



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

LUCAS TEIXEIRA NUNES BORGES

**ESTUDO ELETROENCEFALOGRÁFICO E COMPORTAMENTAL DA CETAMINA EM
UM MODELO DE DEPRESSÃO-SÍMILE INDUZIDO POR DEXAMETASONA EM RATOS**

FORTALEZA

2017

LUCAS TEIXEIRA NUNES BORGES

ESTUDO ELETROENCEFALOGRÁFICO E COMPORTAMENTAL DA CETAMINA EM
UM MODELO DE DEPRESSÃO-SÍMILE INDUZIDO POR DEXAMETASONA EM RATOS

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.

Co-orientador: Ricardo de Freitas Lima.

Fortaleza

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- B732e Borges, Lucas Teixeira Nunes.
Estudo eletroencefalográfico e comportamental da cetamina em um modelo de depressão-símile induzido por dexametasona em ratos / Lucas Teixeira Nunes Borges. – 2017.
83 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2017.
Orientação: Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos.
Coorientação: Prof. Dr. Ricardo de Freitas Lima.
1. Depressão. 2. Antidepressivo. 3. Cetamina. 4. Eletroencefalograma. 5. Comportamento. I. Título.

LUCAS TEIXEIRA NUNES BORGES

ESTUDO ELETROENCEFALOGRÁFICO E COMPORTAMENTAL DA CETAMINA EM
UM MODELO DE DEPRESSÃO-SÍMILE INDUZIDO POR DEXAMETASONA EM RATOS

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.

Co-orientador: Ricardo de Freitas Lima.

Aprovada em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

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

Profa. Dra. Maria Angelina da Silva Medeiros
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Profa. Dra. Arlandia Cristina Lima Nobre de Morais
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

RESUMO

ESTUDO ELETROENCEFALOGRÁFICO E COMPORTAMENTAL DA CETAMINA EM UM MODELO DE DEPRESSÃO-SÍMILE INDUZIDO POR DEXAMETASONA EM RATOS

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma doença com natureza altamente debilitante, caracterizada por efeitos consideráveis no humor e comportamento. Os antidepressivos atualmente disponíveis na prática clínica estão associados com várias limitações, incluindo o início terapêutico tardio. O sistema glutamatérgico está relacionado à fisiopatologia do TDM, dessa forma, os antagonistas dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), como a Cetamina (KET), representam uma nova opção terapêutica, devido ao seu rápido início de ação. Assim, o objetivo do presente trabalho foi estudar os efeitos antidepressivos agudos da cetamina no comportamento e eletroencefalograma em um modelo de depressão-símile induzido por dexametasona em ratos. Foram utilizados ratos *Wistar* machos adultos, com peso entre 250-350g. Esses animais foram tratados com solução salina (SS) por via subcutânea (SC), KET (10 mg/kg por via intraperitoneal, IP) associada ou não com a DEX (16 µg/kg por via SC). Animais foram tratados por 21 dias com SS e DEX. No último dia, 30 minutos após administração de SS e DEX, KET foi administrada. Passado trinta minutos foi iniciado os registros eletroencefalográficos (durante 20 minutos) e posteriormente realizado os testes comportamentais [(Teste de Campo Aberto (TCA) e Teste de Nado Forçado (TNF)]. Nenhum efeito foi observado no TCA. Contudo, nesse teste, no parâmetro analisado da razão de tempo centro/periferia, foi observado que a cetamina, nos grupos SS+KET e DEX+KET, reduziu significativamente esse parâmetro, mostrando efeito antidepressivo/ansiolítico. No TNF, KET reduziu o tempo de imobilidade e aumentou o tempo de *climbing*, demonstrando efeito antidepressivo. Contudo, esse efeito da KET foi revertido pela associação com DEX (DEX+KET). Na análise dos resultados do eletroencefalograma (EEG), foi observado que a administração de KET aumentou a potência das ondas cerebrais alfa e beta *high*, evidenciando efeito antidepressivo da KET no EEG. A administração aguda de cetamina evidenciou efeitos antidepressivos/ansiolíticos relacionados a aumento no poder espectral médio das bandas cerebrais alfa e beta *high*.

Palavras-chave: depressão; antidepressivo; cetamina; eletroencefalograma; comportamento.

ABSTRACT

ELECTROENCEPHALOGRAPHIC AND BEHAVIORAL STUDY OF KETAMINE IN A DEXAMETHESONE-INDUCED DEPRESSION MODEL IN RATS

Major Depressive Disorder (MDD) is a disease with a highly debilitating nature, characterized by considerable effects on mood and behavior. Antidepressants currently available in clinical practice are associated with several limitations, including late therapeutic initiation. The glutamatergic system is related to the pathophysiology of MDD, so N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists such as ketamine (KET) represent a new therapeutic option due to its rapid onset of action. Thus, the aim of the present study was to study the acute antidepressant effects of ketamine on behavior and electroencephalogram in a dexamethasone-induced model of depression in rats. Adult male Wistar rats weighing 250-350g were used. These animals were treated with saline (SS) subcutaneously (SC), KET (10 mg/kg intraperitoneally, IP) associated or not with DEX (16 µg/kg, SC). Animals were treated for 21 days with SS and DEX. On the last day, 30 minutes after SS and DEX administration, KET was administered. After 30 minutes, the electroencephalographic records (for 20 minutes) were initiated and the behavioral tests were performed [(Open Field Test (OFT) and Forced Swim Test (FST)]. In the analyzed parameter of the center/periphery time ratio, it was observed that ketamine, in the SS+KET and DEX+KET groups, significantly reduced this parameter, showing an antidepressant/anxiolytic effect. In FST, KET reduced the immobility time and increased the climbing time, demonstrating antidepressant effect. However, this effect of KET was reversed by the association with DEX (DEX+KET). In the analysis of electroencephalogram (EEG) results, it was observed that the administration of KET increased the power of alpha and beta high brain waves, evidencing the antidepressant effect of KET on the EEG. The acute administration of ketamine showed antidepressant/anxiolytic effects related to increase in the average spectral power of the alpha and beta high brain bands.

Keywords: depression; antidepressant; ketamine; electroencephalogram; behavior.

À Deus,

Pelo dom da vida.

Aos meus pais,

Que são a minha base.

Aos meus avós,

Que possibilitaram esse momento.

Ao Allan,

Pelo amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por estar sempre comigo, por ter colocado pessoas maravilhosas no meu caminho, por ser tudo na minha vida e pela benção de ter conseguido chegar até aqui.

Aos meus pais, Anete Lima Teixeira e Antônio Luciano Nunes Borges, pelo amor incondicional, pela segurança que me proporcionam, pelo exemplo de dignidade e perseverança, meus eternos agradecimentos.

Aos meus avós, Alfredina Lima e Miguel Arcângelo, meus segundos pais, que sempre fizeram tudo por mim, que sempre estiveram dispostos a me ajudar em tudo que eu precisasse, meus eternos agradecimentos.

Ao Allan Bezerra Vitaliano, meu companheiro, melhor amigo, por todo amor, carinho, atenção, paciência, por você estar sempre comigo e me apoiar sempre em todos os momentos da minha vida, meus eternos agradecimentos.

À minha orientadora Profa. Dra. Silvânia Vasconcelos, que sempre acreditou em mim, por ter me dado a oportunidade de realizar esse sonho, por ser uma pessoa tão maravilhosa e por estar sempre disposta a me ajudar, meus eternos agradecimentos.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Ricardo Lima, por todo suporte e paciência nessa caminhada, por toda ajuda e por terem dedicado seus tempos para me ajudar a realizar meu sonho de ser mestre, meus eternos agradecimentos.

Ao Prof. Dr. Rafael Sampaio, pelo auxílio de suma importância na elaboração da minha dissertação, por todo tempo e disponibilidade que foi ofertado a mim, pelo apoio e incentivo, meus eternos agradecimentos.

À Profa. Dra. Maria Angelina da Silva Medeiros, por ser uma pessoa tão maravilhosa, por ter me ajudado tanto na época da minha graduação, pelos aprendizados, por me tornar uma pessoa melhor, meus eternos agradecimentos.

Aos meus alunos de iniciação científica Maurício, Jamilly, Karoline e Danilo, por toda ajuda, disponibilidade, atenção, seriedade, pois a ajuda de vocês foi essencial, meus etenos agradecimentos.

Aos meus amigos Charliene, Talita, Kátia, Ítalo, Paulo Henrique, a todos os meus amigos do laboratório, às técnicas Vilani e Lena, a todos que direta ou indiretamente ajudaram ao longo do meu mestrado, meus eternos agradecimentos.

À CAPES-PROEX pelo apoio financeiro concedido a minha pesquisa.

“Todo dia de ontem pode ter sido árduo.
Muitas lutas vieram, deixando-te o cansaço.
Provas inesperadas alteram-te os planos.
Soma, porém, as bênçãos que Deus te entregou.
Esquece qualquer sombra, não pares, serve e segue.
Agora é novo dia, tempo de caminhar” (Chico Xavier).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Teorias que explicam as vias fisiopatológicas da depressão.....	23
Figura 2 - Envolvimento do sistema glutamatérgico na depressão.....	25
Figura 3 - Estrutura química dos estereoisômeros da cetamina.....	29
Figura 4 - Receptor NMDA, evidenciando os sítios de ligação intra-receptor e alostérico da cetamina.....	29
Figura 5 - Mecanismo de ação antidepressiva da cetamina.....	30
Figura 6 - Estrutura química da dexametasona.....	33
Figura 7 - Eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal.....	33
Figura 8 - Representação esquemática do delineamento experimental.....	41
Figura 9 - Ilustração do Teste de Campo Aberto.....	42
Figura 10 - Ilustração do Teste de Nado Forçado.....	43

Figura 11 – Ilustração do animal com cabo conectado à entrada micro-conectora do eletrodo.....	45
Figura 12 - Aparelho da PowerLab® para captação do EEG.....	46
Figura 13 - Vista da tela do programa LabChart®.....	46
Figura 14 – Ilustração do animal anestesiado no aparelho estereotáxico após término da estereotaxia.....	47
Figura 15 - Histologia <i>postmortem</i> do hipocampo direito.....	47
Figura 16 - Efeitos no número de travessias no teste de campo aberto pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, via SC, por 21 dias) em ratos (n=8).....	49
Figura 17 - Efeitos na razão de tempo centro/periferia no teste de campo aberto pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, via SC, por 21 dias) em ratos (n=8).....	50
Figura 18 - Efeitos no tempo de imobilidade no teste de nado forçado pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, via SC, por 21 dias) em ratos (n=8).....	51

Figura 19 - Efeitos no tempo de climbing no teste de nado forçado pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, via SC, por 21 dias) em ratos

(n=8).....52

Figura 20 - Efeitos no poder espectral médio da banda alfa (8-13 Hz) no eletroencefalograma pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, via SC, por 21 dias) em ratos

(n=8).....54

Figura 21 - Efeitos no poder espectral médio da banda beta *low* (13-25 Hz) no eletroencefalograma pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, via SC, por 21 dias) em ratos

(n=8).....56

Figura 22 - Efeitos no poder espectral médio da banda beta *high* (25-30 Hz) no eletroencefalograma pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, via SC, por 21 dias) em ratos

(n=8).....57

Figura 23 - Efeitos no poder espectral médio da banda delta (<4 Hz) no eletroencefalograma pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, via SC, por 21 dias) em ratos

(n=8).....58

Figura 24 - Efeitos no poder espectral médio da banda teta (4-8 Hz) no eletroencefalograma pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, via SC, por 21 dias) em ratos (n=8).....59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Neurofisiologia das bandas cerebrais.....	35
Tabela 2 - Estatística (média ± EPM) para os efeitos no número de travessias no teste de campo aberto pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, via SC, por 21 dias) em ratos (n=8).....	78
Tabela 3 - Estatística (média ± EPM) para os efeitos na razão de tempo centro/periferia no teste de campo aberto pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, via SC, por 21 dias) em ratos (n=8).....	78
Tabela 4 - Estatística (média ± EPM) para os efeitos no tempo de imobilidade no teste de nado forçado pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, via SC, por 21 dias) em ratos (n=8).....	79
Tabela 5 - Estatística (média ± EPM) para os efeitos no tempo de <i>climbing</i> no teste de nado forçado pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, via SC, por 21 dias) em ratos (n=8).....	79
Tabela 6 - Estatística (média ± EPM) para os efeitos no poder espectral médio da banda alfa (8-13 Hz) no eletroencefalograma pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, via SC, por 21 dias) em ratos (n=8).....	80

Tabela 7 - Estatística (média \pm EPM) para os efeitos no poder espectral médio da banda beta *low* (13-25 Hz) no eletroencefalograma pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21^o dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 μ g/kg, via SC, por 21 dias) em ratos (n=8).....80

Tabela 8 - Estatística (média \pm EPM) para os efeitos no poder espectral médio da banda beta *high* (25-30 Hz) no eletroencefalograma pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21^o dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 μ g/kg, via SC, por 21 dias) em ratos (n=8).....81

Tabela 9 - Estatística (média \pm EPM) para os efeitos no poder espectral médio da banda delta (<4 Hz) no eletroencefalograma pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21^o dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 μ g/kg, via SC, por 21 dias) em ratos (n=8).....81

Tabela 10 - Estatística (média \pm EPM) para os efeitos no poder espectral médio da banda teta (4-8 Hz) no eletroencefalograma pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21^o dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 μ g/kg, via SC, por 21 dias) em ratos (n=8).....82

Tabela 11 - Resumo das principais alterações no EEG e testes comportamentais.....82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
ADTs	Antidepressivos tricíclicos
AMPA	Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico
ANOVA	Análise de Variância
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
CRH	Hormônio Liberador de Corticotrofinas
DA	Dopamina
DEX	Dexametasona
DRT	Depressão Resistente ao Tratamento
EEG	Eletroencefalograma
EPM	Erro Padrão da Média
FST	<i>Forced Swim Test</i>
g	Gramma
GABA	Ácido Gama-aminobutírico
GC	Glicocorticóide
GLU	Glutamato
HC	Hipocampo
HHA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
Hz	Hertz
IMAO	Inibidores da monoaminoxidase
IP	Intraperitonal
ISRS	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina
ISRSN	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina
KET	Cetamina
kg	Quilograma
m	Metro
MAO	Monoaminoxidase
MDD	<i>Major Depressive Disorder</i>
mg	Miligrama
min	Minutos

mL	Mililitro
mTOR	<i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
NA	Noradrenalina
NET	Transportador de noradrenalina
NMDA	N-metil-D-aspartato
Nº	Número
°C	Grau Celsius
OFT	<i>Open Field Test</i>
SC	Subcutânea
SERT	Transportador de serotonina
SS	Solução salina
TCA	Teste de Campo Aberto
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TNF	Teste de Nado Forçado
µg	Micrograma
µm	Micrômetro
5-HT	Serotonina

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	20
1.1.	Aspectos gerais da depressão	20
1.2.	Transtorno Depressivo Maior	21
1.3.	Fisiopatologia da depressão	22
1.4.	Sistema glutamatérgico na depressão	24
1.5.	Tratamento farmacológico da depressão	26
1.6.	Modelo farmacológico de depressão	31
1.7.	Depressão X Eletroencefalograma X Cetamina	34
2.	JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA	36
3.	OBJETIVOS	38
3.1.	Geral	38
3.2.	Específicos	38
4.	METODOLOGIA	39
4.1.	Modelo de depressão	39
4.2.	Animais	39
4.3.	Drogas	39
4.4.	Delineamento experimental	40
4.5.	Estudo comportamental	42
4.5.1.	Campo aberto	42
4.5.2.	Nado forçado	43
4.6.	Estudo eletroencefalográfico	44
4.6.1.	Eletroencefalograma	44
5.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	48
6.	RESULTADOS	49
6.1.	Campo aberto	49
6.2.	Nado forçado	51
6.3.	Eletroencefalograma	53
7.	DISCUSSÃO	60
8.	CONCLUSÃO	69
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
	APÊNDICE A	78
	APÊNDICE B	83

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos gerais da depressão

A depressão é caracterizada por alterações de humor e pensamentos recorrentes de morte ou suicídio, com incidência de 15-25% (WHO, 2012). A depressão não afeta apenas diretamente os próprios pacientes, mas suas famílias e desempenho no trabalho, representando alto custo para a sociedade. Os transtornos de humor são um dos tipos mais comuns de transtornos mentais, dos quais cerca de 75% são transtornos depressivos (BARBOSA et al., 2017).

A Organização Mundial da Saúde estabelece a depressão como a causa principal de incapacidade e déficit na vida produtiva, pois é um transtorno mental que afeta cerca de 350 milhões de pessoas em todo o mundo e muitas vezes inicia-se na idade jovem, com altas taxas de tendência suicida (FILHO; MACEDO; FREITAS DE LUCENA, 2016).

A depressão é um transtorno psiquiátrico sério e uma profunda preocupação de saúde pública. É uma doença com episódios duradouros de baixa de humor, anedonia, alteração do padrão de sono e apetite, retardo ou agitação psicomotora (ALI et al., 2015).

Até o ano 2030, as estimativas indicam que a depressão será a segunda maior causa de morbidade (isto é, após doença cardiovascular), impactando assim um grave problema socioeconômico (WHO, 2012). Apesar de os principais sintomas da depressão incluírem tristeza persistente e anedonia (perda de interesse por sensações prazerosas), este distúrbio é caracterizado por um conjunto complexo de sintomas clínicos que pode incluir fadiga, irritabilidade, dificuldades de concentração, anormalidades no apetite ou sono e intenções suicidas. De fato, depressão e ansiedade são considerados comorbidades aos distúrbios psiquiátricos (SILVA et al., 2013).

1.2 Transtorno Depressivo Maior

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma doença com natureza altamente debilitante, caracterizada por efeitos consideráveis no humor e comportamento. Os sintomas depressivos e de ansiedade co-ocorrem em 50-60% dos pacientes, e pode-se postular que esses distúrbios surgem da interação de múltiplos fatores genéticos e ambientais (HAJ-MIRZAIAN et al., 2015).

Bem como sendo o mais prevalente, o TDM está entre as doenças psiquiátricas mais debilitantes e graves (YANG et al., 2015). A Organização Mundial de Saúde estima que mais de 350 milhões de pessoas de todas as idades sofrem de depressão (WHO, 2012). A etiologia do TDM é multifatorial e algumas teorias, como a teoria do estresse psicossocial e a dos hormônios do estresse, tentam explicar esse transtorno (VASCONCELOS et al., 2015).

Em adição ao alto índice de incidência/prevalência na população mundial, uma considerável parcela dos pacientes tratados não responde a terapêutica farmacológica convencional, tendo apenas em torno de 50% dos sintomas reduzidos e cerca de 15%, principalmente os homens, cometem suicídio (SOUSA, 2015). Estima-se que apenas 12-34% de pacientes com MDD aderiram à terapia antidepressiva inicial ao longo de seis meses (KEYLOUN et al., 2017). Os atuais esforços da pesquisa têm focado em melhores abordagens diagnósticas e estratégias de tratamento mais eficazes (DU; PANG, 2015).

O TDM pode se tornar uma doença crônica ao longo da vida, na qual muitos pacientes podem sofrer de episódios depressivos recorrentes. A este respeito, o TDM tem uma natureza flutuativa, ao longo do tempo, na gravidade dos sintomas depressivos, que são principalmente humor deprimido, redução do interesse por atividades prazerosas e fadiga (SOUSA et al., 2015).

A evidência disponível sugere que 60% dos indivíduos que têm um episódio depressivo terão outro; 70% dos indivíduos deprimidos com dois episódios terão um terceiro e 90% dos indivíduos deprimidos com três episódios terão um quarto episódio. A probabilidade de recorrência aumenta quanto mais precoce for o episódio inicial, quanto maior for a gravidade dos episódios e quanto pior for a qualidade de recuperação (LEBEDEVA; CARUNCHO; KALYNCHUK, 2017).

1.3. Fisiopatologia da depressão

A depressão apresenta causas desconhecidas, no entanto, existem muitas teorias que tentam explicar a sua patogênese, incluindo interação de diferentes fatores biológicos e psicossociais (figura 1) (SOUSA, 2015).

A hipótese monoaminérgica nos transtornos depressivos surgiu na sequência da descoberta casual que os antidepressivos tricíclicos e os inibidores da monoamino oxidase obtiveram efeitos benéficos sobre o humor, ansiedade e sintomas neurovegetativos, via inibição da recaptação de monoaminas (serotonina, norepinefrina e dopamina). No entanto, estudo clínico evidenciou limitações no arsenal atual de medicamentos para o TDM (NICIU et al., 2014).

Os neurotransmissores monoaminérgicos estão envolvidos nas vias fisiopatológicas da depressão, pois os antidepressivos prescritos na prática clínica atuam no sistema monoaminérgico. Os principais achados sugerem que os níveis de serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e dopamina (DA) estão reduzidos em cérebros de pacientes com depressão (SOUSA, 2015).

O estresse está crucialmente relacionado à fisiopatologia dos transtornos de humor. Uma das principais respostas adaptativas ao estresse envolve a estimulação da liberação de glicocorticoide (GC) para a circulação sistêmica pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Os GCs propiciam um espectro de mudanças fisiológicas que ajudam o organismo a lidar com o estressor agudo de forma eficaz. Contudo, a liberação excessiva dos GCs pode promover disfunções psicológicas como depressão e ansiedade (GUPTA; RADHAKRISHNAN; KURHE, 2015).

A exposição ao estresse tem um forte impacto na manifestação da depressão. Os relatos clínicos sugerem que os episódios depressivos são frequentemente precedidos de agentes estressores ou eventos traumáticos da vida e uma das principais alterações endócrinas em indivíduos deprimidos é a desregulação do eixo HHA, com aumento dos níveis de cortisol, hormônio glicocorticoide, que pode ser normalizado com tratamento antidepressivo (LEBEDEVA; CARUNCHO; KALYNCHUK, 2017).

A hipótese que liga depressão e excesso de GC é baseada nas observações clínicas que os pacientes com níveis elevados de GCs desenvolvem sintomatologia depressiva e inversamente, pacientes deprimidos apresentam comprometimento nas

funções do eixo HHA e altos níveis circulantes de GC (GUPTA; RADHAKRISHNAN; KURHE, 2015).

A relação entre estresse e depressão, apresenta causas neurobiológicas desconhecidas. Considerando que os níveis monoaminas são regulados de forma homeostática, o estresse altera, de forma pouco esclarecida, o metabolismo de monoaminas, contribuindo para a fisiopatologia da depressão (SOUSA, 2015).

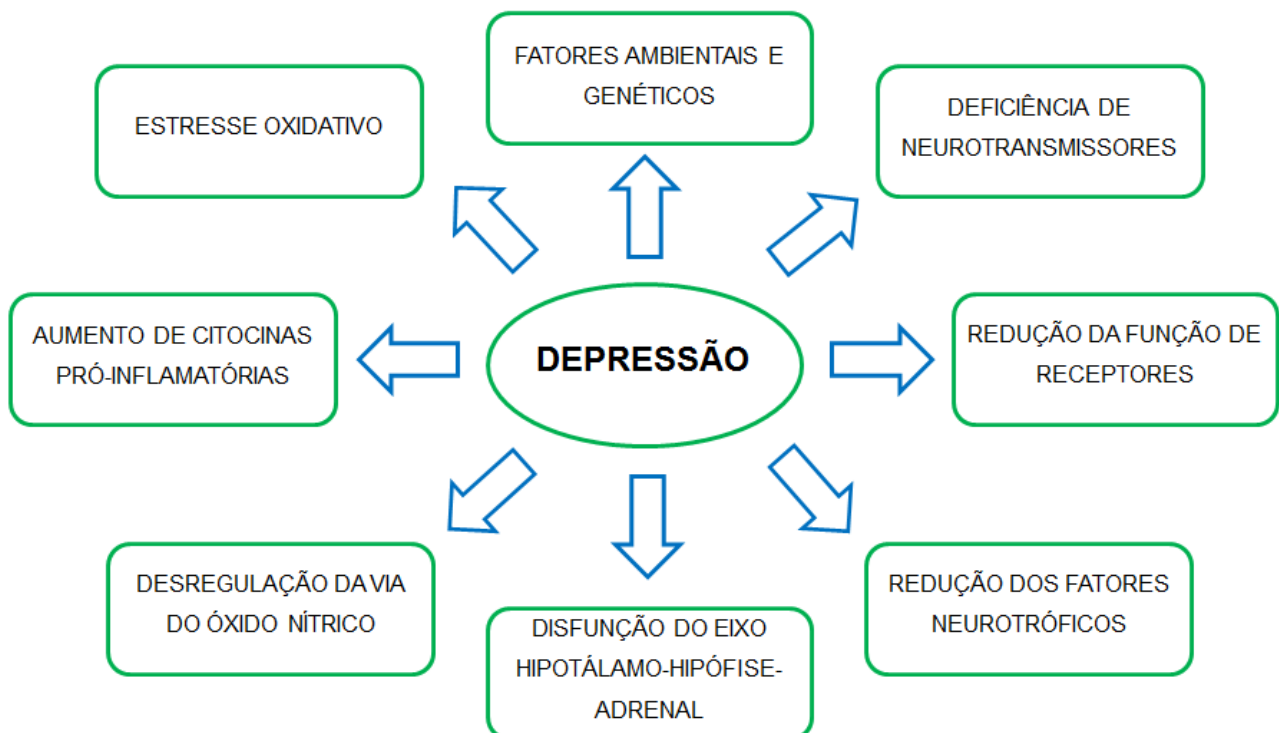


Figura 1: Teorias que explicam as vias fisiopatológicas da depressão. Fonte: adaptado de Sousa (2015).

1.4. Sistema glutamatérgico na depressão

O envolvimento dos receptores metabotrópicos de glutamato (GLU) no TDM foi demonstrado por uma combinação de análise *postmortem* e tomografia por emissão de pósitrons, com evidências de redução de receptores glutamatérgicos metabotrópicos em áreas como córtex pré-frontal, córtex cingulado, tálamo e hipocampo (HC), o que implica que o GLU está envolvido na fisiopatologia da depressão (CADDY et al., 2015).

Recentemente, a descoberta dos efeitos antidepressivos e ansiolíticos rápidos dos antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) associou o sistema glutamatérgico à fisiopatologia dos transtornos de humor e ansiedade e ao mecanismo de ação de alguns antidepressivos (HAJ-MIRZAIAN et al., 2015).

A cetamina demonstrou efeitos antidepressivos pelo bloqueio de receptores NMDA em interneurônios do GABA e na membrana de neurônios pós-sinápticos, propiciando aumento da exocitose de glutamato na fenda sináptica e consequente maior ativação de receptores alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA), aumentando o influxo dos cátions sódio e cálcio, que irão despolarizar rapidamente a membrana e abrir os canais de cálcio voltagem-dependentes, aumentando ainda mais o influxo de cálcio, onde o cálcio promoverá aumento da exocitose de vesículas contendo a neurotrofina Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF); o BDNF se liga ao seu receptor TrkB, ativando as vias de sinalização da ERK e Akt, convergindo para a via do *Mammalian Target of Rapamycin* (mTOR), propiciando aumento da translação e secreção de BDNF, promovendo aumento de neuroplasticidade e sinaptogênese (figura 2) (ALEKSANDROVA; PHILLIPS; WANG, 2017).

Discute-se a ligação entre o mecanismo de ação de antagonistas glutamatérgicos e a ativação homeostática de processos de plasticidade sináptica, observada após a supressão da atividade glutamatérgica mediada por neurotransmissão via receptores NMDA (KAVALALI; MONTEGGIA, 2012).

Considerando o envolvimento do GLU na fisiopatologia da depressão, pesquisa pré-clínica foi conduzida para avaliar a eficácia antidepressiva por inibição glutamatérgica através de antagonistas dos receptores NMDA, obtendo-se resultados antidepressivos (CADDY et al., 2015).

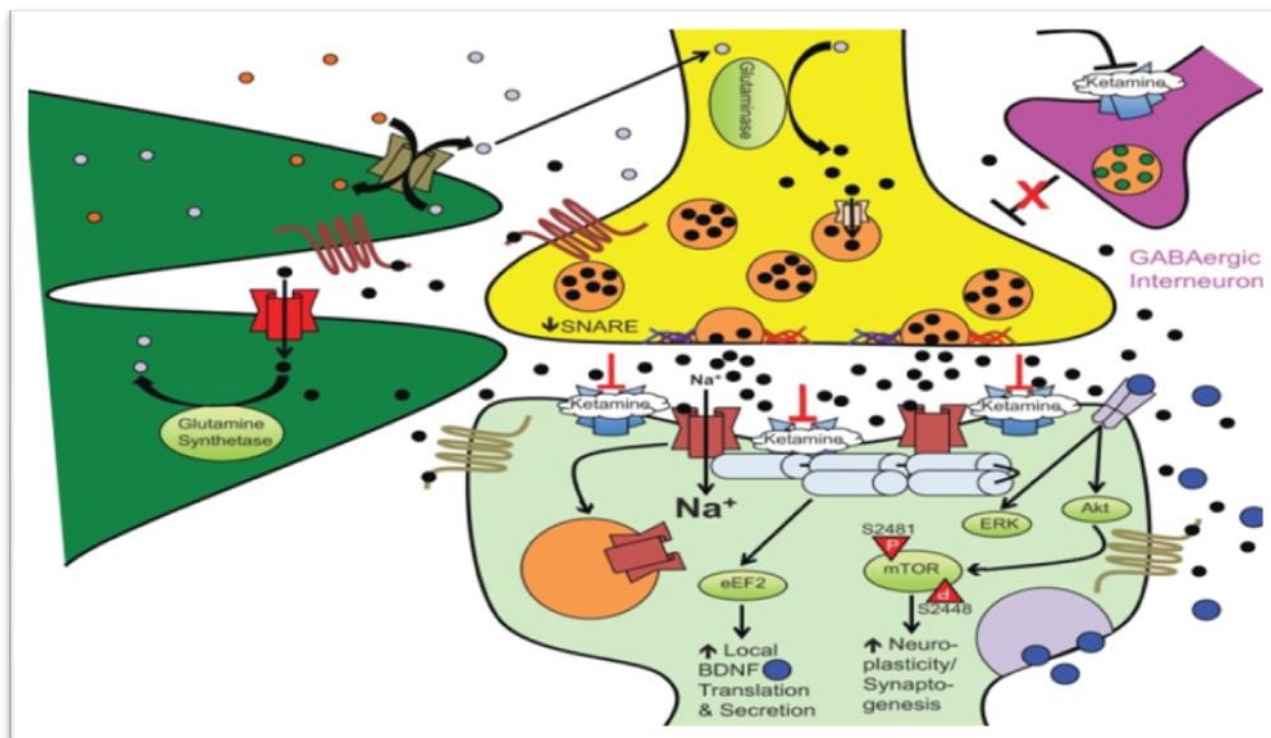


Figura 2: Envolvimento do sistema glutamatérgico na depressão. A cetamina demonstrou efeitos antidepressivos pelo bloqueio de receptores NMDA em interneurônios do GABA e na membrana de neurônios pós-sinápticos, propiciando aumento da exocitose de glutamato na fenda sináptica e consequente maior ativação de receptores alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA), aumentando o influxo dos cátions sódio e cálcio, que irão despolarizar rapidamente a membrana e abrir os canais de cálcio voltagem-dependentes, aumentando ainda mais o influxo de cálcio, onde o cálcio promoverá aumento da exocitose de vesículas contendo a neurotrofina Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF); o BDNF se liga ao seu receptor TrkB, ativando as vias de sinalização da ERK e Akt, convergindo para a via do *Mammalian Target of Rapamycin* (mTOR), propiciando aumento da translação e secreção de BDNF, promovendo aumento de neuroplasticidade e sinaptogênese. Legenda: bola preta – glutamato; bola azul – BDNF; receptor azul – NMDA; receptor marrom - AMPA.

Fonte: Iadarola (2015); Aleksandrova (2017).

1.5. Tratamento farmacológico da depressão

A descoberta de fármacos antidepressivos proporcionou avanço importante no tratamento da depressão, destacando-se como os agentes terapêuticos mais prescritos para o tratamento deste transtorno psiquiátrico (DRAPIER et al., 2007).

Os antidepressivos são classificados de acordo com a sua estrutura química e/ou propriedades farmacológicas. As principais classes de antidepressivos prescritas na prática clínica foram sucintamente descritas a seguir.

Os inibidores da monoaminoxidase (IMAO) foram descobertos em 1956, sendo descritos como a primeira classe de fármacos para tratamento da depressão. Sua farmacodinâmica constitui-se no bloqueio da enzima monoaminoxidase (MAO), que são divididas em duas isoformas: MAO-A, que está relacionada com degradação de serotonina e noradrenalina (relacionada à depressão); e MAO-B, que degrada dopamina (relacionada à Doença de Parkinson). Os IMAO apresentam muitos efeitos colaterais, tais como hipertensão, reação do queijo, etc. Os fármacos representantes dessa classe são: tranilcipromina, fenelzina e iproniazida (inibidores irreversíveis e não seletivos) e moclobemida (inibidor reversível seletivo para MAO-A) (GORENSTEIN; SCAVONE, 1999).

Em seguida, surgem os antidepressivos tricíclicos (ADTs), apresentando a imipramina como primeiro fármaco descoberto dessa classe, que possui estrutura química parecida ao antipsicótico clorpromazina, contudo não apresenta ação antipsicótica e sim antidepressiva. O mecanismo de ação dos ADTs ocorre em nível pré-sináptico e dá-se pelo bloqueio de recaptura de monoaminas 5-HT, NA e DA, elevando o nível dessas aminas biogênicas na fenda sináptica; contudo, bloqueiam também receptores muscarínicos, histaminérgicos e alfa-adrenérgicos, correlacionando-se com seus efeitos colaterais (xerostomia, constipação, sedação, hipotensão ortostática, etc). Alguns fármacos representantes dessa classe são: amitriptilina, clomipramina, nortriptilina, dentre outros (STAHL, 1998).

A necessidade do desenvolvimento de fármacos mais seletivos e com menos efeitos colaterais motivaram as pesquisas e então, surgiram os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS). A fluoxetina foi o primeiro fármaco da classe dos ISRS a ser descoberta, apresentando seletividade para inibição da recaptção de serotonina e consequentemente, menor perfil de efeitos adversos. Outros representantes dos ISRS

são: paroxetina, citalopram, escitalopram, sertralina, fluvoxamina, dentre outros (SILVA et al., 2016).

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN) inibem seletivamente o transportador de recaptação de serotonina (SERT) e de noradrenalina (NET). Venlafaxina e desvenlafaxina são representantes dessa classe, utilizados clinicamente para o tratamento do TDM; são drogas mais seguras e toleráveis do que os ADTs, apresentando efeitos colaterais semelhantes aos dos ISRS, tais como: constipação, náusea, disfunção sexual, insônia, cefaléia, etc (SOUSA et al., 2015).

A pesquisa para descobrir-se novas classes de antidepressivos é constante, assim surgiram moclobemida, trazodona, mirtazapina, bupropiona, dentre outros (SOUSA, 2015).

A comunidade de saúde mental está em sua maioria de acordo que as drogas antidepressivas atuais não são adequadas devido ao decurso do tempo de tratamento necessário ser longo para atingir a sua plena eficácia (semanas a meses), além de sua resposta limitada em pacientes resistentes ao tratamento. Muitos pacientes deprimidos, especialmente aqueles que estão em risco de suicídio, exigem um antidepressivo eficaz, de rápida ação (SCHEUING et al., 2015).

A cetamina (KET) (figura 3), um antagonista não-competitivo do receptor de glutamato de tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) (figura 4) ionotrópico, tem demonstrado diminuição significativa dos sintomas depressivos mesmo na Depressão Resistente ao Tratamento (DRT). O mecanismo antidepressivo da KET está envolvido com bloqueio de receptores NMDA em interneurônios do GABA, propiciando maior liberação de glutamato e consequente maior ativação de receptores alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA), com despolarização rápida da membrana e consequente abertura dos canais de cálcio voltagem-dependentes, onde o aumento no influxo de cálcio promove maior exocitose de vesículas contendo a neurotrofina Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), que se liga aos seu receptor TrkB, ativando as vias de sinalização da MEK/ERK e PI3K/Akt, convergindo para a via do *Mammalian Target of Rapamycin* (mTOR), levando ao aumento dos níveis de BDNF e proteínas sináptcas, promovendo aumento da sinaptogênese e, consequentemente, efeitos antidepressivos (figura 5) (ALEKSANDROVA; PHILLIPS; WANG, 2017).

As taxas de resposta clínica na depressão após uma única infusão de KET estão entre 25 a 85% em 24 horas após a infusão e de 14 a 70%, 72 horas após infusão (HASSAMAL; SPIVEY; PANDURANGI, 2015).

A cetamina é um antagonista não-competitivo dos receptores NMDA, que apresenta, pelo menos, dois mecanismos distintos: bloqueador direto dos canais abertos de NMDA, ligando-se ao poro do canal para ocluir-lo e reduzir o tempo médio de abertura, e o outro é através de um mecanismo alostérico para diminuir a frequência de abertura dos canais (LI; VLISIDES, 2016).

A cetamina possui um metabolismo complexo *in vivo*, resultando em cerca de 18 metabolitos. As descobertas recentes avaliam não só os efeitos antidepressivos da cetamina, mas consideram também os de seus próprios metabólitos. Mais notavelmente, o metabólito de cetamina, hidroxinorcetamina, é o composto principal responsável pelos efeitos antidepressivos (FEIFEL, 2016).

Em termos farmacocinéticos, Feifel (2016) apontou que, após uma única infusão, a cetamina e os seus metabólitos são eliminados do corpo dentro de 24 horas. A cetamina apresenta grande volume de distribuição, com tempo de meia-vida de eliminação de 2 a 3 horas após a dose endovenosa única (SYNTEC, 2017).

Pesquisa revelou que infusão única de cetamina foi capaz de induzir uma remissão da depressão em pacientes resistentes aos medicamentos antidepressivos, dentro de 24 horas, e os efeitos antidepressivos normalmente duram três semanas. A aparente eficácia aumentada e o início rápido do efeito da cetamina a distinguem de todos os outros tratamentos antidepressivos atuais (FEIFEL, 2016).

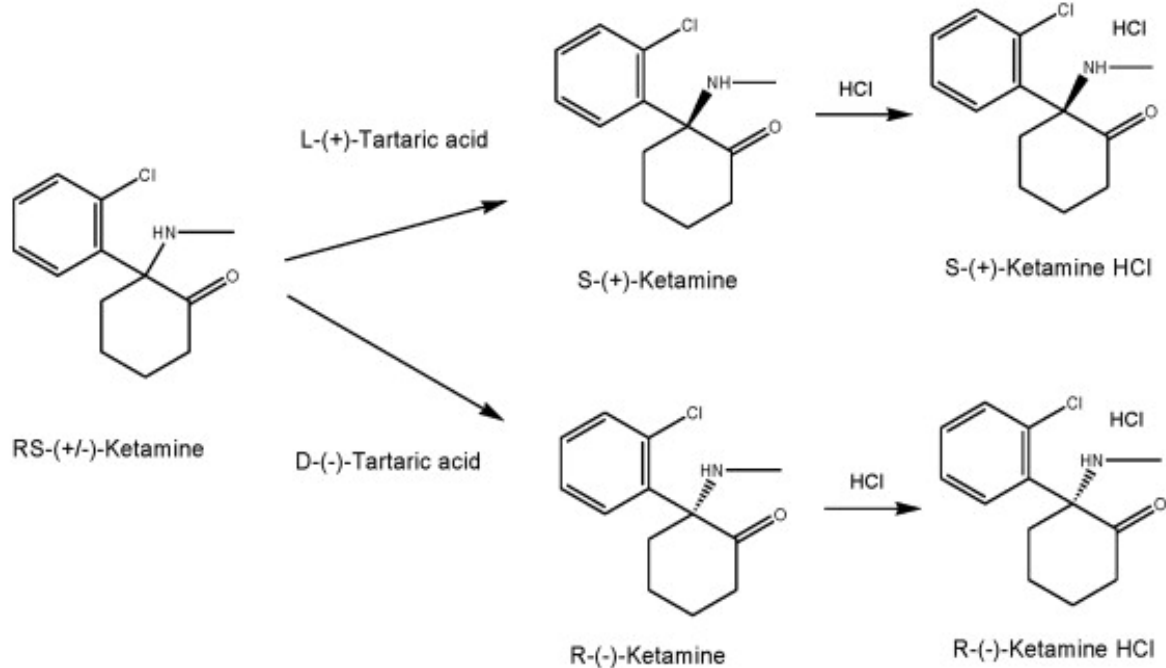


Figura 3: Estrutura química dos estereoisômeros da cetamina. A mistura racêmica da cetamina reage com os estereoisômeros do ácido tartárico, originando os estereoisômeros isolados da cetamina, que reagem com o ácido clorídrico, originando as formas R e S do cloridrato de cetamina, que são as formas encontradas no mercado. Fonte: Zhang; Li; Hashimoto (2014).

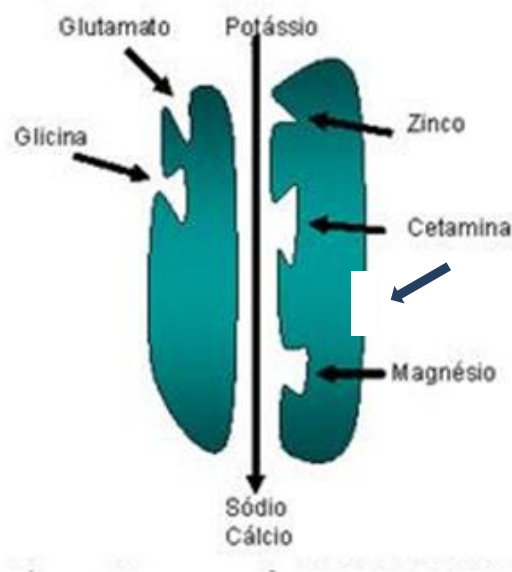


Figura 4: Receptor NMDA, evidenciando os sítios de ligação intra-receptor e alostérico da cetamina. Fonte: adaptado de Remião (2009).

1.6. Modelo farmacológico de depressão

Muitos modelos animais têm sido propostos para investigar novas drogas com ação antidepressiva e estudar a fisiopatologia da depressão. Dentre esses vários modelos, podemos citar: estresse psicossocial (separação materna, desamparo aprendido, estresse crônico e isolamento social), lesão (bulbectomia olfatória), genéticos, farmacológicos (reserpina, triptofano, abstinência de psicoestimulantes e corticosterona) e inflamatórios (lipopolissacarídeo) (SOUSA, 2015).

Considerando os modelos pré-clínicos de depressão-símile citados, escolhemos o modelo farmacológico por administração crônica de glicocorticoide, por ser utilizado para mimetizar a depressão ocasionada por elevados níveis de cortisol, que promove desregulação do eixo HHA, apresentando validade etiológica.

Os corticosteróides promovem a eliminação de todas as fases da resposta inflamatória, diminuição da dilatação capilar, redução da migração e do número total de leucócitos, diminuição da fagocitose, inibem a formação do tecido de granulação e a produção de substâncias vasoativas como prostaglandinas e leucotrienos, e retardam a proliferação de fibroblastos e síntese de colágeno. Os corticosteróides também estimulam a produção de lipocortina, que é uma proteína inibidora da enzima fosfolipase A2. A inibição da fosfolipase A2 interrompe a cascata de ácido araquidônico e a síntese de mediadores inflamatórios, tais como prostaglandinas. Vários corticosteróides como betametasona, hidrocortisona, dexametasona e metilprednisolona, por exemplo, são prescritos por seus efeitos analgésicos, antiinflamatórios e imunossupressores (LIMA et al., 2017).

Os glicocorticoides regulam a neurogênese, tamanho do hipocampo e resposta emocional ao estresse. No entanto, além dos benefícios ao organismo, o seu excesso desempenha papel importante na fisiopatologia da depressão. Se produzidos de forma desordenada, os glicocorticoides podem reduzir a neurogênese, promover morte de neurônios hipocâmpais por apoptose e aumentar a susceptibilidade de neurônios à excitotoxicidade glutamatérgica (SOUSA, 2015).

Os GC's são hormônios adrenocorticosteróides que são secretados em níveis elevados em resposta à ativação do eixo HHA como parte de uma resposta fisiológica ao estresse. O estresse crônico tem impacto na neuroplasticidade em áreas límbicas do cérebro e acredita-se que isso contribua na fisiopatologia do TDM. O estresse aumenta os

níveis de corticosteróides, que atuam através de receptores de glicocorticóides no cérebro (LI et al., 2014b).

A exposição ao estresse promove ativação do eixo HHA, induzindo liberação de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo, que por sua vez, estimula a secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise, e o ACTH atua no córtex da adrenal, estimulando a secreção de glicocorticoides (cortisol em humanos e corticosterona em roedores), monoaminas e citocinas (figura 7). Os mecanismos de retroalimentação do eixo HHA normalmente permitem que a corticosterona em roedores ou glicocorticoides exógenos inibam a secreção hormonal excessiva. Em torno de 50% das pessoas com TDM, a retroalimentação negativa está comprometida, e o eixo HHA fica resistente à supressão (SOUSA, 2015).

Estudo pré-clínico corrobora a associação entre estresse e depressão. Ratos repetidamente expostos a diferentes estressores apresentaram comportamento depressivo-símile, com aumento dos níveis séricos de corticosterona, o cortisol homólogo no roedor (ROSA et al., 2014).

Administração crônica de glicocorticóides foi proposta como modelo animal de depressão que imita a disfunção do eixo HHA e apresentam *downregulation* dos receptores de glicocorticoide no hipocampo, sugerindo que os glicocorticoides podem mimetizar a sintomatologia da depressão e alterar o controle de *feedback* negativo (SOUSA, 2015).

Os resultados de experiências anteriores comprovam que a administração única diária de DEX (figura 6) por sete dias levaram a efeito depressogênico em camundongos adultos. De modo semelhante, relata-se que a exposição neonatal à DEX promoveu comportamento depressivo em camundongos jovens, sugerindo que a administração crônica desse potente glicocorticoide sintético representa um novo modelo animal de depressão-símile (WRÓBEL et al., 2015).

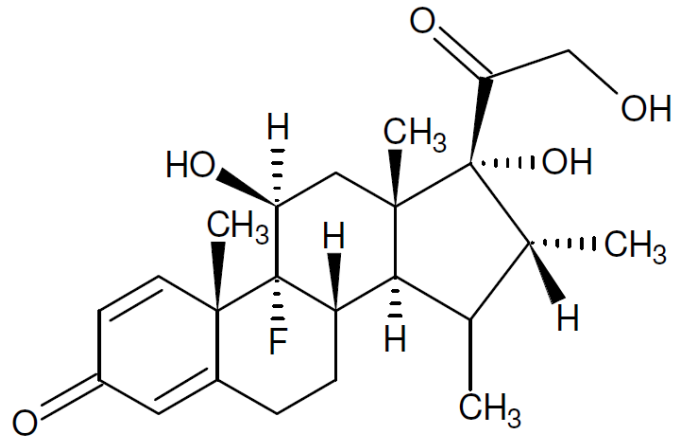


Figura 6: Estrutura química da dexametasona. Fonte: Arsand (2010).

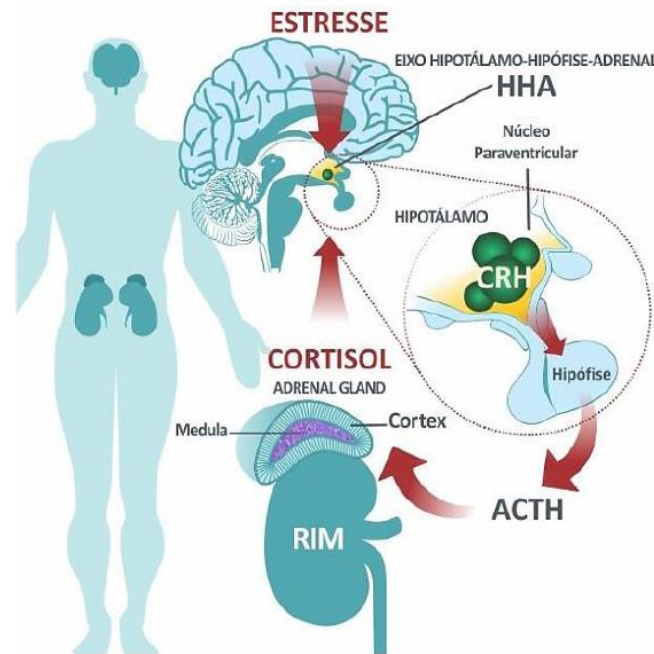


Figura 7: Eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal. A exposição ao estresse promove ativação do eixo HHA, induzindo liberação de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo, que por sua vez, estimula a secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise, e o ACTH atua no córtex da adrenal, estimulando a secreção de glicocorticoides (cortisol em humanos e corticosterona em roedores), monoaminas e citocinas. Os mecanismos de retroalimentação do eixo HHA normalmente permitem que a corticosterona em roedores ou glicocorticoides exógenos inibam a secreção hormonal excessiva. Fonte: Zuardi (2017).

1.7. Depressão X Eletroencefalograma X Cetamina

O Eletroencefalograma (EEG) é o registro gráfico da atividade elétrica do encéfalo, obtido através de eletrodos implantados cortical ou subcorticalmente (DRINGENBERG; DIAVOLITSIS, 2002; TÓTH; ZÁBORSZKY; DÉTÁRI, 2005). Baseia-se em um processo matemático denominado de transformada rápida de Fourier (FFT), que separa uma onda sinusoidal complexa para uma soma de formas de frequência e de tensão específicas de ondas simples (CONSTANT; SABOURDIN, 2012).

O termo oscilação neural ou cerebral refere-se ao ritmo e/ou atividade elétrica repetitiva gerada espontaneamente ou em resposta a estímulos do tecido neuronal no sistema nervoso central (SAMPAIO, 2016).

Estas oscilações podem ser mensuráveis em diferentes frequências e são tipicamente descritas como bandas de baixa frequência, como delta (< 4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta *low* (13-25 Hz), beta *high* (25-30 Hz) e bandas de altas frequências, como gama *low* (30-50 Hz) e gama *high* (50-100 Hz) (tabela 1) (MAGNI et al., 2011).

Os ritmos cerebrais são biomarcadores fisiológicos e patológicos dos estados de repouso e atividade. Há amplas evidências de que as funções cognitivas, de acordo com a coordenação das respostas neurais, estão associadas com a atividade oscilatória sincronizada, sugerindo um mecanismo funcional das oscilações neurais em redes cerebrais (UHLHAAS, 2011).

Enquanto o poder das ondas lentas parece ter um valor discriminativo entre TDM e controles saudáveis, um valor preditivo para recorrência de sintomas depressivos foi encontrado com diminuição de ondas lentas, diminuição na eficiência do sono e atraso no início do sono. A atividade de ondas lentas também parece ser importante para predição do tratamento (OLBRICH; VAN DINTEREN; ARNS, 2016). Exceção ocorre com a banda beta, que geralmente está aumentada na depressão (HINRIKUS et al., 2010).

As oscilações de alta frequência, como as oscilações gama, não foram avaliadas no presente estudo, pois segundo Sampaio (2016), a oscilação gama é um evento importante para o estudo da fisiopatologia da esquizofrenia, visto que a esquizofrenia é caracterizada por disfunções em muitas das regiões superiores do cérebro, conhecidas por estarem ligadas às oscilações gama.

Efeitos antidepressivos em ratos, com a utilização de antagonistas dos receptores NMDA, como AP-7 e MK-801, sugerem que o sistema glutamatérgico está envolvido na

depressão (TRULLAS; SKOLNICK, 1990). A KET, utilizada na clínica como anestésico, quando em doses subanestésicas, apresenta ação antidepressiva rápida e robusta, aliada à sua segurança e tolerabilidade (DUMAN; AGHAJANIAN, 2012).

O estudo de Duncan et al. (2013) descreveu os efeitos da infusão de KET em ondas lentas do sono no EEG e sua relação com a melhora dos sintomas depressivos em pacientes com TDM resistentes ao tratamento. A pesquisa demonstrou que uma única infusão de KET rápida e significativamente melhorou os sintomas depressivos dentro de duas horas. Estudo pré-clínico mostrou que aplicações de KET aumentaram a força sináptica no córtex pré-frontal de ratos, refletido por sinalização proteica pós-sináptica melhorada, maior sinaptogênese e intensificação das correntes pós-sinápticas excitatórias.

Pesquisa evidenciou que registros eletroencefalográficos em ratos mostraram que as aplicações intraperitoneais de KET e maleato de dizocilpina (MK-801), ambos os quais são antagonistas dos receptores NMDA, aumentaram a atividade de ondas lentas, que são as bandas delta, teta, alfa e beta (DUNCAN et al., 2013).

Tabela 1: Neurofisiologia das bandas cerebrais.

	BANDAS	FREQUÊNCIAS (HZ)	NEUROFISIOLOGIA
LENTAS OU BAIXAS FREQUÊNCIAS	Delta	< 4	Aprendizagem, consolidação da memória e flexibilidade comportamental
	Teta	4 – 8	Processo de codificação, recrutamento da memória, exploração espacial
	Alfa	8 – 13	Reflete estado de repouso, olhos fechados
	Beta <u>low</u>	13 – 25	Indivíduo alerta, acordado, ativamente pensando
	Beta <u>high</u>	25 – 30	
RÁPIDAS OU ALTAS FREQUÊNCIAS	Gama <u>low</u>	30 – 50	Sintomas negativos e positivos da esquizofrenia, funções cognitivas, atenção e memória seletiva
	Gama <u>high</u>	50 – 100	

Fonte: adaptado de Sampaio (2016).

2. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

O tratamento do TDM tem limitações importantes, visto que apenas cerca de um quarto dos pacientes obtiveram remissão durante a primeira fase de tratamento, dessa forma, infelizmente o tratamento da DRT continua a desafiar pesquisadores (SOUSA et al., 2015).

Os antidepressivos atualmente disponíveis no mercado visam principalmente os sistemas noradrenérgico e serotoninérgico, e muitas vezes aliviam satisfatoriamente os sintomas depressivos em indivíduos com TDM; no entanto, eles estão associados com várias limitações, incluindo o início terapêutico tardio. Pesquisa realizada em doentes com TDM indicam que menos de 40% dos pacientes tratados com antidepressivos convencionais, quer monoterapia quer terapêutica combinada, conseguiram remissão dentro de 10 a 14 semanas, destacando assim a necessidade de novas abordagens de tratamento (DUNCAN; ZARATE, 2013).

O desenvolvimento de novos agentes caracterizados por um início de ação dos efeitos antidepressivos mais rápidos teria um impacto substancial tanto para o paciente na sua individualidade quanto para a saúde pública em geral. Neste sentido, estudo recente que utiliza fármacos para tratar a TDM que atuam na modulação do glutamato, demonstraram rápido aparecimento de efeitos antidepressivos (DUNCAN et al., 2013).

Como alternativa a esta situação crítica, ao longo dos últimos 15 anos, as propriedades antidepressivas rápidas e robustas da KET no TDM, foram marcadas por alguns pesquisadores como a mais importante descoberta na investigação da depressão (DUMAN; AGHAJANIAN, 2012).

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. Além disso, o hipocampo é estritamente ligado à regulação do eixo HHA, por apresentar expressão densa de receptores de glicocorticoides responsáveis pelo controle de *feedback* negativo (SOUSA, 2015).

Além de seu papel no funcionamento normal do cérebro, a atividade elétrica cerebral alterada pode estar associada a certos distúrbios neuropsiquiátricos, como a depressão, que envolvem déficit na cognição e comportamento disfuncional (UHLHAAS, 2011). Assim, o EEG é um teste importante para detectar estado depressivo e avaliar efeitos antidepressivos dos fármacos.

Dessa forma, surge-se o interesse no redirecionamento de fármacos, como a cetamina, que é um anestésico dissociativo que já está na prática clínica há muitos anos, apresenta segurança e eficácia, então é interessante estudar seus efeitos antidepressivos em modelo pré-clínico de depressão-símile baseado na administração repetida de DEX (WRÓBEL et al., 2015) proposto para DRT (AGO et al., 2013), buscando compreender os efeitos da KET nas ondas cerebrais hipocampais e no comportamento de animais, visto que pouco se sabe sobre os efeitos da KET nas ondas cerebrais em modelo de depressão-símile induzido por DEX. Além disso, a pesquisa com a KET torna-se mais barata, pois é uma droga muito conhecida na prática clínica, evitando fazer testes de biodisponibilidade e toxicológicos.

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

- Estudar os efeitos antidepressivos agudos da cetamina no comportamento e eletroencefalograma em um modelo de depressão-símile induzido por dexametasona em ratos.

3.2. Específicos

- Identificar as alterações agudas da cetamina nos testes de campo aberto e nado forçado em um modelo de depressão-símile induzido por dexametasona em ratos.
- Verificar as alterações agudas da cetamina no eletroencefalograma quantitativo em um modelo de depressão-símile induzido por dexametasona em ratos.

4. METODOLOGIA

4.1. Modelo de depressão

Os animais receberam DEX diariamente, entre 08:00 e 08:30 horas, durante 21 dias consecutivos na dose de 16 µg/kg, por via subcutânea (SC). Esse protocolo de indução de depressão-símile foi adaptado do estudo de WRÓBEL et al. (2015).

4.2. Animais

Foram utilizados ratos *Wistar* machos adultos (250-350g), provenientes do biotério do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM). Foram utilizados ratos, para garantir melhor acurácia na inserção do eletrodo na área correta; e foram utilizados apenas machos, para poupar o uso de animais, utilizando o estritamente necessário. Os animais foram mantidos em sala com temperatura controlada de 23 ± 1 °C, sob ciclo claro/escuro de 12 horas, com acesso *ad libitum* à comida e água. Os animais foram divididos aleatoriamente em quatro grupos experimentais (n=8). Todos os experimentos foram conduzidos conforme *National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (ANIMALS, 2011). O projeto foi submetido à Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará e aprovado sob o número de protocolo 18/2016.

4.3. Drogas

Os animais receberam solução salina 0,9% por via SC. Dexametasona (fosfato dissódico de dexametasona, Decadron[®] 2 mg/mL, Aché) foi diluída em solução salina, aplicada por via SC. Cetamina (cloridrato de cetamina, Cetamin[®] 100 mg/mL, Syntec) foi diluída em solução salina 0,9% e administrado por via intraperitoneal (IP).

As doses escolhidas e as vias de administração de KET e de DEX foram baseadas em estudos anteriores (SCHEUING et al., 2015; WRÓBEL et al., 2015). Foi testada apenas uma dose de KET (10 mg/kg), devido à falta de animais no Departamento. As soluções foram administradas em volume de 1 mL a cada 350 g de peso corporal.

4.4. Delineamento experimental

Para a realização da presente pesquisa foram utilizados ratos *Wistar* machos (250–350g) divididos aleatoriamente, sendo excluídos os animais que apresentaram movimento estereotipado ou algum sinal indicativo de má saúde, como alteração de pelagem, ausência de vibrissas, etc. Os animais foram submetidos aos testes de EEG e de comportamento, nessa respectiva ordem. Os animais utilizados para ambos os testes eletroencefalográfico e comportamental foram os mesmos, para poupar o uso de animais, utilizando o estritamente necessário.

Os animais foram organizados em quatro grupos, ambientados por uma semana antes do início dos tratamentos. Primeiramente, os animais foram submetidos a uma cirurgia de estereotaxia para inserção de eletrodo no hipocampo direito, onde esse eletrodo foi fixado à cabeça do animal com acrílico dental. Foi escolhido o hipocampo, pois é uma área do cérebro que está intimamente associada com sintomas depressivos como apatia, perda de interesse, alterações do sono, alterações no peso/apetite e déficit de memória, vistos em muitos pacientes deprimidos (SOUSA et al., 2015). O hemisfério escolhido (lado direito) é representativo da atividade elétrica hipocampal de ambos os hemisférios e foi baseado em estudo anterior (SAMPAIO et al., 2017). Após a estereotaxia, esperou-se 72 horas para dar início ao tratamento, pois esse período é necessário para que os animais se recuperem do procedimento (MAGNI et al., 2007).

Os animais foram divididos em quatro grupos, A [solução salina (SS)]: animais foram tratados com SS 0,9%, por via SC, por 21 dias; B (DEX): animais foram tratados com DEX 16 µg/kg, por via SC, por 21 dias; C (SS+KET): animais foram tratados com SS 0,9% por 21 dias, e no último dia de tratamento, 30 minutos após o tratamento com SS 0,9%, foi administrado KET na dose de 10 mg/kg, por via intraperitoneal (IP); D (DEX+KET): animais foram tratados com DEX 16 µg/kg (SC) por 21 dias, e no último dia de tratamento, 30 minutos após o tratamento com DEX, foi administrado KET na dose de 10 mg/kg, por via IP (figura 8) (SCHEUING et al., 2015; WRÓBEL et al., 2015).

No último dia de tratamento, 30 minutos após administração de todas as drogas (IIJIMA et al., 2010), os animais foram submetidos aos testes eletroencefalográfico (EEG) e comportamental (campo aberto e nado forçado), nessa respectiva ordem. A duração do teste de EEG foi de 20 minutos; e dos testes de campo aberto e nado forçado seis e cinco minutos, respectivamente. Foi dado um intervalo de cinco minutos entre os testes eletroencefalográfico e comportamental, para repouso dos animais. A cetamina apresenta

grande volume de distribuição, com tempo de meia-vida de eliminação de duas à três horas após a dose endovenosa única (SYNTEC, 2017).

Após término de todos os testes, os animais foram eutanasiados por *overdose* anestésica (KET 300 mg/kg em adição à xilazina 30 mg/kg, em volume de 1 mL a cada 350g de peso corporal, via IP) (FIOCRUZ, 2005), sendo verificado se o animal foi realmente à óbito por verificação da respiração e batimento cardíaco, e foram armazenados em freezer até serem incinerados.

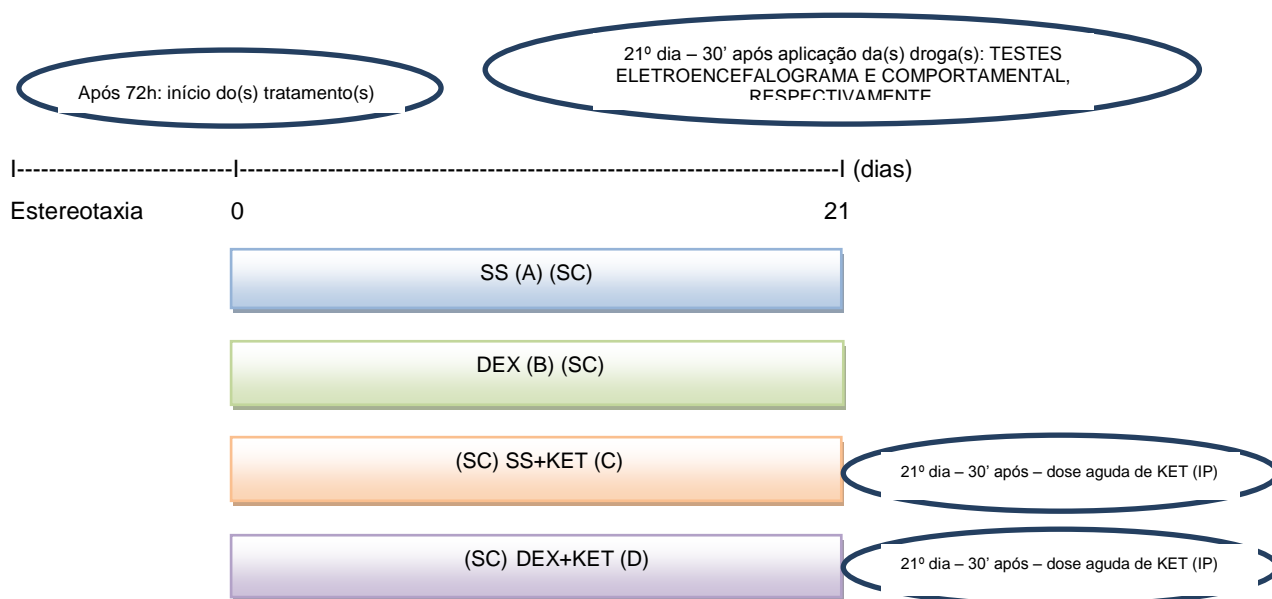


Figura 8: Representação esquemática do delineamento experimental. A, B, C, D são referentes aos quatro grupos em que os animais foram divididos; SS = solução salina (0,9%); DEX = dexametasona (16 µg/kg, via SC); KET = cetamina (10 mg/kg, via IP); Após estereotaxia, esperou-se 72 horas para início do(s) tratamento(s). Nos grupos C e D, os animais foram tratados por 21 dias consecutivos com SS ou DEX, respectivamente, e no 21º dia, 30 minutos após aplicação de SS ou DEX, foi aplicada dose aguda de KET. Os testes foram realizados no 21º dia, 30 minutos após aplicação da(s) droga(s). Todas as soluções foram administradas em volume de 1 mL a cada 350g de peso corporal.

4.5.2. Nado forçado

Os ratos foram individualmente forçados a nadar em um recipiente cilíndrico aberto (22 cm de diâmetro; 50 cm de altura) com 30 cm de água à 25 ± 1 °C. O tempo total durante o qual os animais permaneceram imóveis e o tempo total de *climbing* (movimento de escalada na parede do recipiente) durante um período de cinco minutos foram os parâmetros analisados (figura 10). A imobilidade foi interpretada como o animal descansando na água, com velocidade de movimentação mínima, sem lutar, fazendo apenas movimentos mínimos necessários para manter sua cabeça acima da água (PORSOLT; BERTIN; JALFRE, 1977). Os tempos foram contabilizados por análise visual direta pelo autor dessa dissertação, através da utilização de cronômetros.

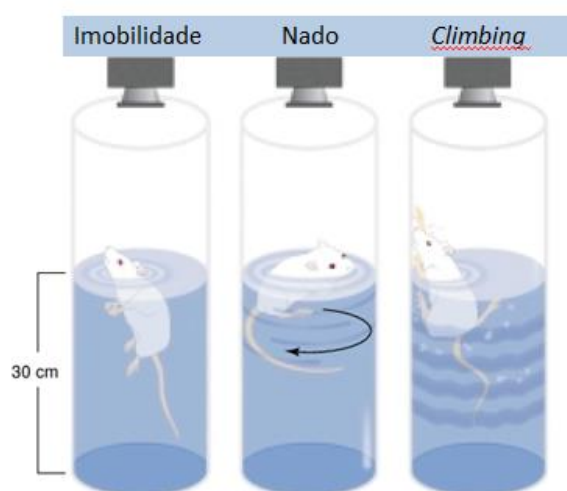


Figura 10: Ilustração do Teste de Nado Forçado. O tempo total durante o qual os animais permaneceram imóveis (A imobilidade foi interpretada como o animal descansando na água, com velocidade de movimentação mínima, sem lutar, fazendo apenas movimentos mínimos necessários para manter sua cabeça acima da água) e o tempo total de *climbing* (movimento de escalada na parede do recipiente) durante um período de cinco minutos foram os parâmetros analisados. Os tempos foram contabilizados por análise visual direta pelo autor dessa dissertação, através da utilização de cronômetros. Fonte: Adaptado do Google(https://www.google.com.br/search?hl=ptBR&biw=1366&bih=635&site=img&tbm=isch&sa=1&q=forced+swim+test&oq=forced+swim+test&gs_l=psyab.3...6620.14891.0.15080.36.24.1.0.0.0.384.2367.0j6j2j3.11.0...0...1.1.64.psyab..24.4.841...0j0i30k1j0i67k1.jABZ96eDezY#imgsrc=5PX3c5MJq7lqPM:) acesso em 21 de julho de 2017.

4.6. Teste eletroencefalográfico

4.6.1. Eletroencefalograma

O EEG foi gravado durante 20 minutos, analisado a cada cinco minutos para avaliação temporal através de um sistema digital polygraph (sistema PowerLab[®] 4/30 e LabChart[®] 7.3.1 Pro) (MIN et al., 2011). Os sinais foram 20.000 vezes amplificados e filtrados (0.5-30 hertz), em uma taxa de amostragem de 256 hertz, e gravados, usando a versão 3.2 do ACQ-Conhecimento do Software da Aquisição. O EEG foi feito em caixa de acrílico (0,3 X 0,5 X 0,4 m), o fundo foi coberto com maravalha. Os ratos foram colocados individualmente na caixa e o cabo de aquisição foi ligado a um micro-conector na cabeça do animal (figura 11), com os sinais da atividade elétrica capturados por um sistema de PowerLab[®] (figura 12), onde esses animais ficaram andando livremente dentro de sua caixa. As gravações do EEG foram analisadas através do programa LabChart 8 Add-ons, versão 8.0 (figura 13) que utilizou o registro de EEG bruto como referência para separar o registro gráfico de cada banda de acordo com suas frequências específicas.

Para a realização do estudo eletroencefalográfico, foi necessário a realização prévia de estereotaxia para implantação de eletrodos, sendo a duração do procedimento em torno de 30 minutos. No dia da estereotaxia, foi utilizada analgesia com cetoprofeno (5 mg/kg, via SC) logo antes da anestesia, apresentando ação anti-inflamatória / analgésica profilática nas próximas 24 horas (OLBERT et al., 2017); em seguida, os animais foram anestesiados com KET (100 mg/kg, via IP) e xilazina (10 mg/kg, via IP), promovendo anestesia geral, sedação, analgesia e relaxamento muscular (SAMPAIO, 2016); e lidocaína (7 mg/kg, sem vasoconstrictor, via SC) para anestesia infiltrativa local (SAMPAIO, 2016). Todas as drogas foram aplicadas com volume de 1 mL a cada 350g de peso corporal. A utilização de dose anestésica única de KET (100 mg/kg) na sedoanalgesia para realização da estereotaxia, não influenciou na avaliação da atividade antidepressiva da KET no presente estudo, pois os animais passaram por tratamento crônico de 21 dias antes de serem realizados os testes eletroencefalográfico e comportamental.

Outros cuidados com o animal foram adotados, como alocação em caixas individuais até o fim do experimento, para os outros animais não danificarem a área onde foi realizada a estereotaxia; aplicação de gel lubrificante oftálmico durante o

procedimento, para evitar ressecamento ocular; o animal recebeu fonte luminosa térmica para reverter hipotermia originada pela anestesia; o animal foi observado até retorno completo da indução anestésica; a ração foi embebida em água e colocada próximo ao animal, assim como água também, para facilitar a deglutição e hidratar o animal após retorno anestésico.

Foram implantados eletrodos no hipocampo direito através de aparelho esterotáxico (Stoelting®, EUA), com os eletrodos torcidos bipolares de fio NiCr, diâmetro de 150 µm. Um parafuso adicional foi colocado na cavidade óssea frontal, que foi utilizado como eletrodo de referência. Os eletrodos foram fixados ao crânio com acrílico dental (figura 14). Para iniciar o tratamento, foram necessários esperar três dias após a implantação dos eletrodos, para recuperação completa do animal após o procedimento (MAGNI et al., 2007).

A confirmação da localização dos eletrodos implantados no hipocampo direito foi obtida após eutanásia dos animais, onde foram coletados os cérebros de um animal não submetido à estereotaxia e de outro que foi submetido, sendo o hipocampo cortado em seções, usando um micrótomo criostato (tipo CM1850 Leica®, Alemanha), coradas com cresyl violeta e examinados por microscópio de luz (Nikon®, Japão) (figura 15).



Figura 11: Ilustração do animal com cabo conectado à entrada micro-conectora do eletrodo. O EEG foi feito em caixa de acrílico (0,3 X 0,5 X 0,4 m), o fundo foi coberto com maravilha. Os ratos foram colocados individualmente na caixa e o cabo de aquisição foi ligado a um micro-conector na cabeça do animal, com os sinais da atividade elétrica capturados por aparelho da PowerLab®, onde esses animais ficaram andando livremente dentro de sua caixa. Fonte: figura do próprio autor.



Figura 12: Aparelho da PowerLab[®] para captação do EEG. Os ratos foram colocados individualmente na caixa e o cabo de aquisição foi ligado a um micro-conector na cabeça do animal, com os sinais da atividade elétrica capturados por aparelho da PowerLab[®]. As gravações do EEG foram analisadas através do programa LabChart 8 Add-ons, versão 8.0. Fonte: figura do próprio autor.

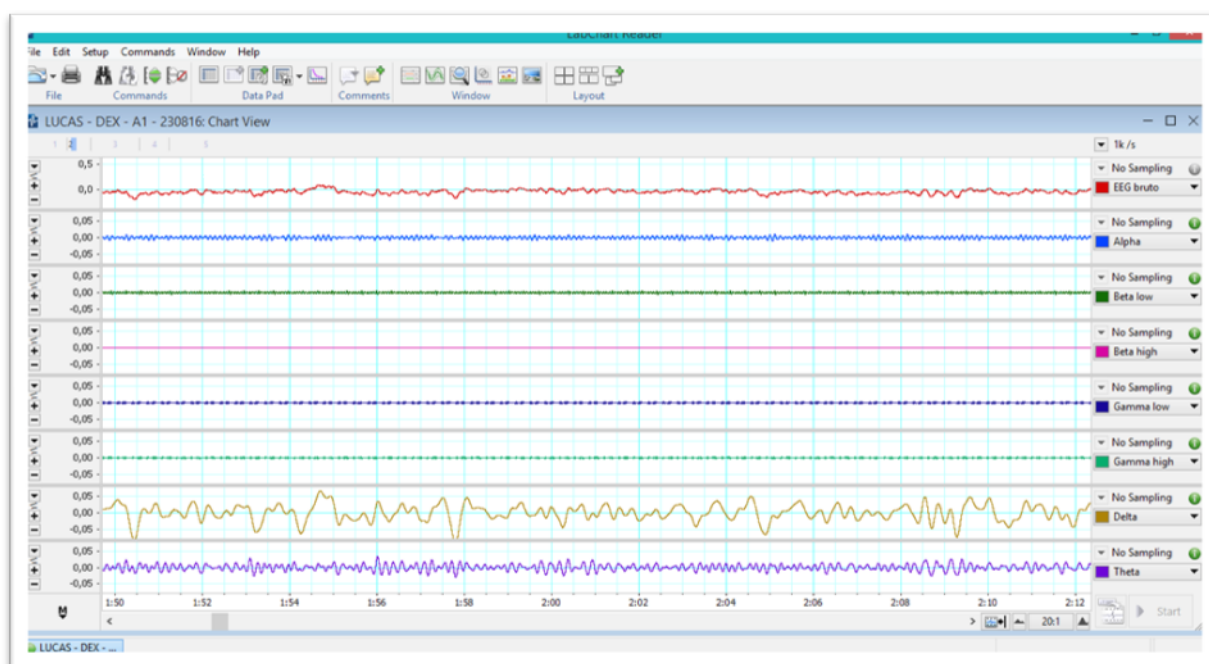


Figura 13: Vista da tela do programa LabChart[®]. Os sinais de atividade elétrica foram capturados por aparelho da PowerLab[®]. As gravações do EEG foram analisadas através do programa LabChart 8 Add-ons, versão 8.0, que utilizou o registro de EEG bruto como referência para separar o registro gráfico de cada banda de acordo com suas frequências específicas. Fonte: figura do próprio autor.

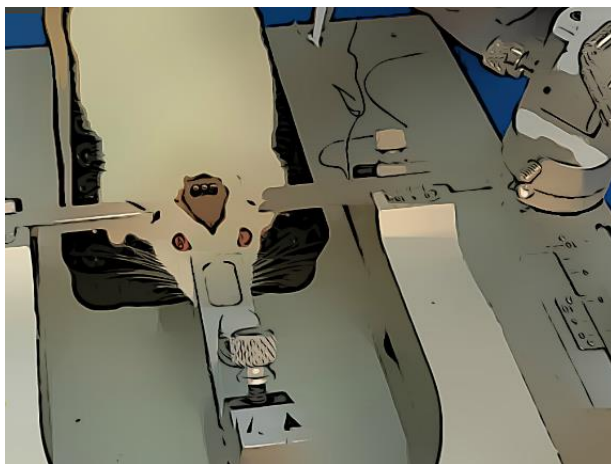


Figura 14: Ilustração do animal anestesiado no aparelho estereotáxico após término da estereotaxia. Os eletrodos foram fixados ao crânio do animal com acrílico dental. Para iniciar o tratamento, foram necessários esperar três dias após a implantação dos eletrodos, para recuperação completa do animal após o procedimento. Fonte: figura do próprio autor.

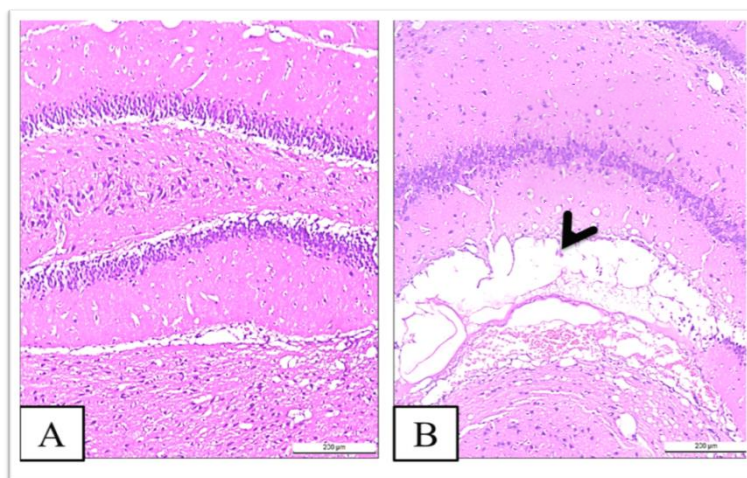


Figura 15: Histologia *postmortem* do hipocampo direito. A confirmação da localização correta dos eletrodos implantados no hipocampo direito foi obtida após eutanásia dos animais, onde foram coletados os cérebros de um animal não submetido à estereotaxia e de outro que foi submetido, sendo o hipocampo cortado em seções, usando um micrótomo criostato (tipo CM1850 Leica®, Alemanha), coradas com cresyl violeta e examinados por microscópio de luz (Nikon®, Japão). A – hipocampo controle; B – hipocampo com lesão pela inserção do eletrodo (seta preta), confirmando localização correta do eletrodo no hipocampo direito. Fonte: figura do próprio autor.

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As comparações dos resultados dos testes comportamentais foram feitas por análise de variância (ANOVA) *one-way* e Tukey como teste *post hoc*; e as comparações dos resultados do teste eletroencefalográfico foram feitas por ANOVA *two-way* e Tukey como teste *post hoc*, utilizando GraphPad Prism Software 6.0, versão para Windows, GraphPad Prism Software (San Diego, CA, USA). Os resultados foram considerados significativos para $p < 0,05$ e foram apresentados como média \pm erro padrão da média (EPM).

6. RESULTADOS

6.1. Campo aberto

No experimento de campo aberto não foram observadas alterações significativa no número de travessias entre todos os grupos estudados [$F(3,24) = 2.370$, $p=0,0957$] (figura 16 e tabela 2).

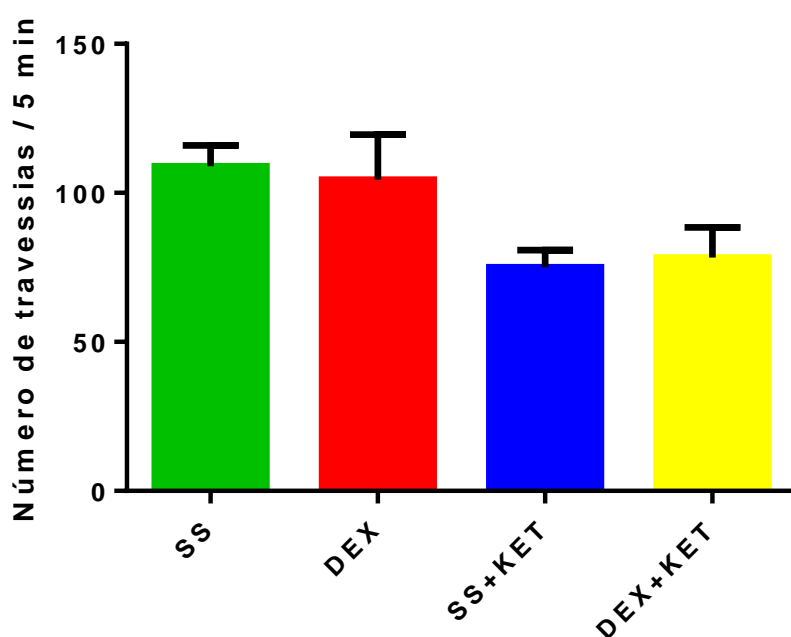


Figura 16: Efeitos no número de travessias no teste de campo aberto pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg,ip, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, sc, por 21 dias) em ratos. Os testes ocorreram no 21º dia de tratamento, 30 minutos após a aplicação da última droga. Cada barra representa a média ± EPM (n=8). *One-way ANOVA* seguido de Tukey como teste *post hoc*. Legenda: SS – solução salina; DEX – dexametasona; KET – cetamina.

Na razão de tempo centro/periferia, foi observada redução nesse parâmetro nos grupos SS+KET ($0,017 \pm 0,005$) e DEX+KET ($0,017 \pm 0,004$), quando comparados ao grupo SS ($0,066 \pm 0,009$) [$F(3.24) = 6.174$, $p=0,0029$] (figura 17 e tabela 3).

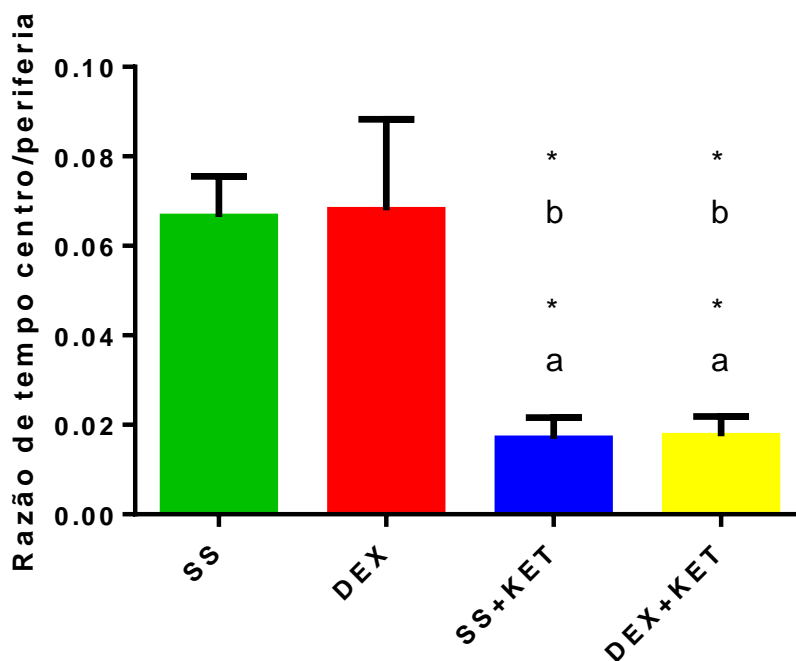


Figura 17: Efeitos na razão de tempo centro/periferia no teste de campo aberto pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, sc, por 21 dias) em ratos. Os testes ocorreram no 21º dia de tratamento, 30 minutos após a aplicação da última droga. Cada barra representa a média ± EPM (n=8). **a**, **b**, quando comparados aos grupos SS e DEX, respectivamente de acordo com *One-way* ANOVA seguido de Tukey como teste *post hoc* (* $p<0,05$). Legenda: SS – solução salina; DEX – dexametasona; KET – cetamina.

6.2. Nado forçado

Uma redução no tempo de imobilidade dos animais foi observada no grupo SS+KET ($25,36 \pm 1,416$), quando comparado aos grupos SS ($67,55 \pm 8,985$) e DEX ($69,43 \pm 7,078$). Contudo, esse efeito da KET foi revertido quando esse fármaco foi associada a DEX (DEX+KET: $82,10 \pm 10,99$) [$F(3,23) = 45.37$, $p < 0.0001$] (figura 18 e tabela 4).

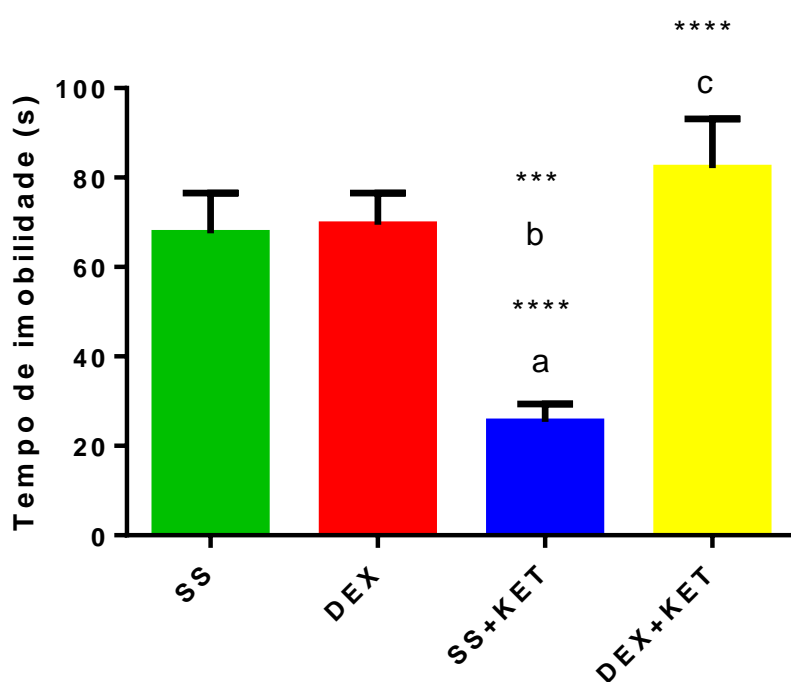


Figura 18: Efeitos no tempo de imobilidade no teste de nado forçado pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg,ip, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, sc, por 21 dias) em ratos. Os testes ocorreram no 21º dia de tratamento, 30 minutos após a aplicação da última droga. Cada barra representa a média ± EPM (n=8). **a, b, c** quando comparados aos grupos SS, DEX e SS+KET, respectivamente de acordo com *One-way* ANOVA seguido de Tukey como teste *post hoc* (** $p < 0.001$; **** $p < 0.0001$). Legenda: SS – solução salina; DEX – dexametasona; KET – cetamina.

Em relação ao tempo de *climbing* (figura 19 e tabela 5), foi observado redução nesse parâmetro no grupo tratado com DEX ($21,44 \pm 2,918$), quando comparado ao grupo SS ($75,66 \pm 17,30$). Esse efeito da DEX foi revertido na associação com KET (DEX+KET: $72,69 \pm 15,37$). Contudo, nenhum efeito foi observado no grupo KET ($86,78 \pm 7,219$) quando comparado ao grupo controle. [$F(3,28) = 5.686$, $p=0.0036$]

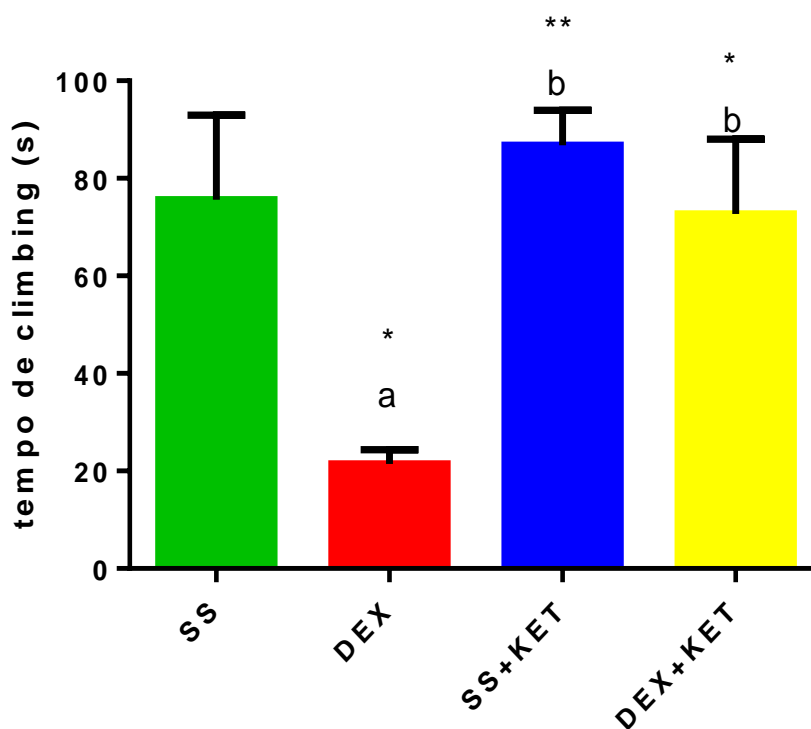


Figura 19: Efeitos no tempo de climbing no teste de nado forçado pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, ip, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, sc, por 21 dias) em ratos. Os testes ocorreram no 21º dia de tratamento, 30 minutos após a aplicação da última droga. Cada barra representa a média ± EPM (n=8). **a** e **b** quando comparados aos grupos SS e DEX de acordo com *One-way ANOVA* seguido de Tukey como teste *post hoc* (* $p<0.05$; ** $p<0.01$). Legenda: SS – solução salina; DEX – dexametasona; KET – cetamina.

6.3. Eletroencefalograma

A partir da análise dos resultados, foi observado aumento do poder espectral médio na banda alfa no grupo SS+KET no quinto ($9,25 \pm 0,13$), décimo ($9,25 \pm 0,12$), décimo quinto ($9,24 \pm 0,11$) e vigésimo ($9,10 \pm 0,12$) minutos em relação ao grupo SS (5 min: $8,60 \pm 0,14$; 10 min: $8,43 \pm 0,15$; 15 min: $8,43 \pm 0,13$; 20 min: $8,54 \pm 0,15$). Redução no poder espectral médio da banda alfa no grupo DEX+KET no décimo ($8,69 \pm 0,21$) minuto foi observado, quando comparado ao grupo SS+KET (10 min: $9,25 \pm 0,12$) [$F(3,98) = 16,98$, $p < 0,0001$] (figura 20 e tabela 6).

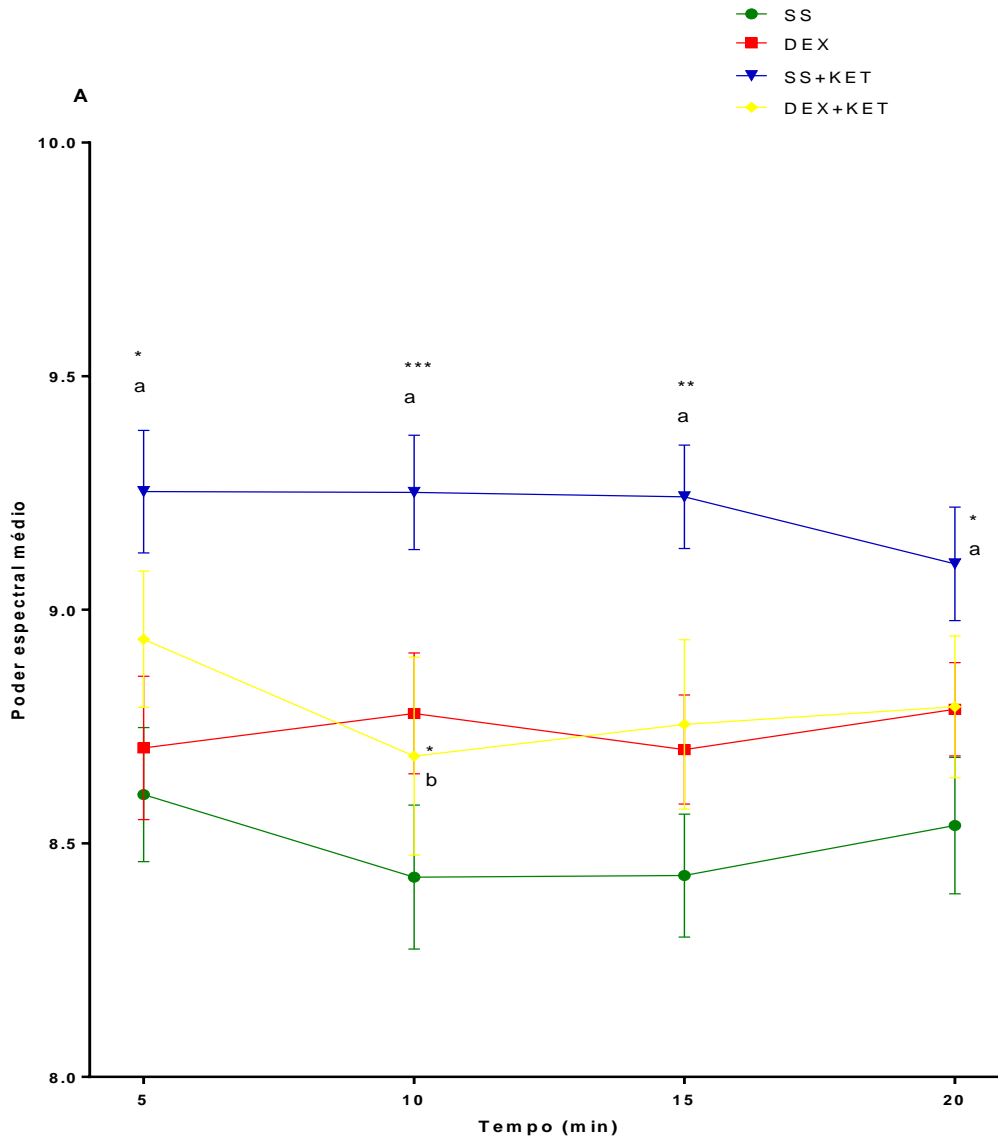


Figura 20: Efeitos no poder espectral médio da banda alfa (8-13 Hz) no eletroencefalograma pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, ip, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, sc, por 21 dias) em ratos. Os testes ocorreram no 21º dia de tratamento, 30 minutos após administração de todas as drogas. Cada barra representa a média ± EPM (n=8). **a** e **b** quando comparados aos grupos SS e SS+KET, respectivamente (*p<0.05; **p<0.01; ***p<0,001) de acordo com *Two-way ANOVA* seguido de Tukey como teste *post hoc*. Legenda: SS – solução salina; DEX – dexametasona; KET – cetamina.

Para a banda beta *low*, observou-se aumento no poder espectral médio no grupo DEX no décimo ($17,40 \pm 0,22$), décimo quinto ($17,35 \pm 0,11$) e vigésimo ($17,31 \pm 0,11$) minutos, quando comparado ao grupo SS (10 min: $16,01 \pm 0,32$; 15 min: $16,25 \pm 0,31$; 20 min: $16,20 \pm 0,32$). Contudo, uma redução no poder espectral médio dessa banda foi observado no grupo SS+KET no décimo ($16,34 \pm 0,34$) em relação ao grupo DEX [10 min: ($17,40 \pm 0,22$)]. Aumento no poder espectral médio da banda beta *low* foi também observado no grupo DEX+KET no quinto ($17,30 \pm 0,20$), décimo ($17,58 \pm 0,17$), décimo quinto ($17,52 \pm 0,16$) e vigésimo ($17,55 \pm 0,15$) minutos, quando comparado ao grupo SS e no décimo, décimo quinto e vigésimo minutos, quando comparado ao grupo SS+KET (10 min: $16,34 \pm 0,34$; 15 min: $16,34 \pm 0,35$; 20 min: $16,37 \pm 0,34$) [$F(3,99) = 23,08$, $p < 0,0001$] (figura 21 e tabela 7).

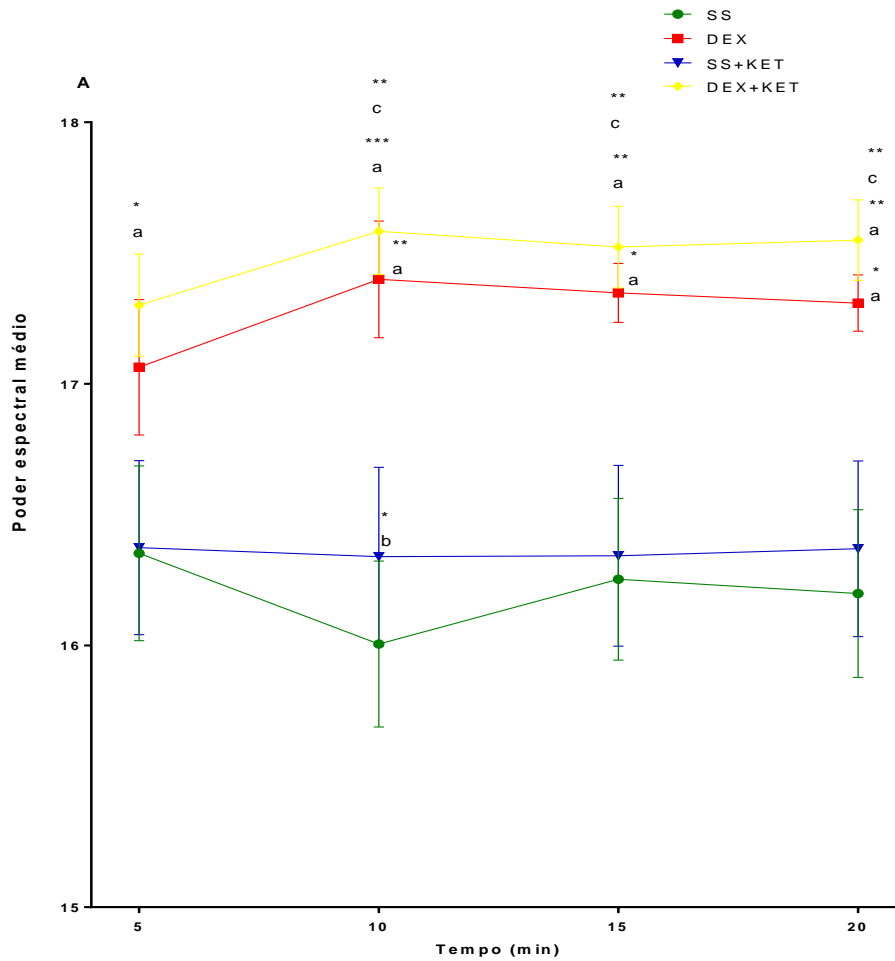


Figura 21: Efeitos no poder espectral médio da banda beta *low* (13-25 Hz) no eletroencefalograma pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, ip, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, sc, por 21 dias) em ratos. Os testes ocorreram no 21º dia de tratamento, 30 minutos após administração de todas as drogas. Cada barra representa a média ± EPM (n=8). **a**, **b**, **c** quando comparados aos grupos SS, DEX e SS+KET, respectivamente (*p<0.05; **p<0.01; ***p<0,001) de acordo com *Two-way* ANOVA seguido de Tukey como teste *post hoc*. Legenda: SS – solução salina; DEX – dexametasona; KET – cetamina.

Em relação a banda beta *high*, somente um aumento no poder espectral médio dessa banda foi evidenciado no grupo SS+KET no quinto (28,30 ± 0,31), décimo (28,32 ± 0,34) e décimo quinto (28,25 ± 0,32) minutos em relação ao grupo SS (5 min: 27,31 ± 0,34; 10 min: 26,86 ± 0,33; 15 min: 26,54 ± 0,47) [F(3,91) = 9,841, p<0,0001] (figura 22 e tabela 8).

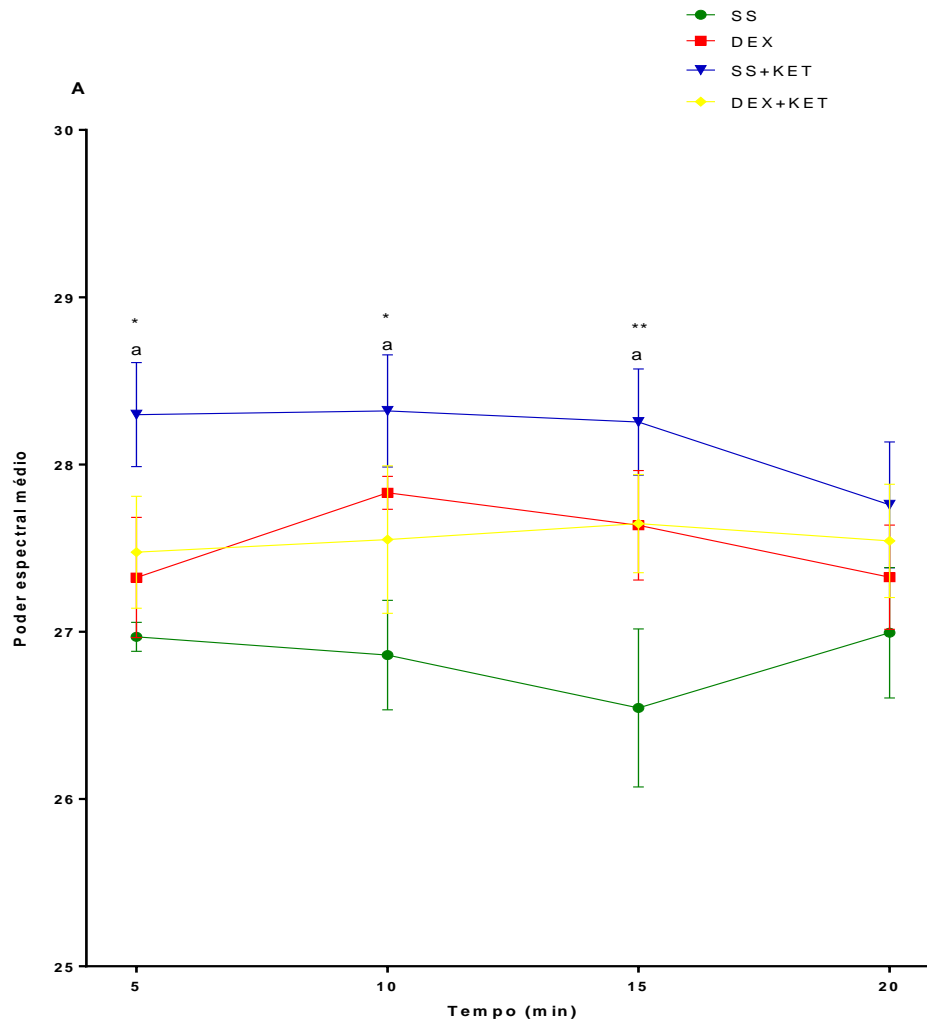


Figura 22: Efeitos no poder espectral médio da banda beta high (25-30 Hz) no eletroencefalograma pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, ip, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, sc, por 21 dias) em ratos. Os testes ocorreram no 21º dia de tratamento, 30 minutos após administração de todas as drogas. Cada barra representa a média ± EPM (n=8). **a** quando comparado ao grupo SS (*p<0.05; **p<0.01) de acordo com *Two-way* ANOVA seguido de Tukey como teste *post hoc*. Legenda: SS – solução salina; DEX – dexametasona; KET – cetamina.

Nenhum efeito significativo foi observado no poder espectral médio da banda delta entre todos os grupos estudados [$F(3.112) = 6.540, p=0.0004$] (figura 23 e tabela 9).

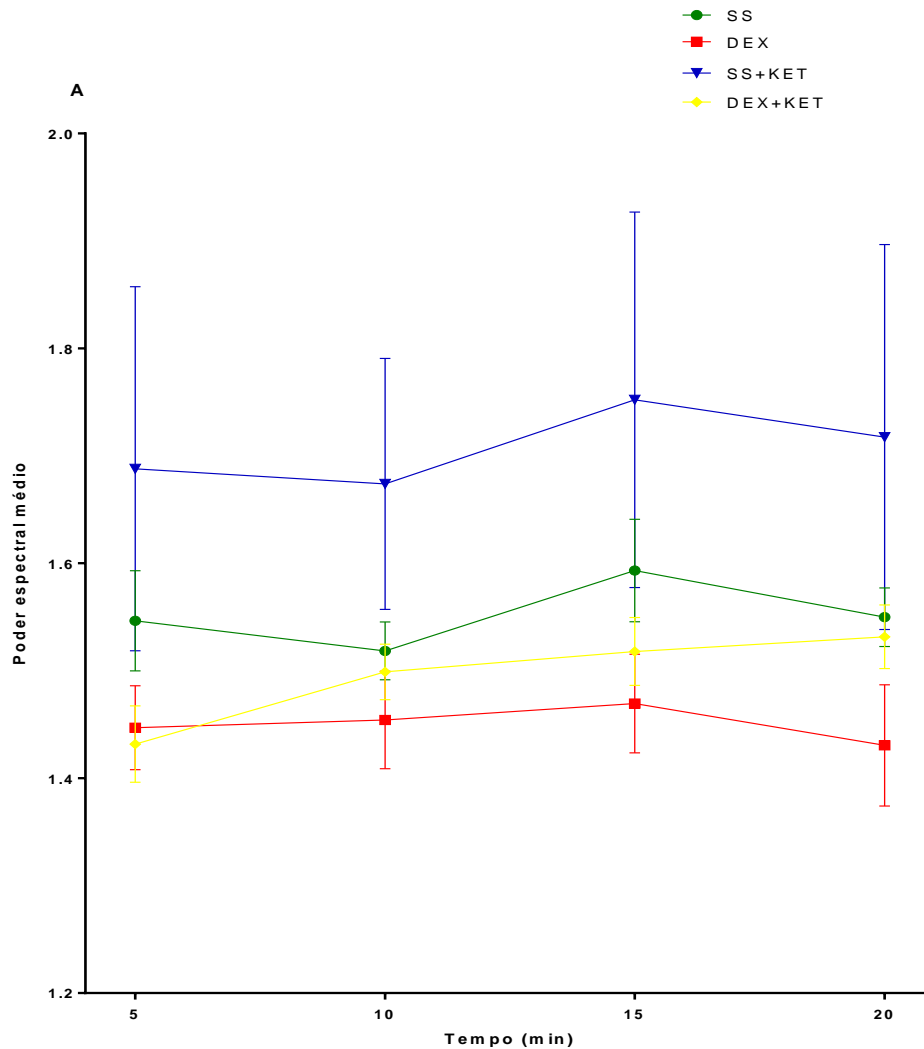


Figura 23: Efeitos no poder espectral médio da banda delta (<4 Hz) no eletroencefalograma pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, ip, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, sc, por 21 dias) em ratos. Os testes ocorreram no 21º dia de tratamento, 30 minutos após administração de todas as drogas. Cada barra representa a média ± EPM (n=8). *Two-way* ANOVA seguido de Tukey como teste *post hoc*. Legenda: SS – solução salina; DEX – dexametasona; KET – cetamina.

De maneira semelhante ao observado na banda delta. A banda teta também não apresentou nenhuma alteração entre os grupos estudados [$F(3,112) = 1,161, p=0,3278$] (figura 24 e tabela 10).

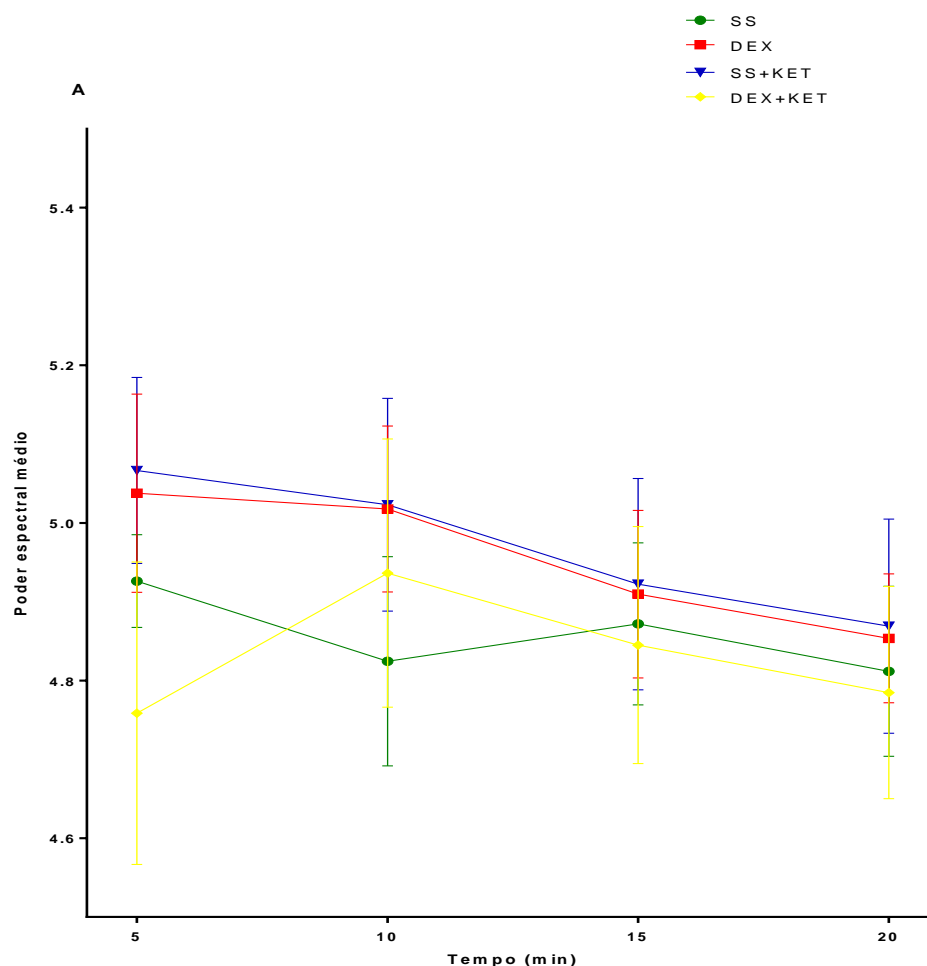


Figura 24: Efeitos no poder espectral médio da banda teta (4-8 Hz) no eletroencefalograma pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, ip, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, sc, por 21 dias) em ratos. Os testes ocorreram no 21º dia de tratamento, 30 minutos após administração de todas as drogas. Cada barra representa a média ± EPM (n=8). *Two-way* ANOVA seguido de Tukey como teste *post hoc*. Legenda: SS – solução salina; DEX – dexametasona; KET – cetamina.

7. DISCUSSÃO

Através da análise dos resultados foi observado que nenhuma diferença foi observada no teste de campo aberto entre os grupos avaliados. Revelando assim que a DEX e a KET não interferiram na atividade locomotora dos animais e conseqüentemente não prejudicaram motricidade dos animais. Resultado semelhante foi obtido em outro estudo, onde a administração aguda ou repetida por sete dias de DEX nas doses testadas de 4, 16 ou 64 µg/kg/dia não alterou significativamente a atividade locomotora no TCA de camundongos quando comparados com grupo controle (WRÓBEL et al., 2014).

Quanto a razão de tempo centro/periferia, observado no TCA, foi demonstrado que os animais tratados com KET sozinha ou associada a DEX diminuíram tempo no centro do aparato. Sugerindo assim um efeito ansiogênico. Contudo, a ação da KET no comportamento de ansiedade pode variar dependendo do tempo de tratamento, dose utilizada e espécie dos animais (Gonçalves et al., 2017; Da Silva et al., 2010).

Quanto a DEX, estudo realizado por Skupio e colaboradores (SKUPIO et al., 2015) também não encontraram alterações no número de travessias no TCA, após administração crônica da DEX em camundongos. Esses resultados foram semelhantes ao encontrado na nossa pesquisa após administração de DEX por 21 dias.

O Teste de Nado Forçado (TNF) é empregado como avaliação para tratamento da depressão, pois os antidepressivos diminuem o tempo de imobilidade dos animais. O fenótipo depressivo é inferido por prolongada imobilidade e comportamento ativo reduzido. Fármacos que são utilizados como modelo de depressão-símile, exemplo o tratamento repetido com corticosterona, pode influenciar o comportamento de ratos no TNF, aumentou o tempo de imobilidade nos animais (ZHAO et al., 2008).

Contudo, os nossos resultados mostraram que DEX, como modelo de depressão estabelecidos na literatura (LI et al., 2014a; WRÓBEL et al., 2014, 2015) não apresentou efeito no teste de nado forçado no tempo de imobilização dos animais. Contudo, em outro parâmetro de análise (tempo de *climbing*) a DEX foi positivo para mostrar depressão-símile. Acreditamos que esse resultado, no teste de nado forçado, tenha sido devido a baixa dose de DEX utilizado no nosso experimento.

Diferente dos nossos resultados, Li e colaboradores (2014a) demonstraram que a DEX aumentou o tempo de imobilidade em camundongos quando comparado ao grupo controle e apresentou um efeito de depressivo-símile. Contudo, o protocolo de tratamento e as doses da DEX foram diferentes da utilizada no nosso trabalho. Esses

autores realizaram a administração da DEX durante o período neonatal (1-3 dias) em doses variando de (0,1 - 0,5 mg/kg de peso corpóreo).

Em um estudo realizado por KO e colaboradores (2014) demonstraram que o tratamento com DEX promova efeitos adversos a longo prazo sobre a função motora, resultando em má interpretação dos seus efeitos crescentes sobre o comportamento de depressão-símile. Contudo, esses pesquisadores relacionaram o aumento do comportamento depressivo-símile observado nos animais tratados com DEX neonatal ao um efeito central.

O modelo de depressão-símile induzido por glicocorticoide em roedores demonstrou promover desregulação no eixo HHA. De acordo com a literatura, a DEX pode induzir uma variedade de sintomas psiquiátricos similares à depressão, mania e psicose afetiva. Hipocampo e Striatum são áreas do cérebro que mostram anormalidades morfológicas em pacientes com distúrbios do humor. Tanto a administração aguda quanto a repetida de DEX foram capazes de modificar a atividade de fármacos antidepressivos de vários grupos farmacológicos (WRÓBEL et al., 2015).

Embora a DEX tenha sido utilizada como modelo de depressão (Ko et al., 2014; Li et al., 2014a), dados da literatura tem apresentado resultados conflitantes. Um estudo realizado por Shishkina e colaboradores (2015) demonstraram que a DEX diminuiu o tempo de imobilidade dos animais no teste de nado forçado. Sugerindo assim um efeito antidepressivo-símile da DEX.

Em outro estudo, a DEX não mostrou alteração significativa no tempo de imobilidade no TNF. O autor hipotetizou que a administração neonatal de DEX mimetizou eventos de estresse neonatal e aumentou o comportamento depressivo-símile. Os resultados mostraram que a administração neonatal de DEX aumentou o comportamento depressivo-símile após estresse agudo. Contudo, no TNF, não houve diferença significativa na porcentagem de imobilidade observada entre o grupo DEX em comparação com o grupo salina (KO et al., 2014).

No teste de nado forçado, tempo de imobilidade, a KET apresentou efeito antidepressivo-símile e esse efeito foi revertido pela associação com DEX. Vários estudos tem demonstrado que cetamina, em doses subanestésicas, tem apresentado efeito antidepressivo tanto em animais (DO VALE et al., 2016; TAN et al., 2017) quando em humanos (ANDRADE, 2017; LÓPEZ-DÍAZ et al., 2017).

Evidências acumulativas mostraram que a administração aguda de antagonistas dos receptores NMDA em roedores exibiram efeitos antidepressivos e ansiolíticos em

vários modelos de depressão e ansiedade, onde esses efeitos podem ser constatados em testes de estresse inescapável e desamparo aprendido, tais como nos TNF e TCA (HAJ-MIRZAIAN et al., 2015).

Em concordância com os resultados obtidos, outro estudo encontrou que dose subanestésica de KET reduziu o aumento no tempo de imobilidade em ratos que recebam corticosterona em doses repetidas. Contudo, a administração do antagonista do receptor NMDA (Ro 63-1908), bloqueiou o comportamento de depressão-símile em camundongos jovens após exposição neonatal de DEX. Foi sugerido que o comportamento depressivo-símile observado em animais jovens pode ser uma consequência de alterações glutamatérgicas induzida pelos glicocorticóides (WRÓBEL et al., 2015).

Os ritmos cerebrais são biomarcadores fisiológicos e patológicos dos estados de repouso e atividade. Há amplas evidências de que as funções cognitivas, de acordo com a coordenação das respostas neurais, estão associadas com a atividade oscilatória sincronizada, sugerindo um mecanismo funcional das oscilações neurais em redes cerebrais. Além de seu papel no funcionamento normal do cérebro, há crescentes evidências de que a atividade oscilatória alterada pode estar associada a certos distúrbios neuropsiquiátricos, como a depressão, que envolvem déficit na cognição e comportamento disfuncional (UHLHAAS, 2011).

Os dados de EEG quantitativo compreendem sobre a atividade neural de diferentes sítios cerebrais em diferentes frequências. Métodos de análise de séries temporais permitem a quantificação da atividade cortical através do EEG e separar de forma confiável os diferentes componentes como as potências das bandas de frequência, delta (1-3 Hz), teta (4-7 Hz), alfa (8-12 Hz) e beta (13-25 Hz) (OLBRICH; ARNS, 2013).

Resultados obtidos na presente pesquisa para a banda alfa, como tendência de aumento desse espectro, no grupo tratado com DEX estão em conformidade com os resultados de outro estudo, onde foi visto que os corticosteróides podem desempenhar um papel na assimetria do EEG visto na depressão. Foi demonstrado que quatro dias de administração de 160mg de prednisona, glicocorticóide sintético, em indivíduos saudáveis, altera a lateralidade no EEG da banda alfa, aumentando a ativação frontal direita. Resultados semelhantes também foram mostrados após tratamento agudo com cortisol em indivíduos saudáveis. Efeitos agudos dos antidepressivos sobre o EEG são observados horas após uma dose aguda, em indivíduos saudáveis e em pacientes deprimidos (ALHAJ; WISNIEWSKI; MCALLISTER-WILLIAMS, 2011).

O ritmo alfa, geralmente definido em seres humanos como oscilações de 8 a 12 Hz, reflete um mecanismo potencialmente importante na depressão. A oscilação da banda alfa foi atribuída à diminuição da atividade cortical ou processamento. Os primeiros modelos de depressão postularam ativação diferencial de sistemas afetados positiva ou negativamente localizados nas regiões do córtex frontal esquerdo e direito, respectivamente. Demonstração de aumento de alfa frontal esquerdo e diminuição do alfa frontal direito estão associados com sintomas de depressão. Desde então, as assimetrias dos ritmos pré-frontais foram investigadas como biomarcadores da depressão (SMART; TIRUVADI; MAYBERG, 2015).

Aumento na atividade alfa tem sido frequentemente correlacionado com hipoativação cortical. No entanto, a assimetria da atividade cortical nem sempre foi encontrada na depressão e tem sido sugerido que essa discrepância pode ocorrer devido à heterogeneidade de pacientes e diferenças metodológicas utilizadas em diferentes laboratórios, em particular, a localização do eletrodo de referência pode influenciar se a assimetria será ou não vista (ALHAJ; WISNIEWSKI; MCALLISTER-WILLIAMS, 2011).

O fenômeno da prevalência da atividade beta em ambas as áreas cerebrais anteriores e posteriores no grupo deprimido pode ser explicada pela presença de sintomas de ansiedade. Sabe-se que a ansiedade é uma comorbidade comum na depressão. Nesta situação, a ansiedade aparece como um componente importante na estrutura da doença. Assim, nossos dados indicam que o aumento da potência beta sobre a região parietal pode servir como um parâmetro informativo no diagnóstico do primeiro estágio do transtorno depressivo (GRIN-YATSENKO et al., 2010).

Resultados da presente pesquisa mostraram tendência de aumento na banda beta, similarmente ao resultado de outro estudo, onde foi encontrado valores positivos para assimetria espectral, com aumento relativo da potência beta no EEG de grupo depressivo em comparação com valores de assimetria espectral negativos para o grupo controle no nível normal da banda beta. Esse achado confirma uma maior potência beta na depressão (HINRIKUS et al., 2010).

As alterações nas frequências normais de EEG foram demonstradas em pacientes deprimidos, embora com resultados inconsistentes. Contudo, uma observação adicional que pode ser importante para um completo entendimento da fisiopatologia da depressão é que há uma correlação temporal entre o EEG em altas frequências (banda beta) e pulsos secretivos de cortisol. Isto é importante, uma vez que pode fornecer uma explicação às

variações na excitação observadas na depressão, conhecidas por estarem ligadas a alterações no eixo HPA (ALHAJ; WISNIEWSKI; MCALLISTER-WILLIAMS, 2011).

Conforme observado em estudo, existe contradição em relação às diferenças entre depressão/ansiedade e controles em relação à assimetria no EEG frontal. Inconsistências na literatura sobre depressão são particularmente aparentes. As razões para essas discrepâncias não são claras, embora explicações especulativas tenham sido avançadas; é possível que determinadas características do estudo, por exemplo, características demográficas da amostra, abordagens de medição da depressão e procedimentos de registro do EEG possam ajudar a conciliar inconsistências na literatura, pois uma avaliação sistemática desses potenciais moderadores não foi realizada (THIBODEAU; JORGENSEN; KIM, 2006).

O estudo a seguir foi o primeiro a descrever os efeitos da infusão de KET em ondas lentas do sono no EEG e sua relação com a melhora dos sintomas depressivos em pacientes com TDM resistentes ao tratamento. A pesquisa demonstrou que uma única infusão de KET rápida e significativamente melhorou os sintomas depressivos dentro de duas horas. Estudo pré-clínico mostrou que aplicações de KET aumentaram a força sináptica no córtex pré-frontal de ratos, refletido por sinalização proteica pós-sináptica melhorada, maior sinaptogênese e intensificação das correntes pós-sinápticas excitatórias (DUNCAN et al., 2013).

De acordo com resultados obtidos no presente estudo, tendência de aumento na potência da banda delta foi observado no grupo tratado com KET quando comparado ao grupo solução salina. Resultados semelhantes foram obtidos em pesquisa *in vivo*, onde registros eletroencefalográficos em ratos mostraram que as aplicações intraperitoneais de KET e maleato de dizocilpina (MK-801), ambos os quais são antagonistas dos receptores NMDA, aumentaram a atividade de ondas lentas, como a banda delta (atividade entre 1 e 4 Hz) (DUNCAN et al., 2013).

Em contrapartida, estudo em humanos demonstrou que os efeitos de antagonistas não-competitivos de NMDA (exceto para a memantina) no EEG em córtex prefrontal de ratos diferiram entre menor e maior doses de antagonistas. KET nas doses de 2.5, 5 ou 10 mg/kg mostraram tendência em reduzir o poder espectral da banda delta, enquanto que em doses mais altas, 20 ou 30 mg/kg, os resultados mostraram tendência em aumentar o poder espectral dessa mesma banda (HIYOSHI et al., 2014).

Outro estudo que apoia as tendências dos resultados da presente pesquisa verificou que estudo eletroencefalográfico em ratos com aplicações intraperitoneais de

KET e maleato de dizocilpina (MK-801), ambos os quais são antagonistas dos receptores glutamatérgicos NMDA, aumentaram a atividade de ondas lentas do sono, como a banda delta (1-4 Hz). A relação entre atividade de ondas lentas e atividade sináptica cortical dos neurônios corticais foi mais tarde demonstrada em um conjunto extenso de experimentos empregando EEG de alta densidade em seres humanos, potencial de campo local em ratos e simulações em larga escala. Esses experimentos de atividade de ondas lentas e parâmetros individuais de onda lenta (incidência, amplitude e inclinação) são sensíveis marcadores de força sináptica cortical e sincronização de rede (DUNCAN et al., 2013).

Nos resultados da presente pesquisa, observou-se que houve uma tendência de aumento da banda teta nos grupos tratados com DEX e KET. Resultados contraditórios foram obtidos por um estudo, onde é relatado que a medição da potência teta mostra-se como um preditor significativo do tratamento, no entanto, os resultados foram na direção oposta, isto é, maior potência teta foi preditivo de uma diminuição maior nos sintomas depressivos. Essas diferenças nos achados podem ser resultantes de diferenças no medicamento e design do estudo (SPRONK et al., 2011).

A banda teta, muitas vezes definida em seres humanos como 4 a 8 Hz, reflete outro potencial marcador fisiopatológico para TDM. Conhecida principalmente pelo seu papel central nos circuitos hipocâmpais, a potência teta tem sido interpretada como um ritmo de condução para atividade regional, um possível mecanismo para memória coerente e processamento da atenção. As oscilações teta também demonstraram possuir propriedades de uma onda flutuante dentro do sistema límbico, sugerindo um mecanismo mais rico de função dependente da distribuição de teta, especialmente no contexto de interações límbico-corticais e atividade sincronizada à nível de rede. Interações entre regiões medianas temporais e o córtex pré-frontal parecem estar mediadas por oscilações teta, revelando um mecanismo-chave de comunicação entre regiões, implicados na memória, função executiva e depressão (SMART; TIRUVADI; MAYBERG, 2015).

No presente estudo, observou-se tendência no aumento das bandas alfa e teta nos grupos modelo de depressão-símile tratado com DEX e KET quando comparados à solução salina. Resultados semelhantes foram encontrados em outro estudo, onde aumento das potências alfa e teta foram observados em pacientes com estágios iniciais de depressão, além de excesso da potência alfa também estar associado a uma resposta favorável aos tratamentos farmacológicos antidepressivos (OLBRICH; ARNS, 2013).

A análise quantitativa do EEG de seres humanos acordados ajudam a determinar se, como, quando e em que dose um composto é eficaz no sistema nervoso central em

comparação com placebo. Por exemplo, dosagens de 100 mg dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, sertralina e zimelidina, induziram em indivíduos controles normais aumento da potência total do EEG, aumento e aceleração da banda alfa, bem como por uma atenuação e aceleração da banda delta (STEIGER; KIMURA, 2010).

Em estudo, foram comparados efeitos no EEG do potenciador de recaptação de serotonina, tianeptina, e o inibidor seletivo da recepção de serotonina, fluvoxamina. Ambos induziram alterações significativas na função cerebral após a administração, que diferiram em seu curso de tempo. A tianeptina apresentou uma pequena propriedade ativadora no EEG do placebo, com diminuição das bandas delta e teta; e aumento das bandas alfa e beta, seguidos mais tarde por sedação no EEG. Em contraste, a fluvoxamina induziu inicialmente sedação e posterior ativação. Pacientes deprimidos que responderam à fluoxetina, diferiram em sua assimetria alfa no EEG de repouso. A relação entre assimetria hemisférica e resposta ao tratamento interagiram com o gênero, sendo evidente em mulheres, mas não em pacientes deprimidos do sexo masculino (STEIGER; KIMURA, 2010).

Similarmente aos resultados da presente pesquisa, outro estudo encontrou que análises das frequências das bandas alfa e beta são utilizadas para explorar padrões depressivos em EEG, bem como padrões consistentes com excitação ansiosa ou medo. As bandas alfa (7,5-13,5 Hz), assim como beta low (14-20 Hz) e beta high (21-30 Hz) foram utilizadas para testar assimetria de lateralidade anterior e para avaliar caudalidade anterior vs. posterior. Nenhum dos efeitos foi significativo ($p > 0,05$), sugerindo que apesar da presença de depressão e de ansiedade com excitação em alguns pacientes, não apresentaram assimetrias previamente relatadas com depressão ou excitação ansiosa (OATHES et al., 2008).

Os resultados de um estudo indicam aumento do EEG em uma ampla gama de áreas corticais em pacientes na primeira fase da depressão, que emergiu como uma reação a estressores. Um aumento da atividade lenta (teta e alfa) no EEG padrão pode refletir uma diminuição da ativação cortical nessas regiões cerebrais. Aumento da potência beta pode correlacionar-se com sintomas de ansiedade que provavelmente apresenta um papel importante no início do transtorno depressivo (GRIN-YATSENKO et al., 2009). Excesso na potência da banda beta pode refletir uma excitação cortical destas regiões e aumento da atividade metabólica (GRIN-YATSENKO et al., 2010).

Em confirmação a tendências encontradas nos resultados da presente pesquisa, outro estudo encontrou diferenças no poder dos espectros de teta, alfa e beta. As

principais diferenças estão associadas com aumento das bandas teta, alfa, e beta no EEG de pacientes deprimidos. Valores teta superiores aos normais foram também descobertos na depressão. As evidências de hipoativação parietotemporal com base em excesso de alfa foram encontradas em adolescentes e adultos com depressão (GRIN-YATSENKO et al., 2009).

Em contraste aos resultados do presente estudo, outra pesquisa encontrou uma diminuição dos valores de assimetria espectral no grupo controle com aumento do comprimento dos sinais do EEG que pode ser evidenciado por uma diminuição de beta ou um aumento de teta durante longas gravações de EEG. Resultados do grupo controle mostraram claramente a mesma tendência, demonstrando que as potências alfa e beta diminuíram no final da sessão de gravação durante as condições de repouso, enquanto as potências delta e teta mostraram um aumento sistemático (HINRIKUS et al., 2010).

A importância das oscilações teta, alfa e beta para o TDM é suportado pelo fato de que o excesso generalizado de teta frontal relaciona-se com a não responsividade aos antidepressivos, enquanto que o excesso de teta na linha mediana frontal está associado a um resultado favorável ao tratamento; o excesso da banda alfa está associado a uma resposta favorável ao tratamento antidepressivo que diminuem a potência alfa e oscilações beta, positivamente correlacionados com depressão recidivante e número de episódios depressivos (FINGELKURTS; FINGELKURTS, 2015).

Especialmente no TDM, alterações nas faixas de frequências alfa e teta no EEG foram relatadas de forma consistente, e ambas essas medidas também têm sido associadas diferentemente com o tratamento. Assim, a interpretação dessas bandas permanece vaga. Por um lado, a potência alfa no EEG foi associada a uma função de marcha lenta que reflete a desconexão das áreas corticais do processamento de informação ativa e, conseqüentemente, aumento da potência alfa nas áreas occipital ou frontal foi interpretado como um estado cerebral de subvigília no TDM. Por outro lado, aumento da potência alfa no EEG durante o repouso, tem sido associado ao aumento da vigília do EEG no TDM e declínio alterado para diminuição do estado de vigília com atividades teta e delta elevadas (OLBRICH; ARNS, 2013).

Os efeitos obtidos sugerem que tanto a depressão quanto a ansiedade estão significativamente relacionadas com assimetria no EEG frontal em repouso. São necessários mais dados para estabelecer a presença ou ausência de uma relação semelhante envolvendo depressão e ansiedade. Embora os dados sugiram que a assimetria do EEG frontal em repouso não está especificamente relacionada com

depressão e ansiedade, é necessário mais investigação para avaliar a magnitude na assimetria frontal. Dois procedimentos de EEG são variáveis, além do esquema de referência, também explicam uma pequena fatia dessa variabilidade (THIBODEAU; JORGENSEN; KIM, 2006).

8. CONCLUSÃO

O modelo de depressão animal induzido por corticoide (dexametasona) é uma importante ferramenta para descoberta de novos agentes antidepressivos e estudo da etiologia da depressão. Acreditamos que a dose administrada de dexametasona (16 µg/kg/dia) foi baixa para induzir um efeito depressor completo, portanto estudos com doses maiores de dexametasona são necessários. A administração aguda de cetamina evidenciou efeitos antidepressivos/ansiolíticos relacionados a aumento no poder espectral médio das bandas cerebrais alfa e beta *high*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGO, Y. et al. Metabotropic glutamate 2/3 receptor antagonists improve behavioral and prefrontal dopaminergic alterations in the chronic corticosterone-induced depression model in mice. **Neuropharmacology**, v. 65, p. 29–38, fev. 2013.
- ALEKSANDROVA, L. R.; PHILLIPS, A. G.; WANG, Y. T. Antidepressant effects of ketamine and the roles of AMPA glutamate receptors and other mechanisms beyond NMDA receptor antagonism. **Journal of psychiatry & neuroscience : JPN**, v. 42, n. 2, p. 160175, 31 jan. 2017.
- ALHAJ, H.; WISNIEWSKI, G.; MCALLISTER-WILLIAMS, R. H. The use of the EEG in measuring therapeutic drug action: focus on depression and antidepressants. **Journal of Psychopharmacology**, v. 25, n. 9, p. 1175–1191, set. 2011.
- ALI, S. H. et al. Resveratrol ameliorates depressive-like behavior in repeated corticosterone-induced depression in mice. **Steroids**, v. 101, p. 37–42, set. 2015.
- ANDRADE, C. Ketamine for Depression, 4: In What Dose, at What Rate, by What Route, for How Long, and at What Frequency? **The Journal of clinical psychiatry**, 25 jul. 2017.
- ANIMALS, N. R. C. (US) C. FOR THE U. OF THE G. FOR THE C. AND U. OF L. **Guide for the Care and Use of Laboratory Animals** National Academies Press (US), , 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54050/>>. Acesso em: 28 nov. 2015
- ARCHER, J. Tests for emotionality in rats and mice: A review. **Animal Behaviour**, v. 21, n. 2, p. 205–235, maio 1973.
- ARSAND, D. R. Anti-inflamatório Dexametasona: Estudos de Biodegradabilidade , Toxicidade , Ocorrência e Degradação Oxidativa Avançada em Efluente Hospitalar. p. 121, 2010.
- BARBOSA, F. M. et al. Depressive behavior induced by unpredictable chronic mild stress increases dentin hypersensitivity in rats. **Archives of Oral Biology**, v. 80, p. 164–174, 15 ago. 2017.
- CADDY, C. et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults. **The Cochrane database of systematic reviews**, n. 9, p. CD011612, 23 set. 2015.

CONSTANT, I.; SABOURDIN, N. The EEG signal: a window on the cortical brain activity. **Paediatric anaesthesia**, v. 22, n. 6, p. 539–52, jun. 2012.

DO VALE, E. M. et al. Antinociceptive and Anti-Inflammatory Effects of Ketamine and the Relationship to Its Antidepressant Action and GSK3 Inhibition. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 119, n. 6, p. 562–573, dez. 2016.

DRAPIER, D. et al. Effects of acute fluoxetine, paroxetine and desipramine on rats tested on the elevated plus-maze. **Behavioural Brain Research**, v. 176, n. 2, p. 202–209, 25 jan. 2007.

DRINGENBERG, H. C.; DIAVOLITSIS, P. Electroencephalographic activation by fluoxetine in rats: role of 5-HT(1A) receptors and enhancement of concurrent acetylcholinesterase inhibitor treatment. **Neuropharmacology**, v. 42, n. 2, p. 154–61, fev. 2002.

DU, X.; PANG, T. Y. Is Dysregulation of the HPA-Axis a Core Pathophysiology Mediating Co-Morbid Depression in Neurodegenerative Diseases? **Frontiers in psychiatry**, v. 6, p. 32, 2015.

DUMAN, R. S.; AGHAJANIAN, G. K. Synaptic Dysfunction in Depression: Potential Therapeutic Targets. **Science**, v. 338, n. 6103, p. 68–72, 4 out. 2012.

DUNCAN, W. C. et al. Concomitant BDNF and sleep slow wave changes indicate ketamine-induced plasticity in major depressive disorder. **The international journal of neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 2, p. 301–11, 7 mar. 2013.

DUNCAN, W. C.; ZARATE, C. A. Ketamine, sleep, and depression: current status and new questions. **Current psychiatry reports**, v. 15, n. 9, p. 394, 16 set. 2013.

FEIFEL, D. Breaking Sad: Unleashing the Breakthrough Potential of Ketamine's Rapid Antidepressant Effects. **Drug Development Research**, v. 77, n. 8, p. 489–494, dez. 2016.

FILHO, A. J. M. C.; MACEDO, D.; FREITAS DE LUCENA, D. Ketamine's Legacy: New Targets for the Development of Rapid onset Antidepressant Drugs. **JSM Anxiety Depress**, v. 1, n. 3, 2016.

FINGELKURTS, A. A.; FINGELKURTS, A. A. Altered structure of dynamic electroencephalogram oscillatory pattern in major depression. **Biological psychiatry**, v. 77, n. 12, p. 1050–60, 15 jun. 2015.

FIOCRUZ. **Manipulação de animais de laboratório**. Disponível em:

<https://ceua.prpg.ufg.br/up/325/o/Manipulacao_de_animais_de_laboratorio_FIOCRZ.pdf?1332167162>. Acesso em: 4 fev. 2016.

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

GRIN-YATSENKO, V. A. et al. EEG Power Spectra at Early Stages of Depressive Disorders. **Journal of Clinical Neurophysiology**, v. 26, n. 6, p. 401–406, dez. 2009.

GRIN-YATSENKO, V. A. et al. Independent component approach to the analysis of EEG recordings at early stages of depressive disorders. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, v. 121, n. 3, p. 281–9, mar. 2010.

GUPTA, D.; RADHAKRISHNAN, M.; KURHE, Y. Effect of a novel 5-HT₃ receptor antagonist 4i, in corticosterone-induced depression-like behavior and oxidative stress in mice. **Steroids**, v. 96, p. 95–102, abr. 2015.

HAIJ-MIRZAIAN, A. et al. Blockade of NMDA receptors reverses the depressant, but not anxiogenic effect of adolescence social isolation in mice. **European journal of pharmacology**, v. 750, p. 160–6, 5 mar. 2015.

HASSAMAL, S.; SPIVEY, M.; PANDURANGI, A. K. Augmentation Therapy With Serial Intravenous Ketamine Over 18 Months in a Patient With Treatment Resistant Depression. **Clinical neuropharmacology**, v. 38, n. 5, p. 212–6, jan. 2015.

HINRIKUS, H. et al. Spectral features of EEG in depression. **Biomedizinische Technik. Biomedical engineering**, v. 55, n. 3, p. 155–61, jun. 2010.

HIYOSHI, T. et al. Differential effects of NMDA receptor antagonists at lower and higher doses on basal gamma band oscillation power in rat cortical electroencephalograms. **Neuropharmacology**, v. 85, p. 384–96, out. 2014.

IADAROLA, N. D. et al. Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: a perspective review. **Therapeutic advances in chronic disease**, v. 6, n. 3, p. 97–114, maio 2015.

IJIMA, M. et al. Pharmacological characterization of repeated corticosterone injection-

induced depression model in rats. **Brain research**, v. 1359, p. 75–80, 4 nov. 2010.

KAVALALI, E. T.; MONTEGGIA, L. M. Synaptic Mechanisms Underlying Rapid Antidepressant Action of Ketamine. **American Journal of Psychiatry**, v. 169, n. 11, p. 1150–1156, nov. 2012.

KEYLOUN, K. R. et al. Adherence and Persistence Across Antidepressant Therapeutic Classes: A Retrospective Claims Analysis Among Insured US Patients with Major Depressive Disorder (MDD). **CNS Drugs**, v. 31, n. 5, p. 421–432, 4 maio 2017.

KO, M.-C. et al. Neonatal glucocorticoid treatment increased depression-like behaviour in adult rats. **The international journal of neuropsychopharmacology**, v. 17, n. 12, p. 1995–2004, dez. 2014.

LEBEDEVA, K. A.; CARUNCHO, H. J.; KALYNCHUK, L. E. Cyclical corticosterone administration sensitizes depression-like behavior in rats. **Neuroscience Letters**, v. 650, p. 45–51, 13 maio 2017.

LI, L.; VLISIDES, P. E. Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. **Frontiers in human neuroscience**, v. 10, p. 612, 2016.

LI, S.-X. et al. Role of the NMDA receptor in cognitive deficits, anxiety and depressive-like behavior in juvenile and adult mice after neonatal dexamethasone exposure. **Neurobiology of disease**, v. 62, p. 124–34, fev. 2014a.

LI, S.-X. et al. Antidepressant Effects of Ketamine on Depression-like Behavior in Juvenile Mice after Neonatal Dexamethasone Exposure. **doi.org**, v. 12, n. 2, p. 124–127, 28 ago. 2014b.

LIMA, C. A. A. et al. Oral dexamethasone decreases postoperative pain, swelling, and trismus more than diclofenac following third molar removal: a randomized controlled clinical trial. **Oral and Maxillofacial Surgery**, 8 jun. 2017.

LÓPEZ-DÍAZ, Á. et al. Use of repeated intravenous ketamine therapy in treatment-resistant bipolar depression with suicidal behaviour: a case report from Spain. **Therapeutic advances in psychopharmacology**, v. 7, n. 4, p. 137–140, abr. 2017.

MAGNI, D. V. et al. Creatine decreases convulsions and neurochemical alterations induced by glutaric acid in rats. **Brain research**, v. 1185, p. 336–45, 14 dez. 2007.

MAGNI, D. V. et al. Lipopolysaccharide enhances glutaric acid-induced seizure

susceptibility in rat pups: behavioral and electroencephalographic approach. **Epilepsy research**, v. 93, n. 2–3, p. 138–48, fev. 2011.

MIN, B.-K. et al. Focused ultrasound-mediated suppression of chemically-induced acute epileptic EEG activity. **BMC neuroscience**, v. 12, p. 23, jan. 2011.

NICIU, M. J. et al. Glutamate and its receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. **Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)**, v. 121, n. 8, p. 907–24, ago. 2014.

OATHES, D. J. et al. Worry, generalized anxiety disorder, and emotion: Evidence from the EEG gamma band. **Biological Psychology**, v. 79, n. 2, p. 165–170, 2008.

OLBERT, M. et al. Beneficial effect of nanoparticles over standard form of zinc oxide in enhancing the anti-inflammatory activity of ketoprofen in rats. **Pharmacological Reports**, v. 69, n. 4, p. 679–682, 9 ago. 2017.

OLBRICH, S.; ARNS, M. EEG biomarkers in major depressive disorder: discriminative power and prediction of treatment response. **International review of psychiatry (Abingdon, England)**, v. 25, n. 5, p. 604–18, out. 2013.

OLBRICH, S.; VAN DINTEREN, R.; ARNS, M. Personalized Medicine: Review and Perspectives of Promising Baseline EEG Biomarkers in Major Depressive Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **Neuropsychobiology**, v. 72, n. 3–4, p. 229–240, 23 fev. 2016.

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

REMIÃO, F. **Cetamina: Mecanismo de ação**. Disponível em: <<http://cetamina-ffup.blogspot.com.br/2009/05/mecanismo-de-accao.html>>. Acesso em: 3 jul. 2017.

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

SAMPAIO, L. R. L. **Efeitos Antipsicóticos Da Associação De Clorpromazina E Ácido Lipóico Em Modelo De Esquizofrenia Induzido Por Cetamina Em Ratos**. [s.l.] Universidade Federal do Ceará, 2016.

SAMPAIO, L. R. L. et al. Electroencephalographic study of chlorpromazine alone or combined with alpha-lipoic acid in a model of schizophrenia induced by ketamine in rats. **Journal of Psychiatric Research**, v. 86, p. 73–82, mar. 2017.

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

SILVA, M. C. C. et al. Augmentation therapy with alpha-lipoic acid and desvenlafaxine: a future target for treatment of depression? **Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology**, v. 386, n. 8, p. 685–95, 16 ago. 2013.

SILVA, M. C. C. et al. Evidence for protective effect of lipoic acid and desvenlafaxine on oxidative stress in a model depression in mice. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 64, p. 142–8, 4 jan. 2016.

SKUPIO, U. et al. Behavioral and molecular alterations in mice resulting from chronic treatment with dexamethasone: relevance to depression. **Neuroscience**, v. 286, p. 141–50, 12 fev. 2015.

SMART, O. L.; TIRUVADI, V. R.; MAYBERG, H. S. Multimodal approaches to define network oscillations in depression. **Biological psychiatry**, v. 77, n. 12, p. 1061–70, 15 jun. 2015.

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

SOUSA, C. N. S. DE et al. Reversal of corticosterone-induced BDNF alterations by the natural antioxidant alpha-lipoic acid alone and combined with desvenlafaxine: Emphasis on the neurotrophic hypothesis of depression. **Psychiatry research**, 1 set. 2015.

SPRONK, D. et al. An investigation of EEG, genetic and cognitive markers of treatment response to antidepressant medication in patients with major depressive disorder: a pilot study. **Journal of affective disorders**, v. 128, n. 1–2, p. 41–8, jan. 2011.

STAHL, S. M. **Stahl's Essencial Psychopharmacology**. Disponível em: <[http://stahlonline.cambridge.org/essential_4th_chapter.jsf?page=chapter6_introduction.htm&name=Chapter 6&title=Description of mood disorders#c02598-6-1](http://stahlonline.cambridge.org/essential_4th_chapter.jsf?page=chapter6_introduction.htm&name=Chapter%206&title=Description%20of%20mood%20disorders#c02598-6-1)>. Acesso em: 27 jan. 2016.

STEIGER, A.; KIMURA, M. Wake and sleep EEG provide biomarkers in depression. **Journal of Psychiatric Research**, v. 44, n. 4, p. 242–252, mar. 2010.

SYNTEC. **Cetamin® (Cloridrato de Cetamina 10%)**. Disponível em: <<http://syntecvet.com.br/wp-content/uploads/2016/06/Bula-Cetamin-10-ml-e-50-ml.pdf>>. Acesso em: 3 jul. 2017.

TAN, S. et al. Ketamine Alleviates Depressive-Like Behaviors via Down-Regulating Inflammatory Cytokines Induced by Chronic Restraint Stress in Mice. **Biological & pharmaceutical bulletin**, v. 40, n. 8, p. 1260–1267, 2017.

THIBODEAU, R.; JORGENSEN, R. S.; KIM, S. Depression, anxiety, and resting frontal EEG asymmetry: a meta-analytic review. **Journal of abnormal psychology**, v. 115, n. 4, p. 715–29, nov. 2006.

TÓTH, A.; ZÁBORSZKY, L.; DÉTÁRI, L. EEG effect of basal forebrain neuropeptide Y administration in urethane anaesthetized rats. **Brain research bulletin**, v. 66, n. 1, p. 37–42, 15 jul. 2005.

TRULLAS, R.; SKOLNICK, P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. **European journal of pharmacology**, v. 185, n. 1, p. 1–10, 21 ago. 1990.

UHLHAAS, P. J. High-frequency oscillations in schizophrenia. **Clinical EEG and neuroscience**, v. 42, n. 2, p. 77–82, abr. 2011.

VASCONCELOS, A. S. et al. Subchronic administration of riparin III induces antidepressive-like effects and increases BDNF levels in the mouse hippocampus. **Fundamental & clinical pharmacology**, v. 29, n. 4, p. 394–403, ago. 2015.

WHO. **WHO | Depression**. Disponível em: <<http://www.who.int/libezproxy.open.ac.uk/mediacentre/factsheets/fs369/en/>>. Acesso em: 26 jan. 2016.

WRÓBEL, A. et al. The depressogenic-like effect of acute and chronic treatment with dexamethasone and its influence on the activity of antidepressant drugs in the forced swim test in adult mice. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 54, p. 243–8, 3 out. 2014.

WRÓBEL, A. et al. The effect of imipramine, ketamine, and zinc in the mouse model of

depression. **Metabolic brain disease**, v. 30, n. 6, p. 1379–86, dez. 2015.

YANG, C. et al. R-ketamine: a rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects. **Translational psychiatry**, v. 5, p. e632, jan. 2015.

ZHANG, J.; LI, S.; HASHIMOTO, K. R (-)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 116, p. 137–141, jan. 2014.

ZHAO, Y. et al. A mouse model of depression induced by repeated corticosterone injections. **European journal of pharmacology**, v. 581, n. 1–2, p. 113–20, 26 fev. 2008.

ZUARDI, A. W. **FISIOLOGIA DO ESTRESSE E SUA INFLUÊNCIA NA SAÚDE.**

Disponível em:

<http://www.academia.edu/8514738/FISIOLOGIA_DO_ESTRESSE_E_SUA_INFLUÊNCIA_NA_SAÚDE>. Acesso em: 2 jul. 2017.

APÊNDICE A

ESTATÍSTICA (MÉDIA ± EPM) DOS TESTES COMPORTAMENTAIS E EEG

1. ESTUDO COMPORTAMENTAL

CAMPO ABERTO				
	SS	DEX	SS+KET	DEX+KET
Nº DE TRAVESSIAS	108,9 ± 7.060	104.4 ± 15.25	75.00 ± 5.753	78.29 ± 10.16

Tabela 2: Estatística (média ± EPM) para os efeitos no número de travessias no teste de campo aberto pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, via SC, por 21 dias) em ratos (n=8). Os testes ocorreram no 21º dia de tratamento, 30 minutos após a aplicação da última droga. Os testes comportamentais iniciaram, logo após o teste eletroencefalográfico. Legenda: SS – solução salina; DEX – dexametasona; KET – cetamina. *One-way* ANOVA seguido de Tukey como teste *post hoc*.

CAMPO ABERTO				
	SS	DEX	SS+KET	DEX+KET
CENTRO/PERIFERIA	0.066 ± 0.009	0.068 ± 0.020	0.017 ± 0.005	0.017 ± 0.004

Tabela 3: Estatística (média ± EPM) para os efeitos na razão de tempo centro/periferia no teste de campo aberto pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, via SC, por 21 dias) em ratos (n=8). Os testes ocorreram no 21º dia de tratamento, 30 minutos após a aplicação da última droga. Os testes comportamentais iniciaram, logo após o teste eletroencefalográfico. Legenda: SS – solução salina; DEX – dexametasona; KET – cetamina. *One-way* ANOVA seguido de Tukey como teste *post hoc*.

NADO FORÇADO				
	SS	DEX	SS+KET	DEX+KET
IMOBILIDADE (s)	67.55 ± 8.985	69.43 ± 20.02	25.36 ± 1.416	82.10 ± 10.99

Tabela 4: Estatística (média ± EPM) para os efeitos no tempo de imobilidade no teste de nado forçado pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, via SC, por 21 dias) em ratos (n=8). Os testes ocorreram no 21º dia de tratamento, 30 minutos após a aplicação da última droga. Os testes comportamentais iniciaram, logo após o teste eletroencefalográfico. Legenda: SS – solução salina; DEX – dexametasona; KET – cetamina. *One-way* ANOVA seguido de Tukey como teste *post hoc*.

NADO FORÇADO				
	SS	DEX	SS+KET	DEX+KET
CLIMBING (s)	75.66 ± 17.30	21.44 ± 2.918	86.78 ± 7.219	72.69 ± 15.37

Tabela 5: Estatística (média ± EPM) para os efeitos no tempo de *climbing* no teste de nado forçado pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, via SC, por 21 dias) em ratos (n=8). Os testes ocorreram no 21º dia de tratamento, 30 minutos após a aplicação da última droga. Os testes comportamentais iniciaram, logo após o teste eletroencefalográfico. Legenda: SS – solução salina; DEX – dexametasona; KET – cetamina. *One-way* ANOVA seguido de Tukey como teste *post hoc*.

2. ESTUDO ELETROENCEFALOGRÁFICO

ALFA				
	SS	DEX	SS+KET	DEX+KET
5 min	8.60 ± 0.14	8.70 ± 0.15	9.25 ± 0.13	8.94 ± 0.15
10 min	8.43 ± 0.15	8.78 ± 0.13	9.25 ± 0.12	8.69 ± 0.21
15 min	8.43 ± 0.13	8.70 ± 0.12	9.24 ± 0.11	8.75 ± 0.18
20 min	8.54 ± 0.15	8.79 ± 0.10	9.10 ± 0.12	8.79 ± 0.15

Tabela 6: Estatística (média ± EPM) para os efeitos no poder espectral médio da banda alfa (8-13 Hz) no eletroencefalograma pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, via SC, por 21 dias) em ratos (n=8). Os testes ocorreram no 21º dia de tratamento, 30 minutos após a aplicação da última droga. Legenda: SS – solução salina; DEX – dexametasona; KET – cetamina. *Two-way* ANOVA seguido de Tukey como teste *post hoc*.

BETA LOW				
	SS	DEX	SS+KET	DEX+KET
5 min	16.35 ± 0.33	17.06 ± 0.26	16.37 ± 0.33	17.30 ± 0.20
10 min	16.01 ± 0.32	17.40 ± 0.22	16.34 ± 0.34	17.58 ± 0.17
15 min	16.25 ± 0.31	17.35 ± 0.11	16.34 ± 0.35	17.52 ± 0.16
20 min	16.20 ± 0.32	17.31 ± 0.11	16.37 ± 0.34	17.55 ± 0.15

Tabela 7: Estatística (média ± EPM) para os efeitos no poder espectral médio da banda beta low (13-25 Hz) no eletroencefalograma pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, via SC, por 21 dias) em ratos (n=8). Os testes ocorreram no 21º dia de tratamento, 30 minutos após a aplicação da última droga. Legenda: SS – solução salina; DEX – dexametasona; KET – cetamina. *Two-way* ANOVA seguido de Tukey como teste *post hoc*.

BETA HIGH				
	SS	DEX	SS+KET	DEX+KET
5 min	27.31 ± 0.34	27.32 ± 0.36	28.30 ± 0.31	27.48 ± 0.33
10 min	26.86 ± 0.33	27.83 ± 0.10	28.32 ± 0.34	27.55 ± 0.44
15 min	26.54 ± 0.47	27.64 ± 0.33	28.25 ± 0.32	27.65 ± 0.29
20 min	26.99 ± 0.39	27.33 ± 0.31	27.76 ± 0.38	27.54 ± 0.34

Tabela 8: Estatística (média ± EPM) para os efeitos no poder espectral médio da banda beta high (25-30 Hz) no eletroencefalograma pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, via SC, por 21 dias) em ratos (n=8). Os testes ocorreram no 21º dia de tratamento, 30 minutos após a aplicação da última droga. Legenda: SS – solução salina; DEX – dexametasona; KET – cetamina. *Two-way* ANOVA seguido de Tukey como teste *post hoc*.

DELTA				
	SS	DEX	SS+KET	DEX+KET
5 min	1.546 ± 0.05	1.447 ± 0.04	1.688 ± 0.17	1.432 ± 0.04
10 min	1.518 ± 0.03	1.454 ± 0.05	1.674 ± 0.12	1.499 ± 0.03
15 min	1.593 ± 0.05	1.469 ± 0.05	1.752 ± 0.17	1.518 ± 0.03
20 min	1.550 ± 0.03	1.431 ± 0.06	1.717 ± 0.18	1.532 ± 0.03

Tabela 9: Estatística (média ± EPM) para os efeitos no poder espectral médio da banda delta (<4 Hz) no eletroencefalograma pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, via SC, por 21 dias) em ratos (n=8). Os testes ocorreram no 21º dia de tratamento, 30 minutos após a aplicação da última droga. Legenda: SS – solução salina; DEX – dexametasona; KET – cetamina. *Two-way* ANOVA seguido de Tukey como teste *post hoc*.

TETA				
	SS	DEX	SS+KET	DEX+KET
5 min	4.926 ± 0.06	5.038 ± 0.13	5.067 ± 0.12	4.758 ± 0.19
10 min	4.824 ± 0.13	5.018 ± 0.11	5.023 ± 0.13	4.936 ± 0.17
15 min	4.872 ± 0.10	4.910 ± 0.11	4.922 ± 0.13	4.845 ± 0.15
20 min	4.812 ± 0.11	4.854 ± 0.08	4.869 ± 0.14	4.785 ± 0.13

Tabela 10: Estatística (média ± EPM) para os efeitos no poder espectral médio da banda teta (4-8 Hz) no eletroencefalograma pela administração aguda de cetamina (10 mg/kg, via IP, aplicada no 21º dia após 30 minutos da administração de SS ou DEX), associada ou não com a dexametasona (16 µg/kg, via SC, por 21 dias) em ratos (n=8). Os testes ocorreram no 21º dia de tratamento, 30 minutos após a aplicação da última droga. Legenda: SS – solução salina; DEX – dexametasona; KET – cetamina. *One-way ANOVA* seguido de Tukey como teste *post hoc*.

A

EEG	DEX	KET	DEX+KET
ALFA	0	↑ (SALINA)	↓ (KET)
BETA LOW	↑ (SALINA)	↓ (DEX)	↑ (SALINA E KET)
BETA HIGH	0	↑ (SALINA)	0
DELTA	0	0	0
TETA	0	0	0

B

TESTE DE CAMPO ABERTO	DEX	KET	DEX+KET
NUMERO DE TRAVESSIAS	0	0	0
RAZÃO DE TEMPO CENTRO/PERIFERIA	0	↓ (SALINA)	↓ (SALINA)

C

TESTE DE NADO FORÇADO	DEX	KET	DEX+KET
TEMPO DE IMOBILIDADE	0	↓ (SALINA E DEX)	↑ (KET)
TEMPO DE CLIMBING	↓ (SALINA)	↑ (DEX)	↑ (DEX)

Tabela 11: Resumo das principais alterações no EEG e testes comportamentais. A - eletroencefalograma; B - teste de campo aberto; C - teste de nado forçado. Legenda: 0 - não houve efeito; ↑ - aumento; ↓ - redução; DEX - dexametasona; KET - cetamina.

APÊNDICE B

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO NA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



Universidade Federal do Ceará
 Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA
 Rua: Coronel Nunes de Melo, 1127 Rodolfo Teófilo
 Cep: 60430970 Fortaleza – CE

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado “ESTUDO ELETROENCEFALOGRÁFICO E COMPORTAMENTAL DA CETAMINA EM MODELO DE DEPRESSÃO-LIKE INDUZIDO POR DEXAMETASONA EM RATOS”, protocolo 18/16, sob responsabilidade de Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização, pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica, para fins de pesquisa científica encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de nº 8 de outubro de 2008, do Decreto 6899 de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA – UFC) da Universidade Federal do Ceará, em reunião em 13 de abril de 2016.

Vigência do projeto	02/2015 à 02/2017
Espécie/Linhagem	Rato Wistar
Nº de Animais	90
Peso	200 a 300 g
Sexo	Macho
Origem	Biotério Central da UFC

Fortaleza, 29 de junho de 2017

Alexandre Havt Bindá

Prof. Dr. Alexandre Havt Bindá
 Coordenador do CEUA UFC
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
ALEXANDRE HAVT BINDÁ
 COORDENADOR DA COMISSÃO DE ÉTICA E NO USO COM
 ANIMAIS - CEUA/UFC - INSCRIÇÃO SIAPE: 100002