



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

CAREN NÁDIA SOARES DE SOUSA

EFEITOS COMPORTAMENTAIS E NEUROQUÍMICOS DE ÁCIDO ALFA-LIPÓICO E DESVENLAFAXINA EM MODELO ANIMAL DE DEPRESSÃO INDUZIDO POR CORTICOSTERONA

FORTALEZA

2015

CAREN NÁDIA SOARES DE SOUSA

EFEITOS COMPORTAMENTAIS E NEUROQUÍMICOS DE ÁCIDO ALFA-LIPÓICO E
DESVENLAFAXINA EM MODELO ANIMAL DE DEPRESSÃO INDUZIDO POR
CORTICOSTERONA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Orientadora: Silvânia Maria Mendes Vasconcelos

Fortaleza

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

-
- S696e Sousa, Caren Nádia Soares de.
Efeitos comportamentais e neuroquímicos de ácido alfa- lipóico e desvenlafaxina em modelo animal de depressão induzido por corticosterona / Caren Nádia Soares de Sousa. – 2015.
95 f. : il. color.
- Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Mestrado em Farmacologia, Fortaleza, 2015.
Área de Concentração: Neuropsicofarmacologia.
Orientação: Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos.
1. Ácido Tióctico. 2. Antidepressivos. 3. Corticosterona. 4. Comportamento. 5. Depressão. 6. Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo. I. Título.

CDD 616.8527

CAREN NÁDIA SOARES DE SOUSA

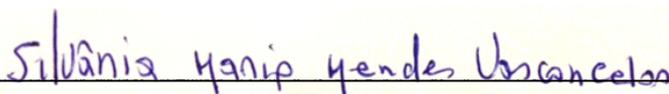
EFEITOS COMPORTAMENTAIS E NEUROQUÍMICOS DE ÁCIDO ALFA-LIPÓICO E
DESVENLAFAXINA EM MODELO ANIMAL DE DEPRESSÃO INDUZIDO POR
CORTICOSTERONA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
graduação em Farmacologia do Departamento
de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal do Ceará
como parte dos requisitos para a obtenção do
título de Mestre em Farmacologia.

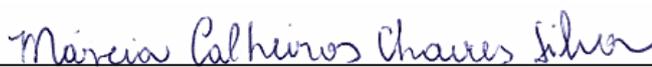
Orientadora: Silvânia Maria Mendes
Vasconcelos

Aprovada em 25 de junho de 2015.

BANCA EXAMINADORA



Prof^a. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)



Dra. Márcia Calheiros Chaves Silva
Universidade Regional do Cariri (URCA)



Prof. Dr. Carlos Clayton Torres Aguiar
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

RESUMO

A depressão é um transtorno psiquiátrico grave e incapacitante que atinge pessoas de todas as classes socioeconômicas, etnias e idades. Estudos recentes têm sugerido um possível envolvimento do estresse oxidativo na patogênese da depressão e que substâncias com potencial antioxidante podem ser utilizadas no tratamento desse transtorno. Baseado neste pressuposto, o presente estudo investigou os efeitos comportamentais e neuroquímicos da administração repetida de Ácido α -Lipóico (ALA), sozinho ou associado à Desvenlafaxina (DVS), no modelo de depressão induzido pela administração crônica de Corticosterona (CORT). Foram utilizados camundongos *Swiss* fêmeas (25-30g) e estes receberam, por via subcutânea, veículo ou CORT 20 mg/kg durante 21 dias. Outros grupos receberam veículo ou CORT durante 14 dias e, do 15º ao 21º dia de tratamento, DVS 10 ou 20 mg/kg, ALA 100 ou 200 mg/kg, ou as combinações DVS10 + ALA100, DVS20 + ALA100, DVS10 + ALA200 ou DVS20 + ALA200. Uma hora após a última administração, os animais foram submetidos aos testes de reconhecimento de objetos, labirinto em Y, interação social e preferência por sacarose. Vinte e quatro horas depois os animais foram decapitados e as áreas cerebrais córtex pré-frontal (CPF), hipocampo (HC) e corpo estriado (CE) foram dissecadas para mensuração dos níveis de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF). Os resultados obtidos mostraram que o tratamento com CORT durante 21 dias causou déficit cognitivo, comprometimento na interação social e comportamento do tipo-anedonia nos animais. No teste de reconhecimento de objetos ALA na maior dose, assim como as associações de DVS10 com ambas as doses de ALA reverteram os déficits na memória de curta duração, enquanto DVS20 e as associações de ALA200 com ambas as doses de DVS reverteram os déficits na memória de longa duração. Já no teste de labirinto em Y, ALA200 e as associações DVS20 com ambas as doses de ALA reverteram os déficits causados por CORT na memória operacional dos animais. No que diz respeito a interação social, apenas ALA em ambas as doses foi capaz de reverter os efeitos de CORT sobre este comportamento. Já no teste de preferência por sacarose, tanto o tratamento com as drogas em monoterapia quanto associadas foram eficazes em melhorar o comportamento do tipo-anedonia quando comparados com o grupo CORT. DVS10 sozinho reverteu o déficit de neurotrofinas induzido por CORT em todas as áreas cerebrais estudadas, enquanto ALA200 causou este efeito no HC e CE. Além disso, ALA200 associado com DVS reverteu as alterações induzidas por CORT e até mesmo, em alguns casos, este aumento foi significativo quando comparado com o grupo veículo em HC e CE. Em compilação esses dados evidenciam que a associação de DVS e ALA mostra-se mais eficaz que a terapia com fármacos isolados. Além

disso, esses achados fornecem subsídios aos antioxidantes para serem utilizados no tratamento de transtornos depressivos e reforçam os estudos que sugerem o efeito antidepressivo de ALA. Atrelado a isso, nossos resultados são aparentemente promissores já que a terapia associada ao antioxidante natural ALA pode possivelmente reduzir a dose de DVS e, conseqüentemente, os efeitos colaterais da terapia.

Palavras-chave: ácido tióctico; antidepressivos; corticosterona; comportamento; depressão; BDNF.

ABSTRACT

Behavioral and neurochemical effects of alpha-lipoic acid and desvenlafaxine in animal model of depression induced by corticosterone

Depression is a serious and disabling psychiatric disorder that affects people of all socioeconomic classes, ethnicities and ages. Recent studies have suggested a possible involvement of oxidative stress in the pathogenesis of depression and substances with antioxidant potential may be used to treat this disorder. Based on this assumption, the present study investigated the behavioral and neurochemical effects of repeated administration of α -lipoic acid (ALA), alone or associated with desvenlafaxine (DVS), in depression model induced by chronic administration of corticosterone (CORT). *Swiss* female mice (25-30g) were used and these were given subcutaneously, vehicle or CORT 20 mg/kg for 14 days. From 15th to 21st day of treatment, different animals received DVS 10 or 20 mg/kg, ALA 100 or 200 mg/kg or combinations DVS10 + ALA100, DVS20 + ALA100, DVS10 + ALA200 or DVS20 + ALA200. One hour after last administration, animals were subjected to object recognition tests, Y-maze, social interaction and sucrose preference. Twenty-four hours later, animals were decapitated and the brain areas prefrontal cortex (PFC), hippocampus (HC) and striatum (ST) were dissected to measure the levels of Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF). The results showed that treatment with CORT for 21 days caused cognitive impairment, deficit in social interaction and anhedonia-like behavior in animals. In object recognition test, ALA200 and associations of DVS10 with both doses of ALA reversed deficits in short term memory, while DVS20 and associations of ALA200 with both doses of DVS reversed deficits in long-term memory. Already in the Y-maze test, ALA200 and associations of DVS20 with both doses of ALA reversed the deficits caused by CORT in the working memory of the animals. Talking about social interaction, only ALA at both doses was able to reverse the effects of CORT on this behavior. In contrast, treatment with both drugs in monotherapy or associated were effective in improving anhedonia-like behavior when compared with the CORT group. DVS10 alone reversed CORT-induced decrease in BDNF in all brain areas studied. ALA200 achieved this effect in the HC and ST. ALA200 associated to DVS reversed CORT-induced alterations and even, in some cases, increased levels of BDNF when compared to vehicle-treated animals in HC and ST. In compiling, these data show that combination of DVS and ALA proves to be more effective than drug therapy alone. Furthermore, these findings provide subsidies antioxidants for use in the treatment of depressive disorders and support studies that suggest

the antidepressant effect of ALA. Coupled to this, our results are apparently promising since combination of conventional therapy with natural antioxidant ALA may possibly reduce the dose of DVS and consequently the side effects of the therapy.

Keywords: Thiocetic acid; antidepressive agents; corticosterone; behavior; depression; BDNF.

Aos meus pais,

Pelo exemplo diário de humanidade,
perseverança e amor.

A minha irmã,

Pela cumplicidade e lealdade inabaláveis.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por iluminar o meu caminho, segurar a minha mão durante toda essa jornada e guiar os meus passos até aqui.

Aos meus pais, Maria da Conceição e José Jacildo, pelo incentivo e confiança inabaláveis, pela paciência nos momentos em que estive ausente, pelo amor incondicional e, principalmente, pelos princípios tão raros em nossa sociedade os quais aprendi, antes da vida acadêmica ou de qualquer outro convívio, com eles.

À minha irmã, Carmen Vlória, pela paciência e solicitude nos momentos difíceis, por ser tudo o que falta em mim, pelo exemplo de competência que é no que faz e por me fazer encontrar em meio às responsabilidades, tempo para me sentir viva.

Ao meu companheiro, namorado e aluno exemplar de Iniciação Científica, Lucas Meneses, pela dose diária de serenidade e paz que tão gentilmente me é dada. Pelo exemplo de competência, responsabilidade e humanidade que é para aqueles que lhe cercam e para aqueles que recebem seus cuidados. Por todos os momentos em que sua paciência e confiança inabaláveis foram a minha fortaleza, sou-lhe eternamente grata.

À Dra. Márcia Calheiros, pelo incentivo e oportunidades que me foram dados no início da vida acadêmica, pelo exemplo de competência e profissionalismo e pela inspiração à neurociência.

À Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos, pela confiança creditada a mim durante todos esses anos. Exemplo de profissional e fonte de inspiração diária, tem sido sempre uma amiga, uma mãe e uma cientista incrivelmente inteligente. Agradeço enormemente todas as oportunidades que me foram dadas.

Aos meus companheiros sempre presentes, Germana Vasconcelos, Naiara Ximenes, Paulo Victor, Manuel Alves e Anália Almeida, pelo aprendizado e convívio diário, pela alegria e por todos os momentos que vocês dividiram comigo. Sou uma pessoa e uma profissional muito melhor com todos vocês ao meu lado.

A todos os profissionais de apoio técnico, professores e neurocientistas do Laboratório de Neurofarmacologia pela colaboração diária, pelos ensinamentos e solicitude.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro fornecido durante toda a pesquisa.

“Os homens devem saber que do cérebro, e somente do cérebro, derivam prazer, alegria, riso e divertimento, assim como tristeza, pena, dor e medo”. (Hipócrates)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mecanismos fisiopatológicos da depressão	23
Figura 2 – Estrutura molecular do fator neurotrófico derivado do cérebro	24
Figura 3 – Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal	27
Figura 4 – Representação tridimensional (A) e plana (B) do Ácido alfa-Lipóico	33
Figura 5 – Fluxograma do desenho experimental	42
Figura 6 – Teste de reconhecimento de objetos	43
Figura 7 – Teste de labirinto em Y	44
Figura 8 – Teste de Interação social	45
Figura 9 – Teste de preferência por sacarose	46
Figura 10 – Alterações de memória de reconhecimento induzidas pela administração de ALA e DVS em animais cronicamente tratados com CORT	50
Figura 11 – Alterações de memória operacional induzidas pela administração de ALA e DVS a animais cronicamente tratados com CORT	51
Figura 12 – Alterações no comportamento social induzidas pela administração de ALA e DVS a animais cronicamente tratados com CORT	52
Figura 13 – Alterações no comportamento do tipo anedonia induzidas pela administração de ALA e DVS a animais cronicamente tratados com CORT	54
Figura 14 – Alterações nas concentrações de BDNF induzidas pela administração de ALA e DVS no córtex pré-frontal (A), hipocampo (B) e corpo estriado (C) de animais cronicamente tratados com CORT	56

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Representação esquemática dos efeitos de CORT, DVS e ALA sobre a memória, interação social, preferência por sacarose e suporte trófico	69
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CID	Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde
DSM	<i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders</i>
NGF	<i>Nerve growth factor</i>
BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
EROs	Espécies reativas de oxigênio
HHA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
IMAO	Inibidor da monoaminoxidase
MAO	Monoaminoxidase
ADT	Antidepressivos tricíclicos
ISRS	Inibidor seletivo da receptação de serotonina
SERT	Transportador de serotonina
NET	Transportador de noradrenalina
DVS	Desvenlafaxina
ISRSN	Inibidor da receptação de serotonina e noradrenalina
FDA	<i>Food and drug administration</i>
ALA	Ácido alfa-lipóico
DHLA	Ácido dihidrolipóico
GSH	Glutationa reduzida
VCAM1	Molécula de adesão celular vascular 1
CORT	Corticosterona
CPF	Córtex pré-frontal
HC	Hipocampo
CE	Corpo estriado
min	Minuto(s)
mg	Miligramas
Kg	Quilogramas
mL	Mililitros
v.o.	Via oral
s.c.	Via subcutânea

TPS	Teste de preferência por sacarose
TDM	Transtorno de depressão maior
h	hora

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Contextualização histórica	17
1.2	Aspectos gerais da depressão	19
1.3	Fisiopatologia da depressão	21
1.3.1	<i>Hipótese das neurotrofinas</i>	23
1.3.2	<i>Disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal</i>	26
1.4	Depressão e memória	28
1.5	Farmacoterapia da depressão	29
1.5.1	<i>Inibidores da monoaminoxidase</i>	30
1.5.2	<i>Antidepressivos tricíclicos</i>	30
1.5.3	<i>Inibidores da recaptção de serotonina</i>	31
1.5.4	<i>Inibidores duplos da recaptção de serotonina e noradrenalina</i>	31
1.5.5	<i>Outros antidepressivos</i>	33
1.6	Ácido alfa-lipóico	33
1.7	Modelos animais de depressão	35
1.7.1	<i>Modelo de depressão induzido por corticosterona</i>	35
2	RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA	37
3	OBJETIVOS	39
3.3	Objetivo geral	39
3.4	Objetivos específicos	39
4	MATERIAIS E MÉTODOS	40
4.1	Modelo de depressão induzido por corticosterona	40
4.2	Animais	40
4.3	Drogas	40
4.3.1	<i>Desvenlafaxina</i>	40
4.3.2	<i>Ácido alfa-lipóico</i>	40
4.4	Desenho experimental	41
4.5	Testes Comportamentais	42
4.5.1	<i>Teste de reconhecimento de objetos</i>	42
4.5.2	<i>Teste de labirinto em Y (Y-maze)</i>	44
4.5.3	<i>Teste de interação social</i>	45

4.5.4	<i>Teste de preferência por sacarose</i>	45
4.6	Teste neuroquímico	47
4.6.1	<i>Dissecação das áreas cerebrais</i>	47
4.6.2	<i>Determinação dos níveis de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF)</i>	47
4.7	Análise estatística	47
5	RESULTADOS	49
5.1	Avaliação comportamental	49
5.1.1	<i>Efeitos da administração de CORT, ALA e DVS sobre a memória de camundongos submetidos ao teste de reconhecimento de objetos</i>	49
5.1.2	<i>Efeitos da administração de CORT, ALA e DVS sobre a memória de camundongos submetidos ao teste do labirinto em Y (Y-maze)</i>	51
5.1.3	<i>Efeitos da administração de CORT, ALA e DVS sobre o comportamento social de camundongos submetidos ao teste de interação social</i>	52
5.1.4	<i>Efeitos da administração de CORT, ALA e DVS sobre o comportamento do tipo anedonia de camundongos submetidos ao teste de preferência por sacarose</i>	53
5.2	Avaliação neuroquímica	55
5.2.1	<i>Efeitos de CORT, ALA e DVS sobre as concentrações de BDNF em áreas cerebrais de camundongos</i>	55
6	DISCUSSÃO	58
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
	REFERÊNCIAS	71
	APÊNDICE A - ARTIGO ENVIADO À REVISTA <i>PSYCHIATRY RESEARCH</i> (QUALIS B1 – CIÊNCIAS BIOLÓGICAS II)	93
	APÊNDICE B - DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ANIMAL	94

1 INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização histórica

A concepção de que a depressão é um mal dos novos tempos é muito frequente, inclusive nos meios de comunicação. Na última década do século XX foi chamada de “doença ou mal do século”, paradigma este que se estende e permanece arraigado até os dias de hoje (CORDÁS, 2002).

Entretanto, têm-se registros da depressão em todas as culturas e lugares do mundo há muitos séculos, com denominações variadas, porém, com descrições muito semelhantes (CORDÁS, 2002). A história do conceito de depressão, tal como o conhecemos atualmente, tem seu início no século XVII, mas sua origem remete às menções de alterações de humor, sobretudo nas referências ao estado conhecido como melancolia (QUEVEDO; SILVA, 2013; GONÇALES; MACHADO, 2007).

Na antiguidade, a prática médica grega era baseada na teoria dos quatro humores, que considerava o temperamento como consequência de quatro fluidos corporais (fleuma, bile amarela, sangue e bile negra) e o desequilíbrio desses fluidos como o causador das desordens mentais (GONÇALES; MACHADO, 2007; CORDÁS, 2002; BERRIOS, 2012).

O nome bile negra (do grego, *melano chole*), foi o que etimologicamente originou o termo melancolia, forma como era conhecida a depressão na antiguidade. O estado melancólico esteve, durante muito tempo, associado a um excesso de bile negra ou mesmo uma intoxicação do cérebro por essa substância. Até mesmo Hipócrates, autor da teoria dos humores, ainda no século V antes de Cristo, conhecia e definia a depressão com a denominação de melancolia – “uma afecção sem febre, na qual o espírito triste permanece sem razão fixado em uma mesma ideia, constantemente abatido” (GONÇALES; MACHADO, 2007; BERRIOS, 2012; TEIXEIRA, 2005).

Diante da teoria dos quatro humores e do imaginário místico desse período, o tratamento da depressão na Idade Antiga era baseado em ervas, exercícios, agentes eméticos e purgantes que tinham como objetivo eliminar o excesso de bile negra do organismo (GONÇALES; MACHADO, 2007).

Com o advento da Idade Média e a ascensão do Cristianismo como força política e religiosa do Estado, a maneira como as doenças mentais eram vistas foi completamente modificada (GONÇALES; MACHADO, 2007).

A depressão, ainda denominada melancolia nesse período, era uma doença especialmente nociva e considerada um afastamento do sagrado. O tratamento consistia em trabalho manual exaustivo, abandono e isolamento social. Durante o período da Inquisição, a melancolia foi considerada um pecado e algumas pessoas eram multadas ou aprisionadas por carregarem esse “mal da alma, que não tinha cura” (GONÇALES; MACHADO, 2007; TEIXEIRA, 2005).

Os conceitos construídos durante a Idade das Trevas foram, aos poucos, modificados entre os séculos XV e XIX. O movimento Renascentista retomou o racionalismo científico dos filósofos gregos e, o que durante o período medieval era considerado pecado e herança do mal, passa a ser qualidade, característica de um gênio, *glamour* (GONÇALES; MACHADO, 2007; QUEVEDO; SILVA, 2013).

Até o começo do século XVII, o debate sobre a melancolia permaneceu preso à tradição dos quatro humores. Apenas no final do século XVII e início do século XVIII esse cenário começa a se modificar. O termo depressão foi utilizado pela primeira vez, em 1680, para designar um estado de desânimo ou perda de interesse. Em 1750, Samuel Johnson incorporou o termo ao dicionário (GONÇALES; MACHADO, 2007).

Foi também nesse período, com a influência do Iluminismo que surgiram as primeiras teorias que ainda hoje são aceitas. William Cullen, médico escocês, afirmou que na melancolia ocorreria uma alteração da função nervosa e não dos humores, o que levaria à incapacidade de associar as ideias e executar o julgamento (GONÇALES; MACHADO, 2007; QUEVEDO; SILVA, 2013).

Mesmo diante das mudanças e dos avanços acerca do entendimento da depressão, durante a Idade Moderna, o tratamento ainda era rudimentar e, apesar de já existirem hospitais para abrigar os pacientes com doenças mentais desde a Idade Média, a loucura ainda era associada à ociosidade e considerada um elemento perturbador da ordem moral e social. Dessa forma, as pessoas que sofriam das formas mais graves eram submetidas a tratamentos aterrorizantes, como causar dor física para distrair da dor da mente, afogamentos e dispositivos para fazerem os melancólicos vomitarem e desmaiarem (CORDÁS, 2002; QUEVEDO; SILVA, 2013).

É também nessa época que surge o tratamento moral de Philippe Pinel e a preocupação com a saúde mental. Esquirol, discípulo de Pinel, proclama que a psiquiatria deve ser entendida como uma medicina mental e deve buscar seu entendimento na anatomia cerebral. Atréadas a isso, descobertas nas diversas searas do conhecimento permitiram relacionar as

doenças mentais com a patologia orgânica do cérebro (CORDÁS, 2002; QUEVEDO; SILVA, 2013).

Emil Kraepelin foi um dos primeiros a explicar biologicamente e classificar a depressão. Em 1883, postulou que toda doença mental era dotada de uma base bioquímica interna e classificou a depressão em três categorias, da mais suave a mais grave (GONÇALES; MACHADO, 2007).

Com base nos conhecimentos difundidos de Kraepelin e no entendimento biológico da depressão, foram descobertos, em 1950, os primeiros antidepressivos, ocasionando um avanço para o tratamento da depressão. Assim, os mecanismos de ação da terapêutica utilizada passam a apresentar relação com os neurotransmissores (GONÇALES; MACHADO, 2007; QUEVEDO; SILVA, 2013).

A partir do século XXI a depressão passa a ser considerada uma doença mental e é catalogada na Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados com a saúde (CID-10) e no Manual diagnóstico e estatístico dos transtornos mentais (DSM), recebendo abordagens científicas (QUEVEDO; SILVA, 2013; MELO, 2012).

Curioso observar que após tantos séculos ainda nos voltamos para princípios ditados por Hipócrates. Logicamente, muito se tem avançado desde então, mas mesmo com toda a tecnologia da qual dispomos não se conseguiu elucidar qual a etiologia exata da depressão. Além disso, o avanço no conhecimento não foi capaz de extinguir o preconceito (GONÇALES; MACHADO, 2007). O estigma ainda é muito grande e por vezes ainda ouvimos frases que nos lembram dos preceitos da Idade Média, levando-nos a acreditar que há um longo caminho até o entendimento completo da depressão, seu tratamento e mudanças de aspectos sócio-políticos e culturais.

1.2 Aspectos gerais da depressão

A depressão é um distúrbio do humor incapacitante que afeta negativamente os sentimentos, pensamentos e atitudes das pessoas, apresentando vários sintomas dos quais o mais comum é o profundo sentimento de tristeza ou uma acentuada perda de interesse e prazer nas atividades. Podem ocorrer ainda perdas ou ganhos de peso não relacionados à dieta, alterações no apetite, insônia ou sono excessivo, fadiga, inquietação ou irritabilidade, sentimentos de inutilidade ou culpa inadequados, dificuldade de pensar, concentrar-se ou tomar decisões e ainda pensamentos e/ou tentativas de suicídio (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Mundialmente, mais de 350 milhões de pessoas sofrem de depressão, apresentando uma prevalência média de 7,4% na população geral e maior frequência entre mulheres com idade entre 15 e 29 anos, sendo menos prevalente nos indivíduos com idade de 50 anos ou mais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). Caracterizada como uma afecção do grupo das desordens depressivas, a depressão é o transtorno do humor mais comum na prática clínica com uma prevalência global de 4,7% para o sexo masculino e 6% para o feminino (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Sua incidência anual é de 1,59%, com a média de idade de início entre os 20 e 40 anos.

Além da elevada incidência em meio à população mundial, uma importante parcela dos pacientes assistidos não responde a terapêutica farmacológica convencional, tendo apenas cerca 50% dos sintomas reduzidos (NESTLER *et al.*, 2002; BERLIM, 2007; STAHL, 2014), e cerca 15%, especialmente os homens, cometem suicídio (FOUNTOULAKIS, 2010).

A complexidade desse transtorno manifesta-se ainda mais significativamente no fato de que ela coexiste com outras condições psiquiátricas como a ansiedade, levando o paciente a manifestar sintomas autonômicos (tremor, palpitação, xerostomia e desconforto gástrico, por exemplo). A coexistência de outra afecção psiquiátrica junto à depressão apresenta grande impacto na evolução da doença, resultando em recuperação tardia, aumento de risco de recaídas, incapacidade e tentativas de suicídio (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

A depressão está associada ainda ao declínio do bem-estar e do funcionamento diário e ao aumento de morbidade, mortalidade e utilização de serviços de saúde, superando doenças cardiovasculares na associação com a incapacidade funcional (RAMOS, 2009; ALVEZ; FRÁGUAS; WAJNGARTEN, 2009).

Considerada também como uma doença multifacetada, com diversas causas, a depressão tem sido associada com o risco de desenvolver doenças graves. Pessoas com depressão apresentam um risco aumentado de desenvolver distúrbios cardiovasculares de 1,5 à 2 vezes (VAN DER KOOY *et al.*, 2007), doença de Alzheimer de 2,1 vezes (GREEN *et al.*, 2003), epilepsia de 4 à 6 vezes (HESDORFFER *et al.*, 2000), câncer em 1,3 à 1,8 vezes (PENNINX *et al.*, 1998) em relação às pessoas não depressivas.

Além disso, os pacientes com outras doenças associadas à depressão apresentam um pior prognóstico quando comparados com pacientes sem depressão. Em pacientes com *diabetes mellitus*, por exemplo, a depressão pode levar a alterações neuroquímicas e hormonais que podem produzir efeitos hiperglicemiantes e ocasionar distúrbios no metabolismo glicêmico (MOREIRA *et al.*, 2003). O diabetes por sua vez, ocorre em 60% dos casos de depressão (NOUWEN *et al.*, 2010), ocasionando efeitos neuroquímicos sobre os sistemas centrais

serotoninérgicos, noradrenérgicos e dopaminérgicos, levando a uma diminuição da função monoaminérgica (MOREIRA *et al.*, 2003).

No Brasil, aproximadamente 12% da população desenvolverá depressão no seu curso de vida, sendo esses índices ainda mais elevados entre os pacientes da atenção primária à saúde. Apesar de a depressão apresentar uma prevalência relativamente alta nos serviços de atenção primária, o diagnóstico e o tratamento realizados ainda são insuficientes. Há falhas na detecção do transtorno em até 50% dos casos e apenas um terço dos casos são assistidos terapêuticamente (VALENTINI *et al.*, 2004).

Estima-se que 340 milhões de pessoas em todo o mundo viverão um episódio depressivo no transcurso da vida e que em 2020 será a segunda maior causa de diminuição na qualidade de vida das pessoas, após as doenças cardiovasculares (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

A compilação dos achados contribui para a conclusão de que a depressão é uma desordem de elevada complexidade e heterogeneidade, sendo, portanto, difícil e necessária a sua compreensão, diagnóstico e tratamento eficazes.

1.3 Fisiopatologia da depressão

A depressão tem sido motivo de ampla discussão em meio à sociedade científica e, embora as causas ainda sejam desconhecidas, muitas teorias têm sido propostas na tentativa de explicar a patogênese da depressão, inclusive abrangendo uma interação de diferentes fatores biológicos, sociais e psicológicos.

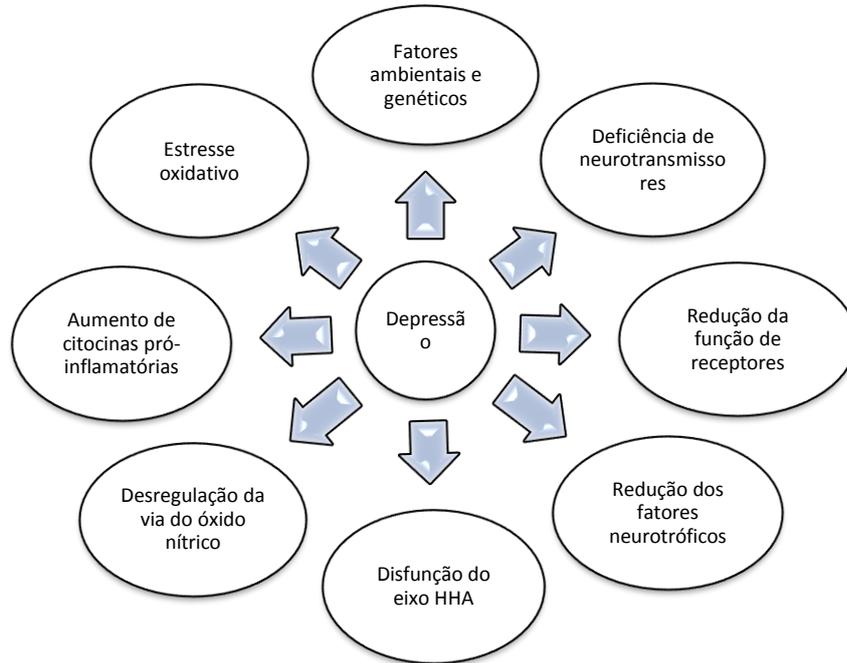
Acredita-se que o transtorno depressivo resulte de anormalidades celulares e moleculares que interagem com fatores genéticos e ambientais (KRISHNAN; NESTLER, 2008). O estresse parece ser um dos principais fatores ambientais que predisõem o indivíduo a depressão (ANDREWS *et al.*, 2011). Em cerca de 60% dos casos, os episódios depressivos são precedidos pela ocorrência de fatores estressantes, principalmente de origem psicossocial. Além disso, a conhecida influência de fatores genéticos no desenvolvimento da depressão poderia ser decorrente do aumento da sensibilidade a eventos estressantes (JOCA; PADOVAN; GUIMARÃES, 2003). Corroborando com essas informações, um estudo longitudinal com ampla amostra comunitária mostrou que 88,1% dos casos de depressão diagnosticados estavam relacionados com algum evento estressante e que apenas 11,9% pareceram ter etiologia endógena (KELLER *et al.*, 2007).

De alguma forma, a relação entre estresse e depressão deve ser mediada no cérebro, no entanto suas causas neurobiológicas, como mencionado anteriormente, são notoriamente desconhecidas (BERTON; NESTLER, 2006). Sabe-se ainda que os neurotransmissores monoaminérgicos estão envolvidos direta e indiretamente nas vias fisiopatológicas da depressão, uma vez que os antidepressivos utilizados na prática clínica agem sobre a síntese, liberação e recaptação de monoaminas através de diversos mecanismos (MAYOGA *et al.*, 2001; CRYAN; MOMBÉREAU, 2004; DZIEDZICKA-WAZYLEWSKA *et al.*, 2006). Os principais achados sugerem que os níveis de noradrenalina, serotonina e dopamina estão diminuídos em cérebros de pacientes deprimidos (SAPOLSKY, 2004) e, considerando que os níveis dessas monoaminas são regulados de forma homeostática (BEST *et al.*, 2010), o estresse altera, de forma ainda pouco esclarecida, o controle e a quantidade dessas aminas contribuindo para o desenvolvimento da depressão (ANDREWS, 2011).

Diante da complexidade fisiopatológica da depressão e da dificuldade de esclarecer os fatores associados ao desenvolvimento da doença, diversas hipóteses foram consideradas como mecanismos fisiopatológicos do transtorno depressivo, destacando-se a deficiência de monoaminas (NUTT, 2008), predisposição genética e influência de fatores ambientais (BONDY, 2004; LOHOFF; FERRARO, 2010), alterações na função do receptor e fator neurotrófico (PITTENGER; DUMAN, 2008), disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (CARROLL *et al.*, 2007), desregulação da via do óxido nítrico (MANTOVANI, 2003), neuroinflamação (MAES *et al.*, 2011) e estresse oxidativo (NG, 2008).

Diversos estudos têm demonstrado o envolvimento de fatores neurotróficos na fisiopatologia da depressão, principalmente o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF). Nessa perspectiva objetivamos investigar a teoria das neurotrofinas, diante de uma alternativa terapêutica.

Figura 1 – Mecanismos fisiopatológicos da depressão



Fonte: Adaptado de Chopra, Kumar e Kuhad (2011).

1.3.1 Hipótese das neurotrofinas

Dentre as diversas teorias existentes para explicar a fisiopatologia da depressão, tem se postulado que a redução de neurotrofinas em áreas cerebrais também pode ser um dos mecanismos fisiopatológicos desse transtorno (YI *et al.*, 2014; YE *et al.*, 2011)

As neurotrofinas são proteínas homodiméricas reguladoras da neurogênese, crescimento, diferenciação e plasticidade da rede neuronal, morte celular, migração e diferenciação fenotípica, estando associadas ainda à inflamação e desmielinização autoimune (DWIVEDI, 2009; PALLAVI *et al.*, 2013).

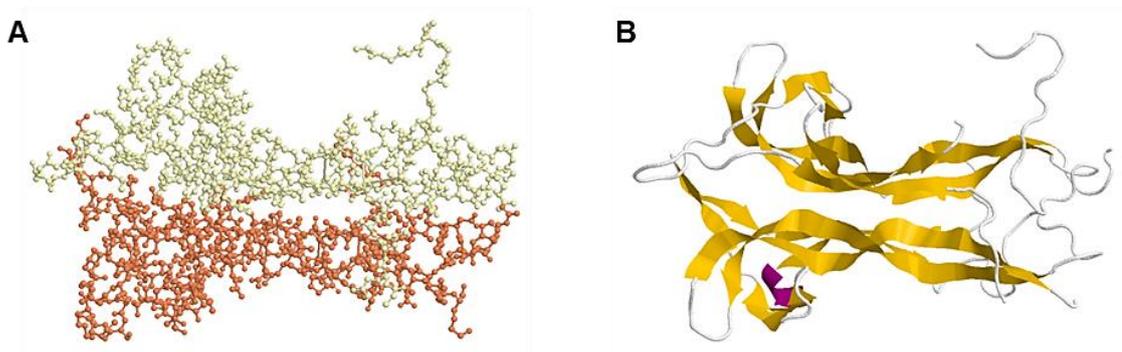
Em 1953 foi identificada a primeira neurotrofina, o Fator de crescimento do nervo (do inglês, *Nerve Growth Factor* – NGF). Esta descoberta ampliou o horizonte da neurobiologia para a identificação e elucidação dos aspectos moleculares envolvidos na fisiopatologia dos distúrbios neurológicos (LESSMANN; GOTTMAN; MALCANGIO, 2003).

Quase três décadas após a descoberta do NGF, foi isolada em 1982, em neurônios de porcos, uma outra neurotrofina nomeada de Fator neurotrófico derivado do cérebro (do inglês, *Brain-derived Neurotrophic Factor* – BDNF). Desde então, quatro outros membros da família das neurotrofinas foram identificados: Neurotrofina-3, Neurotrofina-4/5, Neurotrofina-

6 e Neurotrofina-7 (BARDE *et al.*, 1982; MAISONPIERRE *et al.*, 1990; HALLBOOK *et al.*, 1991; IP *et al.*, 1992; LESSMANN; GOTTMAN; MALCANGIO, 2003).

O BDNF é o mais extensamente estudado membro da família das neurotrofinas, sendo considerado a principal neurotrofina do cérebro. É largamente produzido pelas células da glia e pelos núcleos neuronais e, em menor quantidade, por células endoteliais, leucócitos e células satélites de músculo esquelético, sendo amplamente encontrado no hipocampo, neocórtex, amígdala e cerebelo (LEVENTHAL *et al.*, 1999; KERSCHENSTEINER *et al.*, 1999; MOUSAVI; JASMIN, 2006; FERNANDES *et al.*, 2009; SHIMIZU *et al.*, 2003).

Figura 2 – Estrutura molecular do fator neurotrófico derivado do cérebro



Fonte: RCSB protein data bank (2014). **A.** Representação esquemática das subunidades do BDNF. **B.** Representação esquemática segundo a estrutura secundária do BDNF.

Os fatores neurotróficos exercem seus efeitos ligando-se a dois tipos de receptores: um receptor comum, $p75^{NTR}$, que é um membro da família dos receptores do fator de necrose tumoral, e um segundo receptor de elevada afinidade, o receptor de cinase relacionado a tropomiosina (Trk) que pertence à grande família de receptores tirosina-cinase (PATTARAWARAPAN; BURGESS, 2003). Todos os fatores neurotróficos têm a mesma afinidade para o receptor $p75^{NTR}$, mas a sua ligação aos receptores Trk é mais seletiva e apresenta maior afinidade. No caso do BDNF, o receptor no qual se liga é o subtipo TrkB (GÉRAL; ANGELOVA; LESIEUR, 2013).

As neurotrofinas, em especial o BDNF, parecem estar implicadas na base fisiopatológica de diversas doenças neurodegenerativas e psiquiátricas, sendo caracterizado como um biomarcador de vários distúrbios do humor e como alvo molecular chave no

desenvolvimento de fármacos para tratamento de distúrbios neurológicos (PLUCHINO *et al.*, 2013; GÉRAL *et al.*, 2013).

A expressão de BDNF no sistema nervoso central é modificada por vários tipos de insultos cerebrais (estresse, isquemia, convulsão, hipoglicemia etc.) e alterações nesta expressão podem contribuir para algumas patologias como depressão, doença de Alzheimer e doença de Parkinson (LINDVALL *et al.*, 1994; CONNOR *et al.*, 1997; PARAIN *et al.*, 1999; KAREGE *et al.*, 2002).

De acordo com a hipótese neurotrófica da depressão, o estresse é um dos principais fatores associados à redução da atividade do BDNF, o que resulta na diminuição da função das regiões límbicas do cérebro envolvidas no processamento de emoções e cognição (GROVES, 2007; DUMAN; MONTEGGIA, 2006).

Além disso, estudos sugerem que a resistência à farmacoterapia da depressão está associada a um polimorfismo genético de substituição Val⁶⁶Met no gene do BDNF (EGAN *et al.*, 2014; CATTANEO *et al.*, 2014; EL-HAGE *et al.*, 2014). Dados recentes sugerem que o estresse pode estar relacionado à expressão do alelo Met do polimorfismo do BDNF (HOSANG *et al.*, 2014). Esse alelo tem sido associado à redução da atividade do BDNF e ao prejuízo de memória (POST, 2007; EGAN *et al.*, 2014). Indivíduos com pelo menos um alelo Met e risco elevado de transtornos afetivos, apresenta níveis elevados de cortisol à noite, sugerindo uma alteração de resposta ao estresse (VINBERG *et al.*, 2009).

Assim, o BDNF é apontado como um marcador preditivo relacionado à eficácia ou falha terapêutica, podendo ser utilizado como marcador de sucesso do tratamento (HU *et al.*, 2010; TADIC *et al.*, 2011; WOLKOWITZ *et al.*, 2011). Além disso, terapias capazes de promover o aumento dos níveis de BDNF alcançam remissão dos sintomas depressivos em pacientes com transtorno de depressão resistentes a terapia (SALEHI *et al.*, 2014; BUMB *et al.*, 2014; BILGEN *et al.*, 2014; HU *et al.*, 2010).

Vale ainda salientar que há evidências de uma comunicação entre o sistema monoaminérgico e BDNF. O fato de os antidepressivos só exibirem seus efeitos clínicos, em geral, após duas semanas, sugere que eles possam atuar através de mudanças adaptativas na transdução de sinais intracelular (NESTLER *et al.*, 2002; GONUL *et al.*, 2005). Além disso, sabe-se que a serotonina tem efeitos protetores neuronais através da ativação do CREB (proteína ligada ao fator de transcrição do monofosfato de 3',5'-adenosina cíclico – AMPc), levando à expressão de BDNF (ZUCCATO; CAETANEO, 2007).

Há uma interação positiva e recíproca entre a expressão do BDNF e 5-HT, o principal neurotransmissor implicado na hipótese das monoaminas (MARTINOWICH; LU,

2008). A Ativação de receptores de serotonina induz a expressão do BDNF em células de hipocampo (SAPOLSKY, 1996; COPPELL; PEI; ZETTERSTROM, 2003; FOUBERT; O'NEIL; ZETTERSTROM, 2007) e, reciprocamente, o aumento dos níveis de BDNF aumenta o fenótipo serotoninérgico dos neurônios dos núcleos da rafe, a fonte de entrada de 5-HT no hipocampo (SIUCIAK *et al.*, 1998; RUMAJOGEE *et al.*, 2005).

Assim, além de se mostrar como integrador de fatores etiológicos da depressão, o BDNF configura-se como uma ferramenta inovadora para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e alvo a ser explorado no desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas.

1.3.2 Disfunção do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

Além dos fatores citados anteriormente, a liberação excessiva de glicocorticóides também é uma das hipóteses aceitas como causa da depressão. Os glicocorticóides regulam a neurogênese, o tamanho do hipocampo, a aquisição de novas memórias e a resposta emocional ao estresse (HERBERT *et al.*, 2006). Contudo, além de causar diversos danos ao organismo, o seu excesso desempenha um importante papel na fisiopatologia da depressão. Se produzidos de maneira exacerbada, os glicocorticóides podem reduzir a neurogênese (KRISHNAN; NESTLER, 2008), causar morte dos neurônios do hipocampo por apoptose (CROCHEMORE *et al.*, 2005) e aumentar a vulnerabilidade dos neurônios a diversas toxinas, como as espécies reativas de oxigênio (EROs) (BEHL *et al.*, 1997).

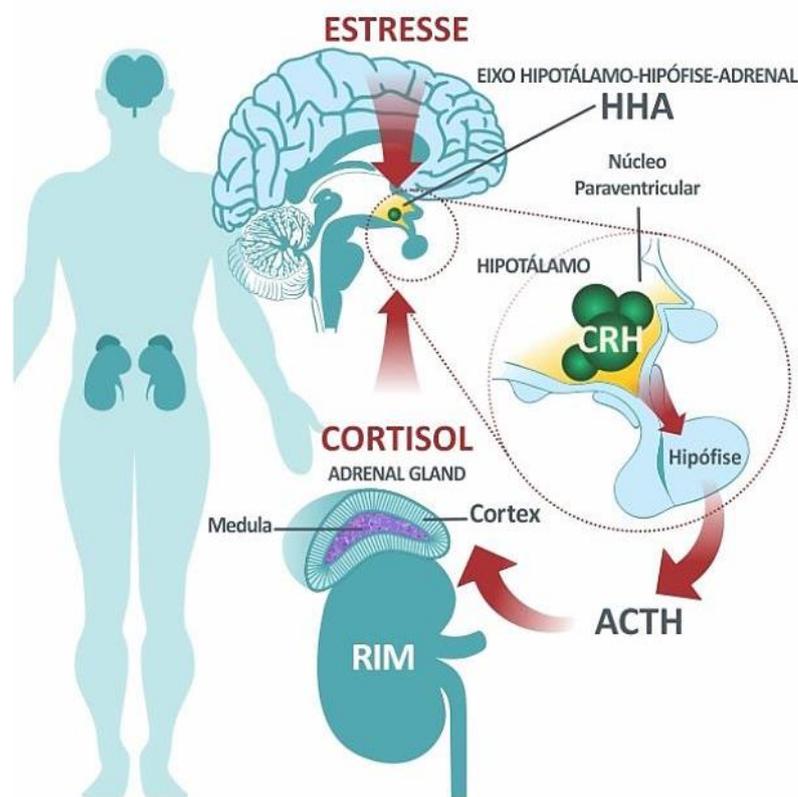
Estudos nos últimos anos tem demonstrado uma forte relação entre estresse, doenças psiquiátricas e o Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA) (MELLO *et al.*, 2008). O estresse, definido como uma condição ou estímulo que altera a homeostase do corpo, pode ou não causar danos significativos ao organismo. Um aumento transitório na secreção de cortisol, como ocorre no estresse agudo, suprime o sistema imunológico, altera o metabolismo para um estado catabólico, aumenta os níveis energéticos, aguça a cognição e pode aumentar a confiança. Entretanto, uma exposição crônica ao estresse pode contribuir para o aparecimento dos sintomas da depressão (MCEWEN; SAPOLSKY, 1995; SAPOLSKY, 2000; KANDEL *et al.*, 2014).

Uma das principais consequências da exposição ao estresse é a ativação do eixo HHA. Essa ativação induz a liberação do fator liberador de corticotrofina (CRH) a partir do hipotálamo, que por sua vez, ativa a secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise. Finalmente, o ACTH estimula a secreção dos glicocorticóides (cortisol em humanos

e corticosterona em roedores) a partir do córtex adrenal, bem como a liberação de catecolaminas e citocinas (PARIANTE, 2003).

Mecanismos de retroalimentação dentro do eixo HHA normalmente permitem que o cortisol ou glicocorticoides administrados exogenamente inibam a secreção hormonal excessiva. Em cerca de 50% das pessoas com depressão maior, esse sistema de retroalimentação está comprometido, e o eixo HHA torna-se resistente à supressão, mesmo por potentes glicocorticoides sintéticos, como a dexametasona (KANDEL *et al.*, 2014)

Figura 3 – Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal



Fonte: Zuardi (2013).

Além dos mecanismos de retroalimentação negativa do próprio eixo HHA, a secreção hipotalâmica de CRH é controlada por uma via excitatória da amígdala e por uma via inibitória do hipocampo. Já está documentado na literatura que uma hiperexcitabilidade da amígdala, como ocorre nos casos de ansiedade, pode causar desregulação do eixo HHA, culminando com altos níveis de cortisol (KANDEL *et al.*, 2014). Além disso, danos hipocampais podem conduzir um círculo vicioso, uma vez que a perda do controle inibitório da secreção do CRH pode resultar em uma maior secreção de cortisol. Assim, a redução

hipocampal observada em pacientes com depressão pode explicar, pelo menos em parte, a resistência do eixo HHA à supressão.

É possível que o aumento persistente dos níveis de glicocorticóides possa causar danos aos neurônios, tornando-os mais suscetíveis à excitotoxicidade glutamatérgica. Além disso, níveis elevados de cortisol, ou outros fatores associados ao estresse crônico, são capazes de suprimir a neurogênese, resultando em uma produção menor de células e, conseqüentemente, uma redução do tamanho hipocampal (KANDEL *et al*, 2014).

De fato, várias evidências clínicas confirmam a relação da hiperfunção do eixo HHA e a depressão. Cerca de metade de todos os pacientes com transtorno depressivo exibem hipercortisolemia e apresentam ausência da liberação pulsátil do cortisol que podem ser revertidos por tratamento com antidepressivos (STERNER; KALYNCHUK, 2010). Também foram observados aumento dos níveis de CRH em líquido cefalorraquidiano, aumento do cortisol livre urinário e diminuição da supressão do cortisol por dexametasona em pacientes com depressão (NESTLER *et al.*, 2002; SOUTHWICK; VYTHILINGAM; CHARNEY, 2005).

Além disso, em estudos recentes de nosso grupo, a administração crônica de corticosterona em camundongos acarretou um comportamento do tipo depressivo associado ao aumento do estresse oxidativo em áreas cerebrais, corroborando os achados clínicos e a teoria da disfunção do eixo HHA (SILVA *et al.*, 2013; SILVA, 2013)

Todas essas evidências indicam um papel fundamental da disfunção do eixo HHA e dos níveis elevados de glicocorticóides na patogênese da depressão, sugerindo que estes podem ser um alvo para as drogas antidepressivas (CHOPRA; KUMAR; KUHAD, 2011).

1.4 Depressão e Memória

Além das conhecidas alterações afetivas observadas em pacientes com depressão maior, muitos deles também exibem uma ampla variedade de disfunções cognitivas. Déficits cognitivos relacionados à atenção, à velocidade de processamento mental, à memória e à funções executivas são frequentemente encontrados em pacientes diagnosticados com depressão. Outros estudos recentes sugerem ainda que o transtorno depressivo pode causar processamento de informações distorcidos e alterações na tomada de decisão, ressaltando que essas mudanças são dependentes do humor (HERRERA-GUZMÁN *et al.*, 2009; SIERKSMA *et al.*, 2010). Além disso, os déficits de memória são comuns entre esses pacientes, destacando-se os danos de tarefas de aprendizado, alterações de memória verbal e visual, assim como déficits de memória episódica e memória operacional (HERRERA-GUZMÁN *et al.*, 2009;

SIERKSMA *et al.*, 2010). Vale ressaltar ainda que os déficits de memória episódica são apontados por estudos recentes como uma consequência direta de mudanças estruturais do hipocampo, já que muitas vezes tem se observado uma redução do tamanho hipocampal em tais pacientes (HERRERA-GUZMÁN *et al.*, 2009). Confirmando essa teoria, evidências científicas sugerem que a depressão cursa com danos estruturais e funcionais do sistema límbico que estão associados a uma disfunção do eixo HHA e da transmissão monoaminérgica, manifestando-se através de distúrbios cognitivos e afetivos (SIERKSMA *et al.*, 2010).

É importante salientar que a presença de alterações cognitivas prejudica consideravelmente a recuperação funcional de pessoas com depressão, podendo inclusive prognosticar uma má recuperação no funcionamento da vida destes pacientes (JAEGER *et al.*, 2006). Sendo assim, a existência de comorbidades tem um impacto não apenas sobre o aspecto funcional da vida do paciente, mas também sobre o desenvolvimento e a recuperação do transtorno depressivo.

Evidências epidemiológicas e neurobiológicas de fato apóiam que o transtorno depressivo esteja associado a um aumentado risco de desenvolvimento de disfunção cognitiva e eventualmente demência, em particular Doença de Alzheimer (CARACI *et al.*, 2010).

Logo, estudos que relacionem déficits cognitivos e depressão se mostram de extrema importância para a compreensão dos mecanismos comuns destes distúrbios, para trazer luz à possíveis alternativas terapêuticas e deste modo melhorar a qualidade de vida destes pacientes.

1.5 Farmacoterapia da depressão

A descoberta de drogas antidepressivas possibilitou um avanço importante no tratamento da depressão, destacando-se como os agentes terapêuticos mais frequentemente prescritos para o tratamento deste transtorno (DRAPIER *et al.*, 2007).

Os antidepressivos melhoram o humor por diversos mecanismos como o aumento das concentrações de neurotransmissores na fenda sináptica através da inibição do metabolismo, bloqueio de recaptura neuronal ou atuação em autorreceptores pré-sinápticos (MORENO; HUPFELD; SOARES, 1999). Além disso, há evidências de que o tratamento com antidepressivos é capaz de induzir a neurogênese ao elevar os níveis de BDNF, principalmente no hipocampo (NINAN *et al.*, 2014; HUANG *et al.*, 2014; FREY *et al.*, 2006; DUMAN *et al.*, 2000).

Apesar dos avanços nas pesquisas e do atual conhecimento sobre os mecanismos de ação dos agentes antidepressivos, a etiologia da depressão ainda não foi totalmente elucidada e seu tratamento ainda apresenta muitas falhas terapêuticas (NESTLER; KRISHNAN, 2008).

Os antidepressivos são classificados de acordo com sua estrutura química ou com as propriedades farmacológicas. As principais classes de antidepressivos são descritas resumidamente a seguir.

1.5.1 Inibidores da monoaminoxidase

Os inibidores da monoaminoxidase (IMAO) foram a primeira classe de antidepressivos, descoberta em 1956 (GORENSTEIN; SCAVONE, 1999). Seu mecanismo de ação constitui-se no bloqueio de duas isoformas da enzima monoaminoxidase (MAO): a MAO-A, que se caracteriza por ter seletividade para 5-HT e NA e a MAO-B, responsável pela degradação de DA. A MAO-A está associada ao efeito antidepressivo e é responsável pela hipertensão indesejada observada nos IMAOs. Por outro lado, MAO-B está associada a prevenção de processos neurodegenerativos e tratamento da Doença de Parkinson (STAHL, 2014; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Dentre os fármacos representantes dessa classe podemos citar a Iproniazida, Tranilcipromina e Fenelzina como inibidores irreversíveis e não seletivos e, Moclobemida como inibidor seletivo reversível da MAO-A (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

1.5.2 Antidepressivos tricíclicos

A nomenclatura de antidepressivos tricíclicos (ADTs) é decorrente da estrutura química contendo três anéis benzênicos. Sua síntese inicialmente foi relacionada à ação antipsicótica devido a Clorpromazina, primeiro antipsicótico descoberto, ter também a estrutura química tricíclica. Contudo, a Imipramina, primeira substância sintetizada desta classe, não demonstrou ação antipsicótica e sim antidepressiva. A partir destes dados novas substâncias foram sendo descobertas: Cloimipramina, Amitriptilina, Nortriptilina, entre outras (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

O mecanismo de ação dos ADTs em nível pré-sináptico se dá pelo bloqueio de recaptura de monoaminas, principalmente NA e 5-HT, e, em menor proporção, DA. Agem ainda bloqueando os receptores histaminérgicos, alfa-adrenérgicos e muscarínicos, cujas ações

estão correlacionadas com os efeitos colaterais (hipotensão ortostática, sedação, xerostomia, constipação etc.) (STAHL, 2014; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

1.5.3 Inibidores da recaptção de serotonina

Os Inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) estão entre os agentes antidepressivos de escolha para o tratamento da depressão. Foram desenvolvidos a partir dos ADTs e classificados através da sua baixa afinidade por receptores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos e maior afinidade pelo bloqueio das proteínas de recaptção da serotonina (ROSS, 2012).

O primeiro ISRS a ser descoberto foi a Fluoxetina, em 1988. Os fármacos dessa classe são geralmente bem tolerados em doses terapêuticas e as superdosagens são mais seguras que aquelas observadas com ADTs. Contudo, mesmo apresentando poucos efeitos colaterais, deve-se atentar para o risco da síndrome serotoninérgica. (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Algumas drogas representantes desta classe são Fluoxetina, Paroxetina, Citalopram, Fluvoxamina e Sertralina. Embora compartilhem o principal mecanismo de ação, os ISRS são estruturalmente distintos com diferenças significativas no perfil farmacocinético e farmacodinâmico (MORENO; HUPFELD; SOARES, 1999).

1.5.4 Inibidores duplos da recaptção de serotonina e noradrenalina

O fundamento tradicional do desenvolvimento desses agentes mais recentes é inibir tanto o transportador de recaptção de serotonina (SERT) quando o de noradrenalina (NET), apresentando fraca atividade como inibidores de recaptção de dopamina. A melhora da resposta ao tratamento é o fator motivador da pesquisa de fármacos pertencentes a essa classe (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Venlafaxina e seu metabólito ativo, Desvenlafaxina (DVS), são algumas das drogas representantes desta classe de antidepressivos. Esses agentes são bem mais tolerados e seguros que os ADTs, apresentando perfil de efeitos colaterais semelhante ao dos ISRS, com relatos de náuseas, constipação, insônia, cefaleia e disfunção sexual (STAHL, 2014; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

A Desvenlafaxina foi o terceiro inibidor seletivo da recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRSN) a receber a aprovação do FDA (Food and drug administration) para uso

nos Estados Unidos, em 2008, sendo clinicamente indicado para o tratamento de depressão maior. Por apresentar uma meia-vida longa, é necessária apenas uma administração diária para garantir o efeito desejado (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; SANSONE; SANSONE, 2014).

Estruturalmente, a Desvenlafaxina apresenta semelhança com a Velanfaxina, provavelmente pelo fato de aquela ser o único metabólito ativo desta. Seu metabolismo se dá parcialmente através do sistema P-450 (CYP3A4) e cerca de 50% da droga é excretada na urina de forma inalterada. Devido a este perfil farmacocinético de pouca interface com o sistema P-450, DVS apresenta risco reduzido de potenciais interações medicamentosas, em comparação com outros ISRSs. Além disso, DVS não está sujeita a influências de polimorfismo genético (SANSONE; SANSONE, 2014).

Vale ressaltar que DVS demonstra 10 vezes mais seletividade para a inibição da recaptação de 5-HT, principal monoamina implicada na fisiopatologia da depressão, que para a recaptação de NA (SANSONE; SANSONE, 2014). Além disso, há evidências recentes que mostram que DVS é capaz de elevar os níveis de BDNF principalmente em pacientes com depressão grave (NINAN *et al.*, 2014). Isso tem refletido na eficácia terapêutica demonstrada em pacientes na dose recomendada de 50 mg/dia (FINDLING *et al.*, 2014) e ratifica a importância de se estudar este fármaco.

1.5.5 Outros antidepressivos

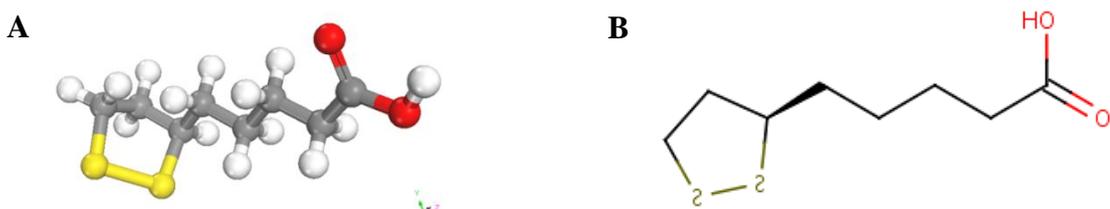
A busca pela descoberta de novos antidepressivos consiste em aliar o amplo espectro de ação dos antidepressivos clássicos à tolerabilidade e segurança dos ISRSs. Assim surgiram Moclobemida, Trazodona, Nefazodona, Bupropiona, Reboxetina, Mirtazapina entre outros (MORENO; HUPFELD; SOARES, 1999).

Apesar das extensas pesquisas, ainda não dispomos de uma explicação completa do funcionamento dos antidepressivos e nem de um tratamento ideal para a depressão. Embora sejam eficazes, os antidepressivos atuais ainda apresentam efeitos colaterais indesejáveis e muitos pacientes apresentam resistência a terapêutica, o que justifica o avanço nas pesquisas para a descoberta de novos fármacos, com um início de ação mais rápido e uma redução na incidência dos efeitos colaterais.

1.6 Ácido alfa-lipóico

O ácido alfa-lipóico (ALA - ácido 1,2-ditiolano-3-pentanoico), também conhecido como ácido tióico, é um antioxidante natural sintetizado no corpo humano. Na sua fórmula estrutural existem dois grupos tiol que podem ser oxidados ou reduzidos, portanto, é um par redox. Além disso, ALA existe na forma de dois enantiômeros: R-(+)-ácido lipóico e S-(-)-ácido lipóico. O enantiômero R-(+)-ácido lipóico, é a forma de ALA que ocorre naturalmente e atua como um cofactor essencial da piruvato desidrogenase mitocondrial sendo, portanto, a mitocôndria seu principal local de ação (FERREIRA; MILITÃO; FREITAS, 2009; HERMANN *et al.*, 2014; SMITH *et al.*, 2004).

Figura 4 – Representação tridimensional (A) e plana (B) do Ácido Lipóico



Fonte: RCSB protein data bank (2015).

É importante salientar que o ALA exógeno é rapidamente absorvido pelas células e reduzido a ácido dihidrolipóico (DHHLA) e, tanto na forma oxidada quanto na reduzida, aproxima-se muito do ideal como antioxidante, apresentando especificidade na eliminação de radicais (PACKER; CADENAS, 2011; FERREIRA; MILITÃO; FREITAS, 2009). Sabe-se que o DHHLA é capaz de provocar a regeneração de outros antioxidantes de baixo peso molecular, tais como glutathione, coenzima Q10 e vitaminas A e C (BILSKA *et al.*, 2007), e também diminuir o poder de redução celular, prevenindo a destruição de glutathione reduzida (GSH) no citoplasma e na mitocôndria (SALINTHONE *et al.*, 2008).

O ALA tem sido utilizado no tratamento de várias doenças por ser um antioxidante muito eficaz. Além de combater os radicais livres, ele promove redução da peroxidação lipídica, atua como co-fator de múltiplos complexos enzimáticos e regenera os tecidos lesados (CHNG *et al.*, 2009). Vale ressaltar que ALA já é um tratamento bem estabelecido para os sintomas

neuropáticos e déficits em pacientes com diabetes tipo 2 com polineuropatia simétrica distal (HERMANN *et al.*, 2014; BRASIL, 2012).

Por exibir a propriedade de reprimir radicais livres tanto em meio lipídico quanto aquoso, o ALA se apresenta como um antioxidante diferente dos demais (CHNG *et al.*, 2009; BIST; BHATT, 2009). Estudos sugerem que o ALA produz seus efeitos através da remoção de radicais hidroxila e da inibição da oxidação de lipídios e proteínas (BIST; BHATT, 2009). Além disso, funciona como um quelante de metais contribuindo para a redução dos níveis de estresse oxidativo (FERREIRA; MILITÃO; FREITAS, 2009).

É também atribuída a esta substância uma atividade anti-inflamatória por ser capaz de evitar o dano neuronal ocasionado pelas EROs produzidas durante as doenças neurodegenerativas (MACZUREK *et al.*, 2008; ARAÚJO *et al.*, 2010; SILVA, 2013). O ALA atua contra o processo inflamatório, inibindo a migração de células T. Esse mecanismo de reduzir a resposta inflamatória não está totalmente esclarecido, porém, acredita-se que isso esteja relacionado à molécula de AMPc que age como um potente inibidor da resposta imune. Através do aumento nas concentrações de AMPc, o ALA causa uma inibição da ativação dos linfócitos T e migração celular. Isso acontece pela inibição da molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM1) e adesão endotelial de monócitos, culminado numa redução da resposta inflamatória (SCHILLACE *et al.*, 2007; KUNT *et al.*, 1999).

Vale ressaltar ainda que o ALA é capaz de alterar as concentrações das monoaminas em todo o cérebro. Essas alterações não são totalmente elucidadas, mas sabe-se que o ALA aumenta as concentrações de noradrenalina e DA através da estimulação da liberação e síntese ou redução na taxa de metabolização destas monoaminas. Ocorre ainda alteração da concentração de acetilcolina pelo aumento da atividade da acetilcolinesterase (SANTOS *et al.*, 2010; CHNG *et al.*, 2009).

Mesmo diante de tantos mecanismos terapêuticos e do largo uso e pesquisa na seara das doenças neurodegenerativas, os estudos acerca do uso do ALA no tratamento da depressão ainda é incipiente. Dessa forma, objetivamos investigar efeitos do ALA em modelo animal de depressão, acreditando que esta substância pode ser uma nova perspectiva de tratamento, uma vez que promove um aumento de monoaminas e possui ação antioxidante e anti-inflamatória (SANTOS *et al.*, 2010).

1.7 Modelos animais de Depressão

Vários modelos animais têm sido desenvolvidos para investigação de drogas antidepressivas e estudo da fisiopatologia da depressão (DEUSSING, 2006). Dentre eles estão os modelos de estresse psicossocial (separação materna, desamparo aprendido, estresse crônico e isolamento social) (BLANCHARD, 2001; HOLMES *et al.*, 2005; WILLNER, 2005), lesão (bulbectomia olfatória) (SONG; LEONARD, 2005), genéticos (CRYAN; MOMBÉREAU, 2004), farmacológicos (reserpina, triptofano, abstinência de psicoestimulantes e corticosterona) (O'NEIL; MOORE, 2003; BARR; MARKOU, 2005; STERNER; KALYNCHUK, 2010) e inflamatórios (lipopolissacarídeo) (KUBERA, 2013).

Tendo em vista os modelos citados, utilizamos o modelo de depressão induzido por corticosterona, por ser usado para mimetizar a depressão ocasionada por elevados níveis de cortisol.

1.7.1 Modelo de depressão induzido por corticosterona

A corticosterona (CORT) é o principal glicocorticóide sintetizado no córtex adrenal de roedores e secretado em resposta ao estresse (ZHAO *et al.*, 2008). Já está bem documentado na literatura que os altos níveis de glicocorticóides desempenham um papel importante no desenvolvimento da depressão (GREGUS, 2005). Em humanos, o cortisol elevado induz alterações mentais e de comportamento. Nos modelos animais de roedores a injeção crônica de CORT também causa alterações no comportamento semelhante às manifestadas em humanos com depressão (GREGUS, 2005; SILVA *et al.*, 2013; SILVA, 2013).

Nos últimos anos tanto pesquisas clínicas como experimentais têm demonstrado que a hiperatividade do eixo HHA desempenha um papel importante na patogênese da depressão.

Várias evidências demonstram que administração de CORT produz um comportamento do tipo-depressivo, como observado pela diminuição do consumo de sacarose e aumento no tempo de imobilidade dos animais nos testes de nado forçado e suspensão de cauda, medidas estas que são frequentemente utilizadas para inferir um fenótipo do tipo-depressivo (CRYAN, 2007; JOHNSON; FOURNIER; KALYNCHUK, 2006; SILVA *et al.*, 2013; SILVA, 2013).

Aliados a este padrão de resposta comportamental, os animais submetidos ao modelo de CORT apresentam *downregulation* nos receptores de glicocorticóide no hipocampo

(GREGUS *et al.*, 2005) sugerindo que os glicocorticóides podem mimetizar a sintomatologia da depressão e alterar o controle de *feedback* negativo. Vale ressaltar que as alterações neurobiológicas e comportamentais produzidas pela CORT são revertidas pelo tratamento com antidepressivos, ratificando a validade desse modelo (LEE *et al.*, 2009; STERNER; KALYNCHUK, 2010; CRUPI *et al.*, 2010).

Baseado nesses resultados o modelo de depressão animal induzido por CORT, tornou-se uma importante ferramenta para a descoberta de novos agentes antidepressivos e para o estudo da etiologia da depressão (STERNER; KALYNCHUK, 2010; IJIMA, 2010).

2 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

A depressão é um transtorno crônico e recorrente que ameaça a qualidade de vida do indivíduo e da família (DUMAN, 2010). De acordo com os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) está entre as formas mais prevalentes dos transtornos mentais, afetando uma parcela significativa da população mundial (BERTON; NESTLER, 2006). Apesar dos avanços no conhecimento da neurobiologia da depressão e mecanismo de ação dos antidepressivos, a terapia farmacológica atual ainda se baseia na clássica hipótese das monoaminas (SCHILDKRAUT, 1965; RACAGNI; POPOLI, 2010). Embora estas drogas proporcionem uma melhora nas condições clínicas dos pacientes, o seu início de ação é lento e apresentam muitos efeitos adversos. Além disso, apenas 30% dos pacientes com depressão respondem à terapia com antidepressivos (NESTLER *et al.*, 2002; BERLIM, 2007).

A compreensão da fisiopatologia e do tratamento da depressão constitui um desafio, não somente por ser considerada uma síndrome heterogênea com várias etiologias (KRISHNAN; NESTLER, 2008), mas também porque é impossível criar um modelo animal que represente, exatamente, os sintomas da depressão em humanos, tais como humor deprimido, baixa autoestima, culpa e suicídio (DEUSSING, 2006).

O modelo farmacológico induzido por corticosterona foi recentemente considerado um modelo animal de depressão resistente, reproduzindo, ainda que de maneira limitada, a grande dificuldade encontrada na terapêutica: a resistência ao tratamento (AGO *et al.*, 2013). Assim, tal modelo configura-se como fator preponderante na pesquisa de novos alvos farmacológicos e alternativas terapêuticas.

Apesar das extensas pesquisas, ainda não há um tratamento ideal para a depressão. Isso vem levando cada vez mais pesquisadores em todo o mundo a buscar novos fármacos com mecanismos de ação diferentes. Estes devem ser capazes de reduzir os sintomas ou proteger contra os danos neurais presentes nessa patologia sem promover os potenciais efeitos colaterais causados pela terapia convencional.

O efeito antidepressivo do Ácido alfa-lipóico já vem sendo investigado por nosso grupo com sucesso (SILVA *et al.*, 2013; SILVA, 2013; SILVA *et al.*, 2014). Evidências de melhora do comportamento do tipo depressivo e redução dos níveis de estresse oxidativo em modelo animal de depressão induzido por CORT (SILVA *et al.*, 2013; SILVA, 2013) motivaram a investigação de novos mecanismos envolvidos, o que justifica a importância do presente estudo.

Além disso, ALA apresenta um potente efeito antioxidante e anti-inflamatório e baixos índices de efeitos colaterais, propondo uma excelente alternativa terapêutica para o tratamento de doenças neurodegenerativas como a depressão (BIST; BHATT, 2009; BIEWENGA; HAENEN; BAST, 2000; ARAÚJO *et al.*, 2010).

Diante do rico potencial terapêutico demonstrado pelo ALA e da incipiência de estudos que investiguem o seu efeito antidepressivo, faz-se necessário e importante o presente estudo na tentativa de elucidar os possíveis mecanismos neuroprotetores do ALA. Além disso, as falhas terapêuticas observadas na clínica exigem um tratamento que seja eficaz e com o mínimo de efeitos adversos possível, proporcionando uma melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Nessa perspectiva, pretendemos realizar um estudo acerca dos efeitos comportamentais e neuroquímicos de Ácido alfa-lipóico e Desvenlafaxina em modelo animal de depressão induzido por corticosterona.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

➤ Estudar os efeitos comportamentais e neuroquímicos do Ácido alfa-lipóico, sozinho ou em associação com Desvenlafaxina, em modelo animal de depressão induzido por corticosterona.

3.2 Objetivos Específicos

➤ Investigar o efeito do tratamento com ácido alfa-lipóico, sozinho ou associado com desvenlafaxina, sobre as alterações de memória induzidas por corticosterona em camundongos.

➤ Investigar o efeito do tratamento com ácido alfa-lipóico, sozinho ou associado com desvenlafaxina, sobre o comportamento social em modelo animal de depressão induzido por corticosterona.

➤ Investigar o efeito do tratamento com ácido alfa-lipóico, sozinho ou associado com desvenlafaxina, sobre o comportamento do tipo anedonia induzido por corticosterona em camundongos.

➤ Avaliar o efeito do tratamento com ácido alfa-lipóico, sozinho ou associado com desvenlafaxina, sobre as concentrações de Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em áreas cerebrais (córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado) de modelo animal de depressão induzido por corticosterona.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Modelo de depressão induzido por corticosterona

Os animais receberam CORT (Corticosterona, 21 acetato, Sigma-Aldrich, U.S.A) suspensa em solução salina, contendo 0,1% de dimetil sulfoxido (DMSO) e 0,3% Tween-80. A CORT foi administrada diariamente, entre 09 e 11:30 horas, durante 21 dias consecutivos na dose de 20 mg/kg, por via subcutânea (s.c), em volume de 10ml/kg.

4.2 Animais

Foram utilizados camundongos *Swiss* fêmeas, com peso entre 25-30g, provenientes do Biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará (UFC). Os mesmos foram mantidos em ambiente com temperatura controlada ($22\pm 1^{\circ}\text{C}$), com ciclo claro/escuro de doze horas e recebendo água e comida à vontade. Os experimentos foram conduzidos conforme *National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (NIH, 1996).

4.3 Drogas

4.3.1 Desvenlafaxina

Succinato de desvenlafaxina monoidratada (DVS) (Lab. Wyeth) foi macerada e dissolvida em água destilada e administrada por via oral (v.o.), durante 7 dias consecutivos, nas doses de 10 ou 20 mg/kg, em volume de 10ml/kg. Foi administrada sozinha ou 1 hora antes da administração do Ácido alfa-lipóico. As dosagens para DVS foram calculadas a partir de doses humanas em uma base de mg/m^2 (REAGAN-SHAW *et al.*, 2008).

4.3.2. Ácido alfa-lipóico

Ácido alfa-lipóico (Sigma-Aldrich) foi dissolvido em água destilada e celulose a 5% e administrado por via oral (v.o.) durante 7 dias consecutivos, nas doses de 100 ou 200 mg/kg. Foi administrado sozinha ou 1 hora após a administração da Desvenlafaxina. As doses

utilizadas de ALA foram escolhidas com base em estudos prévios (SILVA *et al.*, 2013; SILVA, 2013).

4.4 Desenho experimental

O protocolo (figura 5) foi proposto para avaliar os efeitos comportamentais e neuroquímicos da administração repetida do ALA, sozinho ou associado à DVS, no modelo animal de depressão induzido por CORT (ZHAO *et al.*, 2008; SILVA, 2013). Para estes experimentos foram utilizados camundongos fêmeas (25-30g) divididos aleatoriamente, sendo excluídos os animais que apresentavam movimento estereotipado ou algum sinal indicativo de má saúde como alteração de pelagem, ausência de vibrissas etc. Os animais foram organizados em 14 grupos conforme apresentados a seguir.

Grupo controle: os animais receberam uma injeção diária de tween 0,3% (s.c.) durante 21 dias consecutivos.

Grupos tratados com CORT: os animais receberam uma injeção diária de CORT (20mg/kg, s.c.) durante 21 dias.

Grupos tratados com veículo e drogas sozinhas: os animais receberam uma injeção diária de tween 0,3% (s.c.) durante 14 dias consecutivos. Entre o 15º e o 21º dia de tratamento foram administrados tween + DVS (10 ou 20mg/kg, v.o.) ou tween + ALA (100 ou 200mg/kg, v.o.).

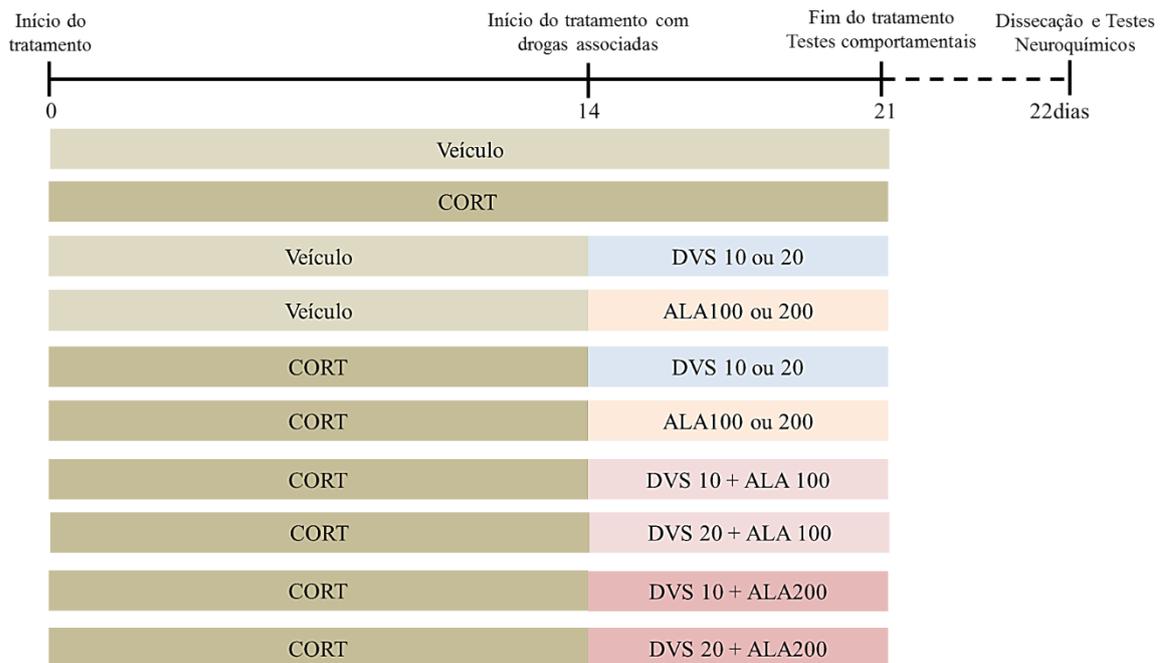
Grupos tratados com CORT e drogas em monoterapia: nestes grupos os animais receberam uma injeção repetida de CORT (20mg/kg, s.c) durante 14 dias. Entre o 15º e o 21º dia, os camundongos receberam CORT + DVS (10 ou 20mg/kg, v.o.) ou CORT + ALA (100 ou 200mg/kg, v.o.).

Grupos tratados com CORT e drogas em associação: após 14 dias de tratamento com CORT (20mg/kg, s.c.), os animais receberam CORT + DVS (10 ou 20mg/kg, v.o.) e após o intervalo de 1 hora receberam ALA (100 ou 200mg/kg, v.o.).

No vigésimo primeiro dia de tratamento, após uma hora da última administração, os animais foram submetidos aos seguintes testes comportamentais: reconhecimento de objetos,

labirinto em Y (Y-maze), interação social e preferência por sacarose. Vinte e quatro horas após a realização destes testes os animais foram sacrificados por decapitação e, logo em seguida, foram dissecados o córtex pré-frontal (CPF), hipocampo (HC) e corpo estriado (CE) para mensuração das concentrações de BDNF (figura 5).

Figura 5 – Fluxograma do desenho experimental



Fonte: adaptado Silva, 2013.

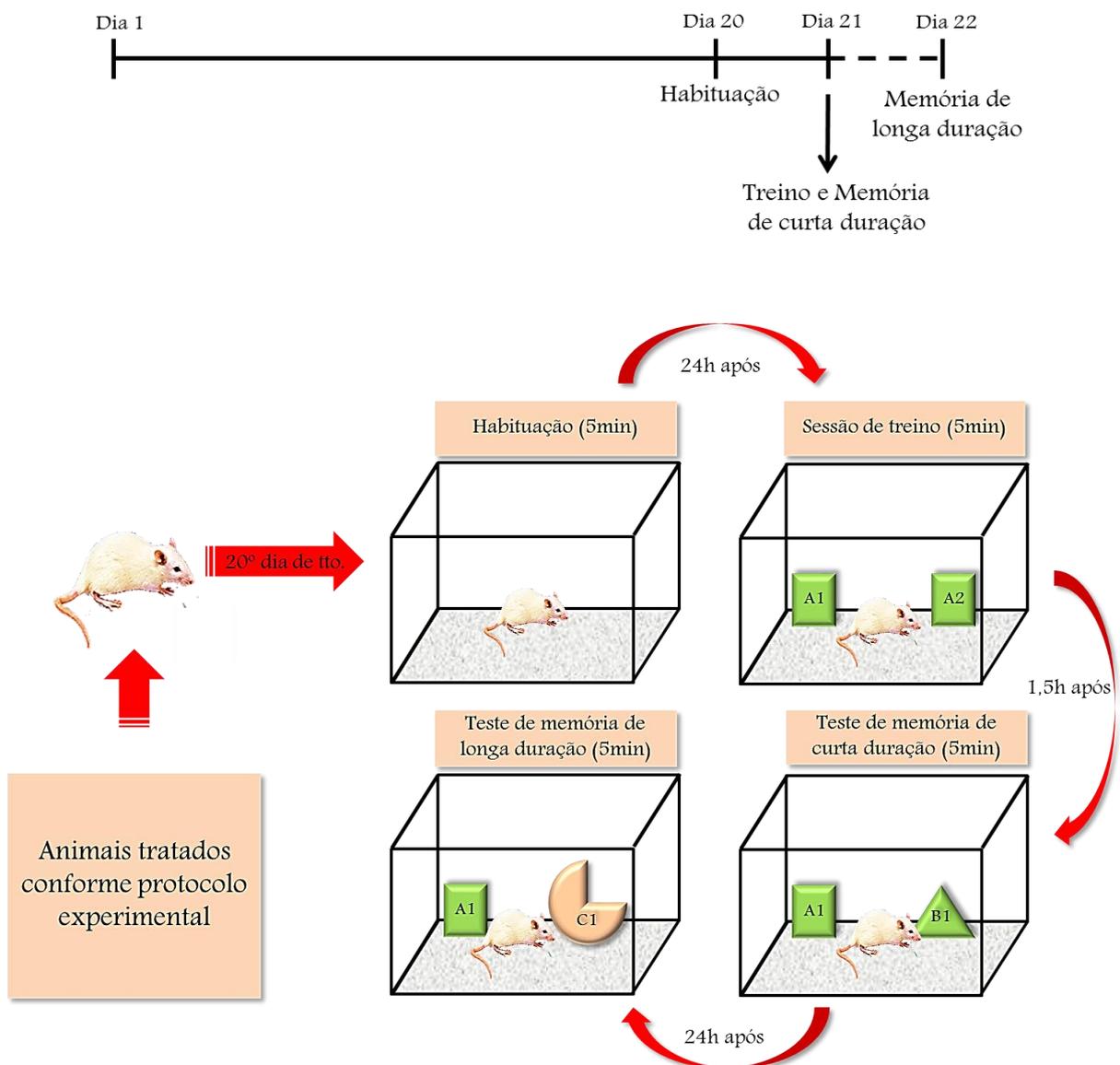
4.5 Testes comportamentais

4.5.1 Teste de reconhecimento de objetos

Esse teste é muito usado para avaliar a capacidade de memorizar e reconhecer objetos novos e já conhecidos. No primeiro dia, antes de qualquer procedimento, considerado o dia da habituação, o animal foi colocado no canto superior esquerdo na caixa, e deixado por 5 minutos, sem nenhum objeto, para que se habitue ao ambiente. Após 24 horas, na sessão treino, o animal foi recolocado na caixa com dois objetos exatamente iguais (A1 e A2) de brinquedo de lego duplo, exatamente no meio da caixa, paralelos e a 10 cm das paredes laterais, sendo deixado por 5 minutos para a exploração do ambiente. O tempo de exploração de cada

objeto foi cronometrado para posterior análise através do índice de reconhecimento. No mesmo dia, 1,5 horas após a sessão treino, foi testada a memória de curta duração, onde o animal foi recolocado na caixa, com dois objetos semelhantes (A1 e B1) em cor e tamanho, porém de formas diferentes. Novamente, os animais exploraram os objetos durante 5 minutos e o tempo de exploração foi cronometrado. Para testar a memória de longa duração o animal foi recolocado na caixa, 24 horas após a sessão treino, com dois objetos: um que ele já está familiarizado (A1) e outro totalmente distinto (C1) em cor, forma e tamanho. O animal teve 5 minutos para explorar o novo objeto (Figura 6) (IZQUIERDO, 2006).

Figura 6 – Teste de reconhecimento de objetos



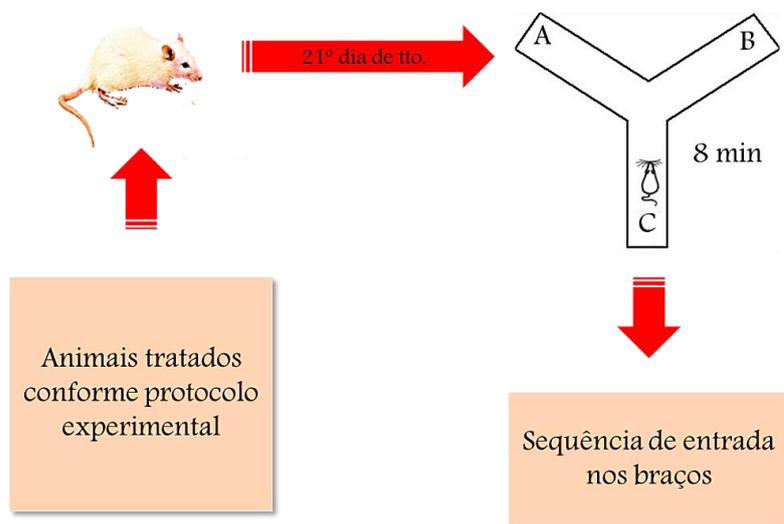
Fonte: Elaborado pelo autor.

Para a análise dos resultados foi utilizado o índice de reconhecimento que é calculado pela fórmula $TB1 - TA1 / TE$, onde TB1 é o tempo gasto pelo animal para explorar o objeto novo, TA1 é o tempo gasto para explorar o objeto familiar, e TE é o tempo de exploração total, somatória do tempo de exploração do animal no objeto novo e antigo.

4.5.2 Teste de labirinto em Y (Y-maze)

A memória operacional e o aprendizado foram avaliados pela taxa de alterações espontâneas em um labirinto em Y (Figura 7) com os três braços (40 x 5 x 16 cm) posicionados em ângulos iguais como descrito anteriormente por Sarter *et al.* (1988). Antes do teste, os braços foram numerados, o animal foi então, colocado em um braço e alternou espontaneamente as entradas nos outros durante 8 minutos. A sequência dos braços os quais os animais entraram foi então anotada e as informações analisadas de forma a determinar o número de entradas no braço sem repetição.

Figura 7 – Teste de labirinto em Y



Fonte: Elaborado pelo autor.

Uma alteração foi considerada correta quando o animal visitou um novo braço e não retornou ao braço anteriormente visitado. Assim, a porcentagem das alterações foi calculada como a razão entre as alterações corretas (n) e o número de visitas realizadas durante

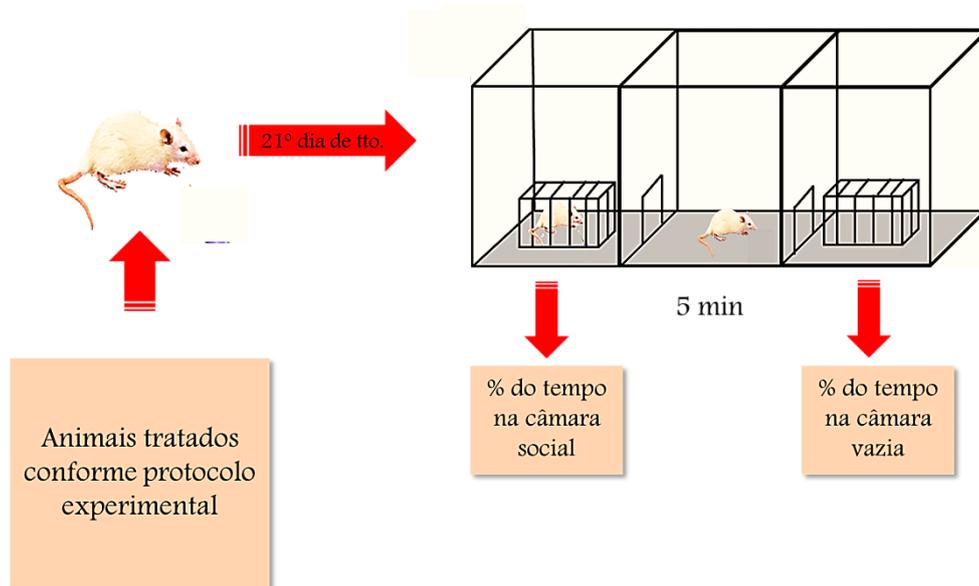
o período de observação (n-2), multiplicado por 100, conforme a fórmula a seguir:
 $\% \text{ Alternações espontâneas} = n / n-2 \times 100$.

4.5.3 Teste de Interação social

Para a avaliação da interação social (Figura 8), os animais foram colocados em uma caixa com 3 compartimentos. Em um dos compartimentos laterais havia um animal do mesmo sexo e idade dentro de uma gaiola, na outra lateral havia uma gaiola semelhante sem animal no seu interior e o meio da caixa permaneceu livre. Foi avaliado neste teste o tempo que o animal permanece explorando o compartimento com animal e sem animal durante 5 minutos (Figura 8) (KOSHIMIZU; LEITER; MIYAKAWA, 2012).

Foi medido o tempo gasto em cada uma das três câmaras e a preferência social foi definida como: ($\% \text{ do tempo gasto na câmara social}$) – ($\% \text{ o tempo gasto na câmara oposta}$).

Figura 8 – Teste de Interação social



Fonte: Elaborado pelo autor.

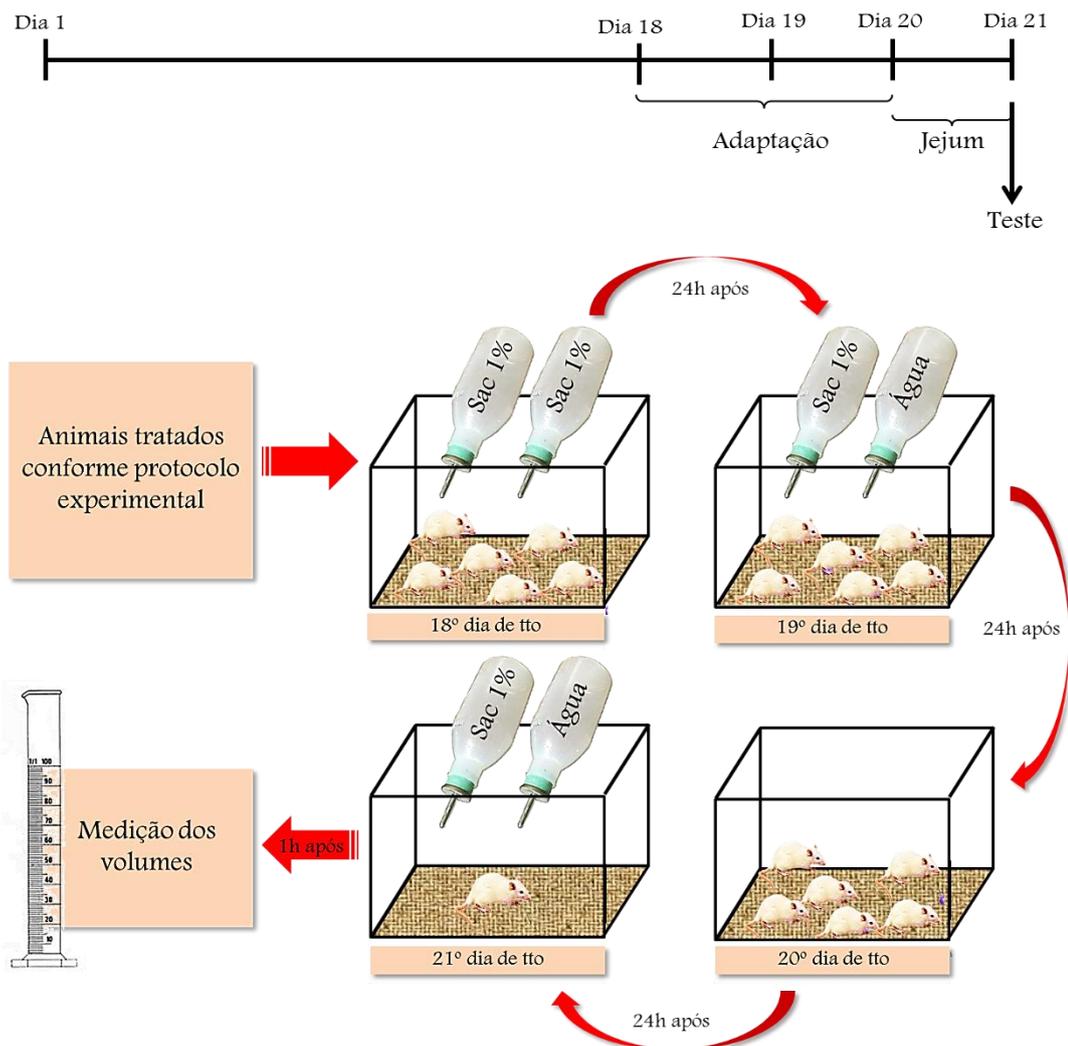
4.5.4 Teste de preferência à sacarose

O teste de preferência à sacarose (Figura 9) foi realizado conforme descrito por Mao *et al.*, (2014). Setenta e duas horas antes do teste, os animais foram treinados para se

adaptar à solução de sacarose 1%: duas garrafas de solução de sacarose 1% foram colocadas em cada gaiola. Vinte e quatro horas mais tarde, uma das garrafas de sacarose foi substituída por água durante 24h. Após a adaptação, os animais foram privados de comida e água por 24 h. O teste foi realizado às 10:00 da manhã e durante a realização do mesmo os animais foram alojados em gaiolas individuais e tinham livre acesso a duas garrafas: uma contendo 100 ml de solução de sacarose 1% e outra contendo 100 ml de água. Após 1 h, os volumes de solução de sacarose e água consumidos foram registrados e a preferência por sacarose foi calculada pela seguinte fórmula:

$$\text{Preferência por sacarose} = \frac{\text{Consumo de sacarose}}{\text{Consumo de água} + \text{consumo de sacarose}} \times 100$$

Figura 9 – Teste de preferência por sacarose



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.6 Teste neuroquímico

4.6.1 Dissecação das áreas cerebrais

Os animais foram sacrificados por rápida decapitação e os cérebros retirados e rapidamente colocados sobre o papel alumínio em uma placa de Petri com gelo.

Para a retirada do córtex pré-frontal (CPF), a porção anterior dos lobos frontais (em torno de 1,5 mm a partir do bulbo olfatório) foi removida e feita uma secção bilateral com o auxílio de uma tesoura de microdissecação (MACHADO, 2000).

Após a retirada do CPF, acompanhando a fissura sagital mediana, a camada cortical cerebral foi retirada das leptomeninges com o auxílio de uma pinça reta de microdissecação, a qual, progredindo delicada e tangencialmente aos ventrículos laterais, divulsionou o córtex em toda a sua extensão fronto-occipital. O córtex já divulsionado foi rebatido para os lados, expondo a região hipocampal (HC) e parte do corpo estriado (CE). O HC e o CE foram isolados das estruturas circunjacentes por divulsionamento com uma tesoura de microdissecação, sendo a sua retirada orientada pelo diâmetro da porção tuberosa visível desses núcleos, após o rebatimento lateral do córtex.

Após o término da dissecação, CPF, HC e CE foram colocados em microtubos tipo *ependorfs* devidamente identificados, pesados e conservados a -70°C até serem utilizadas para mensuração das concentrações de BDNF.

4.6.2 Determinação dos níveis de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF)

Para homogeneização das áreas cerebrais a 20 volumes de tampão PBS (pH 7,4), foi adicionado inibidor de protease (Sigma-Aldrich). O nível de BDNF de cada amostra foi quantificado por ensaio imunoenzimático (ELISA; R&D Systems, USA) de acordo com as instruções do fabricante. Os resultados foram expressos em picograma de BDNF/g de tecido.

4.7. Análise estatística

A análise estatística dos dados foi realizada através do software GraphPad Prism 6, San Diego Califórnia, EUA. Os resultados foram comparados por análise de variância (one-way ANOVA) seguido pelo teste de Turkey (*post hoc test*) para comparações múltiplas. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas em $p < 0,05$. Antes da avaliação

por ANOVA, o teste de omnibus D'Agostino-Pearson foi realizado para verificar a distribuição normal dos dados. Para todas as análises, o nível de significância foi estabelecido em $\alpha = 0,05$.

5 RESULTADOS

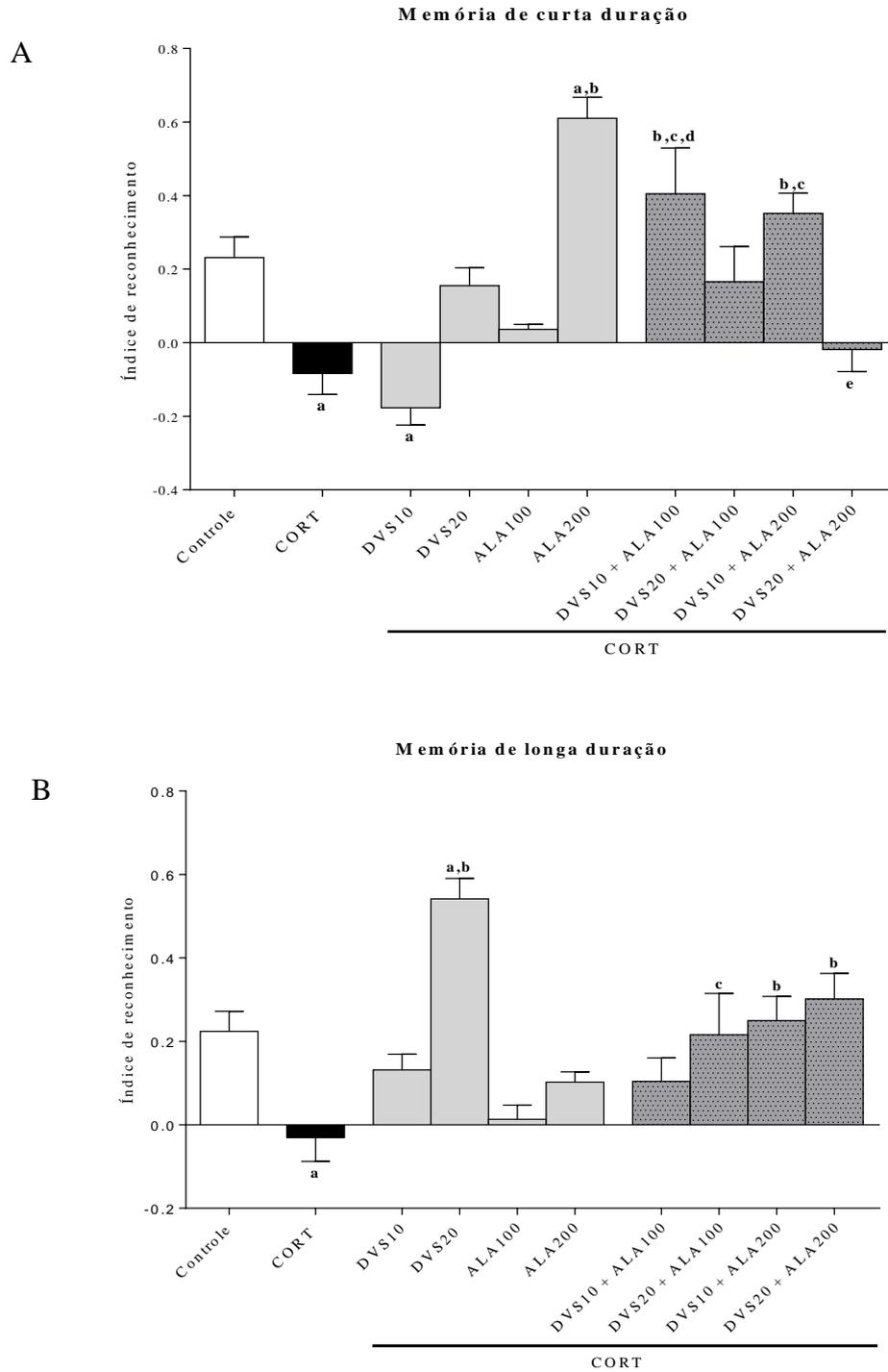
5.1 Avaliação comportamental

5.1.1 Efeitos da administração de CORT, ALA e DVS sobre a memória de camundongos submetidos ao teste de reconhecimento de objetos

No teste de reconhecimento de objetos, os animais tratados com CORT apresentaram um déficit na memória de curta duração com índice de reconhecimento significativamente menor quando comparado com o grupo controle [$F(9, 60) = 14,93$; $p < 0,0001$] (Figura 10A). A administração de DVS10 a animais tratados com CORT não reverteu os déficits cognitivos. Por outro lado, animais tratados com ALA na maior dose apresentaram reversão dos efeitos de CORT ($p < 0,0001$) e índice de reconhecimento significativamente maior quando comparado ao grupo controle ($p < 0,01$). Além disso, o tratamento com DVS10 associado a ambas as doses de ALA foi capaz de reverter os déficits na memória de curta duração quando comparados com CORT ($p < 0,001$), CORT + DVS10 ($p < 0,0001$) e CORT + ALA100 ($p < 0,01$), evidenciando que o tratamento com drogas associadas nessas doses exibe uma melhor resposta quando comparado com o tratamento com drogas em monoterapia. No entanto, a administração de DVS20 associada a ALA200 não reverteu os efeitos de CORT e mostrou redução significativa do índice de reconhecimento quando comparada ao grupo CORT + ALA200 ($p < 0,0001$). A administração de DVS20, ALA100 ou a associação de DVS20 com ALA100 não causou nenhuma alteração estatisticamente significativa.

De maneira semelhante àquela observada na memória de curta duração, a administração de CORT também causou um déficit na memória de longa duração (Figura 10B) quando comparado ao grupo controle [$F(9, 59) = 9,970$; $p < 0,0001$]. A administração de DVS20 aos animais tratados com CORT foi capaz de reverter o déficit de memória ($p < 0,0001$), apresentando, inclusive, índice de reconhecimento significativamente maior quando comparado ao grupo controle ($p < 0,01$). Além disso, o tratamento com ALA200 associado a ambas as doses de DVS foi capaz de reverter os déficits de reconhecimento causados por CORT ($p < 0,0001$). Por outro lado, a associação com DVS20 e ALA100, causou uma redução do índice de reconhecimento quando comparado com CORT + DVS20 ($p < 0,01$). A administração de DVS10, ALA100, ALA200 e a associação de DVS10 + ALA100 em animais tratados com CORT não produziu nenhum efeito significativo.

Figura 10 – Alterações de memória de reconhecimento induzidas pela administração de ALA e DVS em animais cronicamente tratados com CORT

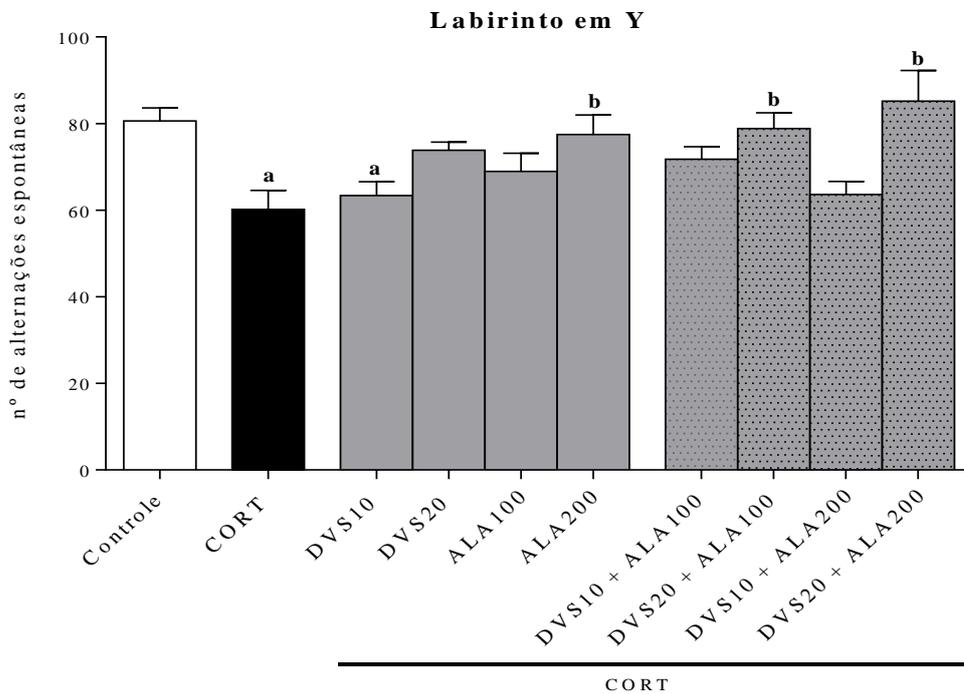


Os animais receberam CORT (20mg/kg, s.c.) durante 14 dias. Entre o 15º e 21º dias de tratamento, os camundongos receberam em adição a CORT, DVS (10 ou 20mg/kg, v.o.) ou ALA (100 ou 200mg/kg, v.o.) ou DVS (10 ou 20mg/kg, v.o.), após o intervalo de 1 hora. Os testes comportamentais foram realizados 1 h após a última administração. Cada coluna representa a significância \pm SEM (n=5-8 animais/grupo). Na figura A as letras a,b,c,d,e representam $p < 0.05$ vs controle, CORT, CORT + DVS20, CORT + ALA100, CORT + ALA200, respectivamente e na figura B as letras a,b,c representam $p < 0.05$ vs controle, CORT, CORT + DVS20, respectivamente, de acordo com one-way ANOVA seguido do teste de Turkey para múltiplas comparações. Abreviações: CORT - corticosterona; DVS - desvenlafaxina; ALA - ácido alfa-lipóico.

5.1.2 Efeitos da administração de CORT, ALA e DVS sobre a memória de camundongos submetidos ao teste do labirinto em Y (Y-maze)

No teste de labirinto em Y (Figura 11), o tratamento com CORT reduziu significativamente o número de alterações espontâneas quando comparado com o grupo controle [$F(9, 78) = 4,274; p < 0,0002$]. Os animais tratados com DVS10 não apresentaram reversão do déficit de memória ($p < 0,05$), apresentando uma porcentagem de alterações semelhante à do grupo CORT. Por outro lado, os grupos CORT + ALA200 ($p < 0,05$), CORT + DVS20 + ALA100 ($p < 0,05$) e CORT + DVS20 + ALA200 ($p < 0,01$) apresentaram reversão do prejuízo da memória quando comparado ao grupo CORT. Os tratamentos com DVS20, ALA100 ou associações de DVS10 com ambas as doses de ALA não apresentaram nenhuma alteração significativa.

Figura 11 – Alterações de memória de operacional induzidas pela administração de ALA e DVS a animais cronicamente tratados com CORT

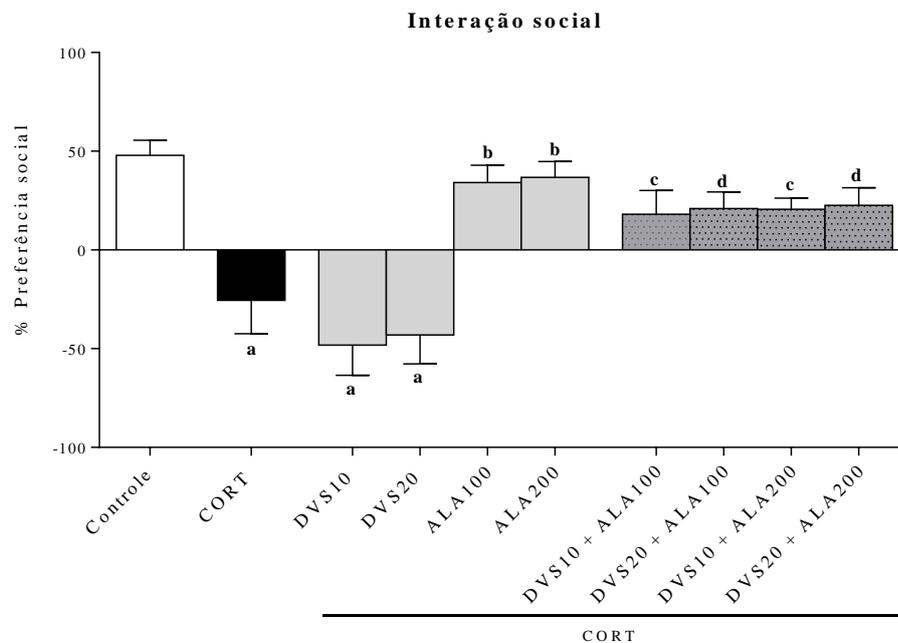


Os animais receberam CORT (20mg/kg, s.c.) durante 14 dias. Entre o 15º e 21º dias de tratamento, os camundongos receberam em adição a CORT, DVS (10 ou 20mg/kg, v.o.) ou ALA (100 ou 200mg/kg, v.o.) ou DVS (10 ou 20mg/kg, v.o.), após o intervalo de 1 hora. Os testes comportamentais foram realizados 1 h após a última administração. Cada coluna representa a significância \pm SEM ($n=6-10$ animais/grupo). Na figura as letras a e b representam $p < 0,05$ vs controle e CORT, respectivamente, de acordo com one-way ANOVA seguido do teste de Turkey para múltiplas comparações. Abreviações: CORT - corticosterona; DVS - desvenlafaxina; ALA - ácido alfa-lipóico.

5.1.3 Efeitos da administração de CORT, ALA e DVS sobre o comportamento social de camundongos submetidos ao teste de interação social

No teste de interação social (Figura 12), os animais tratados com CORT apresentaram uma redução significativa da interação social quando comparado com o grupo controle [$F(9, 52) = 9,723$; $p < 0,0001$]. A administração de DVS, em ambas as doses, não reverteu os efeitos de CORT sobre a interação social apresentando níveis significativamente reduzidos quando comparada ao grupo controle ($p < 0,0001$). Por outro lado, o tratamento com ALA100 ($p < 0,05$) e ALA200 ($p < 0,01$) foi capaz reverter o déficit de interação social quando comparado ao grupo CORT. Já no tratamento com as associações CORT + DVS10 + ALA100 ($p < 0,05$) ou CORT + DVS10 + ALA200 ($p < 0,01$) observou-se uma tendência a reversão dos efeitos de CORT, apresentando percentagens de interação social mais elevadas quando comparadas ao grupo CORT + DVS10. O mesmo pareceu ocorrer com as associações CORT + DVS20 + ALA100 ou CORT + DVS20 + ALA200 quando foram comparadas ao grupo CORT + DVS20 ($p < 0,01$).

Figura 12 – Alterações no comportamento social induzidas pela administração de ALA e DVS a animais cronicamente tratados com CORT



Os animais receberam CORT (20mg/kg, s.c.) durante 14 dias. Entre o 15º e 21º dias de tratamento, os camundongos receberam em adição a CORT, DVS (10 ou 20mg/kg, v.o.) ou ALA (100 ou 200mg/kg, v.o.) ou DVS (10 ou 20mg/kg, v.o.), após o intervalo de 1 hora. Os testes comportamentais foram realizados 1 h após a última administração. Cada coluna representa a significância \pm SEM ($n=6-7$ animais/grupo). Na figura as letras a,b,c,d representam $p < 0,05$ vs controle, CORT, CORT + DVS10 e CORT + DVS20, respectivamente, de acordo com one-way ANOVA seguido do teste de Turkey para múltiplas comparações. Abreviações: CORT - corticosterona; DVS - desvenlafaxina; ALA - ácido alfa-lipóico.

5.1.4 Efeitos da administração de CORT, ALA e DVS sobre o comportamento do tipo anedonia de camundongos submetidos ao teste de preferência por sacarose

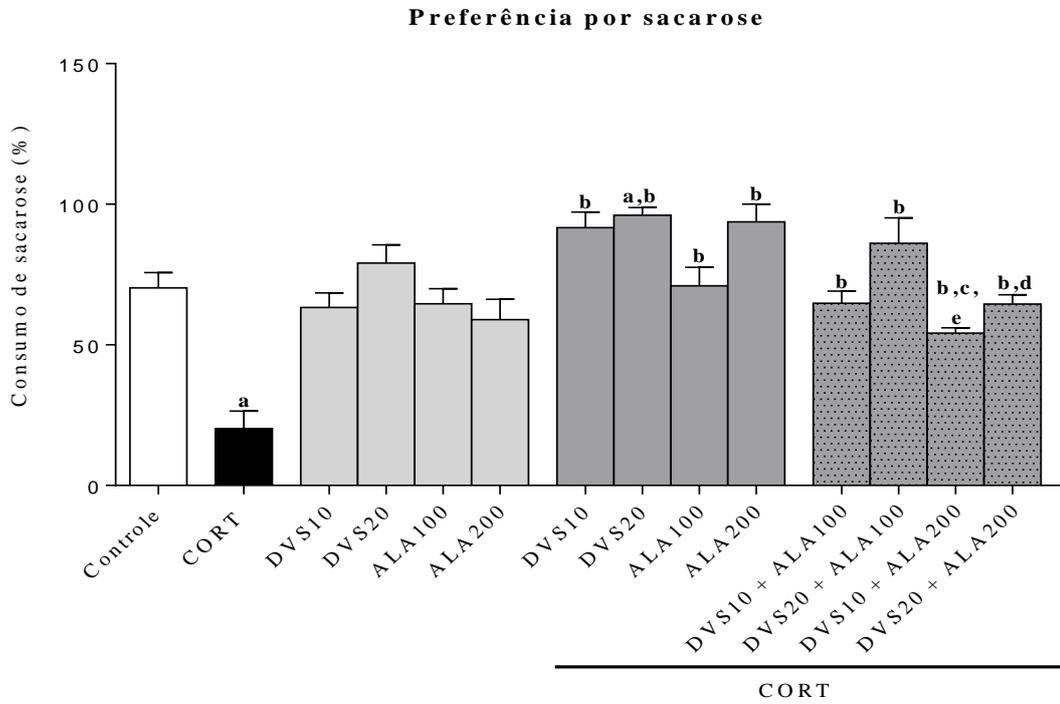
Após injeções subcutâneas diárias de CORT durante 21 dias consecutivos, também foi realizado o teste de preferência sacarose (TPS). Os resultados desse teste, que estão graficamente apresentados na figura 13, apresentam uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e grupo tratado com CORT, mostrando que CORT induziu um comportamento do tipo anedonia demonstrado por uma redução no consumo de sacarose [F (13, 112) = 12,45; p <0,0001].

O consumo de sacarose dos animais tratados apenas com DVS (10 ou 20) ou ALA (100 ou 200) não apresentaram nenhuma diferença significativa quando comparado com o grupo de controle.

Por outro lado, os grupos que receberam CORT e DVS (10 ou 20) ou CORT e ALA (100 ou 200) apresentaram aumento no consumo de sacarose quando comparado com o grupo tratado com CORT (p<0,0001), demonstrando uma reversão do comportamento semelhante a anedonia (Figura 13). Da mesma forma, todos os tratamentos combinados, ou seja, CORT + DVS + ALA, foram capazes de aumentar o consumo de sacarose quando comparado com animais tratados com CORT (DVS10 + ALA100: p<0,001; DVS20 + ALA100: p <0,0001; DVS10 + ALA200: p<0,01; DVS20 + ALA200: p<0,001).

Curiosamente, as associações de ALA200 e ambas as doses de DVS aparentemente mostraram um efeito antianedonia reduzido quando comparado com as drogas administradas separadamente em animais tratados com CORT (CORT + DVS10: p<0,001; CORT + DVS20: p<0,05; CORT + ALA200: p< 0001).

Figura 13 – Alterações no comportamento do tipo anedonia induzidas pela administração de ALA e DVS a animais cronicamente tratados com CORT



Os animais receberam CORT (20mg/kg, s.c.) durante 14 dias. Entre o 15º e 21º dias de tratamento, os camundongos receberam em adição a CORT, DVS (10 ou 20mg/kg, v.o.) ou ALA (100 ou 200mg/kg, v.o.) ou DVS (10 ou 20mg/kg, v.o.), após o intervalo de 1 hora. Os testes comportamentais foram realizados 1 h após a última administração. Cada coluna representa a significância \pm SEM (n=6-7 animais/grupo). Na figura as letras a,b,c,d,e representam $p < 0.05$ vs controle, CORT, CORT + DVS10, CORT + DVS20, CORT + ALA200, respectivamente, de acordo com one-way ANOVA seguido do teste de Turkey para múltiplas comparações. Abreviações: CORT - corticosterona; DVS - desvenlafaxina; ALA - ácido alfa-lipóico.

5.2. Avaliação neuroquímica

5.2.1 Efeitos de *CORT*, *ALA* e *DVS* sobre as concentrações de *BDNF* em áreas cerebrais de camundongos

Após injeções subcutâneas diárias de *CORT* durante 21 dias consecutivos, foram mensuradas as concentrações de Fator neurotrófico derivado do cérebro (*BDNF*) no córtex pré-frontal (CPF), hipocampo (HC) e corpo estriado (CE) de camundongos.

No córtex pré-frontal (Figura 14A), uma diminuição significativa nos níveis de *BDNF* foi observada no grupo tratado com *CORT* quando comparado com o grupo controle [$F(13, 128) = 8,767, p < 0,001$].

A administração de *DVS10* ($p < 0,001$), *DVS10* + *ALA200* ($p < 0,001$) ou *DVS20* + *ALA200* ($p < 0,001$) reverteu significativamente as baixas concentrações de *BDNF* quando comparados com animais tratados com *CORT*. Além disso, a associação de *ALA200* e *DVS20* apresenta um efeito benéfico mais robusto, quando comparado com os grupos tratados com as drogas separadas [*CORT* + *DVS20*: ($p < 0,0001$) ou *CORT* + *ALA200*: ($p < 0,05$)].

Por outro lado, a administração de *DVS20*, *ALA100* ou as combinações *DVS10* + *ALA100* e *DVS20* + *ALA100* a animais tratados com *CORT* não reverteu o déficit nas concentrações de *BDNF*.

A administração de *ALA* ou *DVS* na ausência de *CORT*, não provocou alterações significativas nas concentrações de *BDNF* quando comparado com o grupo controle.

Semelhante aos dados observados no CPF, no hipocampo (Figura 14B) a administração de *CORT* durante 21 dias também reduziu significativamente as concentrações de *BDNF* quando comparado com o grupo controle [$F(13, 132) = 9,236, p < 0,01$].

A administração de *DVS10* ($p < 0,001$) ou *ALA200* ($p < 0,001$), assim como as combinações de *DVS10* + *ALA100* ($p < 0,05$), *DVS10* + *ALA200* ($p < 0,001$) ou *DVS20* + *ALA200* ($p < 0,001$), reverteram significativamente as concentrações reduzidas de *BDNF* observadas no grupo tratado com *CORT*. As concentrações mais elevadas de *BDNF* no HC foram observadas nos animais tratados com *DVS20* + *ALA200*, uma vez que os resultados obtidos neste grupo foram significativamente maiores quando comparados com o grupo controle ($p < 0,01$), *CORT* ($p < 0,001$), *CORT* + *DVS20* ($p < 0,001$) ou *CORT* + *ALA200* ($p < 0,001$).

Os tratamentos com *ALA* ou *DVS* na ausência de *CORT*, não provocaram alterações significativas nas concentrações de *BDNF* quando comparado com o grupo controle.

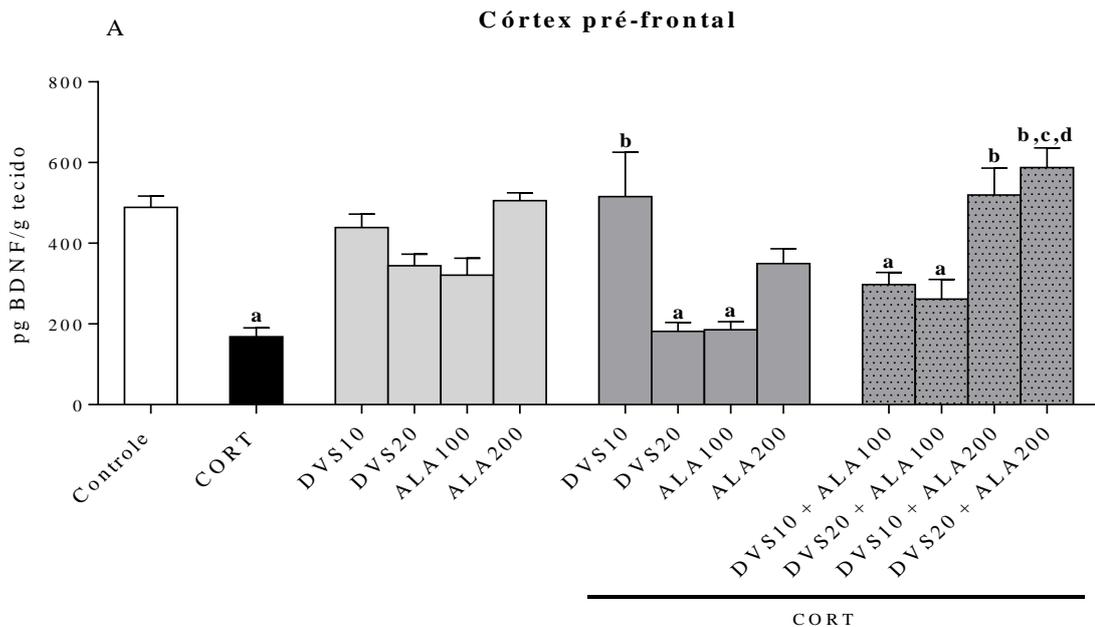
Conforme os dados obtidos nas demais áreas cerebrais estudadas, concentrações reduzidas de BDNF foram observadas no corpo estriado (Figura 14C) após a administração de CORT durante 21 dias quando comparadas com o grupo controle [F (13, 126) = 23,48, $p < 0,001$].

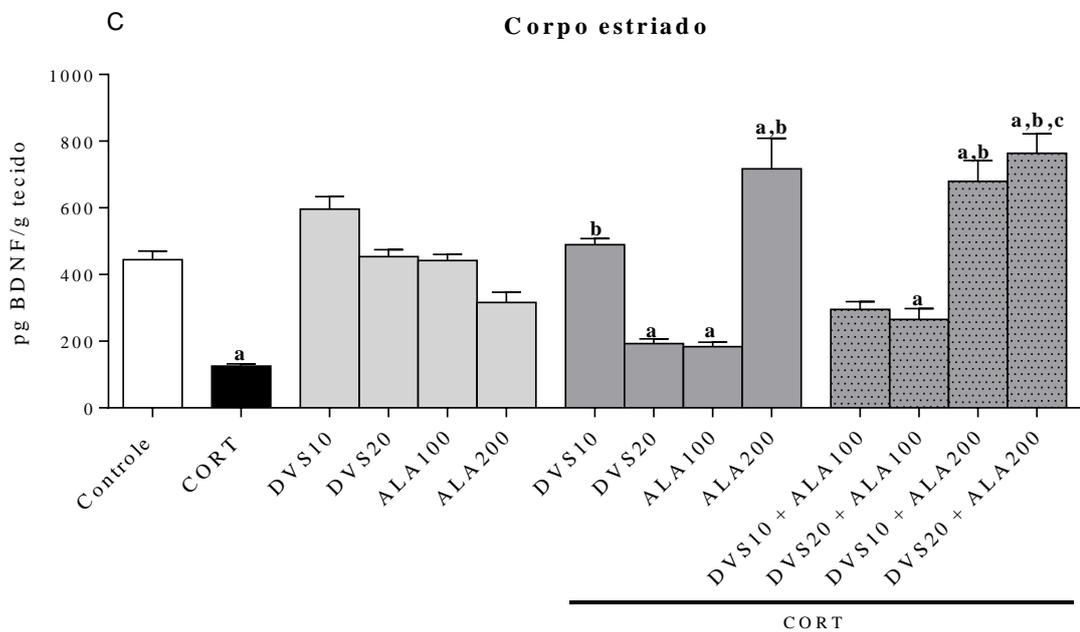
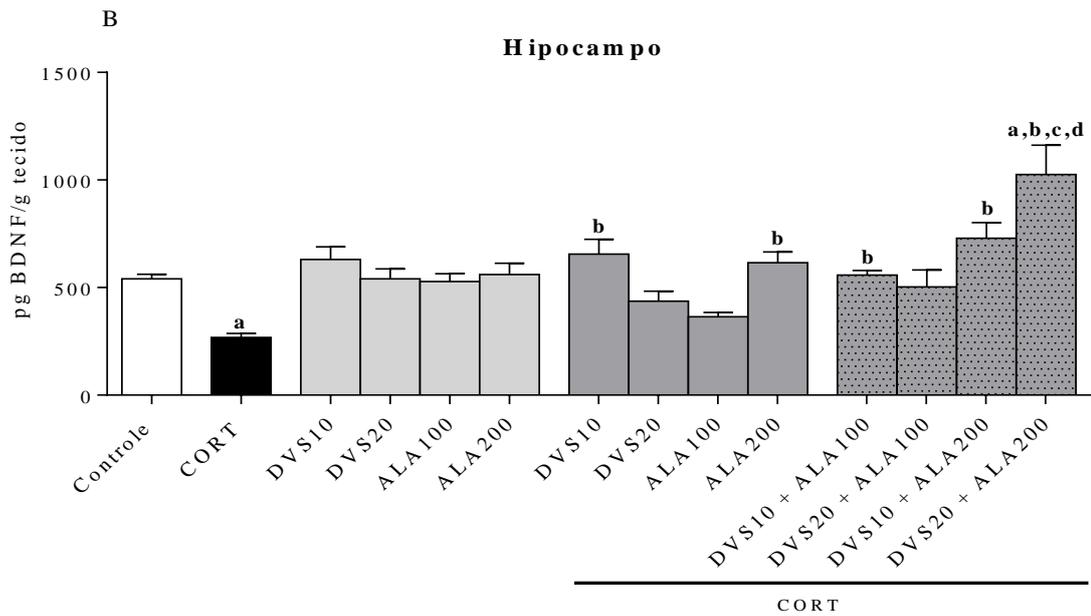
A administração de DVS10 ($p < 0,001$), ALA200 ($p < 0,001$), assim como a combinação de DVS10 + ALA200 ($p < 0,001$) ou DVS20 + ALA200, reverteu as baixas concentrações de BDNF quando comparado com animais tratados com CORT. As concentrações mais elevadas de BDNF foram observadas nos grupos tratados com ALA200, DVS10 + ALA200 ou DVS20 + ALA200, mostrando que ALA200 apresenta um potente efeito no aumento dos níveis de BDNF.

Por outro lado, a administração de DVS20, ALA100 ou a combinação DVS20 + ALA100 não foram capazes de reverter a diminuição das concentrações BDNF, evidenciando níveis dessa neurotrofina semelhantes ao grupo tratado com CORT.

Os tratamentos com ALA ou DVS na ausência de CORT não provocaram alterações significativas nas concentrações de BDNF no CE quando comparado com o grupo controle.

Figura 14 – Alterações nas concentrações de BDNF induzidas pela administração de ALA e DVS no córtex pré-frontal (A), hipocampo (B) e corpo estriado (C) de animais cronicamente tratados com CORT





Os animais receberam CORT (20mg/kg, s.c.) durante 14 dias. Entre o 15º e 21º dias de tratamento, os camundongos receberam em adição a CORT, DVS (10 ou 20mg/kg, v.o.) ou ALA (100 ou 200mg/kg, v.o.) ou DVS (10 ou 20mg/kg, v.o.), após o intervalo de 1 hora. Os testes comportamentais foram realizados 1 h após a última administração. Cada coluna representa a significância \pm SEM (n=6-18 animais/grupo). Na figura as letras a,b,c,d representam $p < 0.05$ vs controle, CORT, CORT + DVS20 e CORT + ALA200, respectivamente, de acordo com one-way ANOVA seguido do teste de Turkey para múltiplas comparações. Abreviações: CORT - corticosterona; DVS - desvenlafaxina; ALA - ácido alfa-lipóico.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo é o primeiro a apresentar os efeitos da associação de ALA e DVS sobre a memória, comportamento social, anedonia e alterações neurotróficas em modelo de depressão induzido por corticosterona. Vale ressaltar, que os aspectos comportamentais e neuroquímicos aqui investigados buscam evidências relacionadas a sintomas e achados clínicos, proporcionando assim suporte científico para perspectivas no tratamento da depressão.

Já está bem documentado na literatura que o transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição crônica a qual muitas vezes cursa com episódios depressivos recorrentes. De fato, em um número significativo de pacientes nos quais o transtorno é persistente, os sintomas apresentam flutuações na duração e na gravidade (KESSLER, 2003).

Além dos sintomas apresentados na classificação utilizada pelo DSM-V (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014), outros sintomas podem surgir decorrentes da evolução fisiopatológica da doença. O comprometimento cognitivo tem sido amplamente relatado entre os pacientes com depressão maior (FAVA *et al.*, 2006; LEE *et al.*, 2012; MURROUGH *et al.*, 2011; MILLAN *et al.*, 2012). Além disso, estudos sugerem que as disfunções cognitivas podem persistir mesmo após os episódios depressivos ou durante a remissão dos mesmos (HASSELBALCH; KNORR; KESSING, 2011; HERRERA-GUZMAN *et al.*, 2010). Comprometimentos associados a depressão, tais como déficit de memória, dificuldade em tomar decisões e perda de flexibilidade cognitiva estão associados a dependência e limitada recuperação funcional (JAEGER; UZELAC; DAVIS-CONWAY, 2006; MCCALL; DUNN, 2003; NAISMITH *et al.*, 2007), destacando a importância de se investigar novas abordagens terapêuticas direcionadas a esse aspecto.

Com o intuito de estabelecer um paradigma no estudo de memória em roedores, foi proposto o teste de Reconhecimento de Objetos (RO), um teste de memória embasado na observação de um comportamento exploratório inato destes animais. O RO configura-se como uma ferramenta útil para o estudo dos processos neurais e comportamentais envolvidos na aquisição, consolidação e evocação da memória sem interferir no comportamento natural do animal (ENNACEUR; DELACOUR, 1988).

Neste teste algumas áreas cerebrais como hipocampo, córtex temporal e córtex pré-frontal estão envolvidas no processamento de memórias de curta e longa duração. Acredita-se que a formação de memórias e o aprendizado envolvam alterações na atividade neural, através de eventos plásticos que modificam a comunicação entre os neurônios. Tais eventos podem incluir alterações na estrutura, na distribuição e no número de sinapses, resultando em

alterações morfológicas (RUSAKOV *et al.*, 1997; GEINISMAN, 2000). Corroborando com essa ideia, estudos apontam que baixas concentrações de BDNF, estresse oxidativo, déficits de memória episódica e disfunção nas atividades de vida diária estão associadas a alterações morfológicas no hipocampo (CZÉH; LUCASSEN, 2007; FRODL *et al.*, 2007; BREMNER *et al.*, 2002; FRODL *et al.*, 2002).

Corroborando os dados documentados na literatura, os achados do presente estudo mostram que os animais submetidos ao teste de reconhecimento de objetos apresentaram déficit no índice de reconhecimento, nas memórias de curta e longa duração, quando tratados com corticosterona durante 21 dias. Esses dados apontam para o fato de que o hipocampo, área cerebral intimamente envolvida no processamento de memórias, está estritamente ligado à regulação do eixo HHA (STERNER; KALYNCHUK, 2010). Ratificando esse dado, episódios depressivos estão associados a altas concentrações de cortisol em 40-50% dos pacientes, estando essa hipercortisolemia associada ao estresse, danos neuronais, redução do volume hipocampal e déficits de memória declarativa (BREMNER *et al.*, 1995; BREMNER, 1999).

Em oposição aos déficits observados no tratamento com CORT, observou-se também uma melhora dos índices de reconhecimento na memória de curta duração nos animais tratados com ALA200 ou na associação de DVS10 com ambas as doses de ALA. Já na avaliação da memória de longa duração, o tratamento com DVS20 e a associação de ALA200 a ambas as doses de DVS foram capazes de reverter os danos cognitivos causados pela corticosterona. Esses dados sugerem um efeito benéfico do ALA e DVS sobre a memória, corroborando com estudos que apontam efeitos semelhantes com outros antioxidantes e antidepressivos (FREITAS, 2012; ZANARDO; SPEXOTO; COUTINHO, 2014; BONDAREFF *et al.*, 2000; GREER *et al.*, 2014). Além disso, o tratamento com ALA mostra resultados animadores em outros transtornos que cursam com alterações cognitivas como a Doença de Alzheimer (OOI; PATEL; MÜNCH, 2014; GALASKO *et al.*, 2012; MECOCCIA; POLIDORIB, 2012). Vale ressaltar que os processos de aprendizagem e memória são tempo-dependentes e estão sujeitos a quaisquer eventos que ocorram no momento em que a memória é formada (BRANDÃO, 2000), justificando assim as diferenças observadas entre os resultados obtidos da avaliação da memória de curta e de longa duração.

Apesar das inúmeras evidências que apontam para a correlação entre depressão e déficits de memória, vários estudos sugerem uma inconsistência sobre a associação entre esses eventos e que isso se deve a diferenças entre as características dos pacientes, subtipo de depressão, gravidade do quadro clínico, definição de tratamento e idade (NIEDEREHE, 1995). Inúmeras investigações cognitivas na depressão examinaram funções de memória,

identificando alterações na memória de trabalho, memória de curta duração e na aprendizagem (BERMAN *et al.*, 2011; LANDRO; STILES; SLETVOLD, 2001; BRAND; JOLLES, 1987; CUTTING, 1979; RICHARDS; RUFF, 1989). Alguns estudos, no entanto, não evidenciaram nenhuma diferença significativa, mostrando a necessidade de mais estudos que investiguem os mecanismos envolvidos no déficit cognitivo visto em pacientes depressivos (COLE; ZARIT, 1984; GASS; RUSSELL, 1986; NIEDEREHE, 1995).

Para a avaliação da cognição foi realizado, além do teste de reconhecimento de objetos, o teste de labirinto em Y. A alternância espontânea no labirinto em Y é um comportamento utilizado para avaliar a memória operacional (*working memory*) de animais colocados em um novo ambiente (OADES *et al.*, 1985). Pesquisas sobre a memória operacional indicam o envolvimento de muitas partes diferentes do córtex cerebral, principalmente córtex occipital, parietal e frontal direitos (SQUIRE; ZOLA, 1996).

As alternâncias espontâneas no Labirinto em Y são consideradas ainda a reflexão de uma forma primitiva de memória de trabalho espacial (MALM *et al.*, 2006), visto que o animal tenta utilizar locais específicos do aparato para se localizar. Este tipo de memória é dependente do hipocampo, uma área que, além de ser especialmente vulnerável na depressão, (CZÉH; LUCASSEN, 2007; FRODL *et al.*, 2002) é um sítio de ação de influências modulatórias de muitos tipos de memória ou componentes de memória: espacial, verbal e contextual, entre outros (BECHARA *et al.*, 1995; IZQUIERDO; MEDINA, 1991).

Neste teste, a administração de corticosterona durante 21 dias causou uma redução do número de alternâncias espontâneas. Esse dado, assim como observado no reconhecimento de objetos, evidencia um déficit cognitivo provavelmente decorrente das elevadas concentrações de corticosterona, corroborando com dados que apontam que concentrações suprafisiológicas deste hormônio são capazes de causar dano neuronal e reduzir o tamanho de áreas cerebrais como hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal, ocasionando uma série de comprometimentos como o déficit cognitivo (DREVETS, 2000, 2001; JARACZ, 2008). Além disso, vários estudos sugerem que a exposição ao estresse ou a corticosterona compromete o aprendizado e memórias dependentes de hipocampo (COBURN-LITVAK *et al.*, 2003; CERQUEIRA *et al.*, 2005; CONRAD *et al.*, 2003; LUPIEN; MCEWEN, 1997).

No entanto, alguns achados presentes na literatura concluem que o tratamento com corticosterona durante apenas 21 dias não causa nenhum déficit em animais submetidos ao teste de labirinto em Y, sendo um comportamento exibido apenas com um tratamento mais prolongado (COBURN-LITVAK *et al.*, 2003). Tal fato pode ser decorrente da diferente resposta ao estresse entre sexos, já que os dados aqui apresentados foram obtidos de animais do

sexo feminino e os dados publicados em estudos anteriores são de animais do sexo masculino (COBURN-LITVAK *et al.*, 2003). Corroborando com essa ideia, estudos apontam que animais fêmeas não se habituem ao estresse crônico por contenção como os machos, apresentando níveis mais elevados de corticosterona e, portanto, uma maior resposta ao estresse (GÁLEA *et al.*, 1997).

Dados obtidos ainda nesse teste mostram que os animais tratados com ALA200 ou DVS20 associada a ambas as doses de ALA apresentaram um aumento do número de alterações espontâneas quando comparado com os animais tratados com CORT, evidenciando, ainda, que o tratamento com DVS apresenta melhor resposta quando associado ao ALA.

De fato, a terapia antioxidante com ALA já tem se mostrado promissora diante de largas investigações no âmbito dos déficits cognitivos associados a diversos distúrbios neuropsiquiátricos (CUI *et al.*, 2012; VASCONCELOS *et al.*, 2015a; FARR *et al.*, 2003). No que diz respeito à depressão, essa avaliação ainda é insipiente e exige que investigações sejam conduzidas no intuito de elucidar os mecanismos envolvidos nesse efeito.

Uma das possíveis justificativas para o efeito de melhora da cognição é o potente efeito antioxidante e anti-inflamatório do ALA, provavelmente, um dos principais mecanismos responsáveis pela sua ação benéfica no tratamento de sintomas como aqueles observados na depressão, incluindo os sintomas cognitivos (SCHILLACE *et al.*, 2007; BIST; BHATT, 2009; SILVA *et al.*, 2013).

Além do déficit cognitivo, e muitas vezes associado a eles, o comprometimento social destaca-se como um importante prejuízo na qualidade de vida de pacientes com depressão. Baseado neste fato, foi conduzido o teste de interação social, que avalia a tendência de permanecer com um animal novo ou não. Este teste é um dos mais relevantes para déficits sociais em modelos animais e, por isso, foi utilizado como ferramenta de estudo para elucidação do efeito de ALA e DVS sobre o comportamento social de animais submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT.

Neste teste, a administração de CORT durante 21 dias causou uma redução na porcentagem de preferência social, corroborando com dados já existentes na literatura (VASCONCELOS *et al.*, 2015b). De fato, roedores submetidos a estresse ou trauma crônico desenvolvem comportamento semelhante à ansiedade e aversão social (BARIK *et al.*, 2013; MINEUR *et al.*, 2013). Essas experiências estão relacionadas a uma superativação do eixo HHA e elevados níveis de corticosterona, sendo possivelmente um dos mecanismos envolvidos no aparecimento das mudanças comportamentais relatadas (BARIK *et al.*, 2013). Além disso, o

receptor de glicocorticoide tem sido implicado na resiliência ao estresse e na modulação do comportamento emocional e social (BARIK *et al.*, 2013).

Além dos resultados obtidos a partir do tratamento com CORT, observou-se também que ALA em ambas as doses reverteu o comprometimento social causado pela administração de CORT. Esse achado corrobora o efeito antidepressivo apresentado pelo ALA em trabalhos anteriores do nosso grupo (SILVA *et al.*, 2013; SILVA *et al.*, 2014).

Reforçando esse dado, estudos apontam que o comprometimento social está relacionado aos sintomas depressivos e ao seu tempo de duração (FLECK *et al.*, 2003) e que a recuperação funcional se correlaciona com a remissão sintomática (BIO; SOUZA; MORENO, 2011). Desta forma, sintomas depressivos influenciam negativamente a qualidade de vida e, a remissão sintomática, além de propiciar melhora funcional, correlaciona-se com a melhora dos relacionamentos social e familiar, aumento nos níveis de prazer com atividades diárias e aumento da capacidade para o trabalho (BIO; SOUZA; MORENO, 2011). Diante disso, o ALA configura-se como perspectiva terapêutica ao apresentar um possível efeito antidepressivo (SILVA *et al.*, 2013; SILVA *et al.*, 2014) e melhorar o comportamento social de animais submetidos ao tratamento com CORT.

Além dos sintomas já abordados, a anedonia ou perda de interesse/prazer, caracteriza-se como um importante marcador comportamental de depressão (FRAGUAS JÚNIOR; ALVES, 2002), tendo em vista que este sintoma é um dos mais frequentes, juntamente com sentimento de culpa e ideação suicida (KANDRATAVICIUS *et al.*, 2012). Para investigar esse comportamento foi realizado o teste de preferência por sacarose (TPS), considerado um teste para investigação do comportamento do tipo anedonia em modelos animais de depressão (MAO *et al.*, 2014).

De acordo com este teste, a administração crônica de CORT causou uma diminuição no consumo de sacarose. De fato, o modelo de depressão induzido por CORT induz alterações comportamentais que se assemelham a depressão (ZHAO *et al.*, 2008). Estudos mostram que animais submetidos a esse modelo apresentam um fenótipo do tipo-depressivo observado pelo aumento no tempo de imobilidade nos testes de nado forçado e suspensão da cauda, um fenótipo do tipo-ansiedade refletido na diminuição de entradas nos braços abertos no teste de labirinto em cruz elevada e fenótipo do tipo-anedonia representado pela redução no consumo de sacarose no TPS (ZHAO *et al.*, 2008; SILVA *et al.*, 2013; HUANG *et al.*, 2011).

Além disso, os dados aqui apresentados mostram que DVS exibiu atividade antidepressiva em modelo de depressão induzido por CORT demonstrado pelo TPS. Esse

achado sugere que DVS pode ser um fármaco importante no tratamento de pacientes com depressão maior que apresentem comprometimento do comportamento hedônico.

Corroborando esta ideia, um estudo recente mostrou que DVS é capaz de prevenir o aparecimento de fenótipos semelhantes à depressão e à ansiedade em animais expostos ao estresse crônico leve imprevisível, um modelo animal de depressão (WANG *et al.*, 2014). Além disso, em estudos prévios do nosso laboratório, DVS foi capaz de diminuir o tempo de imobilidade nos testes de nado forçado e suspensão da cauda em animais submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT, ratificando os resultados aqui apresentados (SILVA *et al.*, 2013).

Vários estudos mostram que, além dos fatores já abordados anteriormente, a apoptose pode desempenhar um papel importante na etiopatogenia da depressão e no comportamento depressivo (LEE *et al.*, 2001; LUCASSEN *et al.*, 2004; SUNG *et al.*, 2010; YANG *et al.*, 2011). Nesse sentido, uma investigação sobre depressão pós-infarto do miocárdio também mostrou que DVS é capaz de reduzir a apoptose em estruturas límbicas que estão intimamente relacionadas com sintomas como anedonia e desespero comportamental observados na depressão (MALICK *et al.*, 2014). Esses dados corroboram com os achados do presente estudo que mostram uma melhora significativa no comportamento semelhante a anedonia.

Além dos resultados demonstrados por DVS, ALA também apresentou efeito do tipo antidepressivo, observado no TPS. De fato, estudos recentes sugeriram um possível efeito antidepressivo da administração aguda e repetida de ALA (SILVA *et al.*, 2013; SILVA *et al.*, 2014). Além disso, outro estudo demonstrou que este antioxidante é capaz de restaurar os níveis de glutathiona reduzida (GSH), o principal antioxidante do cérebro, diminuir a peroxidação lipídica e restaurar os níveis de BDNF diminuídos em modelos animais de esquizofrenia e mania (MACÊDO *et al.*, 2012; VASCONCELOS *et al.*, 2015). Todos esses parâmetros foram também encontrados alterados em pacientes deprimidos (CHUNG *et al.*, 2012; CARBALLEDO *et al.*, 2013; DALBY *et al.*, 2013) e animais submetidos ao modelo de depressão induzido por CORT (HUANG *et al.*, 2011), justificando o efeito antidepressivo apresentado por ALA no TPS.

Diferentemente do esperado, o efeito do tipo antidepressivo foi reduzido ao associar DVS e ALA em comparação com as drogas separadas. Esses dados são contrários aos dados obtidos nos testes de nado forçado e suspensão de causa realizados em estudos anteriores de nosso laboratório, nos quais a associação das drogas potencializou o efeito antidepressivo (SILVA *et al.*, 2013). Esta descoberta pode ser relacionada com uma possível interação

farmacocinética ou farmacodinâmica, causando uma redução da concentração de droga requerida para um efeito antianedonia, sendo, portanto, necessários mais estudos que se comprometam com essa investigação.

Em adição às alterações comportamentais, o modelo animal de depressão induzido por corticosterona também foi capaz de causar redução dos níveis de BDNF no córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado de camundongos, mimetizando o déficit de BDNF característico da fisiopatologia da depressão e corroborando os dados já presente na literatura (YULUG *et al.*, 2009; BUMB *et al.*, 2014; O'DONOVAN *et al.*, 2014; GUO *et al.*, 2014). Vários estudos têm mostrado que os modelos animais de depressão têm causado, além do comportamento depressivo-símile, um déficit de BDNF em áreas do cérebro (GUO *et al.*, 2014; YI *et al.*, 2014; YE *et al.*, 2011; GIBNEY *et al.*, 2013).

O modelo proposto produz alterações no comportamento emocional que podem corresponder aos sintomas clínicos da depressão em seres humanos (SILVA *et al.*, 2013; ZHAO *et al.*, 2008; O'DONOVAN *et al.*, 2014), como foi observado nos resultados do presente estudo. Este modelo baseia-se na teoria de que a depressão está relacionada com uma desregulação do eixo HHA e níveis elevados de corticosterona resultantes de estresse crônico (OGŁODEK *et al.*, 2014; ZHU *et al.*, 2014; JACOBSON, 2014).

De acordo com a hipótese das neurotrofinas da depressão, o estresse reduz a atividade de BDNF, resultando na diminuição da função das regiões límbicas do cérebro envolvida na cognição e processamento emocional (GROVES, 2007; DUMAN; MONTEGGIA, 2006). Existem várias evidências pré-clínicas e clínicas de que o estresse e o trauma causam redução das concentrações de BDNF e que o tratamento antidepressivo é capaz de reverter esta situação (NIBUYA *et al.*, 1999; ROCERI *et al.*, 2002; KAUER-SANT'ANNA *et al.*, 2007; GRASSI-OLIVEIRA *et al.*, 2008; MOLENDIJK *et al.*, 2014; SEN *et al.*, 2008; MUNNO *et al.*, 2013; MARTOCCHIA *et al.*, 2014; MIKOTEIT *et al.*, 2014). No entanto, a farmacoterapia antidepressiva está associada com altas taxas de resistência ao tratamento e este fato é um grande desafio no tratamento dos transtornos depressivos. Estudos sugerem que essa resistência à terapia está associada com um polimorfismo genético no gene do BDNF (EL-HAGE *et al.*, 2015; EGAN *et al.*, 2014; CATTANEO *et al.*, 2014) e o stress é um dos fatores causadores desse polimorfismo (HOSANG *et al.*, 2014).

Assim, estudos têm implicado o BDNF como um marcador preditivo relacionado à ineficácia ou ao sucesso do tratamento antidepressivo (HU *et al.*, 2010; TADIC *et al.*, 2011; WOLKOWITZ *et al.*, 2011).

Os dados aqui apresentados mostram que nos grupos tratados com CORT e ALA (100 ou 200) ou DVS (10 ou 20), apenas DVS na menor dose foi capaz de reverter a ação CORT sobre as concentrações de BDNF no córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado, parecendo ser um efeito dose-dependente. Na verdade, 50 mg/dia foi estabelecida como a dose clinicamente eficaz desta droga para o tratamento da depressão (LIEBOWITZ; TOURIAN, 2010). Ao calcular a dose translacional de seres humanos para camundongos, (REAGAN-SHAW *et al.*, 2008), a dose de 10mg/kg seria a mais próxima da dose de 50 mg/dia utilizada no tratamento dos transtornos depressivos em seres humanos, o que poderia explicar por que observamos os melhores resultados sobre as concentrações de BDNF com DVS 10mg/kg. Corroborando esse achado, efeito semelhante foi observado no teste de suspensão da cauda em estudo recente utilizando o mesmo protocolo experimental (SILVA *et al.*, 2013).

Além disso, ALA100 não foi capaz de reverter os efeitos de CORT sobre as concentrações de BDNF no córtex pré-frontal e corpo estriado. De fato, a ação de antioxidantes é muitas vezes variável, dependendo do estado redox do meio celular (FLORA, 2009), o que justifica ainda o fato de DVS10 sozinha ser eficaz, embora seja ineficaz em combinação com ALA100 no córtex pré-frontal. Consoante a esse efeito, em ensaios comportamentais do presente estudo, o tratamento com ALA100 exibiu um efeito antianedonia inferior em comparação com DVS ou ALA200, além de não ter sido capaz de reverter os danos cognitivos causados por CORT conforme apresentado nos testes de reconhecimento de objetos e labirinto em Y.

Por outro lado, a combinação de ALA200 a ambas as doses de DVS foi capaz de reverter o efeito de CORT sobre as concentrações de BDNF. Estes dados sugerem que a combinação de ALA200 com DVS, principalmente DVS20, é mais eficaz na reversão das baixas concentrações de BDNF nas três áreas cerebrais investigadas. Esses achados corroboram os resultados comportamentais apresentados aqui e estudos anteriores do nosso grupo que mostraram o efeito de reversão do ALA associado a DVS sobre o comportamento depressivo de animais tratados com corticosterona (SILVA *et al.*, 2013; SILVA *et al.*, 2014).

O córtex pré-frontal, uma das áreas do cérebro mais estudadas na biologia da depressão, está associado a funções importantes, como a resolução de problemas, análise, controle de impulsos, motivação, atenção seletiva, controle de emoção e memória de trabalho (GARCIA *et al.*, 2009; LI *et al.*, 2010; CAI *et al.*, 2013; STAHL, 2014). Estudos mostram que a depressão evolui clinicamente com uma redução no tamanho do córtex pré-frontal e do fluxo sanguíneo para esta área (SINGH; GOTLIB, 2014; PORTO *et al.*, 2002). Possivelmente, estas alterações estão associadas com a redução do BDNF, uma vez que este fator é responsável pela

neurogênese e neuroplasticidade do sistema nervoso central (KIMPTON, 2012). Além disso, desempenhando um papel importante na progressão da depressão, a deficiência de BDNF está implicada como causa da disfunção observada em desordens depressivas que estão associadas com o córtex pré-frontal como, por exemplo, perda de concentração e atenção, compulsão, déficits cognitivos e ideação suicida (DOMBROVSKI *et al.*, 2013; YUEN *et al.*, 2012; MILLER; COHEN, 2001). Assim, como a combinação de ALA e DVS demonstrou ser potentemente eficaz em reverter as baixas concentrações de BDNF no córtex pré-frontal, o tratamento com ambos os fármacos se mostra promissor na redução dos sintomas associados a essa área cerebral.

Semelhante aos resultados obtidos no córtex pré-frontal, o presente estudo mostrou também que ALA200, assim como a combinação de ALA200 com DVS em ambas as doses, foi capaz de reverter as baixas concentrações de BDNF no hipocampo de camundongos tratados com CORT. De fato, evidências sugerem que, além dos efeitos antidepressivo e antioxidante (SILVA *et al.*, 2013; SILVA *et al.*, 2014), ALA também é capaz de elevar as concentrações de BDNF no hipocampo de animais (MACÊDO *et al.*, 2012; MIAO *et al.*, 2013), confirmando os resultados aqui apresentados.

O hipocampo é uma área do cérebro que está intimamente associada com sintomas como apatia, perda de interesse, alterações do sono, alterações no peso/apetite e déficit de memória, vistos em muitos pacientes deprimidos (JAYAWEERA *et al.*, 2015; BAI *et al.*, 2014; JIANG *et al.*, 2013). A expressão de BDNF nesta área cerebral está particularmente relacionada com o quadro clínico de certas doenças psiquiátricas e cognitivas, tais como a depressão (YI *et al.*, 2014; MITCHELMORE *et al.*, 2014). Estudos mostram que reduções nas concentrações de BDNF estão associadas com menor volume hipocampal, déficits de memória episódica e disfunção nas atividades da vida diária (CZÉH *et al.*, 2007; FRODL *et al.*, 2007), corroborando o déficit cognitivo e anedonia aqui demonstrados pelos testes de reconhecimento de objetos, labirinto em Y e TPS.

Além disso, evidências mostram que o hipocampo é estritamente ligado à regulação do eixo HHA por apresentar expressão densa de receptores de glicocorticóides responsáveis pelo controle de *feedback* negativo (STERNER; KALYNCHUK, 2010). A importância deste eixo para a fisiopatologia da depressão é baseada em evidências clínicas de pacientes com síndrome de *Cushing* que apresentam alta incidência de depressão e de pacientes deprimidos que apresentam hipercortisolemia e perda da liberação pulsátil de cortisol (SONINO; FAVA, 2002; STARKMAN *et al.*, 2001).

Dada a importância da integridade do hipocampo para regulação do eixo HHA e função hipocampal, o tratamento associado com ALA e DVS, principalmente ALA200 e DVS20, configura-se como uma perspectiva inovadora na redução dos sintomas depressivos e evolução da terapia deste transtorno.

Finalmente, o presente estudo mostra que ALA200 sozinho também foi capaz de reverter o efeito de CORT sobre as concentrações de BDNF no corpo estriado de camundongos. Além disso, a combinação de ALA200 com DVS, em ambas as doses, reverteu as baixas concentrações de BDNF observadas no grupo tratado CORT, nesta área cerebral. Esses dados corroboram estudos que mostram o efeito antidepressivo e antioxidante da combinação de ALA e DVS (SILVA *et al.*, 2013; SILVA, 2013).

Embora existam poucos estudos sobre o envolvimento do corpo estriado na neurobiologia da depressão, esta área é de fundamental importância para a compreensão dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia desta doença, pois está relacionada à recompensa, cognição e movimento, sendo responsável pelos sintomas de falta de motivação, fadiga e alterações psicomotoras observadas em pacientes deprimidos (HARRINGTON, 2012; WALTHER *et al.*, 2012). É então uma região de interface entre emoção, cognição e controle motor.

Disfunção e morte de neurônios estriatais são as principais causas de distúrbios motores e o BDNF está entre os fatores que promovem a sobrevivência e função adequada desta população neuronal (BAYDYUK; XU, 2014). Estudos clínicos e pré-clínicos mostram que a doença de Parkinson, uma doença neurodegenerativa caracterizada pela morte de neurônios dopaminérgicos no corpo estriado, está associada com o desenvolvimento de depressão, indicando o envolvimento de neurônios dessa área na fisiopatologia deste transtorno (LEMKE, 2008; VRIEND *et al.*, 2014). Além disso, há evidências que mostram que o aumento do BDNF no corpo estriado está associado com a redução do comportamento do tipo depressivo (MARAIS; STEIN; DANIELS, 2009).

Portanto, o efeito da combinação de ALA e DVS sobre as concentrações de BDNF em modelo animal de depressão induzido por CORT, sugere uma terapia promissora para o tratamento da depressão e reversão do comprometimento motivacional e desordens motoras resultantes deste distúrbio.

Vale ressaltar que o aumento nas concentrações de BDNF não é importante apenas para o tratamento da depressão. Várias doenças estão relacionadas com alterações nos níveis desta neurotrofina. A este respeito, os pacientes com doenças neurodegenerativas e neuropsiquiátricas possivelmente beneficiar-se-ão de estratégias que aumentem as

concentrações cerebrais de BDNF (ZUCCATO; CATTANEO, 2009; FERNANDES *et al.*, 2014; MOLENDIJK *et al.*, 2013).

Além disso, os dados obtidos nesta investigação científica fornecem subsídios aos antioxidantes para serem utilizados no tratamento de transtornos depressivos e suportam os estudos que sugerem o efeito antidepressivo de ALA. Atrelado a isso, nossos resultados são aparentemente promissores já que a terapia associada ao antioxidante natural ALA pode possivelmente reduzir a dose de DVS e, conseqüentemente, os efeitos colaterais da terapia.

De acordo com os dados obtidos nesta investigação (Quadro 1) DVS10 parece ser a melhor dose para reversão de sintomas do tipo depressivos e déficit trófico. Além disso, ALA demonstrou potente efeito antidepressivo associado a melhoria do comportamento social e suporte trófico. Vale ressaltar que, de maneira geral, os melhores efeitos foram observados com o tratamento associado de ALA e DVS, apresentando melhoria da cognição, anedonia e suporte de neurotrofinas. Em compilação, esses dados evidenciam que a associação de DVS e ALA mostra-se mais eficaz que a terapia com fármacos isolados.

Quadro 1 – Representação esquemática dos efeitos de CORT, DVS e ALA sobre a memória, interação social, preferência por sacarose e suporte trófico

	Memória de reconhecimento (curta duração)	Memória de reconhecimento (longa duração)	Memória de trabalho	Interação social	Preferência à sacarose	BDNF		
						CPF	HC	CE
CORT [#]	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
CORT + DVS10*	↓	↔	↓	↓	↑	↑	↑	↑
CORT + DVS20*	↔	↑	↔	↓	↑	↓	↔	↔
CORT + ALA100*	↔	↔	↔	↑	↑	↓	↔	↔
CORT + ALA200*	↑	↔	↑	↑	↑	↔	↑	↑
CORT + DVS10 + ALA100*	↑	↔	↔	↔	↑	↓	↑	↔
CORT + DVS20 + ALA100*	↔	↔	↑	↔	↑	↓	↓	↓
CORT + DVS10 + ALA200*	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↑	↑
CORT + DVS20 + ALA200*	↓	↑	↑	↔	↑	↑	↑	↑

Fonte: Elaborado pelo autor. Grupos comparados com o grupo controle (#) ou CORT (*). Déficit ou diminuição (↓); melhora ou aumento (↑); ausência de efeitos estatisticamente significantes (↔).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo é o primeiro a demonstrar que a administração de ALA sozinho ou combinado com DVS possui efeitos benéficos sobre a memória, anedonia e interação social em modelo animal de depressão induzido por corticosterna. Tais efeitos sobre o comportamento provavelmente envolvem vias neurotróficas, já que o tratamento também foi eficaz em elevar as concentrações de BDNF no córtex pré-frontal, hipocampo e corpo estriado desses animais.

Os achados do presente estudos mostram-se promissores já que o redirecionamento farmacológico do uso do ácido alfa-lipóico e a terapia associada com antidepressivos pode possivelmente contribuir para a redução das doses desses fármacos e, conseqüentemente, os efeitos colaterais do tratamento convencional, melhorando a adesão do paciente ao tratamento.

Apesar de nossos achados sugerirem uma possível alternativa terapêutica, muito ainda há para se entender sobre os reais efeitos do ácido alfa-lipóico no tratamento da depressão. Investigações acerca dos efeitos deste antioxidante no modelo animal de depressão aqui investigado abordando diferenças entre sexo, por exemplo, ainda são escassos. Além disso, pouco se sabe sobre os mecanismos moleculares adjacentes aos efeitos do ALA sobre a depressão.

Nessa perspectiva, estudos pré-clínicos e clínicos usando ALA como alternativa nas associações terapêuticas para o tratamento da depressão maior precisam ser encorajados.

REFERÊNCIAS

- AGO, Y.; YANO, K.; ARAKI, R.; HIRAMATSU, N.; KITA, Y.; KAWASAKI, T.; ONOE, H.; CHAKI, S.; NAKAZATO, A.; HASHIMOTO, H.; BABA, A.; TAKUMA, K.; MATSUDA, T. Metabotropic glutamate 2/3 receptor antagonists improve behavioral and prefrontal dopaminergic alterations in the chronic corticosterone-induced depression model in mice. **Neuropharmacology**, v.65, p.29–38, 2013.
- ALVEZ, T. C. T., FRÁGUAS, R.; WAJNGARTEN, M. Depressão e infarto agudo do miocárdio. **Rev Psiq Clin**, n. 36(3), p. 88-92, 2009.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Depression**. Disponível em: <<http://www.psychiatry.org/depression>>. Acesso em 23 de novembro de 2013.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V**. 5. ed. London: American Psychiatric Publishing, 2014.
- ANDREWS, P.W.; KOMSTEIN, S.G.; HALBERSTADT, L.J.; GARDNER C.O.; NEALE, M.C. Blue again: perturbational effects of depressants suggest monoaminergic homeostasis in major depression. **Frontiers in psychology**, v.159 (2), p.1-24, 2011.
- ARAÚJO, D. P.; LOBATO, R. F. G.; CAVALCANTI, J.R.L.P.; SAMPAIO, L.R.L.; ARAÚJO, P.V.P.; SILVA, M. C. C.; NEVES, K. R. T.; FONTELES, M. M. F.; SOUSA, F. C. F.; VASCONCELOS, S. M. M. The contributions of antioxidant activity of lipoic acid in reducing neurogenerative progression of parkinson's disease: a review. **International Journal of Neuroscience**, Early Online, pp. 1–7, 2010.
- BAI, M.; ZHUA, X.; ZHANGA, Y.; ZHANGA, S.; ZHANGA, L.; XUEA, L.; ZHONGA, M.; ZHANG, X. Anhedonia was associated with the dysregulation of hippocampal HTR4 and microRNA Let-7a in rats. **Physiology & Behavior**, v.129, p.135–141, 2014.
- BARR, A. M.; MARKOU, A. Psychostimulant withdrawal as na inducing condition in animal models of depression. **Neurosci Biobehav Rev**, n. 29, p. 675–706, 2005.
- BARDE, Y. A.; EDGAR, D.; THOENEN, H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. **The EMBO Journal**, v.1(5), p.549-553, 1982.
- BARIK, J.; MARTI, F.; MOREL, C.; FERNANDEZ, S.P.; LANTERI, C.; GODEHEU, G.; TASSIN, J.; MOMBÉREAU, C.; FAURE, P.; TRONCHE, F. Chronic stress triggers social aversion via glucocorticoid receptor in Dopaminoceptive Neurons. **Science**, v.339, p.332, 2013.
- BAYDYUK, M.; XU, B. BDNF signaling and survival of striatal neurons”, *Frontiers in cellular neuroscience*, v.8, p.1-10, 2014.
- BECHARA, A.; TRANEL, D.; DAMASIO, H.; ADOLPHS, R.; ROCKLAND, C.; DAMASIO, A.R. Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. **Science**, v.269(5227), p.1115-1118, 1995.

BEHL, C.; LEZOUALCH, F.; TRAPP, T.; WIDMANN, M.; SKUTELLA, T.; HOLSBOER, F. Glucocorticoids enhance oxidative stress-induced cell death in hippocampal neurons in vitro. **Endocrinology**, n.138, p.101-6, 1997.

BERLIM, M.T.; TURECKI, G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. **European Neuropsychopharmacology**, v. 17(11), p. 696–707, 2007.

BERMAN, M. G.; NEE, N. E.; CASEMENT, M.; KIM, H. S.; DELDIN, P.; KROSS, E.; GONZALEZ, R.; DEMIRALP, E.; GOTLIB, I. H.; HAMILTON, P.; JOORMANN, J.; WAUGH, C.; JONIDES, J. Neural and behavioral effects of interference resolution in depression and rumination. **Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience**, v.11(1), p.85-96, 2011.

BERRIOS, G. E. Melancolia e depressão durante o século XIX: uma história conceitual. **Rev. Latinoam. Psicopat. Fund.**, v. 15(3), p. 590-608, 2012.

BERTON, O.; NESTLER, E. J. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. **Nature Rev Neurosci**, v. 7, p. 137–151, 2006.

BEST, J.; NIJHOUT, H.F.; REED, M. Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: a mathematical model. **Theor. Biol. Med. Model.**, v.7, p.34, 2010.

BIEWENGA, G. P.; HAENEN, G. R.; BAST, A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. **Gen Pharmacol**, v. 29, p. 315–31, 2000.

BILGEN, A. E.; ZINCIR, S. B.; ZINCIR, S. Z.; ÖZDEMİR, B.; MEHMET, A. K.; EMRE, AYDEMİR.; SENER, I. Effects of electroconvulsive therapy on serum levels of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in treatment resistant major depression. **Brain Research Bulletin**, v.104, p.82–87, 2014.

BILSKA, A.; DUBIEL, M.; SOKOŁOWSKA-JEŻEWICZ, M.; LORENC-KOCI, E.; WŁODEK, L. Alpha-Lipoic Acid differently affects the Reserpine-induced oxidative stress in the striatum and prefrontal cortex of rat brain. **Neuroscience**, v. 146, p. 1758-1771, 2007.

BIO, D.S.; SOUZA, E.L.; MORENO, R.A. Remissão sintomática e qualidade de vida em pacientes com depressão maior tratados com antidepressivo: um estudo prospectivo. **Aletheia**, v.34, p. 151-162, 2011.

BIST, R.; BHATT, D. K. The evaluation of effect of alpha-lipoic acid and vitamin E on the lipid peroxidation, gamma-amino butyric acid and serotonin level in the brain of mice (*Mus musculus*) acutely intoxicated with lindane. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 276, p. 99-10, 2009.

BLANCHARD, R. J. et al. Animal models of social stress: effects on behavior and brain neurochemical systems. **Physiol Behav**, n. 73, p.261–271, 2001.

BONDAREFF, W.; ALPERT, M.; FRIEDHOFF, A. J.; RICHTER, E.M.; CLARY, C. M.; BATZAR, E. Comparison of Sertraline and Nortriptyline in the Treatment of Major

- Depressive Disorder in Late Life. **The American journal of psychiatry**, v.157, p.729-736, 2000.
- BONDY, B.; ZILL, P. Pharmacogenetics and Psychopharmacology. **Curr. Opin. Pharmacol**, n.4 (1), p. 72–78, 2004.
- BRANDÃO, M.L. **Psicofisiologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2012. 1635p.
- BRAND, N.; JOLLES, J. Information processing in depression and anxiety. **Psychological Medicine**, v.17, p.145-53, 1987.
- BRASIL. Ministério da saúde. Nota técnica N° 175 /2012.
- BREMNER, J. D.; RANDALL, P.; SCOTT, T. M.; BRONEN, R. A.; SEIBYL, J. P.; SOUTHWICK, S. M.; DELANEY, R. C.; MCCARTHY, G.; CHARNEY, D. S.; INNIS, R. B. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. **Am J Psychiatry**, v. 152, p. 973–981 3, 1995.
- BREMNER, J. D. Does stress damage the brain? **Biol Psychiatry**, v. 45, p. 797–805, 1999.
- BREMNER, J.D.; VYTHILINGAM, M.; VERMETTEN, E.; NAZEER, A.; ADIL, J.; et al. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. **Biological Psychiatry**, v.51, p.273–279, 2002.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. 2079 p.
- BUMB, J. M.; AKSAY, S. S.; JANKE, C.; KRANASTER, L.; GEISEL, O.; GASS, P.; HELLWEG, R.; SARTORIUS, A. Focus on ECT seizure quality: serum BDNF as a peripheral biomarker in depressed patients. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, 2014.
- CAI, X.; KALLARACKAL, A.J.; KVARTA, M.D.; GOLUSKIN, S.; GAYLOR, K.; BAILEY, A.M.; LEE, H.K.; HUGANIR, R.L.; THOMPSON, S.M. Local potentiation of excitatory synapses by serotonin and its alteration in rodent models of depression. **Nat. Neurosci.**, v.6, p.464–472, 2013.
- CARACI, F.; COPANI, A.; NICOLETTI, F.; DRAGO, F.. Depression and Alzheimer's disease: Neurobiological links and common pharmacological targets. **European Journal of Pharmacology**, v.626, p.64-71, 2010.
- CARBALLEDO, A.; MORRIS, D.; ZILL, P., FAHEY, C.; REINHOLD, E.; MEISENZAHN, E.; BONDY, B.; GILL, M.; MOLLER, H.J.; FRODL, T. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and early life adversity affect hippocampal volume. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, v.22, 2013.
- CARROLL, B.J.; CASSIDY, F.; NAFTOLOWITZ, D. et al. Pathophysiology of hypercortisolism in depression. **Acta Psychiatr Scand**, n.115(433), p.90–103, 2007.

CATTANEO, A.; GENNARELLI, M.; UHER, R.; BREEN, G.; FARMER, A.; AITCHISON, K. J.; CRAIG, I. W.; ANACKER, C.; ZUNSZTAIN, P. A.; MCGUFFIN, P.; PARIANTE, C. M. Candidate Genes Expression Profile Associated with Antidepressants Response in the GENDEP Study: Differentiating between Baseline ‘Predictors’ and Longitudinal ‘Targets’. **Neuropsychopharmacology**, v. 38, p.377–385, 2013.

CERQUEIRA, J. J.; PEGO, J. M.; TAIPA, R.; BESSA, J. M.; ALMEIDA, O. F.; SOUSA, N. Morphological correlates of corticosteroid-induced changes in prefrontal cortex-dependent behaviors. **J Neurosci**, v.25, p.7792–800, 2005.

CHNG, H. T.; NEW L. S.; NEO, A. H.; GOH, C. W.; BROWNE, E. R.; CHAN, E. C. Y. Distribution study of orally administered lipoic acid in rat brain tissues. **Brain Research**, v.1251, p.80–6, 2009.

CHOPRA, K., KUMAR, B., KUHAD, A. Pathobiological targets of depression. **Expert Opin Ther Targets**, v.15, p. 379-400, 2011.

CHUNG, C.P.; SCHMIDT, D.; STEIN, C.M.; MORROW, J.D.; SALOMON, R.M. Increased oxidative stress in patients with depression and its relationship to treatment. **Psychiatry Res**, v.11, p.665–668, 2012.

COBURN-LITVAK, P. S.; POTHAKOS, K.; TATA, D. A.; MCCLOSKEY, D. P.; ANDERSON, B. J. Chronic administration of corticosterone impairs spatial reference memory before spatial working memory in rats. **Neurobiol Learn Mem**, v.80, p.11–23, 2003.

COLE, K.D.; ZARIT, S. H. Psychological deficits in depressed medical patients. **Journal of Nervous and Mental Disease**, v.172, p.150-5, 1984.

CONNOR, B.; YOUNG, D.; YAN, Q.; FAULL, R. L.; SYNEK, B.; DRAGUNOW, M. Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer’s disease. **Brain Res Mol Brain Res**, v. 49, p. 71–81, 1997.

CONRAD, C. D.; GROTE, K. A.; HOBBS, R. J.; FERAYORNI, A. Sex differences in spatial and non-spatial Y-maze performance after chronic stress. **Neurobiology of Learning and Memory**, v.79, p. 32–40, 2003.

COPPELL, A.L.; PEI, Q.; ZETTERSTROM, TS. Bi-phasic change in BDNF gene expression following antidepressant drug treatment. **Neuropharmacology**, n.44(7), p.903–10, 2003.

CORDÁS, T. A. Depressão: da bile negra aos neurotransmissores: uma introdução história. Lemos Editorial, 103 p. 2002.

CROCHEMORE, C.; LU, J.; WU, Y. Direct targeting of hippocampal neurons for apoptosis by glucocorticoids is reversible by mineralocorticoid receptor activation. **Mol Psychiatry**, vol.10, p.790-8, 2005.

CRUPI, R.; MAZZON, E.; MARINO, A.; LA SPADA, G.; BRAMANTI, P.; CUZZOCREA, S.; SPINA, E. Melatonin treatment mimics the antidepressant action in chronic corticosterone-treated mice. **J Pineal Res**, v. 49, p. 123-129, 2010.

- CRYAN, J. F.; MOMBÉREAU, C. In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. **Mol. Psychiatry**, n.9, p.326–357, 2004.
- CRYAN, J. F.; SLATTERY, D. A. Animal models of mood disorders: Recent developments. **Curr Opin Psychiatry**, v.20(1), p.1-7, 2007.
- CUI, Y.; SHU, Y.; ZHU, Y.; SHI, Y.; LE, G. High-Fat Diets Impair Spatial Learning of Mice in the Y-Maze Paradigm: Ameliorative Potential of α -Lipoic Acid. **J Med Food**, v.15(8), p.713–717, 2012.
- CUTTING, J. Memory in functional psychosis. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v.42, p.1031-7, 1979.
- CZECH, B.; LUCASSEN, P.J. What causes the hippocampal volume decrease in depression? Are neurogenesis, glial changes and apoptosis implicated? **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, n.257, p.250-60, 2007.
- DALBY, R.B.; ELFVING, B.; POULSEN, P.H.; FOLDAGER, L.; FRANDBSEN, J.; VIDEBECH, P.; ROSENBERG, R. Plasma brain-derived neurotrophic factor and prefrontal white matter integrity in late-onset depression and normal aging. **Acta Psychiatr Scand**, v.27, 2013.
- DEUSSING, M. J. Animal models of depression. *Drug Discovery Today: Disease Models. Disorders of the central nervous system*, n. 4(3) 2006.
- DOMBROVSKI, A.Y.; SZANTO, K.; CLARK, L.; REYNOLDS III, C.F.; SIEGLE, G.J. Reward Signals, Attempted Suicide, and Impulsivity in Late-Life Depression. **JAMA Psychiatry**, v.70(10), p.1020-1030, 2013.
- DRAPIER, D., BENTUÉ-FERRER, D., LAVIOLLE, B., MILLET, B., ALLAIN, H., BOURIN, M., REYMANN, J. M. Effects of acute fluoxetine, paroxetine and desipramine on rats tested on the elevated plus-maze. **Behavioural Brain Research**, v. 176, p. 202-209, 2007.
- DREVETS, W. C. Neuroimaging studies of mood disorders. **Biol Psychiatry**, v.48, p.813–29, 2000.
- DREVETS, W. C. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. **Curr Opin Neurobiol**, v.11, p.240–9, 2001.
- DUMAN, R.S. MALBERG, J.; NAKAGAWA, S.; D'SA, C. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. **Biological Psychiatry**, v. 48(8), p. 732-739, 2000.
- DUMAN, R. S.; MONTEGGIA, L. M.A neurotrophic model for stress-related mood disorders. **Biol Psychiatry**, n.59, p.1116–1127, 2006.
- DUMAN, C. H. Models of depression. **Vitam Horm**, v. 82, p. 1-21, 2010.

- DUNN, A. J.; SWIERGIEL, A. H.; BEAUREPAIRE, R. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? **Neurosci Biobehav Rev**, n.29, p.891-909, 2005.
- DWIVEDI, Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v.5, p.433-449, 2009.
- DZIEDZICKA-WASYLEWSKA, M.; FARON-GORECKA, A.; KUSMIDER, M.; DROZDOWSKA, E.; ROGOZ, Z.; SIWANOWICZ, J.; CARON, M.G.; BONISCH, H. Effect of antidepressant drugs in mice lacking the norepinephrine transporter. **Neuropsychopharmacology**, v. 31, p. 2424-2432, 2006.
- EGAN, M. F.; KOJIMA, M.; CALLICOTT, J. H.; GOLDBERG, T. E.; KOLACHANA, B. S.; BERTOLINO, A.; ZAITSEV, E.; GOLD, B.; GOLDMAN, D.; DEAN, M.; LU, B.; WEINBERGER, D. R. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. **Cell**, v.112, p.257-269, 2014.
- EL-HAGE, W.; VOUREC'H, P.; GAILLARD, P.; LÉGER, J.; BELZUNG, C.; IBARGUEN-VARGAS, D.; ANDRES, C. R.; CAMUS, V. The BDNF Val66Met polymorphism is associated with escitalopram response in depressed patients. **Psychopharmacology**, v. 232(3), p.575-81, 2015
- ENNACEUR, A.; DELACOUR, J. A one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. Behavioral data. **Behav. Brain Res.**, v.31, p.47-59, 1988.
- FARR, S. A.; POON, H. F.; DOGRUKOL-AK, D.; DRAKE, J.; BANKS, W. A.; EYERMAN, E.; BUTTERFIELD, D. A.; MORLEY, J. E. The antioxidants α -lipoic acid and N-acetylcysteine reverse memory impairment and brain oxidative stress in aged SAMP8 mice. **Journal of Neurochemistry**, v.84, p.1173-1183, 2003.
- FAVA, M.; GRAVES, L. M.; BENAZZI, F.; SCALIA, M. J.; IOSIFESCU, D. V.; ALPERT, J. E.; PAPAKOSTAS, G. I. A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment. **Journal of Clinical Psychiatry**, v.67, p.1754-1759, 2006.
- FERNANDES, B. S. Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no transtorno bipolar: uma metanálise. Dissertação (Mestrado em ciências médicas: Psiquiatria) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.
- FERNANDES, B.S.; BERK, M.; TURCK, C.W.; STEINER, J.; GONÇALVES, C.A. Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels are a biomarker of disease activity in major psychiatric disorders: a comparative meta-analysis. **Mol Psychiatry**, v.19(7), p.750-1, 2014.
- FERREIRA, P. M. P.; MILITÃO G. C. G.; FREITAS, R.M. Lipoic acid effects on lipid peroxidation level, superoxide dismutase activity and monoamines concentration in rat hippocampus. **Neuroscience Letters**, v.464, p.131-134, 2009.

- FINDLING, R. L.; GROARK, J. CHILES, D. RAMAKER, S.; YANG, L.; TOURIAN, K.A. Safety and Tolerability of Desvenlafaxine in Children and Adolescents with Major Depressive Disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, v.24(4), p.201–209, 2014.
- FLECK, M.P.A.; LAFER, B.; SOUGEY, E.B.; DEL PORTO, J.A.; BRASIL, M.A.; JURUENA, M.F. Guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of Depression. *Rev Bras Psiquiatr*, V.25(2), p.114-22, 2003.
- FLORA, S.J. Structural, chemical and biological aspects of antioxidants for strategies against metal and metalloid exposure. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, v.2(4), p.191-206, 2009.
- FOUBERT, G.; O'NEILL M.J.; ZETTERSTROM, T.S. Acute onset by 5-HT(6)-receptor activation on rat brain brain-derived neurotrophic factor and activity regulated cytoskeletal-associated protein mRNA expression. *Neuroscience*, n.147(3), p.778–85, 2007.
- FOUNTOULAKIS, K. N. Pharmaceutical treatment of acute bipolar depression. *Medicine Reports*, v.2, p.47, 2010.
- FRAGUAS JUNIOR, R.; ALVES, T.C.T.F. Depressão no Hospital Geral: estudo de 136 casos. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, v.48(3), p.225-230, 2002 .
- FREITAS, R. M. Associação de antipsicóticos e vitaminas (ácido ascórbico, alfa-tocoferol e complexo b) e seu papel na memória de portadores de esquizofrenia. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v.9(2), p.15, 2012.
- FREY, B. N.; ANDREAZZA, A. C.; CERESER, K. M.; MARTINS, M. R.; VALVASSORI, S. S.; REUS, G. Z.; QUEVEDO, J.; KAPCZINSKI, F. Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. *Life sciences*, v.79(3), p.281-286, 2006.
- FRODL, T.; MEISENZAHN, E.M.; ZETZSCHE, T.; BORN, C.; GROLL, C.; et al. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *American Journal of Psychiatry*, v.159, p.1112–1118, 2002.
- FRODL, T.; SCHULE, C.; SCHMITT, G. et al. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Arch Gen Psychiatry*, n.64, p.410-16, 2007.
- GALASKO, D. R.; PESKIND, E.; CLARK, C. M.; et al. Antioxidants for Alzheimer Disease: A randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures. *Arch Neurol.*, v.69(7), p.836-841, 2012.
- GALEA, L. A.; MCEWEN, B. S.; TANAPAT, P.; DEAK, T.; SPENCER, R. L.; DHABHAR, F. S. Sex differences in dendritic atrophy of CA3 pyramidal neurons in response to chronic restraint stress. *Neuroscience*, v.81, p.689–97, 1997.
- GARCIA, I.S.; COMIM, C.M.; VALVASSORI, S.S.; REUS, G.Z.; STERTZ, L.; KAPCZINSKI, F.; GAVIOLI, E.C.; QUEVEDO, J. Ketamine treatment reverses behavioral and physiological alterations induced by chronic mild stress in rats. *Prog. Neuro-psychoph*, v. 33, p.450–455, 2009.

GASS, C. S.; RUSSELL, E. W. Differential impact of brain damage and depression on memory test performance. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**, v.43, p.484-9, 1986.

GEINISMAN, Y. Structural synaptic modifications associated with hippocampal LTP and behavioral learning. **Cereb Cortex**, v. 10 (10), p. 952-962, 2000.

GÉRAL, C.; ANGELOVA, A.; LESIEUR, S. From Molecular to Nanotechnology Strategies for Delivery of Neurotrophins: Emphasis on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). **Pharmaceutics**, v.5, p.127-167, 2013.

GIBNEY, S.M.; MCGUINNESS, B.; PRENDERGAST, C.; HARKIN, A.; CONNOR, T.J. Poly I:C-induced activation of the immune response is accompanied by depression and anxiety-like behaviours, kynurenine pathway activation and reduced BDNF expression. **Brain, Behavior, and Immunity**, v.28, p.170-181, 2013.

GONÇALES C. A. V; MACHADO, A. L. Depressão, o mal do século: de que século? **R Enferm UERJ**, v. 15(2), p. 298-304, 2007.

GONUL, A. S.; AKDENIZ, F.; TANELI, F.; DONAT, O.; EKER, C.; VAHIP, S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 255(6), p. 381-386, 2005.

GORENSTEIN, C., SCAVONE, C. Avanços em psicofarmacologia: mecanismos de ação de psicofármacos hoje. **Rev Bras Psiquiatr**, V.21, p.64-73. 1999.

GRASSI-OLIVEIRA, R.; STEIN, L. M.; LOPES, R. P.; TEIXEIRA, A. L.; BAUER, M. E. Low plasma brain-derived neurotrophic factor and childhood physical neglect are associated with verbal memory impairment in major depression – a preliminary report. **Biol Psychiatry**, v.64, p.281–285, 2008.

GREEN, R. C.; CUPPLES, L. A.; KURZ, A.; AUERBACH, S.; GO, R.; SADOVNICK, D.; DUARA, R.; KUKULL, W. A.; CHUI, H.; EDEKI, T.; GRIFFITH, P.A.; FRIEDLAND, R.P.; BACHMAN, D.; FARRER, L. Depression as a Risk Factor for Alzheimer Disease. The MIRAGE Study. **Arch Neurol**, v.60(5), p.753-759, 2003.

GREER, T. L.; SUNDERAJAN, P.; GRANNEMANN, B. D.; KURIAN, B. T.; TRIVEDI, M. H. Does Duloxetine Improve Cognitive Function Independently of Its Antidepressant Effect in Patients with Major Depressive Disorder and Subjective Reports of Cognitive Dysfunction? **Depression Research and Treatment**, v. 2014, p.1-13, 2014.

GREGUS, A.; WINTINK, A. J.; DAVIS, L A.C.; KALYNCHUK, E. Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats. **Behav Brain Res**, n.156, p.105-114, 2005.

GROVES, J. O. Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression?, **Mol Psychiatry**, v.12, p.1079-1088, 2007.

- GUO, J.; LIN, P.; ZHAO, X.; ZHANG, J.; WEI, X.; WANG, Q.; WANG, C. Etazolate abrogates the lipopolysaccharide (LPS)-induced downregulation of the cAMP/pCREB/BDNF signaling, neuroinflammatory response and depressive-like behavior in mice. **Neuroscience**, v.263, p.1-14, 2014.
- HALLBOOK, F.; IBANEZ, C. F.; PERSSON, H. Evolutionary studies of the nerve growth factor family reveal a novel member abundantly expressed in *Xenopus* ovary. **Neuron**, v. 6, p. 845–858, 1991.
- HARRINGTON, M.E. Neurobiological studies of fatigue. **Progress in Neurobiology**, v.99(2), p.93–105, 2012.
- HASSELBALCH, B. J.; KNORR, U.; KESSING, L. V Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: A systematic review. **Journal of Affective Disorders**, v. 134, p. 20–31, 2011.
- HERBERT, J.; GOODYER, I. M.; GROSSMAN, A. B.; HASTINGS, H.; KLOET, E. R.; LIGHTMAN, S. L.; LUPIEN, S. J.; ROOZENDAAL, B.; SECKL, J. R. Do corticosteroids damage the brain? **J Neuroendocrinol**, p.18, n.393-411, 2006.
- HERMANN, R.; MUNGO, J.; CNOTA, P. J.; ZIEGLER, D. Enantiomer-selective pharmacokinetics, oral bioavailability, and sex effects of various alpha-lipoic acid dosage forms. **Clinical Pharmacology: Advances and Applications**, v. 6, p.195–204, 2014.
- HERRERA-GUZMAN, I.; GUDAYOL-FERRE, E.; HERRERA-ABARCA, J. E.; HERRERA-GUZMAN, D.; MONTELONGO-PEDRAZA, P.; PADROSBLAZQUEZ, F.; PERO-CEBOLLERO, M.; GUARDIA-OLMOS, J. Major Depressive Disorder in recovery and neuropsychological functioning: effects of selective serotonin reuptake inhibitor and dual inhibitor depression treatments on residual cognitive deficits in patients with Major Depressive Disorder in recovery. **Journal of Affective Disorders**, v.123, p.341–350, 2010.
- HERRERA-GUZMÁN, I.; GUDAYOL-FERRÉ, E.; HERRERA-GUZMÁN, D.; GUÀRDIAOLMOS, J.; HINOJOSA-CALVO, E.; HERRERA-ABARCA, J.E.. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic–noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. **Journal of Psychiatric Research**, v.43, p. 855–863, 2009.
- HESDORFFER, D. C.; HAUSER, W. A.; ANNEGERS, J. F.; CASCINO, G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. **Annals of Neurology**, v.47(2), p.246–249, February, 2000.
- HOLMES, A. et al. Early life genetic, epigenetic and environmental factors shaping emotionality in rodents. **Neurosci Biobehav Rev**, n.29, p.1335–1346, 2005.
- HOSANG, G. M.; SHILES, C.; TANSEY, K. E.; MCGUFFIN, P.; UHER, R. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. **BMC Medicine**, v.12, p.7, 2014
- HU, Y.; YU, X.; YANG, F.; SI, T.; WANG, W.; TAN, Y.; ZHOU, D.; WANG, H.; CHEN, D. The level of serum brain-derived neurotrophic factor is associated with the therapeutic

efficacy of modified electroconvulsive therapy in Chinese patients with depression. **The Journal of ECT**, v.26(2), p.121-125, 2010.

HUANG, Z., ZHONG, X.M., LI, Z.Y., FENG, C.R., PAN, A.J., MAO, Q.Q. Curcumin reverses corticosterone-induced depressive-like behavior and decrease in brain BDNF levels in rats. **Neuroscience Letters**, v.493, p.145–148, 2011.

HUANG, X.; MAO, Y.; LI, C.; WANG, H.; JI, J. Venlafaxine inhibits apoptosis of hippocampal neurons by up-regulating brain-derived neurotrophic factor in a rat depression model. **Int J Clin Exp Pathol**, v.7(8), p.4577-4586, 2014.

IJIMA, M.; ITO, A.; KUROSU, S.; CHAKI, S. Pharmacological characterization of repeated corticosterone injection-induced depression model in rats. **Brain research**, v. 1359, p. 75-80, 2010.

IP, N. Y.; IBÁÑEZ, C. F.; NYE, S. H.; MCCLAIN, J.; JONES, P. F.; GIES, D.; BELLUSCIO, L.; LE BEAU, M. M.; ESPINOSA, R.; SQUINTO, S. P.; *et al.* Mammalian neurotrophin-4: Structure, chromosomal localization, tissue distribution and receptor specificity. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 89, p. 3060–3064, 1992.

IZQUIERDO, I.; BEVILAQUA, L. R. M.; ROSSATO, J. I.; BONINI, J. S.; MEDINA, J. H.; CAMMAROTA, M. Different molecular cascades in different sites of the brain control memory consolidation. **Trends In Neurosci.**, p. 496-515, 2006.

IZQUIERDO, I.; MEDINA, J.H. GABA A receptor modulation of memory: the role of endogenous benzodiazepines. **Trends. Pharmacol. Sci.**, v. 12, p. 260-265, 1991.

JACOBSON, L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: neuropsychiatric aspects. **Compr Physiol**, v.4(2), p.715-38, 2014.

JAEGER, J.; BERNS, S.; UZELAC, S.; DAVIS-CONWAY, S. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. **Psychiatry Research**, v.145, p.39–48, 2006.

JARACZ, J. The anatomy of depression in light of evidence from neuroimaging studies. **Psychiatr Pol**, v.42, p.875–88, 2008.

JAYAWEERA, H.K.; HICKIE, I.B.; DUFFY, S.L.; HERMENS, D.F.; MOWSZOWSKI, L.; DIAMOND, K.; TERPENING, Z.; PARADISE, M.; LEWIS, S.J.; LAGOPOULOS, J.; NAISMITH, S.L. Mild Cognitive Impairment Subtypes in Older People With Depressive Symptoms: Relationship With Clinical Variables and Hippocampal Change. **J Geriatr Psychiatry Neurol.**, 2015, pii: 0891988715573535.

JIANG, W.; LI, S.; LIU, J.; SUN, Y.; ZHOU, S.; ZHU, W.; SHI, J.; LU, L. Hippocampal CLOCK protein participates in the persistence of depressive-like behavior induced by chronic unpredictable stress. **Psychopharmacology**, v.227(1), p.79-92, 2013.

JOCA, S.R.; PADOVAN, C.M.; GUIMARÃES, F.S. Estresse, depressão e hipocampo. **Rev. Bras. Psiquiatr.** v.25 (2), p. 46-51, 2003.

- JOHNSON, S. A.; FOURNIER, N. M.; KALYNCHUK, L. E. Effect of different doses of corticosterone on depression-like behavior and HPA axis responses to a novel stressor. **Behav. Brain Res.**, v. 168, p. 280-288, 2006.
- KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M.; SIEGELBAUM, S. A.; HUDSPETH, A. J. **Princípios de neurociências**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 1496 p.
- KANDRATAVICIUS, L.; RUGGIERO, R. N.; HALLAK, J. E.; GARCIA-CAIRASCO, N.; LEITE, J. P. Pathophysiology of mood disorders in temporal lobe epilepsy. **Rev Bras Psiquiatr.**, v.34(2), p.S233-S259, 2012.
- KAREGE, F.; PERRET, G.; BONDOLFI, G.; SCHWALD, M.; BERTSCHY, G.; AUBRY, J. M. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. **Psychiatry Res**, v.109, p.143–148, 2002.
- KAUER-SANT'ANNA, M.; TRAMONTINA, J.; ANDREAZZA, A. C.; CERESER, K.; DA COSTA, S.; SANTIN, A.; YATHAM, L. N.; KAPCZINSKI, F. Traumatic life events in bipolar disorder: impact on BDNF levels and psychopathology, **Bipolar Disord**, v.9, p.128–135, 2007.
- KELLER, M.C.; NEALE, M.C.; KENDLER, K.S. Association of different adverse life events with distinct patterns of depressive symptoms. **Am. J. Psychiatry**, v. 164, p. 1521-1529, 2007.
- KERSCHENSTEINER, M.; GALLMEIER, E.; BEHRENS, L.; LEAL, V. V.; MISGELD, T.; KLINKERT, W. E.; *et al.* Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation. **J Exp Med.**, v.189, p.865–870, 1999.
- KESSLER, R. Epidemiology of women and depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 74, p. 5–13, 2003.
- KIMPTON, J. The brain derived neurotrophic factor and influences of stress in depression. **Psychiatria Danubina**, v.24, p.169–171, 2012.
- KOSHIMIZU, H.; LEITER, L. M.; MIYAKAWA, T. M4 muscarinic receptor knockout mice display abnormal social behavior and decreased prepulse inhibition. **Molecular brain**, v. 5(1), p.10, 2012.
- KRISHNAN, V.; NESTLER, E. J. The molecular neurobiology of depression. **Nature**, n.16, p.894–902, 2008.
- KUBERA, M.; CURZYTEKA, K.; DUDA, W.; LESKIEWICZA, M.; BASTA-KAIMA, A.; BUDZISZEWSKA, B.; ROMANC, A.; ZAJICOVAD, A.; HOLAND, V.; SZCZESNYA, E.; LASONA, W.; MAES, M.A new animal model of (chronic) depression induced by repeated and intermittent lipopolysaccharide administration for 4 months. **Brain, Behavior and Immunity**, v. 31, p. 96–104, 2013.
- KUNT, T. *et al.* Alpha-lipoic acid reduces expression of vascular cell adhesion molecule-1 and endothelial adhesion of human monocytes after stimulation with advanced glycation end products. **Clinical Science**, v. 96, n. 4, p.75–82, 1999.

- LANDRO, N. I.; STILES, T. C.; SLETVOLD, H. Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar major depression. **Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.**, v.14(4), p.233-40, 2001.
- LEE, R. S.; HERMENS, D. F.; PORTER, M. A.; REDOBLADO-HODGE, M. A. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. **Journal of Affective Disorders**, v.140, p.113–124, 2012.
- LEE, B.; SHIM, I.; LEE, H. J.; YANG, Y.; HAHM, D. H. Effects of acupuncture on chronic corticosterone-induced depression-like behavior and expression of neuropeptide Y in the rats. **Neurosci Lett**, v.453, p. 151-156, 2009.
- LEE, H. J.; KIM, J. W.; YIM, S. V.; KIM, M. J.; KIM, S. A.; KIM, Y. J.; KIM, C. J.; CHUNG, J. H. Fluoxetine enhances cell proliferation and prevents apoptosis in dentate gyrus of maternally separated rats. **Mol Psychiatry**, v. 6(6), p. 725- 618, 2001.
- LEMKE, M.R. Depressive symptoms in Parkinson's disease. **Eur J Neurol**, v.15(1), p.21-5, 2008.
- LESSMANN, V.; GOTTMANN, K.; MALCANGIO, N. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. **Progress in neurobiology**, v. 69, p.341-374, 2003.
- LEVENTHAL. C.; RAFII, S.; RAFII, D.; SHAHAR, A.; GOLDMAN, S. A. Endothelial trophic support of neuronal production and recruitment from the adult mammalian subependyma. **Mol Cell Neurosci**. v.13, p.450–464, 1999.
- LI, N.; LEE, B.; LIU, R.J.; BANASR, M.; DWYER, J.M.; IWATA, M.; LI, X.Y.; AGHAJANIAN, G.; DUMAN, R.S. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. **Science**, v.329, p.959–964, 2010.
- LIEBOWITZ, M.R.; TOURIAN, K.A. Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/d for the treatment of major depressive disorder: a systematic review of clinical trials. **Prim Care Companion J Clin Psychiatry**, v.12(3), p.1–10, 2010.
- LINDVALL, O.; KOKAIA, Z.; BENGZON, J.; ELMER, E.; KOKAIA, M. Neurotrophins and brain insults. **Trends Neurosci**, v.17, p.490-496, 1994.
- LOHOFF, F.W.; FERRARO, T.N. Pharmacogenetic considerations in the treatment of psychiatric disorders. **Expert Opin Pharmacother**, n.11, p.423–439, 2010.
- LUCASSEN, P. J.; FUCHS, E.; CZECH, B. Antidepressant treatment with tianeptine reduces apoptosis in the hippocampal dentate gyrus and temporal cortex. **Biol Psychiatry**, v. 55(8), p. 789-796, 2004.
- LUPIEN, S. J.; MCEWEN, B. S. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. **Brain Res Brain Res Rev**, v.24, p.1-27, 1997.
- MACÊDO, D.S.; MEDEIROS, C.D.; CORDEIRO, R.C.; SOUSA, F.C.; SANTOS, J. V.; MORAIS, T.; HYPHANTIS, T.N.; MCINTYRE, R.S.; QUEVEDO, J.; CARVALHO, A.F.

Effects of alpha-lipoic acid in an animal model of mania induced by D-amphetamine. **Bipolar disorders**, v.14, p.707–18, 2012a.

MACHADO, A. B. M. **Neuroanatomia funcional**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2000.

MECOCCIA, P.; POLIDORIB, M.C. Antioxidant clinical trials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v.1822(5), p.631–638, 2012.

MACZUREK, A.; HAGER, K.; KENKLIES, M.; SHARMAN, M.; MARTINS, R.; ENGEL, J. et al. Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease. **Adv Drug Deliv Rev**, n. 60, p. 1463–70, 2008.

MAES, M.; GALECKI, P.; CHANG, Y.S.; BERK, M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, n.35, p.676–692, 2011.

MAISONPIERRE, P. C.; BELLUSCIO, L.; SQUINTO, S. P.; IP, N. Y.; FURTH, M. E.; LINDSAY, R. M.; YANCOPOULOS, G. D. Neurotrophin-3-A neurotrophic factor related to NGF and BDNF. **Science**, v. 247, p.1446–1451, 1990.

MALICK, M.; GILBERTA, K.; BARRYA, M.; GODBOUTA, R.; ROUSSEAU, G. Desvenlafaxine reduces apoptosis in amygdala after myocardial infarction. **Brain Research Bulletin**, v.109, p.158–163, 2014.

MALM, J.; BERGENHEIM, A.T.; ENBLAD, P.; HÅRDEMARK, H.G.; KOSKINEN, L.O.; NAREDI, S.; NORDSTRÖM, C.H.; NORRVING, B.; UHLIN, J.; LINDGREN, A. The Swedish Malignant Middle cerebral artery Infarction Study: long-term results from a prospective study of hemispherectomy combined with standardized neurointensive care. **Acta Neurol. Scand.**, v. 113(1), p. 25-30, 2006.

MANTOVANI, M., PERTILE, R., CALIXTO, J.B., SANTOS, A.R., RODRIGUES, A.L. Melatonin exerts an antidepressant-like effect in the tail suspension test in mice: evidence for involvement of N-methyl-D-aspartate receptors and the L-arginine-nitric oxide pathway. **Neurosci. Lett.**, n.343, p.1–4, 2003.

MAO, Q.; HUANG, Z.; ZHONG, X.; XIANA, Y.; IPA, S. Brain-derived neurotrophic factor signalling mediates the antidepressant-like effect of piperine in chronically stressed mice. **Behavioural Brain Research**, v.261, p.140– 145, 2014.

MARAIS, L.; STEIN, D.J.; DANIELS, W.M.U. Exercise increases BDNF levels in the striatum and decreases depressive-like behavior in chronically stressed rats. **Metabolic brain disease**, v.24, p.587–97, 2009.

MARTINOWICH, K.; LU, B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. **Neuropsychopharmacology**, n.33(1), p.73–83, 2008.

MARTOCCHIA, A.; CURTO, M.; SCACCIANOCE, S.; COMITE, F.; XENOS, D.; NASCA, C.; FALASCHI, G. M.; FERRACUTI, S.; GIRARDI, P.; NICOLETTI, F.; FALASCHI, P.

Effects of escitalopram on serum BDNF levels in elderly patients with depression: a preliminary report. **Aging Clinical and Experimental Research**, v.26(4), p.461-464, 2014.

MAYOGA, A.J.; DALVI, A.; PAGE, M.E.; ZIMOV-LEVINSON, S.; HEN, R.; LUCKI, I. Antidepressant-like behavioral effects in 5-hydroxytryptamine (1A) and 5-hydroxytryptamine (1B) receptor mutant mice. **J Pharmacol Exp Ther**, v.298, p.1101-1107, 2001.

MCCALL, W. V.; DUNN, A. G. Cognitive deficits are associated with functional impairment in severely depressed patients. **Psychiatry Research**, v.121, p.179–184, 2003.

MCEWEN, B. S.; SAPOLSKY, R. M. Stress and cognitive function. **Curr Opin Neurobiol**, n.5, p.205-16, 1995.

MELLO, A. A. F.; MELLO, M. F.; CARPENTER, L. L.; PRICE, L. H. Update on stress and depression: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. **Rev. Bras. Psiquiatr**, v.25(4), p, 231-238, October, 2003.

MELO, A. F. **História da saúde mental no Brasil: entre a desassistência e a atenção integral**. 2012. Monografia (Especialização em gestão em saúde) – Secretaria de ensino a distância: SEAD – Universidade Federal da Paraíba, Campina Grande, 2012.

MIAO, Y.; REN, J.; JIANG, L.; LIU, J.; JIANG, B.; ZHANG, X. α -lipoic acid attenuates obesity-associated hippocampal neuroinflammation and increases the levels of brain-derived neurotrophic factor in ovariectomized rats fed a high-fat diet. **International Journal of Molecular Medicine**, v.32(5), p.1179-1186, 2013.

MIKOTEIT, T.; BECK, J.; ECKERT, A.; HEMMETER, U.; BRAND, S.; BISCHOF, R.; HOLSBOER-TRACHSLER, E.; DELINI-STULA, A. High baseline BDNF serum levels and early psychopathological improvement are predictive of treatment outcome in major depression. **Psychopharmacology**, v.231(15), p.2955-65, 2014.

MILLAN, M. J.; AGID, Y.; BRUNE, M.; BULLMORE, E. T.; CARTER, C. S.; CLAYTON, N. S.; CONNOR, R.; DAVIS, S.; DEAKIN, B.; DERUBEIS, R. J.; DUBOIS, B.; GEYER, M. A.; GOODWIN, G. M.; GORWOOD, P.; JAY, T. M.; JOELS, M.; MANSUY, I. M.; MEYER-LINDEMBERG, A.; MURPHY, D.; ROLLS, E.; SALETU, B.; SPEDING, M.; SWEENEY, J.; WHITTINGTON, M.; YOUNG, L. J. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. **Nature reviews Drug Discovery**, v.96, p.553-563, 2012.

MILLER, E.K.; COHEN, J.D. An integrative theory of prefrontal cortex function. **Annual review of neuroscience**, v.24, p.167-202, 2001.

MINEUR, Y.S.; OBAYEMI, A.; WIGESTRAND, M.B.; FOTE, G.M.; CALARCO, C.A.; LI, A.M.; PICCIOTTO, M.R. Cholinergic signaling in the hippocampus regulates social stress resilience and anxiety- and depression-like behavior. **PNAS**, v.110(9), p.3573–3578, 2013.

MITCHELMORE, C.; GEDE, L. Brain derived neurotrophic factor: Epigenetic regulation in psychiatric disorders. **Brain Research**, v.1586, p.162–172, 2014.

- MOLENDIJK, M. L.; SPINHOVEN, P.; POLAK, M.; BUS, B. A.; PENNINX, B. W.; ELZINGA, B. M. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). **Mol Psychiatry**, p. 1-10, 2013.
- MOREIRA, R. O.; PAPELBAUM, M.; APPOLINARIO, J. C.; MATOS, A. G.; COUTINHO, W. F.; MEIRELLES, R. M. R.; ELLINGER, V. C. M.; ZAGURY, L. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.47(1), p. 19-29, Fevereiro, 2003.
- MORENO, R. A.; HUPFELD, D.; SOARES, M. B. M. A escolha do antidepressivo nos transtornos de humor: papel da nortriptilina. **J Bras Psiquiatria**, n.1, p.33-35, 1999.
- MOUSAVI, K.; JASMIN, B. J. BDNF is expressed in skeletal muscle satellite cells and inhibits myogenic differentiation. **J Neurosci.**, v.26, p.5739–5749, 2006.
- MUNNO, D.; STERPONE, S.; FANIA, S.; CAPPELLIN, F.; MENGOZZI, G.; SAROLDI, M.; BECHON, E.; ZULLO, G. Plasma brain derived neurotrophic factor levels and neuropsychological aspects of depressed patients treated with paroxetine. **Panminerva Medica**, v.55(4), pp.377-384, 2013.
- MURROUGH, J. W.; IACOVIELLO, B.; NEUMEISTER, A.; CHARNEY, D. S.; IOSIFESCU, D. V. Cognitive dysfunction in depression: neurocircuitry and new therapeutic strategies. **Neurobiology of Learning and Memory**, v.96, p.553–563, 2011.
- NAISMITH, S. L.; LONGLEY, W. A.; SCOTT, E. M.; HICKIE, I. B. Disability in major depression related to self-rated and objectively-measured cognitive deficits: a preliminary study. **BMC Psychiatry**, v.7, p.32, 2007.
- NESTLER, E. J.; BARROT, M.; DILEONE, R. J.; EISCH, A. J.; GOLD, S. J.; MONTEGGIA, L. M. Neurobiology of Depression. **Neuron**, v. 34(1), p. 13–25, March, 2002.
- NESTLER, E. J.; KRISHNAN, V. The Molecular neurobiology of depression. **Nature**, n.455, p.16, 2008.
- NG, F.; BERK, M.; DEAN, O. et al. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. **Int J Neuropsychopharmacol**, n.11, p.851-76, 2008.
- NIBUYA, M.; TAKAHASHI, M.; RUSSELL, D. S.; DUMAN, R. S. Repeated stress increases catalytic TrkB mRNA in rat hippocampus. **Neurosci Lett**, v.267, p.81–84, 1999.
- NIEDEREHE, G. Depression and Memory Impairment: A Meta-Analysis of the Association, Its Pattern, and Specificity. **Psychological Bulletin**, v.7(2), p. 285-305, 1995.
- NIH. **Guide for the Care and Use of Laboratory Animals**. Institute of Laboratory Animal Research. National Research Council. National Academies Press, 1996.
- NINAN, P. T.; SHELTON, R. C.; BAO, W.; GUICO-PABIA, C. J. BDNF, interleukin-6, and salivary cortisol levels in depressed patients treated with desvenlafaxine. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v.48, p.86–91, 2014.

- NOUWEN, A.; WINKLEY, K.; TWISK, J.; LLOYD, C. E.; PEYROT, M.; ISMAIL, K.; POWWER, F. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. **Diabetologia**, v.53, p.2480–2486, 2010.
- NUTT, D. J. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. **J Clin Psychiatry**, n.69, p.4–7, 2008.
- OADES, R.; TAGHZOUTI, K.; SIMON, H.; LE MOAL, M. Dopamine sensitive alternation and collateral behavior in a Y-maze: Effects of d-amphetamine and haloperidol. **Psychopharmacology**, v. 85, p. 123-128, 1985.
- O'DONOVAN, S.; DALTON, V.; HARKIN, A.; MCLOUGHLIN, D.M. Effects of brief pulse and ultrabrief pulse electroconvulsive stimulation on rodent brain and behaviour in the corticosterone model of depression. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v.17, p.1477–1486, 2014.
- OGŁODEK, E.; SZOTA, A.; JUST, M.; MOS, D.; ARASZKIEWICZ, A. The role of the neuroendocrine and immune systems in the pathogenesis of depression. **Pharmacological Reports**, v.66, p.776–781, 2014.
- O'NEIL, M. F.; MOORE, N. A. Animal models of depression: are there any? **Hum Psychopharmacol**, n.18, p.239–254, 2003.
- OOI, L.; PATEL, M.; MÜNCH, G. The Thiol Antioxidant Lipoic Acid and Alzheimer's Disease. **Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants**, p.2275-2288, 2014.
- PACKER, L.; CADENAS, R. Lipoic acid: energy metabolism and redox regulation of transcription and cell signaling. **J Clin Biochem Nutr**, v.48(1), p. 26–32, 2011.
- PALLAVI, P.; SAGAR, R.; MEHTA, M.; SHARMA, S.; SUBRAMANIAM, A.; SHAMSHI, F.; SENGUPTA, U.; QADRI, R.; PANDEY, R.M.; MUKHOPADHYAY, A.K. Serum neurotrophic factors in adolescent depression: Gender difference and correlation with clinical severity. **Journal of Affective Disorders**, v.150, p.415–423, 2013.
- PARAIN, K.; MURER, M. G.; YAN, Q.; FAUCHEUX, B.; AGID, Y.; HIRSCH, E.; RAISMAN-VOZARI, R. Reduced expression of brain-derived neurotrophic factor protein in Parkinson's disease substantia nigra. **Neuroreport**, v.10, p.557–561, 1999.
- PARIANTE, C. M.; HYE, A.; WILLIAMSON, R.; MAKOFF, A.; LOVESTONE, S.; KERWIN, R. W. The antidepressant clomipramine regulates cortisol intracellular concentrations and glucocorticoid receptor expression in fibroblasts and rat primary neurones. **Neuropsychopharmacology**, n.28, p.1553–61, 2003.
- PATTARAWARAPAN, M.; BURGESS, K. Molecular basis of neurotrophin-receptor interactions. **J. Med. Chem.**, v.46, p.5277–5291, 2003.
- PENNINX, B. J. H.; GURALNIK, J. M.; PAHOR, M.; FERRUCCI, L.; CERHAN, J. R.; WALLACE, R. B.; HAVLIK, R. J. Chronically Depressed Mood and Cancer Risk in Older Persons. **Journal of the National Cancer Institute**, v.90(24), p.16, December, 1998.

- PITTENGER, C.; DUMAN, R.S. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. **Neuropsychopharmacology**, n.33, p.88-109, 2008.
- PLUCHINO, N.; RUSSO, M.; SANTORO, A. N.; LITTA, P.; CELA, V.; GENAZZANI, A. R. Steroid hormones and BDNF. **Neuroscience**, v. 239, p.271–279, 2013.
- PORTO, P.; HERMOLIN, M.; VENTURA, P. Neuropsychological impairment associated with depression. **Rev. bras. ter. comport. cogn.**, v.4(10), p.63-70, 2002.
- POST, R. M. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. **J Psychiatr Res**, v. 41, p.979–990, 2007.
- QUEVEDO, J.; SILVA, A.G. **Depressão: teoria e clínica**. Porto Alegre: Artmed, 2013. 248p.
- RACAGNI, G.; POPOLI, M. The pharmacological properties of antidepressants. **Int Clin Psychopharmacol**, v. 25, p. 117-131, 2010.
- RAMOS, L. R. Saúde Pública e envelhecimento: o paradigma da capacidade funcional. **Boletim do Instituto de Saúde**, n. 47, v. 1, p. 40-41, 2009.
- REAGAN-SHAW, S.; NIHAL, M.; AHMAD, N. Dose translation from animal to human studies revisited. **FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v.22, p.659–61, 2008.
- RICHARDS, P. M.; RU, R. M. Motivational effects on neuropsychological functioning. Comparison of depressed versus nondepressed individuals. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**, v.57, p.396-402, 1989.
- ROCERI, M.; CIRULLI, F.; PESSINA, C.; PERETTO, P.; RACAGNI, G.; RIVA, M. A. Postnatal repeated maternal deprivation produces age-dependent changes of brain-derived neurotrophic factor expression in selected rat brain regions. **Biol Psychiatry**, v.55, p.708–714, 2004.
- ROSS, J. B. **Drug Therapy Of Depression and Anxiety Disorders**. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12. ed. 2012.
- RCSB PROTEIN DATA BANK. Disponível em: <<http://www.rcsb.org/pdb/ligand/ligandsummary.do?hetId=LPB>>. Acesso em 10 de fevereiro de 2015.
- RUMAJOGEE, P. et al. Rapid up-regulation of the neuronal serotonergic phenotype by brain-derived neurotrophic factor and cyclic adenosine monophosphate: relations with raphe astrocytes. **J Neurosci Res**, n.81(4), p.481–7, 2005.
- RUSAKOV, D. A.; DAVIES, H. A.; HARRISON, E.; DIANA, G.; RICHTER-LEVIN, G.; BLISS, T. V.; STEWART, M. G. Ultrastructural synaptic correlates of spatial learning in rat hippocampus. **Neuroscience**, p.69-77, 1997.
- SALEHI, I.; HOSSEINI, S. M.; HAGHIGHI, M. JAHANGARD, L.; BAJOGHLI, H. GERBER, M.; PÜHSE, U.; KIROV, R.; HOLSBOER-TRACHSLER, E.; BRAND, S.

Electroconvulsive therapy and aerobic exercise training increased BDNF and ameliorated depressive symptoms in patients suffering from treatment-resistant major depressive disorder. **Journal of Psychiatric Research**, v.57, p.117-124, 2014.

SALINTHONE, S.; YADAV, v.; BOURDETTE, D. N.; CARR, D. W. Lipoic Acid: A Novel Therapeutic Approach for Multiple Sclerosis and Other Chronic Inflammatory Diseases of the CNS. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets**, v. 8(2), p. 132-142, 2008.

SANSONE, R. A.; SANSONE, L. A.; Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors: A Pharmacological Comparison. **Innov Clin Neurosci.**, v.11(3-4), p.37-42, 2014.

SANTOS, I. M. S.; FREITAS, R. L. M.; SALDANHA, G. B; TOME, A. R.; JORDAN, J.; FREITAS, R. M. Alterations on monoamines concentration in rat hippocampus produced by lipoic acid. **Arq Neuropsiquiatr**, n. 68, p. 362-366, 2010.

SAPOLSKY, R. M. Why stress is bad for your brain. **Science**, n.273, p.749-50, 1996.

SAPOLSKY, R. M. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. **Arch Gen Psychiatry**, n.57, p.925-35, 2000.

SAPOLSKY, R. M. Why zebras don't get ulcers. 3rdEd. New York, NY: Henry Holt and Company, 2004.

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.

SCHILDKRAUT, J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. **Am J Psychiatry**, v. 122, p. 509-522, 1965.

SCHILLACE, R. V. et al. Lipoic acid stimulates cAMP production in T lymphocytes and NK cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 354(3), p.259-264, 2007.

SEN, S.; DUMAN, R.; SANACORA, G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. **Biol Psychiatry**, v.64, p.527-532, 2008.

SHIMIZU, E.; HASHIMOTO, K.; OKAMURA, N.; KOIKE, K.; KOMATSU, N.; KUMAKIRI, C.; NAKAZATO, M.; WATANABE, H.; SHINODA, N.; OKADA, S.; IYO, M. Alterations of Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Depressed Patients with or without Antidepressants. **Biol Psychiatry**, n.54, p.70-75, 2003.

SIERKSMA, A.S.R.; VAN DEN HOVE, D.L.A.; STEINBUSCH, H.W.M.; PRICKAERTS, J. Major depression, cognitive dysfunction and Alzheimer's disease: Is there a link? **European Journal of Pharmacology**, v.626, p.72-82, 2010.

SILVA, M. C. C.; SOUSA, C. N. S.; SAMPAIO, R. L. R.; XIMENES, N. C.; ARAÚJO, P. V. P.; SILVA, J. C.; OLIVEIRA, S. L.; SOUSA, F. C. F.; MACÊDO, D. S.;

VASCONCELOS, S. M. M. Augmentation therapy with alpha-lipoic acid and desvenlafaxine: A future target for treatment of depression? **Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol**, v. 386(8), p. 685-95, August, 2013.

SILVA, M. C. C. **Estudo comportamental e neuroquímico do ácido alfa-lipóico associado a paroxetina e desvenlafaxina em modelo de depressão em camundongos**. 2013. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2013.

SILVA, M.C.; SAMPAIO, L.R.; DE ARAÚJO, D.P.; ARAÚJO, P.V.; MONTE, A.S.; RODRIGUES, F.T.; WOODS, D.J.; DE SOUSA, F.C.; FONTELES, M.M.; VASCONCELOS S.M. Central effects of lipoic acid associated with paroxetine in mice. **Am J Ther**, v.21(2), p.85-90, 2014.

SINGH, M.K.; GOTLIB, I.H. The neuroscience of depression: Implications for assessment and intervention. **Behaviour Research and Therapy**, v.2014, p.1-14, 2014.

SIUCIAK, J.A. et al. BDNF induction of tryptophan hydroxylase mRNA levels in the rat brain. **J Neurosci Res**, n.52(2), p.149–58, 1998.

SMITH, A. R. et al. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. **Current Medicinal Chemistry**, v. 11(2), p.4–12, 2004.

SONG, C.; LEONARD, B. E. The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. **Neurosci Biobehav Rev**, n.29, p.627–647, 2005.

SONINO, N.; FAVA, G.A. Residual symptoms in depression an emerging therapeutic concept. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v.26, p.763–70, 2002.

SOUTHWICK, S. M.; VYTHILINGAM, M.; CHARNEY, D. S. The psychobiology of depression and resilience to stress: implications for prevention and treatment. **Annu Rev Clin Psychol**, v. 1, p. 255-291, 2005.

SQUIRE, L.R.; ZOLA, S.M. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v.26(93), p. 13515-13522, 1996.

STAHL, S. M. **Psicofarmacologia: Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas**. 4. Ed. São Paulo: Guanabara Koogan. 2014. 713 p.

STARKMAN, M.N.; GIORDANI, B.; BERENT, S.; SCHORK, M.A.; SCHTEINGART, D.E. Elevated cortisol levels in Cushing's disease are associated with cognitive decrements. **Psychosom Med**, v.63, p.985-993, 2001.

STERNER, E. Y.; KALYNCHUK, L. E. Behavioral and neurobiological consequences of prolonged glucocorticoid exposure in rats: Relevance to depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, n.34, p.777–790, 2010.

SUNG, Y. H.; SHIN, M. S.; CHO, S.; BAIK, H. H.; JIN, B. K.; CHANG, H. K.; LEE, E. K.; KIM, C. J. Depression-like state in maternal rats induced by repeated separation of pups is accompanied by a decrease of cell proliferation and an increase of apoptosis in the

hippocampus. **Neurosci Lett**, v. 470(1), p. 86-90, 2010.

TADIC, A.; WAGNER, S.; SCHLICHT, K.F.; PEETZ, D.; BORYSENKO, L., DREIMULLER, N., HIEMKE, C., LIEB, K. The early non-increase of serum BDNF predicts failure of antidepressant treatment in patients with major depression: a pilot study. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v.35, 415–420, 2011.

TEIXEIRA, M. A. R. Melancolia e depressão: um resgate histórico e conceitual na psicanálise e na psiquiatria. **Revista de Psicologia da UNESP**, v. 4(1), p. 41-56, 2005.

VALENTINI, W.; LEVAV, I.; KORN, R.; MIRANDA, C.T.; MELO, A.A.F.; MELO, M.F.; RAMOS, C.P. Treinamento de clínicos para o diagnóstico e tratamento da depressão. **Rev. Saúde Pública**, v. 38 (4), p. 522-528, 2004.

VAN DER KOOY, K.; VAN HOUT, H.; MARWIJK, H.; MARTEN, H.; STEHOUWER, C.; BEEKMAN, A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v.22(7), p.613–626, July, 2007.

VASCONCELOS, G. S.; XIMENES, N. C.; SOUSA, C. N.N.S.; OLIVEIRA, T. Q.; LIMA, L. L. L.; LUCENA, D. F.; GAMA, C. S.; GASPAS, D. M.; VASCONCELOS, S. M. M. Alpha-lipoic acid alone and combined with clozapine reverses schizophrenia-like symptoms induced by ketamine in mice: Participation of antioxidant, nitregeric and neurotrophic mechanisms. **Schizophrenia Research**, S0920-9964(15)00190-5, 2015a.

VASCONCELOS, A. S.; OLIVEIRA, I.C.M.; VIDAL, L.T.M.; RODRIGUES, G.C.; GUTIERREZ, S.J.C.; BARBOSA-FILHO, J.M.; VASCONCELOS, S.M.M. DE FRANÇA FONTELES, M.M.; GASPAS, D.M.; DE SOUSA, F.C.F. Subchronic administration of riparin III induces antidepressive-like effects and increases BDNF levels in the mouse hippocampus. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, 2015b. available online. doi: 10.1111/fcp.12120

VINBERG, M.; TRAJKOVSKA, V.; BENNIKE, B.; KNORR, U.; KNUDSEN, G. M.; KESSING, L.V. The BDNF Val66Met polymorphism: relation to familiar risk of affective disorder, BDNF levels and salivary cortisol. **Psychoneuroendocrinology**, v.34, p.1380–1389, 2009.

VRIEND, C.; RAIJMAKERS, P.; VELTMAN, D.J.; VAN DIJK, KD.; VAN DER WERF, I.D.; FONCKE, E.M.J.; SMIT, J.H.; BERENDSE, H.W.; VAN DEN HEUVEL, O.A. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.85(2), p.159-164, 2014.

WALTHER, S.; HÜGLIA, S.; HÖFLEA, O.; FEDERSPIELB, A.; HORNA, H.; BRACHTA, T.; WIESTC, R.; STRIKA, W.; MÜLLERA, T.J. Frontal white matter integrity is related to psychomotor retardation in major depression. **Neurobiology of Disease**, v.47(1), p.13–19, 2012.

WANG, J.; QIAO, J.; ZHANG, Y.; WANG, H.; ZHU, S.; ZHANG, H.; HARTLE, K.; GUO, H.; GUO, W.; HE, J.; KONG, J.; HUANG, Q.; LI, X. Desvenlafaxine prevents white matter injury and improves the decreased phosphorylation of the rate-limiting enzyme of cholesterol

synthesis in a chronic mouse model of depression. **Journal of Neurochemistry**, v.131(2), p.229–238, 2014.

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

WOLKOWITZ, O.M.; REUS, V.I.; MELLON, S.H. Of sound mind and body: depression, disease, and accelerated aging. **Dialogues Clin Neurosci**, n.13, p. 25–39, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>>. Acesso em 23 de novembro de 2013.

YANG, D. Y.; LIU, X.; ZHANG, R. F.; CHENG, K.; MU, J.; FANG, L.; XIE, P. Increased apoptosis and different regulation of pro-apoptosis protein bax and antiapoptosis protein bcl-2 in the olfactory bulb of a rat model of depression. **Neurosci Lett**, v. 504(1), p. 18-22, 2011.

YE, Y.; WANG, G.; WANG, H.; WANG, X. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) infusion restored astrocytic plasticity in the hippocampus of a rat model of depression, **Neuroscience Letters**, v.503, p.15– 19, 2011.

YI, L.; LIU, B.; LI, J.; LUO, L.; LIUA, Q.; GENG, D.; TANG, Y.; XIA, Y.; WUB, D. BDNF signaling is necessary for the antidepressant-like effect of naringenin. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v.48, p. 135–141, 2014.

YUEN, E.Y.; WEI, J.; LIU, W.; ZHONG, P.; LI, X.; YAN, Z. Repeated Stress Causes Cognitive Impairment by Suppressing Glutamate Receptor Expression and Function in Prefrontal Cortex. **Neuron**, v.73(5), p.962–977, 2012.

YULUG, B.; OZANB, E.; GÖNÜLC, A.S.; KILIC, E. Brain-derived neurotrophic factor, stress and depression: A minireview. **Brain Research Bulletin**, v.78, p.267–269, 2009.

ZANARDO, P. B.; SPEXOTO, M. C. B.; COUTINHO, V. F. Benefícios do ômega-3 (Ω -3) na Doença de Alzheimer. **Revista Inova Saúde**, v.3(1), 2014.

ZHAO, Y.; SHEN, J.; SU, H.; LI, B.; XING, D.; DU, L. Chronic corticosterone injections induce a decrease of ATP levels and sustained activation of AMP-activated protein kinase in hippocampal tissues of male mice. **Brain Research**, n.1191, p.148-156, 2008.

ZHU, L.; LIU, M.; LI, H.; LIU, X.; CHEN, C.; HAN, Z.; WU, H.; JING, X.; ZHOU, H.; SUH, H.; ZHU, D.; ZHOU, Q. The Different Roles of Glucocorticoids in the Hippocampus and Hypothalamus in Chronic Stress-Induced HPA Axis Hyperactivity. **PLOS ONE**, v.9(5), 2014.

ZUARDI, Antonio Waldo. Fisiologia do estresse e sua influência na saúde. Disponível em: <rnp.fmrp.usp.br/~psicmed/doc/Fisiologia%20do%20estresse.pdf>. Acesso em: 23 de março de 2013.

ZUCCATO, C.; CATTANEO, E. Role of brain-derived neurotrophic factor in Huntington's disease. **Progress in Neurobiology**, v. 81(5-6), p. 294-330, 2007.

**APÊNDICE A – ARTIGO ENVIADO À REVISTA *PSYCHIATRY RESEARCH*
(QUALIS B1 – CIÊNCIAS BIOLÓGICAS II)**

Psychiatry Research

[Home](#) | [main menu](#) | [submit paper](#) | [guide for authors](#) | [register](#) | [change details](#) | [log out](#) | [contact us](#) | [help](#) ?

Maintenance outage on 14 June 2015 ... [more](#)
 'My EES Hub' available for consolidated users ... [more](#)

Username: silvania@pq.cnpq.br
 Switch To: [Author](#) | Go to: [My EES Hub](#)

Version: EES 2015.4

[Revisions Being Processed for Author Silvânia Vasconcelos](#)

Page: 1 of 1 (1 total revisions being processed)

#	Action	Manuscript Number	Title	Date Submission Began	Status Date	Current Status
	Action Links	PSY-D-15-00078R1	Reversal of corticosterone-induced BDNF alterations by the natural antioxidant alpha-lipoic acid alone and combined with desvenlafaxine: emphasis on the neurotrophic hypothesis of depression	May 27, 2015	May 31, 2015	Under Review

Page: 1 of 1 (1 total revisions being processed)

<< Author Main Menu

APÊNDICE B – DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ANIMAL



Universidade Federal do Ceará
Comissão de Ética em Pesquisa Animal – CEPA
Rua Coronel Nunes de Melo, 1127 Rodolfo Teófilo
Cep: 60430-970 Fortaleza-CE
Tel: (85) 3366 8331 Fax: (85) 3366 8333

DECLARAÇÃO

Declaramos que o protocolo para uso de animais em experimentação nº 88/2013, sobre o projeto intitulado: "ESTUDO NEUROQUÍMICO DA ASSOCIAÇÃO DE ÁCIDO LIPÓICO (LA) COM DESVENLAFAXINA EM MODELO ANIMAL DE DEPRESSÃO RESISTENTE INDUZIDO POR CORTICOSTERONA", de responsabilidade da Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos e está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Declaramos ainda que o referido projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa Animal – CEPA – em reunião realizada em 19 de dezembro de 2013.

Fortaleza, 20 de dezembro de 2013


Prof. Dra. Nylane Maria Nunes de Alencar
Coordenadora da Comissão de Ética em Pesquisa Animal – CEPA