alterações genéticas, biológicas e fatores ambientais agindo mutuamente podem compreender agentes desencadeadores (Costa e Alves, 2023).

A depressão pode manifestar-se com quadro sintomático leve, moderado ou grave e com duração de tempo que pode ir de semanas até mesmo anos. Baseado nessas informações a Associação Psiquiátrica Americana (American Psychiatric Association, APA), classifica os transtornos depressivos em diversos tipos.

A *Depressão Maior* (DM) inclui pacientes com sintomas depressivos recorrentes há pelo menos duas semanas, como: tristeza profunda, desmotivação nas atividades diárias e diminuição do prazer, apatia, sentimento de culpa e inutilidade, alterações cognitivas e pensamentos assíduos de morte. Esse quadro sintomático culmina em prejuízos que serão refletidos na vida pessoal e social do indivíduo (Woiciekoski *et al.*, 2018).

O *Transtorno Disruptivo de Desregulação do Humor* tem como principal característica explosões de raivas recorrentes, que ocorrem em média 3 vezes por semana. Os acometidos por esse tipo de depressão apresentam comportamentos irritados praticamente durante todo o dia e ações violentas que são desproporcionais as situações que se apresentam (Souza e Rodrigues, 2020).

Diferentemente das tipologias citadas anteriormente, a *Distimia* caracteriza-se por desenvolver um quadro sintomático leve, porém, por longos períodos de tempo (superior a 2 anos). Nesta, o paciente é capaz de realizar suas atividades rotineiras, mesmo podendo apresentar baixo rendimento em alguns momentos, devido à distimia provocar alterações no humor (Canale e Furlan, 2013).

O *Transtorno Disfórico Pré-menstrual* possui características muito semelhantes ao quadro sintomático da TPM (Tensão Pré-menstrual) e seus sintomas tendem a aparecer antes do início do período menstrual. Porém, a síndrome disfórica menstrual é constituída por sintomas emocionais intensos correspondendo dessa forma um tipo de depressão (Carvalho *et al.*, 2021).

Além dessas classificações abordadas, o *Transtorno Depressivo Induzido por Substâncias/Medicamento* constitui um outro tipo de depressão, no qual, é desencadeado pela utilização de medicamentos, como contraceptivos, anti-hipertensivos e anti-inflamatórios. E por fim, a *Depressão Devido a Outra Condição Médica* que tem como característica essencial um período de humor deprimido que está associado aos efeitos fisiológicos de outra condição médica (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 2014).

Para explicar a fisiopatologia da depressão existem três hipóteses principais. A primeira hipótese mais discutida e estudada pela comunidade científica é a *Teoria Monoaminérgica,* no qual explica que o surgimento de quadros depressivos esteja associado ao decaimento das taxas de monoaminas (noradrenalina, serotonina e dopamina) na fenda sináptica, trazendo alterações na transmissão dos impulsos nervosos e prejuízos no sistema de comunicação neuronal (Gonçalves, 2012). A segunda teoria é a hipótese *Neurotrófica,* que vem propor que o transtorno depressivo pode surgir a partir da redução dos níveis de BDNF (Fator neurotrófico derivado do cérebro) causados por estresses crônicos. Assim, a diminuição da expressão de BDNF pode culminar numa redução acentuada do volume do hipocampo, porém, seu estado pode ser revertido com a administração de antidepressivos que resultará concomitante na diminuição do quadro depressivo sintomático. A terceira é a hipótese *Neuroimunoendócrina*. O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é responsável pelo funcionamento neuropsiquiátrico, devido os hormônios serem sintetizados no interior deste componente endócrino. Assim, ao sofrer alterações que podem prejudicar o seu funcionamento, os níveis de cortisol começam a se elevar (Armario *et al.,* 2023).

Essa desregulação neuronal promove alterações no hipocampo, resultando em perda de memória. Além disso, há o envolvimento da neuroinflamação onde citocinas pró-inflamatórias passam a ser recrutadas em decorrência da injúria cerebral, estas provocam mais danos às estruturas neuronais contribuindo para o desenvolvimento da depressão (Vilila, 2014). As alterações no hipocampo, caracterizadas pela redução de seu tamanho em decorrência do cortisol, constitui um dos principais fatores que desencadeia a deterioração das funções cognitivas, especificamente danos na memória, assim problemas de esquecimento, concentração e processamento de informações passam a serem recorrentes, porém como mencionado anteriormente essa condição pode ser revertida através da ação dos antidepressivos em conjunto com a plasticidade do hipocampo (Keller, 2017).

Recentemente, os estudos têm mostrado que várias doenças do SNC podem estar relacionadas intimamente com os danos oxidativos. Assim, a depressão por compreender uma doença neuropsiquiátrica e neurodegenerativa pode ser desenvolvida através da produção

exacerbada de radicais livres provenientes do estresse oxidativo. O estresse oxidativo leva a um grande aumento na síntese de espécies reativas de oxigênio que desencadeiam o processo da neuroinflamação através do sistema imunológico resultando na produção de fatores neurotóxicos que irão ocasionar danos e morte celular (Wei *et al.*, 2024; Zhao *et al.*, 2024).

2.2 Tratamento

Atualmente as principais linhas de tratamento para a depressão incluem a utilização de medicamentos e as psicoterapias. Dentre os tratamentos medicamentosos, os antidepressivos constituem a opção mais utilizada pela medicina que em associação com a psicoterapia pode gerar resultados positivos mais rápidos no quadro de saúde do paciente (Bastos, 2020). Ao tratar um episódio depressivo o objetivo primordial é a remissão por completa do quadro depressivo e de forma geral, esse objetivo pode ser atingido através do uso de medicamentos antidepressivos em conjunto com a terapia psicológica. É possível, em casos leves de depressão, o tratamento psicológico ser suficiente na remissão dos sintomas. Porém, em diagnósticos classificados como graves os medicamentos devem ser considerados o tratamento de primeira linha (Gartlehner *et al.*, 2017).

O mecanismo principal de ação da maioria dos antidepressivos é atuar na neurotransmissão monoaminérgica, modificando e corrigindo o sistema de comunicação neuronal em áreas especificas do sistema nervoso central que atuam na regulação do estado de humor quando este se encontra afetado negativamente. Essas alterações desencadeadas pela medicação repercutem diretamente na sinalização intracelular e nas vias de segundo mensageiro. Assim, mudanças na expressão gênica, neurogênese e plasticidade sináptica começam a ocorrer, culminando em efeitos benéficos (Sharp, 2013).

Existem três classes de medicamentos farmacológicos mais utilizados no tratamento da depressão: inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina (IRSN) e os antidepressivos tricíclicos. A finalidade principal desse conjunto de fármacos é aumentar as concentrações na fenda sináptica dos neurotransmissores serotonina, noradrenalina e dopamina, resultando dessa forma no aumento da excitação das vias cerebrais associadas ao bem-estar emocional (Costa, 2018).

Nos últimos anos os ISRSs passaram a ser considerados a classe de medicamentos de primeira linha, mesmo possuindo eficácia moderada, apresentando efeito relevante notório somente após semanas do início do tratamento. Porém, como toda droga, os ISRSs podem também apresentar um conjunto de efeitos colaterais significativos no paciente como ganho de

peso, náuseas, disfunção sexual, dores de cabeça recorrentes, síndrome de retirada. Esses efeitos quando muito intensos podem reduzir a tolerabilidade ao medicamento e estarem relacionados à não adesão dos pacientes (Zhao, *et al.;* 2023).

Apesar da existência de um conjunto de terapias medicamentosas destinadas ao tratamento da depressão muitos pacientes não respondem adequadamente aos tratamentos prescritos, levando a necessidade de aumento da dose, troca constante de medicações e prolongamento do quadro sintomático que repercute diretamente no aumento do sofrimento e impacta na qualidade de vida destes indivíduos. Cerca de 68% dos pacientes com depressão não obtêm a remissão com um tratamento de primeira linha e 16 % não respondem de maneira alguma (Park *et al.*, 2021). Tendo em vista essa abordagem relacionada aos efeitos negativos associados aos antidepressivos, diversos estudos vêm sendo desenvolvidos com o objetivo de descobrir novas drogas com maior eficácia e com efeitos colaterais mínimos. Dessa forma, os compostos naturais desempenham um importante papel na consolidação dessas perspectivas (Newman;Cragg, 2016; Malhi; Mann, 2018).

2.3 Modelo preditivo de efeitos antidepressivos

Os modelos experimentais utilizando animais constituem uma ferramenta com elevado grau de importância na busca de novas drogas com atividade terapêutica. Dentro desse contexto, há décadas a psiquiatria tem usado regularmente os modelos animais na finalidade de estender o entendimento acerca dos transtornos mentais buscando novas formas de tratamento psicofarmacológico. Devido à depressão constituir uma doença caracterizada principalmente por sintomas psicológicos é inviável que um modelo seja capaz de mimetizar por completo as características biopsicossociais de patologias humanas em animais. Porém, com o passar dos anos, esses modelos têm recebido diversos aperfeiçoamentos na busca de simular quadros complexos de patologias psicológicas (Yalcin; Aksu; Belzung, 2005).

Diante desse conjunto de informações, destaca-se então o modelo preditivo associado à depressão. Neste, os animais tratados anteriormente com a substância alvo de investigações terapêuticas são submetidos a um conjunto de testes comportamentais. Esses testes visam submeter os animais a condições estressantes que podem desencadear alterações neuroquímicas e comportamentais relacionadas à depressão. Após, sucede-se o estudo e avaliação dos parâmetros observados nos animais no decorrer dos testes correlacionando-os com o objetivo terapêutico da droga utilizada. Assim, é possível presumir se a substância usada pode apresentar atividade antidepressiva (Silveira, 2018).

Os testes comportamentais mais utilizados no modelo preditivo é o teste do nado forçado

e suspensão pela cauda. O primeiro consiste em submeter o animal a uma condição potencialmente estressante, a natação forçada. Nesta, após um período intenso de atividade o animal tende a ficar imóvel, realizando apenas pequenos movimentos para não afundar. Os estudos desenvolvidos utilizando esse teste mostraram que o tratamento com antidepressivos diminui o tempo que o animal fica imóvel. No segundo teste, o animal é suspenso por sua cauda que é presa com uma fita adesiva em uma plataforma e é contabilizado o seu tempo de imobilidade. Vale ressaltar que esses testes são poucos sensíveis, sendo importante também à realização de testes neuroquímicos e testes que avaliem demais parâmetros associados à depressão, como alterações na capacidade cognitiva. Assim o Y Maze, o Reconhecimento de Objetos e o teste de Campo Aberto constituem outros métodos que permitem avaliar alterações cognitivas e a capacidade exploratória nos animais, permitindo assim o estudo de compostos que possam apresentar ação antidepressiva (Brandwein *et al.*, 2023).

2.4 Ácido Láurico

O ácido dodecanóide conhecido mais comumente por ácido láurico compreende um ácido saturado gordo com fórmula estrutural CH3(CH2)10COOH. Caracteriza-se por ser o ácido principal do óleo de coco, leite de coco e óleo da semente da palma. Além disso, pode ser encontrado também em diversos alimentos como sementes, frutas e como componente do leite materno em humanos. No óleo de coco virgem o LA chega a representar mais de 40% dos TCMs (Triglicerídeos de Cadeia Média) e estudos tem relatado os vários benefícios à saúde humana associada à ingestão desse componente majoritário do óleo de coco. Convém ressaltar que a estrutura do LA permite que este seja absorvido facilmente pelo intestino, apresenta boa capacidade de distribuição e de degradação pela lípase, enzima produzida pelo pâncreas que além de clivar a estrutura do ácido láurico o transforma em monolaurina (Barreto, 2020).

Com relação ao seu perfil de toxicidade, por se tratar de um ácido graxo saturado de cadeia média, foi aventada a possibilidade de que a ingestão de altas concentrações de LA na dieta poderia aumentar o risco de desenvolvimento de doença arterial coronariana, caracterizada pela obstrução das artérias em decorrência da elevação dos níveis de colesterol considerados como ruins. Porém, um importante estudo com 38 mulheres obesas mostrou que após 38 semanas consumindo óleo de coco virgem com concentrações aumentadas de LA não houve alterações nos níveis de colesterol total e LDL (Valente, 2017).

Pesquisas têm demonstrado vários efeitos benéficos promovidos pelo ácido láurico, entre eles a redução de lipídeos, atividade anti-inflamatória e antioxidante. Destacando-se a

redução do estresse oxidativo, processo que resulta na geração de espécies reativas de oxigênio conhecidas comumente como radicais livres que em altas concentrações no organismo pode desencadear várias alterações celulares, inclusive provocando a morte celular. Um estudo envolvendo ratos espontaneamente hipertensos concluiu que o tratamento com ácido láurico além de reduzir a pressão arterial nesses animais atuou também na redução do estresse oxidativo nos rins e coração (Alves, *et al.*, 2017).

Além disso, há indícios que o LA pode atuar na atividade neuroprotetora do SNC, tendo influência nos parâmetros cognitivos e de memória, através da ação modeladora nos processos que podem provocar a morte da célula, como o estresse oxidativo. Como consequência ocorre a prevenção do desiquilíbrio das macromoléculas do DNA. Portanto, trata-se de uma molécula promissora para ser utilizada em pesquisas para o tratamento de distúrbios neurológicos, como a depressão (Rahim *et al.*, 2017).

3 HIPÓTESE CIENTÍFICA

O ácido láurico tem demonstrado apresentar atividades biológicas promissoras, como agente antioxidante, anti-inflamatório, redutor de lipídios e neuroprotetor em estudos envolvendo modelos animais. A depressão possui entre os seus possíveis mecanismos fisiopatológicos, o envolvimento do estresse oxidativo, da neuroinflamação e de danos neuronais. Portanto, o ácido láurico também possui ação antidepressiva em modelo animal preditivo, podendo ser determinada através de testes comportamentais e neuroquímicos.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar a atividade do ácido láurico utilizando modelos preditivos de depressão em camundongos por meio dos efeitos comportamentais e neuroquímicos.

4.2 Objetivos Específicos

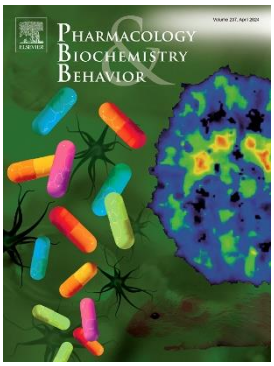
Avaliar o potencial antidepressivo do Ácido Láurico por meio dos testes do nado forçado, suspensão pela cauda e campo aberto.

Investigar os efeitos do Ácido Láurico na memória de curto prazo dos animais por meio do teste labirinto em Y e reconhecimento de objetos.

Analisar o efeito do tratamento com ácido láurico sobre o estresse oxidativo e nitrosativo através das concentrações de TBARS e nitrito/nitrato no córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado dos animais.

Dosar os níveis de glutationa reduzida (GSH), no córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado de cada animal.

MANUSCRITO PARA PUBLICAÇÃO FORMATADO



2024, Elsevier B.V.

ÁCIDO LÁURICO APRESENTA EFEITOS ANTIDEPRESSIVOS EM MODELOS PREDITIVOS DE DEPRESSÃO

Maria Lorrana Assêncio Ribeiro [a], Francisco das Chagas de Sousa Ribeiro [a], Jordânia Magalhães do Nascimento [a], Francisco José Gomes [a], Carla Thiciane Vasconcelos de Melo [a], Gerardo Cristino Filho [a], Inez Liberato Evangelista [b], Lissiana Magna Vasconcelos Aguiar [a, 1]

[a] *Laboratório de Fisiologia da Universidade Federal do Ceará, Sobral, CE, Brasil*

[b] *Laboratório de Farmacologia de Venenos, Toxinas e Lectinas-LAFAVET. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, CE, Brasil*

[1]*Endereço para correspondência: Avenida Comandante Maurocélio, Rua Tarciano da Rocha Pontes, 100, Sobral - CE, 62042-280*

[1]*Autor correspondente. E-mail address: lissiana.aguiar@ufc.br*

Resumo

A depressão compreende um distúrbio mental incapacitante com elevada prevalência na população mundial. Apesar de haver diversos tratamentos para a depressão, os medicamentos geram muitos efeitos colaterais. Assim, o estudo de novas drogas de origem vegetal tem sido o alvo de diversas pesquisas científicas. O Ácido Láurico (LA), um dos componentes majoritários do óleo de coco, compreende um ácido graxo saturado de fácil metabolização pelo organismo possuindo ação antioxidante e anti-inflamatória. Nesse estudo avaliamos a atividade do Ácido Láurico em modelos preditivos de depressão como nado forçado e suspensão pela cauda. Para isso, camundongos swiss machos foram tratados por 14 dias com ácido láurico nas doses de 10, 20 e 40 mg/kg, fluoxetina 20 mg/kg ou salina. A avaliação comportamental mostrou que o ácido láurico apresentou efeito do tipo antidepressivo no teste do nado forçado e suspensão pela cauda e melhorou a capacidade exploratória e cognitiva dos animais. Na análise neuroquímica reduziu os níveis de malondialdeído em todas as doses administradas e recuperou os níveis de glutationa na dose de 40 mg/kg, mostrando atividade antioxidante. Conclui-se que o presente trabalho concedeu evidências pré-clínicas do ácido láurico como

uma nova abordagem terapêutica para ser utilizado no tratamento de doenças neuropsiquiátricas como a depressão.

Palavras-chave: Ácido Láurico; Depressão; Efeito Neuroprotetor.

1 INTRODUÇÃO

A depressão caracteriza-se como um transtorno mental multifatorial decorrente de fatores genéticos, psicológicos, familiares e sociais. Apresenta como sintomas característicos a tristeza profunda, perda de interesse nas atividades diárias, aumento de pensamentos conturbados e autodestrutivos que podem levar o indivíduo a cometer o suicídio. Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (Opas), até 2018 esse transtorno mental atingia cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo considerado o segundo maior problema de saúde pública mundial. No entanto, com a pandemia provocada pelo SARS-CoV-2 houve um aumento de 25% nos casos de depressão e ansiedade (OMS, 2022).

Com relação à fisiopatologia da depressão, os estudos investigativos mostram que durante os episódios depressivos, ocorre redução da função do sistema de neurotransmissores do grupo das monoaminas, redução dos níveis de fatores de crescimento como BDNF, alterações nas vias de sinalização que são responsáveis pela plasticidade celular, alterações neuroendócrinas e até mesmo modificações anatômicas, como a redução do hipocampo. Essas alterações na função e na anatomia de áreas do SNC associadas a depressão podem estar relacionadas a mecanismos fisiopatológicos que envolvem neuroinflamação, aumento do estresse oxidativo, geração de espécies reativas e apoptose (Barbosa *et al.*, 2020). Estudos pré-clínicos e clínicos revelaram que o aumento na produção de EROs em contraste com a exaustão das defesas antioxidantes caracterizando o estresse oxidativo são responsáveis por desencadear alterações na estrutura do cérebro que podem resultar no desenvolvimento da depressão (Shukla *et al.*, 2024; Tong *et al.*, 2024; Li *et al.*, 2023; Wei *et al.*, 2024).

Os medicamentos utilizados para tratar a depressão são conhecidos comumente como antidepressivos, os mais utilizados são: os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina e antidepressivos tricíclicos. Apesar de serem amplamente comercializados, estes podem trazer muitos de efeitos colaterais aos pacientes. Além dos efeitos colaterais e das possíveis interações farmacológicas, muitos pacientes não respondem bem ao tratamento com os antidepressivos necessitando aumentar a dose ou fazer associações (Costa, 2018). Diante desses problemas, existe uma busca incessante por novos tratamentos. Os compostos naturais e bioativos compreendem uma fonte importante

para o desenvolvimento de novas drogas com atividade antidepressiva.

Assim, os modelos experimentais utilizando animais são amplamente utilizados na busca de novas drogas com atividade terapêutica. No modelo preditivo associado a depressão os animais tratados anteriormente com a substância alvo de investigações terapêuticas são submetidos a um conjunto de testes comportamentais como nado forçado e suspensão pela cauda. Esses testes visam submeter os animais a condições estressantes que podem desencadear alterações neuroquímicas e comportamentais relacionadas à depressão. Após, sucede-se a avaliação dos resultados observados nesses testes comportamentais e correlaciona-os com o objetivo terapêutico da droga utilizada. Assim, é possível presumir se a substância usada pode apresentar atividade antidepressiva (Silveira, 2018).

O ácido láurico (LA) é classificado como um ácido graxo de cadeia média que integra um percentual de 40,8% da composição química do óleo de coco, sendo considerado o componente majoritário mais abundante. Estudos envolvendo o óleo de coco, com ênfase no LA mostraram que este componente pode apresentar um conjunto de benefícios para a saúde, que inclui a redução de lipídios, atividade antioxidante e anti-inflamatória. O ácido láurico é capaz de atuar no estresse oxidativo reduzindo a produção de radicais livres, pois o acúmulo de espécies reativas de oxigênio constitui um importante fator neurológico para acarretar as desordens cerebrais, culminando no desenvolvimento de doenças psicossomáticas como a depressão (Edem *et al.*, 2021).

Portanto, neste estudo, nosso objetivo foi avaliar a atividade do ácido láurico utilizando modelos preditivos de depressão em camundongos por meio dos efeitos comportamentais e neuroquímicos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Animais

Foram utilizados 108 camundongos var. *Swiss*, machos, provenientes do Biotério Setorial do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFC. Os animais foram acondicionados em gaiolas de polipropileno com um total de 6 animais, à temperatura média de 23±2°C em ciclos de alternância claro/escuro de 12 horas, com condições de higiene e limpeza adequadas e recebendo ração padrão e água a vontade.

Os procedimentos experimentais foram realizados de acordo com o Guia para Cuidados e Uso de Animais de Laboratório da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório (SBCAL) e foi aprovado pelo comitê de Ética no Uso de Animais – CEUA, da

Universidade Federal do Ceará – Campus Sobral (protocolo n° 21/16).

2.2 Drogas

O composto de estudo utilizado foi o Ácido Láurico (Sigma-Aldrich®). Este foi diluído em salina (NaCL 0,9%) com um acréscimo de (TWEEN 20) na proporção de 2:1 devido a sua baixa hidrofilicidade (Alves *et al.*, 2017). Como veículo foi usado salina (NaCL 0,9%) e como controle positivo a fluoxetina 20mg (Medley). A administração das drogas nos animais foi feita pelo método de gavagem.

2.3 Modelo Experimental

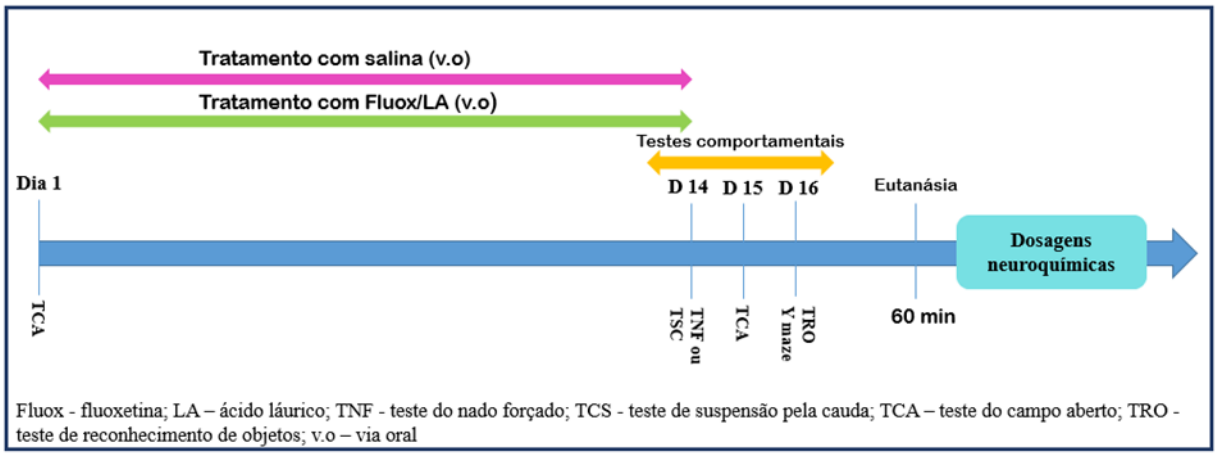
2.3.1 Administração repetida de ácido láurico

Este protocolo foi realizado com o objetivo de investigar as alterações comportamentais induzidas pelo Ácido Láurico em modelos preditivos de depressão, o teste do nado forçado e suspensão pela cauda. Ressalta-se que, no modelo preditivo, a indução do comportamento tipo-depressivo é feita quando os animais são submetidos a situações extremamente estressantes, como é o caso dos testes do nado forçado e suspensão pela cauda (Acikgoz *et al.*, 2022).

Os animais receberam por 14 dias consecutivos, uma vez ao dia, Ácido Láurico (10, 20 e 40 mg), veículo ou fluoxetina (20 mg) via gavagem. No primeiro dia do protocolo experimental, antecedendo o início da administração das drogas, todos os animais foram submetidos ao teste comportamental de campo aberto (TCA) para verificar se algum animal apresentava algum déficit motor prévio que o impossibilitasse de ser utilizado nos experimentos. No 14° dia foi realizado o teste de suspenção pela calda ou do nado forçado (TNF). No 15° foi realizado novamente o teste de campo aberto. No 16° dia foi realizado o teste de reconhecimento de objeto (TRO) e labirinto em Y (Y maze) **figura 1**.

Todos os ensaios comportamentais ocorreram entre 09:00h e 15:00h, período de maior atividade dos roedores.

Figura 1: Delineamento experimental: protocolo preventivo



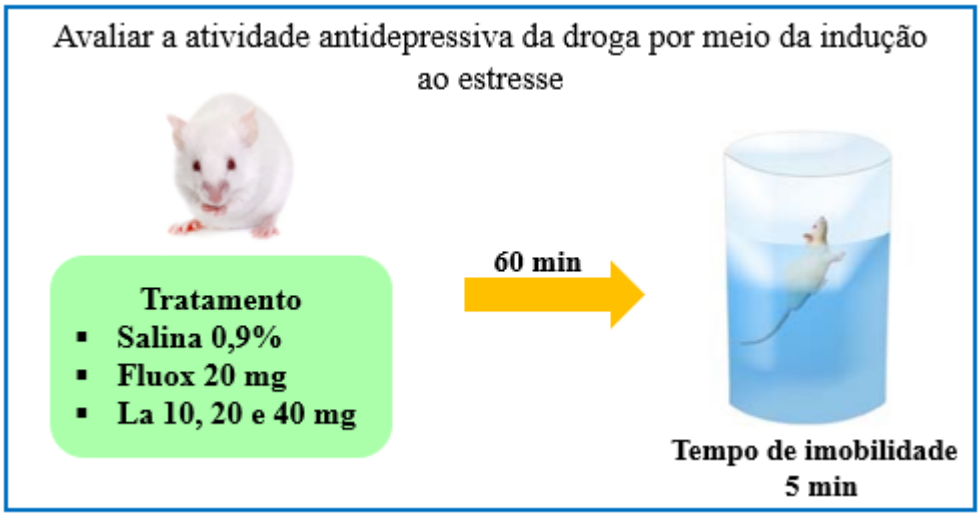
Fonte: Autor, 2024.

2.4 Testes Comportamentais

2.4.1 Teste do Nado Forçado (TNF)

Foi utilizado um tanque cilíndrico com medidas de 15 centímetros de diâmetro por 40 centímetros de comprimento, contendo água fresca a temperatura ambiente em um volume aproximado de 3 litros. Após o tratamento dos animais com a droga-teste e esperado 60 minutos, os animais, individualmente, foram colocados no tanque e medidos o tempo de imobilidade, em segundos, durante 5 minutos (PORSOLT *et. al.*, 1977).

Figura 2: Teste do Nado Forçado em animais



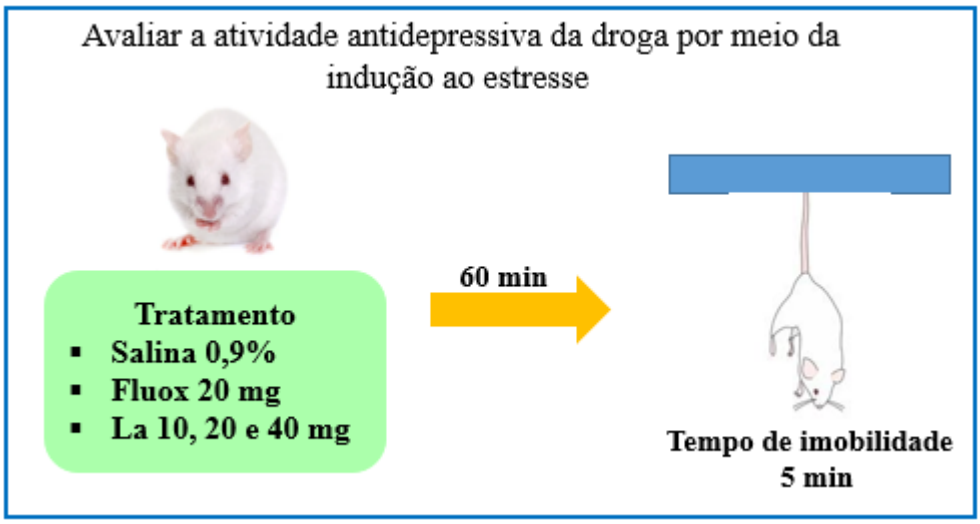
Fonte: Autor, 2024.

2.4.2 Teste de Suspensão pela Cauda (TSC)

O animal foi suspenso pela cauda preso com o auxílio de um esparadrapo em uma plataforma de aproximadamente 60 cm de altura a partir da superfície onde ela está encontrada. O tempo de imobilidade do animal foi contabilizado por um período de 5 minutos

(STERV *et. al.*, 1985).

Figura 3: Teste de Suspensão pela Cauda em animais

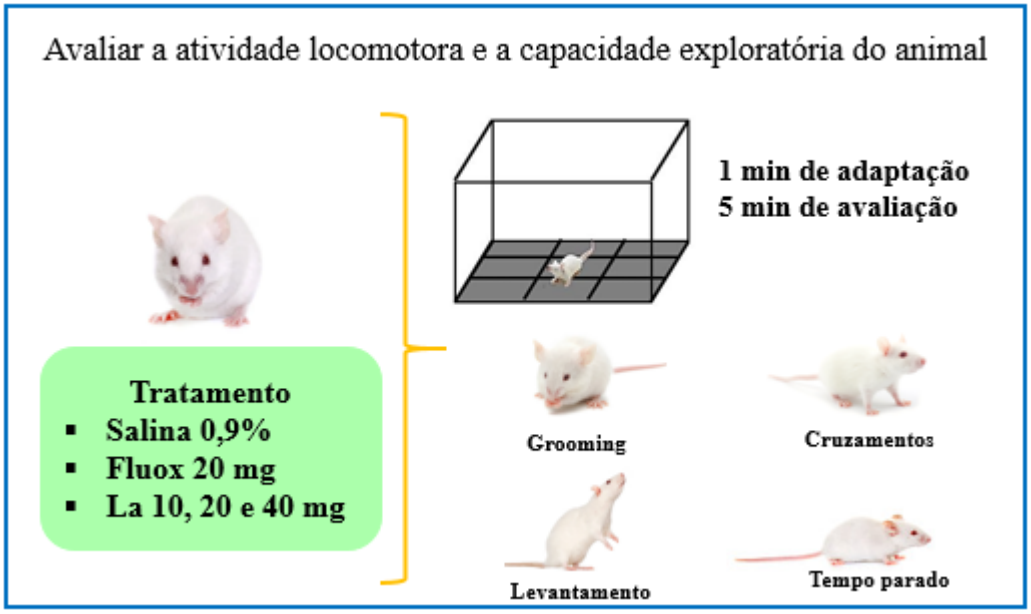


Fonte: Autor, 2024.

2.4.3 Teste do Campo Aberto (TCA)

Após uma hora da administração da droga por via oral os animais foram colocados no interior de uma caixa de piso preto dividido em 9 quadrantes. Após 1 min de adaptação foi avaliado por 5 min a quantidade de cruzamentos com quatro patas, tempo imóvel, *rearing e grooming* (ARCHER, 1973).

Figura 4: Teste do Campo Aberto em animais

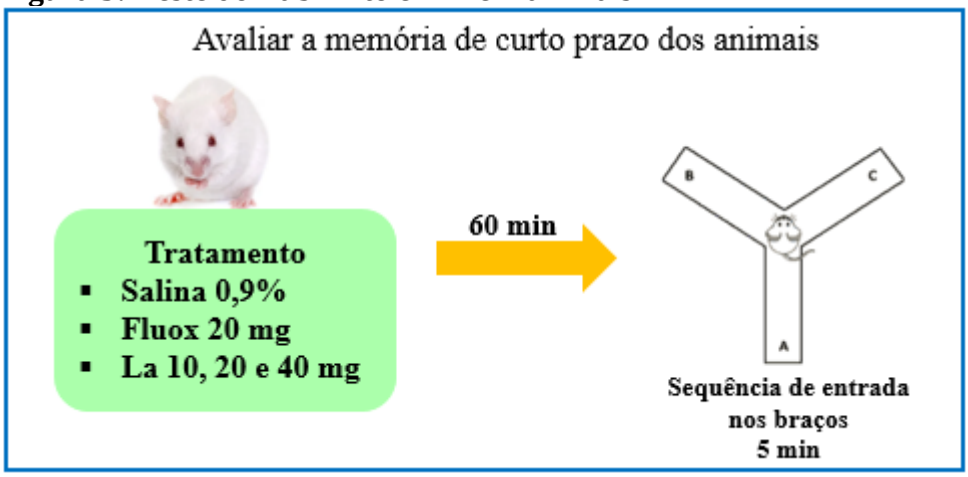


Fonte: Autor, 2024.

2.4.4 Teste de labirinto em Y (Y Maze)

Os animais foram colocados em um aparato composto por 3 braços que se ligam formando um Y. Foi anotado a sequência de entrada do animal em todos os braços por um período de 5 minutos logo após um minuto de adaptação (MAURICE *et al.*, 1994).

Figura 5: Teste do Labirinto em Y em animais

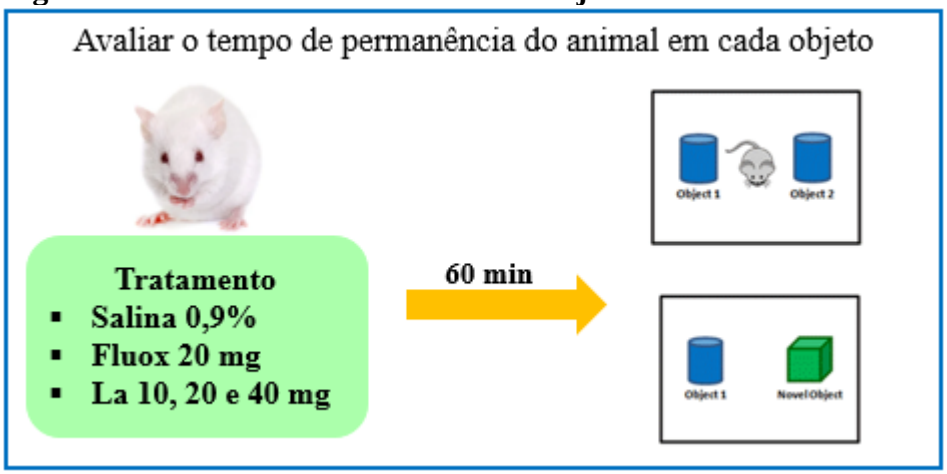


Fonte: Autor, 2024.

2.4.5 Teste de Reconhecimento de Objetos (TRO)

Esse teste foi utilizado para avaliar alterações cognitivas relacionadas a memória dos animais. Esse teste se baseia na tendência natural do animal em explorar mais o objeto novo em detrimento ao familiar, num contexto conhecido. Cada animal foi colocado uma hora antes do tratamento no aparato do campo aberto com dois objetos iguais, para que o animal explore por 10 minutos. Após uma hora eles foram colocados no mesmo aparato mas dessa vez substituindo um dos objetos. O parâmetro analisado foi o tempo de preferência pelo novo objeto em relação ao tempo total de experimento. Para calcular essa % foi utilizado a seguinte formula: [(tempo de exploração do objeto novo*100)/600] e para calcular a % de preferência pelo objeto novo em relação ao tempo total de exploração: [(tempo de exploração do objeto novo *100)/(tempo de exploração do objeto novo + tempo de exploração do objeto familiar)] (Ennaucer; Delacour, 1988).

Figura 6: Teste de Reconhecimento de Objetos em animais



Fonte: Autor, 2024.

2.5 Eutanásia e dissecação das áreas cerebrais

Ao findar todos os testes comportamentais os animais foram eutanasiados por deslocamento da cervical. Logo em seguida, os encéfalos foram retirados rapidamente e as áreas do hipocampo, córtex pré-frontal e corpo estriado foram isoladas das estruturas circunjacentes por divulsionamento. Terminada a dissecação, cada área foi colocada em papel de alumínio, sob gelo, pesada e armazenada a -80 °C para uso posterior.

2.6 Ensaios Neuroquímicos

2.6.1 Determinação da peroxidação lipídica (TBARS)

O grau de lipoperoxidação no hipocampo, córtex pré-frontal e corpo estriado dos animais foi medido através da determinação das concentrações de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), conforme o método de Draper e Hadley (1990). Resumidamente, foram preparados homogenatos das áreas cerebrais a 10% em solução de cloreto de potássio (KCl) 1,15 %. Após, um volume de 0,25 mL foi mantido em um banho-maria a 37° C por 1 hora e precipitado com 400 µL de ácido perclórico (35%) seguido do processo de centrifugação (14.000 g/15 minutos/4°C). Após a centrifugação, o sobrenadante foi transferido e a ele adicionado 200 µL de solução de ácido tiobarbitúrico (1,2%) e levado ao banho-maria (95-100°C/30 minutos). O conteúdo de TBARS foi determinado em espectrofotômetro a 535 nm. Os resultados foram expressos em micromol de malonildialdeído (MDA) por mg de proteína.

2.6.2 Determinação da concentração de nitrito/nitrato

Os homogenatos das amostras de tecido do córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado foram preparados a 10% (p/v) em solução de fosfato de sódio 150 mmol/L, pH 7,4. Posteriormente foi realizado a centrifugação (11.000 g/15 minutos/4°C). Os sobrenadantes

foram coletados para a determinação da produção de óxido nítrico (NO) atravez da reação de Griess 18. Uma alíquota de 100 µL do sobrenadante foi incubada com 100 µL do reagente de Griess (sulfanilamida 1% em H3PO4 1%/N-(1-naftil)-etilenodiamina 0,1%/H3PO4 1%/diluído em água [1:1:1:1]) em temperatura ambiente por 10 minutos. A absorbância foi medida em espectrofotômetro a 550 nm. A concentração de nitrito (µM) foi determinada a partir de uma curva padrão de NaNO2.

2.6.3 Determinação da concentração de glutationa reduzida (GSH)

Os níveis de GSH foram medidos utilizando a técnica de de Sedlak e Lindsay (1988). Assim, foi preparado os homogenatos das áreas cerebrais dissecadas a 10% (p/v) em Tris-EDTA (0,2 mol/L, pH 8,9). Logo em seguida, foram retirados 400 µL desses homogeneizados e adicionados 320 µL de água destilada e 80 µL de ácido tricloroacético a 50%. A mistura foi agitada e centrifugada (3000 g/15 minutos/4°C). Posteriormente, foram retirados 400 µL do sobrenadante e acrescentados 800 µL de tampão Tris-HCl 0,4 mol/L, pH 8,9, e 20 µL de DTNB 0,01 mol/L. Passado 1 min de reação, a coloração foi medida a 412 nm utilizando um espectrofotômentro.

2.7 Análises Estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico GraphPadPrism® versão 8.0. Os dados foram analisados por análise de variância (ANOVA), seguido por teste de comparações múltiplas de Tukey. Todos os valores numéricos foram apresentados como erro padrão da média (EPM). O nível de significância de 95% ($p<0,05$) foi aplicado para todos os testes estatísticos.

3 RESULTADOS

Testes Comportamentais

Avaliação da atividade antidepressiva

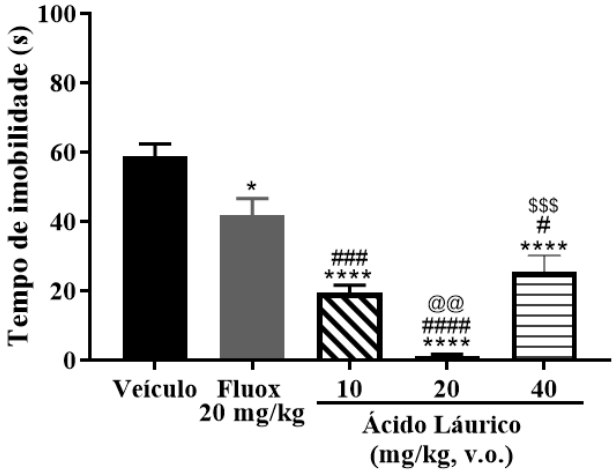
Teste de Nado Forçado

Com a finalidade de investigar a atividade antidepressiva foi realizado o Teste de Nado Forçado, no qual foi analisado o tempo de imobilidade dos animais ao serem submetidos a situações estressantes.

Diante disso, observou-se todas as doses de: LA 10 mg/kg ($P<0,0001$), 20 mg/kg ($P<0,0001$) e 40 mg/kg ($P<0,0001$) como também o grupo fluoxetina 20mg/kg apresentaram redução significativa do tempo de imobilidade quando comparados ao grupo Veículo. Essa

redução foi significativamente menor nos grupos LA 10 mg/kg (P<0,0005), LA 20 mg/kg (P<0,0001) e LA 40 mg/kg (p<0,01) quando comparados ao grupo tratado com fluoxetina 20 mg/kg (Figura 7).

Figura 7: Efeito do tratamento com ácido láurico e fluoxetina sobre o tempo de imobilidade no teste do nado forçado em camundongos

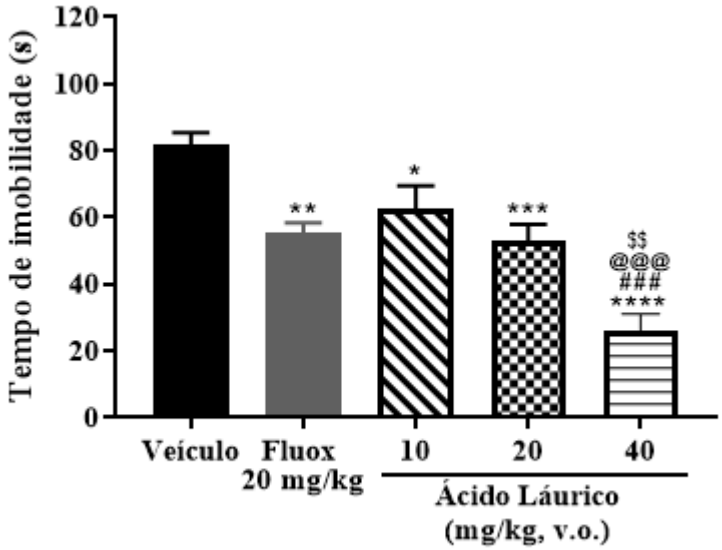


Fonte: Autor. **Legenda:**. Os valores representam a média ± SEM (n=6-8 animais/grupo). Para análises estatísticas foram utilizados o teste One-way ANOVA seguido por Tukey. * mostra diferença significativa em relação ao grupo Veículo. # mostra diferença significativa em relação ao grupo Fluoxetina 20 mg/kg. @ apresenta diferença significativa em comparação com o grupo La 10 mg/kg. $ evidencia diferença significativa em relação ao grupo LA 20 mg/kg. Valores significativos: *p<0,01; **p<0,005; ****P<0,0001; #p<0,01; ###p<0,0005; ####p<0,0001; @@P<0,005; $$$P<0,0005.

Teste de Suspensão Pela Cauda

Neste teste, foi avaliado o tempo de imobilidade dos animais. De forma semelhante aos resultados obtidos no teste do nado forçado, no teste de suspensão da cauda o tratamento com LA em todas as doses testadas, bem como a fluoxetina, promoveu redução do tempo de imobilidade quando comparados ao grupo veículo. Além disso, essa redução do tempo de imobilidade foi mais intensa nos animais tratados com ácido láurico na dose de 40 mg/kg quando comparado com os demais grupos de tratamento, sejam eles: fluoxetina 20 mg/kg (p<0,01), LA 10 mg/kg (p<0,005) e LA 20 mg/kg (p<0,01) (Figura 8).

Figura 8: Efeito do tratamento com ácido láurico e fluoxetina sobre o tempo de imobilidade no teste de suspensão pela cauda em camundongos



Fonte: Autor. **Legenda:**. Os valores representam a média ± SEM (n=6-8 animais/grupo). Para análises estatísticas foram utilizados o teste One-way ANOVA seguido por Tukey. * mostra diferença significativa em relação ao grupo Veículo. # mostra diferença significativa em relação ao grupo Fluoxetina 20 mg/kg. @ apresenta diferença significativa em comparação com o grupo La 10 mg/kg. $ evidencia diferença significativa em relação ao grupo LA 20 mg/kg. Valores significativos: *P<0,05; **P<0,005; ***P<0,0005; ****P<0,0001; ###p<0,0005; @@@@P<0,0001; $$P<0,005.

Avaliação da Atividade Exploratória

Teste do Campo Aberto

No teste comportamental do Campo Aberto foram analisados os seguintes parâmetros: atividade locomotora horizontal (n° de cruzamentos), atividade exploratória vertical (rearing), tempo imóvel e autolimpeza (grooming).

Esse teste foi realizado duas vezes, no primeiro dia tendo como finalidade observar se os animais apresentavam alguma alteração neurológica comportamental prévia (antes do protocolo experimental) e no último dia de tratamento. Em todas as variáveis observadas no campo aberto executado no primeiro dia não foram verificadas alterações ou diferenças significativas entre os grupos (Figura 9).

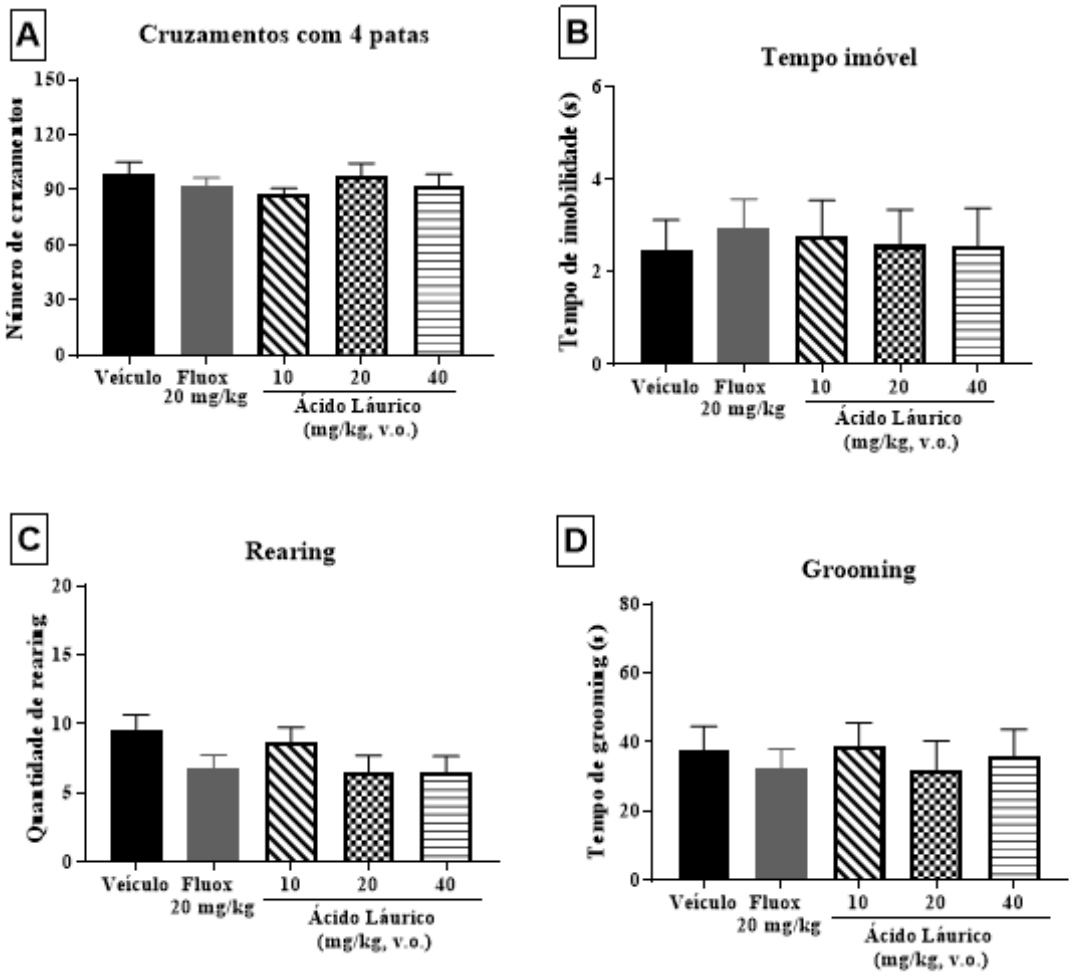
Com relação ao campo aberto realizado no último dia de tratamento, observou-se que os animais tradados com ácido láurico em todas as doses: 10 mg/kg (P<0,0001), 20 mg/kg (P<0,001) e 40 mg/kg (P<0,0001) aumentaram o número de cruzamentos e apresentaram redução significativa do tempo imóvel quando comparado com o grupo veículo. Entre as doses

de ácido láurico a de 40 mg apresentou elevação do número de cruzamentos significativamente maior quando comparada ao grupo fluoxetina (P<0,0001) e as doses de LA 10 mg/kg (P<0,001) e 20 mg/kg (P<0,0001) (Figura 10A e 10B).

Ao analisar a variável referente a atividade exploratória vertical (*rearing*), todos os grupos tratados com ácido láurico nas doses de 10 mg/kg (P<0,0005), 20 mg/kg (P<0,0005) e 40 mg/kg (P<0,01) obtiveram elevação significativa na quantidade desse comportamento (Figura 10C).

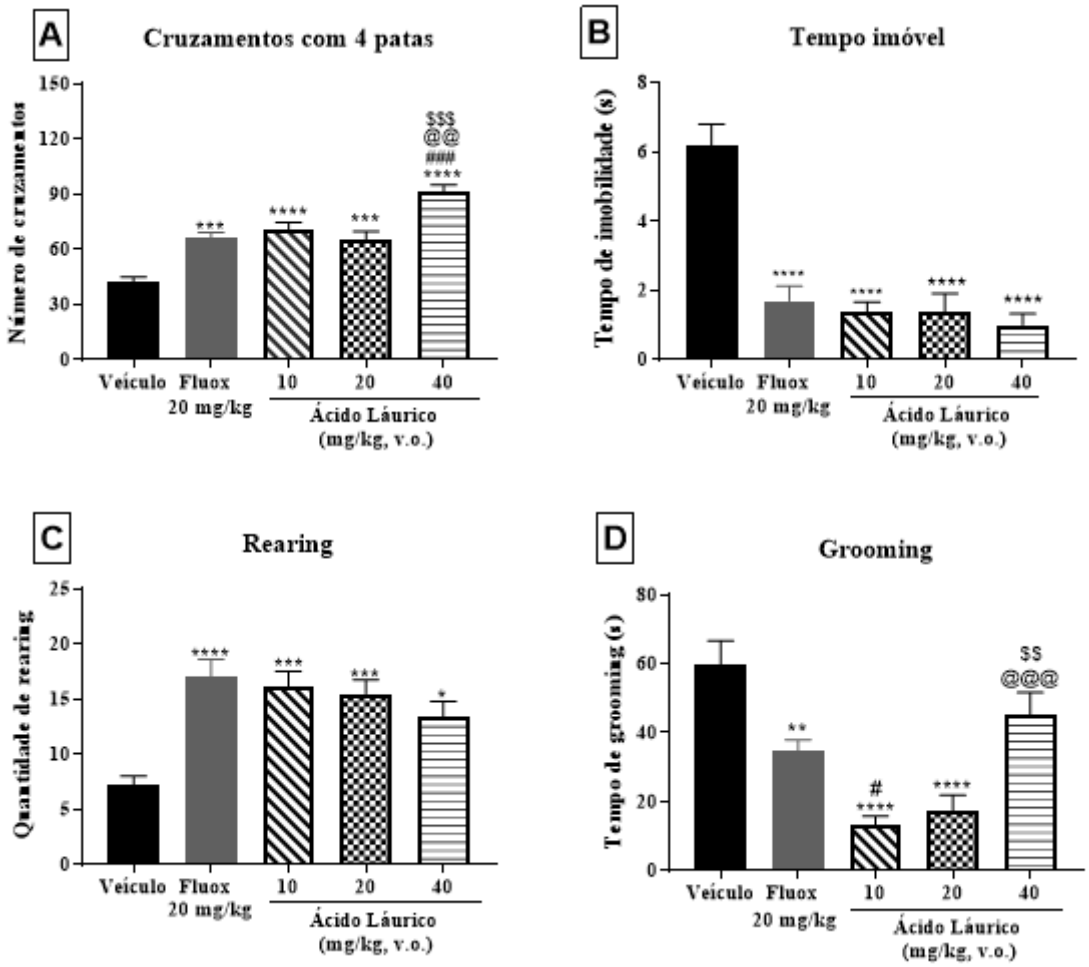
Com relação ao comportamento de autolimpeza *(gooming)* apenas nos grupos LA 10 (P< 0,0001) e 20 mg/kg (P< 0,0001) houve redução do *grooming* quando comparado ao grupo Veículo. O mesmo ocorreu com o grupo tratado com fluoxetina (Figura 10D).

Figura 9 – Efeito do tratamento com ácido láurico e fluoxetina na atividade exploratória espontânea no teste do campo aberto em camundongos



Fonte: Autor. **Legenda:**. Os valores representam a média ± SEM (n=14-18 animais/grupo). Para análises estatísticas foram utilizados o teste One-way ANOVA seguido por Tukey.

Figura 10 - Efeito do tratamento com ácido láurico e fluoxetina na atividade exploratória espontânea no teste do campo aberto em camundongos no 14° dia



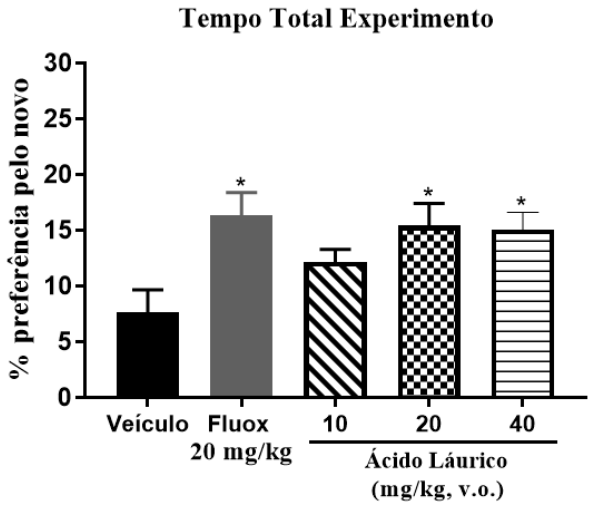
Fonte: Autor. **Legenda:** A: Número de cruzamentos; B: Tempo imóvel; C: Grooming; D: Rearing. Os valores representam a média ± SEM (n=14-18 animais/grupo). Para análises estatísticas foram utilizados o teste One-way ANOVA seguido por Tukey. * mostra diferença significativa em relação ao grupo Veículo. # mostra diferença significativa em relação ao grupo Fluoxentina 20 mg/kg. @ mostra a diferença em relação ao grupo LA 10 mg/kg. $ mostra a diferença em relação ao grupo LA 20 mg/kg. Valores significativos: *p<0,01; **P<0,005; ***P<0,0005; ****P<0,0001; # p<0,01; ###p<0,0005; @@P<0,005; @@@P<0,0005; $$P<0,005; $$$P<0,0005.

Avaliação da atividade relacionada a memória

Teste de Reconhecimento de Objetos

O teste de reconhecimento de objetos tem como objetivo avaliar a memória de curto prazo dos roedores. O parâmetro avaliado foi a porcentagem de preferência do objeto novo em relação ao tempo total de experimento. Os resultados mostraram que o LA 10 mg/kg e 20 mg/kg ($p<0,05$) como também o grupo fluoxetina 20mg/kg ($p<0,05$) tiveram aumento significativo ao serem comparados com o grupo veículo (Figura 11).

Figura 11: Efeito do tratamento com ácido láurico e fluoxetina na memória de curto prazo através do teste de reconhecimento de objeto em camundongos

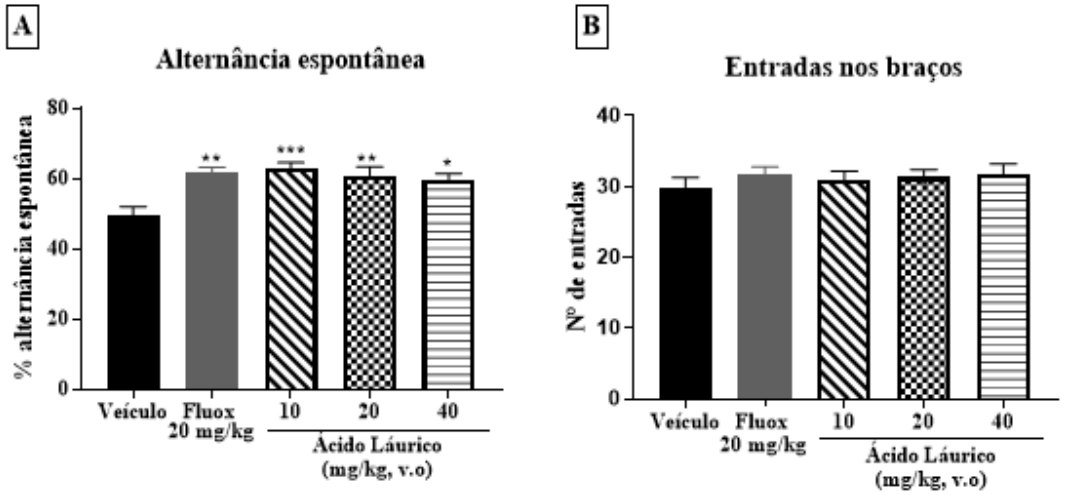


Fonte: Autor. **Legenda:** A: Tempo total de experimento; B: tempo total de exploração Os valores representam a média ± SEM (n=10-12 animais/grupo). Para análises estatísticas foram utilizados o teste One-way ANOVA seguido por Tukey. * mostra diferença significativa em relação ao grupo Veículo. Valores significativos: *P<0,05.

Teste do Labirinto em Y

O teste do Labirinto em Y tem como finalidade avaliar a memória de trabalho e a disposição do animal em explorar novos ambientes. Foram analisados dois parâmetros: a porcentagem de alternância espontânea e o número de entradas nos braços. Com relação ao primeiro parâmetro observou-se que o grupo fluoxetina 20 mg/kg e todos os grupos que receberam LA, nas doses de 10, 20 e 40 mg/kg aumentaram significativamente a alternância espontânea em relação ao controle, indicando uma melhora na performance cognitiva (Figura 12A). Com relação ao número de entradas nos braços não houve diferenças significativas (Figura 12B).

Figura 12: Efeito do tratamento com ácido láurico e fluoxetina na análise da memória de trabalho través do teste do Labirinto em Y em camundongos



Fonte: Autor. **Legenda:** A: % de alternância espontânea; B: n° de entrada nos braços. Os valores representam a média ± SEM (n=10-12 animais/grupo). Para análises estatísticas foram utilizados o teste One-way ANOVA seguido por Tukey. * mostra diferença significativa em relação ao grupo Veículo. Valores significativos: *P<0,05; **P<0,005; ***P<0,001.

Testes Neuroquímicos

Determinação dos Níveis de Peroxidação Lipídica (TBARS)

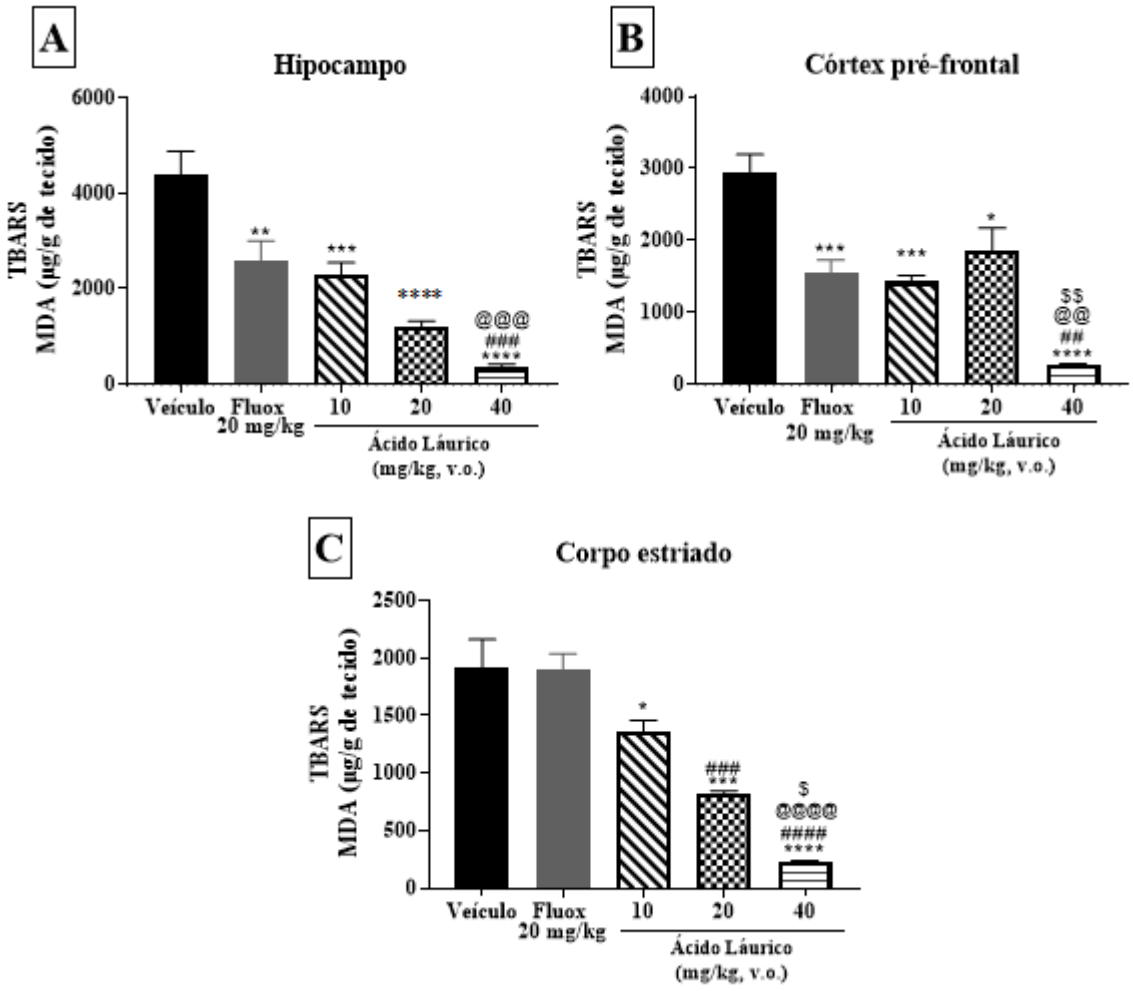
Ao analisar os níveis de peroxidação lipídica no hipocampo dos animais, o ácido láurico nas doses de 10 (p<0,0005), 20 (p<0,0001) e 40 mg/kg (p<0,0001) reduziram significativamente os níveis de MDA ao serem comparados com o grupo Veículo, tratado com salina (Figura 13A).

No córtex pré-frontal, os grupos de animais tratados com fluoxetina 20mg/kg (p<0,005), LA 10 (p<0,0005) e 40 mg/kg (p<0,0001) reduziram também os níveis de MDA ao serem comparados com o grupo Veículo. O grupo tratado com a dose de Ácido Láurico 40 mg/kg reduziu os níveis de MDA para concentrações significativamente menores quando comparado aos demais tratamentos, fluoxetina 20 mg/kg (p<0,005) e LA 10 (p<0,005) e 20 mg/kg (p<0,0001) (Figura 13B). .

Com relação ao corpo estriado, apenas o tratamento com ácido láurico, 10 mg/kg (p<0,05), 20 mg/kg (p<0,0005) e 40 mg/kg (p<0,0001), reduziu significativamente dos níveis de MDA quando comparados ao grupo Veículo. O tratamento com fluoxetina não alterou os níveis de MDA quando comparado ao Veículo, e o LA nas doses de 20 mg/kg (p<0,0005) e 40

mg/kg (p<0,0001) reduziu significativamente os níveis de MDA também quando comparados ao grupo tratado com fluoxetina 20 mg/kg. Nesse parâmetro, a dose de 40 mg/kg do LA apresentou os melhores resultados, diminuindo significativamente os níveis de MDA até quando comparado às outras doses utilizadas, 10 (p<0,0001) e 20 mg/kg (p<0,05) (Figura 13C).

Figura 13: Efeito do ácido láurico e fluoxetina sobre a concentração de malondialdeído no hipocampo, córtex pré-frontal e corpo estriado de camundongos

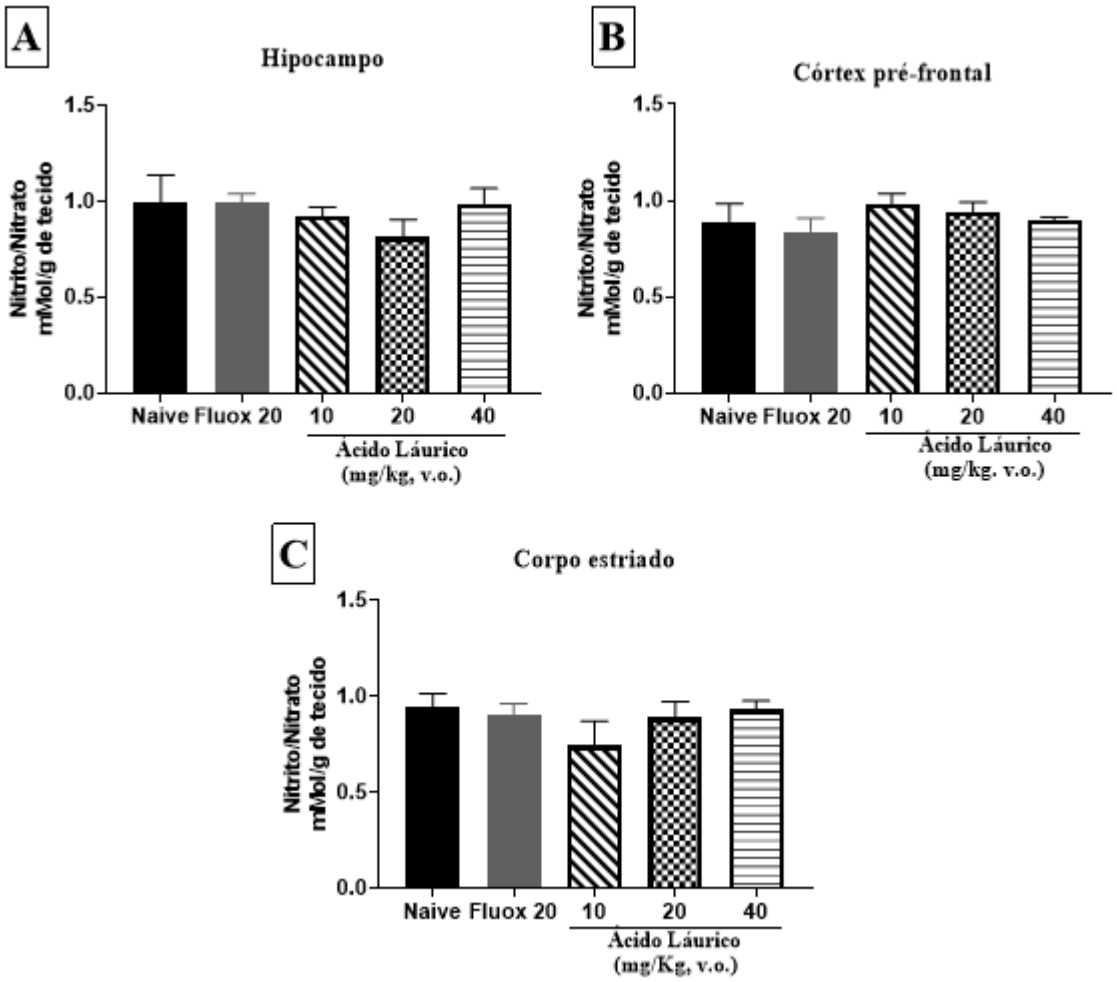


Fonte: Autor. **Legenda:**. Os valores representam a média ± SEM (n=4-6 animais/grupo). Para análises estatísticas foram utilizados o teste One-way ANOVA seguido por Tukey. * mostra diferença significativa em relação ao grupo Veículo. # mostra diferença significativa em relação ao grupo Fluoxetina 20 mg/kg. @ apresenta diferença significativa em comparação com o grupo La 10 mg/kg. $ evidencia diferença significativa em relação ao grupo LA 20 mg/kg. Valores significativos: *P<0,05; **P<0,005; ***P<0,0005; ****P<0,0001; #p<0,05; ##p<0,005; ###p<0,0005; ####p<0,0001; @@P<0,005; @@@P<0,0005; @@@@P<0,0001; $P<0,05; $$P<0,005.

Determinação da Concentração de Nitrito (NO_2) / Nitrato (NO_3)

Conforme a mostra a Figura 14, não foram observadas diferenças significativas com relação aos níveis de nitrito/nitrato entre os grupos estudados, nas áreas hipocampo, córtex pré-frontal e corpo estriado.

Figura 14: Efeito do ácido láurico e fluoxetina sobre as concentração de nitrito e nitrato no hipocampo, córtex pré-frontal e corpo estriado de camundongos

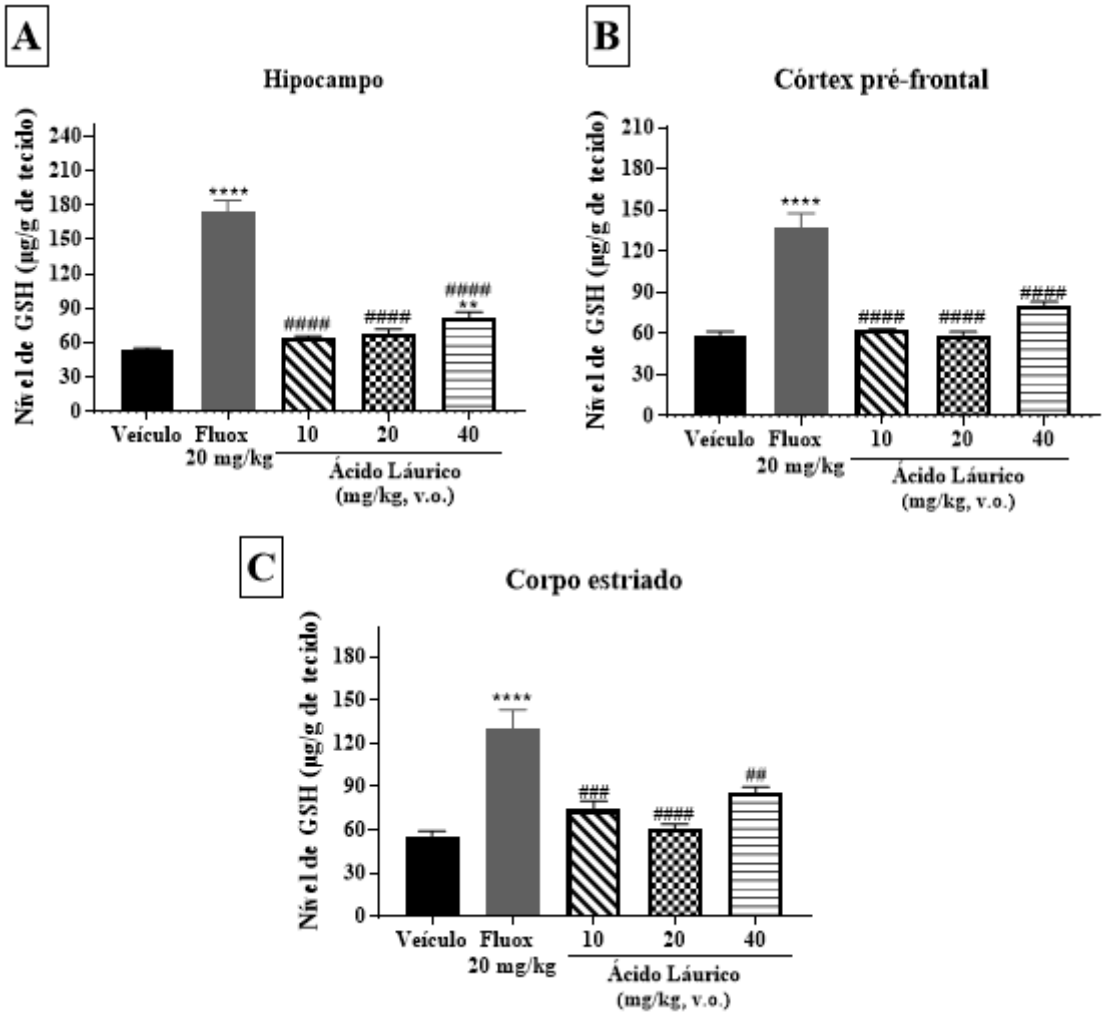


Fonte: Autor. **Legenda:**. Os valores representam a média ± SEM (n=4-6 animais/grupo). Para análises estatísticas foram utilizados o teste One-way ANOVA seguido por Tukey.

Determinação dos Níveis de Glutationa Reduzida (GSH)

As análises neuroquímicas dos níveis de glutationa mostraram que, somente o tratamento com a maior dose do ácido láurico (40 mg/kg; $p<0,005$) foi capaz de aumentar os níveis de glutationa no hipocampo, quando compara ao grupo Veículo (Figura 15A). No córtex pré-frontal e corpo estriado o LA não foi capaz de promover alterações significativas nos níveis de glutationa quando comparado ao grupo veículo (Figura 15A e 15B). Diferente do que foi observado com o tratamento com fluoxetina 20 mg/kg ($p<0,0001$) que em todas as áreas cerebrais (hipocampo, córtex pré-frontal e corpo estriado) promoveu aumento dos níveis de glutationa quando comparado com o Veículo (Figura 15A, 15B e 15C).

Figura 15: Efeito do ácido láurico e fluoxetina sobre a concentração de glutationa reduzida no hipocampo, córtex pré-frontal e corpo estriado de camundongos



Fonte: Autor. **Legenda:**. Os valores representam a média ± SEM (n=4-6 animais/grupo). Para análises estatísticas foram utilizados o teste One-way ANOVA seguido por Tukey. * mostra diferença significativa em relação ao grupo Veículo. # mostra diferença significativa em relação ao grupo Fluoxetina 20 mg/kg. Valores significativos: **P<0,005; ****P<0,0001.

4 DISCUSSÃO

Com o objetivo de verificar a possível atividade antidepressiva do ácido láurico foi realizado o teste do nado forçado (TNF) e suspensão pela cauda (TSC), que são vastamente utilizados na literatura para *screening* de novas drogas. Esses testes comportamentais apresentam associação com drogas que atuam no sistema de neurotransmissão da serotonina e/ou noradrenalina, dessa forma, foi utilizado o antidepressivo padrão fluoxetina, que é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina, como padrão positivo (LIMA *et al.,* 2019). Nossos resultados mostraram que, o LA em todas as doses foi capaz de reduzir significativamente o tempo de imobilidade dos animais no TNF e TSC, mostrando efeito tipo-antidepressivo similar ao efeito apresentado pela fluoxetina. Além disso, a maior dose (40 mg/kg) apresentou efeito significativamente superior ao antidepressivo padrão utilizado.

Resultados semelhantes foram encontrados por Shinohara, *et al.*, (2013), no qual, o tratamento dietético contento ácidos graxos de cadeia média foi capaz de reduzir o tempo de imobilidade de ratos submetidos ao teste de natação forçada, comprovando assim seu efeito antidepressivo. Os autores atribuíram esse efeito à ação em vias de sinalização celular através da modulação de quinases reguladas por sinal extracelular, atuando provavelmente através do aumento dos níveis de pERK1/2 no hipocampo, que se encontra reduzido no estado depressivo. Outras pesquisas têm mostrado a capacidade dos triglicerídeos de cadeia média serem utilizados como suplementos dietéticos únicos para melhoria de disfunções cerebrais, como depressão e ansiedade, fator que fortalece os estudos sobre a provável ação antidepressiva do ácido láurico, sendo ele um triglicerídeo de cadeia média (Hollis, *et al*., 2018).

O teste do campo aberto é empregado para analisar a atividade exploratória dos animais, que tendem naturalmente a explorar um ambiente novo, apesar dos estresses e conflitos impostos por este modelo. Sendo assim, é possível analisar o efeito de drogas sobre o sistema nervoso central a partir da avaliação da atividade locomotora dos roedores (Ghafarimoghadam, *et al.,* 2022). Com isso, observou-se que o teste de campo aberto realizado no primeiro dia do protocolo experimental não mostrou diferenças significativas entre os grupos estudados. Esses resultados indicam ausência de alterações comportamentais relacionadas a ansiedade e na função motora previamente ao experimento. Com relação ao TCA realizado no 14° dia de tratamento, observou-se que os grupos de animais tratados com fluoxetina e todas as dosagens de ácido láurico tiveram aumento acentuado da atividade horizontal (número de cruzamentos) e exploratória vertical (rearing), enquanto o grupo tratado somente com salina e submetido aos mesmo estressores tiveram diminuição considerável desses parâmetros. Com relação ao último

parâmetro citado, novamente a dose de LA 40 mg/kg apresentou os melhores resultados, mostrando-se significativamente superior em relação aos grupos tratados com salina (Veículo), fluoxetina e ácido láurico nas doses de 10 e 20 mg/kg.

O teste do campo aberto é comumente utilizado na triagem de atividade antidepressiva e ansiolítica. Sendo assim, animais com comportamentos ansiosos e depressivos tendem a ter a capacidade exploratória reduzida. Resultados semelhantes aos nossos foram obtidos por Chenjie Ge e colaboradores (2023), onde o tratamento com quercetina elevou o número de cruzamentos e levantamentos (rearing), e, segundo os autores, esse foi um dos parâmetros utilizados para demonstrar a reversão dos efeitos depressivos ocasionados pela administração da corticosterona.

Ao analisar o tempo imóvel dos roedores no campo aberto, percebe-se que este corrobora com os demais resultados obtidos no teste do nado forçado e suspensão da calda, onde todas as doses de ácido láurico estudadas foram capazes de reduzir esse parâmetro, inclusive a níveis semelhantes ao antidepressivo padrão, a fluoxetina. Nos testes comportamentais, onde os animais são submetidos a situações inescapáveis, a diminuição do período de imobilidade sugere atividade antidepressiva (Hurley *et al.*, 2014). Sendo assim, o LA foi capaz de mitigar os efeitos provocados pelos modelos preditivos de depressão, apresentando, portanto, um efeito tipo-antidepressivo.

Na avaliação do grooming, que se refere aos comportamentos de autolimpeza, constatou-se que o tratamento com LA nas menores doses reduziu significativamente esse comportamento, de forma semelhante à fluoxetina. Já a maior dose (40 mg/kg), não apresentou efeito. O grooming caracteriza-se por ser um comportamento natural realizado pelos roedores com a finalidade da autolimpeza e manutenção de diversos aspectos fisiológicos. Atualmente, o estudo a cerca desse comportamento, tem adquirido reconhecimento crescente na pesquisa de neurociências, devido ao fato de sua natureza repetitiva e padronizada poder estar associada a diversos distúrbios cerebrais, como: transtorno obsessivo compulsivo (TOC) (Chen *et al.*, 2021), transtorno do espectro do autismo (Mohrle *et al.*, 2020) e depressão (Kalueff, Wheaton, Murphy, 2007).

De acordo com Nin, *et al.* (2012), o grooming pode ser reduzido pela ação de drogas ansiolíticas, da mesma forma como foi observado no tratamento com fluoxetina 20 mg/kg e LA 10 e 20 mg/kg. Esses resultados podem sugerir uma possível atividade ansiolítica do ácido láurico nas menores doses, que não foi observado com o aumento da dose, sugerindo efeito semelhante ao que ocorre com alguns antidepressivos, onde doses menores podem ser

ansiolíticas e doses mais altas antidepressivas, sendo necessária a realização de mais testes para comprovação desse efeito (Baumel *et al.,* 2022).

Pacientes acometidos pela depressão podem apresentar comprometimentos cognitivos: recordação de informações após intervalos de tempos, aquisição de memória, concentração, atenção, dentre outros. Diante disso, a memória de curto prazo e operacional podem ser amplamente afetadas devido às alterações ou danos neuronais, envolvendo principalmente o hipocampo (Ferreira, *et al;* 2019). De fato, modelos animais de depressão-símile mostram déficits cognitivos, com redução da capacidade de aprendizado e memória mensurados através de testes comportamentais como o labirinto aquático de Morris, teste de reconhecimento de objeto, labirinto em T (Salaciak *et al.,* 2023).

No teste de reconhecimento de objetos, o tratamento com as maiores doses de ácido láurico aumentou significativamente o tempo gasto na exploração do objeto novo em comparação com o objeto familiar, de forma semelhante ao tratamento com fluoxetina 20 mg/kg, mostrando um aumento do índice de discriminação do objeto novo e portanto, sugestivo de uma melhora da memória de curto prazo. Além disso, os resultados do labirinto em Y revelaram que o ácido láurico, novamente de forma semelhante a fluoxetina, foi capaz de elevar a porcentagem de alternância de entrada nos braços quando comparados com o grupo veículo, demonstrando uma melhora da memória espacial dos animais. Esses resultados sugerem que o LA possa atuar na recuperação cognitiva e na memória de curto prazo e operacional.

Esses resultados corroboram com Silva e colaboradores (2018), que ao estudar os efeitos neurocomportamentais da suplementação com óleo de coco associado ao exercício em esteira em ratos jovens submetidos ao estresse crônico, constataram melhora cognitiva relacionada à memória, demonstrada também através do teste comportamental de reconhecimento de objeto, onde o óleo de coco melhorou a memória de curto prazo dos roedores pois os animais passaram mais tempo explorando o objeto novo e sugeriram que esses efeito possivelmente neuroprotetor se deu através de mecanismos antioxidantes, antiinflamatórios e da modulação de fatores neurotróficos.

Recentemente, Belviranli e Okudan (2024), mostraram que a suplementação de óleo de coco foi capaz de reduzir disfunções cognitivas e não cognitivas no modelo experimental DA induzida pela administração de D-GAL/AlCl 3 em ratos. Nesse estudo a suplementação de óleo de coco não afetou a atividade locomotora, mas levou à melhoria dos comportamentos exploratórios e de ansiedade e às funções de aprendizagem espacial e memória. Eles atribuíram estes efeitos do óleo de coco ao aumento da transmissão sináptica e da síntese do fator neurotrófico (BDNF) e a inibição do estresse oxidativo e da AChE.

A depressão pode estar intimamente associada ao estresse oxidativo e a neuroinflamação. O estresse oxidativo foi reconhecido como um dos mecanismos patogênicos mais importantes para diferentes doenças, desde as neurodegenerativas como as doenças de Alzheimer e de Parkinson (Dumitrescu *et al.,* 2018), a doenças neuropsiquiátricas como a depressão. O aumento da produção intracelular de espécies reativas do oxigênio (ROS) e de espécies reativas do nitrogênio (RNS), assim como a redução das ações de antioxidantes endógenos estão diretamente envolvidos em mecanismos fisiopatológicos (Arruda *et al.,* 2023).

O estresse oxidativo gera radicais livres que provocam lesão e morte celular através de danos a estruturas celulares importantes, como DNA e lipídeos, esse último é conhecido como peroxidação lipídica. O presente trabalho avaliou a peroxidação lipídica através do teste de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), onde foi observado que nas três áreas cerebrais estudadas o ácido láurico reduziu os níveis de malondialdeído (MDA) e a dose de LA 40 mg/kg apresentou melhor efeito, mesmo quando comparada ao antidepressivo padrão utilizado, a fluoxetina. Nesse contexto, um outro estudo que avaliou os efeitos neuroquímicos adversos da levodopa em ratos e utilizou o óleo de coco virgem, que possui como componente majoritário o ácido láurico, também observou redução dos níveis de MDA, comprovando o efeito neuroprotetor do óleo de coco contra o estresse oxidativo (Shehata, *et al;* 2020). Consistentemente, outros estudos in vitro e in vivo comprovaram que o óleo de coco virgem tem a capacidade de elevar a atividade antioxidante e inibir o processo de peroxidação lipídica. Essa atividade pode estar intimamente relacionada ao ácido láurico que constitui o ácido graxo de maior concentração no óleo de coco (Varma *et al*, 2018; Belviranl e Okudan, 2024; Himanshu *et al.,* 2022).

Além do estresse oxidativo, causado por espécies reativas do oxigênio, o estresse nitrosativo, causado por espécies reativas do nitrogênio, também pode estar envolvido nos mecanismos fisiopatológicos relacionados a várias doenças, inclusive doenças do sistema nervoso, como a depressão. O óxido nítrico (NO) desempenha um papel essencial na vida dos mamíferos. Suas múltiplas funções fisiológicas e fisiopatológicas são alcançadas através da utilização de diversas vias de síntese à partir das classes de óxido nítrico sintase ou NOS (NOS neuronal, NOS endotelial, NOS induzível e NOS mitocondrial). A produção desregulada de óxido nítrico pode causar estresse nitrosativo, conduzindo a danos nas proteínas/DNA e a lesões e morte celular. Como o óxido nítrico é rapidamente oxidado a nitrito e/ou nitrato pelo oxigênio, a medição da concentração de nitratos/nitritos ou da concentração total de nitratos e nitritos (NOx) é habitualmente utilizada como um índice da produção de NO (Edem *et al.,* 2023).

Com relação a esse parâmetro, os nossos resultados mostraram que não houve diferença significativa entre os grupos tratados com ácido láurico e controles negativo e positivo nas concentrações de nitrito/nitrato. No entanto, na pesquisa desenvolvida por Barreto (2020), no qual buscou-se avaliar a prevenção dos sintomas de mania-símile através do tratamento com LA por 14 dias observou-se que na análise neuroquímica o LA preveniu o aumento dos níveis de nitrito/nitrato como também o aumento da peroxidação lipídica e redução dos níveis de glutationa.

Ao abordar o estresse oxidativo, a glutationa é de grande importância no processo de neutralização dos radicais livres por compreender uma molécula antioxidante endógena que participa diretamente na manutenção do equilíbrio entre a geração e a neutralização desses compostos. Doenças neuropsiquiátricas, como depressão, ansiedade, transtorno bipolar e esquizofrenia caracterizam-se por uma diminuição dos fatores antioxidantes endógenos (Schmidt, *et al.,* 2023). O presente trabalho analisou os níveis de glutationa e constatou que a dose de ácido láurico 40 mg/kg foi capaz de aumentar os níveis de GSH no hipocampo, mostrando a capacidade desse composto modular esse sistema antioxidante.

Corroborando com os resultados expostos, o estudo de Famurewa e colaboradores (2018) verificaram o efeito benéfico da suplementação com óleo de coco virgem (VCO) no stress oxidativo e na inflamação induzidos pelo MTX em ratos. Neste estudo, as atividades séricas de SOD, CAT e GPx, e o nível de GSH foram notavelmente elevados em ratos pré-tratados com dieta suplementada com VCO (5% e 15%) em comparação com o controle MTX. Além disso, houve redução da peroxidação lipídica, demonstrado pela diminuição acentuada dos níveis de MDA. Outros estudos, utilizando uma variedade de modelos animais distintos, também demonstraram esses efeitos antioxidantes e moduladores de sistemas antioxidantes endógenos do óleo de coco virgem (Algamdi, 2018; Edem *et al.,* 2021).

Nesse sentido, recentemente, Namachivayam e Gopalakrishnan (2023) verificaram os efeitos potentes do ácido láurico (LA) na hepatotoxicidade induzida por etanol em ratos jovens. Foi demonstrado que o LA protegeu o fígado da toxicidade induzida por etanol restaurando a histoarquitetura normal. E sugeriram que os mecanismos protetores estavam relacionados a modulação dos níveis de sistemas antioxidantes (superóxido dismutase, glutationa reduzida, glutationa peroxidase), redução da peroxidação lipídica (malondialdeído), da apoptose (modulação da sinalização de caspase-8/3 e da expressão do Bcl-2) e de citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IL-1β e IL-6).

Nossos resultados também corroboram com os achados de Shaheryar e colaboradores (2023) que, utilizando um modelo de acidente vascular cerebral isquêmico em camundongos com hiperglicemia aguda induzida, mostraram efeitos neuroprotetores do LA, aliviando o volume do infarto e o edema cerebral e confirmados por testes comportamentais, com melhoras funcionais e de coordenação motora dos animais. Além disso, foi verificado que o LA aumentou a ingestão de alimentos, diminuiu a taxa de mortalidade e a perda de peso. Dentre os mecanismos propostos para esses efeitos do LA, os pesquisadores demostraram que LA reduziu o estresse oxidativo no tecido pré-infarto, aumentando a expressão de proteínas antioxidantes (MnSOD, EcSOD e Nrf2).

Neste estudo, foi observado também que a fluoxetina aumentou os níveis de glutationa em todas as áreas cerebrais estudadas, característica comuns a alguns ISRS, como fluvoxamina e sertralina, o que pode indicar seu efeito contra o estresse oxidativo em pacientes com depressão (Abdel-Salam; Morsy; Sleem, 2011). O tratamento com LA portanto, em alguns parâmetros apresentou efeitos semelhantes aos desse antidepressivo utilizado como padrão positivo.

5 CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos no presente estudo, é possível concluir que o Ácido Láurico possui atividade antidepressiva em modelos preditivos de depressão. O composto foi capaz de melhorar a atividade exploratória e cognitiva dos animais. Além disso, mostrou eficácia como antioxidante, reduzindo os níveis de MDA e aumentando o GSH no tecido cerebral. Portanto, o Ácido Láurico apresenta grande potencial para ser utilizado no tratamento de doenças neuropsiquiátricas como a depressão, embora mais estudos precisem ser realizados nesse sentido.

6 AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, Laboratórios de Fisiologia e Neurofarmacologia, Núcleo de Biotecnologia de Sobral (NUBIS) e Faculdade de Medicina de Sobral (FAMED).

7 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

ABDEL-SALAM, O.; MORSY, S.; SLEEM, A.A. O efeito de diferentes medicamentos antidepressivos no estresse oxidativo após administração de lipopolissacarídeo em camundongos. **EXCLI J**, Cairo, v.10, p. 290–302, 2011.

ACIKGOZ, B.; DALKIRAN, B.; DAYI, A. An overview of the currency and usefulness of behavioral tests used from past to present to assess anxiety, social behavior and depression in rats and mice. **Behavioural Processes,** Turquia, v. 200, p. 1-8, 2022.

ADEB. Associação de Apoio aos Doentes Depressivos e Bipolares. Disponível em:< https://www.adeb.pt/publications/a-depressao-e-uma-doenca-que-se-trata>. Acesso: 10 de janeiro de 2024.

ALGHAMDI, B.S.A. Possible prophylactic anti-excitotoxic and anti-oxidant effects of virgin coconut oil on aluminium chloride-induced Alzheimer's in rat models. **J Integr Neurosci**, Arábia Saudita, v. 17, p. 593-607, 2018.

ALVES, N. F. B.; QUEIROZ, T. M. de; TRAVASSOS, R. de A.; MAGNANI, M.; BRAGA, V. de A. Acute treatment with lauric acid reduces blood pressure and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. **Basic & clinical pharmacology &toxicology**, João Pessoa, v. 120, n. 4, p. 348–353, 2017.

AMARAL, J.F.; SILVA, M. I. G.; NETO, M. R. A.; MOURA, B. A.; CARVALHO, A. M. R.; VASCONCELOS, P. F.; FILHO, J. M. B.; GUTIÉRREZ, S. J. C.; VASCONCELOS, S. M. M.; MACÊDO, D. S.; SOUSA, F. C. F. Antidepressant-like effect of bis-eugenol in the mice forced swimming test: evidence for the involvement of the monoaminergic system**.** **Fundamental & Clinical Pharmacology**, Fortaleza, v. 27, n. 5, p. 471 - 482, 2013.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statiscal Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

ARCHER, J. Tests for emotionality in rats and mice: a review. **Animal behaviour,** v.21, n. 2, p. 205-235, 1973.

ARMARIO, A.; BELDA, X.; GAGLIANO, H.; FUENTES, S.; MOLINA, P.; SERRANO, S.; NADAL, R. Differential hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress among rat strains: methodological considerations and relevance for neuropsychiatric research. **Curr. Neuropharmacol**, Barcelona, v. 21, n. 9, p. 1906-1923, 2023.

ARRUDA, C. M.; DONEDA, D. L.; OLIVEIRA, V. V.; SILVA, R. A. L.; MATOS, Y. A. V.; FERNANDES, I. L.; ROHDEN, C. A. H.; VIOLA, G. G.; RIOS-SANTOS, F.; LIMA, E.; BUSS, Z. S.; VANDRESEN-FILHO, S. Involvement of kynurenine pathway and *N*-methyl-D-aspartate receptors in the antidepressant-like effect of vilazodone in the tail suspension test in mice. **European Journal of Pharmacology**, Países Baixos, v. 955, p. 1-11, 2023.

BABOSA, M. L.; M, A. P. M.; AGUIAR, R. P. S.; SOUSA, J. M. C. S.; CAVALCANTE, A. A. C.; MALUF, S. W. Oxidative stress, antioxidant defense and depressive disorders: A systematic review of biochemical and molecular markers. **Neurologia, Psiquiatria e Pesquisa do Cérebro**, Alemanha, v. 36, p. 65-72, 2020.

BARRETO, A. C. B. PREVENÇÃO PELO ÁCIDO LÁURICO DE ALTERAÇÕES MANIA SÍMILE EM MODELO EXPERIMENTAL INDUZIDO POR D-ANFETAMINA. Tese (Mestrado Acadêmico em Farmacologia) – Universidade Federal do Ceará, 2020.

BARROSO, S. M.; OLIVEIRA, N. R.; ANDRADE, V. S. Solidão e Depressão: Relações com Características Pessoais e Hábitos de Vida em Universitários. **Psicologia clínica e cultura**, Brasil, v. 35, p. 1-12, 2019.

BASTOS, S. V. B. **Neuroquímica da depressão**: uma revisão integrativa. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Faculdade Nova Esperança de Mossoró, p. 23, 2020.

BAKUNINA, N. *et al*. Mecanismos imunológicos ligados à depressão via oxidação estresse e neuroprogressão. **Imunologia,** Londres, v**.** 144, p. 365-373, 2015.

BAUMEL, W. T.; LU, L.; HUANG, X.; DRYSDALE, A. T.; SWEENY, J. A.; GONG, Q.; SYLVESTER, C. M.; STRAWN, J. R. Neurocircuitry of treatment in anxiety disorders. **Biomarkers in Neuropsychiatry,** Países Baixos, v. 6, p. 1-16, 2022.

BELVIRANLI, M.; OKUDAN, N. Coconut oil ameliorates behavioral and biochemical alterations induced by D-GAL/AlCl3 in rats. **Brain Research,** Países Baixos, v. 1823, p. 1-13, 2024.

BENTLEY, S. M.; PAGALILAUAN, G. L.; SIMPSON, S. A. Major Depression. **Medical Clinics of North America**, Estados Unidos, v. 98, p. 981-1005, 2014.

BRANDWEIN, C.; LEENAARS, C. H. C.; BECKER, L.; PFEIFFER, N.; IORGU, A. M.; HAHN, M.; VAIRANI, G. A.; LEWEJOHANN, L.; BLEICH, A.; MALLIEN, A. S.; GASS, P. A systematic mapping review of the evolution of the rat Forced Swim Test: Protocols and outcome parameters. **Pharmacological Research,** Amsterdã, v. 196, p. 1-18, 2023.

BRASIL. Lei 11.794, de 8 de outubro de 2008. Regulamenta o inciso VII do § 1o do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei no 6.638, de 8 de maio de 1979; e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 9 dez. 2008.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. VIGITEL 2021: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas em Inquérito Telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.

BIAN, X.; LIU, X.; LIU, J.; ZHAO, Y.; LI, H.; CAI, E.; LI, P.; GAO, Y. Study on antidepressant activity of chiisanoside in mice. **International Immunopharmacology**, Amsterdã, v. 57, p. 33-42, 2018.

CANALE, A; FURLAN, M. M. D. P.; Depressão. **Arquivos do Museu Dinâmico Interdisciplinar**, Brasil, v. 11, n. 1, p. 23-31, 2013.

CHEN, M. H.; CHENG, C. M.; TSAI, S. J.; TSAI, C. F.; SU, T. P.; LI, C. T.; LIN, W. C.; CHEN, T. J.; BAI, Y. M. Obsessive-Compulsive Disorder and Dementia Risk: A Nationwide Longitudinal Study. **J Clin Psychiatry**, Estados Unidos, v. 82, n. 3, 2021.

COSTA, A. P. P.; ALVES, A. N. P. Análise das bases genéticas e neurobiológicas da Ansiedade e Depressão: um painel de genes candidatos. **Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento.** São Paulo, v. 23, n. 1, p. 99-129, jan./jun. 2023.

CSABAI, D.; WIBORG; CZEH, B.; O. Reduced synapse and axon numbersin the prefrontal cortex of rats subjected to a chronic stress model for depression**. Frontiers in cellular neuroscience**, Suiça, v. 12, p. 24. 2018.

DUMITRESCU, L.; POPESCU-OLARU, I.; COZMA, L.; TULBĂ, D.; HINESCU, M. E.; CEAFALAN, L. C.; GHERGHICEANU, M.; POPESCU, B. O. Oxidative stress and the microbiota-gut-brain axis. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity,** Londres, v. 2018, p. 1-13, 2018.

EDEM, E. E.; IHAZA, B. E.; FAFURÉ, A. A.; ISHOLA , A. O.; NEBO , K. E.; ENYE , L. A.; AKINLUYI, E. T. O óleo de coco virgem anula os déficits cognitivos associados à depressão, modulando o equilíbrio antioxidante do hipocampo e os receptores GABAérgicos e glutamatérgicos em camundongos. **Published by De Gruyter,** Alemanha, v. 37, n. 2, p. 177-190, 2021.

EDEM, E. E.; OGUNTALA, O. A.; IKUELOGBON, D. A.; NEBO, K. E.; FAFURE, A. A.; AKINLUYI, E. T.; ISAAC, G. T.; KUNLERE, O. E. Prolonged ketamine therapy differentially rescues psychobehavioural deficits via modulation of nitro-oxidative stress and oxytocin receptors in the gut-brain-axis of chronically-stressed mice. **Psychoneuroendocrinology**, Países Baixos, v. 158, p. 1-15, 2023.

ENNAUCER, A., DELACOUR, J. A new one-trail test for neurobiological studies ofmemory in rats**. Behavioural Brain Research,** Países Baixos, v. 1, p. 47-59, 1988.

FAMUREWA, A. C.; FOLAWIYO, A. M.; ENOHNYAKET, E. B.; AZUBUIKE-OSU, S. O.; ABI, I.; OBAJE, S. G.; FAMUREWA, O. A. Beneficial role of virgin coconut oil supplementation against acute methotrexate chemotherapy-induced oxidative toxicity and inflammation in rats. **Integrative Medicine Research,** Países Baixos, v.7, p. 257-263, 2018.

FRANCO, S. M.; COSTA, F. Z. N.; LEÃO, A. L. M. S. DEPRESSÃO: MAL DO SÉCULO OU DEMANDA DO SÉCULO? **Revista de Estudos Organizacionais e Sociedade**, Belo Horizonte, v. 3, n. 6, p. 325-373, 2016.

FERREIRA, J. P.; FERNANDES, J. R.; BARBOSA, R. M.; FILHO, J. S.; BARBOSA, L. F. ALTERAÇÕES DE MEMÓRIA E FUNÇÕES EXECUTIVAS EM PACIENTES COM DEPRESSÃO. **Psicologia, Saúde e Doenças**, Portugal, v. 20, n. 1, p. 114-121, 2019.

GARTLEHNER G.; WAGNER G.; MATYAS N, MATYAS, N.; TITSCHER, V.; GREIMEL, J.; LUX, L.; GAYNES, B; N.; VISWANATHAN, M.; PATEL, S.; LOHRET, K. N. Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews. **BMJ Open**, Londres, v. 7, p. 1-13, 2017.

GE, C.; WANG, S.; WU, X.; LEI, L. Quercetin mitigates depression-like behavior via the suppression of neuroinflammation and oxidative damage in corticosterone-induced mice. **Journal of Chemical Neuroanatom,** Países Baixos, v. 132, p. 1-8, 2023.

GHAFARIMOGHADAM, M.; MASHAYEKH, R.; GHOLAMI, M.; FEREYDANI, P.; SHELLEY-TREMBLAY, J.; KANDEZI, N.; SABOURI, E.; MOTAGHINEJAD, M. A

review of behavioral methods for the evaluation of cognitive performance in animal models: Current techniques and links to human cognition. **Physiology & Behavior,** Países Baixos, v. 244, p. 1-15, 2022.

GONÇALVES, A.E.; BURGER, C.; AMOAH, S.K.; TOLARDO, R.; BIAVATTI, M.W.; SOUZA, M.M.; The antidepressant-like effect of Hedyosmum brasiliense and its sesquiterpene lactone, podoandin in mice: evidence for the involvement of adrenergic, dopaminergic and serotonergic systems**, Eur. J. Pharmacol**, Países Baixos, v. 674, p. 307-314, 2012.

HIMANSHU, B.; ARANGASAMY, A.; SHARANYA, J. N.; SOREN, N. M.; SELVARAJU, S.; GHOSH, J.; BACKIALAKHMI, S.; RANI, G. P.; GHOSH, S. K.; CHOUHAN, V. S.; KUMAR, H.; BHATTA, R. Supplementation effect of dietary flaxseed and coconut oil on antioxidant enzyme activities, LPO seminal plasma protein profiling in adult ram. **Small Ruminant Research,** Países Baixos, v. 212, p. 1-10, 2022.

HOLLIS, F.; MITCHELL, S. M.; CANTO, C.; WANG, D.; SANDI, C. Medium chain triglyceride diet reduces anxiety-like behaviors and enhances social competitiveness in rats. **Neuropharmacology**, Países Baixos, v. 130, p. 245-256, 2018.

HURLEY, L.L.; AKINFIRESOYE, L.; KALEJAIYE, O.; TIZABI, Y. Antidepressant effects of resveratrol in an animal model of depression. **Behavioral Brain Research,** Países Baixos v. 268, p. 1-7, 2014.

KALUEFF, A., STEWART, A., SONG, C. et al. Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience. **Nat Rev Neurosci**, Londres, v. 17, p. 45–59, 2016.

KALUEFF, A. V.; WHEATON, M.; MURPHY, D. L. What's wrong with my mouse model? Advances and strategies in animal modeling of anxiety and depression. **Behavioral Brain Research,** Países Baixos, v. 179, n. 1, p. 1-18, 2007.

KELLER, J. et al. HPA Axis in Major Depression: Cortisol, Clinical Symptomatology,and Genetic Variation Predict Cognition. **Molecular Psychiatry**, Palo Alto, v. 22, n. 4, p.527-536, mar. 2017.

LI, H.; SONG, L.; CEN, M.; FU, X.; GAO, X.; ZUO, Q.; WU, J. Oxidative balance scores and depressive symptoms: mediating effects of oxidative stress and inflammatory factors, **Journal of affective disorders,** Amsterdã, v. 334, p. 205-212, 2023.

LIMA, F. F.; JÚNIOR, P. S. V. S.; TRAESEL, G. K.; TOLOUEI, S. E. L.; OESTERREICH, S. A.; VIEIRA, M. C. Estudo do efeito central do óleo do fruto de Attalea phalerata Mart. ex Spreng. em modelos animais de ansiedade e depressão. **Revista Eletrônica de Farmácia,** Brasil, v.16, p. 1-6, 2019.

MAHAR, I. et al. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, Países Baixos, v. 38, n. 2014, p. 173-192, 2013.

MALHI, G. S. MANN, J.J. Depression. **The Lancet,** Austrália, v. 392, 2018.

Manual diagnostico e estatístico de transtornos mentais: DSM-V. Porto Alegre: Artmed, 2014.

MATEUS, A. O.; MARQUES, M. H. M.; FREITAS, C. T. A.; COSTA, R. E. M. A. S.; MACIEL, G. C.; SANTOS, M. S. Mecanismos fisiopatológicos da depressão relacionados à perda de memória. **Revista Neurociências,** Brasil, v. 32, p. 22, 2024.

MAURICE, T. et al. Behavioral Evience for a Modulating Role for Ligandsin Memory Processes. I. Attenuation of Dizocelpine (MK-801) - Induced Amnesia. **Brain Research,** Amsterdã, v. 647, n. 1, p. 44-56, 1994.

MCCARTY, M. F.; DINICOLANTONIO, J. J. Lauric acid-rich medium-chain triglycerides can substitute for other oils in cooking applications and may have limitedpathogenicity. **Open heart**, Londres, v. 3, n. 2, p. 1-5, 2016.

MEINE, I. R., CHEIRAM, M. C., JAEGER, F. P. Depressão e suicídio: o adolescente frente a fatores de risco socioculturais. **Research, Society and Developmen**, Brasil, v. 8, n. 12, p. 1-15, 2019.

MÖHRLEA, D.; FERNÁNDEZ, M.; PEÑAGARIKANOB, O.; FRICKD, A.; ALLMANA, B.; SCHMID, S. What we can learn from a genetic rodent model about autismo. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews,** Países Baixos, v. 109, p. 20-53, 2020.

MORRIS, G., WALDER, K., MCGEE, S., DEAN, O., TYE, S., MAES, M., BERK, M. Modelo do base mitocondrial do transtorno bipolar. **Neurociência e análises biocomportamentais**, Brasil, v. 74, p. 1-20, 2017.

NAIK, A.; BHATT, S. CHANDRAGOUDA, N.; PATIL, C. R. Role of oxidative stress in depression. **Drug Discovery Today,** Países Baixos, v. 25, n. 7, p. 1270-1276, 2020.

NAKAJIMA, S.; KUNUGI, H. O ácido láurico promove a maturação neuronal mediada por astrócitos em culturas corticais primárias. **Heliyon**, Amsterdã. 6, n. 5, p 1-7, 2020.

NAMACHIVAYAM, A.; GOPALAKRISHNAN, A. V.; Effect of Lauric acid against ethanol-induced hepatotoxicity by modulating oxidative stress/apoptosis signalling and HNF4α in Wistar albino rats. **Heliyon,** Países Baixos, v. 9, p. 1-13, 2023.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs from1981 to 2016. **Journal of Natural Products**, Estados Unidos, v. 79, n. 3, p. 629–661, 2020.

NIN, M. S.; PEREIRA, N. S. C.; SOUZA, M. F.; AZEREDO, L. A.; FERRI, M. K.; DALPRÁ, W. L.; GOMEZ, R.; BARROS, H. M. T. Anxiolytic effect of clonazepam in female rats: grooming microstructure and elevated plus maze tests. **Eur. J. Pharmacol**, Países Baixos, v. 684, p. 95–101, 2012.

NONAKA, Y.; TAKAGI, T.; INAI, M.; NISHIMURA, S.; URASHIMA, S.; HONDA, K.; AOYAMA, T.; TERADA, S. Lauric acid stimulates ketone body production in the kt-5 astrocyte cell line. **Journal of oleo Science**, Japão, v. 65, n. 8, p. 693-699, 2016.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Relatório Mundial de Saúde Mental. Genebra: OMS, 2022.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. Folha informativa: Depressão. Brasília – DF, 2018. Acessado em 10 de janeiro de 2024, em: < https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>.

PALHARES, Isabela; CHADE, Jamil. Brasil tem maior taxa de transtorno de ansiedade do mundo, diz OMS. **ESTADÃO**, 2017. Acessado em 10 de janeiro de 2024, em: <https://www.estadao.com.br/saude/brasil-tem-maior-taxa-de-transtorno-de-ansiedade-do-mundo-diz-oms/>.

PARCIAS, S.; ROSÁRIO, B. P.; SAKAE, T.; MONTE, F.; GUIMARÃES, A. C. A.; XAVIER, A. J. Validação da versão em português do Inventário de Depressão Maior. **Brazilian Journal of Psychiatry,** Berlim, v. 60, n.3, p. 164-170, 2011.

PARK, H.; PARK, C. M.; UAU, J. M.; SHIN, J. Y.; LEE, E. K.; KWON, S. H. Analysis of real-world data on clinical and economic burden and risk factors in patients with major depressive disorder with inadequate response to initial antidepressants. **J. Med. Economia,** Reino Unido, v. 24, p. 589-597, 2021.

PATEL, M. Targeting Oxidative Stress in Central Nervous SystemDisordersTrends in Pharmacological Sciences. **Trends in Pharmacological Sciences,** Países Baixos, v. 37, n. 9, p. 768-778 2016.

PETKOVIC, A.; CHAUDHURY, D. Encore: Behavioural animal models of stress, depression and mood disorders. **Frontiers in behavioral neurosciences**, Suiça, v. 16, p. 1- 37, 2022.

PORSOLT, R. D., BERTIN, A., JALFRE, M.; Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. **Arch. Int. Pharmacodyn. Ther**, Estados Unidos, v. 229, p. 327–336, 1997.

RAHIM, N. S.; LIM, S. M.; MANI, V.; MAJEED, A. B. A.; RAMASAMY, K. Enhanced memory in wistar rats by virgin coconut oil is associated with increased antioxidative, cholinergic activities and reduced oxidative stress. **Pharmaceutical biology,** Reino Unido, v. 55, n. 1, p. 825–832, 2017.

SEDLAK, J.; LINDSAY, R. H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent**. Analyticalbiochemistry**, Países Baixos, v. 25, p. 192-205, 1968.

SAŁACIAK, K.; KOSZAŁKA, A.; LUSTYK, K.; ŻMUDZKA, E.; JAGIELSKA, A.; PYTKA, K. Memory impairments in rodent depression models: A link with depression theories. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry,** Países Baixos, v. 125, p. 1-20, 2023.

SHAHERYAR, Z. A.; KHAN, M. A.; HAMEED, H.; ZAIDI, S. A. A.; ANJUM, I.; RAHMAN, M. S. U. Lauric acid provides neuroprotection against oxidative stress in mouse model of hyperglycaemic stroke. **European Journal of Pharmacology,** Amsterdã, v. 956. p. 1-12, 2023.

SHARP T. Molecular and cellular mechanisms of antidepressant action. **Curr TopBehav Neurosci**, Alemanha, v. 14, p. 309-325, 2013.

SILVA, D. C.; TAVARES, M. G.; NASCIMENTO, C. K. B.; LIRA, E. C.; SANTOS, A. A.; MAIAC, L. M. S. S.; HORNS, M. B. O. Can coconut oil and treadmill exercise during the critical period of brain development ameliorate stress-related effects on anxiety-like behavior

and episodic-like memory in young rats? **Food Funct,** Reino Unido, v. 9, n. 3, p. 1492-1499, 2018.

SILVEIRA, K.M**.** Avaliação do efeito tipo-antidepressivo da aracdonoil serotonina (AA-5HT) no teste do nado forçado. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de São Paulo, p. 6, 2018.

SCHMIDT, P. M. S.; TRETTIM, J. P.; LONGONI, A.; GRINGS, M.; MATOS, M. B.; QUEVEDO, L. A.; ARDAIS, A. P.; NEDEL, F.; GHISLENI, G.; LEIPNITZ, G.; PINHEIRO, R. T.; ASSIS. A. M. Can glutathione be a biomarker for suicide risk in women 18 months postpartum? **Frontiers in Psychiatry**, Suiça, v. 14, p. 1-7, 2023.

SHEHATAA, A. M.; AHMED-FARIDA, O. A.; RIZKB, H.A.; SABERC, S. M.; LASHIND, F. M.; RE, L. Neurochemical, neurobehavioral and histochemical effects of therapeutic dose of L-dopa on striatal neurons in rats: Protective effect of virgin coconut oil. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, Países Baixos, v. 130, p. 1-9, 2020.

SHINOHARA, H.; FUKUMITSU, H.; SETO, A.; FURUKAWA, S. Medium-c hain fa tty acid-conta ining dietary oil alle via tes the depr ession-like beha viour in mice exposed to str ess due to chr onic forced swimming. **Journal of functional foods**, Países Baixos, v. 5, p. 601-606, 2013.

SHUKLA, P.; AKOTKAR, L.; ASWAR, U. Resveratrol attenuates early life stress induced depression in rats: Behavioural and neurochemical evidence. **Neuroscience Letters,** Amsterdã, v. 820, p. 1-10, 2024.

SHUSTER, A. L.; ROCHA, F. E.; WAYSZCEYK, S.; LIMA, D. D.; BARAUNA, S. C.; LOPES, B. G.; ALBERTON, M. D.; DAL MAGRO, D. D. D. Protective effect of *Myrcia pubipetala Miq. a*gainst the alterations in oxidative stress parameters in an animal model of depression induced by corticosterone. **Brain Research**, Amsterdã, v. 1774, p. 1-6, 2022.

SOUZA, C. E. A. et al. Os efeitos dos Antidrepessivos no Organismo. **Unilos Ensino e Pesquisa,** São Paulo, v. 12, n. 28, p. 146, 2015.

SOUZA, S. C.; RODRIGUES, T. M. Depressão infantil: considerações para professores da educação básica. **Brazilian Journal of Development.** Curitiba, v. 6, n.6, p. 34326-34338, 2020.

STERU, L. CHERMAT, R., THIERRY, B. E SIMON, P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants inmice. **Psychopharmacology**, Berlim, v. 85, n. 3, p. 367-370, 1985.

TELES, L. Depressão não é fraqueza: como reconhecer, prevenir e enfrentar a doença mais incapacitante do cérebro. São Paulo: Alaúde Editorial, 2019.

TENG, C. T.; CALDIERARO, M. A.; LACERDA, A. L. T.; NARDI, A. E.; LQUARANTINI, L. C.; SOUZA, F. G. M; CORREA, H.; KANEVSKY, G.; CABRERA, P. Epidemiology and burden of treatment-resistant depression in Brazil: analysis of the Brazilian subset of multicenter observational TRAL study. **J Bras Econ Saúde,** Brasil, v. 12, n. 3, p. 310-321, 2021.

TONG, T.; HAO, C.; SHEN, J.; LIU, S.; YAN, S.; ASLAM, M. S.; CHEN, Y.; CHEN, W.; LI, J.; LI, Y.; ZENG, J.; LI, M.; YOU, Z.; GULIZHAERKEZI, T.; WEI, S.; ZHU, A.; MENG, X. Electroacupuncture ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behavior and cognitive impairment through suppressing oxidative stress and neuroinflammation in rats. **Brain Research Bulletin,** Países Baixos, v. 206, p. 1-15, 2024.

VALENTE, F. X. EFEITOS DO CONSUMO DO ÓLEO DE COCO VIRGEM NO CONTROLE DA OBESIDADE E DE MARCADORES CARDIOMETABÓLICOS EM MULHERES. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Viçosa, 2017.

VARMA, S. R.; SIVAPRAKASAM, T. O.; ARUMUGAM, I.; DILIP, N.; RAGHURAMAN, M.; PAVAN, K. B.; RAFIQ, M.; PARAMESH, R. Propriedades anti-inflamatórias e protetoras da pele in vitro do óleo de coco virgem. **J. Tradição**, Brasil, v. 9, n. 1, p. 5-14, 2018.

VILILA, L. H. M. **Relação da Depressão com os eixos hipotálamo-hipófise-adrenal, hipotálamo-hipófise-tieróide e o estresse precoce**. 2014.169 f. Tese (pós graduação em saúde mental) – Universidade de São Paulo. 2014.

WEI, Y.; GAO, H.; LUO, Y.; FENG, J.; LI, G.; WANG, T.; XU, H.; YIN, L.; MA, J.; CHEN, J. Systemic inflammation and oxidative stress markers in patients with unipolar and bipolar depression: A large-scale study, **Journal of Affective Disorders,** Amsterdã, v. 346, p. 154-166, 2024.

WOICIEKOSKI, J. V. B.; FRONZA, D.; LISE, A. M. R. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DISPONÍVEL NO BRASIL DA DEPRESSÃO MAIOR: UMA REVISÃO LITERÁRIA. **Revista Thêma et Scientia**, Brasil, v. 8, n. 2, 2018.

ZHAO, J.; ZHANG, M.; ZHANG, H.; WANG, Y.; CHEN, B.; SHAO, J. Diosmin ameliorates LPS-induced depression-like behaviors in mice: Inhibition of inflammation and oxidative stress in the prefrontal córtex. **Brain Research Bulletin,** Países Baixos, v. 206, p. 1-11, 2024.

Zhao, H.; Yin, Y.; Lin, T.; Wang, W.; Gong, L. Administration of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors tends to have less ocular surface damage in a chronic stress-induced rat model of depression than selective serotonin reuptake inhibitors. **Experimental Eye Research.** Países Baixos, v. 231, p. 1-14, 2023.

ANEXO – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
Campus de Sobral – Faculdade de Medicina
Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado: "**Efeitos do ácido láurico nas alterações comportamentais e neuroquímicas associadas a modelos de depressão em camundongos**", registrado como **Protocolo CEUA UFC Sobral nº 16/21**, sob a responsabilidade do **Profa. Dra. Lissiana Magna Vasconcelos Aguiar**, envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino). O projeto 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 de Experimentação Animal (CONCEA), sendo aprovado *ad referendum* pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) do *Campus* da UFC em Sobral, em cumprimento à deliberação registrada na reunião ordinária de 09/11/2021.

Finalidade	( ) Ensino (x) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	18/01/2022 até 10/11/2023
Espécie/linhagem/raça	*Mus musculus* / Camundongos heterogênicos Swiss
Nº de animais	120 (cento e vinte)
Peso/idade	20-25 g / 2-3 meses
Sexo	♂ Machos
Origem	Biotério Central de Fortaleza

Sobral, 18 de janeiro de 2022.

Prof. Dr. Igor Iuco Castro da Silva
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA

CEUA UFC SOBRAL | Av. Comandante Maurocélio Rocha Pontes, 100, Jocely Dantas de Andrade Torres, Sobral, CE. CEP: 62.042-280. Tel: (88) 3611-8000. E-mail: ceua@sobral.ufc.br