



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**EDNA FERNANDES DO NASCIMENTO**

**EFEITO ANTIDEPRESSIVO-SIMILE DA LAMINARINA NO MODELO ANIMAL  
DE DEPRESSÃO INDUZIDO POR CORTICOSTERONA: UMA ABORDAGEM  
COMPORTAMENTAL, NEUROINFLAMATÓRIA E IN SILICO INTEGRADAS**

**FORTALEZA**

**2025**

EDNA FERNANDES DO NASCIMENTO

EFEITO ANTIDEPRESSIVO-SIMILE DA LAMINARINA NO MODELO ANIMAL DE  
DEPRESSÃO INDUZIDO POR CORTICOSTERONA: UMA ABORDAGEM  
COMPORTAMENTAL, NEUROINFLAMATÓRIA E IN SILICO INTEGRADAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia.  
Área de concentração: Neuropsicofarmacologia.

Orientador: Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos.  
Coorientador: Profa. Dra. Tatiana de Queiroz Oliveira

FORTALEZA

2025

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)

---

N194e Nascimento, Edna Fernandes do.  
Efeito antidepressivo-símile da laminarina no modelo animal de depressão induzido por corticosterona: uma abordagem comportamental, neuroinflamatória e in silico integradas. / Edna Fernandes do Nascimento. – 2025.  
115 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2025.

Orientação: Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos.  
Coorientação: Profa. Dra. Tatiana de Queiroz Oliveira.

I. Beta-glucana. 2. Receptor de lectina tipo C. 3. Imunomodulação. 4. Depressão. 5. ADMET. I. Título.  
CDD 615.1

---

EDNA FERNANDES DO NASCIMENTO

FEFEITO ANTIDEPRESSIVO-SIMILE DA LAMINARINA NO MODELO ANIMAL DE  
DEPRESSÃO INDUZIDO POR CORTICOSTERONA: UMA ABORDAGEM  
COMPORTAMENTAL, NEUROINFLAMATÓRIA E IN SILICO INTEGRADAS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia.  
Área de concentração: Neuropsicofarmacologia.

Aprovada em: 01/09/2025.

BANCA EXAMINADORA

---

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

---

Profa. Dra. Tatiana de Queiroz Oliveira  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Gislei Frota Aragão  
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

---

Prof. Dr. Adriano José Maia Chaves Filho  
Hospital do Coração (HCor)

A Deus.

Aos meus pais, Adriano e Erilane.

À minha irmã, Adriane.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pela sua infinita misericórdia e por me ajudar a enfrentar todos os desafios que me foram encarados nessa jornada. Obrigada por nunca me deixar sozinha e me proporcionar coisas cada vez mais grandiosas.

Aos meus pais Adriano e Erilane e minha irmã, Adriane por serem o meu ponto de equilíbrio e minha válvula de escape, por não medirem esforços para que eu me dedicasse aos meus estudos.

À minha orientadora, Prof. Dra. Silvânia Vasconcelos, pela encorajadora e paciente orientação, sempre estimulando o melhor de mim.

À minha coorientadora, Tatiana Oliveira, pela paciência, pela amizade e por todas as vezes que me ajudou e me acalmou (que não foram poucas). Obrigada pelas oportunidades e as conexões que você me proporcionou.

Aos professores participantes da banca examinadora Prof. Dr. Gislei Frota Aragão e Prof. Dr. Adriano José Maia Chaves Filho pelo tempo, pelas valiosas colaborações e sugestões.

Aos meus pequenos, Neném, Garfield e Copinho de Leite, que apesar da distância, conseguem dispersar qualquer momento de estresse ou tristeza que eu possa ter.

Ao meu melhor amigo e namorado, Raul, pelo apoio, pela amizade, pela bondade e principalmente por ser meu parceiro de vida. Sem dúvidas, sem você, tudo teria sido mais difícil.

Às minhas amigas, Luanny, Carla e Valeska, por tornarem essa jornada mais leve, divertida e acolhedora. Obrigada por, em nenhum momento, me deixarem sozinha. Amizades que levarei para a vida.

Aos meus colegas de laboratório, Prof. Eduardo Ribeiro, Kátia Cilene, Michelle Verde, Carla Brígida, Caio Bruno, Vanessa Moura, Caren Soares, Gabriel Aquino, Nilton Sampaio, Maurício Pereira, Pedro Lima, Patrick Gomes e Morgana Carla pelos ensinamentos e ajuda nos experimentos.

À minha psicóloga, Dalyla Sampaio por todos os encontros quinzenais que funcionam como minha recarga de bateria.

Aos animais, por possibilitarem a realização da minha pesquisa e me proporcionarem evolução profissional e pessoal.

Aos funcionários da UFC (especialmente NPDM e DFF), pela ajuda e gentileza. Agradeço a todos que participaram da minha trajetória e ajudaram a me moldar como pesquisadora e como pessoa.

À Fundação de Apoio a Pesquisa Cearense (FUNCAP-CE), pelo apoio financeiro e por proporcionar a realização da minha pesquisa sob o número do processo UNI-00210-00255.01.00/23.

“A vereda dos justos é como a luz da aurora,  
que vai brilhando mais e mais até ser dia  
perfeito.” (Provérbios 4:18).

## RESUMO

A depressão é um dos transtornos psiquiátricos mais prevalentes e incapacitantes do mundo. Estudos mostram a associação entre a hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), níveis elevados de cortisol e o consequente aumento de citocinas pró-inflamatórias, que prejudicam a neurotransmissão serotoninérgica na patogênese da depressão. Nesse contexto, há uma crescente busca por agentes terapêuticos com ação imunomoduladora em transtornos psiquiátricos. A laminarina (LAM) é uma beta-glucana que modula a resposta inflamatória através da interação com o receptor de Dectina-1, predominante em células do sistema imunológico. Contudo, seus mecanismos de ação específicos permanecem pouco compreendidos. Baseado nesse pressuposto, este estudo objetiva elucidar os efeitos imunomoduladores da laminarina no modelo animal de depressão induzido por corticosterona (CORT). Adicionalmente, propõe-se realizar análises de *docking* molecular para avaliar a afinidade da laminarina pelo receptor Dectina-1 e pelo transportador de serotonina (SERT). De forma complementar, busca-se predizer as propriedades de absorção, distribuição, metabolização, excreção e toxicologia (ADMET) da laminarina comparada à fluoxetina para traçar o perfil farmacocinético da beta-glucana. Para isso, camundongos BALB/c fêmeas foram submetidos ao protocolo com administração de CORT (20mg/kg), TWEEN 0,3% e LAM (20mg/kg) sozinhos ou associados por 21 dias. No 21º, uma hora após a administração, os animais foram submetidos aos testes comportamentais: campo aberto, labirinto em cruz elevado e suspensão de cauda. No 22º dia, 24 horas após a última aplicação, os animais realizaram os testes *Splash* e nado forçado. Logo após os testes, os animais foram eutanasiados e foram coletadas amostras de hipocampo, córtex pré-frontal, corpo estriado para dosagem de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ ). O tratamento com CORT desenvolveu comportamento tipo-depressivo nos animais, bem como provocou efeito pró-inflamatório evidenciado pelo aumento de IL-1 $\beta$  e IL-6 nas áreas cerebrais. As alterações comportamentais foram revertidas pelo tratamento com LAM, embora no teste de *Splash* efeitos antidepressivos não tenham sido observados. Além disso, o tratamento com LAM reduziu os níveis das citocinas pró-inflamatórias em todas as áreas cerebrais quando associado a CORT, sendo dependente da área cerebral. A alta afinidade da laminarina por Dectina-1, evidenciada pela análise de *docking* molecular, sugere mediação de seus efeitos imunomoduladores e comportamentais por esse receptor, em vez de modulação direta por SERT. Ademais, a análise preditiva ADMET indicaram baixa biodisponibilidade oral e limitada penetração central da laminarina, sugerindo

que seus efeitos podem ser mediados por modulação imunológica periférica. Portanto, os achados deste estudo apontam a laminarina como uma promissora estratégia terapêutica com propriedades inovadoras de imunomodulação no tratamento do transtorno depressivo.

**Palavras-chave:** Beta-glucana; Receptor de lectina tipo C; Imunomodulação; Depressão; ADMET.

## ABSTRACT

### ANTIDEPRESSANT-LIKE EFFECT OF LAMINARIN IN A CORTICOSTERONE-INDUCED ANIMAL MODEL OF DEPRESSION: AN INTEGRATED BEHAVIORAL, NEUROINFLAMMATORY, AND IN SILICO APPROACH

Depression is one of the most prevalent and disabling psychiatric disorders in the world. Studies show the association between hyperactivity of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, elevated cortisol levels, and the consequent increase of pro-inflammatory cytokines, which impair serotonergic neurotransmission in the pathogenesis of depression. In this context, there is a growing search for therapeutic agents with immunomodulatory action in psychiatric disorders. Laminarin (LAM) is a beta-glucan that modulates the inflammatory response through interaction with the Dectin-1 receptor, predominant in immune system cells. However, its specific mechanisms of action remain poorly understood. Based on this assumption, this study aims to elucidate the immunomodulatory effects of laminarin in the animal model of depression induced by corticosterone (CORT). Additionally, it is proposed to perform molecular docking analyses to evaluate the affinity of laminarin for the Dectin-1 receptor and for the serotonin transporter (SERT). In a complementary way, it is intended to predict the absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicology (ADMET) properties of laminarin compared to fluoxetine in order to outline the pharmacokinetic profile of the beta-glucan. For this purpose, female BALB/c mice were submitted to the protocol with administration of CORT (20 mg/kg), TWEEN 0.3%, and LAM (20 mg/kg), alone or associated, for 21 days. On the 21st day, one hour after administration, the animals were subjected to the behavioral tests: open field, elevated plus maze, and tail suspension. On the 22nd day, 24 hours after the last application, the animals underwent the splash test and forced swim test. Right after the tests, the animals were euthanized and samples of hippocampus, prefrontal cortex, and striatum were collected for dosage of pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$ ). Treatment with CORT developed depressive-like behavior in the animals, as well as provoked a pro-inflammatory effect evidenced by the increase of IL-1 $\beta$  and IL-6 in the brain areas. The behavioral alterations were reversed by treatment with LAM, although in the splash test antidepressant effects were not observed. In addition, treatment with LAM reduced the levels of pro-inflammatory cytokines in all brain areas when associated with CORT. Anti-inflammatory effects were also observed by LAM without the presence of CORT, being dependent on the brain area. The high affinity of laminarin for Dectin-1, evidenced by

molecular docking analysis, suggests mediation of its immunomodulatory and behavioral effects by this receptor, instead of direct modulation by SERT. Moreover, the predictive ADMET analysis indicated low oral bioavailability and limited central penetration of laminarin, suggesting that its effects may be mediated by peripheral immunological modulation. Therefore, the findings of this study point to laminarin as a promising therapeutic strategy with innovative immunomodulatory properties in the treatment of depressive disorder.

**Keywords:** Beta-glucan; C-type lectin receptors; Immunomodulation; Depression; ADMET.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Representação gráfica das principais hipóteses envolvidas na fisiopatologia da depressão.....	15
<b>Figura 2</b> – Esquema ilustrativo do funcionamento do eixo HPA .....	17
<b>Figura 3</b> – Áreas cerebrais envolvidas na depressão .....	20
<b>Figura 4</b> – Representação estrutural da laminarina, beta-glucana obtida de algas marrons. (I) Estrutura química da laminarina, (II) Estrutura tridimensional da conformação molecular da laminarina .....	25
<b>Figura 5</b> – Propriedades biológicas da laminarina .....	26
<b>Figura 6</b> – Representação ilustrativa da sinalização inflamatória mediada por Dectina-1.....	28
<b>Figura 7</b> – Delineamento experimental.....	36
<b>Figura 8</b> – Representação do teste nado forçado e parâmetro requerido .....	37
<b>Figura 9</b> – Representação do teste suspensão de cauda e parâmetro requerido .....	38
<b>Figura 10</b> – Representação do teste campo aberto e parâmetros requeridos.....	39
<b>Figura 11</b> – Representação do teste de <i>Splash</i> e parâmetros requeridos.....	40
<b>Figura 12</b> – Representação do labirinto em cruz elevado e parâmetros requeridos.....	41
<b>Figura 13</b> – Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre o tempo de imobilidade no teste do nado forçado em camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT....	45
<b>Figura 14</b> – Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre o tempo de imobilidade no teste de suspensão de cauda em camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT.....	46
<b>Figura 15</b> – Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre a atividade locomotora e comportamentos exploratórios em camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT (A) <i>Crossings</i> , (B) <i>Rearing</i> e (C) <i>Grooming</i> .....	48
<b>Figura 16</b> – Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre comportamentos de auto-cuidado e motivação no teste de <i>Splash</i> em camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT (A) Tempo de latência (s), (B) Número de <i>Grooming</i> e (C) Tempo de <i>grooming</i> (s).....	50
<b>Figura 17</b> – Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre o comportamento tipo-ansioso no teste de labirinto em cruz elevado em camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT (A) NEBA, (B) TBA (s), (C) NEBF e (D) TBF (s).....	52
<b>Figura 18</b> – Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre os níveis de IL-1 $\beta$ em áreas cerebrais de camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT.....	55

<b>Figura 19</b> – Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre os níveis de IL-6 em áreas cerebrais de camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT.....	57
<b>Figura 20</b> – Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre os níveis de TNF- $\alpha$ em áreas cerebrais de camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT.....	59
<b>Figura 21</b> – Representação da interação entre a laminarina e o receptor transmembranar Dectina-1.....	61
<b>Figura 22</b> – Representação da interação entre a laminarina, fluoxetina e SERT. (A) Estrutura tridimensional de SERT com os ligantes: fluoxetina e laminarina posicionados no sítio de ligação. (B) Representação da inserção da fluoxetina e da laminarina em SERT, destacando suas localizações no sítio de ligação.....	63

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Representação esquemática dos efeitos de LAM (20mg/kg) sobre o comportamento de animais submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT .....	53
Tabela 2 – Representação esquemática dos efeitos de LAM (20mg/kg) sobre os níveis de citocinas pró-inflamatórias em áreas cerebrais de camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT .....	60
Tabela 3 – Predições de propriedades farmacocinéticas e toxicológicas da laminaria comparados à fluoxetina .....	65

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrópico
ADME	Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicologia
ADTs	Antidepressivos Tricíclicos
ALAL	N- $\alpha$ -acetil-L-alanina
AMPA	Ácido Aminometilfosfônico
APA	Associação Psiquiátrica Americana
APCs	Células Apresentadoras de Antígenos
ARG	Arginina
ASP	Ácido Aspártico
BCL10	Linfoma/leucemia de células B 10
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo
BHE	Barreira Hematoencefálica
BMDCs	Células Dendríticas Imaturas Derivadas de Medula Óssea
CACO2	Células de Carcinoma Colorretal Humano
CARD9	Domínio de Recrutamento de Caspases 9
CE	Corpo Estriado
CEUA	Comitê de Ética e Pesquisa Animal
CID	Identificador do Composto
CID-10	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
Cm	Centímetros
COBEA	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
CORT	Corticosterona
CPF	Córtex pré-frontal
CRH	Corticotrofina
CRD	Domínio de Reconhecimento de Carboidrato
CTLD	Domínio de Ligação de Lectina tipo C
CYP	Citocromo P450
D1	Receptor de Dopamina tipo 1
DA	Dopamina
DAT	Transportador de Dopamina

DL50	Dose Letal 50
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DMSO	Dimetil sulfóxido
EPM	Erro Padrão da Média
FU	Fração Livre no Plasma
GLN	Glutamina
GLP	Polisscarídeos de <i>Ganoderma lucidum</i>
GLU	Ácido Glutâmico
GLY	Glicina
HC	Hipocampo
hERG	Human Ether-à-go-go-Related Gene
HIS	Histidina
HO-1	Heme oxigenasse 1
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
IDO	Indoleamina-2,3-Dioxigenase
IgG	Imunoglobulina G Sérica
INF- $\gamma$	Interferon $\gamma$
IL	Interleucina
IMAO	Inibidores de Monoamina Oxidase
IP	Intraperitoneal
ISRS	Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina
ISRSN	Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina e Norepinefrina
LAM	Laminarina
LCE	Labirinto em Cruz Elevado
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LEU	Leucina
LOAEL	<i>Lowest Observed Adverse Effect Level</i>
Log BB	Logaritmo da Permeabilidade da BHE
Log Kp	Logaritmo de Permeabilidade Cutânea
Log L	Logaritmo de Depuração Hepática Microssomal
Log PS	Permabilidade x Área Superficial do Cérebro
Log S	Logaritmo da Solubilidade Aquosa
Log Papp	Logaritmo de Permeabilidade Aparente

MAO	Monoamina Oxidase
MALT1	Proteína de translocação do linfoma do tecido linfoide associado a mucosa 1
MATs	Transportadores de Monoaminas
Mg	Miligrama
Ml	Mililitro
Min	Minuto
Mol	Molaridade
NE	Norepinefrina
NEBA	Número de Entradas nos Braços Abertos
NEBF	Número de Entradas nos Braços Fechados
NET	Transportador de Norepinefrina
NF	Nado Forçado
NFAT	Fator nuclear das células T
NIH	Instituto Nacional de Saúde para Cuidado e Uso de Animais de Laboratório
NRF2	Fator Nuclear Relacionado ao Fator Eritroide 2
OCT2	Transportador de Cátion Orgânico Tipo 2
PAMP	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
PBS	Tampão de Fosfato
PLC- $\gamma$ 2	Fosfolipase C $\gamma$ 2
PDB	Banco de Dados de estruturas proteicas
P-gp	Glicoproteína P
PHE	Fenilalanina
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinases
pkCSM	<i>Pharmacokinetics/Toxicity</i>
PRR	Receptor de Reconhecimento de Padrão
RAF-1	Fibrossarcoma acelerado rapidamente 1
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
RPM	Rotação por Minuto
SAL	Salina
S.C	Subcutânea
SER	Serina
SERT	Transportador de Serotonina
SIBI	Sistema Integrado de Bibliotecas

SMILE	<i>Simplified molecular-input line-entry system</i>
SOD	Enzima Superóxido Dismutase
S	Segundos
Syk	Tirosina Quinase
TBA	Tempo de Permanência nos Braços Abertos
TBF	Tempo de Permanência nos Braços Fechados
TCA	Teste de Campo Aberto
TGF $\beta$	Fator de Transformação do Crescimento $\beta$
TH	Tirosina Hidroxilase
TRP	Triptofano
TYR	Tirosina
TSC	Teste de Suspensão de cauda
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral $\alpha$
UFC	Universidade Federal do Ceará
V.O	Via Oral
VDss	Volume de Distribuição
5-HT	Serotonina
5-HT3	5-hidroxitriptamina tipo 3
$\mu$ g	Micrograma

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\alpha$	Alfa
$\text{\AA}$	Ångström
*	Asterisco
$\beta$	Beta
$\Delta$	Delta
$\Delta G$	Energia livre de Gibbs
$\gamma$	Gama
$g$	Gravidade
$^\circ$	Grau
$>$	Maior que
$\geq$	Maior ou Igual que
$<$	Menor que
$\times$	Multiplicação
$\pi$	Pi
$\%$	Porcentagem
$+$	Soma

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>1.1</b>	<b>Hipótese fisiopatológica da depressão .....</b>	<b>15</b>
<b>1.2</b>	<b>Farmacoterapia antidepressiva convencional .....</b>	<b>20</b>
<b>1.3</b>	<b>Modelos animais .....</b>	<b>22</b>
<b>1.3.1</b>	<b><i>Modelo animal de depressão induzido por corticosterona .....</i></b>	<b>22</b>
<b>1.3.2</b>	<b><i>Linhagem BALB/c no estudo do transtorno depressivo .....</i></b>	<b>23</b>
<b>1.4</b>	<b>Laminarina: beta-glucana imunomoduladora .....</b>	<b>24</b>
<b>1.5</b>	<b>Estudos exploratórios de interação com Dectina-1 e SERT .....</b>	<b>27</b>
<b>1.5.1</b>	<b><i>Dectina-1 e mecanismos imunoinflamatórios na depressão .....</i></b>	<b>27</b>
<b>1.5.2</b>	<b><i>Transportador de Serotonina e potencial neuromodulador.....</i></b>	<b>29</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA .....</b>	<b>31</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>33</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo geral .....</b>	<b>33</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos específicos .....</b>	<b>33</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>34</b>
<b>4.1</b>	<b>Animais .....</b>	<b>34</b>
<b>4.2</b>	<b>Drogas .....</b>	<b>34</b>
<b>4.2.1</b>	<b><i>Laminarina .....</i></b>	<b>34</b>
<b>4.2.2</b>	<b><i>Corticosterona .....</i></b>	<b>34</b>
<b>4.3</b>	<b>Delineamento experimental .....</b>	<b>35</b>
<b>4.4</b>	<b>Testes comportamentais .....</b>	<b>36</b>
<b>4.4.1</b>	<b><i>Nado forçado .....</i></b>	<b>36</b>
<b>4.4.2</b>	<b><i>Suspensão de cauda .....</i></b>	<b>37</b>
<b>4.4.3</b>	<b><i>Campo aberto .....</i></b>	<b>38</b>
<b>4.4.4</b>	<b><i>Splash (Borrifagem) .....</i></b>	<b>39</b>
<b>4.4.5</b>	<b><i>Labirinto em cruz elevado .....</i></b>	<b>40</b>
<b>4.5</b>	<b>Testes neuroquímicos .....</b>	<b>41</b>
<b>4.5.1</b>	<b><i>Eutanásia e obtenção do material biológico .....</i></b>	<b>41</b>
<b>4.5.2</b>	<b><i>Determinação dos níveis de citocinas IL-1<math>\beta</math>, IL-6 e TNF-<math>\alpha</math> .....</i></b>	<b>41</b>
<b>4.6</b>	<b>Análise estatística .....</b>	<b>42</b>
<b>4.7</b>	<b>Testes <i>in silico</i> .....</b>	<b>42</b>

4.7.1	<i>Caracterização química</i> .....	42
4.7.2	<i>Docking molecular</i> .....	42
4.7.3	<i>Parâmetros ADMET</i> .....	43
5	<b>RESULTADOS</b> .....	45
5.1	<b>Efeitos comportamentais</b> .....	45
5.1.1	<i>Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre o tempo de imobilidade no teste do nado forçado em camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT</i> .....	45
5.1.2	<i>Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre o tempo de imobilidade no teste de suspensão de cauda em camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT</i> .....	46
5.1.3	<i>Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre a atividade locomotora e comportamentos exploratórios em camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT</i> .....	47
5.1.4	<i>Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre comportamentos de autocuidado e motivação no teste de Splash em camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT</i> .....	49
5.1.5	<i>Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre o comportamento tipo-ansioso no teste de labirinto em cruz elevado em camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT</i> .....	51
5.2	<b>Testes neuroquímicos</b> .....	54
5.2.1	<i>Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre os níveis de IL-1<math>\beta</math> em áreas cerebrais de camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT</i> .....	54
5.2.2	<i>Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre os níveis de IL-6 em áreas cerebrais de camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT</i> .....	56
5.2.3	<i>Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre os níveis de TNF-<math>\alpha</math> em áreas cerebrais de camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT</i> .....	58
5.3	<b>Testes <i>in silico</i></b> .....	60
5.3.1	<i>Docking molecular</i> .....	60
5.3.1.1	<i>Interação da laminarina com receptor de Dectina-1</i> .....	60

5.3.1.2	<i>Interação da laminarina com SERT .....</i>	61
5.3.2	<i>Parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos da laminarina comparados a fluoxetina .....</i>	64
6	<b>DISCUSSÃO .....</b>	67
6.1	<b>Limitações .....</b>	87
6.2	<b>Perspectivas futuras .....</b>	88
7	<b>CONCLUSÃO .....</b>	89
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	90
	<b>ANEXO I – CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO CEUA – UFC .....</b>	105

## 1 INTRODUÇÃO

A depressão é um dos principais transtornos psiquiátricos emergentes no mundo, afetando mais de 300 milhões de pessoas, tendo uma maior prevalência epidemiológica em mulheres. Devido aos prejuízos associados e sua alta incidência, o transtorno depressivo ocupa o 4º lugar entre as doenças que mais contribuem para a carga global de morbidade ao longo da vida. Na América Latina, o Brasil é o país que apresenta a maior prevalência da depressão, contando com cerca de 15,5% de incidência no decorrer da vida (OMS, 2022).

Conforme o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), a depressão é denominada como "Transtorno Depressivo Maior" dentro da categoria de transtornos depressivos (APA, 2021). Dentre os principais sintomas observados em pacientes depressivos, destacam-se: perda de interesse, sentimento de culpa, distúrbios do sono ou do apetite, capacidade reduzida de concentração, baixa energia, luto prolongado e deficiências cognitivas (APA, 2021).

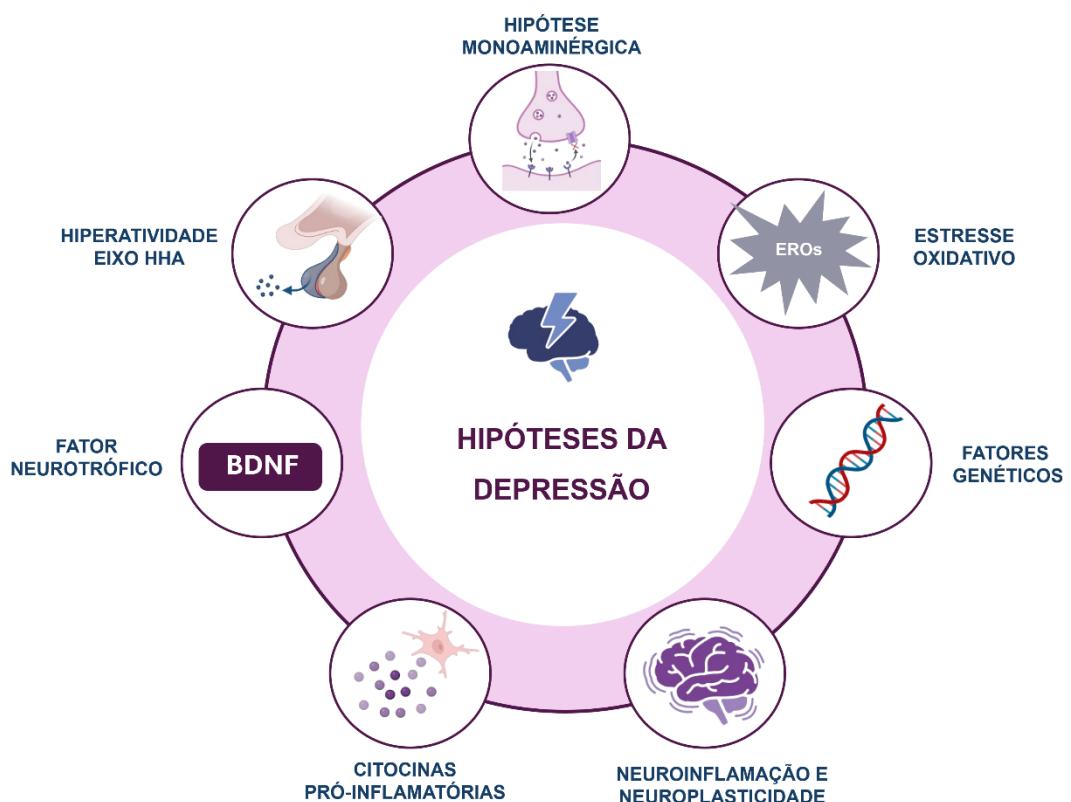
O transtorno depressivo é reconhecido como uma condição multifatorial, resultante da interação mútua entre fatores genéticos, bioquímicos, psicológicos e sociofamiliares (BLOCK; NEMEROFF, 2014). Apesar dos avanços significativos na sua compreensão fisiopatológica, muitos aspectos acerca da etiologia e tratamento ainda carecem de maior elucidação (SONG; KIM, 2021). Por essa complexidade, o diagnóstico e o manejo da depressão representam desafios clínicos significativos em decorrência do prognóstico imprevisível, bem como pelas alterações neurobiológicas e variabilidade em resposta ao tratamento com antidepressivos (DE VOS *et al.*, 2015; VAN LOO *et al.*, 2012). É estimado que cerca de 40% dos pacientes com episódios depressivos não apresentam resposta clínica ao atual tratamento farmacológico, definida como pelo menos 50% de declínio na escala de sintomas (RUNIA *et al.*, 2022). Dessa forma, a depressão é um transtorno de saúde mental prevalente e generalizado que, em geral, não é tratado de maneira otimizada (SONG; KIM, 2021).

Portanto, tendo em vista o impacto global e social do transtorno depressivo, a busca por novas abordagens terapêuticas torna-se indispensável. Dessa forma, um maior entendimento da perspectiva fisiopatológica desta enfermidade proporciona a identificação de alvos terapêuticos, bem como o redirecionamento de moléculas para o desenvolvimento de novos fármacos, contribuindo para a determinação de tratamentos mais eficazes.

## 1.1 Hipótese fisiopatológica da depressão

Nas últimas décadas, numerosas pesquisas têm sido dedicadas a determinar as causas da depressão, contribuindo para a proposição de vários modelos de estudo do transtorno depressivo. A depressão é considerada uma doença com causas heterogêneas que podem ser decorrentes da suscetibilidade genética, estresse e outros processos patológicos, como a inflamação (SONG; KIM, 2021). Dentre as principais hipóteses fisiopatológicas da depressão, podem ser destacadas: hipótese das monoaminas, desregulação no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), via do óxido nítrico e estresse oxidativo, hipótese de citocinas pró-inflamatórias, hipótese neurotrófica, além dos modelos baseados em neuroinflamação e alterações na neuroplasticidade (Figura 1) (KATZUNG, 2017). Apesar das suas particularidades, essas teorias compartilham vias em comum, o que possibilita uma visão holística da fisiopatologia da depressão (FILATOVA; SHADRINA; SLOMINSKY, 2021).

Figura 1 – Representação gráfica das principais hipóteses envolvidas na fisiopatologia da depressão.

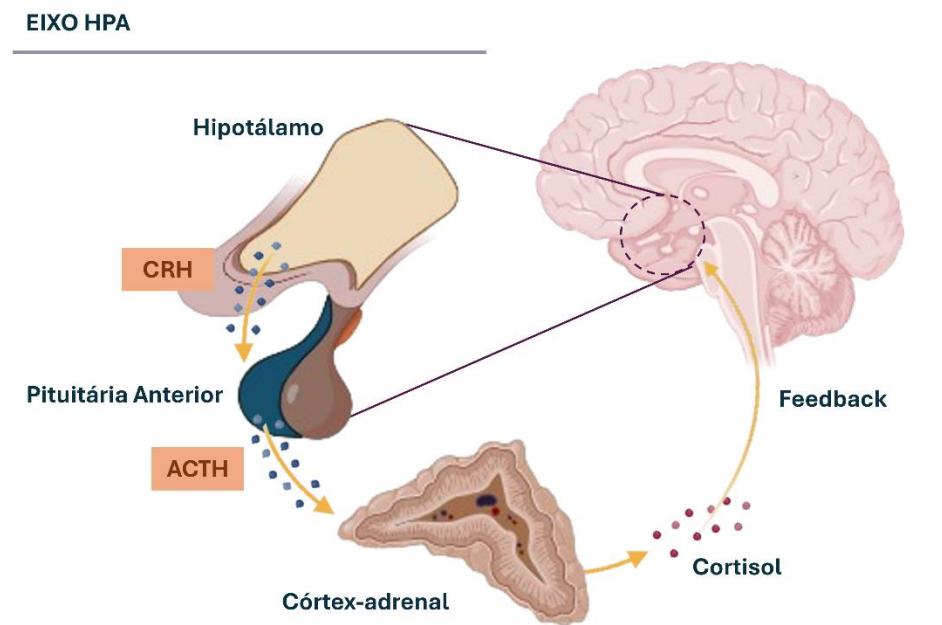


Fonte: Elaborado pela autora (2025). Feito com Biorender. Abreviações: Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA); BDNF: Fator neurotrófico derivado do cérebro; EROs: espécies reativas de oxigênio.

A hipótese das monoaminas tem sido a base para o desenvolvimento da farmacoterapia antidepressiva convencional. A teoria em questão sustenta que a depressão resulta de uma diminuição patológica da neurotransmissão de monoaminas, tal como serotonina (5-HT), dopamina (DA) e norepinefrina (NE) (KATZUNG, 2017). Entretanto, essa teoria não exemplifica as causas subjacentes e variabilidade dos sintomas da doença, bem como os casos de remissão ao tratamento (FILATOVA; SHADRINA; SLOMINSKY, 2021). Ao longo dos anos, estudos subsequentes comprovam que as monoaminas não são as únicas substâncias biologicamente ativas que estão envolvidas na etiopatogenia da depressão (DREVETS; PRICE; FUREY, 2008; VILLANUEVA, 2013).

Em resposta às limitações da teoria monoaminérgica, a teoria da desregulação do eixo HPA foi a primeira hipótese que buscou elucidar as possíveis causas do transtorno depressivo que não foram esclarecidas pela hipótese das monoaminas (FILATOVA; SHADRINA; SLOMINSKY, 2021). O eixo HPA representa o sistema hormonal de estresse canônico que coordena a liberação de glicocorticoides pelas glândulas suprarrenais em resposta a estressores ambientais ou endógenos (MIKULSKA *et al.*, 2021). Esta teoria postula que o estresse crônico leva à desregulação do funcionamento do eixo HPA, sendo uma das principais vias envolvidas na patogênese da depressão (MENKE, 2023). O cortisol, um hormônio glicocorticotrófico com produção regulada pelo eixo HPA, é essencial em processos fisiológicos em resposta ao estresse e para garantir a homeostase (LIGHTMAN; BIRNIE; CONWAY-CAMPBELL, 2021). Em situações de estresse, o hipotálamo libera o hormônio liberador de corticotropina (CRH) que, por sua vez, estimula a produção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela glândula pituitária (MIKULSKA *et al.*, 2021). O ACTH tem como função estimular o córtex adrenal, contribuindo consequentemente para a síntese e liberação de cortisol (Figura 2) (MENKE, 2023).

Figura 2 – Esquema ilustrativo do funcionamento do eixo HPA.



Fonte: Adaptado do Biorender. Representação esquemática do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Diante de um estímulo estressor, o hipotálamo libera CRH, que atua sobre a pituitária anterior, estimulando a secreção de ACTH. O ACTH, por sua vez, age sobre o córtex-adrenal, promovendo a liberação de cortisol na corrente sanguínea. O cortisol exerce efeitos em diversos tecidos, inclusive no cérebro, no qual regula a própria atividade do eixo por meio de um mecanismo de *feedback* negativo. Abreviações: HPA: Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; CRH: Hormônio liberador de corticotropina; ACTH: Hormônio adrenocorticotrófico.

A depressão grave associada ao eixo HPA hiperativo é caracterizada por uma maior secreção de cortisol, bem como pelo aumento das glândulas pituitárias e adrenais e elevação dos níveis de CRH no líquido cefalorraquidiano (LCR) (MIKULSKA *et al.*, 2021). Esse quadro representa um sistema de feedback negativo prejudicado e estimulação central excessiva da secreção de CRH, além de outras substâncias que promovem a secreção do ACTH (LIGHTMAN; BIRNIE; CONWAY-CAMPBELL, 2021). A desregulação contínua no eixo HPA e déficit dos mecanismos de feedback são aspectos predominantes no transtorno depressivo (MENKE, 2023). O aumento dos níveis plasmáticos de glicocorticoides ocasiona a consequente morte/degeneração de neurônios hipocampais (LIGHTMAN; BIRNIE; CONWAY-CAMPBELL, 2021). Dessa forma, pode ocorrer a diminuição da neurogênese, aumento da expressão de proteínas pró-apoptóticas, redução de proteínas anti-apoptóticas e diminuição de fatores neurotróficos, em especial, o fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) (HAN *et al.*, 2025).

Além dos efeitos diretos dos glicocorticoides, a ativação do eixo HPA também influencia na resposta imunológica (HASSAMAL, 2023). Apesar dos receptores de glicocorticoides serem imunossupressores, citocinas pró-inflamatórias sensibilizam tais

receptores, interrompendo o ciclo de *feedback* negativo e propagando ainda mais a resposta inflamatória (HAMASSAL, 2023). Esse achado fortalece a hipótese inflamatória da depressão, segundo a qual citocinas pró-inflamatórias desempenham um papel fundamental na fisiopatologia da doença. Pacientes com depressão grave apresentam níveis elevados de marcadores inflamatórios no sangue, como interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleucina 2 (IL-2), interleucina 6 (IL-6), interferon  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) e fator de necrose tumoral (TNF-  $\alpha$ ) (BRYDGES *et al.*, 2022). Essas alterações afetam diretamente o metabolismo do triptofano, precursor da 5-HT, através da ativação da enzima indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO) (MYINT *et al.*, 2003; CUI *et al.*, 2024). Nesse contexto, o triptofano é degradado em metabólitos de quinurenina pela IDO, resultando na diminuição da sua disponibilidade para a síntese de 5HT, o que contribui para o quadro depressivo (MYINT *et al.*, 2003; CUI *et al.*, 2024). Evidências consideráveis apontam uma desregulação de base inflamatória na depressão, com hiperatividade de resposta imune inata e de base celular (DEAN *et al.*, 2014; HASSAMAL, 2023). Essas múltiplas alterações imunes contribuem para a disfunção do eixo HPA e para a redução da neurotransmissão serotoninérgica (BASTOS ANDERSON; MAES; BERK, 2012).

Pacientes depressivos também apresentam alterações na estrutura cerebral. Partes específicas do sistema nervoso central (SNC) são modificadas, tais como: lobo frontal, córtex pré-frontal giro cingulado, hipocampo, corpo estriado e substância branca (NESTLER *et al.*, 2002). Além disso, a redução do volume cerebral, assim como a perda neuronal e a diminuição do fator neurotrófico já foram identificadas em pacientes com transtorno depressivo (FILATOVA; SHADRINA; SLOMINSKY, 2021).

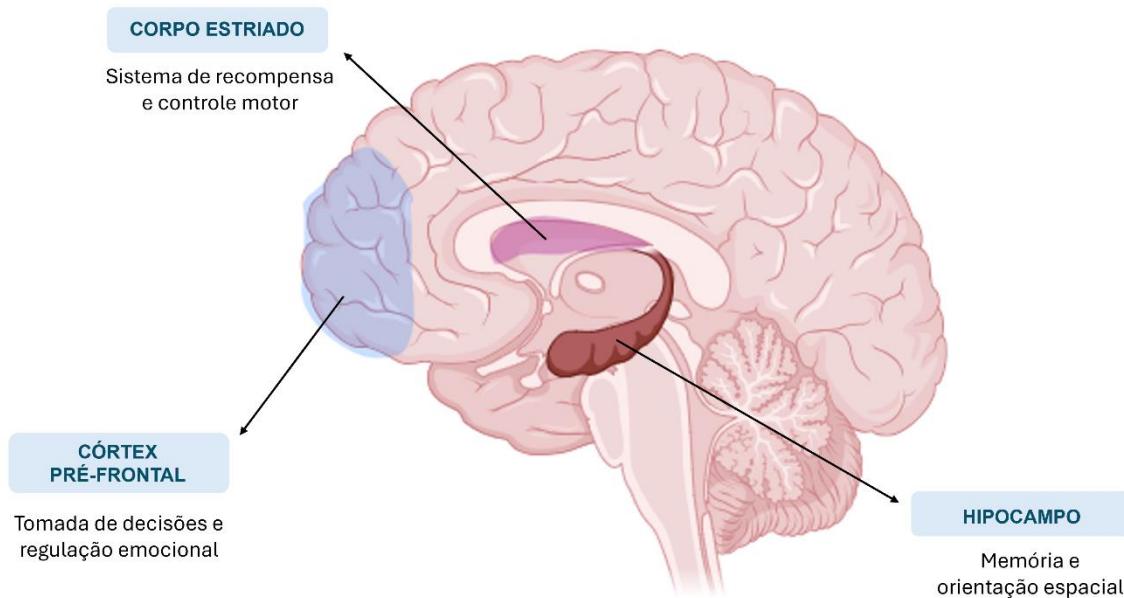
Dentre as principais estruturas cerebrais estudadas, destaca-se o hipocampo que desempenha um papel primordial na atividade cognitiva e orientação espacial (Figura 3) (WU; ZHANG, 2023). A disfunção hipocampal compromete a regulação do estresse e do humor em pacientes com depressão (WU; ZHANG, 2023). O hipocampo possui receptores de corticosteróides, os quais estão relacionados com o hipotálamo por um grupo de axônios que penetram pelo fórnice e alcançam o eixo HPA, fornecendo feedback regulatório inibitório (IDUNKOVA; LACINOVA; DUBIEL-HOPPANOVA, 2023). Estudos demonstram uma redução do volume do hipocampo e prejuízos na regulação emocional em pacientes depressivos (SONG; KIM, 2021). No cérebro adulto, a neurogênese ainda ocorre no hipocampo, o que reforça a necessidade de antidepressivos que atuem nessa região (IDUNKOVA; LACINOVA; DUBIEL-HOPPANOVA, 2023).

O córtex pré-frontal também é amplamente estudado em modelos de depressão (PIZZAGALLI; ROBERTS, 2022). Essa estrutura está localizada anteriormente à área pré-

motora e à área motora primária (Figura 3) (PIZZAGALLI; ROBERTS, 2022). O córtex pré-frontal tem uma funcionalidade multimodal, integrando informações sensório-motoras com aspectos motivacionais e afetivos, além de desempenhar funções complexas como planejamento e tomada de decisões (SONG; KIM, 2021). É considerado um alvo fundamental na regulação da depressão e do comportamento depressivo, tendo sua função executiva comprometida em condições da doença (PIZZAGALLI; ROBERTS, 2022). A presença de altos níveis de receptores de CRH, bem como o seu envolvimento na liberação e neurotransmissão desse hormônio, fazem com que ocorra a regulação da atividade do eixo HPA em condições de estresse pelo córtex pré-frontal (MIKULSKA *et al.*, 2021). Dessa maneira, essa estrutura cerebral é um ponto de estudo crucial para o tratamento de transtornos depressivos.

Além das áreas supracitadas, o corpo estriado também apresenta um papel importante no transtorno depressivo. Essa estrutura se destaca como uma área cerebral composta pelo núcleo caudado, putâmen e núcleo accumbens, que integra circuitos dopaminérgicos envolvidos no sistema de recompensa, motivação e controle motor (Figura 3) (ADMON *et al.*, 2014; DANIELS *et al.*, 2025). Nesse contexto, o corpo estriado está associado ao sintoma de anedonia na depressão, demarcado pela perda de interesse ou motivação em realizar atividades antes prazerosas (DANIELS *et al.*, 2025). Estudos de neuroimagem identificaram a atividade do corpo estriado reduzida em pacientes depressivos (PIZZAGALI *et al.*, 2009). Assim, essa estrutura também é fundamental para o entendimento de mecanismos fisiopatológicos da depressão, principalmente em sistema de recompensa e regulações comportamentais.

Figura 3 – Áreas cerebrais envolvidas na depressão.



Fonte: Elaborado pela autora (2025). Feito com Biorender.

## 1.2 Farmacoterapia antidepressiva convencional

O tratamento farmacológico da depressão é historicamente baseado em medicamentos que têm como alvo o sistema monoaminérgico (KATZUNG, 2017). A década de 1950 foi um marco importante para a psicofarmacologia com a introdução de vários agentes psicoativos ainda utilizados atualmente (CHAVES-FILHO, 2021). A princípio, esses fármacos iniciaram uma revolução significativa no tratamento de transtornos de humor (CHEN *et al.*, 2023). Entretanto, à medida que a depressão se torna cada vez mais prevalente, os medicamentos convencionais não acompanham a mesma linha de eficácia e aceitação (GILL *et al.*, 2020). Dessa maneira, a urgência pelo desenvolvimento de antidepressivos mais eficazes e melhor tolerados está aumentando consideravelmente (CHAVES-FILHO, 2021).

Os antidepressivos são classificados de acordo com o seu mecanismo de ação, características químicas e alvos moleculares. Dentre as principais classes de antidepressivos, podem ser citadas: Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs); Inibidores seletivos de recaptação de serotonina-norepinefrina (ISRSNs); Antidepressivos tricíclicos (ADTs) e Inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) (KATZUNG, 2017; SHEFFLER *et al.*, 2023).

O advento da farmacoterapia antidepressiva inicia com a descoberta da iproniazida, uma hidrazina utilizada para o tratamento de tuberculose, identificada posteriormente como o primeiro IMAO (GILL *et al.*, 2020; SNEADER, 1985). Os IMAOs inibem a monoamina oxidase (MAO) que está envolvida no metabolismo de monoaminas neuroativas, aumentando a sua disponibilidade na fenda sináptica (GILL *et al.*, 2020; KATZUNG, 2017). Essa classe agrupa subgrupos de fármacos com alvos para MAO-A e MAO-B, que metabolizam a 5-HT, DA e NE, tendo MAO-A uma maior preferência por 5-HT e MAO-B por DA (RICHELSON, 2001). Todavia, no contexto atual, raramente são utilizados na prática clínica em decorrência da sua toxicidade e interações potencialmente letais com alimentos e outros medicamentos, sendo direcionado para casos de depressão resistentes a tratamento (GILL *et al.*, 2020).

Na sequência, surgiu o protótipo de ADTs, a imipramina, utilizada inicialmente em pacientes com psicose depressiva, sendo considerada o primeiro antidepressivo propriamente dito (PERETTI; JUDGE; HINDMARCH, 2000). Os ADTs são derivados de compostos anti-histamínicos e tem como principal mecanismo a inibição da recaptação da 5-HT e NE (SHEFFLER *et al.*, 2023). Além disso, os ADTs atuam como antagonistas de receptores histaminérgicos H1, alfa-adrenérgicos e muscarínicos (PEROVIC *et al.*, 2010). A perda de popularidade dos ADTs ocorreu pela tolerabilidade relativamente mais baixa em comparação com fármacos antidepressivos mais novos, além da dificuldade de uso e do risco de letalidade por overdose (GILL *et al.*, 2020). Os ADTs também podem ser direcionados para o tratamento de condições de dor, enurese, insônia e em casos de resistência ao tratamento (KATZUNG, 2017; REINERT *et al.*, 2023; RICHELSON, 2001).

Em 1980, a introdução da fluoxetina na prática clínica, marcou o desenvolvimento da classe ISRS (MAES *et al.*, 2011). O seu mecanismo de ação se baseia na inibição da recaptação de 5-HT, prolongando a neurotransmissão serotoninérgica (GILL *et al.*, 2020; KATZUNG, 2017). Os ISRSNs também bloqueiam a recaptação de serotonina e norepinefrina na sinapse, aumentando a estimulação dos receptores pós-sinápticos (KOVICH *et al.*, 2023). Além desse efeito, também apresentam atividade branda quanto a recaptação de dopamina, sendo medicamentos mais potentes que os ISRS e com menos efeitos colaterais que os ADTs (GORENSTEIN; SCAVONE, 1999). Os ISRS e ISRSNs são classes farmacológicas que atualmente constituem a primeira linha farmacológica no tratamento da depressão (KOVICH *et al.*, 2023).

No entanto, a eficácia da farmacoterapia antidepressiva convencional é amplamente questionada. O excesso de efeitos adversos, a latência requerida para a resposta terapêutica e suas possíveis resistências ao tratamento são os principais entraves considerados (MONCRIEFF,

2019). Aproximadamente 30% das pacientes tratadas para um episódio depressivo não atingem a remissão após dois ou mais ensaios de tratamento com antidepressivos e são consideradas como tendo depressão resistente ao tratamento (KVERNO *et al.*, 2021). Diversos estudos evidenciaram a eficácia limitada dos fármacos antidepressivos e a prolongada latência para exercerem sua ação, seja com monoterapia ou medicamentos adjuvantes (CHEN *et al.*, 2023). Portanto, é notável a necessidade estratégias terapêuticas a fim de fornecer tratamentos mais seguros e eficazes.

### **1.3 Modelos animais**

Para a compreensão fisiopatológica do transtorno depressivo e a investigação de fármacos e/ou moléculas com potencial terapêutico, diversos modelos animais têm sido desenvolvidos. Dentre os principais modelos, se destacam: estresse psicossocial (desamparo aprendido, estresse crônico, isolamento social), lesão (bulbectomia olfatória), assim como modelos farmacológicos (administração de triptofano, corticosterona, reserpina), genéticos e inflamatórios (exposição a lipopolissacarídeos) (BLANCHARD, 2001; BARR; MARKOU, 2005; HOMES *et al.*, 2005; KUBERA, 2013; SONG; LEONARD, 2005; WILLNER, 2005).

Diante dos modelos citados, no presente estudo foi utilizado o modelo de depressão induzido por corticosterona a fim de mimetizar as alterações fisiológicas associadas à depressão, especialmente aquelas relacionadas aos níveis elevados de cortisol.

#### ***1.3.1 Modelo animal de depressão induzido por corticosterona***

A corticosterona (CORT) é um glicocorticóide produzido no córtex adrenal de roedores e fundamental para a regulação do estresse (KOKRAS *et al.*, 2021). Além disso, apresenta ações anti-inflamatória e de retenção do glicogênio tão eficaz quanto a do cortisol em humanos (KOKRAS *et al.*, 2021). Nesse contexto, estudos indicam que a exposição crônica de glicocorticoides é considerada um fator de risco para depressão grave (SHOJI; MAEDA; MIYAKAWA, 2024). A administração exógena desse hormônio em modelos animais é utilizada para simular aspectos da depressão.

Em camundongos, a administração crônica de CORT por 21 dias induz alterações comportamentais compatíveis com sintomas que caracterizam a depressão em humanos, como observado no aumento do tempo de imobilidade em testes de nado forçado e suspensão de cauda

(TAO *et al.*, 2024). Isso ocorre uma vez que níveis elevados de CORT simulam a disfunção no eixo HPA, promovendo um estado de estresse crônico e neuroinflamação, fatores fisiopatológicos observados em pacientes com depressão (KOKRAS *et al.*, 2021). Dessa forma, os animais submetidos ao protocolo apresentam alterações no *feedback* negativo e desregulação de receptores de glicocorticoides no hipocampo (KOKRAS *et al.*, 2021). Ademais, já é bem estabelecido que alterações neuroquímicas e comportamentais provocadas por CORT são revertidas pelo tratamento com antidepressivos utilizados na prática clínica, reforçando a validade do modelo (TAO *et al.*, 2024).

É válido ressaltar, ainda, que esses efeitos da CORT tendem a ser mais fortes e predominantes em fêmeas, refletindo a sensibilidade de sexos à desregulação do eixo HPA (TAO *et al.*, 2024). Em geral, fêmeas são mais suscetíveis aos efeitos desse modelo, apresentando manifestações mais evidentes quanto ao transtorno depressivo. Assim, camundongos expostos cronicamente a CORT são um objeto valioso para o estudo do transtorno depressivo (SHOJI; MAEDA; MIYAKAWA, 2024).

Portanto, o modelo de depressão induzido por CORT fornece *insights* fundamentais sobre o impacto do estresse crônico em sistemas de neurotransmissão, bem como de neuroplasticidade e vias de sinalização molecular envolvidas na depressão (TAO *et al.*, 2024). Dessa maneira, justifica-se o uso do modelo pela capacidade de avaliar mudanças comportamentais, bem como avaliar mecanismos de ação de forma integrada, dado o funcionamento do eixo HPA e seus efeitos. O modelo de CORT apresenta boa validade de construto, preditiva e de face, constituindo uma ferramenta promissora para o estudo da fisiopatologia do transtorno depressivo (FILATOVA; SHADRINA; SLOMINSKY, 2021).

### **1.3.2 Linhagem BALB/c no estudo do transtorno depressivo**

Nesse contexto, a escolha da linhagem utilizada no modelo é um fator determinante para a reproduzibilidade e a sensibilidade das análises comportamentais e moleculares. Para investigar as alterações ocasionadas pela disfunção do eixo no modelo CORT, frequentemente a linhagem *BALB/c* é utilizada já que contém características únicas que a tornam fundamental para o estudo da fisiopatologia do transtorno depressivo.

Essa linhagem é reconhecida pela sua suscetibilidade ao estresse bem como por mimetizar sintomas depressivos e de transtornos de ansiedade (DE BRITO *et al.*, 2025; GAMA *et al.*, 2025). Além disso, apresenta resistência aos tratamentos antidepressivos tradicionais, resultado da interação multifacetada entre os fatores neuroinflamatórios e sistemas reguladores

de estresse (PREVOT *et al.*, 2021). Em resposta a estímulos estressores, esses animais apresentam alterações hormonais proeminentes, demarcadas pelo aumento dos níveis de corticosterona e ativação de vias inflamatórias do cérebro, as quais estão correlacionadas com o agravamento dos sintomas depressivos (CHIBA *et al.*, 2022).

Portanto, a linhagem *BALB/c* constitui um artefato fundamental para o estudo de alterações neurobiológicas associadas à depressão, permitindo uma compreensão aprofundada acerca dos mecanismos fisiopatológicos da doença e de intervenções terapêuticas.

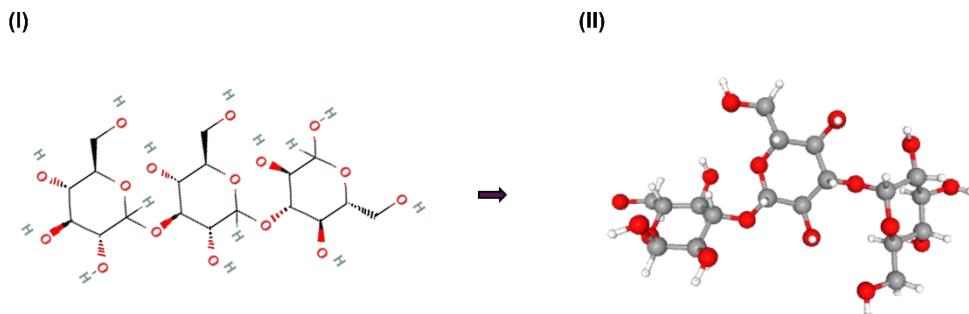
#### **1.4 Laminarina: beta-glucana imunomoduladora**

Polissacarídeos provenientes de algas marinhas, têm recebido cada vez mais atenção em decorrência da sua abundância, bem como pelas suas propriedades fisico-químicas e biológicas únicas (ZARGARZADEH *et al.*, 2020). Dentre a variedade de compostos marinhos, se destacam as beta-glucanas, polissacarídeos naturais de reserva energética e componentes estruturais da parede celular de plantas, algas, fungos e bactérias (SARKAR *et al.*, 2025). Essas moléculas possuem atividade biológica relevante, principalmente no contexto imunológico, funcionando como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) envolvidos nas respostas imunes a fungos (KIM *et al.*, 2011).

Nos últimos anos, as beta-glucanas tem estado em evidência devido ao seu potencial de modificar o comportamento das células imunes a outros estímulos imunogênicos (DE MARCO CASTRO; CALDER; ROCHE, 2021). O receptor que viabiliza esse processo é Dectina-1, um receptor de reconhecimento de padrão (PRR) (PEDRO *et al.*, 2021). A ativação desse receptor pelas beta-glucanas desencadeia o início da transdução de sinais da resposta inflamatória em células do sistema imune como macrófagos, monócitos, células dendríticas, células *natural killer* e neutrófilos (KANKKUNEN *et al.*, 2010).

A laminarina é uma beta-glucanaprovémiente de algas marrons, da família *Laminariaceae* e tem sido alvo de pesquisas para investigação do seu papel biofuncional, principalmente na modulação da resposta imune (KARUMPSAY *et al.*, 2022). Essa beta-glucana é frequentemente isolada nas espécies: *Laminaria digitata*, *Saccharina latissima*, *Laminaria japonica*, *Ecklonia kurome* e *Eisenia bicyclis*; (GARCIA-VAQUERO *et al.*, 2018; (KADAM *et al.*, 2015; MENSHOVA *et al.*, 2014). Esse polissacarídeo é formado por monômeros de D-glicose conectados por ligações  $\beta$ -(1-3), com poucas ramificações  $\beta$ -(1-6), apresentando baixo peso molecular e alta solubilidade (Figura 4) (LUO *et al.*, 2022; RIOUX; TURGEON, 2015).

Figura 4 – Representação estrutural da laminarina, beta-glucana obtida de algas marrons. (I) Estrutura química da laminarina, (II) Estrutura tridimensional molecular da laminarina.



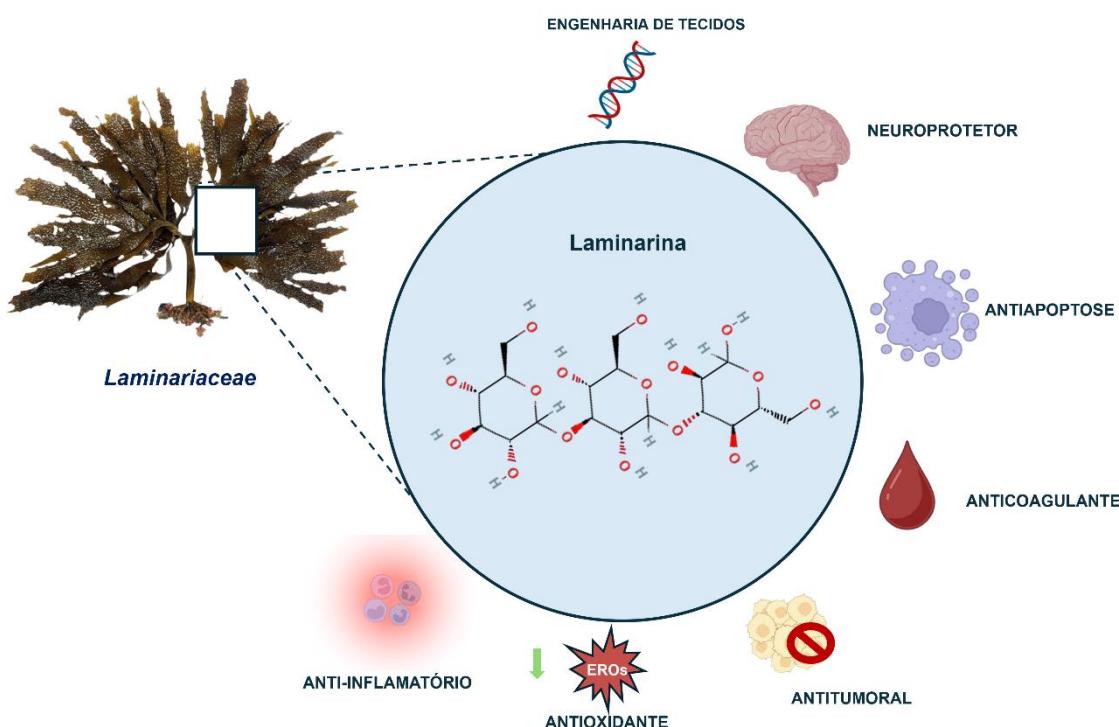
Fonte: Elaborado pela autora (2025). As estruturas utilizadas foram obtidas através do PubChem CID 439306.

A laminarina tem sido amplamente estudada pelas suas propriedades bioativas que incluem efeitos antitumoral, antiapoptótica, anti-inflamatória, engenharia de tecidos, anticoagulante e antioxidante (Figura 5) (MENSHOVA *et al.*, 2013; OTERO *et al.*, 2023; SELLIMI *et al.*, 2018). No SNC, pesquisas recentes também apontam potenciais efeitos neuroprotetores (KARUPPUSAMY *et al.*, 2022). Além disso, demonstrou efeitos neuroprotetores ao reduzir a inflamação e o estresse oxidativo em modelo de lesão transitória de isquemia no prosencéfalo. A análise histológica evidenciou preservação neuronal na região CA1 do hipocampo, com aumento da imunorreatividade para NeuN, marcador de neurônios viáveis, e redução da marcação por Fluoro-Jade, marcador de neurodegeneração, indicando proteção contra a perda neuronal (PARK *et al.*, 2020). Além de promover respostas antioxidantes e anti-inflamatórias ao elevar o aumento dos níveis da enzima superóxido dismutase (SOD), IL-4 e IL-13 em gerbils idosos (LEE *et al.*, 2020).

De forma indireta, o potencial antidepressivo da laminarina entrou em evidência quando estudos demonstraram que beta-glucanas extraídas de outras fontes podem apresentar efeitos terapêuticos em modelos de depressão. O lentinan, um tipo de beta-glucanade *Lentinula edodes*, demonstrou induzir efeito antidepressivo no teste do nado forçado e suspensão de cauda em camundongos após administração única e após 5 dias de tratamento (BAO *et al.*, 2017). Outra beta-glucanaextraída do fungo Maitake, também demonstrou efeito antidepressivo em camundongos em testes preditivos para depressão, além de potencializar a transmissão sináptica pelos receptores AMPA (BAO *et al.*, 2016). Os efeitos de ambas beta-glucanas foram dependentes da ativação do receptor de Dectina-1 e bloqueados pelo co-tratamento com

laminarina, sugerindo uma interação robusta e seletiva entre essa beta-glucanae o receptor, cujo desfecho funcional pode variar conforme o contexto imunológico (BAO *et al.*, 2017). Embora a laminarina ainda não tenha sido investigada diretamente em modelos de depressão, estudos com outras beta-glucanas demonstram efeitos antidepressivos mediados por Dectina-1, sugerindo que compostos dessa classe podem modular respostas neuroimunes relevantes à fisiopatologia do transtorno.

Figura 5 – Propriedades biológicas da laminarina.



Fonte: Elaborado pela autora (2025). Feito com Biorender. Abreviações: EROs: espécies reativas de oxigênio.

No entanto, até o presente momento, não há estudos que demonstram diretamente os efeitos antidepressivos da laminarina em modelos com validade de construto estabelecida, tal como os modelos baseados em eventos estressores crônicos. Tampouco foram conduzidas investigações *in silico* para predizer as propriedades farmacocinéticas e toxicológicas da laminarina. Além disso, são ausentes estudos que caracterizem, através de *docking molecular*, a interação da laminarina com Dectina-1 e transportadores relevantes à fisiopatologia de transtornos psiquiátricos e inflamação, a exemplo do transportador de serotonina (SERT), dada a sua importância na fisiopatologia da depressão.

Dessa forma, considerando as propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras, a laminarina representa uma estratégia terapêutica promissora para o tratamento da depressão

(BAO *et al.*, 2017; KARUPPUSAMY *et al.*, 2022). Contudo, há um número limitado de estudos baseados em investigações de ensaios pré-clínicos no SNC (KARUPPUSAMY *et al.*, 2022). Portanto, pesquisas mais robustas e direcionadas são necessárias para confirmar sua eficácia, bem como para elucidar seu mecanismo de ação e explorar suas interações moleculares.

Com base nesse cenário, o presente estudo propõe investigar o potencial antidepressivo da laminarina, avaliando parâmetros comportamentais, moleculares e farmacocinéticos. A elucidação desses mecanismos pode contribuir para a identificação de compostos bioativos e levar a novas aplicações futuramente, levando em consideração a eficácia da resposta e a viabilidade translacional (ZARGARZADEH *et al.*, 2020).

## **1.5 Estudos exploratórios de interação com Dectina-1 e SERT**

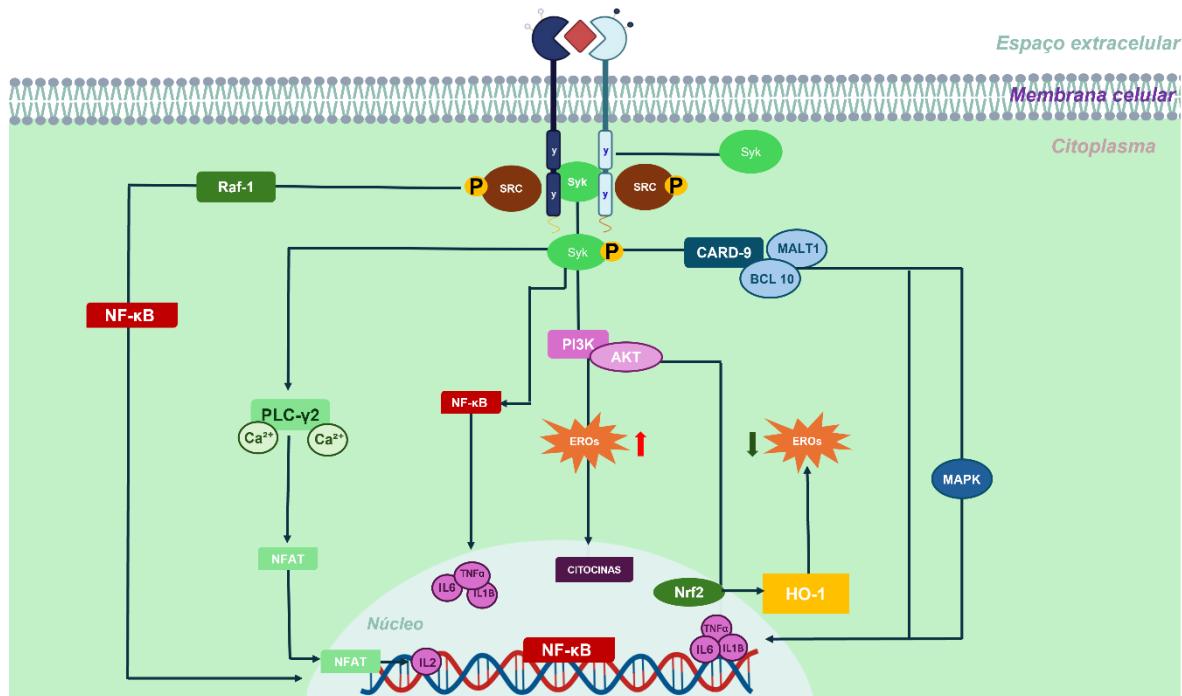
### **1.5.1 *Dectina-1 e mecanismos imunoinflamatórios na depressão***

O receptor Dectina-1 é uma lectina transmembrana tipo II pertencente à família dos receptores de lectina tipo C (CLRs) (KALIA; SINGH; KAUR, 2021). Esse PRR é capaz de reconhecer PAMPs, especialmente beta-glucanas, alertando o organismo para a possível presença de infecção (MATA-MARTÍNEZ; BERGÓN-GUTIÉRREZ; DEL FRESNO, 2022). Embora seja notoriamente associado à resposta imune antifúngica, Dectina-1 também está envolvido na defesa contra outros patógenos, bem como em processos de inflamação estéril do SNC (KALIA; SINGH; KAUR, 2021; MATA-MARTÍNEZ; BERGÓN-GUTIÉRREZ; DEL FRESNO, 2022). Assim, além de atuar em células do sistema imunológico periférico, o receptor também é expresso em células residentes do SNC como a micróglia (SHAH *et al.*, 2008). Nesse contexto, Dectina-1 é alvo de investigações recentes que sugerem seu papel na regulação do sistema neuroimune (DEERHAKE *et al.*, 2021).

Dectina-1 possui um domínio lectina tipo C (CTLD), funcionalmente reconhecido como domínio de reconhecimento de carboidratos (CRD), responsável pela detecção de beta-glucanas. A partir dessa ligação, o receptor estimula a fosforilação do motivo inibitório baseado em tirosina de imunorreceptor (hemITAM) da sua cauda citoplasmática, recrutando Syk (MATA-MARTÍNEZ; BERGÓN-GUTIÉRREZ; DEL FRESNO, 2022). A proteína Syk é uma quinase central expressa principalmente na micróglia e está associada a diferentes vias inflamatórias (MÓCSAI; RULAND; TYBULEWICZ, 2010). Essa interação desencadeia a cascata de sinalização inflamatória fosfatidilinositol 3-quinases (PI3K)/AKT, domínio de

recrutamento de caspases 9 (CARD9), fator nuclear relacionado ao fator eritroide 2 (Nrf2) e fibrossarcoma acelerado rapidamente 1 (Raf-1), Fosfolipase C  $\gamma$ 2 (PLC- $\gamma$ 2), bem como resulta na produção de EROS e citocinas pró-inflamatórias (Figura 6) (JUNIOR *et al.*, 2024). Porém, no contexto das infecções fúngicas, outros imunógenos estão presentes, sendo difícil delinear a contribuição seletiva das beta-glucanas para esse efeito (JUNIOR *et al.*, 2024).

Figura 6 – Representação ilustrativa da sinalização inflamatória mediada por Dectina-1.



Fonte: Adaptado de NASCIMENTO *et al.*, 2025. Após o reconhecimento de beta-glucanas, as quinases Src fosforilam resíduos de tirosina de Dectina-1, formando um sítio para recrutamento da Syk, que inicia a sinalização intracelular. O complexo Syk/Dectina-1 promove a ativação de moléculas a jusante, como CARD9, MALT1 e BCL10, resultando na ativação do NF-κB e na produção de citocinas pró-inflamatórias. O receptor de Dectina-1 também medeia a ativação de NFAT e NF-κB independentemente da via CARD9, além de induzir sinalização independente de Syk mediada por Raf-1. O bloqueio das vias Syk e Syk/NF-κB permite a produção de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10. Abreviações: CARD9 – Proteína contendo domínio de recrutamento de caspase 9; MALT1 – Proteína de translocação do linfoma do tecido linfoide associado a mucosa 1; BCL10: Linfoma/leucemia de células B 10; NF-κB: Fator nuclear kappa B; HO-1: heme oxigenasse 1; NFAT: Fator nuclear das células T; Nrf2: Fator nuclear relacionado ao fator eritroide 2; IL-10: Interleucina-10; PLC- $\gamma$ 2: Fosfolipase C  $\gamma$ 2 Raf-1: Fibrossarcoma acelerado rapidamente 1; Syk: Tirosina quinase.

É válido ressaltar que diferentes beta-glucanas podem modular o receptor Dectina-1 de maneiras distintas. Por exemplo, polissacarídeos extraídos de *Ganoderma lucidum* (GLP) demonstraram efeitos antidepressivos em modelos animais, mediados pela ativação de Dectina-1 e subsequente neuroimunomodulação (LI *et al.*, 2021). A laminarina, por outro lado, tem sido frequentemente descrita como antagonista desse receptor, inibindo sua sinalização inflamatória. No entanto, há controvérsias em relação à sua funcionalidade: evidências apontam que suas

ações podem variar conforme propriedades físico-químicas como peso molecular, grau de ramificação e solubilidade (SMITH *et al.*, 2018). Adicionalmente, alguns estudos relatam que a laminarina pode ativar vias associadas à Dectina-1, como a tirosina quinase Syk e a via de NF-κB, especialmente em células apresentadoras de antígeno (XIE *et al.*, 2010; LIPINSKI *et al.*, 2013). Essa dualidade funcional sugere um perfil imunomodulador dependente do contexto biológico e estrutural do composto. Apesar dessas observações, ainda é pouco elucidado se a interação entre laminarina e Dectina-1 ocorre por bloqueio competitivo, modulação alostérica ou outro mecanismo. Abordagens como o *docking* molecular podem ser fundamentais para compreender essa interação e relevância na neuroimunológica em transtornos depressivos.

### **1.5.2 Transportador de Serotonina e potencial neurimunomodulador**

Os transportadores de monoaminas (MATs) como transportador de serotonina (SERT), dopamina (DAT) e norepinefrina (NET), são acoplados à membrana e atuam na recaptação dos neurotransmissores da fenda sináptica para o compartimento pré-sináptico (AGGARWAL; MORTENSEN, 2023; XUE *et al.*, 2020). Esses componentes são valiosos artefatos para o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos do SNC (AGGARWAL; MORTENSEN, 2023). Dentre eles, o SERT tem destaque como alvo de vários medicamentos, incluindo antidepressivos e psicoestimulantes (SINGH *et al.*, 2023).

O SERT regula a disponibilidade de serotonina na fenda pré-sináptica através da recaptação do neurotransmissor, limitando suas liberações futuras (KAMBEITZ; HOWES, 2015). Alterações na função ou expressão do SERT estão, em geral, associadas a distúrbios psiquiátricos, especialmente à depressão (AGGARWAL; MORTENSEN, 2023). Inibidores competitivos seletivos para SERT, são bem estabelecidos e comumente utilizados no tratamento clínico da depressão, a exemplo dos fármacos fluoxetina e citalopram (SINGH *et al.*, 2023). Entretanto, conforme já mencionado, apesar da eficácia desses fármacos, uma parcela significativa de pacientes apresentam respostas parciais ou efeitos adversos indesejados, o que reforça a necessidade de novas abordagens farmacológicas (XUE *et al.*, 2020).

Evidências cristalográficas avançadas revelaram que a conformação de SERT e seus sítios de ligação, até mesmo suas regiões alostéricas, modulam afinidade de ligantes e a sua dinâmica de transporte (BHADBHADE *et al.*, 2023; XUE *et al.*, 2020). Dessa maneira, esses estudos são essenciais para o desenvolvimento de novas terapias antidepressivas (XUE *et al.*, 2020). O acoplamento molecular revelou novos ligantes com alta afinidade e seletividade para inúmeras famílias-alvo, embora esses estudos sejam raros para transportadores (SINGH *et al.*,

2023). Nesse contexto, tecnologias de *docking* molecular surgem como um artefato essencial para determinar a interação entre ligantes seletivos e SERT, possibilitando uma triagem virtual de compostos e avaliar os seus efeitos nas funções do transportador (AGGARWAL, MORTENSEN, 2017; TEE; BEREZOVSKY, 2024).

Entretanto, até o momento, não há evidências estruturais que caracterizem uma possível interação entre beta-glucanas com o SERT. Apesar disso, essas análises de determinação de afinidade entre a laminarina e o SERT podem ser de extrema importância, uma vez que a sinalização serotoninérgica está intimamente envolvida a inflamação. Portanto, a investigação de um composto imunomodulador se torna uma abordagem promissora para o desenvolvimento de novos antidepressivos.

## 2 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

Os avanços no conhecimento da neurobiologia da depressão têm contribuído para o desenvolvimento significativo na terapia farmacológica dessa doença. No entanto, apesar destas drogas proporcionarem uma melhora nas condições clínicas dos pacientes, o seu início de ação é lento, levando 8 a 12 semanas (BERLIM; TURECKI, 2007). Ademais, de acordo com a OMS, apenas 30% dos pacientes com depressão respondem à terapia com antidepressivos, além da do excesso de efeitos adversos associados ao uso prolongado que ocasionam não adesão destes fármacos e a demora na resposta clínica (OMS, 2022). Esse contexto estimula cada vez mais pesquisadores em todo o mundo a buscar novos fármacos com mecanismos de ação diferentes dos alvos monoaminérgicos (CHEN *et al.*, 2023).

Para o estudo do transtorno depressivo em nível pré-clínico, os modelos animais permanecem indispensáveis. A administração crônica de corticosterona induz o fenótipo depressivo em camundongos, mimetizando a depressão resistente por alterações neuroquímicas e comportamentais segundo estudos anteriores (AGO *et al.*, 2013; MAGALHÃES, 2024). Ademais, estudos em modelos animais fornecem evidências importantes de que a sinalização de citocinas pró-inflamatórias contribui para o desenvolvimento de comportamentos de tipo depressivo. Esses achados são apoiados por estudos de neuroimagem em populações humanas, nos quais alterações relacionadas a citocinas pró-inflamatórias também foram identificadas (BIESMANS *et al.*, 2013). Nesse contexto, o uso de drogas imunomoduladoras que atenuam o desbalanço inflamatório da fisiopatologia da depressão tem surgido como uma perspectiva terapêutica promissora (CHEN *et al.*, 2023).

Nas últimas décadas, há um grande interesse nos produtos provenientes de organismos marinhos para a modulação da resposta imune humana (LIU *et al.*, 2024). O estudo da inflamação no manejo de doenças psiquiátricas tem ampliado o foco sobre compostos imunomoduladores como as beta-glucanas (KADAM *et al.*, 2015). Nesse ínterim, laminarina tem se mostrado capaz de modificar a resposta imune, sendo um promissor agente farmacológico para atividades anti-inflamatórias e imunomoduladoras (KARUPPUSAMY *et al.*, 2022). Essa substância é capaz de induzir um perfil de ativação imunológica, caracterizado por efeitos moduladores sobre células do sistema imune, sem estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias ou mediadores neurotóxicos, o que sugere seu potencial terapêutico (KARUPPUSAMY *et al.*, 2022).

Embora estudos recentes indiquem que a sinalização via Dectina-1 possa influenciar respostas comportamentais associadas ao estresse (ZHU *et al.*, 2023), os efeitos

diretos da laminarina em modelos animais com validade de construto estabelecida para depressão, como o induzido por corticosterona, ainda não foram investigados. Assim, este estudo se destaca por ser o primeiro a investigar de forma sistemática o potencial antidepressivo da laminarina, combinando análises comportamentais, imunológicas, farmacocinéticas e de *docking* molecular. A integração dessas abordagens permite ampliar o entendimento sobre os possíveis mecanismos de ação dessa beta-glucana, apontando para um papel inovador da laminarina como moduladora da resposta inflamatória em um contexto de transtornos psiquiátricos.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Avaliar os efeitos comportamentais e imunomoduladores da laminarina no modelo animal de depressão induzido por corticosterona e investigar sua interação molecular (Dectina-1/SERT) e perfil ADMET em camundongos *BALB/c* fêmeas.

#### **3.2 Específicos**

- Avaliar o efeito do tratamento com laminarina no comportamento tipo-depressivo induzido pela administração de corticosterona;
- Avaliar o efeito do tratamento com laminarina, na expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ ) em áreas cerebrais de camundongos submetidos a administração de corticosterona;
- Estimar o potencial de interação da laminarina com receptor de Dectina-1 e transportador de serotonina (SERT);
- Predizer as propriedades de absorção, distribuição, eliminação e toxicologia (ADMET) da laminarina comparado com a fluoxetina.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Animais

Foram utilizados camundongos *Balb/c* fêmeas devido a maior prevalência epidemiológica da depressão ser referente ao sexo feminino. Fêmeas adultas foram utilizadas com 60 dias de idade no início do protocolo, apresentando pesos entre 19-20 gramas e foram provenientes do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará (DFF-UFC). Os animais foram mantidos em ambiente com temperatura controlada ( $22 \pm 1^{\circ}\text{C}$ ) sob ciclo claro/escuro de 12 horas, com ração e água *ad libitum*, sendo alojados em 5 animais por gaiola. Os experimentos foram conduzidos de acordo com Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e Conselho de Experimentação Animal (CONCEA), consonantes com o Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório (NIH, 2011). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa Animal (CEUA-UFC) sob o número 8339161123 (ANEXO I).

### 4.2 Drogas

#### 4.2.1 Laminarina

A laminarina (LAM, Cat.: YL02421, *Biosynth*, Suíça), extraída de *Eisenia bicyclis*, foi dissolvida em solução salina 0.9% e administrada via intraperitoneal (i.p) durante 7 dias consecutivos na dose de 20 mg/kg. A dose de laminarina utilizada foi baseada em um estudo prévio que demonstrou o efeito imunomodulador de beta-glucanas na depressão (BAO *et al.*, 2017) e ajustada conforme o peso molecular e o perfil de segurança do composto.

#### 4.2.2 Corticosterona

Os animais receberam corticosterona (CORT, 21 acetato, Sigma- Aldrich, U.S.A) suspensa em solução salina, contendo 0,1% de dimetilsulfóxido (DMSO) 0,1% e 0,3% de Tween-80. Posteriormente, a solução foi submetida ao ultrassonicador por 10 minutos para garantir a homogeneização. A CORT foi administrada uma vez ao dia entre 9:30 e 11:00 horas, na dose de 20 mg/kg, por via subcutânea (s.c) durante 21 dias consecutivos.

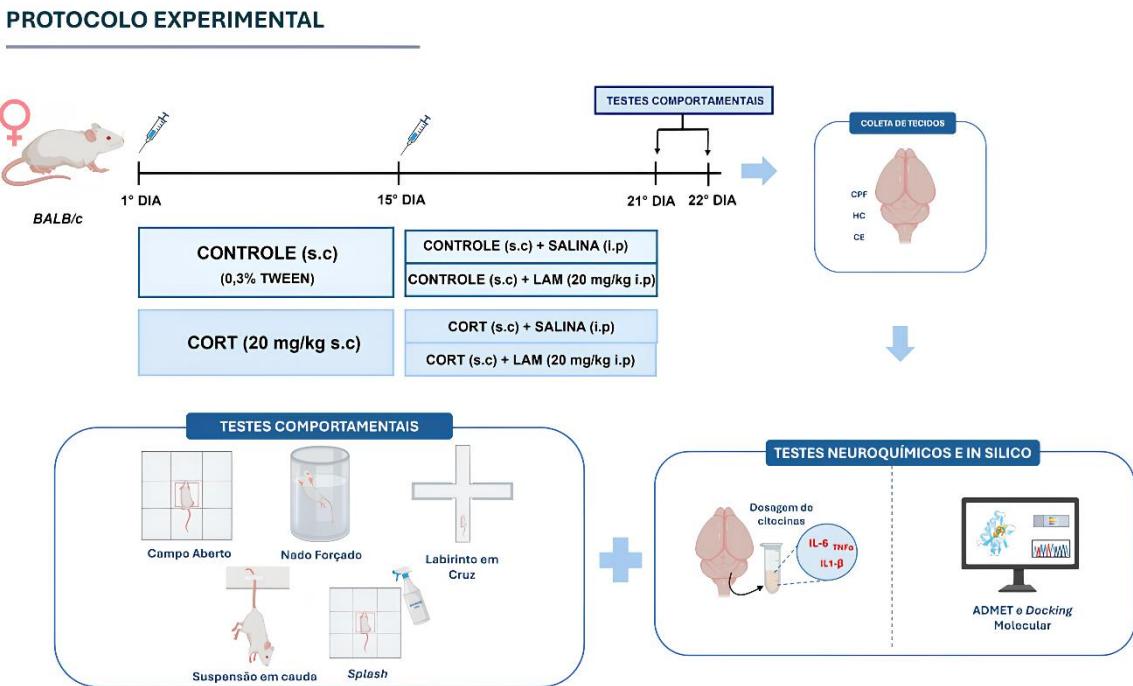
#### 4.3 Delineamento experimental

A Figura 7 representa o delineamento experimental. O estudo foi conduzido conforme o protocolo do modelo de depressão induzido por corticosterona previamente descrito na literatura (ZHAO *et al.*, 2008). Para isso, camundongos *BALB/c* fêmeas foram distribuídos em grupos CONTROLE e CORT, sendo subdivididos em 4 grupos experimentais CONTROLE, CORT, LAM, CORT+LAM, com n=10-17 animais por grupo para todos os desfechos avaliados:

- **Grupo CONTROLE:** os animais receberam uma injeção diária de tween 0,3%, por via subcutânea (s.c) por 21 dias consecutivos. Entre o 15º e 21º dia, os animais receberam tween 0,3% (s.c) + uma dose diária de solução salina 0,9% (i.p).
- **Grupo CORT:** os animais receberam uma injeção diária de CORT (20 mg/kg, s.c) por 21 dias consecutivos para induzir um comportamento tipo-depressivo. Entre o 15º e 21º dia, os animais receberam CORT (20 mg/kg, s.c) + uma dose diária de solução salina 0,9% (i.p).
- **Grupo LAM:** os animais receberam uma injeção diária de tween 0,3%, por via subcutânea (s.c) durante 21 dias. Entre o 15º e 21º dia, os animais receberam uma injeção diária de tween 0,3% + uma dose diária de laminarina por (20mg/kg, i.p);
- **Grupo CORT+LAM:** os animais receberam uma injeção repetida de CORT (20 mg/kg, s.c.) durante 21 dias. Entre o 15º e 21º dia, os animais receberam CORT (20 mg/kg, s.c) + uma dose diária de laminarina (20mg/kg, i.p).

Durante 21 dias, os animais foram submetidos a administração de CORT (s.c) e a partir do 15º dia do início do protocolo, tempo necessário para o animal desenvolver comportamentos depressão-símile, iniciaram-se os tratamentos em todos os grupos, uma vez ao dia. No 21º dia, uma hora após a última administração, todos os animais foram conduzidos aos primeiros três testes comportamentais (Campo aberto, labirinto em cruz elevado e suspensão de cauda). No 22º dia, 24 horas após a última administração, os animais foram direcionados ao restante dos testes comportamentais (*Splash* e nado forçado). Os testes foram realizados do menos estressor para o mais estressor em cada dia, com início às 9:00 e término às 13:00. Os animais realizaram os testes do menos estressor para o mais estressor em cada dia, sendo os quatro testes filmados, com exceção do teste de suspensão de cauda. Os testes foram analisados por observadores treinados e cegados dos grupos experimentais. O delineamento do experimento está representado na Figura 7.

Figura 7 – Figura ilustrativa do delineamento experimental.



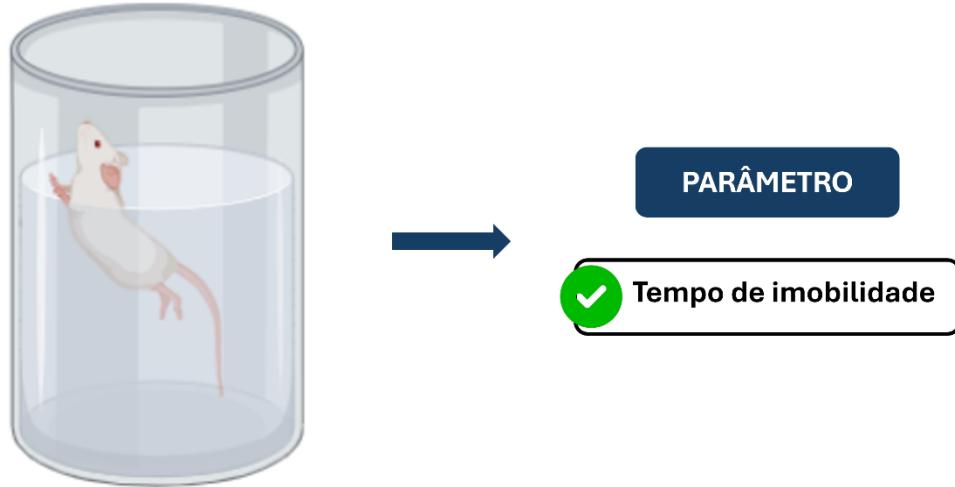
Fonte: Elaborado pela autora (2025). Feito com Biorender. Figura ilustrativa do protocolo experimental de administração de CORT por 21 dias consecutivos, englobando os testes comportamentais, bem como testes neuroquímicos e *in silico*. Abreviações: ADMET: administração, distribuição, metabolização, excreção e toxicologia; CORT: corticosterona; LAM: laminarina; HC: hipocampo; CPF: córtex-pré-frontal; CE: corpo estriado; IL-1 $\beta$ : interleucina 1 $\beta$ ; IL-6: interleucina 6; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral  $\alpha$ .

#### 4.4 Testes comportamentais

##### 4.4.1 Nado forçado

O teste de nado forçado (NF) é o principal teste comportamental utilizado para a triagem do comportamento tipo-depressivo. Neste teste, os animais foram direcionados individualmente a cilindros de plástico de 35 cm de altura e 24 cm de diâmetro, contendo 13,5 cm de água a 25°C por um período de 6 minutos, sendo 1 minuto de habituação e 5 minutos de teste (Figura 8). A água foi utilizada para todos os animais sem troca entre as sessões. Considerou-se como imobilidade quando o animal faz apenas os movimentos mínimos para manter a cabeça fora da água (PORSOLT, 1979). A imobilidade foi definida como a ausência de ação, fuga orientada e comportamentos foram analisados como: natação, salto, cheiro ou mergulho (PORSOLT, 1979).

Figura 8 – Representação do teste nado forçado e parâmetros requeridos.

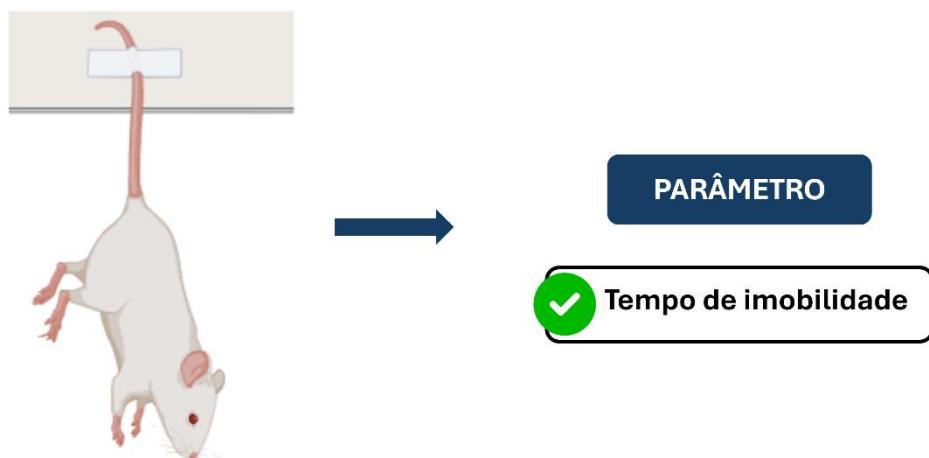


Fonte: Elaborado pela autora (2025). Feito com Biorender.

#### **4.4.2 Suspensão de cauda**

O teste de suspensão de cauda (TSC) é um dos principais testes utilizados no desenvolvimento de fármacos antidepressivos para avaliar comportamentos de enfrentamento (STERU *et al.*, 1985). Neste teste, os animais foram suspensos pela cauda a 50 cm do chão com auxílio de uma fita a 1 cm da ponta da cauda do animal (Figura 9). O parâmetro analisado é o tempo de imobilidade por um período de 6 minutos, sendo 1 minuto de habituação e 5 minutos de teste (STERU *et al.*, 1985). O parâmetro analisado foi o tempo de imobilidade durante 6 minutos, sendo 1 minuto de habituação e 5 minutos de teste. Os testes foram realizados em uma sala isolada dos demais experimentos, sob condições controladas de iluminação e sem interferências sonoras externas, por um único avaliador treinado, garantindo padronização e minimizando estresse adicional aos animais. Com o estresse físico gerado pela tentativa de fuga sem sucesso e a motivação para continuar tentando, o estresse físico ultrapassa a motivação fazendo com que os animais assumam uma postura imóvel (CRYAN; MOMBREAU; VASSOUT, 2005).

Figura 9 – Representação do teste suspensão de cauda e parâmetro requerido.



Fonte: Elaborado pela autora (2025). Feito com Biorender.

#### 4.4.3 Campo aberto

A atividade locomotora e comportamento exploratório foram avaliados através do teste de campo aberto (TCA) (ARCHER, 1973). Este teste foi realizado em um campo (30 cm × 30 cm x 15 cm), dividido em nove partes iguais para a análise da atividade exploratória do animal (Figura 10). Os animais foram cuidadosamente alocados no centro do campo e foi permitido que eles explorassem livremente o cenário por 1 minuto como um período de habituação. Neste teste, foram analisados os seguintes parâmetros: número de *crossings* (cruzamento entre os quadrantes), número de *rearing* (ficar de pé sobre as patas traseiras) e número de *grooming* (autolimpeza) por 5 minutos após a habituação. O aparato foi cuidadosamente higienizado com álcool 70%.

Figura 10 – Representação do teste campo aberto e parâmetros requeridos.

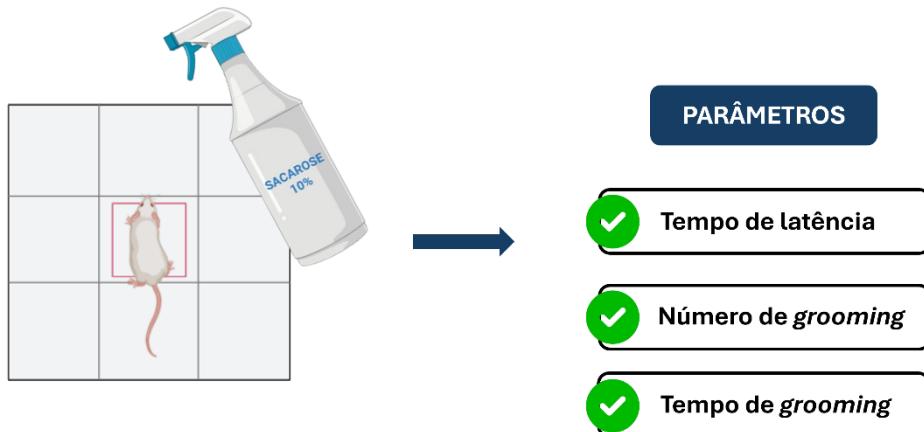


Fonte: Elaborado pela autora (2025). Feito com Biorender.

#### 4.4.4 Teste de *Splash* (ou *Borrifagem*)

O teste de *Splash* avalia o comportamento auto-motivacional ou de auto-cuidado do animal (YALCIN; AKSU; BELZUNG, 2005). No dia anterior ao teste, os animais foram separados em caixas individuais para reduzir a ansiedade relacionada à arena experimental. No dia do teste, foi esguichado um jato de solução de sacarose a 10% no dorso do animal em um campo (Figura 11) (30 cm × 30 cm x 15 cm). A viscosidade da solução de sacarose provoca o comportamento de autolimpeza já que a solução adere na pele do animal. Após borrifar da solução de sacarose, foram registrados a latência para o ínicio do comportamento de autolimpeza (*grooming*) no rosto e dorso, o número de *grooming* e a duração total desse comportamento por um período de 6 minutos, sendo 1 minuto de habituação e 5 minutos de teste (ISINGRINI *et al.*, 2010). O aparato foi higienizado cuidadosamente com álcool 70% após a avaliação de cada animal.

Figura 11 – Representação do teste *Splash* e parâmetros requeridos.

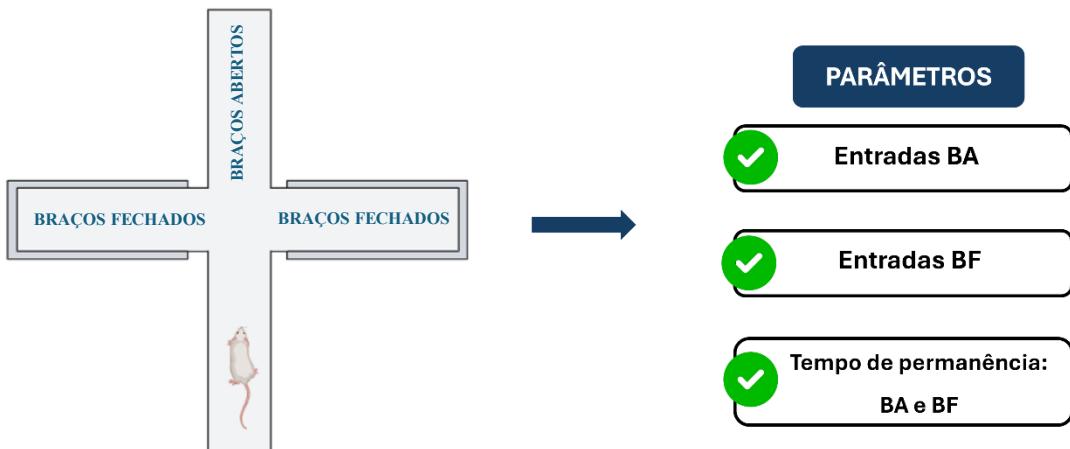


Fonte: Elaborado pela autora (2025). Feito com Biorender.

#### 4.4.5 Teste de labirinto em cruz elevado

O labirinto em cruz elevado (LCE) é utilizado para avaliar o comportamento tipo-ansioso (LISTER, 1990). O aparato consiste em dois braços abertos opostos ( $30 \times 5 \times 25$  cm) e dois fechados ( $30 \times 5 \times 25$  cm), também opostos, em forma de cruz (LISTER, 1990). Os braços abertos e fechados são conectados por uma plataforma central (Figura 12) ( $5 \times 5$  cm). A plataforma, as paredes laterais dos braços fechados são confeccionadas em acrílico transparente e o chão em acrílico preto. O aparelho está elevado a uma altura de 45 cm do nível do chão. Os animais foram colocados no centro do aparelho com a cabeça voltada para um dos braços fechados e o seu comportamento observado por um período de 6 minutos, sendo 1 minuto de avaliação e 5 minutos de teste. Os parâmetros comportamentais analisados foram: número de entradas nos braços abertos (NEBA) e fechados (NEBF), bem como o tempo de permanência nos braços abertos (TBA) e fechados (TBF). O aparelho foi higienizado cuidadosamente com álcool 70% após avaliação de cada animal.

Figura 12 – Representação do teste labirinto em cruz elevado e parâmetros requeridos.



Fonte: Elaborado pela autora (2025). Feito com Biorender. BA: Braços abertos; BF: Braços fechados.

## 4.5 Testes neuroquímicos

### 4.5.1 Eutanásia e obtenção do material biológico

No 22º dia, logo após a realização dos testes comportamentais, os animais foram eutanasiados por decapitação rápida por guilhotina seguindo as diretrizes éticas de eutanásia da instituição (CEUA-UFC). Este método foi escolhido por minimizar possíveis interferências bioquímicas nos tecidos coletados, garantindo a integridade das amostras para análises subsequentes.

Os cérebros foram dissecados para a coleta do córtex pré-frontal (CPF), corpo estriado (CE) e hipocampo (HC) para a determinação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias. As amostras cerebrais foram alocadas em eppendorfs de 2mL e direcionadas ao *freezer* -80.

### 4.5.2 Determinação dos níveis de citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$

As amostras de CPF, HC e CE coletadas após o término do protocolo foram homogeneizadas em 8 volumes de solução tampão PBS com inibidores de protease (EMD Biosciences) e fosfatase (Sigma-Aldrich). Posteriormente, as áreas foram direcionadas à centrifugação (10000 rpm, 5 minutos). O sobrenadante foi utilizado sem diluição. A quantificação das citocinas em 50  $\mu$ L das amostras foi realizada utilizando o método de ensaio

imunoenzimático ELISA por meio de comparação das absorbâncias no comprimento de onda 450 nm (correção com 540nm). Os resultados foram expressos em pg/g de tecido.

#### **4.6 Análise estatística**

A análise estatística dos dados foi realizada através do software GraphPad Prism 8, para Windows, San Diego Califórnia, EUA. Os dados foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk para verificação da normalidade. Todos os dados provenientes dos testes comportamentais e citocinas pró-inflamatórias, foram paramétricos e foi utilizado o teste de análise de variância (two-way ANOVA) seguido pelo teste *post hoc* de Tukey para comparações múltiplas considerando fatores como Modelo de CORT e tratamento. Os dados foram expressos como média ± EPM. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas em p<0,05.

#### **4.7 Testes *in silico***

##### **4.7.1 Caracterização química**

Para predizer a interação da laminarina com o receptor de Dectina-1 e SERT, foi necessário a representação SMILES (*Simplified molecular-input line-entry system*) da referida molécula obtida do banco de dados *Pubchem* (CID 439306) utilizando o termo “*Laminaran*” no buscador, sendo posteriormente submetida ao servidor online *Swiss Target Prediction* (<http://www.swisstargetprediction.ch/>). As buscas envolvendo a fluoxetina foram realizadas utilizando o termo “*Fluoxetine*” também no servidor online supracitado.

##### **4.7.2 Docking molecular**

As simulações de acoplamento molecular foram realizadas através do software *AutoDock Vina* v. 1.1.2. Para a análise, simulações de *redocking* sítio-dirigido (*target docking*) foram realizadas sob condições em que todas as conexões de torção do ligante e dos aminoácidos presentes no sítio catalítico do receptor estavam livres para girar. As estruturas cristalinas dos receptores foram obtidas do banco de dados *Protein Data Bank* (PDB), sendo utilizadas as entradas 5i6x para o SERT e 2bpe para a Dectina-1.

As proteínas foram preparadas utilizando o software *PyMOL*, com remoção das moléculas de água, adição de hidrogênios polares e atribuição de cargas de Gasteiger. O ligante

foi preparado com a adição de cargas de Kollman. Os arquivos foram convertidos para o formato “.pdbqt” por meio do *AutoDockTools*. A simulação foi realizada nas seguintes condições: número de conformações = 50, exaustividade = 33 e semente = 2009. As dimensões das caixas em todos os casos foram: XYZ = 40 Å.

Para Dectina-1 (PDB = 2bpe), apenas a laminarina foi analisada, enquanto para o SERT (PDB = 5i6x) foram testados tanto a laminarina quanto a fluoxetina como controle positivo de interação. A estrutura cristalina do receptor foi selecionada considerando a resolução da proteína. A análise do *docking* molecular considerou a energia de ligação e os resíduos envolvidos nas interações no sítio central dos receptores. Os complexos proteína-ligante gerados foram analisados no software *Discovery Studio*, que permitiu a geração de diagramas bidimensionais das interações residuais para identificação dos tipos de interação presentes.

#### **4.7.3 Parâmetros ADMET**

Para investigar as propriedades farmacocinéticas e toxicológicas da laminarina, foram conduzidas previsões de análise ADMET. Os metabólitos de baixo peso molecular da laminarina, previamente identificados tiveram sua estrutura química obtida individualmente no banco de dados PubChem para análise de suas propriedades ADMET. As previsões foram realizadas utilizando o algoritmo pkCSM: Pharmacokinetics/Toxicity (Pires, Blundell, Ascher, 2015), disponível em <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsms/>. A estrutura da Fluoxetina também foi analisada como composto de referência para fins comparativos.

Em seguida, foram avaliados os perfis farmacológicos, considerando as diferenças entre os metabólitos da laminarina e a fluoxetina em cada parâmetro. Para a análise das propriedades de absorção foram adotados os seguintes parâmetros: Permeabilidade celular de CaCo2, absorção do trato gastrointestinal, solubilidade em água, além de analisar se seus compostos são substratos ou inibidores da glicoproteína P, tipo I e II. A verificação de propriedades referentes a sua distribuição, foram adotados: permeabilidade da barreira hematoencefálica e permeabilidade do sistema nervoso central, ligação às proteínas plasmáticas, volume de distribuição e fração livre.

Já para o metabolismo foi avaliado a propriedade do composto em atuar como substrato ou inibidor para enzimas do citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4). No que se refere a excreção, os parâmetros incluíram depuração total e capacidade de ativar o transportador renal OCT2. Para avaliar a sua toxicidade foram adotados os parâmetros: potencial carcinogênico, hepatotoxicidade, sensibilização cutânea, toxicidade

aguda e crônica, bem como, a mutagenicidade de Ames. Somada a dose máxima tolerada em humanos, inibição do canal de potássio hERG tipos I e II.

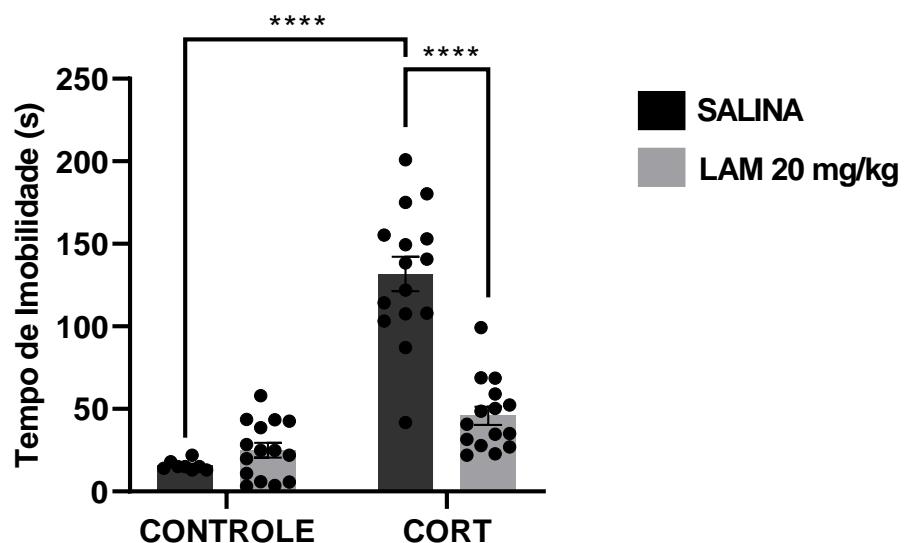
## 5 RESULTADOS

### 5.1 Efeitos comportamentais

#### 5.1.1 Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre o tempo de imobilidade no teste do nado forçado em camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT

A análise do tempo de imobilidade por two-way ANOVA apresentou interação tanto entre os fatores [ $F(1, 49) = 40,81; P < 0,0001$ ], quanto no fator modelo CORT [ $F(1, 49) = 84,29; P < 0,0001$ ] e fator tratamento [ $F(1, 49) = 26,29; P < 0,0001$ ]. Na análise de múltiplas comparações através do teste de Tukey, foi possível observar um aumento significativo do tempo de imobilidade no grupo CORT em relação ao grupo CONTROLE ( $P < 0,0001$ ) (Figura 13). O tratamento com LAM reduziu significativamente esse parâmetro em relação ao grupo CORT ( $P < 0,0001$ ) (Figura 13).

Figura 13 – Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre o tempo de imobilidade no teste do nado forçado em camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT.

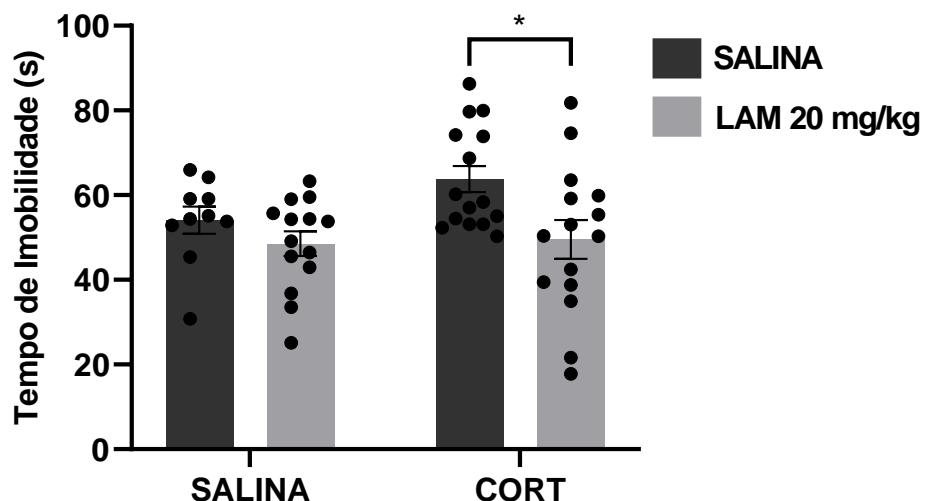


Efeito do tratamento com LAM no tempo de imobilidade do teste de nado forçado no modelo de depressão induzido por CORT. Tempo de imobilidade em segundos (s). Os animais receberam CORT (20 mg/kg, s.c) isoladamente por 14 dias. Entre os dias 15º e 21º, os animais receberam SAL 0,9% ou LAM (20 mg/kg, ip). No 22º dia, 24 horas após a última administração, os animais foram submetidos ao teste comportamental. As barras representam a média  $\pm$  EPM (n=10-15 animais por grupo). Os dados foram analisados por two-way ANOVA seguido do teste de Tukey como *post hoc* (\*\*\*\*  $p < 0,0001$ ). Abreviações: CORT: corticosterona; LAM 20 mg/kg: laminarina 20 mg/kg.

**5.1.2 Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre o tempo de imobilidade no teste de suspensão de cauda em camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT**

Em relação ao teste de suspensão de cauda, a análise two-way ANOVA, não evidenciou interação significativa entre os fatores [ $F(1, 50) = 1,403; P = 0,2419$ ] nem efeito significativo do fator modelo [ $F(1, 50) = 2,122; P = 0,1514$ ]. Entretanto, observou-se efeito significativo do fator tratamento [ $F(1, 50) = 7,210; P = 0,0098$ ]. A análise de múltiplas comparações pelo teste de Tukey indicou que o tratamento com LAM reduziu significativamente o aumento do tempo de imobilidade quando comparado com o grupo CORT ( $P = 0,0257$ ) (Figura 14).

Figura 14 – Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre o tempo de imobilidade no teste de suspensão de cauda em camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT.



Efeito do tratamento com LAM no tempo de imobilidade do teste de suspensão de cauda no modelo de depressão induzido por CORT. Tempo de imobilidade em segundos (s). Os animais receberam CORT (20 mg/kg, s.c) isoladamente por 14 dias. Entre os dias 15º e 21º, os animais receberam SALINA ou LAM (20 mg/kg, ip). No 21º dia de protocolo, uma hora após a última administração, os animais foram submetidos ao teste comportamental. As barras representam a média  $\pm$  EPM (n=10-15 animais por grupo). Os dados foram analisados por two-way ANOVA seguido do teste de Tukey como post hoc (\*p < 0,05). Abreviações: CORT: corticosterona; LAM 20 mg/kg: laminarina 20 mg/kg.

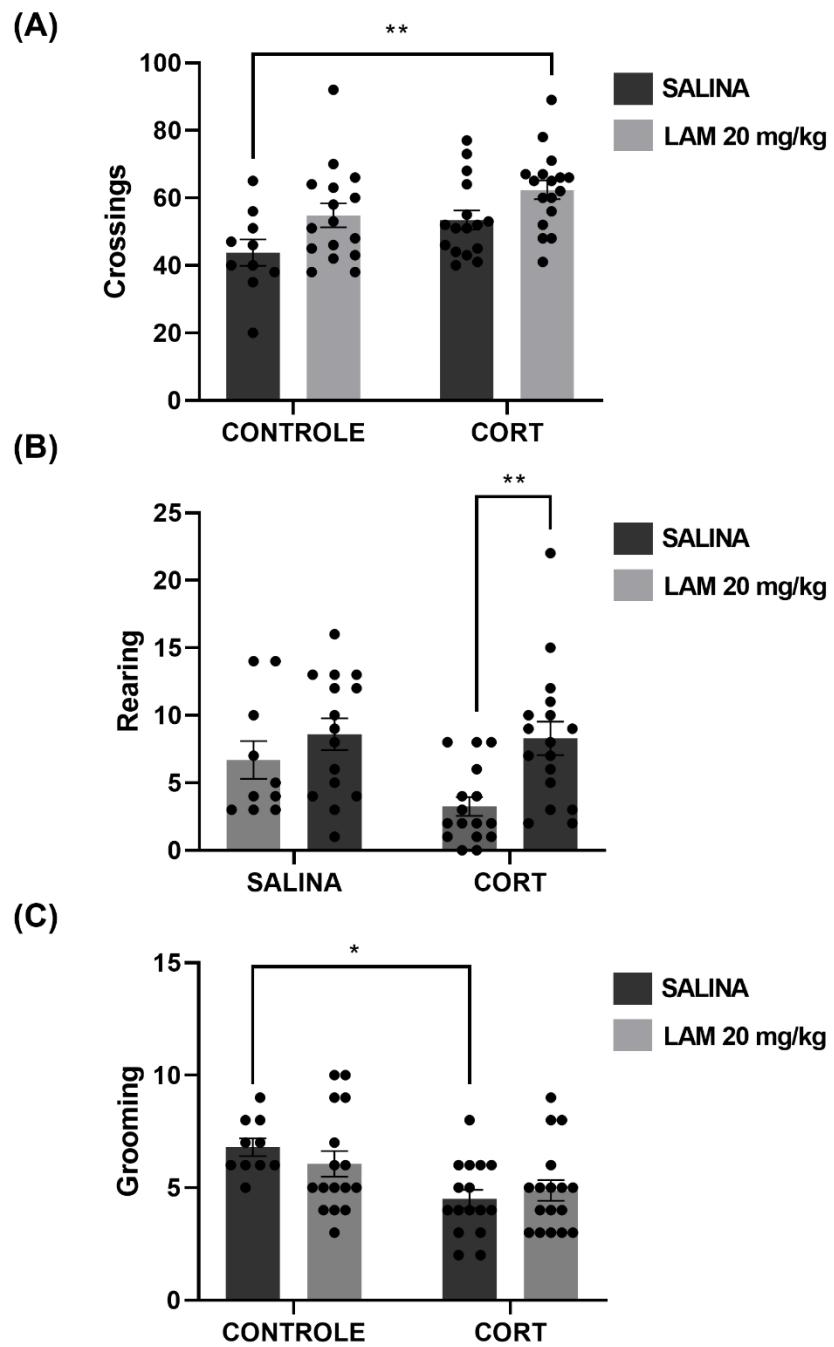
### **5.1.3 Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre a atividade locomotora e comportamentos exploratórios em camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT**

Os animais foram submetidos ao teste de campo aberto para avaliação da atividade locomotora e exploratória. A análise do número total de *crossings* por two-way ANOVA não revelou interação significativa entre os fatores [ $F(1, 55) = 0,09487; P = 0,7592$ ]. No entanto, observou-se efeito significativo isoladamente do fator modelo [ $F(1, 55) = 6,785; P = 0,0118$ ] e do fator tratamento [ $F(1, 55) = 9,122; P = 0,0038$ ]. A análise de comparações múltiplas de Tukey indicou que o grupo CORT+LAM apresentou aumento significativo no número de *crossings* em relação ao grupo CONTROLE ( $P = 0,0023$ ) (Figura 15A).

A análise do número de *rearing* por two-way ANOVA não demonstrou interação significativa entre os fatores [ $F(1, 54) = 1,853; P = 0,1791$ ], assim como não apresentou efeito significativo do fator modelo [ $F(1, 54) = 2,644; P = 0,1097$ ]. Entretanto, observou-se efeito significativo do fator tratamento [ $F(1, 54) = 9,040; P = 0,0040$ ]. O teste de Tukey revelou aumento significativo no número de *rearing* no grupo CORT+LAM em comparação ao grupo CORT ( $P = 0,0075$ ) (Figura 15B).

Em relação ao parâmetro *grooming*, a two-way ANOVA não evidenciou interação significativa entre os fatores [ $F(1, 55) = 1,291; P = 0,2609$ ], bem como não identificou efeito significativo do fator tratamento [ $F(1, 55) = 0,1298; P = 0,7200$ ]. Contudo, o fator modelo apresentou efeito significativo [ $F(1, 55) = 12,46; P = 0,0008$ ]. Nas múltiplas comparações pelo teste de Tukey, esse parâmetro apresentou redução significativa no grupo CORT em relação ao grupo CONTROLE ( $P = 0,0164$ ) (Figura 15C). Os grupos tratados com LAM não apresentaram diferenças significativas nesse parâmetro (Figura 15C).

Figura 15 – Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre a atividade locomotora e comportamentos exploratórios em camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT (A) *Crossings*, (B) *Rearing* e (C) *Grooming*.



Efeito do tratamento com LAM nos parâmetros do teste de campo aberto no modelo de depressão induzido por CORT. (A) *Crossings*, (B) *Rearing* e (C) *Grooming*. Os animais receberam CORT (20 mg/kg, s.c) isoladamente por 14 dias. Entre os dias 15° e 21°, os animais receberam SALINA ou LAM (20 mg/kg, ip). No 21° dia de protocolo, uma hora após a última administração, os animais foram submetidos ao teste comportamental. As barras representam a média  $\pm$  EPM ( $n=10-17$  animais por grupo). Os dados foram analisados por two-way ANOVA seguido do teste de Tukey como *post hoc* (\* $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ). Abreviações: CORT: corticosterona; LAM 20 mg/kg: laminarina 20 mg/kg.

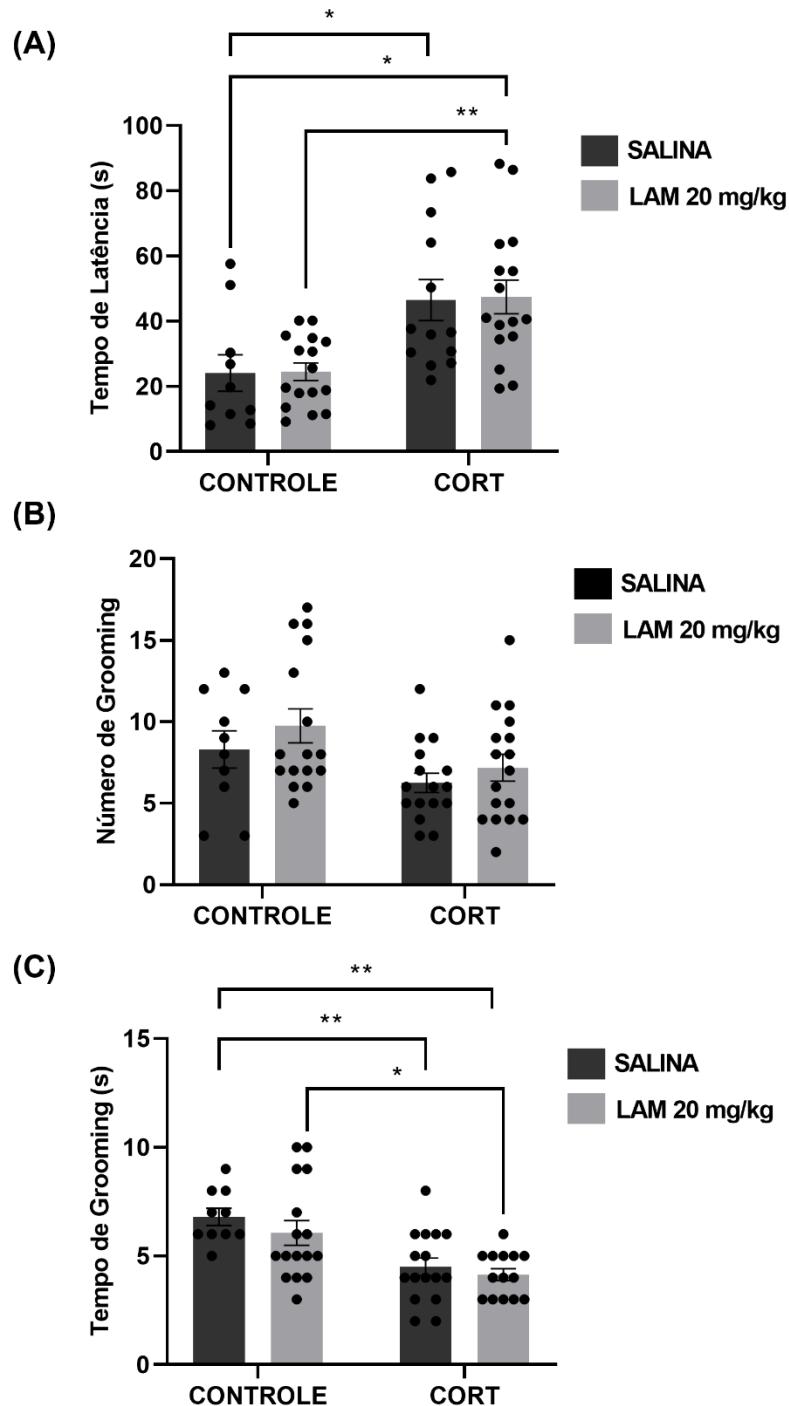
**5.1.4 Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre comportamentos de auto-cuidado e motivação no teste de *Splash* em camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT**

No teste de *Splash*, foi avaliado o tempo de latência para o início do movimento de autolimpeza (*grooming*). A análise two-way ANOVA não revelou interação significativa entre os fatores [ $F(1, 51) = 0,002727; P = 0,9586$ ] nem efeito significativo do fator tratamento [ $F(1, 51) = 0,01735; P = 0,8957$ ]. Entretanto, observou-se efeito significativo do fator modelo CORT [ $F(1, 51) = 20,28; P < 0,0001$ ]. No teste de Tukey, foi possível observar um aumento significativo do tempo de latência ( $P = 0,0268$ ) no grupo CORT em relação ao grupo CONTROLE ( $P < 0,0001$ ) (Figura 16A). O tratamento com LAM associado a CORT aumentou significativamente esse parâmetro em relação ao grupo CONTROLE ( $P = 0,0137$ ) e LAM ( $P = 0,0047$ ) (Figura 16A).

Quanto ao número de *grooming*, a análise two-way ANOVA não evidenciou interação significativa entre os fatores [ $F(1, 55) = 0,08240; P = 0,7751$ ] nem efeito do fator tratamento [ $F(1, 55) = 1,698; P = 0,1980$ ]. No entanto, o fator modelo CORT apresentou efeito significativo [ $F(1, 55) = 6,427; P = 0,0141$ ]. A análise de comparações múltiplas não revelou diferenças significativas entre os grupos experimentais (Figura 16B).

Em relação ao tempo total de *grooming*, a two-way ANOVA não identificou interação significativa entre os fatores [ $F(1, 52) = 0,1759; P = 0,6766$ ] nem efeito do fator tratamento [ $F(1, 52) = 1,457; P = 0,2328$ ]. Todavia, o modelo CORT apresentou efeito significativo [ $F(1, 52) = 21,65; P < 0,0001$ ]. Neste parâmetro, análise de comparações múltiplas pelo teste de Tukey identificou redução significativa no grupo CORT em relação ao grupo CONTROLE ( $P = 0,0064$ ) (Figura 16C). O grupo CORT+LAM diminuiu o tempo de *grooming* quando comparado ao grupo CONTROLE ( $P = 0,0018$ ) e LAM ( $P = 0,0140$ ) (Figura 16C).

Figura 16 – Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre comportamentos de auto-cuidado e motivação no teste de *Splash* em camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT (A) Tempo de latência (s), (B) Número de *Grooming* e (C) Tempo de *grooming* (s).



Efeito do tratamento com LAM nos parâmetros do teste de *Splash* no modelo de depressão induzido por CORT (A) Tempo de latência em segundos (s), (B) Número de *Grooming* e (C) Tempo de *Grooming* em segundos (s). Os animais receberam CORT (20 mg/kg, s.c) isoladamente por 14 dias. Entre os dias 15º e 21º, os animais receberam SALINA ou LAM (20 mg/kg, ip). No 22º dia, 24 horas após a última administração, os animais foram submetidos ao teste comportamental. As barras representam a média ± EPM ( $n=10-16$  animais por grupo). Os dados foram

analisados por two-way ANOVA seguido do teste de Tukey como *post hoc* (\* $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ). Abreviações: CORT: corticosterona; LAM 20 mg/kg: laminarina 20 mg/kg.

### **5.1.5 Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre o comportamento tipo-ansioso no teste de labirinto em cruz elevado em camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT**

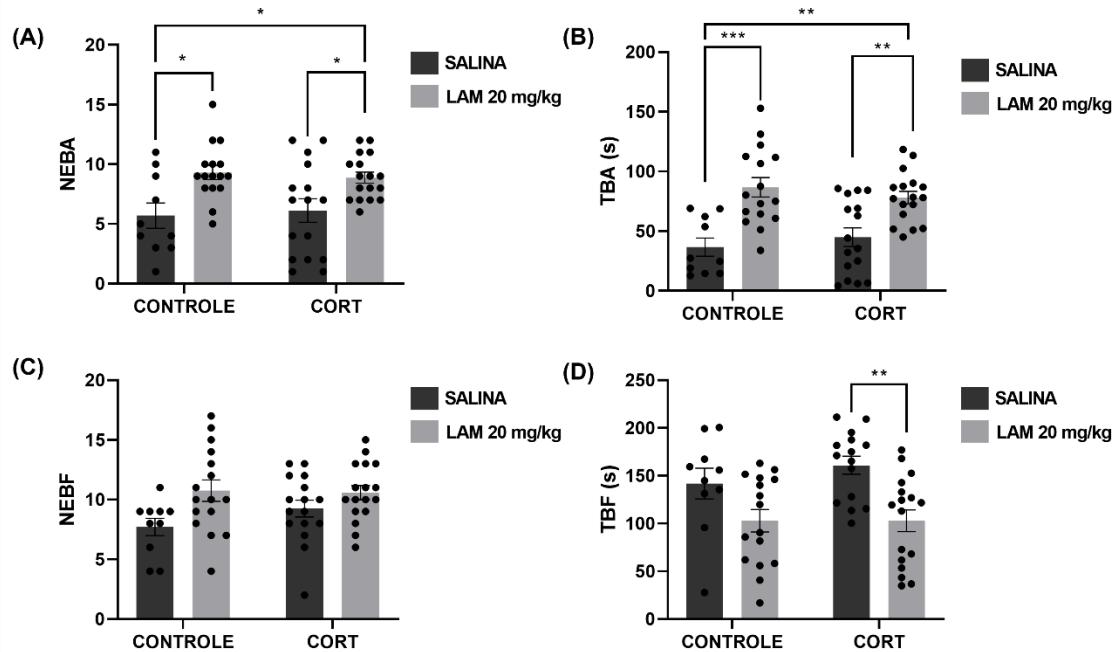
A análise do número de entradas nos braços abertos (NEBA) por two-way ANOVA revelou influência significativa do fator tratamento [ $F (1, 55) = 16,69; P = 0,0001$ ]. No entanto, não foram identificadas diferenças significativas da interação entre os fatores [ $F (1, 55) = 0,3008; P = 0,5856$ ] bem como no fator modelo [ $F (1, 55) = 1,090e-005; P = 0,9974$ ]. O teste de múltiplas comparações de Tukey demonstrou aumento significativo do NEBA no grupo LAM em relação ao grupo CONTROLE ( $P = 0,0174$ ) e no grupo CORT+LAM em relação aos grupos CONTROLE ( $P = 0,0412$ ) e CORT ( $P = 0,0437$ ) (Figura 17A).

A análise do tempo de permanência nos braços abertos (TBA) por two-way ANOVA revelou influência significativa do fator tratamento [ $F (1, 55) = 30,96; P < 0,0001$ ]. Contudo, não foram demonstradas diferenças significativas no fator modelo [ $F (1, 55) = 0,0005762; P = 0,9809$ ] assim como na interação entre os fatores [ $F (1, 55) = 1,269; P = 0,2648$ ]. O *post hoc* identificou aumento significativo do TBA no grupo LAM em relação ao grupo CONTROLE ( $P = 0,0003$ ) e no grupo CORT+LAM em relação aos grupos CONTROLE ( $P = 0,0030$ ) e CORT ( $P = 0,0077$ ) (Figura 17B).

A análise do número de entradas nos braços fechados (NEBF) por two-way ANOVA não evidenciou efeito significativo da interação entre os fatores [ $F (1, 55) = 1,245; P = 0,2694$ ] e do fator modelo [ $F (1, 55) = 0,8186; P = 0,3695$ ]. Entretanto, o fator tratamento apresentou influência significativa [ $F (1, 55) = 8,179; P = 0,0060$ ]. No entanto, a análise de múltiplas comparações não evidenciou diferenças significativas entre os grupos (Figura 17C).

A análise do tempo de permanência nos braços fechados (TBF) por two-way ANOVA revelou influência significativa do fator tratamento [ $F (1, 54) = 16,00; P = 0,0002$ ]. No entanto, não foram identificados efeitos significativos no fator modelo CORT [ $F (1, 54) = 0,6370; P = 0,4283$ ], nem mesmo na interação entre os fatores [ $F (1, 54) = 0,6226; P = 0,4335$ ]. O teste de Tukey demonstrou redução significativa do TBF no grupo CORT+LAM em relação ao grupo CORT ( $P = 0,0035$ ) (Figura 17D).

Figura 17 – Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre o comportamento tipo-ansioso no teste de labirinto em cruz elevado em camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT (A) NEBA, (B) TBA (s), (C) NEBF e (D) TBF (s).



Efeito do tratamento com LAM nos parâmetros do teste de labirinto em cruz elevado no modelo de depressão induzido por CORT. (A) NEBA, (B) TBA em segundos (s), (C) NEBF e (D) TBF em segundos (s). Os animais receberam CORT (20 mg/kg, s.c) isoladamente por 14 dias. Entre os dias 15º e 21º, os animais receberam SALINA ou LAM (20 mg/kg, ip). No 21º dia de protocolo, uma hora após a última administração, os animais foram submetidos ao teste comportamental. As barras representam a média  $\pm$  EPM ( $n=10-17$  animais por grupo). Os dados foram analisados por two-way ANOVA seguido do teste de Tukey como *post hoc* (\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$ ). Abreviações: CORT: corticosterona; LAM 20 mg/kg: laminarina 20 mg/kg; NEBA: número de entradas braços abertos; NEBF: número de entradas em braços fechados; TBA: tempo de permanência em braços abertos; TBF: tempo de permanência em braços fechados.

Tabela 1 – Representação esquemática dos efeitos de LAM (20mg/kg) sobre o comportamento de animais submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT.

TESTES COMPORTAMENTAIS	PARÂMETROS	CONTROLE	LAM	CORT	CORT+LAM
<b>NADO FORÇADO</b>	TEMPO DE IMOBILIDADE	-	-	↑	↓
<b>SUSPENSÃO DE CAUDA</b>	TEMPO DE IMOBILIDADE	-	-	-	↓
<b>CAMPO ABERTO</b>	NÚMERO DE CROSSINGS	-	-	-	↑
	NÚMERO DE REARING	-	-	-	↑
	NÚMERO DE GROOMING	-	-	↓	-
<b>SPLASH</b>	TEMPO DE LATÊNCIA	-	-	↑	↑
	NÚMERO DE GROOMING	-	-	-	-
	TEMPO DE GROOMING	-	-	↓	↓
<b>LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO</b>	NEBA	-	↑	-	↑
	TBA	-	↑	-	↑
	NEBF	-	-	-	-
	TBF	-	-	-	↓

Fonte: Elaborado pela autora (2025). Abreviações: CORT: corticosterona; LAM: laminarina; NEBA: número de entradas nos braços abertos; NEBF: número de entradas nos braços fechados; TBA: tempo de permanência nos braços abertos; TBF: tempo de permanência nos braços fechados. Símbolos: ↑: aumento; ↓: diminuição; -: ausência de efeitos estatisticamente significativos.

## 5.2 Testes neuroquímicos

### 5.2.1 Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre os níveis de IL-1 $\beta$ em áreas cerebrais de camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT

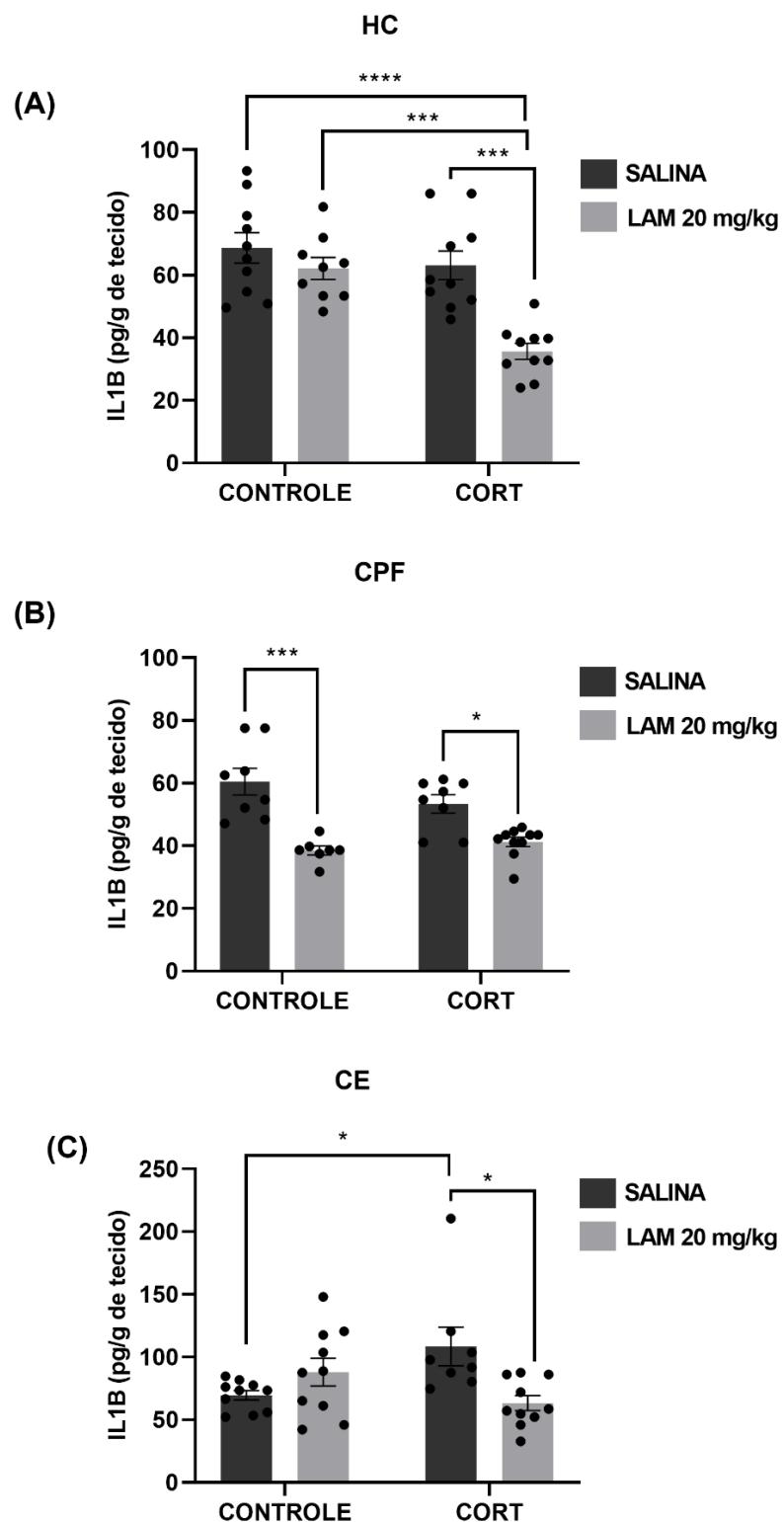
A análise dos níveis de IL-1 $\beta$  no HC por two-way ANOVA revelou influência significativa tanto entre os fatores [ $F(1, 35) = 6,839$ ;  $P = 0,0131$ ], como no fator modelo CORT

[ $F(1, 35) = 15,97; P=0,0003$ ] e tratamento [ $F(1, 35) = 18,08; P = 0,0001$ ]. O teste *post hoc* identificou uma diminuição significativa dos níveis de IL-1 $\beta$  no HC no grupo CORT+LAM comparado aos grupos CONTROLE ( $P<0,0001$ ), LAM ( $P = 0,0003$ ) e CORT ( $P = 0,0001$ ) (Figura 18A).

No CPF, two-way ANOVA não evidenciou diferença significativa entre os fatores [ $F(1, 29) = 3,148; P = 0,0865$ ], assim como no modelo CORT [ $F(1, 29) = 0,6348; P = 0,4321$ ]. No entanto, o fator tratamento apresentou influência significativa [ $F(1, 29) = 38,45; P<0,0001$ ]. A análises de múltiplas comparações demonstrou que o grupo LAM apresentou diminuição significativa nos níveis de IL-1 $\beta$  no CPF em relação ao grupo CONTROLE ( $P<0,0001$ ). Além disso, o grupo CORT+LAM apresentou redução significativa nos níveis de IL-1 $\beta$  no CPF quando comparado ao grupo CONTROLE ( $P<0,0001$ ) e CORT ( $P = 0,0137$ ) (Figura 18B).

Nos níveis de IL-1 $\beta$  do CE, two-way ANOVA identificou influência significativa entre os fatores [ $F(1, 34) = 11,31; P = 0,0019$ ]. No entanto, não foi evidenciada diferença significativa entre o fator modelo CORT [ $F(1, 34) = 0,5556; P = 0,4612$ ] e tratamento [ $F(1, 34) = 1,957; P = 0,1708$ ]. O teste *post hoc* de Tukey identificou o aumento significativo dos níveis de IL-1 $\beta$  no CE do grupo CORT em relação ao grupo CONTROLE ( $P = 0,0377$ ). O tratamento com LAM reduziu significativamente esse efeito quando comparado ao grupo CORT ( $P = 0,0125$ ) (Figura 18C).

Figura 18 – Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre os níveis de IL-1 $\beta$  em áreas cerebrais de camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT.



Efeito do tratamento com LAM nos níveis de IL-1 $\beta$  nas áreas cerebrais HC, CPF e CE de animais submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT. Os animais receberam CORT (20 mg/kg, s.c) isoladamente por 14 dias. Entre os dias 15° e 21°, os animais receberam SALINA ou LAM (20 mg/kg, ip). No 22° dia, após os testes comportamentais, os animais foram eutanasiados e as três áreas cerebrais foram coletadas. As barras representam

a média ± EPM (n=8-10 animais por grupo). Os dados foram analisados por two-way ANOVA seguido do teste de Tukey como *post hoc* (\* $p < 0.05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ; \*\*\*\*  $p < 0,0001$ ). Abreviações: CE: corpo estriado; CORT: corticosterona; CPF: córtex-pré-frontal; HC: hipocampo; IL-1 $\beta$ : interleucina 1 $\beta$ ; LAM 20 mg/kg: laminarina 20 mg/kg.

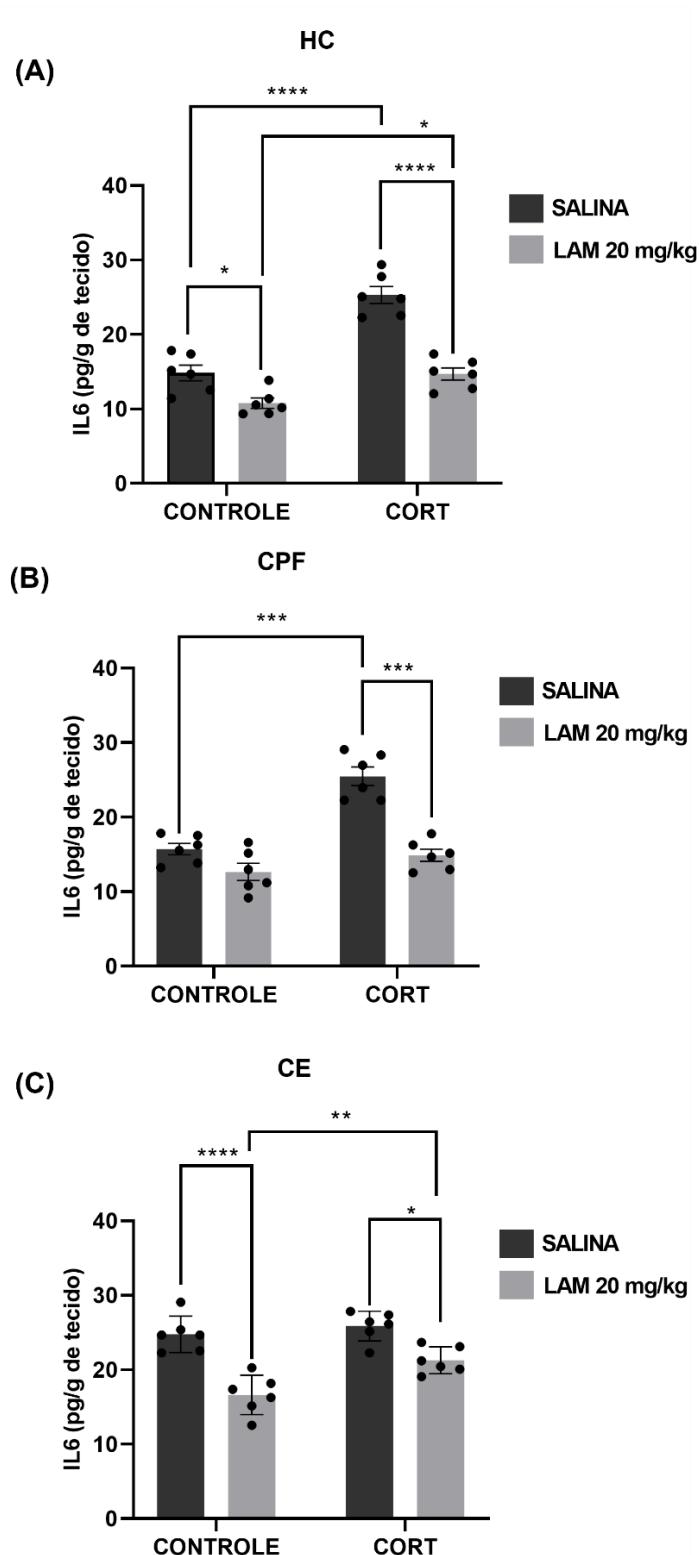
### **5.2.2 Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre os níveis de IL-6 em áreas cerebrais de camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT**

A análise dos níveis de IL-6 no HC por two-way ANOVA evidenciou influência significativa tanto entre os fatores [ $F(1, 20) = 12,00$ ;  $P=0,0025$ ], como no fator modelo CORT [ $F(1, 20) = 57,94$ ;  $P<0,0001$ ] e tratamento [ $F(1, 20) = 60,12$ ;  $P<0,0001$ ]. O teste de múltiplas comparações identificou o aumento significativo dos níveis de IL-6 no HC no grupo CORT em relação ao CONTROLE ( $P<0,0001$ ). Já grupo CORT+LAM diminuiu significativamente esses efeitos comparado ao grupo CORT ( $P<0,0001$ ) (Figura 19A). O grupo LAM apresentou uma diminuição significativa da IL-6 no HC quando comparado ao grupo CONTROLE ( $P = 0,0307$ ) e CORT+LAM ( $P = 0,0379$ ) (Figura 19A).

No CPF, two-way ANOVA identificou diferença significativa entre os fatores [ $F(1, 20) = 13,82$ ;  $P = 0,0014$ ], assim como no modelo CORT [ $F(1, 20) = 35,13$ ;  $P<0,0001$ ] e no fator tratamento [ $F(1, 20) = 45,35$   $P<0,0001$ ]. O teste *post hoc* de Tukey demonstrou comparações identificou o aumento significativo dos níveis de IL-6 no HC no grupo CORT em relação ao CONTROLE ( $P<0,0001$ ) (Figura 19B). Além disso, o grupo CORT+LAM apresentou redução significativa desse efeito quando comparado ao grupo CORT ( $P<0,0001$ ) (Figura 19B).

No CE, two-way ANOVA não demonstrou influência significativa entre os fatores [ $F(1, 20) = 3,684$ ;  $P=0,0693$ ]. No entanto, isoladamente, foi evidenciada diferença significativa entre o fator modelo CORT [ $F(1, 20) = 9,757$ ;  $P = 0,0053$ ] e tratamento [ $F(1, 20) = 47,97$ ;  $P<0,0001$ ]. A análise de múltiplas comparações identificou diminuição significativa dos níveis de IL-6 no CE do grupo CORT+LAM em relação ao grupo CORT ( $P = 0,0102$ ) (Figura 19C). O grupo LAM apresentou uma diminuição significativa desse parâmetro quando comparado ao grupo CONTROLE ( $P<0,0001$ ) e CORT+LAM ( $P = 0,0096$ ) (Figura 19C).

Figura 19 – Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre os níveis de IL-6 em áreas cerebrais de camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT.



Efeito do tratamento com LAM nos níveis de IL-6 nas áreas cerebrais HC, CPF e CE de animais submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT. Os animais receberam CORT (20 mg/kg, s.c) isoladamente por 14 dias. Entre os dias 15° e 21°, os animais receberam SALINA ou LAM (20 mg/kg, ip). No 22° dia, após os testes

comportamentais, os animais foram eutanasiados e as três áreas cerebrais foram coletadas. As barras representam a média  $\pm$  EPM (n=6 animais por grupo). Os dados foram analisados por two-way ANOVA seguido do teste de Tukey como *post hoc* ( $*p < 0,05$ ;  $** p < 0,01$ ;  $*** p < 0,001$ ;  $**** p < 0,0001$ ). Abreviações: CE: corpo estriado; CORT: corticosterona; CPF: córtex-pré-frontal; HC: hipocampo; IL-6: interleucina 6; LAM 20 mg/kg: laminarina 20 mg/kg.

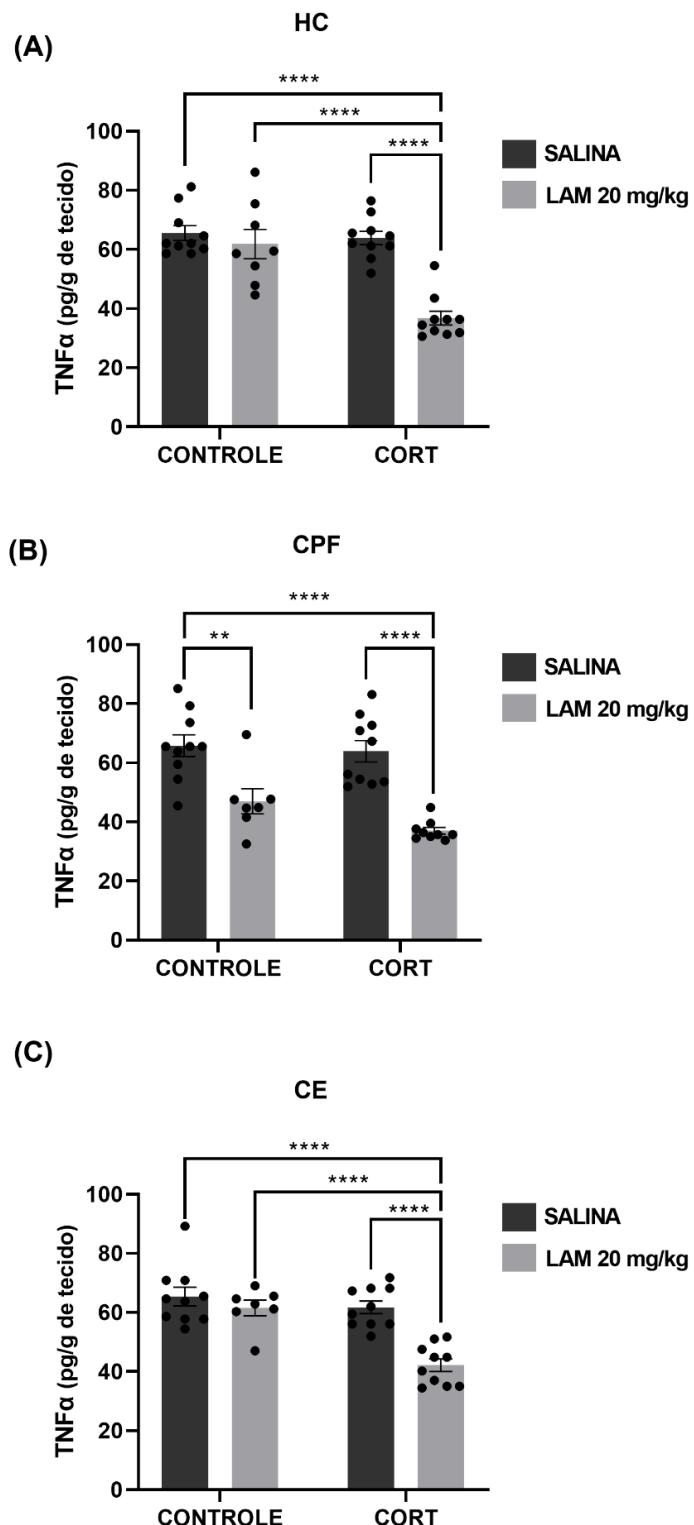
### **5.2.3 Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre os níveis de TNF- $\alpha$ em áreas cerebrais de camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT**

Os níveis de TNF- $\alpha$  no HC pela análise two-way ANOVA evidenciou influência significativa tanto entre os fatores [ $F(1, 34) = 15,32; P = 0,0004$ ], assim como no modelo CORT [ $F(1, 34) = 19,82; P < 0,0001$ ] e no fator tratamento [ $F(1, 34) = 26,37; P < 0,0001$ ]. A análise de múltiplas comparações de Tukey demonstrou diminuição significativa dos níveis de TNF- $\alpha$  no HC do grupo CORT+LAM quando comparado ao grupo CONTROLE ( $P < 0,0001$ ), LAM ( $P < 0,0001$ ) e CORT ( $P < 0,0001$ ) (Figura 20A).

A análise de TNF- $\alpha$  no CPF por two-way ANOVA não demonstrou diferença significativa entre os fatores [ $F(1, 30) = 1,703; P = 0,2018$ ] e no fator modelo CORT [ $F(1, 30) = 3,589; P = 0,0678$ ]. Contudo, apresentou influência significativa no fator tratamento [ $F(1, 30) = 44,85; P < 0,0001$ ]. A análise de múltiplas identificou a diminuição significativa dos níveis de TNF- $\alpha$  no CPF do grupo CORT+LAM em relação aos grupos CONTROLE ( $P < 0,0001$ ) e CORT ( $P < 0,0001$ ) (Figura 20B). O grupo LAM administrada sozinha também reduziu significativamente esse parâmetro quando comparado ao grupo CONTROLE ( $P = 0,0046$ ) (Figura 20B).

No CE, two-way ANOVA identificou efeito significativo entre os fatores [ $F(1, 32) = 17,10; P = 0,0002$ ], bem como no fator modelo CORT [ $F(1, 32) = 20,96; P < 0,0001$ ] e tratamento [ $F(1, 32) = 21,75; P < 0,0001$ ]. O teste *post hoc* de Tukey demonstrou diminuição significativa dos níveis de TNF- $\alpha$  no CE do grupo CORT+LAM quando comparado ao grupo CONTROLE ( $P < 0,0001$ ), LAM ( $P < 0,0001$ ) e CORT ( $P < 0,0001$ ) (Figura 20C).

Figura 20 – Efeito da administração de LAM (20 mg/kg) sobre os níveis de TNF- $\alpha$  em áreas cerebrais de camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT.



Efeito do tratamento com LAM nos níveis de TNF- $\alpha$  nas áreas cerebrais HC, CPF e CE de animais submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT. Os animais receberam CORT (20 mg/kg, s.c) isoladamente por 14 dias. Entre os dias 15° e 21°, os animais receberam SALINA ou LAM (20 mg/kg, ip). No 22° dia, após os testes

comportamentais, os animais foram eutanasiados e as três áreas cerebrais foram coletadas. As barras representam a média ± EPM (n=8-10 animais por grupo). Os dados foram analisados por two-way ANOVA seguido do teste de Tukey como *post hoc* (\*\* p < 0,01; \*\*\*\* p < 0,0001). Abreviações: CE: corpo estriado; CORT: corticosterona; CPF: córtex-pré-frontal; HC: hipocampo; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral  $\alpha$ ; LAM 20 mg/kg: laminarina 20 mg/kg.

Tabela 2 – Representação esquemática dos efeitos de LAM (20mg/kg) sobre os níveis de citocinas pró-inflamatórias em áreas cerebrais de camundongos submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT.

CITOCINAS	ÁREAS CEREBRAIS	CONTROLE	LAM	CORT	CORT+LAM
IL-1 $\beta$	HC	-	-	-	↓
	CPF	-	↓	-	↓
	CE	-	-	↑	↓
IL-6	HC	-	↓	↑	↓
	CPF	-	-	↑	↓
	CE	-	↓	-	↓
TNF- $\alpha$	HC	-	-	-	↓
	CPF	-	↓	-	↓
	CE	-	-	-	↓

Fonte: Elaborado pela autora (2025). Abreviações: CE: corpo estriado; CORT: corticosterona; CPF: córtex pré-frontal; HC: hipocampo; IL-1 $\beta$ : interleucina 1 $\beta$ ; IL-6: interleucina 6; LAM: laminarina; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral  $\alpha$ . Símbolos: ↑: aumento; ↓: diminuição; -: ausência de efeitos estatisticamente significativos.

### 5.3 Testes *in silico*

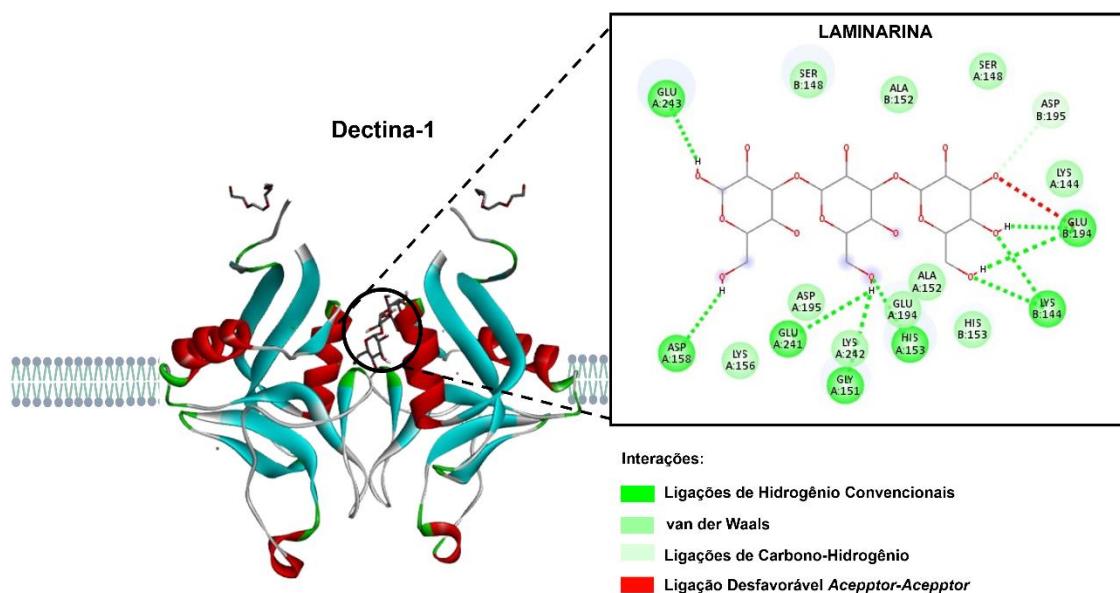
#### 5.3.1 Docking molecular

##### 5.3.1.1 Interação da laminarina com receptor de Dectina-1

Para predizer a interação entre laminarina e Dectina-1, foram conduzidas análises de *docking* molecular. A laminarina demonstrou alta afinidade de ligação com o receptor de Dectina-1, apresentando uma energia de ligação livre ( $\Delta G$ ) de -8,4kcal/mol. A análise revelou o acoplamento da molécula ao receptor de Dectina-1, estabelecendo 9 interações com resíduos de aminoácidos essenciais do sítio ativo. Dentre elas, podem ser observadas: ligações de hidrogênio com os resíduos GLU243, ASP158, GLU241, GLY151, HIS153, LYS144 e

GLU194; uma interação desfavorável aceptor-aceitor com GLU194; ligações de van der Waals com os resíduos ASP195, ALA152, GLU194, HIS153, LYS144, LYS156, LYS142, SER148, ALA152 e SER148, além de uma interação carbono-hidrogênio com o resíduo ASP195 (Figura 21).

Figura 21 – Representação da interação entre a laminarina e o receptor transmembranar Dectina-1.



Estrutura tridimensional da Dectina-1 com a laminarina posicionada no sítio de ligação. Estão indicadas interações do tipo van der Waals (áreas verdes claras), ligações de hidrogênio convencionais (linhas verdes), ligações de hidrogênio carbono-hidrogênio (linhas cinza) e interações desfavoráveis do tipo aceptor-aceitor (linhas vermelhas). Resíduos de aminoácidos: GLU243 (Glutamato posição 243); ASP158 (Aspartato posição 158); GLU241 (Glutamato posição 241); GLY151 (Glicina posição 151); HIS153 (Histidina posição 153); LYS144 (Lisina posição 144); LYS156 (Lisina posição 156); GLU194 (Glutamato posição 194); ASP195 (Aspartato posição 195); ALA152 (Alanina posição 195) e SER148 (Serina posição 148). Imagem gerada no *AutoDock Software Vina v. 1.1.2*.

### 5.3.1.2 Interação da laminarina com SERT

Para avaliar possível interação entre a laminarina e SERT, foram conduzidas análises de *docking* molecular, utilizando a fluoxetina como controle positivo.

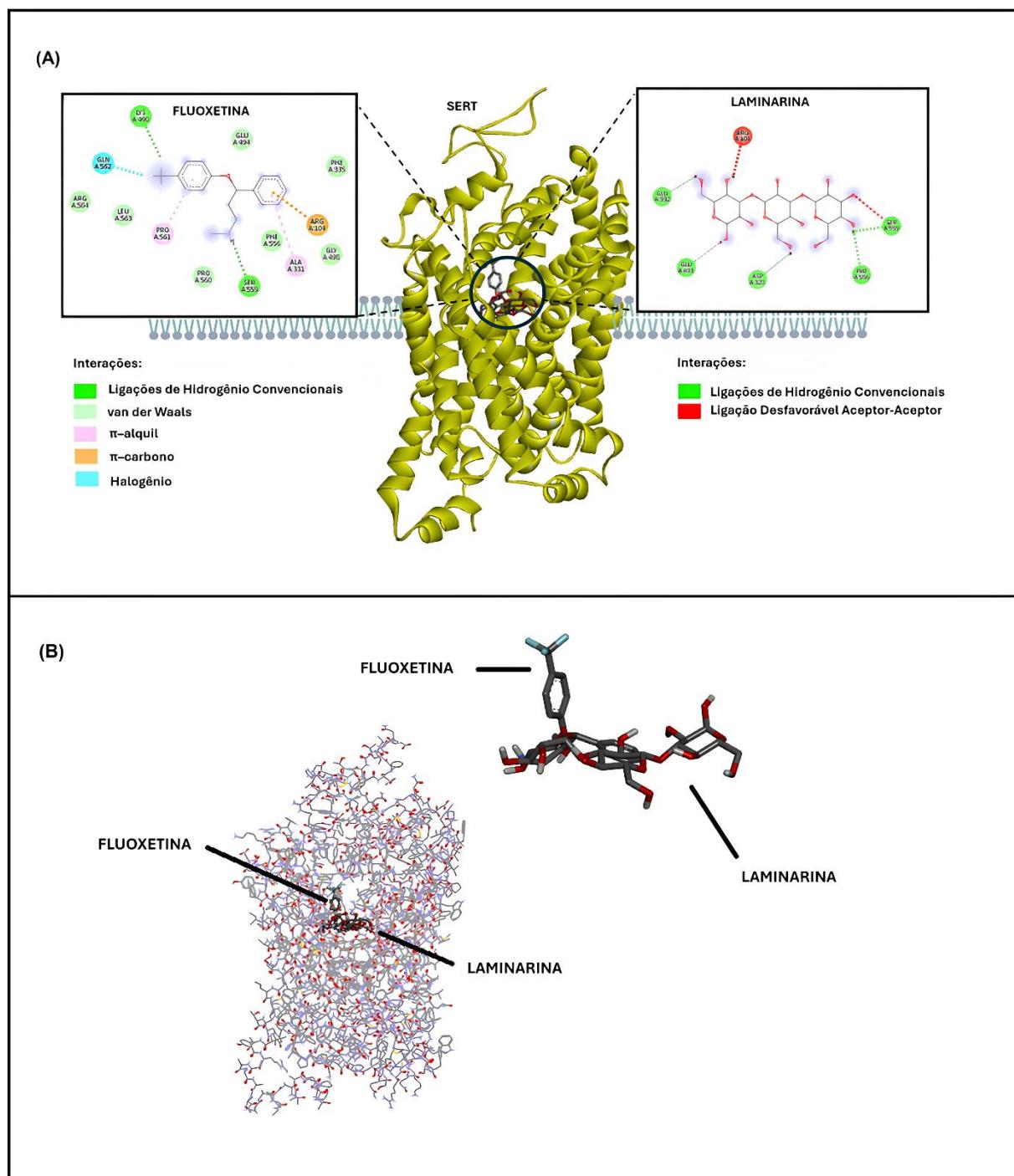
Na interação com o SERT, a laminarina apresentou  $\Delta G$  de -7,5 kcal/mol. O acoplamento da molécula ao SERT estabeleceu 7 interações com resíduos de aminoácidos

essenciais do sítio ativo: interações de hidrogênio entre SER559, PHE556, ASP32, GLU493; GLN332 e uma ligação desfavorável com os resíduos ARG104 e SER559 (Figura 22A).

Já a fluoxetina, inibidor clássico do SERT, apresentou  $\Delta G$  de -6,2 kcal/mol na energia de ligação. Foram identificadas 13 interações com resíduos de aminoácidos do sítio ativo, dentre eles destacam-se: duas ligações de hidrogênio com os resíduos LYS A490 e SER A559; ligações de van der Waals com os resíduos ARG564, LEU563, GLU494, PHE556, PHE335 e GLY498; duas ligações  $\pi$ -alquil com PRO561 e ALAL331; ligações  $\pi$ -carbono com ARG104 e uma interação com átomos de halogênio com o resíduo GLN562 (Figura 22A).

A análise de *docking* molecular demonstrou que a laminarina e a fluoxetina apresentaram ligações com três resíduos de aminoácidos coincidentes, sendo eles: ARG104, SER559 e PHE556 ao ocuparem o mesmo sítio de ligação do transportador (Figura 22B).

Figura 22 – Representação da interação entre a laminarina, fluoxetina e SERT. (A) Estrutura tridimensional de SERT com os ligantes: fluoxetina e laminarina posicionados no sítio de ligação. (B) Representação da inserção da fluoxetina e da laminarina em SERT, destacando suas localizações no sítio de ligação.



Estrutura tridimensional do SERT com a laminarina posicionada no sítio de ligação. Para a fluoxetina, estão indicadas interações do tipo van der Waals (áreas verdes claras), ligações de hidrogênio convencionais (linhas verdes), interações halogênio (azul),  $\pi$ -alquil (rosa) e  $\pi$ -carbono (laranja). Para a laminarina, destacam-se ligações de hidrogênio convencionais (linhas verdes) e interações desfavoráveis do tipo aceptor-aceitor (linhas vermelhas). Resíduos de aminoácidos: Resíduos de aminoácidos: SER559 (Serina posição 559), PHE556 (Fenilalanina posição 556), ASP328 (Aspartato posição 328), GLU493 (Glutamato posição 493), GLN332 (Glutamina posição 332),

ARG104 (Arginina posição 104), LYS490 (Lisina posição 490), ARG564 (Arginina posição 564), LEU563 (Leucina posição 563), GLU494 (Glutamato posição 494), PHE335 (Fenilalanina posição 335), GLY498 (Glicina posição 498), PRO561 (Prolina posição 561), ALAL331 (N- $\alpha$ -acetil-L-alanina posição 331) e GLN562 (Glutamina posição 562). Imagem gerada no *AutoDock Software Vina* v. 1.1.2.

### **5.3.2 Parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos da laminarina comparados a fluoxetina**

Com o objetivo de investigar as informações farmacocinéticas da laminarina, foram obtidos aspectos de relevância farmacológica em comparação com o fármaco antidepressivo convencional, a fluoxetina. Os resultados obtidos estão sumarizados na tabela 3.

A laminarina apresentou alta solubilidade em água ( $\log S = -1,038$ ), consideravelmente superior a fluoxetina (-4.455) compatível com a sua natureza hidrofílica. Entretanto, sua absorção intestinal prevista foi nula (0%), enquanto a fluoxetina apresentou uma absorção superior a 90% (91.371%). A permeabilidade em Caco-2 também foi baixa ( $\log P_{app} = -0.774$ ). A permeabilidade cutânea da laminarina foi baixa ( $\log K_p = -2.735$ ), quando comparada ao fármaco de referência ( $\log K_p = -2.482$ ). Além disso, assim como a fluoxetina, a laminarina também é um substrato da glicoproteína P e não inibe a glicoproteína P II. Entretanto, contrastando com a fluoxetina, não atua como inibidor da glicoproteína P I.

Na etapa de distribuição, a laminarina não atravessa a barreira hematoencefálica (BHE) ( $\log BB = -1,678$ ), nem o SNC ( $\log PS = -5,153$ ), enquanto a fluoxetina ( $\log BB = 0,501$ ;  $\log PS = -1,329$ ) apresenta uma boa penetração no cérebro. Ademais, a laminarina contém um volume de distribuição baixo ( $\log L = -0,192$ ), apesar de conter uma fração não ligada a proteínas plasmáticas alta ( $F_u = 0,596$ ).

Com relação a propriedade de metabolismo, a laminarina não se mostrou substrato, nem inibidora das principais isoformas do citocromo P450 (CYP), contrastando com a fluoxetina, que é inibidora de CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 e substrato da CYP3A4. A respeito da excreção, a laminarina possui o maior índice de liquidação total (CL) ( $\log CL = 1.603 \text{ ml/min/kg}$ ) quando comparada à fluoxetina, além de não ser substrato para o transportador de cátions orgânicos (OCT2).

No perfil toxicológico, a laminarina foi negativa para mutagenicidade (Teste de Ames), é não hepatotóxica e possui uma dose máxima tolerada maior (1.004 mg/kg/dia) do que a fluoxetina (0,535 mg/kg/dia). Assim como a fluoxetina, a laminarina não é um inibidor do human Ether-à-go-go-Related Gene I (hERG I), mas ambas inibem human Ether-à-go-go-Related Gene II (hERG II). Além disso, apresenta valores de dose letal 50 (DL50) (2.725 mol/kg) e toxicidade oral em ratos (LOAEL) (4.239 mg/kg/dia) mais elevados do que os

antidepressivos tradicionais. Ainda, a laminarina apresentou baixa toxicidade em organismos não alvo como *T. Pyriformis* e *zebrafish*. Destaque para toxicidade do *zebrafish* (15.084 mM), a qual foi muito inferior à observada para fluoxetina (1,25mM).

Tabela 3 – Predições de propriedades farmacocinéticas e toxicológicas da laminaria comparados à fluoxetina.

PROPRIEDADE	PARÂMETRO	LAMINARINA CID- 439306	FLUOXETINA CID - 3386	FAIXA DE REFERÊNCIA
ABSORÇÃO	Solubilidade em água	-1,038	-4.455	Alta solubilidade (Log mol/L): Log S $\geq$ -2
	Permeabilidade CaCo2	-0,774	1.764	Alta permeabilidade (Log cm/s): Log Papp > -5
	Absorção intestinal (humana)	0	91.371	% Absorvido
	Permeabilidade da pele	-2,735	-2.482	Alta permeabilidade (Log cm/s): Log Kp $\geq$ -3
	Substrato da glicoproteína P	Sim	Não	Categórico (Sim/Não)
	Inibidor da glicoproteína P I	Não	Sim	Categórico (Sim/Não)
DISTRIBUIÇÃO	Inibidor da glicoproteína II P	Não	Não	Categórico (Sim/Não)
	VDss (humano)	-0,192	1.19	Alto volume de distribuição (log L/kg): Log (L/kg) > 0,45
	Fração não ligada (humana)	0,596	0,037	Alta disponibilidade plasmática (fração livre, f<sub>u</sub>): > 0,1 (expresso em Fu)
	Permeabilidade BHE	-1,678	0,501	Alta penetração BHE (log BB): Log BB > 0,3
	Permeabilidade do SNC	-5.153	-1,329	Alta penetração SNC (log PS): Log PS > -1
	Substrato CYP2D6	Não	Não	Categórico (Sim/Não)
	Substrato CYP3A4	Não	Sim	Categórico (Sim/Não)

<b>METABOLISMO</b>	<b>Inibidor do CYP1A2</b>	Não	Sim	Categórico (Sim/Não)
	<b>Inibidor do CYP2C19</b>	Não	Sim	Categórico (Sim/Não)
	<b>Inibidor do CYP2C9</b>	Não	Não	Categórico (Sim/Não)
	<b>Inibidor do CYP2D6</b>	Não	Sim	Categórico (Sim/Não)
	<b>Inibidor do CYP3A4</b>	Não	Não	Categórico (Sim/Não)
<b>EXCREÇÃO</b>	<b>Liquidação total</b>	1.603	0,694	<b>Alto Clearance (log ml/min/kg):</b> log ml/min/kg > 1,0
	<b>Substrato renal OCT2</b>	Não	Sim	Categórico (Sim/Não)
<b>TOXICIDADE</b>	<b>Toxicidade AMES</b>	Não	Não	Categórico (Sim/Não)
	<b>Dose máxima tolerada (humana)</b>	1.004	0,535	<b>Alta dose tolerada (log mg/kg/dia):</b> Log mg/kg/dia > 1,0
	<b>Inibidor de hERG I</b>	Não	Não	Categórico (Sim/Não)
	<b>Inibidor de hERG II</b>	Sim	Sim	Categórico (Sim/Não)
	<b>Toxicidade aguda oral em ratos (DL50)</b>	2.725	2.877	<b>Alta toxicidade (DL50 em mol/kg):</b> < 0,1
	<b>Toxicidade crônica oral em ratos (LOAEL)</b>	4.239	1.093	<b>Alta toxicidade (log mg/kg pc/dia):</b> Log mg/kg pc/dia < 1,0
	<b>Hepatotoxicidade</b>	Não	Sim	Categórico (Sim/Não)
	<b>Sensibilização da pele</b>	Não	Não	Categórico (Sim/Não)
	<b>Toxicidade de <i>T. Pyriformis</i></b>	0,285	2.119	<b>Alta toxicidade (log ug/L):</b> Log ug/L > 2,0
	<b>Toxicidade zebrafish</b>	15.084	1,25	<b>Alta toxicidade (log mM):</b> Log mM < 0

CaCo2: Carcinoma do cólon humano; BHE: Barreira hematoencefálica; VDss: Volume de distribuição no estado de equilíbrio; OCT2: Transportador de cátions orgânicos 2; DL50: dose letal 50; LOAEL: *Lowest Observed Adverse Effect Level*; hERG I: *human Ether-à-go-go-Related Gene I*; hERG II: *human Ether-à-go-go-Related Gene*; log S: Logaritmo de solubilidade aquosa; log Papp: Logaritmo de permeabilidade aparente; log Kp: Logaritmo de permeabilidade cutânea; log L: Logaritmo da depuração hepática microssomal; log BB: Logaritmo de permeabilidade da BHE; log PS: permeabilidade × área superficial do cérebro; Fu: Fração livre no plasma; Clearance: Depuração.

## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo é o primeiro a demonstrar que a administração de laminarina atenuou o fenótipo depressivo em camundongos submetidos à administração crônica de CORT. Esse efeito comportamental foi acompanhado pela diminuição de marcadores inflamatórios e corroborado por análises de *docking* molecular, que sugerem a atuação preferencial da laminarina sobre o receptor Dectina-1, em vez de uma modulação direta por SERT. Ademais, o perfil preditivo ADMET dessa beta-glucana aponta limitações farmacocinéticas que motivam futuras abordagens de otimização. Dessa forma, esses achados buscam integrar dados pré-clínicos, comportamentais, moleculares e farmacocinéticos para predizer o perfil farmacológico da laminarina como alvo potencial para o tratamento do transtorno depressivo.

A depressão é uma doença multifatorial associada à exposição a eventos estressores que contribuem para o surgimento e a progressão de sintomas depressivos (SONG; KIM, 2021). O estresse crônico é um quadro gerado pela disfunção do eixo HPA, um dos principais mecanismos de regulação hormonal em resposta a estressores ambientais ou endógenos, induzindo alterações neurobiológicas e comportamentais (HALES *et al.*, 2023).

Para mimetizar as alterações neuroendócrinas, inflamatórias e comportamentais compatíveis com a doença, utilizamos o modelo animal de indução por corticosterona (CORT) (DE KLOET *et al.*, 2005). A administração sistêmica de CORT em roedores é capaz de simular essa condição sem a necessidade de submeter os animais a estressores adicionais, o que garante melhor controle experimental sobre dose, duração e variabilidade do estímulo (JOHNSON; FOURNIER; KALYNCHUK, 2006). Além disso, esse modelo apresenta boa validade preditiva evidenciada pela reversão do fenótipo depressivo por antidepressivos clássicos (CRYAN, HOLMES, 2010). Ao longo dos anos, nosso grupo de pesquisa tem utilizado esse protocolo de forma consistente para investigar novos alvos terapêuticos no tratamento do transtorno depressivo (LOPES *et al.*, 2018; MAGALHÃES, 2024; OLIVEIRA, 2019; SILVA, 2012; SOUSA, 2015; TORRES, 2023).

Na investigação de moléculas com potencial antidepressivo, os testes comportamentais tornam-se artefatos imprescindíveis já que são utilizados para avaliar e mensurar até que ponto um modelo animal exibe um fenótipo depressivo (POWELL, FERNANDES, SCHALKWYK, 2012).

O teste de nado forçado (NF) e suspensão de cauda (TSC) são considerados ferramentas fundamentais para a triagem do comportamento depressivo-símile (CRYAN; MOMBREAU; VASSOUT, 2005; LUCKI, 1997). Ambos os testes se baseiam no pressuposto

de que o tempo de imobilidade é uma medida de desespero comportamental, sendo o seu aumento um indicativo do comportamento tipo-depressivo pela representação da incapacidade ou relutância em manter esforços (CRYAN; MOMBEREAU; VASSOUT, 2005; O'LEARY; CRYAN, 2012). Conforme esperado, no teste de nado forçado, o grupo submetido a administração crônica de CORT apresentou um maior tempo de imobilidade corroborando a indução do fenótipo tipo-depressivo, em concordância com estudos anteriores (BAI *et al.*, 2018; CLEMENTE, 2024; MAGALHÃES, 2024; TORRES, 2023; XIE *et al.*, 2025; ZANG *et al.*, 2022).

Entretanto, no TSC, não foi identificado o estabelecimento do comportamento tipo depressivo. Esses achados divergem de estudos anteriores que relataram aumento do tempo de imobilidade após administração crônica de CORT por 21 dias, indicando o estabelecimento do fenótipo depressivo (AQUINO *et al.*, 2022; OLIVEIRA *et al.*, 2017; TORRES, 2023). Essas divergências podem ser atribuídas à sensibilidade diferencial entre os testes comportamentais, que afeta diretamente a detecção de efeitos induzidos. O NF, por exemplo, é considerado o padrão-ouro na triagem inicial de compostos com potencial antidepressivo, por sua maior sensibilidade e validade preditiva que o TSC (GENCTURK; UNAL, 2024). Embora ambos os testes avaliem o desespero comportamental, eles podem ter diferentes bases neurobiológicas e responder de forma distinta a diferentes classes farmacológicas e principalmente linhagens animais. Dessa maneira, tais divergências também podem ser atribuídas a diferenças metodológicas, como a linhagem animal por exemplo. De acordo com Bai *et al.*, (2001) as linhagens animais respondem de forma distinta aos testes de NF e TSC. Dessa forma, algumas linhagens podem ser mais sensíveis, enquanto outras podem ser naturalmente mais ativas ou imobilizadas. Essa variação também pode ocorrer dentro da mesma linhagem, influenciando os resultados de forma significativa. Assim, é possível que o NF, no presente estudo, tenha sido o método mais responsável que TSC para avaliar o fenótipo depressivo em *BALB/c* fêmeas.

Ainda em relação aos testes NF e TSC, em ambos, grupo tratado com laminarina foi capaz de diminuir o tempo de imobilidade quando associado a CORT. Até o momento, os achados do estudo em questão representam a primeira evidência do uso de corticosterona como indutor de comportamento do tipo depressivo em um modelo tratado com beta-glucanas, como a laminarina. No entanto, esses resultados foram consistentes com estudos envolvendo outras beta-glucanas em diferentes modelos experimentais de depressão (BHAO *et al.*, 2017; LI *et al.*, 2021; REN *et al.*, 2024; ZHAO *et al.*, 2024).

Bao *et al.* (2017) utilizaram camundongos submetidos ao estresse crônico leve e tratados por via intraperitoneal (i.p) com lentinana (0,2 e 0,4 mg/kg) durante 21 dias,

verificando diminuição significativa da imobilidade em ambos os testes. Esses achados foram consistentes com Li *et al.* (2021) que empregaram o modelo de estresse social crônico em camundongos C57BL/6, administrando por via oral polissacarídeos de *Ganoderma lucidum* (200 mg/kg/dia) por 28 dias. Já Ren *et al.* (2024) trataram camundongos submetidos ao estresse crônico imprevisível com uma beta-glucanaimunomoduladora específica (20 mg/kg, i.p) por 14 dias, reduzindo o tempo de imobilidade nos dois testes. Por sua vez, Zhao *et al.* (2024) demonstraram que a administração de beta-glucana(20 mg/kg, i.p) em camundongos estressados cronicamente também levou à redução da imobilidade no NF e no TSC. Apesar das diferenças quanto ao tipo de beta-glucana, modelo de indução, via de administração e doses empregadas, os dados, quando considerados em conjunto, reforçam um potencial antidepressivo promovido por beta-glucanas, incluindo a laminarina. Tal efeito pode estar relacionado à capacidade desses componentes de modular as alterações fisiológicas induzidas pelo estresse crônico, associadas ao desenvolvimento de sintomas depressivos.

Além dos testes clássicos para a triagem de novos antidepressivos, o teste de campo aberto (TCA) mostra-se fundamental já que avalia a atividade locomotora e comportamentos exploratórios (YOUNG *et al.*, 2024). São analisados parâmetros como: *crossings*, *rearing* e *grooming*, que podem indicar sinais de apatia ou alterações emocionais compatíveis com quadros do transtorno depressivo. Ademais, a avaliação desses parâmetros contribui para a identificação de efeitos adversos em intervenções farmacológicas, refletindo a influência dos fármacos sobre o nível de excitabilidade ou sedação do SNC (YOUNG *et al.*, 2024).

Nesse teste, foi observado um aumento significativo de *crossings* no grupo CORT+LAM em comparação ao grupo SAL, o que poderia indicar alteração na atividade locomotora dos animais (SEIBENHENER; WOOTEN, 2015). Interessantemente, esse efeito é observado apenas na presença da CORT, sugerindo que esse efeito possa resultar de uma interação específica entre o tratamento com LAM e a CORT. Estudos anteriores também não identificaram alterações locomotoras induzidas pelo modelo animal de indução por CORT (LOPES *et al.*, 2018; MAGALHÃES, 2024; TORRES, 2023; XIE *et al.*, 2025). Além disso, em estudos prévios envolvendo beta-glucanas de *Ganoderma lucidum* (GLP), em modelos de estresse social crônico, não detectaram hiperatividade locomotora no TCA (LI *et al.*, 2021). Resultados semelhantes a estes também foram observados em modelos de depressão induzida por estresse crônico leve, nos quais o tratamento com a beta-glucanalentiniana, extraída do cogumelo *Lentinula edodes*, não resultou em hiperatividade locomotora no teste de campo aberto (TCA) (BAO *et al.*, 2017). Apesar de serem beta-glucanas com diferentes origens, fator que pode resultar em efeitos biológicos distintos, esses achados sugerem que as alterações

locomotoras observadas no presente estudo não são universais entre beta-glucanas, reforçando que possa estar sendo induzido por uma interação específica, entre a laminarina e CORT, podendo refletir hiperatividade ou maior tendência à tigmotaxia. É importante ressaltar que a análise da exploração do centro e periferia da arena não foi realizada, o que representa uma limitação interpretativa desses comportamentos e deve ser considerado em estudos futuros.

Outro parâmetro avaliado no TCA, é o comportamento de *rearing*, o qual é relativo à regulação de comportamentos exploratórios, avaliando a motricidade, reflexo e reação do medo. O aumento do *rearing* é um indicador de melhora do comportamento exploratório e redução dos níveis de ansiedade no animal (STURMAN, GERMAIN, BOHACEK, 2018). No estudo em questão, o tratamento com LAM, somente quando associado a CORT, promoveu o aumento do número de *rearing*. Tal achado é coerente com os resultados obtidos no parâmetro de *crossings*, no qual somente após o estímulo de CORT a laminarina apresentou efeitos referentes à motricidade. Outro fator importante é que o aumento do parâmetro em questão também é compatível com a reversão de comportamentos ansioso-símile, embora esse único parâmetro não seja suficiente para confirmar a atividade ansiolítica do composto.

Já o *grooming* está associado ao comportamento de auto-limpeza envolvido em respostas fisiológicas de motivação, comportamento social, manutenção da higiene e apatia (VAN DEN BOOM *et al.*, 2017). Assim, o aumento de *grooming* estaria relacionado à ansiedade, enquanto a diminuição reflete o transtorno depressivo (GIVON, EDUT, KLAVER, 2025). Conforme esperado, neste estudo, a administração crônica de CORT provocou a diminuição nesse parâmetro, corroborando o estabelecimento do fenótipo de depressivo, em concordância com estudos anteriores (MAGALHÃES, 2024; TORRES, 2023). No entanto, o tratamento com LAM não foi capaz de reverter esse efeito, sugerindo uma ação mais seletiva da laminarina por vias neurais envolvidas em comportamentos exploratórios do que aos relacionados à motivação.

Outro teste que envolve comportamentos de auto-motivação e auto-limpeza, é o teste de *Splash*. Nesse teste, o tempo de latência para o início do comportamento de *grooming* indica aspectos referentes à apatia e depressão (LEFTER *et al.*, 2018; VÁRKONYI *et al.*, 2022). Modelos de estresse crônico demonstram que animais submetidos ao estresse demoram para iniciar o *grooming*, apresentando um menor número e frequência deste comportamento, o que indica o fenótipo depressivo (ISINGRINI *et al.*, 2010; BOUGUIYOUD *et al.*, 2022). Neste estudo, conforme o esperado, a administração de CORT provocou o aumento do tempo de latência para o início do *grooming*, achado também observado em estudos anteriores (ANGOA-PÉREZ *et al.*, 2021; OLIVEIRA, 2019). Em concordância, a CORT também provocou a

redução nesse comportamento, o que é compatível com sintomas de apatia presentes no fenótipo depressivo. Curiosamente, o grupo tratado com laminarina apresentou os mesmos resultados provocados pela CORT, o que sugere que a laminarina não exerceu qualquer efeito sobre esse domínio comportamental.

Esses resultados demonstram consistência entre os achados obtidos no *Splash* e TCA, reforçando a interpretação do estabelecimento do comportamento tipo-depressivo e a ausência de efeito do tratamento em parâmetros relacionados ao *grooming*. Assim como comportamentos exploratórios, parâmetros de motivação são frequentemente associados ao envolvimento de receptores dopaminérgicos, uma vez que a dopamina está diretamente relacionada à regulação da atividade locomotora e de comportamentos motivados (SHI, FENG, CHUNG, 2025).

As vias dopaminérgicas regulam inúmeras funções cerebrais acometidas por transtornos psiquiátricos. O aumento da atividade dopaminérgica pode intensificar a expressão de comportamentos exploratórios, sendo que a sinalização dopaminérgica exerce papel central no controle da locomoção, motivação, recompensa, cognição e prazer (SHI, FENG, CHUNG, 2025). No entanto, essas vias neurais estão envolvidas em aspectos distintos desses comportamentos. A via nigrostriatal, por exemplo, está intimamente envolvida na atividade locomotora e comportamentos exploratórios (TERAUCHI *et al.*, 2023). A via mesolímbica, juntamente com o núcleo accumbens, está relacionada à comportamentos de motivação (TERAUCHI *et al.*, 2023). Especificamente, o *grooming* é mediado por receptores de dopamina do tipo D1 localizados nessas regiões mesolímbicas, sendo um marcador sensível de alterações motivacionais na depressão (GIVON, EDUT, KLAVIR, 2025).

Baseado nesse pressuposto, a ausência de efeito da laminarina sugere que ocorra uma modulação seletiva de comportamentos, envolvendo circuitos dopaminérgicos relacionados à exploração, possivelmente envolvendo a via nigrostral e não aqueles que medeiam o *grooming*. É válido ressaltar que beta-glucanas já foram associadas à modulação de diferentes vias neuroquímicas, o que levanta a possibilidade de que a laminarina atue por mecanismos distintos, que ainda requerem investigação (BAO *et al.*, 2016; BAO *et al.*, 2017). No entanto, estudos complementares são necessários para elucidar esses mecanismos, integrando técnicas como dosagem de monoaminas aliadas a análises de quantificação da enzima precursora da dopamina tirosina hidroxilase (TH).

Além dos sintomas previamente relatados, a depressão apresenta transtorno de ansiedade como risco alto de comorbidade. Na prática clínica, é comum a presença simultânea do transtorno depressivo e sintomas de ansiedade proeminentes, podendo apresentar gravidade

dos sintomas depressivos e risco aumentado de suicídio (SALES, 2023). Nesse contexto, diversos estudos investigam o potencial ansiolítico de antidepressivos (ALMEIDA *et al.*, 2015). Para verificar essa associação, realizamos o teste de labirinto em cruz elevado (LCE), um dos testes mais utilizados para investigar o comportamento semelhante a ansiedade em roedores (KNIGHT *et al.*, 2021).

O aumento da exploração de braços abertos observado no teste de LCE reflete a redução da ansiedade em roedores (KNIGHT *et al.*, 2021; ZELKO *et al.*, 2024). Interessantemente, no presente estudo, tanto LAM administrada sozinha quanto associada a CORT apresentaram aumento no NEBA e TBA, apontando um efeito ansiolítico. Em relação ao TBF, o tratamento com LAM associado a CORT reforça o efeito anterior ao reduzir esse parâmetro, embora não tenha apresentado efeitos significativos no NEBF. Esse achado é consistente com a ação ansiolítica também evidenciada no TCA com o aumento do *rearing* pelo tratamento com LAM. Esses resultados estão alinhados com estudos envolvendo outras beta-glucanas em modelos crônicos de ansiedade induzida pela cepa *Toxoplasma gondii*, que apresentaram efeitos ansiolíticos ao aumentar o NEBA e TBA (XU *et al.*, 2022). Esse padrão comportamental pode sugerir uma característica ansiolítica compartilhada por beta-glucanas. Tal fato reforça a hipótese de que esses componentes podem atuar ainda que indiretamente em circuitos neuroquímicos relacionados à ansiedade ou sistemas imunes centrais que regulam comportamento exploratório. É válido ressaltar que essa modulação pode ocorrer até mesmo de forma independente ao estresse induzido, uma vez que o tratamento com LAM sozinha foi suficientemente capaz de proporcionar esses efeitos.

Associada às manifestações comportamentais, ocorrem alterações neuroquímicas relacionadas aos diferentes mecanismos fisiopatológicos da depressão. A disfunção do eixo HPA induzida pelo estresse crônico exacerba a resposta inflamatória, contribuindo para danos celulares e neuroinflamação, fatores que impactam significativamente o aspecto funcional de áreas cerebrais e circuitos neurais (LEI *et al.*, 2025). Por esse motivo, essas alterações estão intimamente relacionadas ao agravamento dos sintomas depressivos observados na prática clínica (LOPES, 2023).

Dentre as regiões mais sensíveis a esses processos estão o hipocampo, córtex pré-frontal e corpo estriado. Essas áreas cerebrais são particularmente vulneráveis ao estresse e à inflamação, constituindo indicativos fundamentais para a compreensão de alterações associadas ao transtorno depressivo. Com base nessa vulnerabilidade, o presente estudo investigou a expressão de marcadores inflamatórios IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  nessas estruturas, diante do modelo de estresse crônico induzido por CORT.

Dentre esses, a IL-1 $\beta$  se destaca como um dos principais marcadores inflamatórios em pacientes com depressão. Essa citocina é produzida principalmente em células microgliais, estando envolvida na poda sináptica em baixos níveis. Todavia, em níveis elevados, provoca alterações imunológicas que ocasionam a neuroinflamação. Nesse contexto, uma das principais ações de IL-1 $\beta$ , após ligação com seu receptor, está a indução de uma cascata inflamatória complexa que resulta na ativação de fatores de transcrição, como o NF- $\kappa$ B e a expressão gênica desse fator (CHAVES-FILHO *et al.*, 2019).

O hipocampo (HC) é uma das estruturas cerebrais mais afetadas pela IL-1 $\beta$ , estando intimamente associado ao controle de emoções, memória, motivação e regulação do eixo HPA. No hipocampo, a IL-1 $\beta$  ativa a via da quinurenina em células progenitoras, contribuindo para a degeneração de neurônios hipocampais e a consequente redução da neurogênese (LEI *et al.*, 2025). No presente estudo, o tratamento com LAM reduziu os níveis de IL-1 $\beta$  hipocampais, mas somente na presença da CORT. Embora o modelo não tenha induzido alterações significativas nesse marcador, a redução promovida por LAM aponta para uma ação reguladora dependente do estado inflamatório. Em concordância com os achados deste estudo, Park *et al.* (2020) observou a diminuição da IL-1 $\beta$  no HC em modelos animais de inflamação isquêmico, utilizando a laminarina administrada por via i.p (50mg/kg) por 7 dias consecutivos antes da indução de lesão cerebral. Esse efeito promovido pela laminarina foi capaz de proteger de maneira eficaz neurônios piramidais da área CA1 da morte celular.

No presente estudo, de forma semelhante ao achado supracitado, a diminuição de IL-1 $\beta$  no HC promovida pelo tratamento com LAM até mesmo comparada aos grupos CONTROLE e LAM, sugere que o efeito da laminarina no HC foi mais responsivo na presença de corticosterona, o que indica um efeito imunomodulador condicionado ao estado inflamatório.

Esse achado é consistente com o aspecto funcional de imunomodulador de outras beta-glucanas descrito na literatura. Li *et al.* (2021), por exemplo, demonstraram que beta-glucanas de *Ganoderma lucidum* (GLP) diminuíram a IL-1 $\beta$  no HC em resposta ao estresse social crônico, impedindo a reatividade microglial e proliferação de astrócitos aumentando IL-10 e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Ainda nesse estudo, também foi evidenciado que o efeito anti-inflamatório de GLP foi dependente da modulação de Dectina-1, a qual foi quase completamente bloqueada pela laminarina, demonstrando um perfil de interação mais forte com o receptor que outros ligantes.

Apesar de Li *et al.* (2021) não tenham investigado o efeito isolado da laminarina, o presente trabalho avança nesse ponto ao demonstrar seu potencial anti-inflamatório em um modelo de estresse crônico induzido por CORT. Esses achados indicam que a laminarina pode

exercer efeitos mais seletivos e eficazes do que outras beta-glucanas, possivelmente por meio de uma modulação mais suscetível ao contexto inflamatório via Dectina-1 (DE MARCO CASTRO; CALDER; ROCHE, 2021; KARUMPSAY *et al.*, 2022).

Outra área afetada pela IL-1 $\beta$  é o córtex pré-frontal (CPF), o qual está associado a funções executivas, tal como a resolução de problemas e memória de trabalho. O aumento dos níveis de IL-1 $\beta$  no CPF é frequentemente relacionado ao comprometimento funcional, principalmente relativos a domínios cognitivos, bem como a redução de volume do CPF (GARCÍA-GUTIÉRREZ *et al.*, 2025). Curiosamente, no estudo em questão, a CORT não aumentou os níveis de IL-1 $\beta$  conforme observado em estudos prévios (WANG *et al.*, 2022), indicando que o modelo de estresse não foi suficiente para induzir uma resposta inflamatória detectável nessa área. Ainda assim, o tratamento com LAM foi capaz de reduzir os níveis de IL-1 $\beta$  nessa área cerebral quando associado a CORT. O CPF é uma região particularmente sensível a hiperativação do eixo HPA já que regulam a resposta ao estresse enviando sinais ao hipotálamo para a restauração da homeostase (BERTOLO *et al.*, 2025). Em casos de disfunção do eixo HPA, o CPF tem a sua função inibida e se torna hipoativo a variações no eixo, levando a perda do controle dessa estrutura pelo quadro inflamatório exacerbado (BERTOLO *et al.*, 2025). Assim, a ação anti-inflamatória nessa área promovida por LAM pode estar associada a melhora comportamental, principalmente em testes como NF e TSC, considerando a importância do CPF na regulação da resposta adaptativa ao estresse.

É válido ressaltar, ainda, que o grupo tratado com LAM isoladamente apresentou níveis reduzidos de IL-1 $\beta$  em comparação ao grupo CONTROLE. Dessa forma, diferentemente do observado no HC, no qual o efeito da laminarina foi dependente da associação com CORT, no CPF a laminarina foi capaz de exercer o efeito anti-inflamatório mesmo na ausência de um estímulo estressor, apontando para uma possível ação reguladora basal nessa região.

Já o corpo estriado (CE) é fundamental para sistemas de recompensa e motivação, estando o aumento de citocinas inflamatórias nessa área cerebral associadas a comportamentos de anedonia no transtorno depressivo (DANIELS *et al.*, 2025). No estudo em questão, diferentemente do HC e CPF, a CORT aumentou os níveis de IL-1 $\beta$  no CE, compatível com um quadro depressivo-símile (DANIELS *et al.*, 2025). O tratamento com LAM foi capaz de reverter esses efeitos, diminuindo os níveis dessa citocina no CE, reforçando o efeito anti-inflamatório observado nas áreas cerebrais supracitadas. Esses achados reforçam a atuação adaptativa da laminarina, modulando respostas inflamatórias em regiões cerebrais específicas.

Além disso, no presente estudo, o CE apresentou maior sensibilidade a indução do modelo de estresse, sendo o efeito da laminarina mais evidente e sugerindo uma especificidade

regional. De fato, o CE está envolvido em vias dopaminérgicas mesolímbicas, nigroestriatais e do núcleo *accumbens* que integra principalmente comportamentos de motivadores e de exploração (GIARROCO *et al.*, 2024). Tal dado é coerente com os achados comportamentais relacionados a comportamentos exploratórios mediados por vias dopaminérgicas, sugerindo que essa atuação pode ser mais evidente no aspecto exploratório do que em outros domínios motivacionais. Contudo, estudos futuros integrando a conectividade estriatal e vias dopaminérgicas serão fundamentais para elucidar esse mecanismo seletivo.

Assim como a IL-1 $\beta$ , a IL-6 tem sido associada a patogênese da depressão. A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória liberada por células linfócito T auxiliar tipo 1 (Th1) e Th2, as quais desempenham um papel crucial na resposta imune adaptativa (HARSANYI *et al.*, 2022). No SNC e periférico, a IL-6 atua como fator de crescimento neuronal, promovendo o desenvolvimento de neuritos e regenerações nervosas (XU; WANG; AO, 2025). Em situações de estresse, IL-6 tem seus níveis elevados e, na depressão, o aumento dessa citocina está associada ao agravamento dos sintomas da doença. Dessa forma, na prática clínica, esse componente parece estar ligado a sintomas presentes na depressão como distúrbios de sono, falta de apetite e anedonia (HARSANYI *et al.*, 2022).

Nos modelos animais, altos níveis de IL-6 sinalizam o quadro neuroinflamatório central associado a fisiopatologia da depressão (XU; WANG; AO, 2025). Em concordância, neste estudo, a administração crônica por CORT provocou o aumento de IL-6 no HC e CPF, reforçando o fenótipo depressivo encontrado nos testes comportamentais e sustenta o quadro neuroinflamatório observado nos níveis de IL-1 $\beta$ . O tratamento com LAM reduziu consideravelmente os níveis de IL-6, demonstrando a sua capacidade de diminuir a inflamação associada à CORT. O HC e CPF são estruturas particularmente sensíveis à ação de glicocorticoides (MAGGIO *et al.*, 2019). Tal fato que pode exemplificar a mesma resposta da resposta tanto na IL-6, como na L-1 $\beta$  de LAM na presença da CORT, sendo esse efeito anti-inflamatório mais evidente na IL-6 pelo estabelecimento da inflamação associada ao modelo. Embora o modelo não tenha induzido inflamação detectável no CE, o tratamento com LAM apresentou menores níveis de IL-6 nessa área, reforçando o seu efeito associado a presença da CORT.

De maneira curiosa, especificamente no HC e CE, o efeito supracitado é intensificado na ausência da CORT. Tais achados são coerentes com os resultados observados nos testes comportamentais, particularmente no teste de LCE e em comportamentos exploratórios, no qual LAM possibilitou efeitos ansiolíticos com ou sem a administração do

estressor, o que corrobora a presença de uma possível ação reguladora basal realizada pela laminarina sugerida na IL-1 $\beta$ .

De fato, a laminarina modulou a resposta inflamatória induzida pelo modelo de corticosterona. Esses achados são coerentes estudos prévios em modelos isquêmicos, no qual a laminarina reduziu os níveis de IL-6 após a administração de 7 dias, apresentando efeito anti-inflamatório, sendo esses efeitos mediados via Dectina-1 (LI *et al.*, 2021). A detecção de beta-glucanas por Dectina-1 ativa as vias de sinalização Syk/NF $\kappa$ b que levam à regulação do sistema imune. De acordo com Luo *et al.*, (2020), Dectina-1 bloqueia outros receptores tal como o receptor *Toll-Like 4* (TLR4), resultando na diminuição de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$  e IL-6, e no aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10. Além disso, o aumento da expressão de IL-6 por células microgliais ocorre pela ativação de vias como proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK) e fosfatidilinositol-3 quinase (PI3K), principais vias inflamatórias mediadas por Dectina-1 (HARSANYI *et al.*, 2022; MATA-MARTÍNEZ; BERGÓN-GUTIÉRREZ; DEL FRESNO, 2022). Tal conexão é consistente com evidências cumulativas que interligam os efeitos de Dectina-1 a transtornos de humor através da regulação da micróglia e de respostas inflamatórias, sinalizando a possibilidade de que os efeitos da laminarina também possam modular fenótipos de ativação microglial (KALIA; SINGH; KAUR, 2021; NASCIMENTO *et al.*, 2025).

Outro importante marcador inflamatório implicado no transtorno depressivo é o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). O TNF- $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória multifuncional que desempenha papéis cruciais em processos fisiopatológicos (HARSANYI *et al.*, 2022). No SNC, atua na transmissão excitatória e plasticidade sináptica em níveis basais (UZZAN; AZAB, 2021). No entanto, na depressão, a análise dos níveis de TNF- $\alpha$  é tido como uma medida preditiva para avaliar a eficácia da terapia antidepressiva (UZZAN; AZAB, 2021). Os altos níveis de TNF- $\alpha$  não estão somente associados ao transtorno depressivo, como também proporcionais a gravidade da doença (HARSANYI *et al.*, 2022).

No presente estudo, o tratamento com LAM reduziu os níveis TNF- $\alpha$  no HC, CPF e CE estando associado a CORT. Contudo, a diminuição dessa citocina ocorre de forma mais intensa na presença do estímulo inflamatório no HC e CE, padrão distinto do CPF, corroborando o efeito de imunomodulação do tratamento específico em áreas cerebrais distintas. É válido ressaltar, ainda, que no CPF o tratamento com LAM sozinha foi capaz de diminuir os níveis de TNF- $\alpha$ , reforçando o efeito imunomodulador independente da presença do estressor, conforme observado nos marcadores anteriores. Entretanto, esse efeito regulador basal também demonstra depender da área cerebral, conforme observado na IL-1 $\beta$  e IL-6. Essas alterações

sustentam a melhora do fenótipo depressivo observados nos testes comportamentais, principalmente as alterações emocionais e exploratórias.

Esses resultados são consistentes com estudos da laminarina em modelos inflamatórios na proteção contra lesões de isquêmicas no prosencéfalo. Conforme LEE *et al.* (2020), foi observada a redução dos níveis de TNF- $\alpha$  no HC pelo pré-tratamento com laminarina por via i.p (50 e 100 mg/kg). Esse efeito foi concomitante ao aumento da expressão de citocinas anti-inflamatórias e resposta enzimática antioxidante da superóxido dismutase (SOD), marcador fundamental de estresse oxidativo. Ainda nesse estudo, um dos mecanismos de ação associados a laminarina é a redução da população microglial com perfil pró-inflamatório, bem como a gliose reativa de células gliais em resposta a lesões neuronais.

Resultados similares foram observados em modelos de inflamação em gerbilos idosos através do tratamento com a laminarina (50 mg/kg, via i.p), com a redução de TNF- $\alpha$  e marcadores de ativação microglial, tal como cicloxigenase-2 (COX-2) e óxido nítrico sintase induzível (iNOS). Park *et al.* (2020) concluíram que o tratamento com a laminarina reduz a neuroinflamação ao suprimir as células da micróglia, levando a redução de EROS e neuroproteção. Dessa maneira, esses achados sustentam que a laminarina modula a resposta inflamatória do SNC, podendo estar intimamente relacionada a modulação microglial possivelmente associada a Dectina-1. Esses efeitos culminam na redução neuroinflamatória, conforme observado no presente estudo, sugerindo um possível mecanismo de ação da laminarina. Entretanto, estudos complementares são necessários para elucidar essas interações, abrindo caminhos para novas abordagens integrativas do mecanismo de ação da laminarina em doenças de base inflamatória, tal como a depressão.

É válido ressaltar que esses achados anti-inflamatórios promovidos pela laminarina diferem de efeitos descritos por outras beta-glucanas patogênicas, tal como Curdlan e Zymosan (MATA-MARTÍNEZ; BERGÓN-GUTIÉRREZ; DEL FRESNO, 2022; ŹELECHOWSKA *et al.*, 2020). Esses componentes conseguem modular a sinalização de Dectina-1, induzindo uma resposta inflamatória robusta. Estudos cumulativos relatam o aumento dos níveis de IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , EROS e indução de fagocitose, levando a um estado inflamatório exacerbado (ŹELECHOWSKA *et al.*, 2020).

Entretanto, conforme Goodridge *et al.* (2011), a laminarina atua como um agente bloqueador de beta-glucanas patogênicas e outros substratos alternativos. Essa diferença de efeitos decorre em razão de propriedades físico-químicas e estruturais, já que a sinalização de Dectina-1 é ativada por ligantes particulados e não por glucanas solúveis, tal como a laminarina. Nesse contexto, beta-glucanas solúveis não induzem uma resposta inflamatória robusta e, sim,

imunorreguladora que depende do contexto imunológico (ZARGARZADEH *et al.*, 2020). Fato que é coerente com os achados do presente estudo, no qual a laminarina demonstrou um efeito imunomodulador notável diante da inflamação induzida pela CORT. Esses efeitos terapêuticos ocorreram paralelamente à melhora dos comportamentos tipo-depressivos promovidos pelo grupo CORT+LAM, principalmente nos testes de triagem clássica como NF e TSC.

Os dados encontrados no presente trabalho referentes a diminuição dos níveis da resposta inflamatória em decorrência da administração crônica da corticosterona, assim como os resultados comportamentais obtidos, sugerem o efeito imunomodulador da laminarina associado ao receptor de Dectina-1. Nesse sentido, também foram conduzidas análises de *docking* molecular para predizer o perfil de interação e o potencial de ligação com Dectina-1, de forma a permitir inferências aos efeitos observados *in vivo*.

O *docking* molecular é uma ferramenta computacional amplamente utilizada no desenvolvimento de fármacos, que permite a previsão da conformação do ligante, além de estimar o provável sítio de ligação e a afinidade em termos de energia livre de associação (RAJESH *et al.*, 2025). Recentemente, abordagens computacionais têm sido aplicadas para investigar, em nível atômico, as propriedades estruturais e funcionais de beta-glucanas com receptores-alvo, como o Dectina-1 (HUO *et al.*, 2025). Embora existam estudos caracterizando essa associação de forma geral, até o momento não foram identificadas informações específicas sobre o acoplamento com a laminarina. Dessa forma, o *docking* atua como uma ferramenta complementar exploratória aos achados experimentais.

Dectina-1 é pertencente à classe de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), possibilitando ao organismo o reconhecimento e a resposta de forma imediata a infecções (NASCIMENTO *et al.*, 2025). Esse aspecto funcional é possibilitado através de componentes estruturais do receptor, como domínio de lectina tipo C (CTLD), o qual é essencial para o reconhecimento de carboidratos como beta-glucanas (KALIA; SINGH; KAUR, 2021). No presente estudo, a laminarina apresentou alta afinidade por Dectina-1 ( $-8,4$  kcal/mol), valor semelhante ao observado para beta-glucanas extraídas de levedura como a Zymosan ( $-8,5$  kcal/mol) e superior ao das beta-glucanas extraídas da cevada ( $-7,5$  kcal/mol), corroborando seu potencial de acoplamento ao receptor e a possível modulação da resposta imune (PATIDAR *et al.*, 2020).

A interação entre a laminarina e Dectina-1 foi caracterizada por ligações de hidrogênio com resíduos importantes, dentre eles se destacam GLU243, GLY151, SER148 e GLU194, os mesmos encontrados em interações previamente descritas com beta-glucanas como Zymosan e beta-glucanas extraídas da cevada (PATIDAR *et al.*, 2020). Esse padrão

reforça a hipótese de que a laminarina se liga à mesma região de reconhecimento no CTLD do receptor, contribuindo para a formação de um complexo estável. Além disso, ligações de hidrogênio com o resíduo HIS153 também foram observadas, achado compatível com estudos envolvendo a beta-glucanalentinan e Dectina-1 (WU *et al.*, 2021). No entanto, a laminarina não apresentou interações com resíduos de triptofano, como o TRP221, considerado fundamental para a ligação e ativação clássica de Dectina-1. Essa ausência de interação sugere que a laminarina possa atuar como antagonista do receptor, inibindo a ativação da via clássica e modulando seletivamente a sinalização mediada por Dectina-1.

De acordo com MATA-MARTÍNEZ; BERGÓN-GUTIÉRREZ; DEL FRESNO, (2022), a presença de resíduos conservados como TRP221 e HIS223 é essencial para a formação do sítio de ligação e funcionamento de Dectina-1. Ainda que os resíduos observados no presente estudo não sejam idênticos aos clássicos descritos, a presença da histidina sugere um posicionamento funcional da laminarina, compatível com o padrão de reconhecimento do receptor, o que é reforçado pela energia de ligação observada e pela estabilidade do complexo. A ausência de interações hidrofóbicas com triptofano, entretanto, pode indicar um perfil de modulação diferente daquele observado em beta-glucanas particuladas, corroborando a singularidade da laminarina nesse contexto.

A ausência dessas interações hidrofóbicas pode estar relacionada às características estruturais da laminarina, que por ser um polissacárido linear, solúvel e de baixo peso molecular, não forma estruturas em hélice tripla, como observado em beta-glucanas particuladas. Essa conformação helicoidal, descrita por Wu *et al.* (2021), está associada a um reconhecimento mais robusto por Dectina-1, favorecendo a formação de interações hidrofóbicas e a subsequente ativação da via inflamatória. No caso da laminarina, a ausência dessa estrutura pode limitar sua capacidade de promover uma ativação pró-inflamatória intensa, favorecendo uma resposta imunorreguladora e anti-inflamatória, conforme descrito na literatura (KARUMPSAY *et al.*, 2022; ZARGARZADEH *et al.*, 2020).

Dessa forma, os achados do presente estudo caracterizam um perfil de imunomodulação distinto promovido pela laminarina via Dectina-1. Apesar da ausência de resíduos-chave tradicionalmente descritos para a ativação clássica do receptor, a interação não é impedida, mas sim modulada por um padrão estrutural alternativo. A presença de resíduos coincidentes com outras beta-glucanas, incluindo resíduos-chave como a HIS153, somada ao padrão de ramificação  $\beta$ -1,3, evidencia a capacidade da laminarina de se ligar ao receptor de maneira estável. Essa interação, embora distinta, pode ser forte e seletiva o suficiente para impedir a interação com ligantes inflamatórios, como já observado em estudos anteriores com

beta-glucanas insolúveis (MATA-MARTÍNEZ; BERGÓN-GUTIÉRREZ; DEL FRESNO, 2022).

Nesse sentido, é plausível que a interação da laminarina com o Dectina-1 promova a indução de vias anti-inflamatórias, sem desencadear a resposta pró-inflamatória clássica. Isso está de acordo com a natureza multifuncional de Dectina-1, cujos efeitos não podem ser reduzidos a uma relação chave-fechadura, como observado em fármacos tradicionais. Tal fato decorre do perfil dinâmico do receptor que pode ativar diferentes vias de sinalização (inflamatórias, anti-inflamatórias ou antioxidantes) dependendo da natureza do ligante e do contexto fisiológico (KALIA; SINGH; KAUR, 2021; NASCIMENTO *et al.*, 2025).

Assim, os achados do presente trabalho reforçam a hipótese de que os efeitos promovidos pelo tratamento com laminarina podem estar relacionados à sua interação com o receptor de Dectina-1. A intensa redução do quadro neuroinflamatório observada com o tratamento associado à corticosterona, em diferentes regiões cerebrais e marcadores inflamatórios, sustenta essa hipótese. Além disso, essa modulação inflamatória repercute diretamente nos resultados comportamentais, nos quais a laminarina apresentou, em sua maioria, efeitos antidepressivos e mesmo ansiolíticos, independentemente do estabelecimento do modelo. Vale ressaltar que essa interação parece ser forte o suficiente para exercer efeitos também em condições basais, uma vez que a administração isolada de laminarina resultou tanto na redução de marcadores inflamatórios, quanto nos efeitos comportamentais observados, especialmente no teste de LCE.

Ainda considerando os efeitos da laminarina no eixo comportamental e inflamatório no modelo de depressão induzido por CORT, bem como o impacto da via inflamatória na neurotransmissão serotoninérgica foram conduzidas análises de *docking* molecular para avaliar a possibilidade de interação direta entre o SERT e a laminarina. Nesse cenário, o SERT se apresenta como um alvo estratégico tanto pela relevância na prática clínica, quanto por ser um sítio de ligação para antidepressivos de primeira linha. Além disso, para comparar as propriedades de ligação da laminarina com SERT, foi incluída a fluoxetina, um dos principais inibidores clássicos desse transportador.

No estudo em questão, a laminarina obteve uma afinidade compatível e mesmo superior ( $-7,5$  kcal/mol) por SERT quando comparada à fluoxetina ( $-6,2$  kcal/mol), o que sugere a possibilidade de interação entre a beta-glucanae o transportador. Outros antidepressivos clássicos como a paroxetina em abordagens *in silico* com SERT apresentaram energia de ligação de  $-7,8$  kcal/mol, apresentando uma afinidade similar a laminarina pelo transportador e sustentando a viabilidade de interação (SEHGAL; MANNAN; ALI, 2016).

Dentre as principais interações com resíduos de aminoácidos obtidas pela fluoxetina no presente estudo, se destacam ligações com resíduos-chave como ligações de hidrogênio com os resíduos LYS A490 e SER A559, ligações de van der Waals PHE556, PHE335 e GLY498 e interações hidrofóbicas do tipo  $\pi$ -carbono com ARG104. Conforme observado na literatura, esses resíduos estão intimamente envolvidos na ligação de inibidores clássicos ao sítio do transportador, constituindo uma inibição condizente com o mecanismo de ação do fármaco observado na prática clínica (NGUYEN *et al.*, 2024; ZHU *et al.*, 2020).

Comparado a esse padrão, a laminarina apresentou somente ligações de hidrogênio, interagindo com menos resíduos de aminoácidos. Contudo, foram evidenciadas três interações coincidentes como PHE556, SER559 e ARG104, embora os dois últimos tenham apresentado ligações desfavoráveis. Especificamente esses resíduos de ligação apresentam um aspecto fundamental na viabilidade de interação com SERT. Estudos anteriores identificaram estruturas cristalográficas do SERT humano ligado aos antidepressivos (*S*)-citalopram ou paroxetina que bloqueiam o sítio de ligação central do sítio secundário (S2) no vestíbulo extracelular, retardando a recaptação da serotonina (COLEMAN; GREEN; GOAUX; 2016; ZHU *et al.*, 2020). Nessa ligação, os resíduos de aminoácidos que se destacam como marcadores desse domínio são: ARG104 que ancora ligantes por meio de pontes de hidrogênio e PHE556 que fornece a plataforma hidrofóbica (COLEMAN; GREEN; GOAUX, 2016; ZHU *et al.*, 2020). Esse padrão é distinto da fluoxetina, mas compatível com a sua interação com o transportador.

Neste estudo, a presença de interações coincidentes entre a laminarina e fluoxetina, embora reduzidas, resultaram na ocupação da mesma cavidade do transportador e a sobreposição pela laminarina (Figura 22B). A ligação desfavorável da laminarina com ARG104 sinaliza que essa interação difere da fluoxetina e outros antidepressivos clássicos, podendo ser menos potente ou mesmo um bloqueio parcial desse sítio. É válido ressaltar ainda que a laminarina não interagiu com resíduos clássicos do sítio primário (S1) do receptor TYR95, TYR176 e SER438, essenciais para a ligação de inibidores competitivos clássicos (COLEMAN; GREEN; GOAUX, 2016; NGUYEN *et al.*, 2024). Esses achados sugerem que a laminarina interaja com uma região extracelular distinta e sobreposta ao S2. Ainda que essa interação não implique na modulação direta clássica do SERT, pode permitir interações superficiais.

Embora a neurotransmissão serotoninérgica impacte em sintomas comportamentais referentes a alteração emocional, é possível que os efeitos antidepressivos da laminarina observados neste estudo sejam predominantemente mediados por sua interação com o receptor Dectina-1 e subsequente ação anti-inflamatória, dado o perfil de ligação mais favorável supracitado. Nesse contexto, é plausível que essa imunomodulação reverbere na sinalização

serotoninérgica ou mesmo que ela atue como um modulador alostérico. Conforme Zu *et al.* (2020), moduladores alostéricos não competem com a serotonina e sim, alteram a performance do transportador, uma vez que a função desse componente pode ser modulada pelos seus ligantes. No entanto, estudos futuros são necessários para elucidar se essa interação possui papel funcional direto, reforçando a necessidade de complementos experimentais, uma vez que análises preditivas não substituem essas investigações.

Diante da hipótese da possível ação central da laminarina sugerida pelos resultados comportamentais e redução neuroinflamatória a partir da possível interação com receptores imunológicos, também foram conduzidas a análise das propriedades farmacocinéticas e toxicológicas a fim de fundamentar os efeitos da laminarina.

O uso de ferramentas de predição é fundamental para a investigação de novos compostos farmacológicos, essencialmente para transtornos psiquiátricos. As altas taxas de falhas medicamentosas representam obstáculos consideráveis para o setor farmacêutico. Nessa perspectiva, surge a tecnologia de predição ADMET para a triagem de moléculas com propriedades farmacológicas relevantes para novos candidatos terapêuticos (SHINDE; RATHOD; CHITLANGE, 2025). No estudo em questão, realizamos a análise preditiva e comparativa entre a laminarina e a fluoxetina com base em parâmetros ADMET, a fim de compreender o potencial farmacocinético e toxicológico da beta-glucanacomparado a um antidepressivo convencional para embasar a condução experimental realizada.

A laminarina apresentou alta solubilidade aquosa, característica consistente com sua estrutura hidrofílica, o que favorece formulações em sistemas aquosos (LUO *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2021). No entanto, essa propriedade também está associada a uma baixa permeabilidade intestinal, refletida pelos baixos índices de absorção em modelos preditivos como CaCo-2. Fator compatível com o uso da via intraperitoneal em modelos experimentais, a fim de garantir a uma melhor absorção sistêmica do composto, bem como para otimizar a sua biodisponibilidade, evitando possíveis barreiras impeditivas da observação dos efeitos da beta-glucana.

Contudo, na prática clínica, a baixa biodisponibilidade oral de fármacos está relacionada ao aumento das doses, excesso de efeitos colaterais e baixa adesão do paciente (ROCHA *et al.*, 2023). Por esses entraves, diferentes estratégias têm sido desenvolvidas para contornar essas barreiras farmacocinéticas, tal como o uso de nanoformulações, alterações cristalinas e moleculares dos compostos alvo (ROCHA *et al.*, 2023).

De acordo com Pradhan e Ki (2025), o uso da laminarina em nanoformulações surge como uma estratégia eficaz para potencializar os seus efeitos bioativos. O

encapsulamento da laminarina em nanocarreadores não apenas melhora sua proteção e estabilidade contra a degradação, mas também permite a entrega direcionada à alvos seletivos. Esse direcionamento pode ser mediado pela interação de nanossistemas com receptores imunológicos específicos, como Dectina-1. Adicionalmente, a nanoformulação possibilita a co-entrega de outros fármacos, o que pode aumentar a eficácia do tratamento e reduzir a toxicidade sistêmica (PRADHAN; KI, 2025).

Além disso, a análise preditiva indicou ausência de penetração da barreira hematoencefálica (BHE), o que sugere que a laminarina não atinge concentrações significativas no sistema nervoso central (SNC) após administração oral. Esse achado é reforçado pelo baixo volume de distribuição, indicando limitação em sua biodisponibilidade sistêmica. Frequentemente, a administração direta de medicamentos não representa melhora nos sintomas já que não conseguem atravessar BHE (ROCHA; MORAIS; VIANA; CARNEIRO, 2023). Esses resultados são coerentes com evidências prévias de beta-glucanas solúveis, como a laminarina (ZHANG *et al.*, 2023).

Em contrapartida, antidepressivos clássicos como a fluoxetina apresentam um perfil lipofílico, alta permeabilidade intestinal e ampla distribuição tecidual, inclusive cerebral (MISHRA; SAHU; JAIN, 2024; UDREA *et al.*, 2018). Essas características possibilitam a ação direta desses fármacos sobre receptores/transportadores centrais, conforme evidenciado pela análise de acoplamento molecular supracitada e reforçam aspectos limitantes quando comparadas com o perfil de absorção e distribuição da laminarina no SNC. Nesse contexto, essas diferenças levantam o questionamento sobre como essa beta-glucana foi capaz de modular parâmetros tanto comportamentais quanto marcadores inflamatórios em áreas cerebrais observadas no presente estudo. Aliado a isso, no presente estudo, a análise de *docking* molecular, apontou alta afinidade da laminarina pelo transportador alvo da fluoxetina (SERT), demonstrando sobreposição na mesma cavidade de ligação. Esses aparentes paradoxos abrem caminho para investigações que explorem mecanismos alternativos, incluindo vias indiretas e periféricas.

De fato, polissacarídeos como a laminarina têm sido alvo de pesquisas acerca do seu potencial neuroprotetor mediado por mecanismos periféricos, principalmente via eixo intestino-cérebro (FAKHRI *et al.*, 2021). A literatura reconhece eixo intestino-cérebro com uma relação bidirecional entre a microbiota, o sistema imunológico e o SNC com impactos na neurogênese, integridade da BHE e neuroinflamação (REYES-MARTÍNEZ *et al.*, 2023). Nesse contexto, alterações periféricas, como a inflamação sistêmica e desregulação imunológica

intestinal, podem repercutir sobre as funções cerebrais através de vias neurais e moleculares (JIAO; ZHU; WU, 2025).

No SNC, a ativação excessiva de células imunes e desequilíbrio de citocinas comprometem a integridade da BHE, prejudicando o seu perfil seletivo para a entrada de substâncias, além de impactar a sinalização de neurotransmissores (JIAO; ZHU; WU, 2025). Dessa maneira, a relação cruzada entre a imunidade central e periférica podem exacerbar a neuropatologia depressiva (REYES-MARTÍNEZ *et al.*, 2023; JIAO; ZHU; WU, 2025). Esse quadro inflamatório sistêmico se aproxima do observado sob a exposição crônica a CORT ativa continuamente o sistema imunológico, interrompendo a homeostase do corpo e levando a uma resposta inflamatória sustentada (HARSANYI *et al.*, 2022). Apesar do seu papel defensivo, essa inflamação crônica ocasiona danos principalmente relacionados à BHE (HARSANYI *et al.*, 2022).

Esses achados justificam parte dos efeitos encontrados no presente estudo, uma vez que principalmente na dosagem de citocinas, os efeitos do tratamento com LAM foram dependentes da inflamação associada à CORT em todas as áreas cerebrais. Além de testes comportamentais como o NF e TSC, no qual o tratamento com LAM reverteu os efeitos induzidos pela administração do estressor. Interessantemente, em uma quantidade significativa dos resultados, LAM foi capaz de realizar efeitos terapêuticos mesmo na ausência da CORT, o que significa que mesmo sem um contexto de inflamação, ela ainda apresenta propriedades de modulação central justificando a hipótese do envolvimento de mecanismos periféricos.

No ambiente intestinal, por exemplo, a mucosa é rica em células imunocompetentes periféricas, como macrófagos e células dendríticas, que expressam Dectina-1, sendo sensíveis à presença de beta-glucanas (KALIA; SINGH; KAUR, 2021; DING *et al.*, 2022). A ativação de Dectina-1 por beta-glucanas solúveis, em específico a laminarina, emerge como um mecanismo plausível para desencadear respostas imunorreguladoras, especialmente em contextos de inflamação crônica (KALIA; SINGH; KAUR, 2021; MATA-MARTÍNEZ; BERGÓN-GUTIÉRREZ; DEL FRESNO, 2022).

Corroborando com esse mecanismo, estudos identificaram que a laminarina regula a secreção de CORT, restaura a superexpressão dos receptores de serotonina 5-HT3, envolvidos na modulação de neurotransmissores e resposta ansiosa, além de impactar a microbiota intestinal em casos de dispepsia funcional, condição que apresenta elevada comorbidade com sintomas depressivos (LIU *et al.*, 2024). Além disso, a interação da laminarina com o receptor de Dectina-1, tem sido associada a indução de respostas anti-inflamatórias sistêmicas por meio da ativação de vias que promovem a polarização de macrófagos para o fenótipo anti-

inflamatório, caracterizado pela liberação de componentes reparadores como Arginase-1 e IL-4 (GUIBO *et al.*, 2024; LI *et al.*, 2011).

Esses achados aliados as crescentes evidências de efeitos neuroprotetores no controle da micróglia inflamatória e atenuação do estresse oxidativo (PARK *et al.*, 2020; KARUMPSAY *et al.*, 2022), bem como os resultados apresentados neste estudo, corroboram um possível efeito imunomodulador periférico da laminarina, constituindo um alvo promissor para o estudo do eixo intestino-cérebro.

Com relação ao metabolismo, a análise preditiva apontou que a laminarina não é substrato e inibidora das enzimas CYP450, envolvidas na metabolização da maioria dos fármacos, diferentemente da fluoxetina (JAIN, 2024; MISHRA; SAHU; UDREA *et al.*, 2018;). A inibição enzimática compromete a biotransformação dos fármacos, levando ao aumento de seus níveis plasmáticos e ao risco de reações adversas (MANIKANDAN; NAGINI, 2018). Esse perfil metabólico é benéfico uma vez que reduz o risco de interações medicamentosas, especialmente em pacientes submetidos a polifármacos, como ocorre em quadros depressivos, principalmente em pacientes idosos, o que seria uma vantagem terapêutica para esse público-alvo.

A fluoxetina é inibidora da CYP2D6, assim como outros fármacos antidepressivos, a exemplo da paroxetina (SALES, 2023). Tal fato impacta diretamente na determinação da dose farmacológica, uma vez que grandes concentrações do fármaco podem ficar disponíveis na circulação. Além disso, a utilização simultânea desses fármacos pode exacerbar os seus efeitos, provocando possíveis interações medicamentosas observadas na prática clínica a partir do uso de fluoxetina e risperidona que podem provocar efeitos extrapiramidais (LYNCH; NEFF, 2007).

Nesse sentido, a laminarina desonta como uma estratégia adjuvante no tratamento da depressão, já que além de não comprometer o metabolismo de outros fármacos, apresenta propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias. Apesar de já existirem estudos associando antidepressivos, como a fluoxetina, na redução de citocinas pró-inflamatórias, é fato que os antidepressivos disponíveis não apresentam esse perfil e modulam a resposta inflamatória indiretamente através da neurotransmissão monoaminérgica (GARCÍA-GARCÍA *et al.*, 2022). Ademais, diversos anti-inflamatórios clássicos apresentam eficácia limitada em modelos de depressão e estão associados a numerosos efeitos adversos, o que reforça a necessidade de investigar alternativas terapêuticas com perfil mais seletivo e seguro (DU *et al.*, 2024). Assim, o perfil da laminarina alia segurança metabólica à possibilidade de atuar em vias pouco exploradas no manejo da depressão, especialmente no que se refere ao eixo intestino-cérebro e à regulação de citocinas.

As predições relacionadas ao processo de excreção sugerem um perfil eliminatório eficiente, sem envolvimento com transportadores renais. Todavia, estudos prévios com beta-glucanas, como a lentinan, mostram que sua degradação ocorre de forma incompleta em tecidos como fígado, sangue e rins (ZHENG *et al.*, 2022). Esses polissacarídeos constituem características de fibra alimentar já que não são digeridos por enzimas humanas e precisam ser degradadas em fragmentos menores e/ou captadas pelo sistema reticuloendotelial antes da eliminação renal (ZHENG *et al.*, 2022). Ponto contrastante com antidepressivos convencionais que tem eliminação predominantemente renal, tanto na forma ativa quanto como metabólitos (KATZUNG, 2017).

O perfil toxicológico apresenta resultados promissores, com toxicidade aguda e crônica consideravelmente inferiores aos efeitos observados em altas doses de fluoxetina, o que justifica diferentes estudos da laminarina em modelos de estresse crônico e inflamatórios com altas doses de administração (BHAO *et al.*, 2017; LI *et al.*, 2021; REN *et al.*, 2024; ZHAO *et al.*, 2024). Tais parâmetros são essenciais para avaliar o impacto farmacológico dos compostos estudados uma vez que a literatura estabelece que, em superdosagem, a fluoxetina pode provocar efeitos neurotóxicos relevantes, embora casos fatais sejam raros (OROZCO-HERNANDEZ *et al.*, 2022).

Além disso, a laminarina não apresentou mutagenicidade no teste de Ames, nem indicativos de hepatotoxicidade ou cardiotoxicidade significativa, sendo considerada segura em termos preditivos. A ausência de inibição do canal hERG I, importante marcador de risco para arritmias, reforça esse achado. Embora também tenha sido identificada inibição do hERG II, esse padrão foi semelhante ao da fluoxetina, mas sem evidências objetivas de impacto clínico (ZELADA *et al.*, 2023). Estudos prévios indicam que beta-glucanas podem exercer efeitos cardioprotetores, conforme observado através da redução de danos oxidativos e alterações histológicas em modelos animais expostos a agentes cardiotóxicos (CIFTCI *et al.*, 2018).

Tomados em conjunto, esses resultados apontam o potencial antidepressivo da laminarina, evidenciado pela atenuação do fenótipo depressivo induzido pela corticosterona. Esses efeitos parecem estar relacionados à modulação de mecanismos neuroinflamatórios. A laminarina reduziu consistentemente a expressão de IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  em diferentes regiões cerebrais, indicando uma ação anti-inflamatória central. Conforme a análise de *docking* molecular, é possível que esses efeitos sejam mediados de forma predominante pelo seu perfil de interação distinto com o receptor de Dectina-1 e que o potencial anti-inflamatório central possa repercutir na sinalização serotoninérgica, em vez de uma modulação direta da laminarina por SERT.

Aliado a isso, as análises preditivas de ADMET indicam que a laminarina apresente um bom perfil de segurança, apesar de apresentar baixo volume de distribuição e permeabilidade central. Assim, é possível os efeitos observados pela laminarina no presente estudo podem ser condicionados pela inflamação associada a CORT, a qual prejudica o funcionamento e a integridade de componentes fundamentais para a manutenção cerebral, como a BHE, viabilizando os efeitos da laminarina, dadas as suas características estruturais. Além disso, a análise preditiva indica que o perfil da laminarina pode favorecer efeitos periféricos que reverberam no SNC, possivelmente via mecanismos imunorreguladores e eixo intestino-cérebro, o que pode exemplificar os efeitos anti-inflamatórios centrais a nível basal. Esse conjunto de evidências sugere um mecanismo de ação alternativo ao clássico efeito monoaminérgico, reforçando a importância da via inflamatória na fisiopatologia da depressão e destacando a laminarina como um candidato promissor no desenvolvimento de novas estratégias antidepressivas.

## 6.1 Limitações

Este estudo apresenta algumas limitações relevantes que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Primeiramente, a demora significativa na obtenção dos animais pela matriz impactou na distinção e no número de indivíduos por grupo, o que restringiu algumas comparações experimentais. Por esse motivo, não foi possível incluir um grupo tratado com um antidepressivo de referência, como a fluoxetina, o que limita a validação dos efeitos antidepressivos da laminarina.

Além disso, embora o modelo de corticosterona em camundongos fêmeas seja adequado para simular alterações do eixo HPA e resistência a antidepressivos, sua aplicação é restrita, uma vez que não contempla outros mecanismos fisiopatológicos da depressão e não permite inferência direta para ambos os sexos. Concomitante a isso, a análise foi restrita a uma única dose de laminarina (20 mg/kg, via intraperitoneal), sem avaliação de curva dose-resposta ou formulações de melhor absorção oral, o que dificulta a extração clínica dos resultados.

Além disso, embora a seleção de marcadores inflamatórios tenha sido adequada para a hipótese proposta, a ausência de biomarcadores relacionados à neuroplasticidade, estresse oxidativo e neurotransmissão restringe a compreensão integrada dos mecanismos de ação da laminarina.

Por fim, as análises *in silico*, apesar de fornecerem informações relevantes e complementares, apresentam caráter preditivo e não substituem investigações experimentais,

sendo necessário confirmar seus achados em modelos biológicos mais robustos. Além disso, o *docking* foi limitado a dois alvos moleculares, deixando em aberto a possibilidade de interações adicionais.

## 6.2 Perspectivas futuras

Embora o estudo em questão apresente limitações, os achados obtidos apontam para um papel relevante da laminarina na modulação neuroimune associada ao transtorno depressivo, justificando a continuidade das investigações nessa linha.

Estudos prévios já evidenciaram o potencial imunomodulador de beta-glucanas, com destaque para a ativação do receptor de Dectina-1 em células microgliais, modulando a produção de citocinas pró e anti-inflamatórias (MATA-MARTÍNEZ; BERGÓN-GUTIÉRREZ; DEL FRESNO, 2022; NASCIMENTO *et al.*, 2025). Baseado nesse pressuposto, análises moleculares para essa via tornam-se essenciais para aprofundar o mecanismo de ação da laminarina. Aliado a isso, estudos envolvendo a avaliação do fenótipo microglial em modelos de inflamação como a administração de lipopolissacárido (LPS), podem contribuir quanto ao perfil neuroinflamatório central, reproduzindo de forma robusta a ativação microglial e déficits associados ao transtorno depressivo (CHAVES-FILHO *et al.*, 2019). Além disso, com base nos resultados comportamentais obtidos, estudos envolvendo a modulação da laminarina em vias dopaminérgicas são fundamentais para a compreensão da sua modulação neuroimune.

Outra possibilidade a ser considerada é a hipótese de atuação da laminarina via eixo intestino-cérebro, uma vez que alterações na microbiota intestinal têm sido consistentemente associadas à fisiopatologia da depressão (FAKHRI *et al.*, 2021; REYES-MARTÍNEZ *et al.*, 2023). Dessa forma, investigações envolvendo o sequenciamento da microbiota e a coleta de amostras intestinais podem fornecer evidências complementares.

No que diz respeito às barreiras farmacocinéticas, a permeabilidade restrita da BHE e a limitada distribuição central são um dos principais obstáculos para o desenvolvimento de novos fármacos voltados ao SNC, impactando diretamente a biodisponibilidade da laminarina em concentrações terapêuticas (ROCHA *et al.*, 2023; ZHANG *et al.*, 2023). Assim, ensaios com culturas celulares podem auxiliar na determinação da fração da laminarina capaz de atravessar a BHE e exercer seus efeitos centrais. Paralelamente, avanços tecnológicos, como o uso de nanoformulações que aumentem a lipofilicidade, têm surgido como alternativas promissoras para otimizar sua entrega cerebral (PRADHAN; KI, 2025; ZHANG *et al.*, 2021).

Portanto, estudos futuros que explorem diferentes vias de administração, estratégias de formulação e abordagens combinadas com antidepressivos convencionais, incluindo a avaliação dos efeitos considerando ambos os sexos, poderão ampliar a aplicabilidade terapêutica da laminarina e consolidá-la como alvo imunomodulador relevante no tratamento da depressão.

## 7 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que a administração de CORT foi eficaz na indução de alterações comportamentais com um fenótipo depressivo-símile em camundongos. A laminarina apresentou efeitos antidepressivos, bem como ansiolíticos ao restaurar as alterações provocadas pela CORT, embora não tenha promovido melhora no teste de *Splash*. Ademais, deve-se considerar que o aumento da atividade locomotora pode ter contribuído para parte dos efeitos comportamentais observados. Apesar de a laminarina ter apresentado baixa biodisponibilidade oral e limitado acesso a BHE, estes achados sugerem que o mecanismo de ação proposto parece estar associado à modulação da resposta inflamatória, como indicado pela redução dos níveis de citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  pela laminarina e que esses efeitos sejam mediados pelo receptor de Dectina-1, em vez de modulação direta por SERT, conforme indicado pela análise complementar de *docking* molecular.

Esses achados contribuem para o entendimento dos mecanismos imunomodulatórios envolvidos no efeito antidepressivo da laminarina, sugerindo que seu potencial farmacológico esteja relacionado à regulação de citocinas pró-inflamatórias. Portanto, a laminarina se apresenta como um composto bioativo promissor, com perspectivas de inovação frente às terapias atualmente disponíveis para o tratamento da depressão.

## REFERÊNCIAS

- ADMON, Roee et al. Striatal hypersensitivity during stress in remitted individuals with recurrent depression. **Biological psychiatry**, v. 78, n. 1, p. 67-76, 2015.
- AGO, Yukio et al. Metabotropic glutamate 2/3 receptor antagonists improve behavioral and prefrontal dopaminergic alterations in the chronic corticosterone-induced depression model in mice. **Neuropharmacology**, v. 65, p. 29-38, 2013.
- ALSANOSI, S. M. M.; SKIFFINGTON, C.; PADMANABHAN, S. Chapter 17 - Pharmacokinetic Pharmacogenomics. In: PADMANABHAN, S. (Ed.). **Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine**. San Diego: Academic Press, 2014. p. 341–364.
- ALMEIDA, J. et al. Effects of nitric oxide synthesis inhibitor or fluoxetine treatment on depression-like state and cardiovascular changes induced by chronic variable stress in rats. **Stress**, v. 18, n. 4, p. 462–474, 2015.
- ANGOA-PÉREZ, Mariana et al. Responses to chronic corticosterone on brain glucocorticoid receptors, adrenal gland, and gut microbiota in mice lacking neuronal serotonin. **Brain research**, v. 1751, p. 147190, 2021.
- APA - Associação Americana de Psiquiatria. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5. ed. rev. [s.l.]: [s.n.], 2021.
- AQUINO, Gabriel A. et al. Behavioral alterations, brain oxidative stress, and elevated levels of corticosterone associated with a pressure injury model in male mice. **Journal of basic and clinical physiology and pharmacology**, v. 33, n. 6, p. 789-801, 2022.
- ARCHER, John. Tests for emotionality in rats and mice: a review. **Animal behaviour**, v. 21, n. 2, p. 205-235, 1973.
- BAI, Fengju et al. Intra-and interstrain differences in models of “behavioral despair”. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 70, n. 2-3, p. 187-192, 2001.
- BAO, Hongkun et al. Lentinan produces a robust antidepressant-like effect via enhancing the prefrontal Dectin-1/AMPA receptor signaling pathway. **Behavioural brain research**, v. 317, p. 263-271, 2017.
- BAO, Hongkun et al. The prefrontal dectin-1/AMPA receptor signaling pathway mediates the robust and prolonged antidepressant effect of proteo- $\beta$ -glucan from Maitake. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 28395, 2016.
- BARR, Alasdair M.; MARKOU, Athina. Psychostimulant withdrawal as an inducing condition in animal models of depression. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 4-5, p. 675-706, 2005.

- BASTOS ANDERSON, G.; MAES, M.; BERK, M. Inflammation-related disorders in the tryptophan catabolite pathway in depression and somatization. **Advances in protein chemistry and structural biology**, v. 88, p. 27–48, jan. 2012.
- BERLIM, Marcelo T.; TURECKI, Gustavo. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 52, n. 1, p. 46-54, 2007.
- BERTOLLO, Amanda Gollo et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal and gut-brain axes in biological interaction pathway of the depression. **Frontiers in Neuroscience**, v. 19, p. 1541075, 2025.
- BIESMANS, S. et al. Systemic Immune Activation Leads to Neuroinflammation and Sickness Behavior in Mice. **Mediators of Inflammation**, v. 2013, p. 1–14, 2013.
- BLANCHARD, Robert J. et al. Animal models of social stress: effects on behavior and brain neurochemical systems. **Physiology & Behavior**, v. 73, n. 3, p. 261-271, 2001.
- BLOCK, S. G.; NEMEROFF, C. B. Emerging antidepressants to treat major depressive disorder. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 12, p. 7–16, 2014.
- BOUGUIYOUND, N. et al. Anxiety and depression assessments in a mouse model of congenital blindness. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, p. 807434, 2022.
- BRADASCHIA-CORREA, Vivian et al. Ecto-5'-nucleotidase (CD73) regulates bone formation and remodeling during intramembranous bone repair in aging mice. **Tissue and Cell**, v. 49, n. 5, p. 545-551, 2017.
- BRYDGES, Christopher R. et al. Metabolomic and inflammatory signatures of symptom dimensions in major depression. **Brain, behavior, and immunity**, v. 102, p. 42-52, 2022.
- BUTTE, J. C.; KAKIHANA, R.; NOBLE, E. P. Circadian rhythm of corticosterone levels in rat brain. **Journal of Endocrinology**, v. 68, n. 2, p. 235–239, 1976.
- CHATURVEDI, Navaneet et al. The effect of β-glucan and its potential analog on the structure of Dectin-1 receptor. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 74, p. 315-325, 2017.
- CHAVES FILHO, Adriano José Maia. Efeito imunomodulador e sinaptogênico dos enantiômeros R- e S-cetamina no modelo inflamatório de depressão induzido por lipopolissacarídeo. 164 f. **Dissertação (Mestrado em Farmacologia)** – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2021.
- CHAVES-FILHO, Adriano. J. M. et al. Shared microglial mechanisms underpinning depression and chronic fatigue syndrome and their comorbidities. **Behavioural Brain Research**, [S.I.], v. 372, p. 111975, out. 2019.
- CHEN, Tao et al. Molecular mechanisms of rapid-acting antidepressants: New perspectives for developing antidepressants. **Pharmacological research**, v. 194, p. 106837, 2023.

CIFTCI, O. et al. Beta-glucan prevents toxic effects of 2, 3, 7, 8-TCDD in terms of oxidative and histopathological damage in heart tissue of rats. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 54, p. e17674, 2018.

CLEMENTE, Dino César S. Efeitos do N,N-DIMETILTRIPTAMINA (DMT) em modelo de depressão resistente induzida por corticosterona: Investigação da influência do sexo, 2024.

COLEMAN, Jonathan A.; GREEN, Evan M.; GOUAUX, Eric. X-ray structures and mechanism of the human serotonin transporter. **Nature**, v. 532, n. 7599, p. 334-339, 2016.

CONSELHO NACIONAL DE PESQUISA. Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório. 8. ed. Washington, DC: National Academies Press, 2011.

CRYAN, J. F.; MOMBEREAU, C.; VASSOUT, A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 4-5, p. 571-625, 2005.

CRYAN, John F.; HOLMES, Andrew. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. **Nature reviews Drug discovery**, v. 4, n. 9, p. 775-790, 2005.

CUI, Lulu;. *Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment.* **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 9, n. 1, p. 30, 9 fev. 2024.

DANIELS, Anna et al. Anhedonia relates to reduced striatal reward anticipation in depression but not in schizophrenia or bipolar disorder: A transdiagnostic study. **Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience**, p. 1-14, 2025.

DEAN, Katherine et al. Role of depression in predicting time to conversion to mild cognitive impairment. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 22, n. 7, p. 727-734, 2014.

DE BRITO, Malcon Carneiro; et al. Environmental enrichment induces depressive-and anxiety-like behaviors in male Balb/C mice. **Behavioural Brain Research**, v. 483, p. 115462, 2025.

DEERHAKE, M. Elizabeth; SHINOHARA, Mari L. Emerging roles of Dectin-1 in noninfectious settings and in the CNS. **Trends in Immunology**, v. 42, n. 10, p. 891-903, 2021.

DE KLOET, E. Ronald et al. Stress, genes and the mechanism of programming the brain for later life. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 2, p. 271-281, 2005.

DE MARCO CASTRO, E.; CALDER, P. C.; ROCHE, H. M.  $\beta$ -1, 3/1, 6-glucans and immunity: state of the art and future directions. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 65, n. 1, p. 1901071, 2021.

DE VOS, Stijn et al. Decomposing the heterogeneity of depression at the person-, symptom-, and time-level: latent variable models versus multimode principal component analysis. **BMC Medical Research Methodology**, v. 15, p. 1-10, 2015.

DING, Zhiqian et al. Inhibition of dectin-1 alleviates neuroinflammatory injury by attenuating NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis after intracerebral hemorrhage in mice: preliminary study results. **Journal of Inflammation Research**, p. 5917-5933, 2022.

DREVETS, Wayne C.; PRICE, Joseph L.; FUREY, Maura L. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. **Brain structure and function**, v. 213, p. 93-118, 2008.

FAKHRI, S. et al. Marine natural products: promising candidates in the modulation of gut-brain axis towards neuroprotection. **Marine Drugs**, v. 19, n. 3, p. 165, 2021.

FELGER, Jennifer C.; MILLER, Andrew H. Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: the subcortical source of inflammatory malaise. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 33, n. 3, p. 315-327, 2012.

FELGER, Jennifer C.; TREADWAY, Michael T. Inflammation effects on motivation and motor activity: role of dopamine. **Neuropsychopharmacology**, v. 42, n. 1, p. 216-241, 2017.

FENG, Xuan et al. Molecular dynamic simulation: Study on the recognition mechanism of linear  $\beta$ -(1→ 3)-D-glucan by Dectin-1. **Carbohydrate Polymers**, v. 286, p. 119276, 2022.

FILATOVA, Elena V.; SHADRINA, Maria I.; SLOMINSKY, Petr A. Major depression: one brain, one disease, one set of intertwined processes. **Cells**, v. 10, n. 6, p. 1283, 2021.

GAMA, Loyane Almeida; et al. Physiological effects of environmental enrichment on BALB/c and C57BL/6 strain mice. **Discover Animals**, v. 2, n. 1, p. 7, 2025.

GARCÍA-GARCÍA, María Lourdes; et al. Fluoxetine modulates the pro-inflammatory process of IL-6, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  levels in individuals with depression: a systematic review and meta-analysis. **Psychiatry Research**, v. 307, p. 114317, 2022.

GARCÍA-GUTIÉRREZ, María S.; et al. Alterations of pro-and anti-inflammatory cytokines balance and superoxide dismutase in the dorsolateral prefrontal cortex of suicide decedents. **Neurotherapeutics**, p. e00634, 2025.

GARCIA-VAQUERO, Marco et al. Extraction and yield optimisation of fucose, glucans and associated antioxidant activities from *Laminaria digitata* by applying response surface methodology to high intensity ultrasound-assisted extraction. **Marine Drugs**, v. 16, n. 8, p. 257, 2018.

GENCTURK, Sinem; UNAL, Gunes. Rodent tests of depression and anxiety: construct validity and translational relevance. **Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience**, v. 24, n. 2, p. 191-224, 2024.

GIARROCCO, Franco; et al. Motor system-dependent effects of amygdala and ventral striatum lesions on explore-exploit behaviors. **Journal of Neuroscience**, v. 44, n. 5, 2024.

GIL, I. et al. Pilot study on the effectiveness of Reminiscence Therapy on cognition, depressive symptoms, and quality of life in nursing home residents. **Translational Medicine@ UniSa**, v. 23, p. 82, 2020.

GIVON, L.; EDUT, S.; KLAVIR, O. The role of fear and dopamine-striatal pathways in grooming. **Neuropharmacology**, [S. l.], p. 110323, 2025.

GOODRIDGE, Helen S. et al. Activation of the innate immune receptor Dectin-1 upon formation of a ‘phagocytic synapse’. **Nature**, v. 472, n. 7344, p. 471-475, 2011.

GORENSTEIN, C; SCAVONE, C. Avanços em psicofarmacologia - mecanismos de ação de psicofármacos hoje. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v. 21, n. 1, pp. 64-73, 1999.

GUIBO, L. et al. Dectin-1 participates in the immune-inflammatory response to mouse *Aspergillus fumigatus* keratitis by modulating macrophage polarization. **Frontiers in Immunology**, v. 15, p. 1431633, 2024.

HALES, Claire A. et al. Investigating neuropsychological and reward-related deficits in a chronic corticosterone-induced model of depression. **Psychoneuroendocrinology**, v. 147, p. 105953, 2023.

HAN, Man et al. Brain region-specific roles of brain-derived neurotrophic factor in social stress-induced depressive-like behavior. **Neural Regeneration Research**, v. 20, n. 1, p. 159-173, 2025.

HASSAMAL, Sameer. Chronic stress, neuroinflammation, and depression: an overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatories. **Frontiers in psychiatry**, v. 14, p. 1130989, 2023.

HARSANYI, Stefan; et al. Selected biomarkers of depression: what are the effects of cytokines and inflammation?. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 1, p. 578, 2022.

HOLMES, Andrew et al. Early life genetic, epigenetic and environmental factors shaping emotionality in rodents. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 8, p. 1335-1346, 2005.

HUO, Rui et al. Molecular dynamics modeling of different conformations of beta-glucan, molecular docking with dectin-1, and the effects on macrophages. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 293, p. 139382, 2025.

IDUNKOVA, Alzbeta; LACINOVA, Lubica; DUBIEL-HOPPANOVA, Lucia. Stress, depression, and hippocampus: from biochemistry to electrophysiology. **General Physiology & Biophysics**, v. 42, n. 2, 2023.

INSTITUTE OF LABORATORY ANIMAL RESOURCES (US). COMMITTEE ON CARE; USE OF LABORATORY ANIMALS. **Guide for the care and use of laboratory animals**. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of

Health, 1986.

ISINGRINI, E. et al. Association between repeated unpredictable chronic mild stress (UCMS) procedures with a high fat diet: a model of fluoxetine resistance in mice. **PloS One**, v. 5, n. 4, e10404, 2010.

JIAO, F.; ZHOU, L.; WU, Z. The microbiota-gut-brain axis: a potential target in the small-molecule compounds and gene therapeutic strategies for Parkinson's disease. **Neurological Sciences**, v. 46, n. 2, p. 561–578, 2025.

JOHNSON, Sarah A.; FOURNIER, Neil M.; KALYNCHUK, Lisa E. Effect of different doses of corticosterone on depression-like behavior and HPA axis responses to a novel stressor. **Behavioural brain research**, v. 168, n. 2, p. 280-288, 2006.

KADAM, Shekhar U. et al. Laminarin from Irish brown seaweeds *Ascophyllum nodosum* and *Laminaria hyperborea*: Ultrasound assisted extraction, characterization and bioactivity. **Marine drugs**, v. 13, n. 7, p. 4270-4280, 2015.

KALIA, Namarta; SINGH, Jatinder; KAUR, Manpreet. The role of dectin-1 in health and disease. **Immunobiology**, v. 226, n. 2, p. 152071, 2021.

KANKKUNEN, P. et al. (1, 3)- $\beta$ -glucans activate both dectin-1 and NLRP3 inflammasome in human macrophages. **The Journal of Immunology**, v. 184, n. 11, p. 6335–6342, 2010.

KARUPPUSAMY, Shanmugapriya et al. Biological properties and health-promoting functions of laminarin: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. **Marine Drugs**, v. 20, n. 12, p. 772, 2022.

KATZUNG, Bertram G. (Org.). **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017, ISBN 9788580555967.

KIM, H. S. et al. Stimulatory effect of  $\beta$ -glucans on immune cells. **Immune Network**, v. 11, n. 4, p. 191–195, Aug. 2011.

KINTNER, Jennifer et al. Dectin-1 stimulating  $\beta$ -glucans inhibit Chlamydia infections both in vitro and in vivo. **Pathogens and Disease**, p. ftaf002, 2025.

KNEZEVIC, Emilija et al. The role of cortisol in chronic stress, neurodegenerative diseases, and psychological disorders. **Cells**, v. 12, n. 23, p. 2726, 2023.

KOKRAS, Nikolaos et al. Do corticosterone levels predict female depressive-like behavior in rodents?. **Journal of Neuroscience Research**, v. 99, n. 1, p. 324-331, 2021.

KOVICH, Heather; KIM, William; QUASTE, Anthony M. Pharmacologic treatment of depression. **American family physician**, v. 107, n. 2, p. 173-181, 2023.

KUBERA, Marta et al. A new animal model of (chronic) depression induced by repeated and intermittent lipopolysaccharide administration for 4 months. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 31, p. 96-104, 2013.

KVERNO, Karan S.; MANGANO, Emma. Treatment-resistant depression: approaches to treatment. **Journal of psychosocial nursing and mental health services**, v. 59, n. 9, p. 7-11, 2021.

LEE, T. K. et al. Pre-treatment with laminarin protects hippocampal CA1 pyramidal neurons and attenuates reactive gliosis following transient forebrain ischemia in gerbils. **Marine Drugs**, v. 18, n. 1, 12 jan. 2020.

LEFTER, R. et al. A new biological approach in generating an irritable bowel syndrome rat model – focusing on depression in sucrose splash test and body weight change. **Romanian Biotechnological Letters**, v. 2, p. 2018, 2018.

LEI, Ai Ai; et al. Chronic Stress-Associated Depressive Disorders: The Impact of HPA Axis Dysregulation and Neuroinflammation on the Hippocampus—A Mini Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 7, p. 2940, 2025.

LI, Haoran et al. Ganoderma lucidum polysaccharides ameliorated depression-like behaviors in the chronic social defeat stress depression model via modulation of Dectin-1 and the innate immune system. **Brain research bulletin**, v. 171, p. 16-24, 2021.

LIGHTMAN, Stafford L.; BIRNIE, Matthew T.; CONWAY-CAMPBELL, Becky L. Dynamics of ACTH and cortisol secretion and implications for disease. **Endocrine reviews**, v. 41, n. 3, p. bnaa002, 2020.

LIPINSKI, T. et al. Enhanced immunogenicity of a tricomponent mannan tetanus toxoid conjugate vaccine targeted to dendritic cells via Dectin-1 by incorporating  $\beta$ -glucan. **The Journal of Immunology**, v. 190, n. 8, p. 4116–4128, 2013.

LISTER, Richard G. Ethologically-based animal models of anxiety disorders. **Pharmacology & therapeutics**, v. 46, n. 3, p. 321-340, 1990.

LIU, Tianxu et al. Laminarin ameliorates iodoacetamide-induced functional dyspepsia via modulation of 5-HT3 receptors and the gut microbiota. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 268, p. 131640, 2024.

LOPES, Iardja Stéfane et al. Riparin II ameliorates corticosterone-induced depressive-like behavior in mice: Role of antioxidant and neurotrophic mechanisms. **Neurochemistry international**, v. 120, p. 33-42, 2018.

LUCKI, Irwin. The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. **Behavioural pharmacology**, v. 8, n. 6, p. 523-532, 1997.

LUO, Z. et al. Beta-glucan alters gut microbiota and plasma metabolites in pre-weaning dairy calves. **Metabolites**, v. 12, n. 8, p. 687, 2022.

LYNCH, T.; NEFF, A. P. The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects. **American Family Physician**, v. 76, n. 3, p. 391–396, 1

ago. 2007.

MAES, M. et al. The new “5-HT” hypothesis of depression: Cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to th. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 35, n. 3, p. 702– 721, 2011.

MAGGIO, Nicola; SEGAL, Menahem. Stress, corticosterone, and hippocampal plasticity. In: **Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology**. Academic Press, 2019. p. 93-104.

MAGALHÃES, Carla B. Efeitos comportamentais e neuroquímicos do ácido alfa-acantóico no modelo de depressão induzido por corticosterona, v.1, p. 76, 2024.

MANEU, V. et al. Dectin-1 mediates in vitro phagocytosis of *Candida albicans* yeast cells by retinal microglia. **FEMS Immunology & Medical Microbiology**, v. 63, n. 1, p. 148–150, 2011.

MATA-MARTÍNEZ, P.; BERGÓN-GUTIÉRREZ, M.; DEL FRESNO, C. **Dectin-1 Signaling Update: New Perspectives for Trained Immunity**. **Frontiers in Immunology**Frontiers Media S.A., , 14 fev. 2022.

MENKE, Andreas. The HPA axis as target for depression. **Current Neuropharmacology**, v. 22, n. 5, p. 904-915, 2024.

MENSHOVA, Roza V. et al. Structure, enzymatic transformation and anticancer activity of branched high molecular weight laminaran from brown alga Eisenia bicyclis. **Carbohydrate Polymers**, v. 99, p. 101-109, 2014.

MIKULSKA, Joanna et al. HPA axis in the pathomechanism of depression and schizophrenia: new therapeutic strategies based on its participation. **Brain sciences**, v. 11, n. 10, p. 1298, 2021.

MONCRIEFF, Joanna. Persistent adverse effects of antidepressants. **Epidemiology and Psychiatric Sciences**, v. 29, p. e56, 2020.

MISHRA, A.; SAHU, S. K.; JAIN, N. Role of allicin in combination with fluoxetine for the treatment of major depressive disorder in rodents: pharmacokinetic and pharmacodynamic study. **Current Bioactive Compounds**, v. 20, n. 2, p. 6–15, 2024.

MÓCSAI, A.; RULAND, J.; TYBULEWICZ, V. L. J. The SYK tyrosine kinase: a crucial player in diverse biological functions. **Nature Reviews Immunology**, v. 10, n. 6, p. 387–402, 2010.

MYINT, Aye Mu; KIM, Yong Ku. Cytokine–serotonin interaction through IDO: a neurodegeneration hypothesis of depression. **Medical hypotheses**, v. 61, n. 5-6, p. 519-525, 2003.

NASCIMENTO, Edna F. do; et al. Targeting the Dectin-1 Receptor in Neuroinflammation: Therapeutic Implications for Neuropsychiatric Disorders. *ACS Chemical Neuroscience*, 2025.

NESTLER, Eric J. et al. Neurobiology of depression. *Neuron*, v. 34, n. 1, p. 13-25, 2002.

NGUYEN, Hoang et al. Allosteric modulation of serotonin and dopamine transporters: New insights from computations and experiments. *Current research in physiology*, v. 7, p. 100125, 2024.

OLIVEIRA, Tatiana et al. Brain antioxidant effect of mirtazapine and reversal of sedation by its combination with alpha-lipoic acid in a model of depression induced by corticosterone. *Journal of Affective Disorders*, v. 219, p. 49-57, 2017.

OMS, **Organização Mundial da Saúde**, 2022.

OROZCO-HERNÁNDEZ, José Manuel et al. Fluoxetine-induced neurotoxicity at environmentally relevant concentrations in adult zebrafish Danio rerio. *Neurotoxicology*, v. 90, p. 121-129, 2022.

O'LEARY, Olivia F.; CRYAN, John F. The behavioral genetics of serotonin: relevance to anxiety and depression. In: **HANDBOOK OF BEHAVIORAL NEUROSCIENCE**. Elsevier, 2010. p. 749-789.

OTERO, Paz; et al. Seaweed polysaccharides: Emerging extraction technologies, chemical modifications and bioactive properties. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 63, n. 13, p. 1901-1929, 2023.

PARIANTE, Carmine M.; LIGHTMAN, Stafford L. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in neurosciences*, v. 31, n. 9, p. 464-468, 2008.

PARK, J. H. et al. Laminarin pretreatment provides neuroprotection against forebrain ischemia/reperfusion injury by reducing oxidative stress and neuroinflammation in aged gerbils. *Marine Drugs*, v. 18, n. 4, p. 213, 2020.

PATIDAR, Ashok et al. Barley beta-glucan and zymosan induce Dectin-1 and Toll-like receptor 2 co-localization and anti-leishmanial immune response in *Leishmania donovani*-infected BALB/c mice. *Scandinavian Journal of Immunology*, v. 92, n. 6, p. e12952, 2020.

PEDRO, Ana RV et al. Dectin-1-mediated production of pro-inflammatory cytokines induced by yeast  $\beta$ -glucans in bovine monocytes. *Frontiers in immunology*, v. 12, p. 689879, 2021.

PERETTI, SJRHI; JUDGE, R.; HINDMARCH, I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 101, p. 17-25, 2000.

PEROVIĆ, Bojana et al. Getting the balance right: established and emerging therapies for major depressive disorders. *Neuropsychiatric disease and treatment*, p. 343-364, 2010.

- PIRES, Douglas E. V.; BLUNDELL, Tom L.; ASCHER, David B. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 9, p. 4066–4072, 2015.
- PIZZAGALLI, Diego A. et al. Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. **American Journal of Psychiatry**, v. 166, n. 6, p. 702-710, 2009.
- PORSOLT, Roger D. et al. Immobility induced by forced swimming in rats: effects of agents which modify central catecholamine and serotonin activity. **European journal of pharmacology**, v. 57, n. 2-3, p. 201-210, 1979.
- POWELL, Timothy R.; FERNANDES, Cathy; SCHALKWYK, Leonard C. Depression-related behavioral tests. **Current Protocols in Mouse Biology**, v. 2, n. 2, p. 119-127, 2012.
- PRADHAN, Biswajita; KI, Jang-Seu. Seaweed-derived laminarin and alginate as potential chemotherapeutic agents: An updated comprehensive review considering cancer treatment. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 293, p. 136593, 2025.
- PRITCHARD, Laurel M. et al. A laboratory exercise for a college-level, introductory neuroscience course demonstrating effects of housing environment on anxiety and psychostimulant sensitivity. **Journal of Undergraduate Neuroscience Education**, v. 7, n. 1, p. A26, 2008.
- PREVOT, T. D.; et al. Dynamic behavioral and molecular changes induced by chronic stress exposure in mice. **BioRxiv**, 2021.
- RAJESH, S. M. et al. Structural analysis and computational studies of cyclopropane derivative as an anti-Alzheimer's agent: Investigation of interactions by X-ray crystallography, DFT, molecular docking, and ADMET approaches. **Journal of Molecular Structure**, p. 142665, 2025.
- REINERT, Justin P.; VERONIN, Michael A.; MEDINA, Christopher. Tricyclic antidepressants in nociceptive and neuropathic pain: a review of their analgesic properties in combination with opioids. **Journal of Pharmacy Technology**, v. 39, n. 1, p. 35-40, 2023.
- REN, Jie et al. Mobilization of the innate immune response by a specific immunostimulant  $\beta$ -glucan confers resistance to chronic stress-induced depression-like behavior by preventing neuroinflammatory responses. **International Immunopharmacology**, v. 127, p. 111405, 2024.
- REYES-MARTÍNEZ, S. et al. Neuroinflammation, microbiota-gut-brain axis, and depression: the vicious circle. **Journal of Integrative Neuroscience**, v. 22, n. 3, p. 65, 2023.
- RICHELSON, E. Pharmacology of antidepressants. In: **Mayo Clinic Proceedings**, v. 76, n. 5, p. 511–527, 2001. Elsevier.
- RIOUX, L.-E.; TURGEON, S. L.; BEAULIEU, Martin. Characterization of polysaccharides extracted from brown seaweeds. **Carbohydrate polymers**, v. 69, n. 3, p. 530-537, 2015.

- ROCHA, Bruna et al. Promising strategies for improving oral bioavailability of poor water-soluble drugs. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 18, n. 6, p. 615-627, 2023.
- RUNIA, N. et al. The neurobiology of treatment-resistant depression: A systematic review of neuroimaging studies. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 132, p. 433–448, 2022.
- SALES, Iardja Stéfane Lopes. Riparina I e Riparina II reduzem a neuroinflamação e as alterações gliais em camundongos submetidos ao modelo de depressão induzida por estresse crônico imprevisível. 2023. 115 f. Tese (Doutorado) – **Repositório**, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2023.
- SARKAR, Nirmal et al. Beta-Glucans in Biotechnology: A Holistic Review with a Special Focus on Yeast. **Bioengineering**, v. 12, n. 4, p. 365, 2025.
- SEHGAL, Sheikh Arslan; MANNAN, Shazia; ALI, Sannia. Pharmacoinformatic and molecular docking studies reveal potential novel antidepressants against neurodegenerative disorders by targeting HSPB8. **Drug design, development and therapy**, p. 1605-1618, 2016.
- SEIBENHENER, M. L.; WOOTEN, M. C. Use of the open field maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. **Journal of Visualized Experiments: JoVE**, n. 96, e52434, 2015.
- SELLIMI, Sabrine; et al. Antioxidant, antibacterial and in vivo wound healing properties of laminaran purified from *Cystoseira barbata* seaweed. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 119, p. 633-644, 2018.
- SHAH, Vaibhav B. et al.  $\beta$ -glucan activates microglia without inducing cytokine production in dectin-1-dependent manner. **The Journal of Immunology**, v. 180, n. 5, p. 2777-2785, 2008.
- SHARMA, S.; FULTON, S. Diet-induced obesity promotes depressive-like behaviour that is associated with neural adaptations in brain reward circuitry. **International Journal of Obesity**, [s. l.], n. February 2012,
- SHEFFLER, Zachary M.; PATEL, Preeti; ABDIJADID, Sara. Antidepressants. In: STATPEARLS [Internet]. **Treasure Island (FL): StatPearls Publishing**, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538181/>.
- SHI, Y.; FENG, X.; CHUNG, C. Y. Chronic adulthood exposure to bisphenol A causes behavioral changes via suppressing dopamine transporter trafficking. **Scientific Reports**, v. 15, n. 1, p. 13520, 2025.
- SHINDE, S. S.; RATHOD, S. S.; CHITLANGE, S. S. In silico modeling and drug design. **Computational Methods for Rational Drug Design**, p. 153–165, 2025.
- SHOJI, Hirotaka; MAEDA, Yasuhiro; MIYAKAWA, Tsuyoshi. Chronic corticosterone exposure causes anxiety-and depression-related behaviors with altered gut microbial and brain metabolomic profiles in adult male C57BL/6J mice. **Molecular brain**, v. 17, n. 1, p. 79, 2024.

SINGH, Isha et al. Structure-based discovery of conformationally selective inhibitors of the serotonin transporter. **Cell**, v. 186, n. 10, p. 2160-2175. e17, 2023.

SILVA, Mácia Calheiros Chaves. Estudo comportamental e neuroquímico do ácido alfa-lipóico associado à paroxetina e desvenlafaxina em modelos de depressão em camundongos. 2012. 138 f. Tese (Doutorado) – **Repositório**, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2012.

SMITH, Alyson J. et al. Immunoregulatory activity of the natural product laminarin varies widely as a result of its physical properties. **The Journal of Immunology**, v. 200, n. 2, p. 788-799, 2018.

SNEADER, Walter. Drug discovery: the evolution of modern medicines. New York; Chichester: Wiley; Wiley–Blackwell, 1985. v, 435 p.

SONG, Juhyun; KIM, Young-Kook. Animal models for the study of depressive disorder. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 27, n. 6, p. 633-642, 2021.

SONG, Cai; LEONARD, Brian E. The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 4-5, p. 627-647, 2005.

STERU, L. et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, v. 85, p. 367–370, 1985.

STREKALOVA, Tatyana et al. Chronic mild stress paradigm as a rat model of depression: facts, artifacts, and future perspectives. **Psychopharmacology**, v. 239, n. 3, p. 663-693, 2022.

STURMAN, Oliver; GERMAIN, Pierre-Luc; BOHACEK, Johannes. Exploratory rearing: a context-and stress-sensitive behavior recorded in the open-field test. **Stress**, v. 21, n. 5, p. 443-452, 2018.

TAO, Yanlin et al. Sex differences in a corticosterone-induced depression model in mice: Behavioral, neurochemical, and molecular insights. **Brain Research**, v. 1823, p. 148678, 2024.

TILSTONE, W. J.; ROACH, P. J. Plasma corticosterone in the rat in relation to trauma and environmental temperature. **Quarterly Journal of Experimental Physiology and Cognate Medical Sciences: Translation and Integration**, v. 54, n. 3, p. 341–345, 1969.

UDREA, A. M. et al. Computational approaches of new perspectives in the treatment of depression during pregnancy. **Target**, v. 3, p. 680–687, 2018.

UNDERHILL, D. M. et al. Dectin-1 activates Syk tyrosine kinase in a dynamic subset of macrophages for reactive oxygen production. **Blood**, v. 106, n. 7, p. 2543–2550, 2005.

UZZAN, Sarit; AZAB, Abed N. Anti-TNF- $\alpha$  compounds as a treatment for depression. **Molecules**, v. 26, n. 8, p. 2368, 2021.

VAN DEN BOOM, B. J. G. et al. Automated classification of self-grooming in mice using

open-source software. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 289, p. 48–56, 2017.

VAN LOO, Hanna M. et al. Data-driven subtypes of major depressive disorder: a systematic review. **BMC medicine**, v. 10, p. 1-12, 2012.

VÁRKONYI, D. et al. Investigation of anxiety- and depressive-like symptoms in 4- and 8-month-old male triple transgenic mouse models of Alzheimer's disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 18, p. 10816, 2022.

VILLANUEVA, Rosa. Neurobiology of major depressive disorder. **Neural plasticity**, v. 2013, n. 1, p. 873278, 2013.

WANG, Wei; et al. Effects of high-fat diet and chronic mild stress on depression-like behaviors and levels of inflammatory cytokines in the hippocampus and prefrontal cortex of rats. **Neuroscience**, v. 480, p. 178-193, 2022.

WILLNER, Paul. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. **Neuropsychobiology**, v. 52, n. 2, p. 90-110, 2005.

WU, Anbiao; ZHANG, Jiyan. Neuroinflammation, memory, and depression: new approaches to hippocampal neurogenesis. **Journal of Neuroinflammation**, v. 20, n. 1, p. 283, 2023.

WU, Xiucong et al. Molecular dynamics simulation of lentinan and its interaction with the innate receptor dectin-1. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 171, p. 527-538, 2021.

XIE, Hongxiao; et al. Corticosterone-induced postpartum depression induces depression-like behavior and impairs hippocampal neurogenesis in adolescent offspring via HPA axis and BDNF-mTOR pathway. **Neurobiology of Stress**, v. 34, p. 100708, 2025.

XIE, Jianhui et al. Laminarin-mediated targeting to Dectin-1 enhances antigen-specific immune responses. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 391, n. 1, p. 958-962, 2010.

XU, D. et al.  $\beta$ -Glucan ameliorates anxiety-like behavior in mice chronically infected with the *Toxoplasma gondii* Wh6 strain. **Parasitology Research**, v. 121, n. 12, p. 3513–3521, 2022.

XU, Jingyu; WANG, Baojuan; AO, Haiqing. Corticosterone effects induced by stress and immunity and inflammation: mechanisms of communication. **Frontiers in Endocrinology**, v. 16, p. 1448750, 2025.

YALCIN, Ipek; AKSU, Fazilet; BELZUNG, Catherine. Effects of desipramine and tramadol in a chronic mild stress model in mice are altered by yohimbine but not by pindolol. **European journal of pharmacology**, v. 514, n. 2-3, p. 165-174, 2005.

YOUNG, Penelope A. et al. Phasic Stimulation of Dopaminergic Neurons of the Lateral Substantia Nigra Increases Open Field Exploratory Behaviour and Reduces Habituation Over Time. **Neuroscience**, v. 551, p. 276-289, 2024.

- ZHANG, Changjing et al. The antidepressant-like effect of formononetin on chronic corticosterone-treated mice. **Brain Research**, v. 1783, p. 147844, 2022.
- ZARGARZADEH, M. et al. Biomedical applications of laminarin. **Carbohydrate Polymers**, v. 232, p. 115774, 2020.
- ZELADA, M. I. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a predictor of treatment response in major depressive disorder (MDD): a systematic review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 19, p. 14810, 2023.
- ZELKO, M. D. et al. Novel exploration growth quantifies anxiety-like behaviour in the elevated plus maze. **bioRxiv**, 2024. p. 2024-06.
- ZENG, Pei-Yun; et al. Minimal influence of estrous cycle on studies of female mouse behaviors. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 16, p. 1146109, 2023.
- ZHAO, C. et al. Microglia-dependent reversal of depression-like behaviors in chronically stressed mice by administration of a specific immuno-stimulant  $\beta$ -glucan. **Neurochemical Research**, v. 49, n. 2, p. 519–531, 2024.
- ZHANG, Dandan et al. The Dectin-1 Receptor Signaling Pathway Mediates the Remyelination Effect of Lentinan through Suppression of Neuroinflammation and Conversion of Microglia. **Journal of Immunology Research**, v. 2022, n. 1, p. 3002304, 2022.
- ZHAO, Y. et al. A mouse model of depression induced by repeated corticosterone injections. **European Journal of Pharmacology**, v. 581, n. 1–2, p. 113–120, 2008.
- ZHENG, Z. et al. Metabolism and biodegradation of  $\beta$ -glucan in vivo. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 9, p. 889586, 2022.
- ZHU, Rong et al. Allosterically linked binding sites in serotonin transporter revealed by single molecule force spectroscopy. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 7, p. 99, 2020.
- ZHU, Xiaoyue Aelita et al. A neuroimmune circuit mediates cancer cachexia-associated apathy. **Science**, v. 388, n. 6743, p. eadm8857, 2025.
- ZHU, X.; SAKAMOTO, S.; ISHII, C. et al. Dectin-1 signaling on colonic  $\gamma\delta$  T cells promotes psychosocial stress responses. **Nat Immunol**, v. 24, p. 625–636, 2023.

## ANEXO I – CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO CEUA – UFC.



**UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO CEARÁ**

Universidade Federal do Ceará

Comissão de Ética no  
Uso de Animais

### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "AVALIAÇÃO IN VIVO DOS RECEPTORES DE DECTINA-1 COMO UM NOVO ALVO FARMACOLÓGICO PARA A DEPRESSÃO: IMPLICAÇÕES PARA A DISFUNÇÃO MICROGLIAL EM MODELO DE DEPRESSÃO POR CORTICOSTERONA E ESTRESSE CRÔNICO", protocolada sob o CEUA nº 8339161123 (ID 002677), sob a responsabilidade de **Silvânia Maria Mendes Vasconcelos** e equipe; Morgana Carla Souza Torres; Pauliane Valeska Chagas Batista; Pedro Janelson dos Santos Lima; Adriana Araújo Oliveira; Edna Fernandes do Nascimento; Carla Brígida Teixeira Magalhães; Caio Bruno Rodrigues Martins; Carla da Silva Cunha; Adriano José Maia Chaves Filho; Patrick de Sousa Gomes; Tatiana de Queiroz Oliveira; Maria Isabel Sales Lima; Silveste Coelho dos Santos Costa - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **APROVADA** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Ceará (CEUA-UFC) na reunião de 08/05/2024.

We certify that the proposal "IN VIVO EVALUATION OF DECTIN-1 RECEPTORS AS A NEW PHARMACOLOGICAL TARGET FOR DEPRESSION: IMPLICATIONS FOR MICROGLIAL DYSFUNCTION IN A MODEL OF CORTICOSTERONE DEPRESSION AND CHRONIC STRESS", utilizing 432 Isogenics mice (216 males and 216 females), protocol number CEUA 8339161123 (ID 002677), under the responsibility of **Silvânia Maria Mendes Vasconcelos** and team; Morgana Carla Souza Torres; Pauliane Valeska Chagas Batista; Pedro Janelson dos Santos Lima; Adriana Araújo Oliveira; Edna Fernandes do Nascimento; Carla Brígida Teixeira Magalhães; Caio Bruno Rodrigues Martins; Carla da Silva Cunha; Adriano José Maia Chaves Filho; Patrick de Sousa Gomes; Tatiana de Queiroz Oliveira; Maria Isabel Sales Lima; Silveste Coelho dos Santos Costa - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **APPROVED** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Ceará (CEUA-UFC) in the meeting of 05/08/2024.

Finalidade da Proposta: Pesquisa (Acadêmica)

Vigência da Proposta: de 07/2024 a 07/2027 Área: Departamento de Fisiologia E Farmacologia

Origem:	Biotério Prof. Eduardo Torres (setorial FAMED)		
Espécie:	Camundongos isogênicos	sexo: Fêmeas	idade: 1 a 3 meses Quantidade: 216
Linhagem:	Balb/c		Peso: 25 a 35 g
Origem:	Biotério Prof. Eduardo Torres (setorial FAMED)		
Espécie:	Camundongos isogênicos	sexo: Machos	idade: 1 a 3 meses Quantidade: 216
Linhagem:	Balb/c		Peso: 25 a 35 g

Fortaleza, 21 de maio de 2024

Profa. Dra. Camila Ferreira Roncari  
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Karuza Maria Alves Pereira  
Vice-Cordenadora da Comissão de Ética no Uso de  
Animais  
Universidade Federal do Ceará

Rua Coronel Nunes de Melo, 1127, Rodolfo Teófilo - Fortaleza/CE : CEP 60430-270 - tel: 55 (85) 3366-8331  
Horário de atendimento: Segunda a Sexta, das 08h às 11h30 e das 13h às 17h : e-mail: ceua@ufc.br  
CEUA N 8339161123

