



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TRANSLACIONAL

PAULIANE VALESKA CHAGAS BATISTA

**EFEITOS DA LAMINARINA SOBRE DOMÍNIOS AFETIVOS E COGNITIVOS EM
CAMUNDONGOS SUBMETIDOS A ESTRESSE REPETIDO IMPREVISÍVEL**

FORTALEZA

2026

PAULIANE VALESKA CHAGAS BATISTA

EFEITOS DA LAMINARINA SOBRE DOMÍNIOS AFETIVOS E COGNITIVOS EM
CAMUNDONGOS SUBMETIDOS A ESTRESSE REPETIDO IMPREVISÍVEL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Medicina Translacional. Área de concentração: Doenças Neuropsiquiátricas.

Orientador: Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos.

Coorientadora: Profa. Dra. Tatiana de Queiroz Oliveira.

FORTALEZA

2026

PAULIANE VALESKA CHAGAS BATISTA

EFEITOS DA LAMINARINA SOBRE DOMÍNIOS AFETIVOS E COGNITIVOS EM
CAMUNDONGOS SUBMETIDOS A ESTRESSE REPETIDO IMPREVISÍVEL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Medicina Translacional. Área de concentração: Doenças Neuropsiquiátricas.

Aprovada em: 27/03/2026.

BANCA EXAMINADORA

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

Profa. Dra. Tatiana de Queiroz Oliveira

Prof. Dr. Adriano José Maia Chaves Filho
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Lissiana Magna Vasconcelos Aguiar
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

A Deus.

Aos meus pais, Val e Paulo.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me conceder a dádiva da vida e dos laços de sangue e de espírito.
Aos meus pais, Val e Paulo, por me permitirem desfrutar a cada dia o significado prático de fé, força, perseverança e gratidão.

As minhas irmãs, Vânia e Vanessa, que puderam dividir comigo momentos importantes, desde minha infância, junto aos meus pais, até meu crescimento, como ser humano e espiritual, e ao meu irmão John, com o qual pude dividir desde momentos delicados a conquistas.

Sou grata aos meus colegas do laboratório de neuropsicofarmacologia da Universidade Federal do Ceará, bem como a todos os demais profissionais que em algum momento dedicaram seus esforços didáticos ou de outra natureza para me auxiliar na finalização dessa etapa em minha trajetória. Em especial, a 4 grandes pessoas, Carla, Edna, Aaron e Luanny, que compartilharam comigo a árdua, mas prazerosa rotina laboral de fazer ciência. À minha amiga de infância, Ingrid, a qual muito me auxiliou a refletir sobre minhas questões pessoais e a conduzir de forma mais leve minha vida.

Meus sinceros agradecimentos à minha orientadora, Dra. Silvânia Vasconcelos e a minha coorientadora, Dra. Tatiana Oliveira, por terem compartilhado comigo esses dois anos dos quais obtive muitos aprendizados para além do âmbito científico.

À banca avaliadora, composta por profissionais de excelência, pela solicitude, disponibilidade e pela colaboração ao fazer parte desse momento que me contribui para além do nível profissional, como também no âmbito pessoal, já que, foram barreiras, tensões e dificuldades que constituíram um desafio pessoal, mas não solitário, que foi superado de forma coletiva.

À Universidade Federal do Ceará (UFC), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Funcap), instituições fundamentais para o avanço da educação científica para além da manutenção do apoio financeiro, senão pelo próprio desenvolvimento da educação brasileira para além dos muros universitários.

"A memória, em consonância com as sensações que dizem respeito àquelas ocorrências, é como se escrevesse, por assim dizer, discursos na alma." (Platão)

RESUMO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma condição neuropsiquiátrica comum que afeta uma proporção substancial de indivíduos no mundo, os quais não apresentam uma resposta terapêutica satisfatória com os tratamentos medicamentosos atuais. Frente à urgência de novas estratégias farmacológicas para o TDM, a Laminarina(LAM) surge como uma importante beta-glucana com potencial imunomodulador, que interage com o receptor Dectina-1, um receptor de reconhecimento de padrão (PRR) encontrado em células do sistema imunológico. No âmbito neuropsiquiátrico, essa beta-glucana tem sido investigada em estudos pré-clínicos como uma estratégia terapêutica para a depressão, devido à sua aplicabilidade na modulação do eixo neuro-imune. Nesse sentido, este estudo teve como propósito avaliar os efeitos comportamentais e neuroquímicos da LAM administrada em camundongos BALB/c em modelo animal de depressão induzido por estresse repetido imprevisível (ERI). Para este fim, camundongos BALB/c machos foram submetidos a um protocolo indutor de estresse por um período de 21 dias. Posteriormente, receberam tratamento com solução salina (SAL, via intraperitoneal), desvenlafaxina (DSV, 10 mg/kg via oral) ou laminarina (LAM, 20 mg/kg via intraperitoneal). A análise comportamental incluiu os testes de campo aberto (TCA), suspensão de cauda (TSC), splash, labirinto em Y (Y-Maze) e reconhecimento de objetos (TRO). Os achados revelaram que o modelo de estresse adotado não foi capaz de induzir um fenótipo depressivo-símile consistente, o que foi evidenciado pelo TSC e teste de splash, nem afetou a memória, o peso corporal e a atividade locomotora dos animais. De forma semelhante, a LAM não modificou a atividade locomotora e de exploração no TCA, bem como não demonstrou um efeito antidepressivo no TSC. Em contrapartida, a LAM reverteu os efeitos do ERI nos parâmetros de tempo e número de grooming no teste de splash, sugerindo um possível efeito pró-motivacional na esfera do autocuidado dos animais. Quanto à memória, a LAM não aprimorou ou prejudicou a capacidade de reconhecimento no TRO, possivelmente devido à ausência de um déficit prévio no modelo utilizado. No teste de Y-Maze, não foram evidenciadas alterações na memória de curto prazo promovidas pela LAM. Ademais, a LAM não alterou a variação de peso dos animais. Em relação ao estresse oxidativo, a LAM não apresentou um perfil neuroprotetor nas condições adotadas, reduzindo os níveis de GSH no HC e atuando no aumento da peroxidação lipídica no CE.

Palavras-chave: depressão; estresse repetido imprevisível; laminarina; comportamento; memória.

ABSTRACT

Major Depressive Disorder (MDD) is a common neuropsychiatric condition that affects a substantial proportion of people worldwide, many of whom do not respond a satisfactory therapeutic response with current drug treatments. Given the therapeutic limitations of current antidepressants for the MDD, laminarin (LAM) emerges as an important beta-glucan with immunomodulatory potential, which interacts with the Dectin-1 receptor, a pattern recognition receptor (PRR) found in immune system cells. In the neuropsychiatric field, this beta-glucan has been investigated in preclinical studies as a therapeutic strategy for depression due to its applicability in modulating the neuroimmune axis. In this regard, the purpose of this study was to evaluate the behavioral and neurochemical effects of LAM administered to BALB/c mice in an animal model of depression induced by repeated unpredictable stress (ERI). To this end, male BALB/c mice were subjected to a stress-inducing protocol for a period of 21 days. Subsequently, they were treated with saline (SAL, intraperitoneally), desvenlafaxine (DSV, 10 mg/kg orally), or laminarin (LAM, 20 mg/kg intraperitoneally). Behavioral analysis included the open field test (OFT), tail suspension test (TST), splash test, Y-maze, and object recognition test (ORT). The findings revealed that the stress model used was unable to induce a consistent depressive-like phenotype, as evidenced by the TSC and splash test, nor did it affect the animals' memory, body weight, or locomotor activity. Similarly, LAM did not alter locomotor and exploratory activity in the OFT, nor did it demonstrate an antidepressant effect in the TSC. In contrast, LAM reversed the effects of ERI on the parameters of grooming time and frequency in the splash test, suggesting a possible pro-motivational effect on the animals' self-care behavior. Regarding for memory, LAM did not improve or impair recognition ability in the TRO, possibly due to the absence of a prior deficit in the model used. In the Y-Maze test, no changes in short-term memory induced by LAM were observed. Furthermore, LAM did not alter the animals' weight variation. With regard to oxidative stress, LAM did not exhibit a neuroprotective profile under the conditions used, reducing GSH levels in the HC and contributing to increased lipid peroxidation in the CE.

Keywords: depression; unpredictable repetitive stress; laminarin; behavior; memory.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	–	Representação das principais hipóteses neurobiológicas da depressão.....	21
Figura 2	–	Representação piramidal das principais estruturas envolvidas na depressão.....	27
Figura 3	–	Representação tridimensional da estrutura da laminarina, β -glucana derivadas de algas marinhas pardas.....	31
Figura 4	–	Desenho experimental do protocolo adotado no estudo.....	41
Figura 5	–	Representação esquemática das áreas cerebrais analisadas e do protocolo de bancada adotado para tais análises.....	41
Figura 6	–	Representação do protocolo de teste de Campo Aberto.....	42
Figura 7	–	Representação do protocolo de teste de Teste de Splash.....	43
Figura 8	–	Representação do protocolo de teste de Suspensão de Cauda.....	44
Figura 9	–	Representação do protocolo de teste Labirinto em Y (<i>Y-Maze</i>).....	45
Figura 10	–	Representação do protocolo de teste de Reconhecimento de objetos..	46
Figura 11	–	Representação em curva de média de pesos em (g).....	47
Figura 12	–	Efeitos da administração de Laminarina (20 mg/kg) no número de <i>crossings</i> , <i>groomings</i> e <i>rearings</i> em camundongos Balb-C submetidos ao modelo de depressão induzida por estresse repetido imprevisível.....	51
Figura 13	–	Efeitos da administração de Laminarina (20 mg/kg) no tempo, número e latência de <i>groomings</i> em camundongos Balb-C submetidos ao modelo de depressão induzida por estresse repetido imprevisível.....	53
Figura 14	–	Efeitos da administração de Laminarina (20 mg/kg) no tempo de imobilidade de camundongos Balb-C submetidos ao modelo de depressão induzida por estresse repetido imprevisível.....	54
Figura 15	–	Efeitos da administração de Laminarina (20 mg/kg) sobre as porcentagens de alterações corretas no teste Labirinto em Y de	

	camundongos Balb-C submetidos ao modelo de depressão induzida por estresse repetido imprevisível.....	55
Figura 16 –	Efeitos da administração de Laminarina (20 mg/kg) no índice de reconhecimento, de camundongos Balb-C submetidos ao modelo de depressão induzida por estresse repetido imprevisível.....	56
Figura 17 –	Efeitos da administração de Laminarina (20 mg/kg) na variação de peso de camundongos Balb-C submetidos ao modelo de depressão induzida por estresse repetido imprevisível.....	57
Figura 18 –	Efeitos da administração de Laminarina (20 mg/kg) nos níveis de GSH nas áreas cerebrais de córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado de camundongos Balb-C submetidos ao modelo de depressão induzida por estresse repetido imprevisível.....	58
Figura 19 –	Figura 19 – Efeitos da administração de Laminarina (20 mg/kg) nos níveis de TBARS nas áreas cerebrais de córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado de camundongos Balb-C submetidos ao modelo de depressão induzida por estresse repetido imprevisível.....	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tabela de protocolo de ERI adotado no estudo.....	39
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	Serotonina
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CE	Corpo estriado
CPF	Córtex pré-frontal
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
DA	Dopamina
DSM	Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais
DSV	Desvenlafaxina
DTNB	ácido 5,5'-ditiobis-(2- nitrobenzoico)
ERI	Estresse repetido imprevisível
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ERNs	Espécies reativas de nitrogênio
GSH	Glutationa reduzida
HC	Hipocampo
HPA	Hipotálamo-pituitária-adrenal
IL- 1 β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
LAM	Laminarina
NE	Norepinefrina
SAL	Solução salina
SNC	Sistema nervoso central
TBARS	Espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico
TNF	Fator de necrose tumoral
UFC	Universidade Federal do Ceará

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Contextualização Histórica da Depressão	16
1.2 Sintomatologia, Fatores de Risco e Consequências Funcionais da Depressão	17
<i>1.2.1 Depressão e Memória</i>	18
1.2.1.1 Tipos de memória	19
1.3 Neurobiologia da Depressão	20
<i>1.3.1 Principais Teorias Fisiopatológicas</i>	21
<i>1.3.2 Hipótese do Estresse Oxidativo</i>	23
1.4 Bases Neurais da Depressão: Estruturas Envolvidas e Mecanismos Associados	25
1.5 Abordagens Farmacológicas no Tratamento da Depressão	27
1.6 Paradigmas Experimentais em Modelos Animais de Depressão	28
<i>1.6.1 Modelo Animal de Depressão por Estresse Repetido Imprevisível</i>	28
<i>1.6.2 Linhagem BALB/c em Estudos Pré-clínicos sobre Depressão</i>	28
1.7 Beta-glucanas	29
<i>1.7.1 Laminarina: atividade biológica</i>	31
<i>1.7.2 Laminarina: mecanismos moleculares</i>	33
2 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA	35
3 OBJETIVOS	36
3.1 Objetivo geral	36
3.2 Objetivos específicos	36
4 METODOLOGIA	37
4.1 Animais	37
4.2 Aplicações	38
<i>4.2.1 Laminarina</i>	38
<i>4.2.2 Desvenlafaxina</i>	38
4.3 Protocolo de depressão-símile por Estresse Repetido Imprevisível (ERI)	39
4.4 Desenho Experimental	40
4.5. Testes Comportamentais	42
<i>4.5.1 Teste de Campo Aberto</i>	42

4.5.2 <i>Teste de Splash (Borrifagem)</i>	43
4.5.3 <i>Teste de Suspensão de Cauda (TSC)</i>	44
4.5.4 <i>Teste de Labirinto em Y (Y-Maze)</i>	45
4.5.5 <i>Teste de Reconhecimento de Objetos</i>	46
4.6 Cálculo do peso corporal dos grupos controle e ERI	47
4.7 Testes neuroquímicos	48
4.7.1 <i>Quantificação dos níveis de glutathiona reduzida (GSH)</i>	48
4.5.2 <i>Quantificação da peroxidação lipídica (TBARS)</i>	48
4.8 Análise de dados	49
5 RESULTADOS	50
5.1 Efeitos comportamentais da laminarina	50
5.1.1 <i>Teste de campo aberto</i>	50
5.1.2 <i>Teste de splash</i>	52
5.1.3 <i>Teste de suspensão de cauda</i>	54
5.1.4 <i>Teste de Y-maze</i>	55
5.1.5 <i>Teste de reconhecimento de objetos</i>	56
5.2 Efeitos da laminarina na variação de peso	56
5.3 Efeitos da laminarina no estresse oxidativo	57
5.3.1 <i>Efeitos da laminarina na concentração de glutathiona reduzida (GSH)</i>	57
5.3.2 <i>Efeitos da laminarina na concentração de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)</i>	60
6 DISCUSSÃO	62
7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS	73
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	74
9 CONCLUSÃO	76
REFERÊNCIAS	77
ANEXO A – DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO ÉTICA PARA USO DE ANIMAIS EM PESQUISA (CEUA)	95

1 INTRODUÇÃO

Mais de 1 bilhão de pessoas no mundo enfrentam transtornos mentais, com impactos significativos em termos de morbidade, mortalidade e custos em saúde pública (OPAS, 2025). Nesse contexto, é crucial ressaltar que 5,7% da população adulta mundial apresenta comprometimentos mentais relacionados ao transtorno depressivo, refletindo uma série de disfunções nos âmbitos bioquímico, psíquico e sociofuncional do indivíduo acometido (OMS, 2025).

Além disso, cabe mencionar que aproximadamente 40% dos indivíduos que vivenciam episódios depressivos não mostram uma resposta satisfatória ao tratamento farmacológico vigente, visto que uma resposta clínica ocorre quando há uma diminuição de pelo menos 50% dos sintomas (Runia *et al.*, 2022).

No Brasil, a situação é especialmente preocupante, uma vez que a Organização Mundial da Saúde (2017) apontou o país como aquele que apresenta a maior taxa de prevalência de depressão na América Latina, com uma estimativa de 5,8%, o que está acima da média global de pessoas acometidas pelo transtorno. Já no âmbito da atenção primária à saúde, a taxa de prevalência é de 10,4%, incluindo tanto quadros específicos quanto aqueles que ocorrem concomitantes a outras condições de saúde (Brasil, 2020).

Diante desse panorama, é importante destacar que os prejuízos e disfunções relacionados à depressão se traduzem em sintomas marcantes, incluindo tristeza persistente, perda de interesse em atividades e dificuldades funcionais que impactam severamente a qualidade de vida das pessoas. Ademais, pacientes que enfrentam o transtorno possuem um risco 8,62 vezes maior de cometerem suicídio (Arnone *et al.*, 2024; OMS, 2023). Além disso, analogamente a esses aspectos funcionais e emocionais, muitos pacientes com depressão também enfrentam problemas cognitivos, incluindo dificuldades de atenção e memória (Hammar; Ronold; Rekkedal, 2022).

Por conta dessa intrincada natureza, reconhecer e lidar com a depressão constitui um desafio na abordagem terapêutica, considerando a incerteza do prognóstico e as amplas alterações neurobiológicas atreladas a diversidade de respostas fisiológicas aos antidepressivos (De Vos *et al.*, 2015; Van Loo *et al.*, 2012). Sendo assim, embora sejam reconhecidos os avanços significativos na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos associados a essa condição, ainda persistem diversas lacunas, especialmente no que diz respeito à sua origem e às opções de tratamento disponíveis (Song; Kim, 2021). Assim, faz-se imperativa a existência de estratégias mais eficazes e abrangentes para o enfrentamento dos

impactos do transtorno, visando-se a ampliação farmacológica, a melhora do desempenho cognitivo e conseqüentemente a redução dos seus riscos na esfera da saúde pública.

1.1 Contextualização Histórica da Depressão

Os sintomas que caracterizam a depressão como é compreendida hoje são observados há séculos. Na Antiguidade, sintomas prolongados de tristeza ou medo enquadravam-se numa condição chamada melancolia, que, de acordo com a teoria dos humores de Hipócrates, estava associada com excesso de bile negra (Lawlor, 2012). Na medicina de Hipócrates, essa doença comumente estava acompanhada de outros adoecimentos, como ansiedade (Horwitz; Wakefield; Lorenzo-Luaces, 2017).

O entendimento de sintomas depressivos de acordo com as explicações de Hipócrates perdurou por centenas de anos. Porém, a partir do século 17, surgiram novas formas de enxergar a depressão, que passou a ser dividida em duas categorias. Na primeira, comumente tratada por profissionais chamados alienistas, apresentavam-se sintomas de anedonia, desesperança, pensamentos suicidas e intensa agonia. Na segunda categoria, os sintomas depressivos estavam associados a "doenças dos nervos" e não eram compreendidos de forma separada dos outros sintomas físicos ou psicológicos. Essas doenças, também chamadas de neuroses ou neurastenias, tinham etiologia fisiológica e eram tratadas por médicos e neurologistas (Horwitz; Wakefield; Lorenzo-Luaces, 2017).

No século 20, o psiquiatra Emil Kraepelin criou a categoria de uma doença única, chamada maníaco-depressiva. Em 1952, com a publicação do primeiro Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM), as diferentes formas de depressão passaram a ser organizadas como subdivisões dentro de categorias diagnósticas mais abrangentes. Todavia, pesquisas apontavam necessidade de revisão dessas categorias e separação entre depressão unipolar e bipolar, assim como compreensão da existência de depressão primária e secundária. No DSM-III, a depressão estava incluída apenas na categoria de transtornos afetivos, a qual abrangia 3 subgrupos e cada um deles foi dividido no domínio unipolar ou bipolar (Goldstein; Anthony, 1988; Horwitz; Wakefield; Lorenzo-Luaces, 2017).

Atualmente, a versão mais atualizada desse manual é o DSM-V-TR, no qual o diagnóstico de transtorno depressivo maior requer a presença de 5 critérios diagnósticos. Entre eles, é necessário que o paciente apresente pelo menos 5 dos 9 sintomas ao longo de duas semanas, sendo necessário que, entre esses sintomas, estejam perda de prazer ou humor deprimido. Além disso, o transtorno deve trazer impacto significativo no funcionamento do

paciente e não deve ter origem no uso de alguma substância ou outra condição clínica. O paciente também não deve ter histórico de episódios de mania ou hipomania, e pelo menos um dos episódios de depressão não são compreendidos como resultados de transtornos esquizoafetivos ou sobrepostos a outros transtornos psicóticos (APA, 2022).

1.2 Sintomatologia, Fatores de Risco e Consequências Funcionais da Depressão

O transtorno depressivo caracteriza-se fundamentalmente pelo humor persistentemente depressivo, perda de interesse, alterações no apetite, insônia, diminuição da atividade motora, fadiga e sentimento de incapacidade, apresentando-se por um período mínimo que se estende de duas à três semanas (Song; Kim, 2021). Nesse contexto, o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) define critérios específicos para a avaliação e classificação clínica, considerando tanto a gravidade quanto a duração dos sintomas. Tais critérios são fundamentais para distinguir os diferentes subtipos do transtorno (American Psychiatric Association, 2022).

Nessa ótica a depressão está relacionada a uma diminuição significativa na expectativa de vida, em parte devido ao risco de suicídio e, em grande medida, devido ao aumento da suscetibilidade à graves condições de saúde, como doenças cardiovasculares, derrames, doenças autoimunes, diabetes e câncer (Benros *et al.*, 2013; Windle; Windle, 2013; Bortolato *et al.*, 2017).

O estudo de Beurel, Toups e Nemeroff (2020) destaca que a predisposição genética é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do transtorno, onde 35% desses se manifestam hereditariamente. Além disso, experiências adversas na infância, como abusos, negligência parental, e o pertencimento ao sexo feminino também estão associados ao aumento dessa porcentagem. Adicionalmente, algumas condições patológicas também aumentam o risco do desenvolvimento da depressão, especialmente distúrbios metabólicos, como as doenças cardiovasculares, e condições autoimunes (Beurel; Toups; Nemeroff, 2020).

Em um estudo de revisão de literatura, Lima e Fleck (2010) apontaram que devido a relação do curso crônico da depressão, vários prejuízos podem ser percebidos na vida do sujeito acometido pelo transtorno, ao passo que, possíveis melhoras na sintomatologia do quadro da doença não necessariamente significam a recuperação do anterior estado funcional da pessoa, sendo necessárias mais investigações dos aspectos de desfechos multifatoriais de que estudos centrados na atenuação da doença.

De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2025), a natureza intrínseca da depressão se estende à esfera afetiva, revelando prejuízos significativos nas atividades cotidianas do indivíduo. Essa limitação funcional se manifesta de diversas maneiras, incluindo a redução da produtividade no ambiente de trabalho e no desempenho acadêmico, bem como em tarefas domésticas, na regulação do ciclo circadiano e nos hábitos alimentares. Como resultado, observa-se um surgimento correlato de disfunções sociais e interpessoais, que acentuam ainda mais a condição do indivíduo afetado.

Por fim, no contexto da depressão, acredita-se também que os prejuízos cognitivos sejam características marcantes da condição, e que indivíduos deprimidos apresentam um funcionamento psicossocial comprometido (Casemiro *et al.*, 2016).

1.2.1 Depressão e Memória

A memória possui um papel fundamental no armazenamento de informações de diferentes tipos de experiências ao longo da vida do indivíduo, incluindo recordações de fatos, eventos e habilidades práticas (Phillips *et al.*, 2024). Essa capacidade desempenha um papel vital para os animais, pois, é através dela que é possível reter as informações aprendidas ao longo do tempo. Esse processo é crucial para a sobrevivência e adaptação ao ambiente em que vivemos.

Dessa forma, para que a memória funcione de maneira eficaz, não basta apenas guardar as novas informações; é igualmente importante manter a capacidade de acessar e reconstituir esse conhecimento que está armazenado em nosso cérebro (Kandel; Dudai; Mayford, 2014). Nessa mesma ótica, estudos adicionais observaram como a depressão reduz a performance da memória de trabalho e impacta outros tipos de memória, como a semântica e episódica (Faoro; Hamdan, 2021; James *et al.*, 2021; Sun *et al.*, 2025).

Além disso, a memória pode ser afetada negativamente por condições estressoras, as quais também costumam estar associadas à etiologia da depressão (Hussenoeder *et al.*, 2022; Shields *et al.*, 2017; Shields; Sazma; Yonelinas, 2016). O estresse, por sua vez, é amplamente reconhecido como um fator que pode desencadear os primeiros estágios da depressão. Ao tornar-se crônico, ele pode debilitar a neurogênese em áreas essenciais, como o hipocampo, área importante para a formação e consolidação da memória (Dillon; Pizzagalli, 2018). Dessa forma, entre as alterações cognitivas, a deterioração da memória destaca-se como um importante preditor de resultados funcionais, além disso, prejuízos nesse âmbito indicam a cronicidade da doença (Kwak; Yang; Koo, 2016).

Por fim, é importante ressaltar que as classes de antidepressivos atualmente empregadas não apresentam evidências consistentes de melhora na performance cognitiva dos pacientes. Essa constatação sugere que a melhora dos sintomas afetivos não necessariamente se correlaciona com a recuperação das funções cognitivas. A continuidade de sintomas cognitivos residuais, mesmo em indivíduos que atingiram remissão dos sintomas depressivos, enfatiza a urgência de uma investigação mais aprofundada e rigorosa sobre essa relação (Baune; Brignone; Larsen, 2018; Rosenblat; Kakar; McIntyre, 2016; Wang *et al.*, 2019).

1.2.1.1 Tipos de memória

Conceitualmente, a ciência divide a memória em diferentes domínios. Consoante Sridhar, Khamaj e Asthana (2023), os tipos de memórias principais são a declarativa, a não declarativa e a de trabalho. O primeiro tipo, também chamado de memória explícita, é definido como a habilidade de lembrar e aprender de forma consciente informações, sendo que as informações aprendidas são eventos, fatos e episódios (Reber, 2008; Riedel; Blokland, 2015; Ruiz *et al.*, 2021). Ademais, o funcionamento da memória declarativa está associado às regiões do diencefalo e do lobo temporal medial (Heyselaar *et al.*, 2017).

A memória não declarativa ou implícita é aquela necessária para o aprendizado de habilidades não conscientes (Kern *et al.*, 2010; Reber, 2008). Essa categoria abrange a memória procedural, que se manifesta através da performance, a exemplo da execução da habilidade motora de esculpir ou habilidade cognitiva de um intérprete de línguas (Kump *et al.*, 2015). As estruturas cerebrais relacionadas à memória procedural são os “gânglios basais, cerebelo e neocórtex”, conforme Christiansen e Lundbye-Jensen (2025, p. 107). Além disso, a memória não declarativa abrange as memórias associativa (referente a aprendizagem por condicionamento), não associativa (relativa ao mecanismo de habituação) e priming (evocado por fragmentos e dicas de eventos) (Christiansen; Lundbye-Jensen, 2025; Izquierdo, 2018).

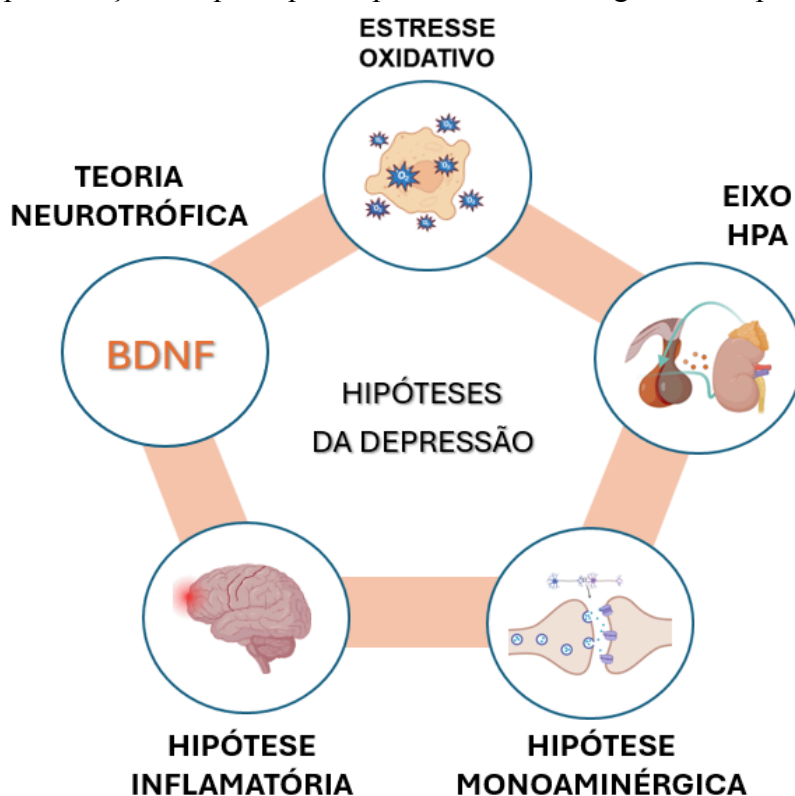
A memória de trabalho, por sua vez, depende do córtex pré-frontal para sua ocorrência e é responsável por segurar informações, por um curto período de tempo, enquanto elas estão sendo úteis para uma atividade em execução (Burdakov; Peleg-Raibstein, 2025). Nesse sentido, a memória de trabalho, conforme afirmam Ricker, AuBuchon e Cowan (2010, p. 573), “medeia a maioria de nossas interações conscientes com o mundo”. Outros tipos de memória, definidos em função do tempo de duração, são as de curta (1 a 6 horas) e longa (horas a anos) duração (Izquierdo, 2018).

1.3 Neurobiologia da Depressão

O transtorno depressivo pode ser resultado da interação entre múltiplos sistemas biológicos, como o estresse repetido, disfunções no eixo HPA, desequilíbrio das monoaminas, inflamação, alterações genéticas e epigenéticas, via do óxido nítrico, estresse oxidativo, alterações na neuroplasticidade, entre outras. Além disso, estilo de vida, fatores sociais e socioeconômicos também podem influenciar no desenvolvimento e manutenção do curso da doença. Entretanto, embora apresentem características particulares ou distintas, essas teorias têm caminhos convergentes, o que permite uma compreensão integrada da fisiopatologia da depressão (Filatova; Shadrina; Slominsky, 2021). Esses elementos, isoladamente ou concomitantemente, somam prejuízos cognitivos, emocionais, motores, resultando em vulnerabilidade, incapacidade e riscos nocivos à vida dos indivíduos afetados (Greenberg, *et al.*, 2021; Katzung, 2017; Lee *et al.*, 2022). Nesse contexto, destaca-se as principais teorias da etiologia da depressão na Figura 1.

Além disso, ao expandirmos o estudo acerca das lesões citadas anteriormente para o campo dos sintomas cognitivos, é importante enfatizar as dificuldades que diversos indivíduos enfrentam em aspectos como atenção, memória e aprendizado, conforme apontado por Kriesche *et al.* (2023). Dessa forma, um dos grandes desafios na compreensão da depressão é a sua variabilidade, que se reflete no desenvolvimento da doença, nos seus marcadores biológicos, nas respostas terapêuticas e nas variações genéticas. Por isso, pesquisas recentes no campo da psiquiatria têm se dedicado a identificar biomarcadores que sejam relevantes na prática clínica e a categorizar subgrupos de pacientes com base nos sintomas dos transtornos depressivos (Johnston *et al.*, 2023).

Figura 1 – Representação das principais hipóteses neurobiológicas da depressão.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2025), a partir da plataforma Biorender.

1.3.1 Principais Teorias Fisiopatológicas

Uma das primeiras teorias criadas sobre a gênese da depressão é a que possui como foco as monoaminas cerebrais. O sistema monoaminérgico regula diversas funções biológicas, como motricidade, motivação, apetite, níveis de glicose, frequência cardíaca, pressão arterial e temperatura (Savaliya; Georrge, 2020). Azizi (2020) relata que as monoaminas atuam como gatilhos que influenciam estados mentais e comportamentais através do controle da transmissão sináptica e da modulação positiva ou negativa de disparos de potenciais de ação. Dessa forma, o funcionamento incomum dessas moléculas pode também estar associado a condições patológicas, como movimentos anormais, dor e dependência (Azizi, 2020). Além disso, as monoaminas estão fortemente ligadas à aprendizagem e à memória, além de estarem relacionadas a transtornos de humor e ansiedade (Gottfries, 1990; Peters, 2006; Johansen *et al.* 2011).

No contexto da depressão, a hipótese em questão afirma que o transtorno decorre de uma diminuição anormal na comunicação das monoaminas, incluindo serotonina (5-HT), dopamina (DA) e norepinefrina (NE) (Katzung, 2017). Assim, esses neurotransmissores são

descritos por Saggi *et al.* (2025) como moléculas bioativas centrais na sinalização do sistema nervoso central (SNC) (Saggi *et al.*, 2025). A força dessa hipótese na pesquisa científica levou ao desenvolvimento de muitos medicamentos que buscam elevar os níveis dessas monoaminas no cérebro (Lee *et al.*, 2022; Perez-Caballero *et al.*, 2019).

Outra hipótese sobre a etiologia da depressão envolve a disfunção do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Esse eixo é um sistema associado à regulação da resposta corporal ao estresse e do equilíbrio homeostático interno (Mikulska *et al.*, 2021), possuindo função central no sistema neuroendócrino (Zhou *et al.*, 2022). No SNC a ativação desse sistema por situações estressoras promove a secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo. O CRH induz a glândula pituitária anterior a secretar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Em seguida, o ACTH adentra o sistema nervoso periférico para estimular o córtex das glândulas adrenais a liberar cortisol (Janssen, 2022; Mikulska *et al.*, 2021). O cortisol liberado, então, pode regular a produção de CRH ou ACTH através de um feedback negativo (Janssen, 2022).

Sabe-se que a desregulação do eixo HPA está associada ao desenvolvimento de vários transtornos mentais, como a esquizofrenia, transtorno de personalidade bipolar e depressão (George *et al.*, 2025; Mikulska *et al.*, 2021). Conforme Sic *et al.* (2025), o estresse repetido pode promover essa desregulação do eixo HPA. Como consequência da disfunção do eixo HPA, o organismo pode sofrer de hipercortisolemia, redução do tamanho do hipocampo, atrofia da amígdala, alterações estruturais do CPF e déficits cognitivos (George *et al.*, 2025).

Ademais, muitas pesquisas têm relacionado a depressão a disfunções inflamatórias, com exacerbada resposta imune inata e celular (Dean *et al.*, 2014; Hassamal, 2023). Essa conexão inflamatória estabelece uma ligação com a neuroinflamação, que constitui um processo em que as células de defesa do SNC secretam mediadores inflamatórios, a citar, as conhecidas citocinas e quimiocinas (Leonard, 2018). A ativação exacerbada dessas substâncias acarreta diversos danos ao sistema de neurotransmissão, dentre esses: noradrenérgico, serotoninérgico e adicionalmente atua causando o comprometimento da neurogênese cerebral (Halaris, 2019).

Nessa perspectiva, as citocinas inflamatórias influenciam na modulação de regiões cerebrais importantes para o transtorno depressivo, destacando-se estruturas como o córtex pré-frontal, corpo estriado e hipocampo (Han; Ham, 2021). Os indivíduos acometidos pela depressão apresentam um perfil inflamatório caracterizado, principalmente, pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 1 β (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF) e níveis elevados de proteínas de fase aguda, o que indica, portanto,

que a depressão se manifesta associada com uma desregulação da imunidade (Colasanto; Madigan; Korczak, 2020; Dowlati *et al.*, 2010; Haapakoski *et al.*, 2015; Jia *et al.*, 2019).

A hipótese neurotrófica da depressão, por sua vez, possui como elemento principal o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que é peptídeo da família das neurotrofinas, sendo ele a neurotrofina que se expressa de forma mais ampla no SNC (Ateaque; Merkouris; Barde, 2023; Wang; Kavalali; Monteggia, 2022). Neurobiologicamente, o BDNF atua na neuroplasticidade, no desenvolvimento e na sobrevivência neuronal (Wang; Kavalali; Monteggia, 2022; Zuccato; Cattaneo, 2009).

No contexto da depressão, o BDNF emergiu como potencial biomarcador. Nessa perspectiva, evidências pré-clínicas e clínicas sugerem que a redução dos níveis de BDNF em nível central e periférico está associada com o transtorno depressivo (Elfving *et al.*, 2010; Fang *et al.*, 2020; Molendijk *et al.*, 2014; Mousten *et al.*, 2022; Polyakova *et al.*, 2015). Essa hipótese também detém embasamento em evidências que demonstram aumento hipocampal de BDNF em pacientes que faziam uso de antidepressivos (Chen *et al.*, 2001). Além disso, um estudo recente, de Casarotto *et al.* (2021), sugeriu que a sinalização do receptor TrkB, ao qual o BDNF se liga, pode ser mediada por fármacos antidepressivos, o que está relacionado à ação farmacológica deles.

1.3.2 Hipótese do Estresse Oxidativo

A hipótese etiológica da depressão que possui destaque na presente pesquisa é a do estresse oxidativo. Com a divulgação dos estudos de Gershman e colaboradores em 1954, o tema do estresse oxidativo e suas consequências fisiológicas começou a atrair a atenção de diversos campos da medicina, destacando-se pela sua relevância em pesquisas sobre a saúde e o funcionamento celular, abrindo portas para investigações mais aprofundadas sobre o impacto dos radicais livres no organismo e suas ligações com várias doenças (Gerschman *et al.*, 1954). Nesse contexto, o estresse oxidativo é caracterizado por um desajuste entre a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a habilidade do organismo em neutralizá-las com suas defesas antioxidantes (Bhatt; Nagappa; Patil, 2020).

Embora os subprodutos do estresse oxidativo e nitrosativo, como as Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) e as Espécies Reativas de Nitrogênio (ERNs), sejam frequentemente associados a efeitos adversos, é importante reconhecer seu papel benéfico na manutenção da homeostase fisiológica. Essas moléculas reativas são essenciais em processos biológicos,

como na imunidade inata, na qual a produção intensificada desses radicais por neutrófilos e macrófagos ativados, mediada pela NADPH oxidase, atua como um mecanismo de defesa contra patógenos. Além disso, o óxido nítrico, uma ERN, é crucial na regulação do tônus vascular e participa de sistemas de sinalização celular que modulam a proliferação celular e a apoptose (Umeno; Bijju; Yoshida, 2017; Valko *et al.*, 2007).

Portanto, não é a presença de EROs que é problemática, mas sim o seu excesso, que pode provocar alterações químicas irreversíveis e prejudiciais ao organismo (Schieber; Chandel, 2014).

Entretanto, devido ao grande consumo de oxigênio aliado à suscetibilidade do cérebro a essas espécies reativas, ocorre o desbalanceamento entre os sistemas oxidantes e antioxidantes, promovendo uma desregulação das funções cerebrais e afetando tanto a neurotransmissão quanto a neuroplasticidade, ao mesmo passo que promove a inflamação do tecido. Portanto, nesse contexto, esses elementos acabam contribuindo para processos de comprometimento sináptico e dano neuronal, que estão relacionados à depressão (Bhatt; Nagappa; Patil, 2020).

Para lidar com as espécies reativas, o corpo conta com a disposição de um sistema de proteção antioxidante. Esse sistema de defesa é composto por várias substâncias que, mesmo em pequenas quantidades, possibilitam diminuir ou impedir substancialmente o dano a um substrato suscetível à oxidação, conforme apontado por Halliwell (2001).

Nesse mesmo cenário, destaca-se a enzima glutathione reduzida (GSH) como uma dessas importantes moléculas e destacar a relação da atenuação dos seus níveis com a propensão cerebral ao estresse oxidativo, especialmente em áreas de alta atividade metabólica, como o hipocampo e o córtex pré-frontal, visto que o antioxidante em questão se destaca como neutralizador de EROs, nitrogênio e atua na recomposição outros antioxidantes encontrados no interior das células. Além disso, pesquisas recentes revelam que a diminuição de GSH está ligada à atrofia neuronal, neuroinflamação e ao comprometimento de inúmeras atribuições cognitivas. Dessa forma, é possível inferir a importância da glutathione reduzida como um indicador sensível de danos oxidativos, bem como seu importante papel como possível alvo terapêutico em distúrbios neuropsiquiátricos (Poladian *et al.*, 2023; Hashimoto *et al.*, 2023).

Ademais, é importante considerar também alguns desafios ao empregar antioxidantes para a imunomodulação. Um fator a ser levado em consideração é que a dosagem de antioxidantes não pode ser excessiva, a fim de não prejudicar as respostas imunológicas

normais. Somado a isso, observa-se que o momento da administração de antioxidantes é fundamental durante a evolução de uma condição inflamatória (Schieber; Chandel, 2014).

Cabe mencionar que condições como inflamação crônica e disfunção mitocondrial também promovem a superprodução de EROs. Visto que, quando os mecanismos de defesa antioxidante falham em conter esses radicais, essas espécies causam danos oxidativos extensos, incluindo peroxidação lipídica, oxidação de proteínas e geração de danos ao DNA, o que leva à degeneração das células e ao prejuízo de suas funções fisiológicas (Viebahn-Haensler; Fernández, 2024; Xu; Pang; Fan, 2025).

Adicionalmente, é viável abordar acerca da supressão da peroxidação lipídica, que, feita por compostos antioxidantes podem atuar bloqueando a cascata dessa via, a partir de reações com radicais peroxila e/ou alcóxila, resultando na formação de hidroperóxidos e radicais livres advindos do próprio antioxidante (Tiidus *et al.*, 1993). À exemplo, o ácido malondialdeído (MDA), que é quantificado a partir da reação com o ácido tiobarbitúrico e acontece por conta da decomposição dos hiperóxidos lipídicos, que podem ser analisados conforme suas concentrações, quantificando-as em amostras biológicas (Bonnes; Guérin, 1992).

1.4 Bases Neurais da Depressão: Estruturas Envolvidas e Mecanismos Associados

Diversas estruturas cerebrais estão relacionadas à fisiopatologia da depressão, especialmente aquelas pertencentes ao circuito cortico-límbico. (Filatova; Shadrina; Slominsky, 2021). Entre todas essas regiões cerebrais, faz-se importante destacar o papel do córtex pré-frontal (CPF), hipocampo (HC) e corpo estriado (CE), as quais apresentam alterações funcionais e estruturais no curso de um transtorno depressivo, estando ilustradas na Figura 2.

O CPF situa-se anteriormente aos córtices pré-motor e motor. Essa região anatômica costuma ser dividida nos seguintes segmentos: lateral, medial e orbital (Kenwood; Kalin; Barbas, 2022). Funcionalmente, o CPF influencia na atividade de: funções cognitivas, como memória de trabalho, atenção e tomada de decisão; motivação; e emoções (Chafee; Heilbronner, 2022; Fan *et al.*, 2024; Rolls, 2023). Nessa perspectiva, é possível compreender que o comprometimento das funções dessa área cerebral em pacientes com depressão possa estar associado aos sintomas de anedonia, desmotivação e disfunção cognitiva (Fan *et al.*, 2024; Zhang *et al.*, 2024).

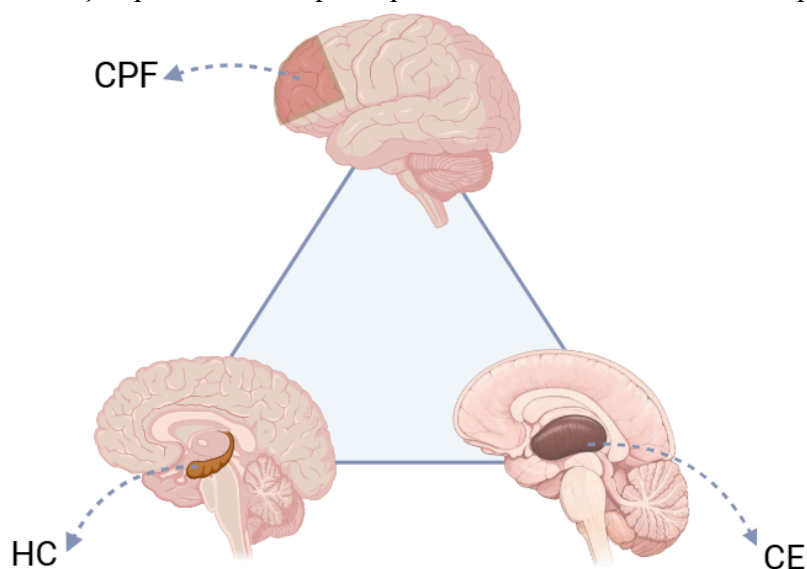
A relação entre depressão e essa região anatômica é indicada por estudos pós-morte e de neuroimagem, os quais identificaram alterações importantes no CPF de pacientes depressivos, como redução de densidade neuronal e de volume (Kandilarova *et al.*, 2019; Rajkowska *et al.*, 1999; Schmaal *et al.*, 2017). Ademais, pesquisas que utilizam a técnicas de estimulação cerebral têm evidenciado a melhora de sintomas de pacientes depressivos após a estimulação de áreas do CPF, como os córtices ventromedial e dorsolateral (Koenigs; Grafman, 2009; Salehinejad; Rostami; Ghanavati, 2015; Schutter, 2009).

O HC, por sua vez, é uma região cerebral encontrada no lobo temporal medial e está associado à formação de memória (Knierim, 2015). Essa região é essencial na fisiopatologia da depressão e é uma das áreas cerebrais mais estudadas nesse transtorno (Cattarinussi *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2017). Estudos clínicos e pré-clínicos já evidenciaram a ocorrência de apoptose de neurônios do HC de sujeitos com depressão (Pei *et al.*, 2020; Stockmeier *et al.*, 2004; Xu *et al.*, 2020). Em pacientes depressivos, a redução volumétrica dessa área associa-se a problemas de memória e vivência de situações estressoras. Além disso, a desregulação do HC pode afetar o funcionamento do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e, conseqüentemente, gerar alterações na resposta normal ao estresse (Macqueen; Frodl, 2011).

Outra região do cérebro de importância científica para a depressão é o CE, uma área que faz parte dos gânglios basais e possui como componentes o putâmen, núcleo caudado e estriado ventral. Funcionalmente, o CE está associado ao controle de movimentos voluntários, aos processos de reforçamento e recompensa, à tomada de decisões e à aprendizagem (Báez-Mendoza; Schultz, 2013; Cox; Witten, 2019; Kravitz; Kreitzer, 2012; Zhang *et al.*, 2018).

Assim como o CPF, tálamo e outras áreas cerebrais, sabe-se que o CE pode sofrer alterações em seus processos de ativação relacionadas a mecanismos de recompensa, o que possivelmente possui relação com sintoma de perda de prazer na depressão. Em pacientes depressivos, pesquisas observaram redução da ativação de estruturas do CE (Zhang *et al.*, 2013) e ausência de correlação inversa entre expectativa de recompensa e predição de erro no estriado ventral (processos associados ao sistema de recompensa), sendo essa correlação influenciada pela severidade do sintoma de anedonia (Greenberg *et al.*, 2015). Além disso, de acordo com estudos de imagem, pacientes com depressão apresentam redução de área cinzenta de estruturas do CE, como o putâmen e núcleo caudado, o que gera uma redução volumétrica dessas regiões (Grieve *et al.*, 2013; Khundakar *et al.*, 2011; Ma *et al.*, 2014).

Figura 2 – Representação piramidal das principais estruturas envolvidas na depressão.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2025), a partir da plataforma Biorender.

1.5 Abordagens Farmacológicas no Tratamento da Depressão

A história da farmacoterapia para depressão teve sua gênese a partir da descoberta da iproniazida. Essa substância, primordialmente empregada no combate à tuberculose, revelou-se, subsequentemente, como o primeiro inibidor da monoamina oxidase (Gill *et al.*, 2020; Sneader, 1985).

Com o avanço da farmacologia antidepressiva, surgiram agentes com perfis de risco menores. Consequentemente, as classes mais antigas, como os tricíclicos e os inibidores da monoamina oxidase, que possuem um risco inerente maior, passaram a ser reservados para pacientes que não responderam a outras opções de tratamento (Park; Zarate, 2019).

Por outro lado, o tratamento farmacológico de primeira linha contempla a utilização dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, como sertralina e fluoxetina, assim como a utilização de inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina, como por exemplo, a desvenlafaxina. Complementando essa abordagem, tem-se a agomelatina, que atua como agonista do receptor de melatonina, a bupropiona, que inibe a recaptação de noradrenalina e dopamina, e a mirtazapina, um antidepressivo tetracíclico atípico (Kennedy *et al.*, 2016).

Entretanto, embora exista uma ampla gama de opções, o tratamento farmacológico disponível atualmente enfrenta desafios significativos, uma vez que em grande parte apresentam alta incidência de efeitos colaterais, bem como problemas gastrointestinais,

aumento de peso, potenciais riscos para a saúde cardiovascular e disfunções sexuais, e, para além disso, o tempo necessário para que os efeitos terapêuticos se manifestem visivelmente pode levar várias semanas, afetando o manejo de casos severos e prementes (Dobrek; Głowacka, 2023).

1.6 Paradigmas Experimentais em Modelos Animais de Depressão

1.6.1 Modelo Animal de Depressão por Estresse Repetido Imprevisível

Modelos animais são comumente utilizados em pesquisas que precedem o âmbito clínico. A atuação desses modelos repercute na viabilização de pesquisas científicas que atuam no campo de estudos de fenômenos que incluem diversas doenças, como o transtorno depressivo, sendo importante como uma ferramenta viável para o estudo da fisiopatologia da doença, o aprimoramento científico e o abastecimento de novas estratégias no âmbito farmacológico (Nollet et al., 2021).

Nesse contexto, o modelo de estresse repetido imprevisível (ERI) destaca-se como um dos mais empregados na pesquisa pré-clínica, assumindo uma válida opção para a construção do estado depressivo em animais (Markov; Novosadova, 2022). Enfatiza-se, ainda, que a adoção desse protocolo garante um biomodelo capaz de mimetizar as condições de estresse as quais os seres humanos enfrentam no cotidiano (Luo, Y. *et al*, 2025).

Nessa ótica, o modelo ERI configura maior eficácia na mimese das condições ambientais estressoras moderadas e de natureza multifatorial as quais os seres humanos são submetidos, contrastando com a abordagem tradicional que ocorre em situações traumáticas (Willner, 1997, 2005, 2017). Entretanto, cabe lembrar que os protocolos experimentais adotados podem contar com adaptações em relação aos tipos de estímulos estressores, bem como em outros aspectos, como por exemplo o tempo de sua duração, como pode ser percebido no protocolo adotado e adaptado de Kumar, Kuhad e Chopra, 2011.

1.6.2 Linhagem BALB/c em Estudos Pré-clínicos sobre Depressão

A seleção de uma linhagem animal pertinente é um passo crítico que fundamenta a validade de modelos pré-clínicos de transtornos psiquiátricos e constitui um fator determinante na modulação, reprodutibilidade e sensibilidade experimental. A linhagem BALB/c foi escolhida para investigar as alterações neurobiológicas decorrentes da disfunção

do eixo HPA induzida por modelo animal de ERI, pois, essa, apresenta um fenótipo particularmente relevante para o estudo da depressão, visto que é caracterizada por uma elevada vulnerabilidade ao estresse, manifestando um repertório comportamental que mimetiza sintomas de depressão e ansiedade (De Brito *et al.*, 2025; Gama *et al.*, 2025). Adicionalmente, os animais BALB/c demonstram resistência a tratamentos antidepressivos convencionais, o que reflete uma complexa interação entre processos neuroinflamatórios e a desregulação do sistema de estresse (Prevot *et al.*, 2021).

A exposição a estímulos estressores desencadeia nesses animais uma resposta hormonal exacerbada, com elevação dos níveis de corticosterona e analogamente a ativação de vias inflamatórias no SNC, mecanismo diretamente correlacionado à sintomatologia depressiva (Chiba *et al.*, 2022). Dessa forma, compostos que atuam em vias imunomoduladoras, equilibrando as respostas inflamatórias na depressão, surgem como importantes e auspiciosos alvos para novas alternativas terapêuticas (CHEN *et al.*, 2023).

1.7 Beta-glucanas

Beta-glucanas são uma classe heterogênea de polissacarídeos, os quais são estruturados por monômeros β -D-glicose unidos por ligações glicosídicas (Ahmad; Kaleem, 2018; Bonfim-Mendonça *et al.*, 2017; Kaur *et al.*, 2019). Tais ligações, que podem ser β (1 \rightarrow 3), (1 \rightarrow 4) e (1 \rightarrow 6), influenciam na classificação das beta-glucanas como solúveis ou insolúveis (Ahmad; Kaleem, 2018; Bobade; Gupta; Sharma, 2022). Conforme Xiu *et al.* (2011), entre os fatores que afetam a solubilidade desses carboidratos, é possível citar a estrutura, composição e massa molecular, além da sua preparação bruta.

Desde a década de 1950, o interesse científico por beta-glucanas e o número de pesquisas publicadas sobre elas aumentaram consideravelmente (Kaur *et al.*, 2019). Esses polissacarídeos são fibras importantes para a dieta humana, estando presentes em diversos tipos de cereais (Ahmad *et al.*, 2012). Além de cereais, outras fontes em que se pode obter beta-glucanas de forma significativa são fungos, líquens, bactérias e algas marinhas (Bobade; Gupta; Sharma, 2022; Bonfim-Mendonça *et al.*, 2017; Kaur *et al.*, 2019). Nesta última fonte, as beta-glucanas podem ser encontradas nos gêneros de algas *Laminaria* spp., *Phytophthora* spp. e *Eisenia* spp. (Bobade; Gupta; Sharma, 2022; Kaur *et al.*, 2019; Men'shova *et al.*, 2013).

Fisiologicamente, as beta-glucanas são responsáveis por diversos efeitos benéficos no organismo humano. De acordo com Bobade, Gupta e Sharma (2022), a ação fisiológica desses

polissacarídeos depende de fatores como solubilidade, tipo de ligação química e estrutura conformacional.

Sabe-se, por exemplo, que as beta-glucanas detêm efeitos de imunomodulação potentes (Mundada; Mahajan, 2025). Nesse sentido, receptores de membrana de macrófagos, células dendríticas, monócitos e células NK reconhecem a presença de beta-glucanas, as quais estimulam a ativação dessas células imunes (Bobade; Gupta; Sharma, 2022). Além disso, as beta-glucanas possuem capacidade de provocar efeitos antioxidantes em nível central e periférico, conforme estudos de Kayali *et al.* (2005), Sener, Toklu e Cetinel (2007) e Wilczak *et al.* (2015).

Entre seus inúmeros efeitos biológicos, as beta-glucanas possuem importante ação prebiótica no trato gastrointestinal (Bobade; Gupta; Sharma, 2022). Além disso, elas podem regular os níveis de glicose e insulina no sangue, reduzir níveis de colesterol e pressão arterial e auxiliar na cicatrização de feridas (Bobade; Gupta; Sharma, 2022; Mundada; Mahajan, 2025). Esses efeitos tornam esses polissacarídeos importantes elementos de investigação científica no tratamento de doenças cardiometabólicas.

As beta-glucanas também possuem potencial terapêutico em doenças e condições que afetam o SNC o que vem sendo evidenciado por pesquisas pré-clínicas e clínicas. No estudo de Lacasa *et al.* (2023), foi observado que a suplementação alimentar com beta-glucanas é capaz de promover uma melhora da fadiga cognitiva em pacientes com encefalomielite miálgica. Em relação à memória, Hu *et al.* (2022) identificaram ação cognitiva benéfica da suplementação de três beta-glucanas em camundongos. No que se refere aos transtornos de desenvolvimento, as beta-glucanas modularam sintomas comportamentais de autismo no estudo de Raghavan *et al.* (2022).

O potencial farmacológico desses polissacarídeos também é objeto de estudo nas duas condições psiquiátricas mais prevalentes no mundo, a ansiedade e depressão. Nesse sentido, utilizando um modelo animal de ansiedade induzido através de infecção por *Toxoplasma gondii*, Xu *et al.* (2022) identificou atenuação de comportamentos ansiosos promovidos pela administração de beta-glucana. Já nos estudos de Zhao *et al.* (2024b) e Zhao *et al.* (2024a), observou-se potencial preventivo e interventivo, respectivamente, de beta-glucanas sobre modelos animais de depressão induzida por estresse repetido.

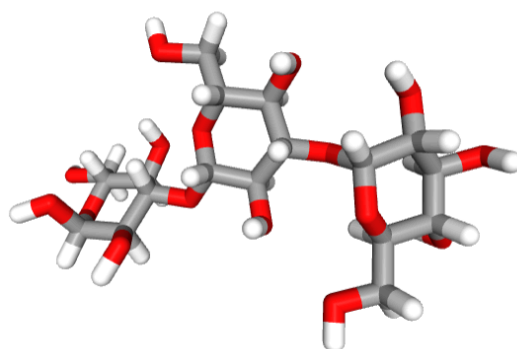
Entre as beta-glucanas utilizadas em pesquisas experimentais sobre depressão, destaca-se que a principal fonte de obtenção desse carboidrato são os fungos, especialmente *Saccharomyces cerevisiae* (Chen, B. *et al.*, 2023; Ren *et al.*, 2024; Song *et al.*, 2025; Zhao *et*

al., 2024b). Até recentemente, o uso de beta-glucanas extraídas de algas marinhas nesse contexto experimental nunca havia sido desenvolvido, a exemplo da laminarina.

1.7.1 Laminarina: atividade biológica

Laminarina é uma beta-glucana encontrada em espécies de algas marinhas marrons (Holdt; Kraan, 2011). De acordo com Salmeán *et al.* (2017), a maior quantidade de polissacarídeos encontrada nessas algas corresponde à laminarina. Esse polissacarídeo detém a estrutura de uma cadeia glicosídica com ligações lineares do tipo β -(1 \rightarrow 3), além de possuir significativa solubilidade em água e baixo peso molecular (Becker *et al.*, 2020; Kadam; Tiwari; O'Donnell, 2015). A laminarina possui fórmula molecular $C_{18}H_{32}O_{16}$ e sua estrutura química pode ser consultada na Figura 3.

Figura 3 – Representação tridimensional da estrutura da laminarina, β -glucana derivada de algas marinhas pardas.



Fonte: Obtido a partir de PubChem CID 439306.

Devido ao seu potencial terapêutico e bioatividade, essa beta-glucana tornou-se importante objeto de interesse científico na atualidade (Pramanik *et al.*, 2024). Estudos *in vitro* e *in vivo* com a laminarina têm evidenciado sua ação benéfica em condições como diabetes e obesidade (Calderwood *et al.*, 2021; Yang *et al.*, 2017). Esses efeitos estão relacionados com a atividade anti-hiperglicêmica dessa beta-glucana e a sua propriedade de aumentar a secreção do peptídeo semelhante ao glucagon (Karuppusamy *et al.*, 2022; Yang *et al.*, 2017).

O polissacarídeo em foco também possui ação antitumoral. Conforme os estudos de Park *et al.* (2013), Remya *et al.*, (2018) e Sanniyasi *et al.* (2023), os possíveis mecanismos associados a essa ação envolvem necrose ou apoptose de células cancerígenas. Além disso, a

laminarina possui propriedades curativas sobre feridas, sendo capaz de favorecer a ocorrência de mecanismos de adesão e proliferação celular (Karuppusamy *et al.*, 2022; Pramanik *et al.*, 2024).

No campo de transtornos neuropsiquiátricos, há uma escassez de investigação científica acerca da ação biológica da laminarina. Em relação à depressão, apenas Nascimento (2025) conduziu uma pesquisa para avaliar o efeito farmacológico da laminarina nesse transtorno. Nessa pesquisa, confirmou-se o efeito antidepressivo dessa beta-glucana em um modelo animal de depressão induzido por corticosterona, utilizando camundongos de linhagem Balb/c. Além desse estudo, laminarina já foi utilizada como um bloqueador de efeitos antidepressivos através da ligação com o receptor de dectina-1 nas pesquisas de Bao *et al.* (2017) e Bao *et al.* (2016).

Além das ações biológicas supracitadas, a laminarina também destaca-se por possuir efeitos imunomodulatórios e antioxidantes (Fakhri *et al.*, 2021; Karuppusamy *et al.*, 2022). Esses efeitos foram observados no estudo de Park *et al.* (2020), no qual foi utilizado um modelo animal de isquemia/reperfusão transitória do prosencéfalo. Nessa pesquisa, o tratamento prévio com laminarina preveniu a morte de neurônios piramidais do hipocampo e reduziu os níveis de IL-1 β , TNF- α e ânion superóxido nas células neuronais (Park *et al.*, 2020). Em outro estudo, a laminarina reduziu a produção de EROs e modulou a produção de IL-6 em células da pele (Ozanne *et al.*, 2020).

O efeito antioxidante dessa beta-glucana depende do seu peso molecular, de acordo com Rajauria *et al.* (2021). Conforme Zhong *et al.* (2019), existem três mecanismos envolvidos nos efeitos antioxidantes promovidos por polissacarídeos marinhos: modulação do sistema antioxidante, eliminação de espécies reativas de oxigênio e regulação de vias de sinalização mediadas por estresse oxidativo.

Corroborando isso, as pesquisas existentes investigando a ação antioxidante da laminarina evidenciam, especialmente, danos provocados por radicais livres e EROs (Zargarzadeh *et al.*, 2020). Nessas pesquisas, observou-se a capacidade da laminarina em aumentar níveis de enzimas antioxidantes, como catalase, superóxido dismutase e glutathione peroxidase, e reduzir níveis de malondialdeído (Cheng *et al.*, 2011; Jiang *et al.*, 2018; Zhou *et al.*, 2025). Apesar do enorme potencial desse polissacarídeo em regular o estresse oxidativo, não foram realizados até hoje estudos que investigassem se os efeitos da laminarina em um modelo animal de depressão induzida por ERI estão relacionados aos sistemas oxidantes e antioxidantes.

1.7.2 Laminarina: mecanismos moleculares

Em virtude das ações biológicas e terapêuticas da laminarina, faz-se imprescindível compreender os mecanismos moleculares envolvidos nesses processos. Consoante He *et al.* (2023), ainda não se conhece por qual mecanismo de ação a laminarina atua no organismo. Apesar disso, muitas pesquisas encontraram evidências dos possíveis mecanismos biológicos da laminarina (He *et al.*, 2023; Park *et al.*, 2013; Xie *et al.*, 2010; Zeng *et al.*, 2025; Ji; Ji; Zhang, 2012).

Estudos relatam a possibilidade de a laminarina atuar através do eixo intestino-cérebro, já que alterações na microbiota intestinal estão relacionadas na literatura científica com aspectos interligados à depressão (Fakhri *et al.*, 2021; Reyes-martínez *et al.*, 2023). No seu estudo, He *et al.* (2023), por exemplo, investigaram como a laminarina reduz níveis de lipídios *in vitro* e *in vivo*, sugerindo que esse efeito ocorre mediado pela regulação negativa da expressão de Niemann–Pick C1-like 1 protein (NPC1L1), que está envolvido no transporte de colesterol. Outro exemplo são os estudos com células humanas cancerígenas do cólon. Ji, Ji e Zhang (2012) apontaram que a apoptose dessas células provocada pela laminarina é mediada por um mecanismo mitocondrial que envolve alteração dos níveis celulares de EROs, cálcio, pH, Cyt-C e caspases 3 e 9. Na pesquisa de Park *et al.* (2012), por sua vez, a apoptose de células humanas cancerígenas do cólon induzida por laminarina está associada à via do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-IR).

No contexto de ligantes moleculares da laminarina, é importante citar a Dectina-1, que é um receptor do tipo lectina C presente nas membranas celulares de células do sistema imune, como macrófagos e células dendríticas (Brown, 2006; Marakalala; Kerrigan; Brown, 2011; Xie *et al.*, 2010). A Dectina-1 possui função antifúngica e reconhece moléculas beta-glucanas de fungos, mas também pode responder imunologicamente a outros organismos patogênicos, como bactérias e parasitas (Drummond; Brown, 2013; Lefèvre *et al.*, 2013).

Quanto ativado, as respostas celulares induzidas por esse receptor ocorrem através do motivo de ativação baseado em tirosina (ITAM), que sofre fosforilação em seus resíduos de tirosina e, seguidamente, interage com tirosina quinase do baço (Syk), ativando-a. Essa ativação, por sua vez, gera efeitos imunológicos inatos ou adaptativos (Plato; Willment; Brown, 2013). A Dectina-1, então, medeia tanto a sinalização do domínio de recrutamento (CARD9) quanto da via quinase serina-treonina (Raf-1), ambas possíveis pela ativação de Syk, e que culminam na ativação de NF-κB. Além dessa cascata de reação, a ativação de

Dectina-1 também ativa o fator nuclear de células T ativadas (NFAT) em células imunes (Kalia; Singh; Kaur, 2021).

Na literatura existente, a laminarina têm sido empregada tanto como agonista quanto antagonista de Dectina-1 (Smith *et al.*, 2018). Além disso, a ligação dessa beta-glucana com Dectina-1 é importante no contexto de doenças que afetam o sistema nervoso central e de neuroinflamação, o que é ilustrado em estudos utilizando modelos animais de Parkinson, depressão e hemorragia cerebral (Ding *et al.*, 2022; Nascimento, 2025; Zhao *et al.*, 2026). Porém, é importante mencionar que Smith *et al.*, 2018 também cita que a eficácia da Laminarina gera certa controvérsia científica, visto que o funcionamento da mesma pode ser dependente de algumas características base, tais como seu peso molecular, solubilidade, níveis de ramificação, dentre características bioquímicas e de interação.

2 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

A depressão se destaca como uma das principais responsáveis pela vulnerabilidade, incapacidade e diminuição da qualidade de vida dos indivíduos, comprometendo a performance e rendimento na vida diária das pessoas acometidas (OMS, 2022).

Embora o transtorno represente uma das principais causas que levam à incapacidade funcional dos indivíduos em todo o mundo, ainda existem lacunas que permeiam a compreensão dos processos fisiopatológicos da doença e a elucidação das ações de intervenções terapêuticas baseadas nos usos de antidepressivos (Liu *et al.*, 2014).

Diante do exposto, cabe ressaltar que menos de 50% dos pacientes tratados com a terapia farmacológica convencional obtêm sucesso no tratamento (Zhang; Yao; Hashimoto, 2023). Assim, é pertinente mencionar que mesmo após um tratamento de longo prazo, certos pacientes podem experimentar o reaparecimento dos sintomas e apresentar baixa melhoria nos aspectos cognitivos (Baune; Brignone; Larsen, 2018; McIntyre *et al.*, 2013).

Adicionalmente, é importante salientar que inúmeras pesquisas apontam que a inflamação possui envolvimento no contexto da fisiopatologia da depressão e isso pode estar relacionado a eficácia do tratamento (Uher *et al.*, 2014). Dessa forma, a utilização de compostos imunomoduladores surge como uma estratégia eficiente no contexto da fisiopatologia da doença, pois, essa abordagem está associada à redução do contexto inflamatório associado à doença (Chen, T. *et al.*, 2023).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Avaliar os efeitos comportamentais e neuroquímicos da laminarina administrada em camundongos BALB/c em modelo animal de depressão induzido por estresse repetido imprevisível (ERI).

3.2 Objetivos específicos

- Averiguar os efeitos da laminarina nos comportamentos depressivos, na memória de reconhecimento e de trabalho e no comportamento locomotor de animais submetidos ao protocolo de ERI.
- Investigar a influência da laminarina na modulação dos níveis de estresse oxidativo em três áreas cerebrais: córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado.
- Analisar os efeitos da laminarina na variação do peso corporal em animais submetidos ao modelo de depressão induzido por ERI.

4 METODOLOGIA

4.1 Animais

Foram obtidos 60 camundongos machos de linhagem Balb/c, com pesos entre 25 e 30 g, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal do Ceará (UFC). Esses roedores foram alojados no Biotério Setorial Prof. Eduardo Torres, localizado no Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFC, sendo separados em grupos de 5 animais/caixa, expostos a ciclos claro-escuro de 12h e aclimatados a uma temperatura de 24 ± 2 °C. Os camundongos tiveram acesso livre à água e comida (excetuando-se os dias aos quais foram submetidos a alguns agentes estressores específicos do protocolo adotado de ERI).

A escolha do sexo da linhagem adotada se justifica pela maior sensibilidade que apresentam a déficits de memória, ao passo que contrariamente, fêmeas tendem a demonstrar maiores adaptações cognitivas devido a fatores hormonais (Luine *et al.*, 2017).

Cabe ressaltar, ainda, que a pesquisa transcorreu com a aprovação da Comissão de Ética e Pesquisa Animal da Universidade Federal do Ceará (CEUA nº 8339161123), conforme detalhado no Anexo A. Os protocolos adotados durante a execução da pesquisa seguiram as orientações do Guia de Cuidados e Usos de Animais de Laboratório do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (NIH, 1996), e sob conformidade com as diretrizes do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal – COBEA.

Sobretudo, é importante mencionar que esses animais foram aclimatados em condições de enriquecimento ambiental, as quais podem ser consultadas nos estudos de Mellor e Beausoleil (2015) e Mellor *et al.* (2020), que apontam a relação entre o vínculo entre o bem-estar do animal e a qualidade do ambiente ao qual é submetido, a fim de proporcionar a manifestação de capacidades, habilidades e experiências comportamentais positivas.

4.2 Aplicações

4.2.1 Laminarina

Durante sete dias consecutivos, foi administrada laminarina (LAM, Cat.: YL02421, Biosynth, Suíça), obtida de *Eisenia bicyclis*, na dose de 20 mg/kg por via intraperitoneal (i.p.). A substância foi previamente solubilizada em solução salina a 0,9% (SAL).

A dose de Laminarina utilizada foi baseada em um estudo anterior do Laboratório de Neuropsicofarmacologia da UFC, especificamente no trabalho sobre o efeito antidepressivo-simile da laminarina no modelo animal de depressão induzido por corticosterona, de Nascimento (2025), e no estudo de Bao *et al.* (2017) que investigou a ação biológica de beta-glucanas em modelo animal de depressão. A dose foi ajustada de acordo com o peso molecular e o perfil de segurança do composto.

4.2.2 Desvenlafaxina

Succinato de desvenlafaxina monoidratada (DVS) (EUROFARMA LABORATÓRIOS, S.A) foi macerada e dissolvida em solução salina à 0,9 % e administrada pela via oral (gavagem), na dose de 10mg/kg, em volume de 10ml/kg, durante 7 dias seguidos. O cálculo para a dosagem utilizada para DVS baseou-se em estudos anteriores desenvolvidos no laboratório de Neuropsicofarmacologia da UFC (Sousa *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2013).

4.3 Protocolo de depressão-símile por Estresse Repetido Imprevisível (ERI)

O protocolo de ERI que foi utilizado no presente projeto possui duração de 21 dias e é constituído pelos seguintes estressores: natação em ambiente frio ou temperatura ambiente; pinça na cauda; privação de água e comida; iluminação noturna. No protocolo, também há dias com ausência de estresse. Os detalhes do protocolo estão expostos na Tabela 1.

Tabela 1 – Tabela de protocolo de ERI adotado no estudo.

Ordem	Estímulo Estressor	Duração	Período
1º dia	Natação em ambiente frio (12°C)	5min	Matutino
2º dia	Pinça na cauda	30s	Vespertino
3º dia	Privação de água e comida	24h	Noturno
4º dia	Iluminação noturna	12h	Noturno
5º dia	Ausência de estresse	-	-
6º dia	Natação em temperatura ambiente (23 ± 2°C)	15min	Matutino
7º dia	Pinça na cauda	60s	Vespertino
8º dia	Natação em ambiente frio (12°C)	5min	Matutino
9º dia	Iluminação noturna	12h	Noturno
10º dia	Ausência de estresse	-	-
11º dia	Natação em temperatura ambiente (23 ± 2°C)	10min	Matutino
12º dia	Pinça na cauda	90s	Vespertino
13º dia	Natação em ambiente frio (12°C)	5min	Matutino
14º dia	Privação de água e comida	24h	Noturno
15º dia	Iluminação noturna	12h	Noturno
16º dia	Ausência de estresse	-	-
17º dia	Pinça na cauda	60s	Vespertino
18º dia	Natação em temperatura ambiente (23 ± 2°C)	15min	Matutino
19º dia	Natação em ambiente frio (12°C)	5min	Matutino
20º dia	Iluminação noturna	12h	Noturno
21º dia	Privação de água e comida	24h	Matutino

Fonte: Elaborado pela própria autora via software Microsoft Excel, adaptado de Kumar, Kuhad e Chopra, 2011.

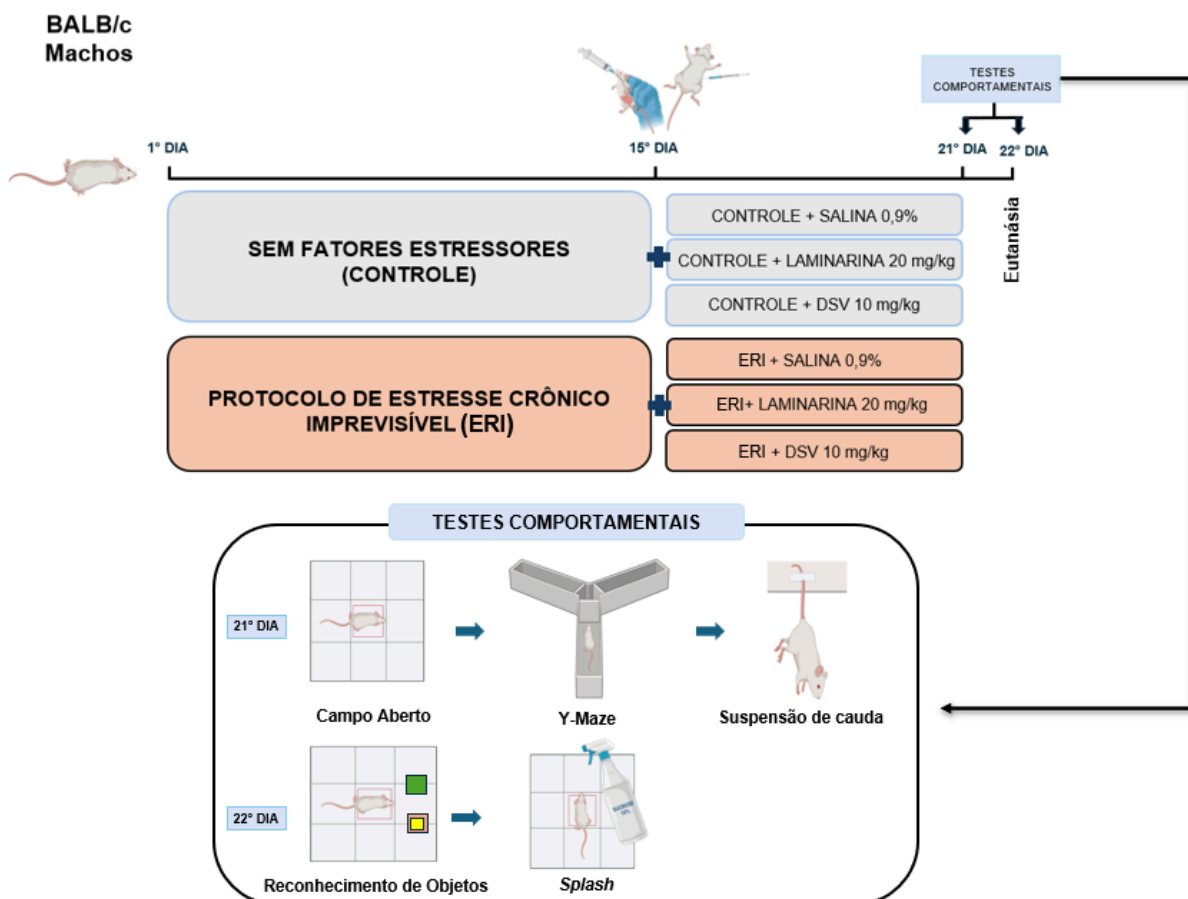
4.4 Desenho Experimental

Sessenta camundongos machos Balb/c, com aproximadamente 60 dias de idade, foram selecionados para o experimento e divididos de forma aleatória em 6 grupos, conforme a organização da logística do protocolo a ser executado. Os animais foram dispostos em grupo controle (CTL) ou ERI, recebendo tratamento de solução salina (SAL), laminarina (LAM) ou desvenlafaxina (DSV). Nessa perspectiva, foram utilizados os seguintes grupos:

- a) Grupo 01: CTL + SAL (via oral);
- b) Grupo 02: ERI + SAL (via oral);
- c) Grupo 03: CTL+ LAM (20mg/kg, via intraperitoneal);
- d) Grupo 04: ERI + LAM 20 (mg/kg, via intraperitoneal);
- e) Grupo 05: ERI + DSV (10 mg/kg, via oral);
- f) Grupo 06: CTL + DSV (10 mg/kg, via oral).

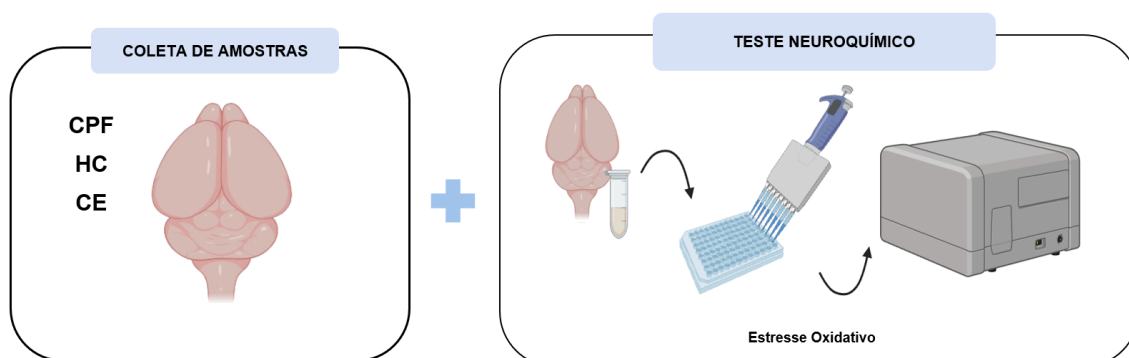
Os animais de todos os grupos foram aclimatados em gaiolas respeitando a locação de 5 animais por caixa, somando assim, duas caixas/grupo. Além disso, todos os 6 grupos, independentemente da condição de controle ou da submissão ao (ERI) foram expostos à condução de testes comportamentais após a finalização dos 21 dias de protocolo experimental. Entretanto, no vigésimo primeiro dia, os animais somente foram conduzidos aos testes comportamentais 1h após a realização de todo o protocolo diário, onde durante esses 60 minutos, foram acondicionados em uma sala com iluminação vermelha, visando-se a atenuação de possíveis vieses em relação a conduta do protocolo diário com os testes a serem empregados. Dessa forma, após a condução dos procedimentos acima, foi feita a eutanásia desses animais através do método de decapitação e feita a coleta de sangue dos 10 animais/grupo. Além disso, foram extraídos através do método de dissecação as áreas cerebrais referentes ao CPF, HC e CE.

Figura 4 – Desenho experimental do protocolo adotado no estudo.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2025), a partir da plataforma Biorender.

Figura 5 – Representação esquemática das áreas cerebrais analisadas e do protocolo de bancada adotado para tais análises.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2025), a partir da plataforma Biorender.

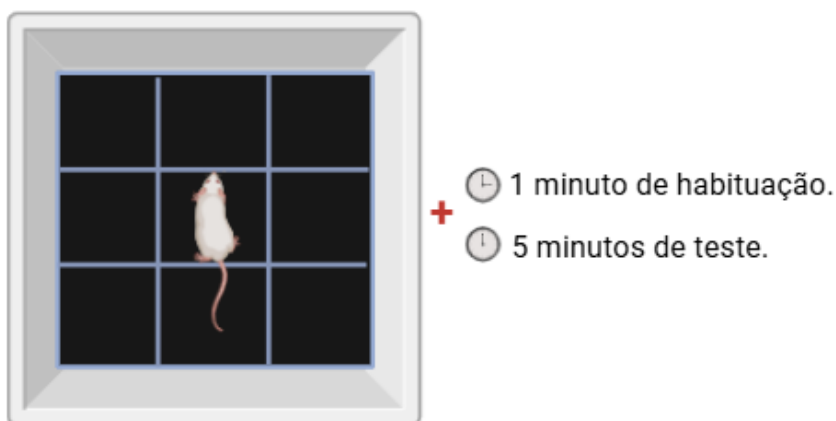
4.5. Testes Comportamentais

4.5.1 Teste de Campo Aberto

O Teste de Campo Aberto é uma ferramenta importante para a avaliação do comportamento exploratório e locomotor dos animais (Archer, 1973). Essa avaliação ocorreu no vigésimo primeiro dia de protocolo para cada um dos grupos estabelecidos, com o objetivo de analisar os padrões de atividade locomotora e comportamento exploratório dos animais em suas respectivas logísticas experimentais.

A avaliação foi realizada utilizando um aparato em acrílico nas dimensões de 30 cm × 30 cm x 15 cm cuja base demarcada em 9 quadrantes de tamanhos iguais. Os animais foram colocados um por vez no centro da caixa previamente higienizada e iniciou-se a contagem de 6 minutos totais, sendo o primeiro minuto destinado apenas a habituação. Os 5 minutos seguintes constituíram o tempo efetivo de teste, durante o qual foram registrados o número de (crossings) cruzamentos por quadrante com travessia completa das 4 patas do animal, o comportamento de autolimpeza (grooming) e a exploração em pé (rearing).

Figura 6 – Representação do protocolo de teste de Campo Aberto.



Fonte: Elaborado pela própria autora (2025), a partir da plataforma Biorender.

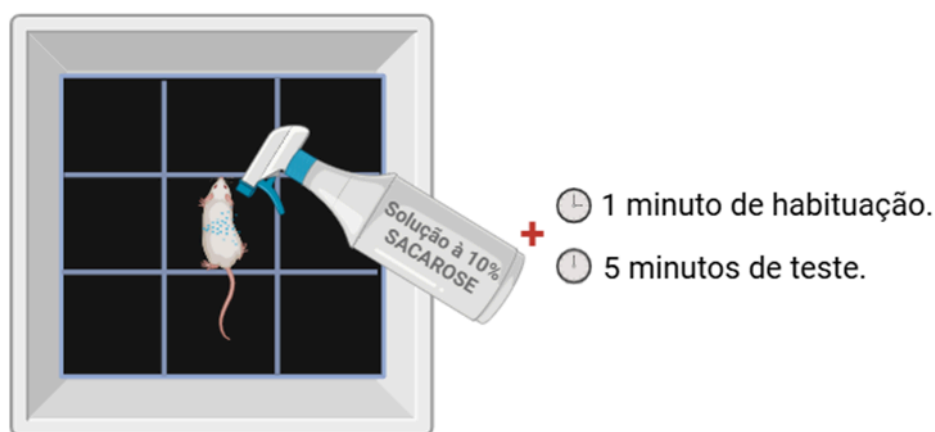
4.5.2 Teste de Splash (Borrifagem)

Por meio do teste de Splash, avalia-se o comportamento automotivacional do animal, que se manifesta por meio de ações de autocuidado, como o comportamento de limpeza (Yalcin; Aksu; Belzung, 2005). No vigésimo primeiro dia de protocolo, os animais foram habituados ao aparato, visando-se atenuar a interferência da sensação de ambiente novo no dia do teste propriamente dito.

Para a realização do teste utilizou-se uma caixa de acrílico transparente obedecendo às dimensões de 30cm × 30cm × 20 cm. Sendo assim, o animal foi direcionado ao centro do campo e paralelamente foi feita a contagem de 6 minutos totais, sendo o primeiro minuto referente a habituação do animal no aparato e os demais minutos referentes ao teste.

Após a contabilização do minuto de habituação, uma solução a 10% de sacarose foi borrifada no dorso do animal em curso de teste, objetivando analisar a influência do aspecto da solução no comportamento de autolimpeza (grooming) do roedor. Em sequência foram registrados os parâmetros de latência para iniciar o grooming, a frequência e o tempo gasto (Yalcin; Aksu; Belzung, 2005).

Figura 7 – Representação do protocolo de teste de Reconhecimento de Objetos



Fonte: Elaborado pela própria autora (2025), a partir da plataforma Biorender.

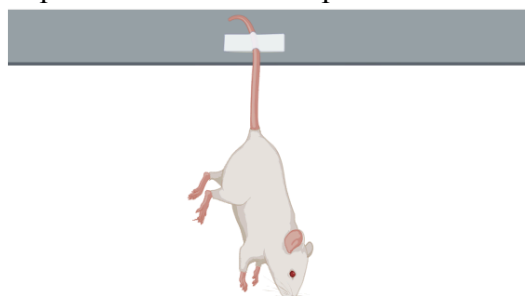
4.5.3 Teste de Suspensão de Cauda (TSC)

Esse teste é um dos principais métodos de avaliação de comportamentos do tipo depressivo-símile e de enfrentamento em roedores, sendo amplamente utilizado no desenvolvimento de fármacos antidepressivos. Para a execução do mesmo, cada camundongo foi suspenso pela cauda utilizando-se de uma fita adesiva, posicionada a 1 cm de sua extremidade, a uma altura de 50 cm da superfície (conforme ilustrado na Figura X). Em sequência foi feita a contagem e o registro do tempo de imobilidade do animal durante os 6 minutos de teste (Steru *et al.*, 1985).

O padrão de imobilidade mencionado anteriormente e observado em testes reflete uma consequência do estresse agudo: após tentativas de fuga sem sucesso, o desgaste físico ultrapassa a motivação do animal para continuar tentando, resultando na adoção de uma postura imóvel (Cryan; Mombereau; Vassout, 2005)

Sendo assim, cabe ressaltar que a execução do teste se deu com os devidos cuidados em relação ao controle das condições ambientais, visando-se a atenuação de quaisquer vieses sonoros, visuais ou olfativos.

Figura 8 – Representação do protocolo de teste Suspensão de Cauda



⌚ 6 minutos

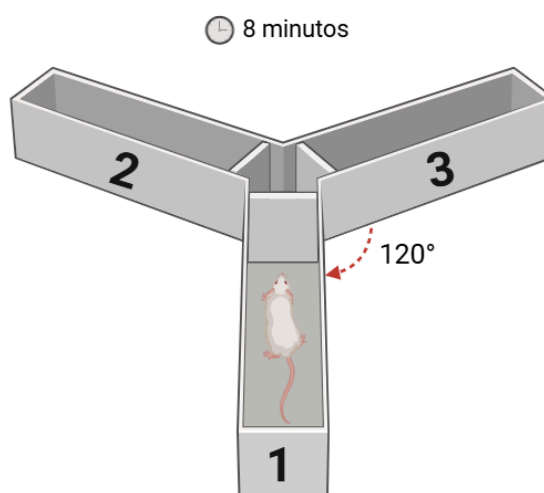
Fonte: Elaborado pela própria autora (2025), a partir da plataforma Biorender.

4.5.4 Teste de Labirinto em Y (Y-Maze)

O teste consiste na avaliação da memória operacional e do aprendizado utilizando-se como parâmetro de análise o índice de alternâncias espontâneas em um aparato em formato de labirinto em (Y). Esse objeto é constituído por três zonas(braços visitados) idênticos, apresentando as dimensões de 40 cm de comprimento, 5 cm de largura e 16 cm de altura, dispostos simetricamente em ângulos de 120° entre si (Sarter; Bodewitz; Stephens, 1988) e de acordo com a representação da Figura 9.

A execução do teste se deu no vigésimo primeiro dia de protocolo. Para isso, anterior a inicialização do teste, o aparato foi higienizado, secado e teve suas zonas(braços) numeradas de 1 à 3, de forma ficarem aptas a recepção do animal. A partir disso, cada animal foi direcionado ao centro dessa arena e foram registradas as entradas feitas por cada animal em cada braço, durante 8 minutos, levando-se em consideração que cada entrada consistiu no atravessamento completo do corpo do animal no braço ao qual se direcionou. Sendo assim, foi possível estabelecer a análise do número de entradas que não escolhidas repetidamente pelos animais a partir da fórmula: % Alternações espontâneas = $(n / (n - 2)) \times 100$. Dessa forma, considera-se que uma alternância é esperada quando o animal entra em uma zona diferente das duas anteriormente escolhidas. A partir disso foi possível calcular o percentual de alternâncias como sendo a razão entre o número de alternâncias corretas(esperadas)(n) pelo total de possibilidades realizadas durante os 8 minutos de observação(n-2) x 100.

Figura 9 – Representação do protocolo de teste de Labirinto em Y (Y-Maze)



Fonte: Elaborado pela própria autora (2025), a partir da plataforma Biorender.

4.5.5 Teste de Reconhecimento de Objetos

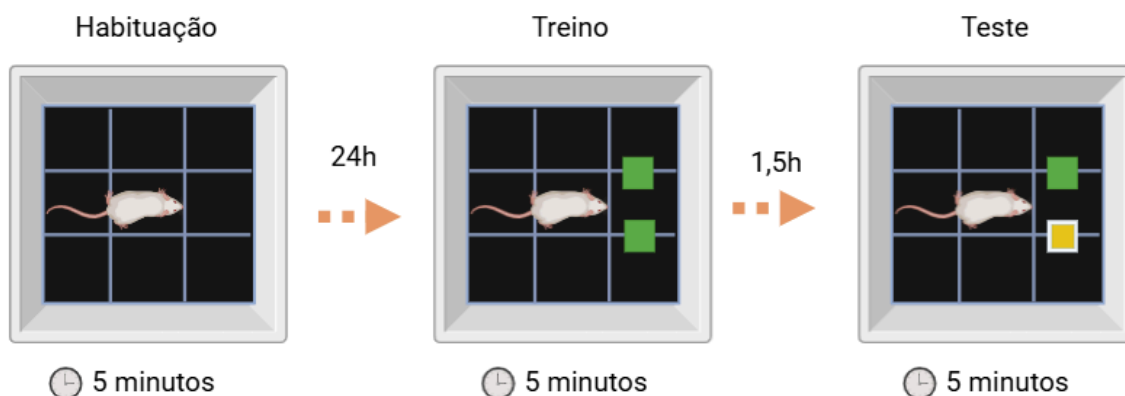
O emprego desse teste consiste em um método robusto para a mensuração da capacidade de discriminação de estímulos familiares e inéditos à partir de objetos. Dessa forma, objetiva servir como ferramenta de avaliação da memória de reconhecimento.

O protocolo foi dividido em 3 etapas posteriores a higienização de aparatos e objetos. A primeira consistiu na habituação de cada animal ao aparato vazio durante 5 minutos, visando-se a exploração do ambiente. No dia posterior, iniciou-se a segunda sessão, de treinamento, em que cada camundongo foi reintroduzido ao mesmo aparato do dia anterior, desta vez, contendo 2 objetos indistintos. Paralelamente foi contabilizado e registrou-se a exploração de cada animal por 5 minutos (Figura tal).

O terceiro momento aconteceu 1,5h após a sessão de treinamento. Essa etapa consistiu no período de teste onde foi avaliada a memória de curto prazo. Nesta fase, um dos objetos familiares foi substituído por um objeto novo, tendo suas características de tamanho, e cor diferentes. Dessa forma foi possível registrar o tempo de exploração de cada objeto durante 5 minutos, para posteriores análises.

Para a análise desses dados, calculou-se o índice de discriminação, que é definido pela fórmula: $(TB - TA) / TE$. Nesta fórmula, o TB representa o tempo de permanência do animal explorando o objeto inédito, TA refere-se ao tempo explorando o objeto familiar e TE é o tempo total de exploração de ambos (Furini *et al.*, 2010).

Figura 10 – Representação do protocolo de teste de Reconhecimento de Objetos

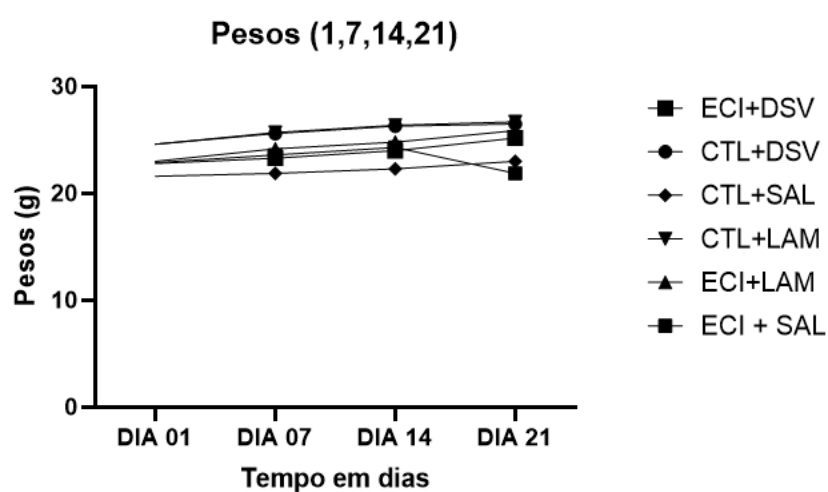


Fonte: Elaborado pela própria autora (2025), a partir da plataforma Biorender.

4.6 Cálculo do peso corporal dos grupos controle e ERI

As variações de peso corporal dos animais foram registradas durante o transcorrer do protocolo experimental, com pesagens realizadas e registradas nos dias 1, 7, 14 e 21, conforme descrito na Figura 11.

Figura 11– Representação em curva de média de pesos em (g)



Representação da evolução do peso corporal (em gramas) de seis grupos experimentais distintos, medidos nos dias 1, 7, 14 e 21 do protocolo experimental. Os grupos são identificados na legenda como ECI+DSV, CTL+DSV, CTL+SAL, CTL+LAM, ECI+LAM e ECI+SAL, representando diferentes condições ou tratamentos aplicados. As linhas conectam os pontos de dados médios para cada grupo em cada dia de medição, ilustrando as tendências de ganho ou manutenção de peso ao longo do período experimental.

Nos dias 7 e 14 os dados foram coletados apenas os dados referentes aos pesos dos animais para o controle interno de verificação, sendo assim, somente os valores do peso inicial e final de cada animal/grupo considerados. Dessa forma, o cálculo referente ao ganho ou perda de massa total foi determinado à partir da subtração do peso inicial (dia 1) do peso final (dia 21).

4.7 Testes neuroquímicos

4.7.1 *Quantificação dos níveis de glutathiona reduzida (GSH)*

Para avaliar a atividade das defesas antioxidantes nas amostras cerebrais, foi realizada a quantificação dos níveis de glutathiona reduzida (GSH). Metodologicamente, essa análise fundamenta-se na reação do reagente de Ellman (ácido 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoico) ou DTNB) com agrupamentos de sulfidrilas livres, o que resulta numa mudança de cor que foi quantificada pelo método espectrofotométrico, utilizando um leitor de microplacas ELISA em uma absorvância de 412 nm (Sedlak; Lindsay, 1968). Previamente a esse teste neuroquímico, as amostras cerebrais de CPF, HC e CE foram diluídas (10% p/v) em tampão EDTA 0,02 M e, posteriormente, submetidas à adição de água destilada (40 µL) e ácido tricloroacético a 50% (10 µL). Essas amostras, então, foram centrifugadas a uma velocidade de 5.000 rpm durante um período de 15 minutos e temperatura de 4 °C. Após esse processo, o sobrenadante de cada amostra foi obtido para análise dos níveis de GSH.

Microplacas de placa de ELISA de 96 poços foram utilizadas para essa metodologia. A quantidade de 65,5 µL de amostra ou branco foi adicionada em cada poço, seguida de solução tampão Tris-HCl com EDTA 0,02 M (pH 8,9, 131,1 µL) e solução de DTNB 0,01 M. Após um minuto à adição de DTNB em todos os poços, a mensuração da absorvância (em 412 nm) das amostras na microplaca em um leitor de ELISA foi empreendida. O cálculo dos níveis de GSH nas amostras foi determinado com base em uma curva-padrão de glutathiona, construída a partir de diluições sucessivas de uma solução de GSH (1 mg/mL) até atingir a menor concentração de 1,56 µg/mL. Os dados obtidos foram lidos nas medidas de µg de GSH por grama de tecido (µg/g).

4.5.2 *Quantificação da peroxidação lipídica (TBARS)*

Para mensurar a peroxidação lipídica nas áreas cerebrais de córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado, foi realizada a quantificação das espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). Primeiramente, as áreas cerebrais foram homogeneizadas em tampão de fosfato de potássio monobásico 50 mM, em pH 7,4. Seguidamente, 63 µL de cada amostra foram adicionados em microtubos tipo Eppendorf junto com 100 µL de ácido perclórico a 35%. Os microtubos foram centrifugados a uma temperatura de 4° por 10 minutos e velocidade de 10.000 rpm. Então, foram recolhidos 150 µL de sobrenadante, aos quais foram

adicionados 50 μL de ácido tiobarbitúrico a 1,2%. Essas amostras foram mantidas em banho-maria a uma temperatura de 95°C por 30 minutos. Posteriormente, foram utilizadas microplacas de ELISA de 96 poços, com adição de 150 μL de amostra ou branco em cada poço. A mensuração dos níveis de TBARS ocorreu após análise da placa por um leitor de ELISA em absorvância de 535 nm. Os dados obtidos foram expressos como μg de TBARS/g de tecido (Ohkawa; Ohishi; Yagi, 1979).

4.8 Análise de dados

As variáveis mensuradas no presente estudo foram submetidas a avaliação de distribuição de dados através do teste de normalidade Shapiro-Wilk, com finalidade de explorar e determinar a natureza (paramétrica/não paramétrica) dos dados investigados. À partir da determinação dessa classificação, foi possível selecionar, conseqüentemente, os testes a serem empregados para cada conjunto de dados a serem trabalhados. Os dados admitidos como paramétricos foram submetidos ao teste ANOVA de duas vias, e, posteriormente expostos ao teste *post hoc* de Tukey ou Sidak para comparações múltiplas. A representação gráfica desses resultados foi realizada por meio de gráficos de colunas, indicando a significância estatística e o erro padrão da média (EPM). É importante ressaltar que para esse estudo, todas as análises estatísticas foram efetuadas utilizando-se o software GraphPad Prism, sob versão 9.5.1 para Windows. Além disso, as diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando o valor de p foi inferior a 0,05 ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS

5.1 Efeitos comportamentais da laminarina

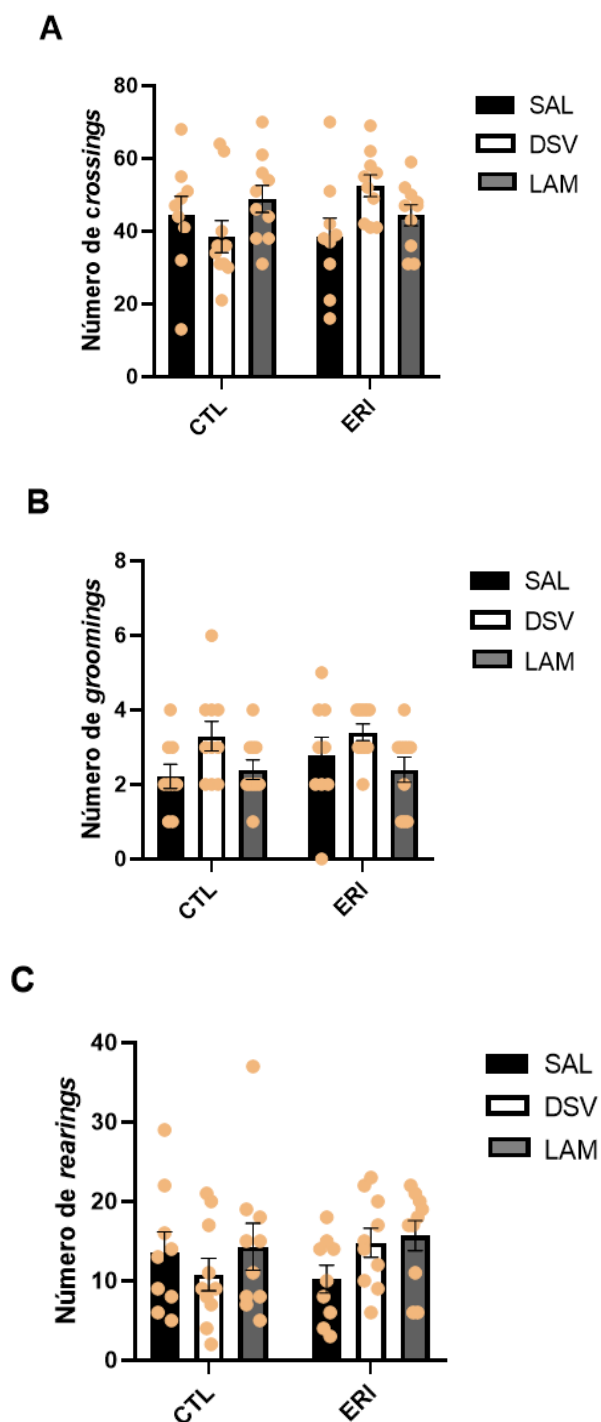
5.1.1 Teste de campo aberto

Neste teste, foram analisados os parâmetros de número de travessias, grooming e rearing. Em relação ao número de travessias, após a realização do teste ANOVA de duas vias, não foi observada a influência dos fatores “modelo de ERI” [$F(1, 52) = 0,1133$; $P=0,7378$] e “tratamento” [$F(2, 52) = 0,8769$; $P=0,4221$]. Porém, a interação entre esses dois fatores gerou influência nessa variável [$F(2, 52) = 3,748$; $P=0,0302$]. No teste de Tukey, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de animais analisados.

No que se refere à variável de número de grooming, não foi verificada a influência do fator “modelo de ERI” [$F(1, 52) = 0,5945$; $P=0,4442$]. Por outro lado, foi observada a influência do fator “tratamento” nesse comportamento [$F(2, 52) = 4,636$; $P=0,0140$]. Todavia, a interação entre esses dois fatores não foi significativa [$F(2, 52) = 0,3521$; $P=0,7048$]. No teste de Tukey para múltiplas comparações, não houve diferenças significativas entre os grupos analisados.

No parâmetro de número de rearing, não foi observada influência dos fatores “modelo de ERI” [$F(1, 52) = 0,1431$; $P=0,7068$] e “tratamento” [$F(2, 52) = 1,028$; $P=0,3650$]. Além disso, não foi observada significância na influência da interação entre esses fatores [$F(2, 52) = 1,353$; $P=0,2673$]. Em relação ao teste de Tukey, não foram constatadas diferenças significativas entre os grupos observados.

Figura 12 – Efeitos da administração de Laminarina (20 mg/kg) no número de *crossings*, *groomings* e *rearings* em camundongos Balb-C submetidos ao modelo de depressão induzida por estresse repetido imprevisível.



Efeitos da administração da Laminarina (20 mg/kg) no número de *Crossings*(A), *groomings*(B) e *rearings*(C) em modelo de depressão induzido por estresse repetido imprevisível. Estes animais foram submetidos ao modelo de estresse adotado durante 14 dias consecutivos. Do décimo quinto ao vigésimo primeiro dia, os camundongos foram tratados com SAL(via oral), DSV (10 mg/kg)(via oral) ou LAM (20 mg/kg)(via intra-peritoneal). Os dados obtidos foram avaliados através do teste ANOVA de duas vias, acompanhado do teste de Tukey para

múltiplas comparações. Nos gráficos em barra, cada coluna representa a significância \pm EPM (n = 9-10 animais por grupo).

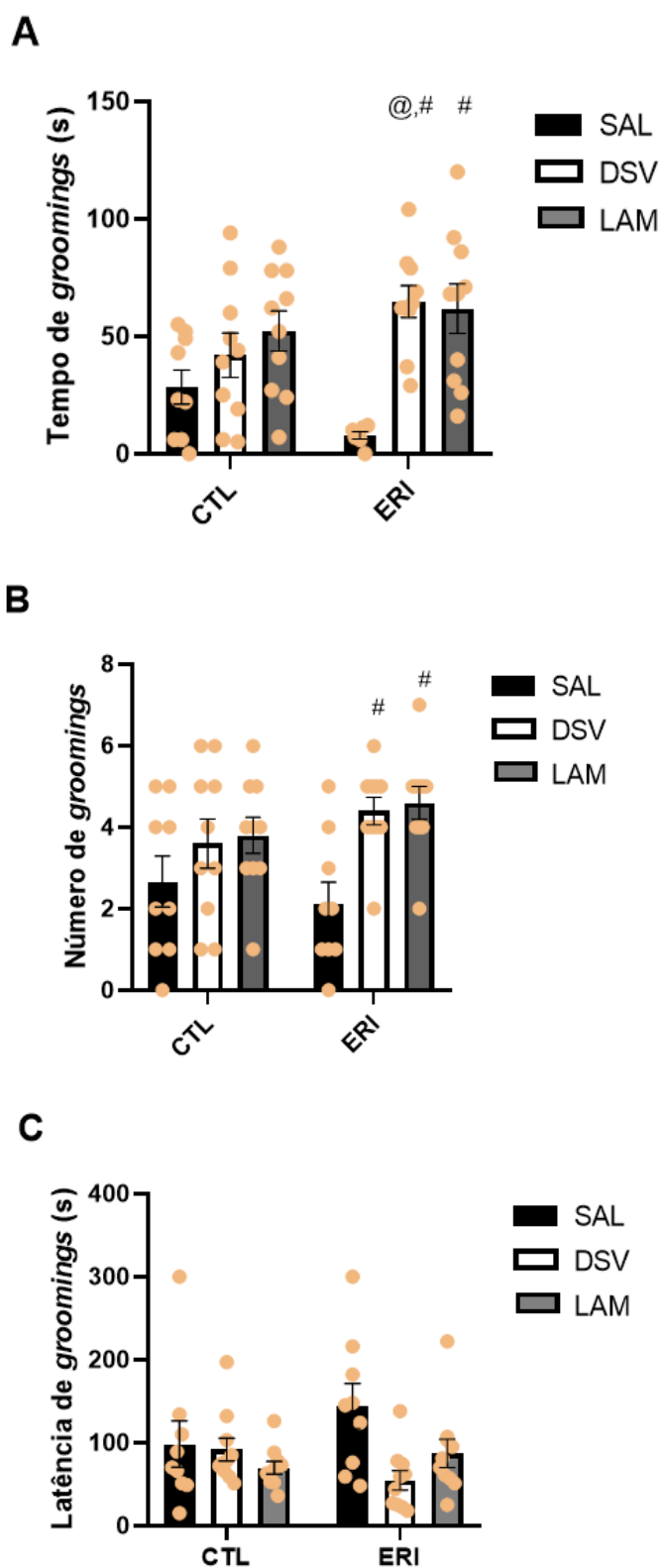
5.1.2 Teste de splash

No teste de Splash, foram analisados os parâmetros de tempo, frequência e latência usada no comportamento de autolimpeza (grooming). Desse modo, em relação ao parâmetro de tempo de grooming, a partir do teste de ANOVA de duas vias, não foram revelados efeitos significativos em relação ao fator “modelo ERI” [F (1, 50) = 0,3250; P=0,5712]. Entretanto, o mesmo teste se comportou de forma diferente no “fator tratamento” [F (2, 50) = 12,13; P<0,0001] e na interação entre esses dois fatores estudados [F (2, 50) = 3,296; P=0,0452], sendo observada influência significativa em ambos elementos sobre esse parâmetro. O teste post hoc de Tukey indicou que o grupo de animais estressados tratados com desvenlafaxina (ERI+DSV) apresentou aumento significativo do tempo de movimento em grooming em relação ao grupo controle (P=0,0341). Ademais, os grupos de ERI tratados com desvenlafaxina (ERI+DSV) e laminarina (ERI+LAM) reverteram os efeitos do estresse em relação ao grupo ERI+SAL nesse parâmetro, apresentando aumentos significativos de, respectivamente, (P=0,0005) e (P=0,0010).

A partir do teste de ANOVA de duas vias foi possível avaliar o parâmetro do número de groomings. Em relação ao fator “modelo de ERI”, não foram observados resultados significativos [F (1, 52) = 0,7371; P=0,3945]. Por outro lado, foi observado influência do “fator tratamento” nesse parâmetro [F (2, 52) = 7,724; P=0,0012]. Adicionalmente, na interação entre esses dois fatores estudados não foi observado resultado significativo, com [F (2, 52) = 1,199; P=0,3098]. Após a análise pelo teste de Tukey, foram identificados aumentos significativos dos grupos ERI + DSV (P=0,0248) e ERI + LAM (P= 0,0113), em relação ao grupo ERI+SAL.

Já o parâmetro de latência de groomings foi avaliado pelo teste de ANOVA mixed-model seguido do teste de Sidak para múltiplas comparações. Após a análise ANOVA, foi encontrada diferença significativa no “fator tratamento” [F (1,547, 13,92) = 4,157; P = 0,0468], por outro lado, não foram observadas influências significativas na interação entre “modelo ERI” e “fator tratamento” [F (1,470, 11,76) = 2,728; P = 0,1162], assim como, no “modelo ERI” [F (1,000, 9,000) = 0,3218; P = 0,5844]. Após a análise do teste *post-hoc*, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos.

Figura 13 – Efeitos da administração de Laminarina (20 mg/kg) no tempo, número e latência de *groomings* em camundongos Balb-C submetidos ao modelo de depressão induzida por estresse repetido imprevisível.

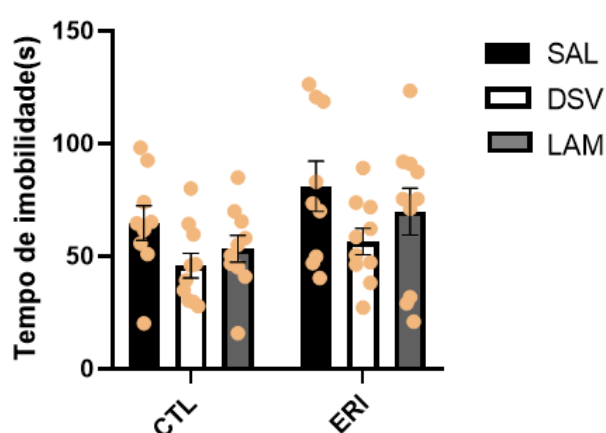


Efeitos da administração da Laminarina (20 mg/kg) no tempo (A), número(B) e latência (C) de *groomings* em modelo de depressão induzido por estresse repetido imprevisível. Estes animais foram submetidos ao modelo de estresse adotado durante 14 dias consecutivos. Do décimo quinto ao vigésimo primeiro dia, os camundongos foram tratados com SAL (via oral), DSV (10 mg/kg) (via oral) ou LAM (20 mg/kg) (via intra-peritoneal). Nos gráficos A e B, os dados obtidos foram avaliados através do teste ANOVA de duas vias, acompanhado do teste de Tukey para múltiplas comparações. No gráfico C, os dados obtidos foram avaliados através do modelo linear misto (mixed model), acompanhado do teste de Sidak para múltiplas comparações, sendo esses dados representados em gráfico de barra (n = 9-10 animais por grupo). Os símbolos @ e # representam, respectivamente, $p < 0,05$ vs. CTL:SAL e ERI:SAL.

5.1.3 Teste de suspensão de cauda

Neste teste a análise ANOVA de duas vias evidenciou efeito significativo nos fatores ‘‘modelo de ERI’’ [F (1, 52) = 4,956;P=0,0304] e ‘‘tratamento’’ [F (2, 52) = 3,653;P=0,0328]. Por outro lado, não foi observada interação significativa entre esses dois fatores [F (2, 52) = 0,08855; P=0,9154]. Entretanto, a análise de Tukey não revelou diferenças significativas entre os grupos.

Figura 14 – Efeitos da administração de Laminarina (20 mg/kg) no tempo de imobilidade de camundongos Balb-C submetidos ao modelo de depressão induzida por estresse repetido imprevisível.



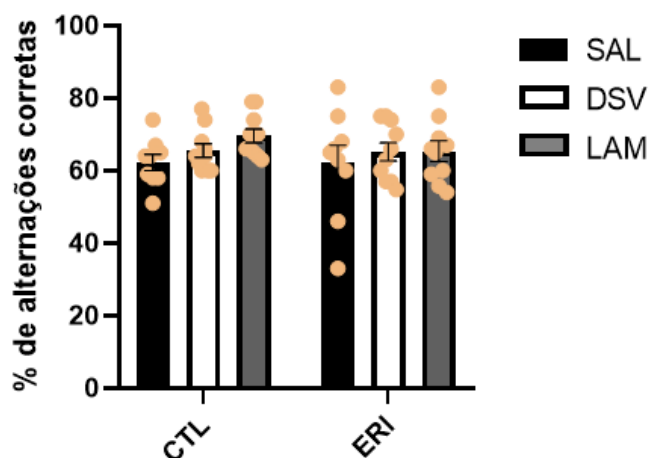
Efeitos da administração da Laminarina (20 mg/kg) no tempo de imobilidade em modelo de depressão induzido por estresse repetido imprevisível. Estes animais foram submetidos ao modelo de estresse adotado durante 14 dias consecutivos. Do décimo quinto ao vigésimo primeiro dia, os camundongos foram tratados com SAL (via oral), DSV (10 mg/kg) (via oral) ou LAM (20 mg/kg) (via intra-peritoneal). Os dados obtidos foram avaliados

através do teste ANOVA de duas vias, acompanhado do teste de Tukey para múltiplas comparações. Nos gráficos em barra, cada coluna representa a significância \pm EPM (n = 9-10 animais por grupo).

5.1.4 Teste de Y-maze

Para a avaliação do parâmetro de memória neste teste foi realizada a análise pelo teste ANOVA de duas vias. Os resultados não mostraram valores significativos nos fatores “modelo de ERI” [F (1, 52) = 0,4480;P=0,5062] e “tratamento” [F (2, 52) = 1,741;P=0,1853]. Além disso, não foi observada influência da interação desses fatores nesse parâmetro [F (2, 52) = 0,3382;P=0,7146]. Ademais, o pós-teste de Tukey também não revelou interferências significativas entre os grupos.

Figura 15 – Efeitos da administração de Laminarina (20 mg/kg) sobre as porcentagens de alterações corretas no teste Labirinto em Y de camundongos Balb-C submetidos ao modelo de depressão induzida por estresse repetido imprevisível.

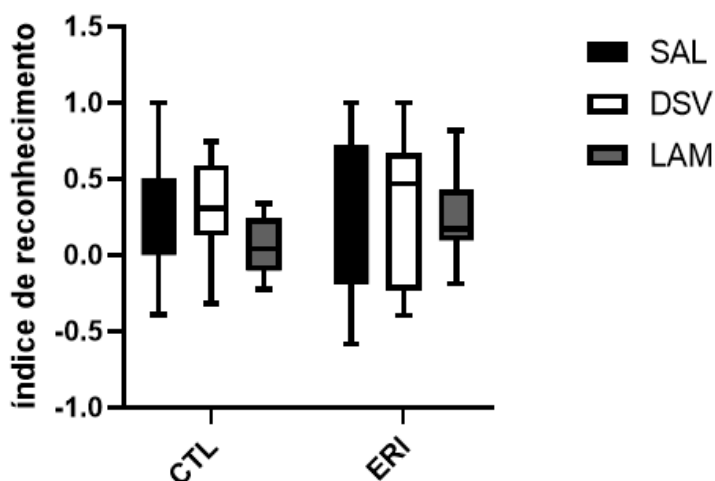


Porcentagem de alternâncias corretas no teste do labirinto em Y. Os animais foram expostos ao modelo de estresse repetido imprevisível durante 14 dias consecutivos. Do décimo quinto ao vigésimo primeiro dia, os camundongos foram tratados com SAL (via oral), DSV (10 mg/kg, via oral) ou LAM (20 mg/kg, via intra-peritoneal). Após um intervalo de aproximadamente uma hora da última administração, os animais foram conduzidos ao teste comportamental. Os dados foram analisados através da ANOVA de duas vias seguido do teste de Tukey para comparações múltiplas. Cada coluna representa a média \pm EPM (n = 9-10 animais/grupo).

5.1.5 Teste de reconhecimento de objetos

Neste teste a análise ANOVA de duas vias não revelou resultados de efeitos significativos em relação aos fatores de “modelo ERI” [$F(1, 52) = 0,2472; P=0,6212$] e “tratamento” [$F(2, 52) = 1,010; P=0,3713$], bem como em relação a interação entre esses fatores [$F(2, 52) = 0,4545; P=0,6373$]. Do mesmo modo, o pós-teste de Tukey não demonstrou diferenças significativas entre os grupos analisados.

Figura 16 – Efeitos da administração de Laminarina (20 mg/kg) no índice de reconhecimento de camundongos Balb-C submetidos ao modelo de depressão induzida por estresse repetido imprevisível



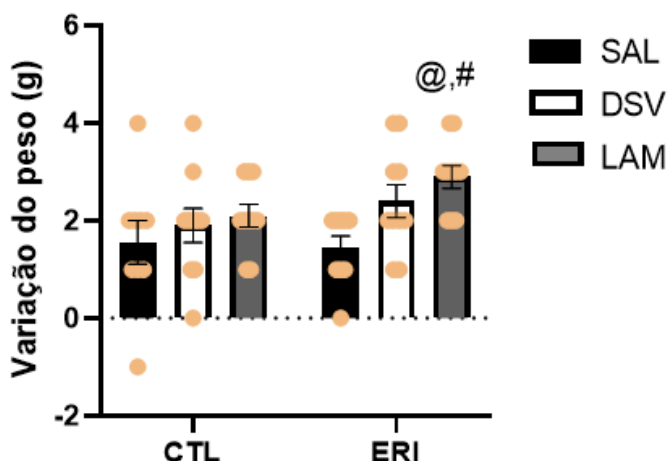
Efeitos da administração da Laminarina (20 mg/kg) no índice de reconhecimento em modelo de depressão induzido por estresse repetido imprevisível. Estes animais foram submetidos ao modelo de estresse adotado durante 14 dias consecutivos. Do décimo quinto ao vigésimo primeiro dia, os camundongos foram tratados com SAL(via oral), DSV (10 mg/kg)(via oral) ou LAM (20 mg/kg)(via intra-peritoneal). Os dados obtidos foram avaliados através do teste ANOVA de duas vias, acompanhado do teste de Tukey para múltiplas comparações. Nos gráficos em barra, cada coluna representa a significância \pm EPM (n = 9-10 animais por grupo).

5.2 Efeitos da laminarina na variação de peso

O cálculo da variação de peso dos animais foi analisado pelo teste ANOVA de duas vias, análise a qual evidenciou diferenças significativas em “fator tratamento” [$F(2, 52) = 5,077; P = 0,0097$], mas não em “fator modelo ERI” [$F(1, 52) = 2,384; P = 0,1286$] nem em sua interação com o “fator tratamento” [$F(2, 52) = 1,062; P = 0,3533$]. Após análise pelo

teste de Tukey para múltiplas comparações, foram identificadas diferenças significativas do grupo ERI+LAM em relação a CTL+SAL ($P = 0,0453$) e ERI+SAL ($P = 0,0238$).

Figura 17 – Efeitos da administração de Laminarina (20 mg/kg) na variação de peso de camundongos Balb-C submetidos ao modelo de depressão induzida por estresse repetido imprevisível



Resultados representativos da variação do peso corporal de camundongos Balb/c submetidos ao ERI (21 dias) e tratados com SAL nos últimos 7 dias, pela via oral, DSV (10 mg/kg) (via oral) ou LAM (20 mg/kg) (via intra-peritoneal). Os dados obtidos foram avaliados através do teste ANOVA de duas vias, acompanhado do teste de Tukey para múltiplas comparações. Nos gráficos em barra, cada coluna representa a significância \pm EPM ($n = 9-10$ animais por grupo). Os símbolos @ e # representam, respectivamente, $p < 0,05$ vs. CTL:SAL e ERI:SAL.

5.3 Efeitos da laminarina no estresse oxidativo

5.3.1 Efeitos da laminarina na concentração de glutathiona reduzida (GSH)

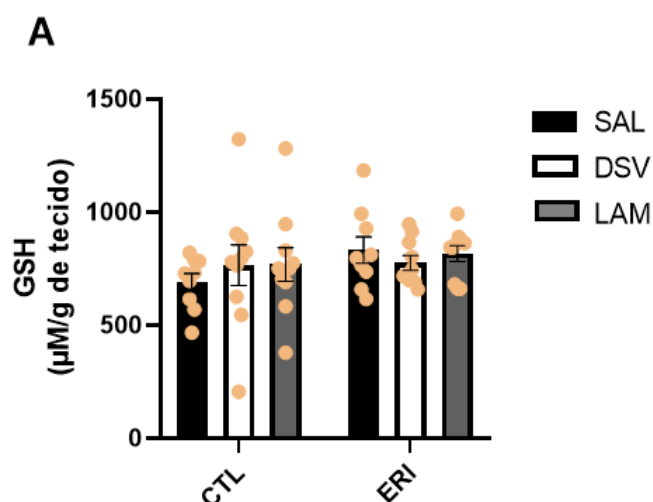
A determinação dos níveis de glutathiona reduzida (GSH), em $\mu\text{g/g}$ da área tecidual, referente ao córtex-pré-frontal (CPF), verificada a partir do teste de ANOVA de duas vias não demonstrou efeitos significativos em relação aos fatores de ‘‘modelo ERI’’ [$F(1, 52) = 1,887$; $P=0,1754$], ‘‘tratamento’’ [$F(2, 52) = 0,1551$; $P=0,8567$], bem também não apresentou efeitos significativos na interação entre esses fatores [$F(2, 52) = 0,6433$; $P=0,5297$]. Além disso, o pós-teste de Tukey também não revelou interferências significativas entre os grupos em questão.

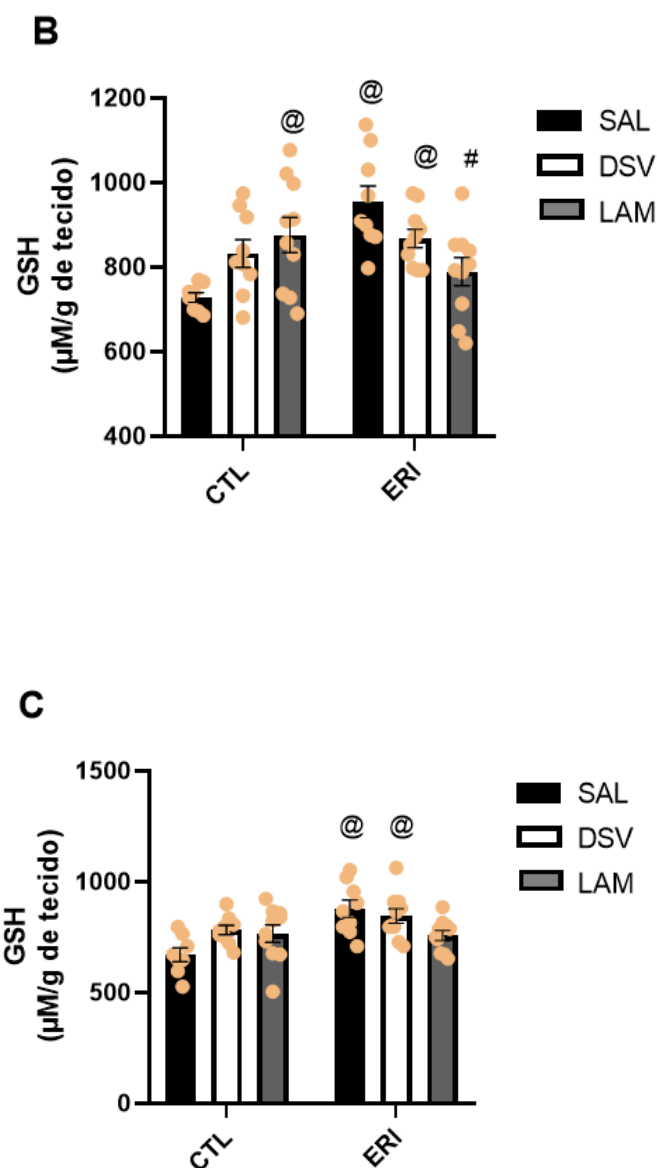
Em relação a determinação do mesmo parâmetro, em $\mu\text{g/g}$, no hipocampo (HC), o teste de ANOVA de duas vias verificou um efeito significativo nos fatores ‘‘modelo ERI’’ [F

(1, 50) = 4,877;P=0,0318]. Por outro lado, não foi possível estabelecer significância em “fator tratamento” [F (2, 50) = 0,1592;P=0,8533]. Embora, tenha sido possível estabelecer uma relação significativa no fator de interação entre [F (2, 50) = 11,69;P<0,0001]. Adicionalmente, o pós-teste de Tukey, revelou ainda interferências significativas em relação aos níveis de GSH entre os grupos CTL+SAL em relação aos grupos CTL+LAM (P = 0,0299); ERI + SAL (P = 0,0003) e ERI + DSV (P = 0,0461). Além disso, foram encontradas diferenças significativas entre o ERI + SAL em relação ao grupo ERI + LAM (P = 0,0076).

No corpo estriado, a determinação foi conduzida levando em consideração os mesmos parâmetros citados acima, verificando-se um efeito significativo no “modelo ERI” [F (1, 50) = 11,16;P=0,0016]. Embora no “fator tratamento” não tenha sido possível observar efeito semelhante [F (2, 50) = 1,471;P=0,2396]. Por outro lado, o fator interação entre ambos mostrou-se significativo, com [F (2, 50) = 5,704;P=0,0059]. Já no pós-teste de Tukey, foi possível estabelecer interferências significativas em relação aos níveis de GSH entre os grupos CTL + SAL em relação aos grupos ERI + SAL (P = 0,0009) e ERI + DSV (P = 0,0053).

Figura 18 – Efeitos da administração de Laminarina (20 mg/kg) nos níveis de GSH nas áreas cerebrais de córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado de camundongos Balb-C submetidos ao modelo de depressão induzida por estresse repetido imprevisível





Efeitos da administração da Laminarina (20 mg/kg) nos níveis de glutatona reduzida (GSH) nas áreas cerebrais de córtex pré-frontal (A), hipocampo (B) e corpo estriado (C) em modelo de depressão induzido por estresse repetido imprevisível. Estes animais foram submetidos ao modelo de estresse adotado durante 14 dias consecutivos. Do décimo quinto ao vigésimo primeiro dia, os camundongos foram tratados com SAL (via oral), DSV (10 mg/kg) (via oral) ou LAM (20 mg/kg) (via intra-peritoneal). Os dados obtidos foram avaliados através do teste ANOVA de duas vias, acompanhado do teste de Tukey para múltiplas comparações. Nos gráficos em barra, cada coluna representa a significância \pm EPM ($n = 9-10$ animais por grupo). Os símbolos @ e # representam, respectivamente, $p < 0,05$ vs. CTL:SAL e ERI:SAL.

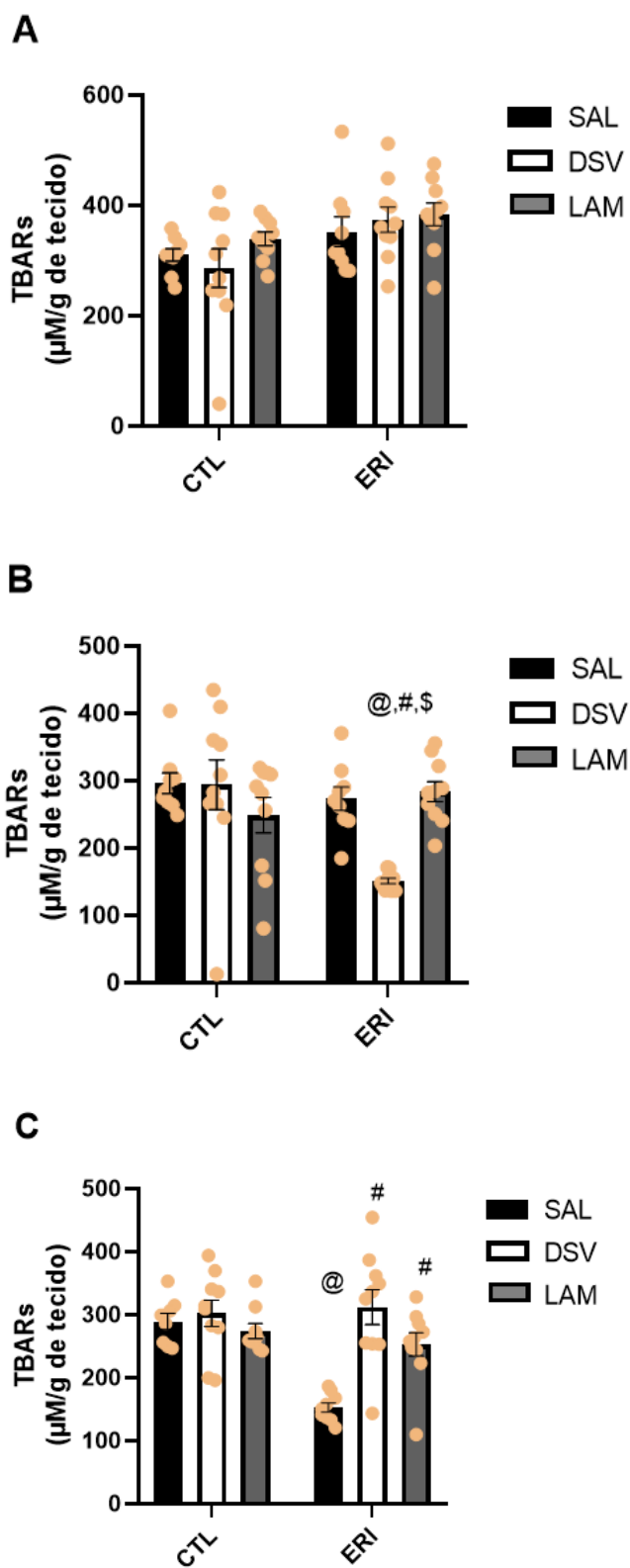
5.3.2 Efeitos da laminarina na concentração de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)

Na área cerebral de córtex pré-frontal, apenas o fator “modelo de ERI” apresentou diferença significativa [F (1, 51) = 9,186; P=0,0038], enquanto que o fator “tratamento” [F (2, 51) = 1,155; P=0,3232] e a sua interação com “modelo de ERI” [F (2, 51) = 0,6145; P=0,5449] não apresentaram resultados significantes após aplicação do teste ANOVA de duas vias. Na análise do teste *post hoc*, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos estudados quanto aos níveis de TBARS.

Em relação ao hipocampo, a análise do teste ANOVA de duas vias identificou diferenças significativas nos fatores “modelo de ERI” [F (1, 52) = 5,766; P=0,0200], “tratamento” [F (2, 52) = 4,136; P=0,0215] e na interação entre eles [F (2, 52) = 8,642; P=0,0006]. No teste de múltiplas comparações de Tukey, foram observados resultados significativos em relação aos níveis de TBARS na comparação do grupo ERI + DSV em relação aos grupos CTL + SAL (P = 0,0004), CTL + DSV (P = 0,0003) e ERI + SAL (P = 0,0040).

Quanto às análises realizadas no corpo estriado, o teste ANOVA de duas vias demonstrou significância nos fatores “modelo de ERI” [F (1, 50) = 10,36; P=0,0023], “tratamento” [F (2, 50) = 10,56; P=0,0001] e na interação entre eles [F (2, 50) = 8,182; P=0,0008]. Os resultados do teste de Tukey indicaram diferenças significativas entre o grupo ERI + SAL e os grupos CTL + SAL (P = 0,0001), ERI + DSV (P < 0,0001) e ERI + LAM (P = 0,0046) quanto aos níveis de TBARS.

Figura 19 – Efeitos da administração de Laminarina (20 mg/kg) nos níveis de TBARS nas áreas cerebrais de córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado de camundongos Balb-C submetidos ao modelo de depressão induzida por estresse repetido imprevisível



Efeitos da administração da Laminarina (20 mg/kg) nos níveis das espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) nas áreas cerebrais de córtex pré-frontal (A), hipocampo (B) e corpo estriado (C) em modelo de

depressão induzido por estresse repetido imprevisível. Estes animais foram submetidos ao modelo de estresse adotado durante 14 dias consecutivos. Do décimo quinto ao vigésimo primeiro dia, os camundongos foram tratados com SAL (via oral), DSV (10 mg/kg) (via oral) ou LAM (20 mg/kg) (via intra-peritoneal). Os dados obtidos foram avaliados através do teste ANOVA de duas vias, acompanhado do teste de Tukey para múltiplas comparações. Nos gráficos em barra, cada coluna representa a significância \pm EPM (n = 9-10 animais por grupo). Os símbolos @, # e \$ representam, respectivamente, $p < 0,05$ vs. CTL:SAL, ERI:SAL e CTL:DSV..

6 DISCUSSÃO

A presente pesquisa avaliou os efeitos da laminarina em um modelo animal de depressão induzida por ERI. Entretanto, o protocolo de ERI não induziu a depressão-símile conforme o esperado. A laminarina, por sua vez, não demonstrou efeito antidepressivo na dose adotada para camundongos da linhagem Balb-c, machos, nas condições empregadas, entretanto, observou-se aumento do comportamento de autocuidado. Além disso, essa beta-glucana não impactou a atividade locomotora, bem como não afetou as memórias operacional e de reconhecimento dos animais empregados no estudo.

Para avaliação do comportamento locomotor e exploratório dos animais na presente pesquisa, foi realizado o teste de campo aberto. Nesse teste, foram mensurados os parâmetros de número de crossings, groomings e rearings. Esse teste também é capaz de avaliar diferentes emoções dos animais, como medo, ansiedade ou depressão (Karademir, 2023; Prut; Belzung, 2003; Walsh; Cummins, 1976).

Nesse teste, não foram observadas diferenças significativas no número de crossings nos grupos de animais avaliados, indicando que nem o ERI nem a laminarina afetaram a atividade locomotora dos camundongos. Entretanto, diferente dos resultados obtidos, outros autores que avaliaram efeitos antidepressivos de diferentes compostos, incluindo algas, em roedores sob protocolos de ERI, encontraram alterações nesse parâmetro investigado no teste de campo aberto, como explicitado a seguir.

Exemplo disso é o estudo de Mao *et al.* (2024), que utilizaram camundongos Balb/c machos e fêmeas em modelo de ERI de 28 dias na avaliação da ação antidepressiva de peptídeos da alga verde *Chlamydomonas reinhardtii*. Contudo, cabe ressaltar que a alga estudada não se classifica como uma beta-glucana, todavia, seus resultados refletem uma análise inicial importante que reside no pertencimento do grupo das algas como objeto de estudo, bem como a Laminarina nessa pesquisa em questão.

Similarmente a Mao *et al.* (2024), Luo, X. *et al.* (2025) encontraram alterações locomotoras induzidas pelo protocolo de ERI de 35 dias em ratos Sprague-Dawley machos. Esses efeitos foram revertidos não somente pelo antidepressivo padrão usado como controle positivo, a fluoxetina, mas também pela β -1,3-glucana, que possui origem fúngica (Luo, X. *et al.*, 2025).

Os estudos supracitados estão de acordo com a pesquisa de Katz, Roth e Carroll (1981). Esses autores afirmaram que animais expostos a estresse repetido comumente reduzem seu comportamento ativo nesse teste, o que pode ser revertido por substâncias antidepressivas (Katz; Roth; Carrol, 1981).

Dessa forma, cabe salientar que as diferenças de resultados obtidos nos trabalhos mencionados anteriormente em relação a presente pesquisa podem estar relacionadas a uma série de fatores, incluindo, principalmente o tempo de protocolo adotado, em que empregam protocolos com uma duração de 28 dias e de 35 dias. Tais períodos são superiores ao adotado na pesquisa em questão, que confere a adoção de 21 dias, o que pode atribuir diferentes resultados comportamentais aos animais submetidos as análises dos testes realizados, que por consequência, podem ocasionar em resultados estatisticamente superiores ou inferiores em relação aos parâmetros analisados.

O comportamento de rearing, por sua vez, está associado a diversos parâmetros fisiológicos, incluindo os níveis de excitabilidade do SNC (Cunha; Masur, 1978). Essa atividade exploratória é caracterizada por um comportamento investigativo no qual o animal se eleva apoiando-se nas patas posteriores de seu corpo, mantendo as anteriores suspensas, sem contato com qualquer superfície (Seibenhener; Wooten, 2015).

No que concerne a essa atividade na presente pesquisa, não foram identificadas variações significativas entre os grupos animais estudados. Esse resultado reflete que, nas condições experimentais empregadas, tanto o ERI quanto a laminarina não foram capazes de influenciar esta atividade comportamental. Por outro lado, na literatura científica, podem ser encontrados distintos achados referentes ao número de rearing em animais sob protocolo de ERI ou em tratamento com beta-glucanas, como explicitado abaixo.

Nessa perspectiva, cita-se o estudo de Lacerda (2025), que induziu depressão-símile em camundongos Swiss machos a partir do modelo de ERI de 21 dias. A autora observou que o ERI induziu a redução desse parâmetro nos animais analisados, o que poderia indicar a diminuição do comportamento de exploração em função da depressão-símile induzida.

Em relação ao tratamento com beta-glucanas, cita-se o estudo de Malfatti *et al.* (2017). Os autores administraram o lasiodiplodano (LAS), uma beta-glucana de cepa fúngica, em

ratos Wistar machos e a partir disso, observaram uma influência notável do LAS no comportamento de exploração do animal, promovendo uma acentuação marcante no movimento de rearing quando a substância foi administrada sozinha, superando o grupo controle. As divergências desse resultado com os encontrados nessa pesquisa podem ser atribuídas, principalmente, ao tipo de beta-glucana utilizada e às diferenças metodológicas na avaliação do teste de campo aberto, visto que os autores realizaram esse teste por um período de 60 minutos e o comportamento de rearing foi mensurado em segundos, enquanto que nossa pesquisa com laminarina avaliou o número de rearings.

Em um estudo recente, a administração de laminarina sozinha ou associada a corticosterona em camundongos Balb/c fêmeas sob modelo animal de depressão por corticosterona não alterou o número de rearings dos animais em relação ao grupo controle (Nascimento, 2025), semelhante ao resultado observado na presente pesquisa. Porém, no estudo de Nascimento (2025), animais tratados com laminarina e corticosterona apresentaram aumento do número de *rearing* em comparação ao grupo tratado somente com corticosterona. É possível que o uso de um modelo animal distinto e de animais fêmeas no estudo de Nascimento expliquem a obtenção desses dados divergentes com laminarina, em comparação à presente pesquisa, ainda que com a adoção da mesma dose de laminarina. Além disso, supõe-se que a ausência de efeito da laminarina em relação ao ERI nesta pesquisa deva-se ao fato do modelo de ERI não ter provocado alterações nesse parâmetro.

O comportamento de grooming, que é caracterizado por ações de cuidado, é uma prática instintiva em animais, destacando-se pela sua importância em vários processos fisiológicos, abrangendo a manutenção da limpeza, a termorregulação corporal, a sociabilidade e a vigilância (Song; Berridge; Kaluff, 2016). Nesta pesquisa, não foram identificadas diferenças relevantes no parâmetro de grooming no teste de campo aberto. Esse resultado, indica que, nas circunstâncias experimentais empregadas, tanto o modelo de ERI quanto o emprego da laminarina não foram capazes de atuar de forma relevante nessa atividade comportamental.

Em consonância com esses resultados, o estudo de Malfatti *et al.* (2017) sustenta essas constatações a partir de seu trabalho com ratos da linhagem Wistar, utilizando um modelo de estresse por D-penicilamina e tratamento com Lasiodiplodan, uma B-glucana extraída de uma cepa fúngica. Na pesquisa desses autores, embora os resultados da administração dessa glucana tenha influenciado no comportamento exploratório dos animais analisados, não houve diferença relevante em relação à autolimpeza entre os grupos do protocolo.

Adicionalmente, o estudo de Nascimento (2025), utilizando a mesma beta-glucana, laminarina (LAM) e a mesma dose, a adoção de um protocolo de indução de depressão baseado na aplicação subcutânea de corticosterona de forma crônica resultou na redução do comportamento de autolimpeza de camundongos fêmeas Balb/c. Esse efeito comportamental não foi revertido, indicando que a ação desse composto pode estar relacionada a outros mecanismos biológicos não diretamente associados ao parâmetro de comportamento avaliado, conforme a justificativa da autora (Nascimento, 2025).

Portanto, a partir dos dados obtidos nos três parâmetros de campo aberto, observou-se que o protocolo de ERI e a laminarina não impactaram na atividade locomotora e no comportamento exploratório dos camundongos. Em trabalhos prévios do nosso grupo de pesquisa, substâncias que reduzem a atividade locomotora, o rearing e o grooming foram compreendidas como depressoras do SNC (Gomes *et al.*, 2008; Vasconcelos *et al.*, 2004). Por outro lado, outras pesquisas demonstram que o aumento do número de crossings e de rearings no teste de campo aberto pode estar associado a uma ação estimulante do SNC como observado após a administração de cafeína (Onalapo *et al.*, 2016). Nessa perspectiva, os resultados obtidos da avaliação da laminarina no teste de campo aberto, na dose e via de administração utilizadas, levando-se em consideração o protocolo adotado, dose empregada e linhagem animal de camundongos, indicam que essa beta-glucana não possuiu ação estimulante ou depressora sobre o SNC.

Em relação ao teste de splash, que constitui um parâmetro conhecido por avaliar o comportamento de motivação higiênica do animal, fazendo parte dessa análise o tempo despendido para que o animal efetue o movimento de grooming, ou autolimpeza, que reflete o nível de apatia ou de motivação comportamental, bem como o número de groomings e, ainda, a latência para que o animal inicie esse movimento (Lefter *et al.*, 2018; Várkonyi *et al.*, 2022).

Os resultados obtidos neste trabalho mostraram que os animais tratados com DSV ou LAM apresentaram um efeito importante e significativo no comportamento de grooming, elevando o tempo e o número desse movimento nos animais submetidos ao protocolo de estresse. No parâmetro de latência de *grooming* não foi encontrada diferença significativa. Apesar de não ter havido diferença entre o modelo de ERI e o controle nesse teste, os efeitos da laminarina observados sugerem que ela provocou aumento do comportamento de autocuidado dos animais.

A partir do estudo de Medina-Saldivar *et al.* (2024), é possível observar que camundongos BALB/C machos refletem em seu comportamento o efeito do ERI a que foram submetidos, apresentando uma maior latência, menor número de movimentos e menor tempo

de grooming quando comparados com os animais do grupo controle. Tal achado contribui para o entendimento do protocolo de estresse repetido imprevisível como um importante e válido método para indução de sintomas depressivos e ansiosos nos animais.

Nessa perspectiva, de acordo com Taksande *et al.* (2013), um protocolo de ERI administrado em camundongos Swiss albinos de ambos os sexos também mostrou resultados condizentes com a apresentação de sintomas depressivos, contribuindo para o entendimento do estresse como um importante fator na indução desse quadro. O estudo mostrou, ainda, que ao utilizar fluoxetina e agmatina no tratamento dos animais, os grupos apresentaram menor latência, bem como maior tempo e número de grooming, reforçando esses sinais como importantes indicativos de um efeito antidepressivo. Ambos os dados corroboram com os resultados parciais obtidos nesse teste na presente pesquisa quanto ao aumento de comportamento de autocuidado provocado pela laminarina, apesar disso não evidenciar que ela tenha apresentado efeito antidepressivo.

De maneira análoga, ainda, Mutlu *et al.* (2012) avaliou os efeitos dos antidepressivos fluoxetina, tianeptina e olanzapina em camundongos machos BALB/C Byj também submetidos a um protocolo de estresse repetido imprevisível, com resultados que corroboram com os previamente apresentados ao expor diferença significativa entre os grupos ERI e tratamento, bem como ERI e controle, demonstrando um maior grooming entre os animais tratados em relação aos animais não tratados ou tratados com veículo. Por outro lado, o estudo de Nascimento (2025), utilizando a mesma linhagem de camundongos e as mesmas beta-glucana e dosagem da presente pesquisa, revelou que a laminarina não conseguiu reverter o comportamento de apatia causado pela indução do comportamento depressivo induzido por corticosterona, diferindo do modelo animal adotado nesta pesquisa.

Tais achados contribuem para o entendimento do ERI como um fator determinante para o desenvolvimento de certos comportamentos depressivo-símiles em camundongos BALB/C machos, uma vez que o desinteresse em realizar o grooming indica uma despreocupação com o autocuidado, como observado em animais depressivos submetidos ao teste (Hu *et al.*, 2017). Além disso, foi possível observar os efeitos de reversão da laminarina em cima de sintomas depressivos induzidos por esse protocolo em dois parâmetros do teste de splash.

Na presente pesquisa, é importante destacar que os achados encontrados neste teste em relação aos parâmetros de tempo e latência de grooming podem ter sido influenciados pelo do emprego do teste no vigésimo segundo dia do protocolo comportamental, quando os animais já estavam habituados ao aparato — também utilizado no teste de campo aberto no dia

anterior — e familiarizados com a rotina a que seriam submetidos. Essa afirmativa representa um possível viés comportamental, o que acaba possivelmente influenciando nos resultados obtidos, sendo necessárias, dessa forma, mais estudos empregando uma possível dinâmica que atenuem possíveis vieses.

Em relação ao teste de avaliação de enfrentamento ao comportamento depressivo-símile, foi estabelecido o protocolo do teste de suspensão em cauda (TSC). Esse teste adota como metodologia a avaliação da atividade antidepressiva de compostos estudados e submetidos a camundongos, possibilitando, assim, a triagem do comportamento animal perante a molécula administrada, sendo aliado no estudo e desenvolvimento de novas estratégias farmacológicas (Can *et al.*, 2012; Engel *et al.*, 2013; Steru, 1985).

Os resultados desse teste, ao serem submetidos às análises estatísticas, não apresentaram diferença significativa, indicando que o modelo ERI e os tratamentos empregados não alteraram o parâmetro de tempo de imobilidade mensurado por este teste de forma a indicar que os efeitos observados não são atribuídos ao acaso. Nesse sentido, a laminarina não apresentou efeito antidepressivo no TSC, em contraste ao teste de splash.

Dessa forma, a carência de diferença significativa entre os grupos trabalhados, ou seja, controle (CTL) e estressado (ERI) no teste de suspensão em cauda (TSC) encontra paralelos diferentes na literatura científica. Por um lado, o estudo de Lee *et al.* (2019) constatou um efeito significativo do (ERI) em testes comportamentais ao comparar os grupos ERI e CTL, utilizando um protocolo para avaliar os efeitos antidepressivos do Myelophil, caracterizado no trabalho como extrato etanólico a 30% de Astragali Radix e Salviae Radix em camundongos BALB/c. Por outro lado, e em concordância com os achados do presente trabalho, Medina-Saldivar *et al.* (2024) também não encontraram diferenças relevantes entre os grupos CTL e ERI ao avaliar o impacto do estresse em camundongos da mesma linhagem em diferentes testes comportamentais.

Entretanto, ao analisar apenas os resultados obtidos do grupo ERI e dos grupos tratamento (DSV e LAM), foram observadas diferenças estatísticas entre eles, assim como visto no estudo de Zhao *et al.* (2021) utilizando camundongos machos C57BL/6 submetidos a um protocolo de ERI e tratados com Fluoxetina e Ganoderma lucidum, um beta-glucano, em doses de 100, 200 e 400mg/kg.

A divergência dos resultados encontrados na literatura científica com os da presente pesquisa pode ser explicada por alguns fatores, tais como: diferenças de condutas protocolares, linhagens animais adotadas, doses administradas, tempo de duração de tratamento, tipo de estresse empregado, entre outros. Ademais, os resultados admitidos no

presente estudo mostraram-se consistentes com os de estudos anteriores, e isso sugere que os mecanismos envolvidos em todo o processo de estudo e afins precisam ser estudados mais amplamente. Por fim, cabe salientar que esse estudo pode ter encontrado limitações perante ao número de animais empregados, o que pode acabar contribuindo com resultados com valores abaixo do esperado, e ao emprego de uma única dose de LAM.

Em relação aos testes empregados para o estudo da memória, destaca-se o Y-maze, que é um teste consolidado que permite a avaliação da memória de curto prazo, como também possibilita a avaliação de padrões locomotores e cognitivos (Kokkinidis *et al.*, 1976; Onaolapo *et al.*, 2012). Em relação a esses parâmetros, não foram observadas diferenças significativas em relação ao número de alterações corretas entre os grupos de animais avaliados, indicando que nem o ERI nem a laminarina afetaram o funcionamento da memória espacial imediata dos camundongos. De forma similar aos resultados apresentados, o estudo realizado por Hu *et al.* (2022) utilizando camundongos C57BL/6J alimentados com ração comum e ração rica em beta-glucanos advindos de cogumelos, curdlana e farelo de aveia mostrou que, apesar de a suplementação ter melhorado parâmetros de memória em alguns testes, nenhum dos quatro grupos (tratamento ou controle) apresentou diferença significativa em seus resultados no teste de Y-maze.

Já em estudos que utilizaram outras metodologias voltadas para a compreensão do papel da obesidade nos déficits cognitivos, como o de Pan *et al.* (2021), que também utilizou camundongos C57BL/6J, dessa vez com uma dieta padrão, rica em gordura, ou rica em gordura e suplementada com beta-glucano advindo do fungo *L. edodes*, foi observada uma melhora no desempenho cognitivo dos animais, mostrando que, em um contexto de obesidade causada por alimentação com alto teor de gordura, a beta-glucana foi capaz de reverter o déficit cognitivo. O mesmo resultado foi observado por Yang *et al.* (2020) que fez a mesma avaliação utilizando uma beta-glucana bacteriana, curdlana.

Dessa forma, os resultados obtidos neste estudo refletem que o ERI e a laminarina não foram capazes, nas condições empregadas, de afetar a memória espacial imediata. Embora os resultados de outros estudos, como os alguns citados neste tópico, sugiram que as beta-glucanas podem ter um efeito favorável no campo da cognição em contextos específicos, são necessárias mais investigações para entender melhor os mecanismos envolvidos e possíveis geradores de diferenças entre estudos anteriores.

Na mesma ótica do estudo da memória, destaca-se o teste de reconhecimento, que consiste em trabalhar a avaliação da memória propiciando uma comparação do tempo de exploração de objetos novos com os de objetos familiares; desta forma, um tempo baixo de

exploração do objeto novo pode sugerir um estado de déficit de memória (Cohen; Stackman, 2015). Em concordância com os resultados observados no teste de Y-maze, o reconhecimento de objetos também não apresentou diferença significativa em seus resultados, possivelmente descartando um papel de restauração cognitiva da laminarina em modelo de depressão induzido por ERI em camundongos BALB/c.

Na literatura, é possível observar pesquisas desenvolvidas utilizando outros modelos animais, como o de obesidade induzida por dieta gordurosa (Shi *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020), déficit cognitivo causado por patógenos (Cui *et al.*, 2023), e mesmo um modelo comparativo entre uma dieta tradicional e uma dieta rica em beta-glucanos (Hu *et al.*, 2022). Esses estudos mostram que, nesses casos, a suplementação de beta-glucano apresentou resultados positivos em relação aos testes de memória empregados no presente estudo (Y-maze e reconhecimento de objetos). Entretanto, há uma notável escassez de projetos que utilizem como substância alvo a laminarina para estudo, bem como, a mesma escassez é perceptível quanto a adoção do modelo de depressão induzida por ERI para a avaliação de beta-glucanas em quadros de déficit cognitivo. Dessa forma, é possível observar a importância de se dar uma maior atenção a um modelo ainda tão importante e amplamente utilizado nas pesquisas em neurociências.

Adicionalmente, para além das modificações comportamentais, é comum registrar mudanças no peso em indivíduos acometidos pela depressão, sendo estas, levadas em consideração para o diagnóstico (APA, 2013). No presente estudo o grupo LAM + ERI sofreu aumento de peso em relação aos grupos controle e modelo ERI. Desse modo, apenas a laminarina influenciou no peso dos animais, enquanto o modelo ERI não gerou alteração nesse parâmetro. Apesar de haver autores, como Gupta, Radhakrishnan e Kurhe (2014) e Markov e Novosadova (2022), que afirmam haver redução da massa corporal em decorrência da adoção do modelo de ERI, outras pesquisas também não observaram aumento ou perda de peso em função desse modelo animal.

Para ilustrar isso, destaca-se o estudo de Santana *et al.* (2015), os quais não observaram modificações no peso corporal de camundongos C57BL/6 machos associados ao modelo de ERI com duração de 21 dias. Outro exemplo é a pesquisa de Lacerda (2025), em que o protocolo de ERI de 21 dias, o mesmo utilizado nesta pesquisa, não gerou alteração de peso em camundongos Swiss machos. Nessa perspectiva, é possível que a obtenção de resultados distintos quanto à variação de peso animal em ERI em diferentes pesquisas ocorra em virtude de diferenças nos protocolos utilizados, como duração do modelo e tipos de estresse empregados, por exemplo (Santana *et al.*, 2015).

Ademais, existem pesquisas que também realizaram protocolo de tratamento com beta-glucanas e observaram ausência de alteração nos pesos dos animais tratados. Nesse sentido, camundongos machos de linhagens CD-1 ou C57BL/6 não apresentaram mudanças no peso corporal após 5 dias de tratamento com lentinano (Bao *et al.*, 2017), polissacarídeo *Ganoderma lucidum* (Li *et al.*, 2021) e Proteo- β -Glucana do Maitake (Bao *et al.*, 2016). Nessas pesquisas, fez-se avaliação da ação antidepressiva das substâncias citadas, porém Bao *et al.* (2016) e Bao *et al.* (2017) não empregaram modelo animal de depressão, enquanto Li *et al.* (2021) utilizaram o modelo de estresse por derrota social crônica.

Em outro estudo, Cnaan *et al.* (2021) relataram que a suplementação com um tipo específico de beta-glucana extraída de leveduras não apresentou efeitos significativos sobre o peso corporal dos roedores analisados, independentemente de estes estarem em estado de obesidade ou não. Já em um estudo pioneiro específico com laminarina, Yang *et al.* (2017) indicaram que a administração oral dessa beta-glucana em camundongos foi capaz de mitigar o processo de adipogênese e de regular a homeostase da glicose.

Além do âmbito comportamental e dos aspectos que permeiam os fatores nutricionais, a investigação laboratorial de marcadores neuroquímicos destaca-se como um importante indicador de processos neurobiológicos envolvidos na depressão, a exemplo do estresse oxidativo, o qual pode atuar danificando estruturas protéicas e o DNA celular, conforme Black *et al.* (2015). Dessa forma, mostra-se importante a dosagem da glutathiona reduzida, que se destaca como um antioxidante endógeno chave na defesa contra EROs, como H₂O₂ e MDA, espécies reativas e particularmente nocivas ao sistema nervoso central (Rae; Williams, 2017).

Tendo em vista as afirmações anteriores, o presente estudo buscou efetuar a dosagem dos níveis de GSH nas áreas cerebrais de córtex pré-frontal (CPF), hipocampo (HC) e corpo estriado (CE) a fim de elucidar os efeitos neuroquímicos da laminarina. Nessa perspectiva, observou-se que o modelo de ERI apresentou aumento significativo de GSH em relação ao controle nas áreas HC e CE, sugerindo um efeito antioxidante, o que contraria os resultados esperados da influência desse modelo nesse parâmetro do estresse oxidativo. Os resultados de animais tratados com DSV, similarmente, indicaram efeito antioxidante nessas mesmas áreas cerebrais. Todavia, a laminarina apenas provocou alterações neuroquímicas no HC, sugerindo ação antioxidante na comparação entre os grupos CTL+LAM e CTL+ SAL, enquanto que, paradoxalmente, os efeitos do grupo ERI+LAM sobre os níveis de GSH indicaram uma reversão dos efeitos antioxidantes do modelo ERI.

Em relação aos efeitos da laminarina sobre o estresse oxidativo, as evidências existentes na literatura científica sugerem uma ação antioxidante. Nessa perspectiva, têm sido demonstrado o potencial antioxidante da laminarina em diversos componentes biológicos, incluindo músculos, pulmões e pele. Nesses estudos, a laminarina foi capaz de aumentar significativamente os níveis teciduais ou séricos de superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), GSH e catalase (CAT) (Ahn *et al.*, 2020; Cheng *et al.*, 2011; Cheng; Liang; Li, 2012).

Em nível cerebral, um dos poucos estudos que avaliam os efeitos da laminarina foi o de Renuka *et al.* (2020), no qual foi avaliada a toxicidade da laminarina, que foi desenvolvida como nanopartícula de prata. Para análise do estresse oxidativo associado à toxicidade, a laminarina foi administrada agudamente por 14 dias nas doses 12,6 mg/L e 25,2 mg/L, sendo essa última dose letal para 50% dos animais (LC50). Os autores observaram ausência de efeito da laminarina em nanopartículas de prata sobre o cérebro de *Danio rerio* ou zebrafish de ambos os sexos.

Em estudos avaliando efeitos de outras beta-glucanas no sistema nervoso central de roedores, foram identificados efeitos antioxidantes benéficos. Por exemplo, Kaya *et al.* (2016) demonstrou que a administração de 50 mg orais e diárias, por 14 dias, de beta-glucana foram capazes de reduzir a toxicidade por cisplatina em ratos Sprague Dawley machos, sendo significativa a melhora nos parâmetros cerebrais de CAT, SOD, GSH e GPx. De forma similar, o estudo de Kaya *et al.* (2019) evidenciou que beta-glucanas, administradas na dose diária de 50 mg por 10 dias em camundongos C57BL/6 machos, melhoraram os efeitos oxidantes cerebrais gerados pelo modelo animal de isquemia e reperfusão.

Já em relação a peroxidação lipídica, é importante ressaltar que esta ocorre devido a reação de EROs com lipídios, produzindo o malondialdeído (MDA), que funciona como um importante biomarcador de estresse oxidativo, sendo este detectado pelo teste TBARS (ácido tiobarbitúrico) (Tsikas, 2017). Nessa ótica, referente aos resultados de TBARS obtidos no presente trabalho, não foram observadas alterações no CPF, enquanto que os níveis desse parâmetro no HC se apresentaram reduzidos no grupo ECI+DSV quando comparados ao controle, ao modelo e ao controle tratado com DSV. No corpo estriado, os níveis de TBARS estavam reduzidos no ECI em comparação ao controle, sugerindo uma redução do estresse oxidativo no modelo animal de depressão. Contraditoriamente ao esperado, tanto a laminarina quanto DSV reverteram esse efeito nos animais estressados.

Na literatura, além da presente pesquisa, não foram encontrados outros estudos que avaliassem os efeitos da laminarina nos níveis cerebrais de TBARS em modelos animais.

Apesar disso, existem evidências de efeitos antioxidantes da LAM em outras regiões e sistemas biológicos além do SNC. Como ilustração disso, o estudo de Cheng, Liang e Li (2012), utilizando um modelo de estresse oxidativo induzido por exercício exaustivo, demonstrou uma redução dos níveis de TBARS nos músculos de ratos tratados com dose suplementar diária de laminarina (300 mg/kg) por 30 dias. Já na pesquisa de Cheng *et al.* (2011), a laminarina, nas doses diárias e orais de 200 ou 400 mg/kg por 8 semanas, reverteu os níveis de malondialdeído elevados pelo modelo animal de sepse em ratos machos e fêmeas. Ademais, baseando-se nos estudos de outras beta-glucanas, há evidências do potencial desses carboidratos em reduzir a peroxidação lipídica no cérebro de animais (Kaya *et al.*, 2019; Turkmen *et al.*, 2022).

Com base no exposto, evidenciou-se que a investigação dos efeitos cerebrais da LAM, em nível de GSH e TBARS, na literatura ainda é muito limitada, e os dados existentes, como de Renuka *et al.* (2020) e da presente pesquisa, são divergentes, visto que a LAM apresentou desde nenhum efeito até mesmo efeitos pró-oxidantes ou antioxidantes a depender dos parâmetros experimentais empregados e dos grupos analisados. Nessa perspectiva, os efeitos da LAM sobre o estresse oxidativo em diferentes áreas cerebrais ainda é inconclusivo, ainda que este estudo tenha indicado que ela apresentou efeitos pró-oxidantes de forma mais evidente. Apesar disso, existe uma variedade de pesquisas apontando para a ação antioxidante da laminarina em modelos animais que geram estresse oxidativo, o que torna instigante e necessária a elaboração de mais estudos que avaliem os efeitos dessa beta-glucana no estresse oxidativo cerebral e, de fato, elucidem se ela possui ação antioxidante ou pró-oxidante nesse âmbito.

Essa divergência entre os resultados declarados sugere que os efeitos da laminarina sobre o estresse oxidativo cerebral podem atuar de forma dependente do modelo experimental adotado, da dose, da via de administração e das áreas cerebrais empregadas para avaliação. Dessa forma, os resultados obtidos são particularmente intrigantes e levantam a hipótese de que, sob certas condições, a laminarina possa apresentar efeitos pró-oxidantes ou modular as respostas antioxidantes endógenas de maneira complexa e não linear no cérebro. Além disso, a literatura acerca dos efeitos da laminarina no SNC em relação aos parâmetros de GSH e TBARS, acompanhada da divergência dos dados existentes encontrados na literatura, corrobora com a necessidade de mais investigações para elucidar o papel exato dessa beta-glucana no estresse oxidativo cerebral, distinguindo entre potenciais ações antioxidantes e pró-oxidantes, e compreendendo os mecanismos subjacentes a essas interações.

7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Devido a problemas de reprodução na matriz da linhagem dos animais adotados, não foi possível contemplar ambos os sexos dos animais submetidos ao protocolo experimental.

Dessa forma, os resultados discutidos contemplam apenas camundongos machos, estabelecendo, conseqüentemente, uma lacuna científica em virtude decorrente da impossibilidade de comparações sob os parâmetros conforme a atuação da Laminarina em ambos os sexos. Além disso, o número de animais/ grupo pode ter assumido um fator limitante, uma vez que a estatística pode assumir diferentes comportamentos, à depender do valor “n” adotado, o que conseqüentemente pode influenciar na acurácia dos testes e no poder estatístico das análises.

Ademais, em relação a abordagem animal, durante a execução do protocolo, a adoção do mesmo por um período de curso menor (visto que existem protocolos que duram 31 dias) pode ter sido, de algum modo um fator que orientou o curso de alguns resultados que em um período estendido e/ou submetido a outras doses de tratamento pudessem ter um desempenho diferente.

Adicionalmente, se tratando das análises de bancada, o estudo apresentou lacunas laboratoriais devido a não realização de testes como a dosagem de corticosterona (hormônio fundamental para o desenvolvimento da depressão), como também, a execução de testes de Acetilcolinesterase (AChE), importante para a regulação da acetilcolina, que atua nas funções cognitivas, como por exemplo, a memória.

Em concordância com os resultados obtidos através do estudo e as declarações acerca de suas limitações, faz-se necessário o estreitamento das lacunas encontradas durante o decorrer do desenvolvimento da pesquisa, visando a redução de interferentes e o aprimoramento das etapas que antecedem os resultados comportamentais, de bancada e estatísticos. Visto isso, futuros trabalhos devem incluir desde outros protocolos de modelos de depressão à outras linhagens de animais, com finalidade de comparar o desempenho da molécula estudada, nesse caso, a Beta-glucana Laminarin, incluindo um número maior de animais e adoção de possíveis novas dosagens.

Em relação aos testes laboratoriais, é imprescindível o aperfeiçoamento do estudo utilizando-se técnicas que se apoiem em mais biomarcadores relacionados à memória e seus aspectos, como por exemplo, a dosagem de BDNF e a técnica AChE.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente investigação revelou que o protocolo de Estresse Repetido Imprevisível (ERI) não foi capaz de induzir o fenótipo de depressão-símile esperado frente aos parâmetros avaliados. Além disso, a laminarina não demonstrou efeito antidepressivo no teste de suspensão de cauda, um importante teste na avaliação de estado depressivo, baseado no desespero comportamental — apesar do efeito dessa beta-glucana no teste de splash sugerir um potencial antidepressivo.

Nesse sentido, através do teste de splash, foi possível observar que a laminarina se comportou-se de forma a reverter a redução do comportamento de grooming induzida pelo estresse. O mesmo resultado foi obtido com a Desvenlafaxina, indicando um resultado interessante em parâmetros específicos que remetem aspectos relacionados à motivação e ao autocuidado.

A laminarina também não demonstrou influências relevantes na atividade locomotora dos animais estudados, um efeito importante na investigação farmacológica de substâncias, sugerindo que essa beta-glucana pode não gerar efeitos colaterais locomotores. Outrossim, a partir dos resultados dos testes de avaliação locomotora e exploratória, infere-se que a laminarina não apresentou efeito depressor ou estimulante nas condições experimentais adotadas.

Em relação às funções cognitivas analisadas a partir dos testes de Y-maze e do teste de reconhecimento de objetos, evidenciou-se que o ERI e o tratamento com laminarina não foram capazes de afetar a memória operacional, bem como a de reconhecimento dos camundongos. Dessa forma, ainda que não tenham sido observados resultados que indicassem melhoria nas funções cognitivas promovida pela laminarina, também não foram identificados prejuízos na memória. Esse resultado é importante, pois sugere que a laminarina, enquanto potencial medicamento antidepressivo, não afetará negativamente a memória dos pacientes que a utilizarem — sendo esse contexto essencial de ser avaliado, tendo em vista que muitos indivíduos com depressão já sofrem de problemas cognitivos e há medicamentos indicados para o transtorno que podem impactar a memória.

Adicionalmente, a ausência de alterações significativas no que tange à massa corporal dos animais empregados no estudo revela que o protocolo de ERI foi tolerado pelos animais. Aliado a isso, o emprego da Laminarina também não ter causado alterações nesse parâmetro possibilita a ampliação do estudo da mesma, como alvo de novas investigações nos domínios

da pesquisa pré-clínica, evidenciando-se a perspectiva dos quadros depressivos com janela para outras doses e protocolos semelhantes.

Além disso, os resultados obtidos no estresse oxidativo, reforçam a inconsistência e possivelmente tendenciosidade das escolhas protocolo adotado, bem como de seus resultados obtidos, sendo estes possivelmente dependentes de diferenças protocolares, condução laboratorial, linhagem e sexo dos animais adotados, predisposições genéticas e até mesmo em relação a diferença de áreas estudadas, com prováveis outras vias e outros mecanismos que permeiam a produção de moléculas antioxidantes.

Por fim, embora os achados apresentados não tenham demonstrado o perfil antidepressivo esperado da Laminarina, na dose e via empregada, diante ao protocolo adotado, essa tolerância observada ao protocolo adotado, bem como a ausência de alterações na massa corporal dos animais, somado ao resultado positivo no comportamento de autolimpeza no teste de splash. trazem à tona a possibilidade de novas perspectivas no âmbito da investigação científica dessa beta-glucana nos domínios da depressão, utilizando-se diferentes doses, vias, diferentes protocolos de indução de estresse e possivelmente, diferentes linhagens animais para a ampliação da elucidação de seus efeitos no âmbito da depressão e memória.

9 CONCLUSÃO

O presente trabalho demonstrou que a laminarina não alterou a atividade locomotora, o peso e a memória de camundongos sob modelo animal de depressão induzida por estresse repetido imprevisível. Ademais, o modelo animal adotado não gerou o estado de depressão-símile nos animais, limitando a interpretação dos possíveis efeitos antidepressivos da laminarina. Em nível neuroquímico, a laminarina aumentou os níveis de TBARS no corpo estriado, enquanto que reduziu a concentração de GSH no hipocampo, de modo geral, não indicando comportamento antioxidante no sistema nervoso central, embora tenha sido encontrado um efeito antioxidante isolado também no HC. Com base nesses achados e na escassez de estudos sobre efeitos da laminarina na depressão, sugere-se a elaboração de mais pesquisas utilizando outros modelos animais de depressão, outras doses de tratamento com laminarina e diferentes tempos de duração de protocolos experimentais, a fim elucidar o papel farmacológico dessa beta-glucana em transtornos mentais de formas.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, Asif *et al.* Beta glucan: a valuable functional ingredient in foods. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 52, n. 3, p. 201-212, 2012.
- AHMAD, Asif; KALEEM, Muhammad. β -Glucan as a food ingredient. In: GRUMEZESCU, Alexandru Mihai; HOLBAN, Alina Maria. **Biopolymers for food design**. Academic Press, 2018.
- AHN, Ji Hyeon *et al.* Laminarin attenuates ultraviolet-induced skin damage by reducing superoxide anion levels and increasing endogenous antioxidants in the dorsal skin of mice. **Marine Drugs**, v. 18, n. 7, p. 345, 2020.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5**. Washington: American Psychiatric Association, 2013.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5-TR**. 5a edição revisada. Washington: American Psychiatric Association, 2022.
- ARCHER, John. Tests for emotionality in rats and mice: a review. **Animal behaviour**, v. 21, n. 2, p. 205-235, 1973.
- ARNONE, Danilo *et al.* Risk of suicidal behavior in patients with major depression and bipolar disorder—a systematic review and meta-analysis of registry-based studies. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 159, p. 105594, 2024.
- ATEAQUE, Sarah; MERKOURIS, Spyros; BARDE, Yves-Alain. Neurotrophin signalling in the human nervous system. **Frontiers in molecular neuroscience**, v. 16, p. 1225373, 2023.
- AZIZI, Sayed. Monoamines: dopamine, norepinephrine, and serotonin, beyond modulation, “switches” that alter the state of target networks. **The Neuroscientist**, v. 28, 2020.
- BÁEZ-MENDOZA, Raymundo; SCHULTZ, Wolfram. The role of the striatum in social behavior. **Frontiers in neuroscience**, v. 7, p. 233, 2013.
- 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- β -glucan from Maitake. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 28395, 2016.
- BAUNE, B. T.; BRIGNONE, M.; LARSEN, K. G. A Network Meta-Analysis Comparing Effects of Various Antidepressant Classes on the Digit Symbol Substitution Test (DSST) as a Measure of Cognitive Dysfunction in Patients with Major Depressive Disorder. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 21, n. 2, p. 97–107, 1 fev. 2018.

- BECKER, Stefan *et al.* Laminarin is a major molecule in the marine carbon cycle. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 12, p. 6599-6607, 2020.
- BENROS, M. E. *et al.* Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study. **JAMA Psychiatry**, v. 70, p. 812-820, 2013.
- BEUREL, E.; TOUPS, M.; NEMEROFF, C. B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble. **Neuron**, v. 107, n. 2, p. 234–256, 2020.
- BHATT, Shvetank; NAGAPPA, Anantha Naik; PATIL, Chandragouda R. Role of oxidative stress in depression. **Drug discovery today**, v. 25, n. 7, p. 1270-1276, 2020.
- BOBADE, Hanuman; GUPTA, Antima; SHARMA, Savita. Beta-glucan. In: KOUR, Jasmeet; NAYIK, Gulzar Ahmad. **Nutraceuticals and health care**. Academic Press, 2022.
- BORTOLATO, B. *et al.* Depression in cancer: the many biobehavioral pathways driving tumor progression. **Cancer Treatment Reviews**, v. 52, p. 58-70, 2017.
- BONFIM-MENDONCA, Patricia de Souza *et al.* Overview of β -glucans from laminaria spp.: Immunomodulation properties and applications on biologic models. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 9, p. 1629, 2017.
- BONNES, T.; GUÉRIN, T. Is malonaldehyde a valuable of peroxidation? **Biochemical Pharmacology**. 1992; 44:985-988.
- BLACK, Catherine N. *et al.* Is depression associated with increased oxidative stress? A 62 systematic review and meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, v. 51, p. 164-175, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Depressão: causas, sintomas, tratamentos, diagnóstico e prevenção. Brasília, 2020.
- BROWN, Gordon D. Dectin-1: a signalling non-TLR pattern-recognition receptor. **Nature Reviews Immunology**, v. 6, n. 1, p. 33-43, 2006.
- BURDAKOV, Denis; PELEG-RAIBSTEIN, Daria. How may the hypothalamus control distinct types and stages of memory?. **Neuropharmacology**, p. 110513, 2025.
- CALDERWOOD, Danielle *et al.* Profiling the activity of edible European macroalgae towards pharmacological targets for type 2 diabetes mellitus. **Applied Phycology**, v. 2, n. 1, p. 10-21, 2021.
- CANAAN, Marcelo M. *et al.* **Yeast Beta-Glucans Ingestion Does Not Influence Body Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis of Pre-Clinical Studies**. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, n. 12, p. 4250, 26 nov. 2021.
- CAN, Adem *et al.* The tail suspension test. **Journal of visualized experiments: JoVE**, n. 59, p. 3769, 2012.
- CASAROTTO, Plinio C. *et al.* Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. **Cell**, v. 184, n. 5, p. 1299-1313. e19, 2021.

CASEMIRO, F. G. *et al.* Impacto da estimulação cognitiva sobre depressão, ansiedade, cognição e capacidade funcional em adultos e idosos de uma universidade aberta da terceira idade. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, n. 4, p. 683-694, 2016.

CATTARINUSSI, Giulia *et al.* Ultra-high field imaging in major depressive disorder: a review of structural and functional studies. **Journal of Affective Disorders**, v. 290, p. 65-73, 2021.

CHAFEE, Matthew V.; HEILBRONNER, Sarah R. Prefrontal cortex. **Current Biology**, v. 32, n. 8, p. R346-R351, 2022.

CHEN, Biao *et al.* Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. **Biological psychiatry**, v. 50, n. 4, p. 260-265, 2001.

CHEN, Bingran *et al.* β -glucan, a specific immuno-stimulant, produces rapid antidepressant effects by stimulating ERK1/2-dependent synthesis of BDNF in the hippocampus. **European Journal of Pharmacology**, v. 961, p. 176161, 2023.

CHENG, Daye *et al.* Influence of laminarin polysaccharides on oxidative damage. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 48, n. 1, p. 63-66, 2011.

CHEN, Tao *et al.* Molecular mechanisms of rapid-acting antidepressants: New perspectives for developing antidepressants. **Pharmacological research**, v. 194, p. 106837, 2023.

CHENG, Daye *et al.* Influence of laminarin polysaccharides on oxidative damage. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 48, n. 1, p. 63-66, 2011.

CHENG, Daye; LIANG, Bin; LI, Yunhui. Protective effect of laminarin polysaccharides on oxidative stress caused by exhaustive exercise. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 6, n. 9, p. 1605-1611, 2012.

CHRISTIANSEN, Lasse; LUNDBYE-JENSEN, Jesper. Basic Principles of Learning and Memory. In: NIELSEN *et al.* **Neuroplasticity-based Neurorehabilitation**. Switzerland: Springer Nature, 2025.

COHEN, Sarah J.; STACKMAN J. R.; ROBERT W. Assessing rodent hippocampal involvement in the novel object recognition task. A review. **Behavioural brain research**, v. 285, p. 105-117, 2015.

COLASANTO, Marlina; MADIGAN, Sheri; KORCZAK, Daphne J. Depression and inflammation among children and adolescents: A meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, 2020.

COX, Julia; WITTEN, Ilana B. Striatal circuits for reward learning and decision-making. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 20, n. 8, p. 482-494, 2019.

CRYAN, J. F.; MOMBÉREAU, 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.

CUNHA, J. M.; MASUR, J. Evaluation of psychotropic drugs with a modified open field test. **Pharmacology**, [s.l.], (16)5, 259-267, 1978.

CUI, Zeyu *et al.* β -Glucan alleviates goal-directed behavioral deficits in mice infected with *Toxoplasma gondii*. **Parasites & Vectors**, v. 16, n. 1, p. 65, 2023.

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.

Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: **World Health Organization**, 2017. 24 p.

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.

DILLON, D. G.; PIZZAGALLI, D. A. Mechanisms of memory disruption in depression. **Trends in Neurosciences**, v. 41, n. 3, p. 137-149, mar. 2018. DOI: 10.1016/j.tins.2017.12.006. Epub 2018 jan. 10. PMID: 29331265; PMCID: PMC5835184.

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.

DOBREK, Lukasz; GŁOWACKA, Krystyna. Depression and its phytopharmacotherapy a narrative review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 5, p. 4772, 2023.

DOWLATI, Yekta *et al.* A meta-analysis of cytokines in major depression. **Biological psychiatry**, v. 67, n. 5, p. 446-457, 2010.

DRUMMOND, Rebecca A.; BROWN, Gordon D. Signalling C-type lectins in antimicrobial immunity. **PLoS pathogens**, v. 9, n. 7, p. e1003417, 2013.

ELFVING, Betina *et al.* Inverse correlation of brain and blood BDNF levels in a genetic rat model of depression. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 13, n. 5, p. 563-572, 2010.

ENGEL, D. *et al.* Chronic administration of duloxetine and mirtazapine downregulates proapoptotic proteins and upregulates neurotrophin gene expression in the hippocampus and cerebral cortex of mice. **Journal of psychiatric research**, v. 47, n. 6, p. 802-8, jun. 2013.

FAKHRI, Sajad *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.

FANG, Ji-Li *et al.* Ameliorative effect of anthocyanin on depression mice by increasing monoamine neurotransmitter and up-regulating BDNF expression. **Journal of Functional Foods**, v. 66, p. 103757, 2020.

FAN, Huanhuan *et al.* Relationship of prefrontal cortex activity with anhedonia and cognitive function in major depressive disorder: an fNIRS study. **Frontiers in Psychiatry**, v. 15, p. 1428425, 2024.

FAORO, Mariana; HAMDAN, Amer Cavalheiro. Depressive symptoms may be associated with semantic memory decline in elderly adults. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 15, n. 03, p. 350-356, 2021.

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.

FURINI, C. R. *et al.* β -adrenergic receptors link NO/sGC/PKG signaling to BDNF expression during the consolidation of object recognition long-term memory. **Hippocampus**, [s.I.], (20)5, 14-26, 2010.

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.

GEORGE, Mina Y. *et al.* The cortisol axis and psychiatric disorders: An updated review. **Pharmacological Reports**, p. 1-27, 2025.

GERSCHMAN, R. *et al.* Oxygen poisoning and X-irradiation: A mechanism in common. **Science**, [s.I.], (119)3097, 623-626, 1954.

GILL, Hartej *et al.* Antidepressant medications and weight change: a narrative review. **Obesity**, v. 28, n. 11, p. 2064-2072, 2020.

GOLDSTEIN, William N.; ANTHONY, Robert N. The diagnosis of depression and the DSMs. **American Journal of Psychotherapy**, v. 42, n. 2, p. 180-196, 1988.

GOMES, Patrícia B. *et al.* Central effects of isolated fractions from the root of *Petiveria alliacea* L.(tipi) in mice. *Journal of ethnopharmacology*, v. 120, n. 2, p. 209-214, 2008.

GOTTFRIES, C. G. Neurochemical aspects on aging and diseases with cognitive impairment. **J Neurosci Res**, v. 27, n. 4, p. 541-547, 1990.

GREENBERG, P. E. *et al.* The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2010 and 2018). **Pharmacoeconomics**, v. 39, n. 6, p. 653-665, 2021.

GREENBERG, Tsafir *et al.* Moderation of the relationship between reward expectancy and prediction error-related ventral striatal reactivity by anhedonia in unmedicated major depressive disorder: findings from the EMBARC study. **American Journal of Psychiatry**, v. 172, n. 9, p. 881-891, 2015.

GRIEVE, Stuart M. *et al.* Widespread reductions in gray matter volume in depression. **NeuroImage: Clinical**, v. 3, p. 332-339, 2013.

GUPTA, D.; RADHAKRISHNAN, M.; KURHE, Y. 5HT₃ receptor antagonist (ondansetron) reverses depressive behavior evoked by chronic unpredictable stress in mice: Modulation of hypothalamic–pituitary–adrenocortical and brain serotonergic system. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 124, p. 129–136, set. 2014.

HAAPAKOSKI, Rita *et al.* Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. **Brain, behavior, and immunity**, v. 49, p. 206-215, 2015.

HALARIS, Angelos. Inflammation and depression but where does the inflammation come from?. **Current opinion in psychiatry**, v. 32, n. 5, p. 422-428, 2019

HALLIWELL, B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. **Drugs Aging**, 18:685-716, 2001.

HAMMAR, Åsa; RONOLD, Eivind Haga; REKKEDAL, Guro Årdal. Cognitive impairment and neurocognitive profiles in major depression—a clinical perspective. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, p. 764374, 2022.

HAN, Kyu-Man; HAM, Byung-Joo. How inflammation affects the brain in depression: a review of functional and structural MRI studies. **Journal of clinical neurology** (Seoul, Korea), v. 17, n. 4, p. 503, 2021.

HASHIMOTO, Shoko *et al.* Neuronal glutathione loss leads to neurodegeneration involving gasdermin activation. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 1109, 2023.

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

HEYSELAAR, Evelien *et al.* The role of nondeclarative memory in the skill for language: Evidence from syntactic priming in patients with amnesia. **Neuropsychologia**, v. 101, p. 97-105, 2017.

HE, Zhuoqian *et al.* Laminarin reduces cholesterol uptake and NPC1L1 protein expression in high-fat diet (HFD)-fed mice. **Marine drugs**, v. 21, n. 12, p. 624, 2023.

HOLDT, Susan Løvstad; KRAAN, Stefan. Bioactive compounds in seaweed: functional food applications and legislation. **Journal of applied phycology**, v. 23, n. 3, p. 543-597, 2011.

HORWITZ, A. V.; WAKEFIELD, J. C.; LORENZO-LUACES, L. History of depression. IN: DERUBEIS, R. J.; STRUNK, D. R. *The Oxford Handbook of Mood Disorders*. Nova Iorque: Oxford University Press, 2017.

HU, Congli *et al.* Re-evaluation of the interrelationships among the behavioral tests in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. **PloS One**, v. 12, n. 9, p. e0185129, 2017.

HU, Minmin *et al.* Three different types of β -glucans enhance cognition: the role of the gut-brain axis. **Frontiers in nutrition**, v. 9, p. 848930, 2022.

HUSSENOEDER, Felix S. *et al.* Different areas of chronic stress and their associations with depression. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 14, p. 8773, 2022.

IZQUIERDO, I. **Memória**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2018.

JAMES, Taylor A. *et al.* Depression and episodic memory across the adult lifespan: A meta-analytic review. **Psychological Bulletin**, v. 147, n. 11, p. 1184, 2021.

JANSSEN, Joseph A. M. J. L. New insights into the role of insulin and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in the metabolic syndrome. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 15, p. 8178, 2022.

JIANG, Hao *et al.* Laminarin improves developmental competence of porcine early stage embryos by inhibiting oxidative stress. **Theriogenology**, v. 115, p. 38-44, 2018.

JIA, Yong *et al.* Increased serum levels of cortisol and inflammatory cytokines in people with depression. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 207, n. 4, p. 271-276, 2019.

JI, Yu Bin; JI, Chen Feng; ZHANG, He. Laminarin induces apoptosis of human colon cancer LOVO cells through a mitochondrial pathway. **Molecules**, v. 17, n. 8, p. 9947-9960, 2012.

JOHANSEN, J. P. *et al.* Molecular mechanisms of fear learning and memory. **Cell**, v. 147, n. 3, p. 509–524, 2011.

JOHNSTON, J. N. *et al.* Inflammation, stress and depression: an exploration of ketamine's therapeutic profile. **Drug Discovery Today**, v. 28, n. 4, p. 103518, 2023.

KADAM, Shekhar U.; TIWARI, Brijesh K.; O'DONNELL, Colm P. Extraction, structure and biofunctional activities of laminarin from brown algae. **International Journal of Food Science and Technology**, v. 50, n. 1, p. 24-31, 2015.

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

KANDEL, Eric R.; DUDAI, Yadin; MAYFORD, Mark R. The molecular and systems biology of memory. **Cell**, v. 157, n. 1, p. 163-186, 2014.

KANDILAROVA, Sevdalina *et al.* Reduced grey matter volume in frontal and temporal areas in depression: contributions from voxel-based morphometry study. **Acta neuropsychiatrica**, v. 31, n. 5, p. 252-257, 2019.

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. **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

- KAUR, Ramandeep *et al.* Structural features, modification, and functionalities of beta-glucan. **Fibers**, v. 8, n. 1, p. 1, 2019.
- KAYA, Kürşat *et al.* Beneficial effects of β -glucan against cisplatin side effects on the nervous system in rats 1. **Acta cirurgica brasileira**, v. 31, p. 198-205, 2016.
- KAYA, Kürşat *et al.* Beta-glucan attenuates cerebral ischemia/reperfusion-induced neuronal injury in a C57BL/J6 mouse model. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 55, p. e18312, 2019.
- KAYALI, Hakan *et al.* The antioxidant effect of β -Glucan on oxidative stress status in experimental spinal cord injury in rats. **Neurosurgical review**, v. 28, n. 4, p. 298-302, 2005.
- KENNEDY, Sidney H. *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 61, n. 9, p. 540-560, 2016.
- KENWOOD, Margaux M.; KALIN, Ned H.; BARBAS, Helen. The prefrontal cortex, pathological anxiety, and anxiety disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 47, n. 1, p. 260-275, 2022.
- KERN, Robert S. *et al.* Declarative and nondeclarative memory in schizophrenia: What is impaired? What is spared?. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 32, n. 9, p. 1017-1027, 2010.
- KHUNDAKAR, Ahmad *et al.* Morphometric analysis of neuronal and glial cell pathology in the caudate nucleus in late-life depression. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 19, n. 2, p. 132-141, 2011.
- KNIERIM, James J. The hippocampus. **Current biology**, v. 25, n. 23, 2015.
- KOENIGS, Michael; GRAFMAN, Jordan. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. **Behavioural brain research**, v. 201, n. 2, p. 239-243, 2009.
- KOKKINIDIS, Larry *et al.* Tolerance to d-amphetamine: behavioral specificity. **Life sciences**, v. 18, n. 9, p. 913-917, 1976.
- KRAVITZ, Alexxai V.; KREITZER, Anatol C. Striatal mechanisms underlying movement, reinforcement, and punishment. **Physiology**, v. 27, n. 3, p. 167-177, 2012.
- KRIESCHE, Dominik *et al.* Neurocognitive deficits in depression: a systematic review of cognitive impairment in the acute and remitted state. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v. 273, n. 5, p. 1105-1128, 2023.
- KUMP, Barbara *et al.* Cognitive foundations of organizational learning: Re-introducing the distinction between declarative and non-declarative knowledge. **Frontiers in psychology**, v. 6, p. 1489, 2015.

KWAK, Y. T.; YANG, Y.; KOO, M.-S. Depression and Cognition. **Dementia and Neurocognitive Disorders**, v. 15, n. 4, p. 103, 2016.

LACASA, Marcos *et al.* Yeast Beta-Glucan supplementation with multivitamins attenuates cognitive impairments in individuals with myalgic Encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome: A randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled trial. **Nutrients**, v. 15, n. 21, p. 4504, 2023.

LACERDA, Luanny Raquel Araripe. Efeitos do extrato hidroalcoólico de Erythrina velutina em parâmetros comportamentais e neuroquímicos em modelo animal de depressão induzida por estresse crônico imprevisível. 2025. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2025. Disponível em: <http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/82967>. Acesso em: 09 out. 2025.

LAWLOR, Clark. From melancholia to prozac: a history of depression. **Nova Iorque: Oxford University Press**, 2012.

LEE, Ming Tatt *et al.* Neurobiology of depression: chronic stress alters the glutamatergic system in the brain—focusing on AMPA receptor. **Biomedicines**, v. 10, n. 5, p. 1005, 2022.

LEE, Jin-Seok *et al.* Antidepressant-like activity of Myelophil via attenuation of microglial-mediated neuroinflammation in mice undergoing unpredictable chronic mild stress. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, p. 683, 2019.

LEFÈVRE, Lise *et al.* The C-type lectin receptors dectin-1, MR, and SIGNR3 contribute both positively and negatively to the macrophage response to *Leishmania infantum*. **Immunity**, v. 38, n. 5, p. 1038-1049, 2013.

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.

LEONARD, Brian E. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology?. **Acta neuropsychiatrica**, v. 30, n. 1, p. 1-16, 2018.

LIMA, Ana Flavia Barros da Silva; FLECK, Marcelo Pio de Almeida. Qualidade de vida e depressão: uma revisão da literatura. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v. 31, 2010.

LIU, Dexiang *et al.* Effects of curcumin on learning and memory deficits, BDNF, and ERK protein expression in rats exposed to chronic unpredictable stress. **Behavioural brain research**, v. 271, p. 116-121, 2014.

LIU, Wei *et al.* The role of neural plasticity in depression: from hippocampus to prefrontal cortex. **Neural plasticity**, v. 2017, n. 1, p. 6871089, 2017.

LUINE, Victoria *et al.* Sex differences in chronic stress effects on cognition in rodents. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 152, p. 13-19, 2017.

LUO, Yanqin *et al.* Chronic unpredictable mild stress induces anxiety-like behavior in female C57BL/6N mice, accompanied by alterations in inflammation and the kynurenine pathway of tryptophan metabolism. **Frontiers in neuroscience**, v. 19, p. 1556744, 2025.

LUO, Xin-Yao *et al.* Structural characteristics and potential antidepressant mechanism of a water-insoluble β -1, 3-glucan from an edible fungus *Wolfiporia cocos*. **Carbohydrate Polymers**, v. 348, p. 122779, 2025.

MA, Chaoqiong *et al.* Resting-state functional connectivity bias of middle temporal gyrus and caudate with altered gray matter volume in major depression. **PLoS ONE**, 2012.

MACQUEEN, G.; FRODL, Thomas. The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research?. **Molecular psychiatry**, v. 16, n. 3, p. 252-264, 2011.

MA, Jian-Chun *et al.* Antidepressant-like effects of Z-ligustilide on chronic unpredictable mild stress-induced depression in rats. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 22, n. 1, p. 677, 2021.

MAO, Ya *et al.* Study on the interventional effects of *Chlamydomonas reinhardtii* peptides on chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like model mice through metabolomics and microbiota. *Algal Research*, v. 83, p. 103715, 2024.

MARAKALALA, Mohlopheni J.; KERRIGAN, Ann M.; BROWN, Gordon D. Dectin-1: a role in antifungal defense and consequences of genetic polymorphisms in humans. **Mammalian Genome**, v. 22, n. 1, p. 55-65, 2011.

MARKOV, Dmitrii D.; NOVOSADOVA, Ekaterina V. Chronic unpredictable mild stress model of depression: possible sources of poor reproducibility and latent variables. **Biology**, v. 11, n. 11, p. 1621, 2022.

MEDINA-SALDIVAR, Carlos *et al.* Differential effect of chronic mild stress on anxiety and depressive-like behaviors in three strains of male and female laboratory mice. **Behavioural Brain Research**, v. 460, n. 114829, p. 114829, 2024.

MELLOR, David J.; BEAUSOLEIL, Ngaio J. Extending the 'Five Domains' model for animal welfare assessment to incorporate positive welfare states. **Animal Welfare**, v. 24, n. 3, p. 241-253, 2015.

MELLOR, David J. *et al.* The 2020 five domains model: Including human– animal interactions in assessments of animal welfare. **Animals**, v. 10, n. 10, p. 1870, 2020.

MEN'SHOVA, R. V. *et al.* The composition and structural characteristics of polysaccharides of the brown alga *Eisenia bicyclis*. **Russian Journal of Marine Biology**, v. 39, n. 3, p. 208-213, 2013.

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.

MOLENDIJK, M. L. *et al.* Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N= 9484). **Molecular psychiatry**, v. 19, n. 7, p. 791-800, 2014.

MOUSTEN, Ina Viktoria *et al.* Cerebrospinal fluid biomarkers in patients with unipolar depression compared with healthy control individuals: a systematic review and meta-analysis. **JAMA psychiatry**, v. 79, n. 6, p. 571-581, 2022.

MUNDADA, Pooja Anand; MAHAJAN, Hitendra Shaligram. Pharmaceutical application of beta-glucan: a comprehensive overview. **Future Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 11, n. 1, p. 77, 2025.

MUTLU, Oguz *et al.* Effects of fluoxetine, tianeptine and olanzapine on unpredictable chronic mild stress-induced depression-like behavior in mice. **Life Sciences**, v. 91, n. 25–26, p. 1252–1262, 2012.

NASCIMENTO, Edna Fernandes do. Efeito antidepressivo-simile da Laminarina no modelo animal de depressão induzido por Corticosterona: uma abordagem comportamental, neuroinflamatória e in silico integradas. 2025. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2025. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/82474>. Acesso em: 11 set. 2025.

NOLLET, Mathieu. Models of depression: unpredictable chronic mild stress in mice. **Current protocols**, v. 1, n. 8, p. e208, 2021.

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, v. 95, n. 2, p. 351–358, jun. 1979.

ONALAPO, J. Olakunle *et al.* Caffeine and sleep-deprivation mediated changes in open-field behaviours, stress response and antioxidant status in mice. **Sleep Science**, v. 9, n. 3, p. 236-243, 2016.

ONALAPO, O. J. Elevated Plus Maze and Y-Maze Behavioral Effects of Subchronic, Oral Low Dose Monosodium Glutamate in Swiss Albino Mice. , 3(4), **Eur J Pharmacol** pp.21–27, 2012.

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

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Depressão**. [S.l.], [2025]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>. Acesso em: 30 dez. 2025.

Mais um bilhão de pessoas vivem com condições de saúde mental: serviços precisam. 2025. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/2-9-2025-mais-um-bilhao-pessoas-vivem-com-condicoes-saude-mental-servicos-precisam>. Acesso em: 18 set. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Depression. 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em: 18 set. 2025.

OZANNE, H el ene *et al.* Laminarin effects, a β -(1, 3)-glucan, on skin cell inflammation and oxidation. **Cosmetics**, v. 7, n. 3, p. 66, 2020.

PAN, Wei *et al.* β -Glucan from *Lentinula edodes* prevents cognitive impairments in high-fat diet-induced obese mice: involvement of colon-brain axis. **Journal of Translational Medicine**, v. 19, n. 1, p. 54, 2021.

PARK, Hee-Kyoung *et al.* Induction of apoptosis and the regulation of ErbB signaling by laminarin in HT-29 human colon cancer cells. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 32, n. 2, p. 291-295, 2013.

PARK, Hee-Kyoung *et al.* Induction of apoptosis by laminarin, regulating the insulin-like growth factor-IR signaling pathways in HT-29 human colon cells. **International journal of molecular medicine**, v. 30, n. 4, p. 734-738, 2012.

PARK, Joon Ha *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.

PARK, Lawrence T.; ZARATE, Carlos A. Depression in the Primary Care Setting. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 380, n. 6, p. 559-568, 7 fev. 2019.

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

PETERS, R. Ageing and the brain. **Postgr Med J**, v. 82, p. 84-88, 2006.

PHILLIPS, Kirsty H. T. *et al.* Does epilepsy differentially affect different types of memory?. **Seizure: European Journal of Epilepsy**, v. 121, p. 217-225, 2024.

PLATO, Anthony; WILLMENT, Janet A.; BROWN, Gordon D. C-type lectin-like receptors of the dectin-1 cluster: ligands and signaling pathways. **International reviews of immunology**, v. 32, n. 2, p. 134-156, 2013.

POLADIAN, Nicole *et al.* Potential role of glutathione antioxidant pathways in the pathophysiology and adjunct treatment of psychiatric disorders. **Clinics and Practice**, v. 13, n. 4, p. 768-779, 2023.

POLYAKOVA, Maryna *et al.* BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. **Journal of affective disorders**, v. 174, p. 432-440, 2015.

PRAMANIK, Sheersha *et al.* From algae to advancements: laminarin in biomedicine. **Rsc Advances**, v. 14, n. 5, p. 3209-3231, 2024.

PREVOT, T. D.; *et al.* Dynamic behavioral and molecular changes induced by chronic stress exposure in mice. **BioRxiv**, 2021.

RAE, C. D.; WILLIAMS, S. R. Glutathione in the human brain: Review of its roles and 140 measurement by magnetic resonance spectroscopy. **Analytical Biochemistry**, 2017.

RAGHAVAN, Kadalraja *et al.* Improvement of behavioural pattern and alpha-synuclein levels in autism spectrum disorder after consumption of a beta-glucan food supplement in a randomised, parallel-group pilot clinical study. **BMJ neurology open**, v. 4, n. 1, p. e000203, 2022.

RAJAURIA, Gaurav *et al.* Molecular characteristics and antioxidant activity of laminarin extracted from the seaweed species *Laminaria hyperborea*, using hydrothermal-assisted extraction and a multi-step purification procedure. **Food Hydrocolloids**, v. 112, p. 106332, 2021.

RAJKOWSKA, Grazyna *et al.* Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. **Biological psychiatry**, v. 45, n. 9, p. 1085-1098, 1999.

REBER, Paul J. Cognitive neuroscience of declarative and nondeclarative memory. **Advances in psychology**, v. 139, p. 113-123, 2008.

REMYA, R. R. *et al.* Laminarin based AgNPs using brown seaweed *Turbinaria ornata* and its induction of apoptosis in human retinoblastoma Y79 cancer cell lines. **Materials Research Express**, v. 5, n. 3, p. 035403, 2018.

REN, Jie *et al.* Mobilization of the innate immune response by a specific immunostimulant β -glucan confers resistance to chronic stress-induced depression-like behavior by preventing neuroinflammatory responses. **International Immunopharmacology**, v. 127, p. 111405, 2024.

RENUKA, Remya Rajan *et al.* In vivo toxicity assessment of laminarin based silver nanoparticles from *turbinaria ornata* in adult zebrafish (*Danio rerio*). **Journal of Cluster Science**, v. 31, n. 1, p. 185-195, 2020.

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.

RICKER, Timothy J.; AUBUCHON, Angela M.; COWAN, Nelson. Working memory. **Wiley interdisciplinary reviews: Cognitive science**, v. 1, n. 4, p. 573-585, 2010.

RIEDEL, Wim J.; BLOKLAND, Arjan. Declarative memory. **Cognitive Enhancement**, p. 215-236, 2015.

ROLLS, Edmund T. Emotion, motivation, decision-making, the orbitofrontal cortex, anterior cingulate cortex, and the amygdala. **Brain Structure and Function**, v. 228, n. 5, p. 1201-1257, 2023.

ROSENBLAT, J. D.; KAKAR, R.; MCINTYRE, R. S. The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 19, n. 2, p. pyv082, fev. 2016.

RUIZ, Simón *et al.* The effects of working memory and declarative memory on instructed second language vocabulary learning: Insights from intelligent CALL. **Language Teaching Research**, v. 25, n. 4, p. 510-539, 2021.

- 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.
- SAGGU, S. *et al.* Monoamine signaling and neuroinflammation: mechanistic connections and implications for neuropsychiatric disorders. **Frontiers in Immunology**, v. 16, p. 1543730, 2025.
- SALEHINEJAD, Mohammad Ali; ROSTAMI, Reza; GHANAVATI, Elham. Transcranial direct current stimulation of dorsolateral prefrontal cortex of major depression: improving visual working memory, reducing depressive symptoms. **NeuroRegulation**, v. 2, n. 1, p. 37-37, 2015.
- SALMEÁN, Armando A. *et al.* Insoluble (1→3),(1→4)-β-D-glucan is a component of cell walls in brown algae (Phaeophyceae) and is masked by alginates in tissues. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 2880, 2017.
- SANNIYASI, Elumalai *et al.* In vitro anticancer potential of laminarin and fucoidan from Brown seaweeds. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 14452, 2023.
- SANTANA, M. M. *et al.* Impaired adrenal medullary function in a mouse model of depression induced by unpredictable chronic stress. **European Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 10, p. 1753-1766, 2015.
- SARTER, M.; BODEWITZ, G.; STEPHENS, D. N. Attenuation of scopolamine-induced impairment of spontaneous alteration behaviour by antagonist but not inverse agonist and agonist beta-carbolines. **Psychopharmacology**, v. 94, n. 4, p. 491-495, 1988.
- SAVALIYA, Mallika; GEORRGE, John J. The monoaminergic system in humans. **Recent Trends in Science and Technology-2020**, p. 190-203, 2020.
- SCHIEBER, M.; CHANDEL, N. S. function in redox signaling and oxidative stress. **Current Biology**, v. 24, n. 10, p. R453-R462, 2014.
- SCHMAAL, Lianne *et al.* Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. **Molecular psychiatry**, v. 22, n. 6, p. 900-909, 2017.
- SCHUTTER, D. J. L. G. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. **Psychological medicine**, v. 39, n. 1, p. 65-75, 2009.
- SEDLAK, Jozef; LINDSAY, Raymond H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. **Analytical biochemistry**, v. 25, p. 192-205, 1968.
- SEIBENHENER, Michael L.; WOOTEN, Michael C. Use of the open field maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. **Journal of visualized experiments: JoVE**, n. 96, p. 52434, 2015.

SENER, Goksel; TOKLU, Hale Z.; CETINEL, Sule. β -Glucan protects against chronic nicotine-induced oxidative damage in rat kidney and bladder. **Environmental toxicology and pharmacology**, v. 23, n. 1, p. 25-32, 2007.

SHIELDS, Grant S. *et al.* Recent life stress exposure is associated with poorer long-term memory, working memory, and self-reported memory. **Stress**, v. 20, n. 6, p. 598-607, 2017.

SHIELDS, Grant S.; SAZMA, Matthew A.; YONELINAS, Andrew P. The effects of acute stress on core executive functions: A meta-analysis and comparison with cortisol. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 68, p. 651-668, 2016.

SIC, Aleksandar *et al.* Chronic stress and headaches: the role of the HPA axis and autonomic nervous system. **Biomedicines**, v. 13, n. 2, p. 463, 2025.

SILVA, M. C. C. *et al.* Augmentation therapy with alpha-lipoic acid and desvenlafaxine: A future target for treatment of depression? **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 386, n. 8, p. 685-695, ago. 2013.

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.

SONG, C.; BERRIDGE, K. C.; KALUEFF, A. V. "Stressing" rodent self-grooming for neuroscience research. **Nature Reviews Neuroscience**, 2016.

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, Rongrong *et al.* The immunoregulator β -glucan produces antidepressant effects through microglia-mobilized astrocytic P2Y₁R-BDNF signaling in the dentate gyrus. **International Immunopharmacology**, v. 165, p. 115494, 2025.

SOUSA, C. N. S. *et al.* Neuroprotective evidence of alpha-lipoic acid and desvenlafaxine on memory deficit in a neuroendocrine model of depression. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 391, n. 8, p. 803-817, 2018.

SRIDHAR, Sruthi; KHAMAJ, Abdulrahman; ASTHANA, Manish Kumar. Cognitive neuroscience perspective on memory: overview and summary. **Frontiers in human neuroscience**, v. 17, p. 1217093, 2023.

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

STOCKMEIER, Craig A. *et al.* Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. **Biological psychiatry**, v. 56, n. 9, p. 640-650, 2004.

- SUN, Fuping *et al.* Aberrant brain dynamics in major depressive disorder during working memory task. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 275, n. 4, p. 1141-1150, 2025.
- TAKSANDE, Brijesh G. *et al.* Agmatine attenuates chronic unpredictable mild stress induced behavioral alteration in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 720, n. 1–3, p. 115–120, 2013.
- TIIDUS, Peter M. *et al.* Effects of vitamin E status and exercise training on tissue lipid peroxidation based on two methods of assessment. **Nutrition Research**, v. 13, n. 2, p. 219-224, 1993.
- TSIKAS, D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. **Analytical Biochemistry**, v. 524, p. 13–30, maio 2017.
- TURKMEN, N. B. *et al.* Beta-glucan effects on 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) toxicity in liver and brain. **Biotechnic & Histochemistry**, v. 97, n. 6, p. 441-448, 2022.
- UHER, R. *et al.* An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline. **The American Journal of Psychiatry**, v. 171, n. 12, p. 1278–1286, 1 dez. 2014.
- UMENO, A.; BIJU, V.; YOSHIDA, Y. In vivo ROS production and use of oxidative stress-derived biomarkers to detect the onset of diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and diabetes. **Free Radical Research**, [s.l.], (51)4, 413-427, 2017.
- VALKO, M. *et al.* Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, [s.l.], (39)1, 44-84, 2007.
- VAN LOO, Hanna M. *et al.* Data-driven subtypes of major depressive disorder: a systematic review. **BMC medicine**, v. 10, p. 1-12, 2012.
- VASCONCELOS, Silvana MM *et al.* Central activity of hydroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in mice. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 56, n. 3, p. 389-393, 2004.
- 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.
- VETVICKA, V.; VETVICKOVA, J. β -glucan attenuates chronic fatigue syndrome in murine model. **J Nat Sci**, v. 1, e112, 2015.
- VIEBAHN-HAENSLER, Renate; FERNÁNDEZ, Olga Sonia León. Mitochondrial dysfunction, its oxidative stress-induced pathologies and redox bioregulation through low-dose medical ozone: a systematic review. **Molecules**, v. 29, n. 12, p. 2738, 2024.
- WANG, Camille S.; KAVALALI, Ege T.; MONTEGGIA, Lisa M. BDNF signaling in context: From synaptic regulation to psychiatric disorders. *Cell*, v. 185, n. 1, p. 62-76, 2022.

- WANG, G. *et al.* Cognitive symptoms in major depressive disorder: associations with clinical and functional outcomes in a 6-month, non-interventional, prospective study in China. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. Volume 15, p. 1723–1736, jul. 2019.
- WILCZAK, Jacek *et al.* The effect of low or high molecular weight oat beta-glucans on the inflammatory and oxidative stress status in the colon of rats with LPS-induced enteritis. **Food & Function**, v. 6, n. 2, p. 590-603, 2015.
- WILLNER, P. Chronic mild stress (CMS) revisited: Consistency and behavioural/neurobiological concordance in the effects of CMS. **Neuropsychobiology**, 2005.
- WILLNER, P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, **evaluation and usage**. **Neurobiology of Stress**, 2017.
- WILLNER, P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: A 10-year review and evaluation. **Psychopharmacology**, 1997.
- WINDLE, M.; WINDLE, R. C. Recurrent depression, cardiovascular disease, and diabetes among middle-aged and older adult women. **Journal of Affective Disorders**, v. 150, p. 895-902, 2013.
- 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.
- XIU, Aihui *et al.* Results of a 90-day safety assessment study in mice fed a glucan produced by *Agrobacterium* sp. ZX09. **Food and chemical toxicology**, v. 49, n. 9, p. 2377-2384, 2011.
- XU, Daxiang *et al.* β -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, Wenbo *et al.* Changes in hippocampal plasticity in depression and therapeutic approaches influencing these changes. **Neural Plasticity**, v. 2020, n. 1, p. 8861903, 2020.
- XU, Xieyang; PANG, Yan; FAN, Xianqun. Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: from mechanisms to therapeutic advances. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 10, n. 1, p. 190, 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.
- YANG, Xiaoying *et al.* Curdlan prevents the cognitive deficits induced by a high-fat diet in mice via the gut-brain axis. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, p. 384, 2020.
- YANG, Liusong *et al.* Laminarin counteracts diet-induced obesity associated with glucagon-like peptide-1 secretion. **Oncotarget**, v. 8, n. 59, p. 99470, 2017.

ZARGARZADEH, Mehrzad *et al.* Biomedical applications of laminarin. **Carbohydrate Polymers**, v. 232, p. 115774, 2020.

ZENG, Liming *et al.* Laminarin alleviates acute lung injury induced by LPS through inhibition of M1 macrophage polarisation. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 29, n. 5, p. e70440, 2025.

ZHANG, Bei *et al.* Roles of the medial and lateral orbitofrontal cortex in major depression and its treatment. **Molecular psychiatry**, v. 29, n. 4, p. 914-928, 2024.

ZHANG, Fei-Fei *et al.* Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 24, n. 11, p. 994-1003, 2018.

ZHANG, Kai; YAO, Yitan; HASHIMOTO, Kenji. Ketamine and its metabolites: potential as novel treatments for depression. **Neuropharmacology**, v. 222, p. 109305, 2023.

ZHANG, Wei-Na *et al.* The neural correlates of reward-related processing in major depressive disorder: a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. **Journal of affective disorders**, v. 151, n. 2, p. 531-539, 2013.

ZHAO, Shuang *et al.* Antidepressant-like effect of Ganoderma lucidum spore polysaccharide-peptide mediated by upregulation of prefrontal cortex brain-derived neurotrophic factor. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 105, n. 23, p. 8675–8688, 2021.

ZHAO, Cheng *et al.* Microglia-Dependent Reversal of Depression-Like Behaviors in Chronically Stressed Mice by Administration of a Specific Immuno-stimulant β -Glucan. **Neurochemical Research**, v. 49, n. 2, p. 519-531, 2024a.

ZHAO, Cheng *et al.* Obligatory role of microglia-mobilized hippocampal CREB-BDNF signaling in the prophylactic effect of β -glucan on chronic stress-induced depression-like behaviors in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 964, p. 176288, 2024b.

ZHAO, Rui-Yue *et al.* Laminarin attenuates neuroinflammation in MPTP-induced parkinson's disease mouse model via inhibiting dectin-1/Syk/NF- κ B signaling. **Inflammopharmacology**, p. 1-11, 2026.

ZHOU, Lin *et al.* The etiology of poststroke-depression: a hypothesis involving HPA axis. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 151, p. 113146, 2022.

ZHOU, Sishun *et al.* Effects of laminarin on antioxidant capacity and non-specific immunity of spotted sea bass (*Lateolabrax maculatus*). **Aquaculture Reports**, v. 40, p.102549, 2025.

ZUCCATO, Chiara; CATTANEO, Elena. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. **Nature Reviews Neurology**, v. 5, n. 6, p. 311-322, 2009.

ANEXO A – DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO ÉTICA PARA USO DE ANIMAIS EM PESQUISA (CEUA)



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

Fortaleza, 21 de maio de 2024

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

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

