



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

DILAILSON CARLOS COSTA JÚNIOR

AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL DO TIPO DEPRESSIVO EM CAMUNDONGOS
C57BL/6 SUBMETIDOS AO USO PROLONGADO DE OMEPRAZOL

FORTALEZA

2022

DILAILSON CARLOS COSTA JÚNIOR

**AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL DO TIPO DEPRESSIVO EM CAMUNDONGOS
C57BL/6 SUBMETIDOS AO USO PROLONGADO DE OMEPRAZOL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharelado em Farmácia.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Francisca Cléa Florenço de Sousa.

FORTALEZA

2022

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)

- C871a Costa Júnior, Dilailson Carlos.
Avaliação Comportamental do tipo depressivo em camundongos C57BL/6 submetidos ao uso prolongado de Omeprazol / Dilailson Carlos Costa Júnior. – 2022.
63 f. : il. color.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2022.
Orientação: Prof. Dr. Francisca Cléa Florenço de Sousa.
1. Depressão. 2. Inibidor da Bomba de Prótons. 3. Omeprazol. 4. Sistema Nervoso Central. I. Título.
CDD 615
-

DILAILSON CARLOS COSTA JÚNIOR

**AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL DO TIPO DEPRESSIVO EM CAMUNDONGOS
C57BL/6 SUBMETIDOS AO USO PROLONGADO DE OMEPRAZOL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharelado em Farmácia.

Aprovada em: ___/___/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Francisca Cléa Florenço de Sousa (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Tiago Lima Sampaio
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Farmacêutica. Ma. Dulce Maria Nascimento Coelho
Hospital de Saúde Mental Professor Frota Pinto

AGRADECIMENTOS

De início, quero agradecer a todas as pessoas envolvidas na realização desse trabalho, como Dulce, Daniel e Paloma. À Profa. Dra. Cléa Florenço, aos participantes da banca examinadora, Prof. Dr. Tiago Lima e a Farmacêutica Clínica e Mestre em Farmacologia, Dulce Maria Coelho, por haverem aceitado participar da banca e pelas sugestões feitas. Além do mais, agradeço à CAPES/CNPq, pelo apoio financeiro com a manutenção da bolsa de auxílio.

Gostaria de homenagear também as pessoas que me ajudaram nos percalços da graduação em Farmácia e que contribuíram para a minha trajetória até esse momento. Essas pessoas são os meus amigos, familiares, professores, profissionais e outras pessoas que conheci durante estágio, colegas e funcionários da faculdade e tantas outras que conheci durante esses últimos 5 anos.

Agradeço ao Laboratório de Neuropsicofarmacologia e a todo o grupo de Pesquisa da Professora Cléa Florenço. Não esquecendo, é claro, de agradecer a própria professora Cléa e aos demais envolvidos, pela oportunidade oferecida de ser bolsista do CNPq. Aprendi bastante, não só coisas relacionadas à pesquisa.

Agradeço ao grupo de extensão da Professora Alcínia, especialmente ao Adriano, Lano e Ednilson, sem esquecer, claro, da própria professora Alcínia. Esse trabalho não foi feito pelo seu grupo de extensão, porém essa turma me ajudou bastante durante a graduação.

Agradeço aos professores da UFC que contribuíram como o meu desenvolvimento profissional e pessoal.

Agradeço aos colegas da minha turma e de outras turmas. Eles me ajudaram muito nas provas e em outras demais atividades do curso. Sem essa ajuda, eu não estaria aqui escrevendo essa lista de agradecimentos.

Agradeço novamente a Manu. Você me ajudou bastante durante o último período do curso, apesar de você não ter disponibilidade para isso. Também contribuiu para que eu fosse bolsista IC do grupo.

Agradeço aos demais integrantes do grupo de Pesquisa, como Tiago, que me ensinou o razoável que sei dos assuntos relacionados ao laboratório, ao Daniel, que também contribuiu para que eu fosse bolsista, a outra bolsista de Iniciação Científica, Layla, aos pós-graduandos Iardja, Victor, Raquel e demais integrantes do laboratório de Neuropsicofarmacologia.

Agradeço ao Adriano, Ednilson e ao Gabriel pelo companheirismo durante a graduação.

Agradeço especialmente ao Adriano, amigo de longa data do CNSC. Passamos pelo vestibular juntos, porém em cursos diferentes. Você quem me incentivou a entrar no curso de farmácia quando decidi sair do curso de química. Você também quem foi meu amigo dentro e fora da faculdade.

Não posso deixar de mencionar os meus familiares, principalmente a minha Irmã, Dayane, ao meu pai, Dilailson Pai, as minhas vós, Maria das Dores e Maria Costa, ao meu vô, Carlos Cesár, a minha Mãe, Christianne, que infelizmente, estivemos separados pela distância durante toda a graduação; e aos meus Tios.

Se esqueci de mencionar alguém e se alguém sabe que me ajudou, peço desculpas. Queria fazer uma frase bonita para agradecer, mas não sou bom com as palavras. Fiz algo simples, porém bastante sincero. A todos que foram citados, incluindo aqueles que esqueci de citar, muito obrigado!

“Há dois tipos de segredos: os da boca e os do coração. A maioria deles é da boca. Boatos compartilhados e pequenos escândalos sussurrados. Os segredos da boca vão crescendo à medida que são guardados, inchando até pressionar os lábios. Lutam para se soltar. Os segredos do coração são diferentes. São privados e dolorosos e não há nada que se deseje mais do que escondê-los do mundo. Eles não inflam nem pressionam a boca. Vivem no coração e, quanto mais são guardados, mais pesados se tornam. Engolimos em seco todos os dias para contê-los, empurrando-os para baixo, para nossas entranhas mais recônditas. Lá eles permanecem, ganhando peso, supurando. Com o tempo, não há como deixarem de esmagar o coração que os contém”.

O Temor do Sábio – Patrick Rothfuss

RESUMO

A depressão é uma das formas mais comuns de transtornos mentais, que prejudica a capacidade do indivíduo de exercer suas atividades sociais. Ela é caracterizada pela presença de tristeza crônica, diminuição do interesse por atividades prazerosas (anedonia), irritabilidade e alterações cognitivas. Pesquisas sugerem que o uso de fármacos pertencentes à classe dos Inibidores da Bomba de Prótons (IBP), principalmente durante uso crônico, está associado com efeitos a nível de Sistema Nervoso Central (SNC), como a depressão. Diante disso, o atual trabalho objetivou investigar a relação da administração crônica de Omeprazol (OME), um fármaco pertencente à classe dos IBPs, com o comportamento do tipo depressivo em animais. Para isso, camundongos C57BL/6 adultos machos, com peso entre 20-30g foram divididos em dois grupos: OME e Controle, que receberam, por via oral, uma suspensão de Omeprazol (8 mg/kg) ou uma solução veículo (Bicarbonato de Sódio 8,4 %), respectivamente, durante 28 dias. Após 24h do último dia de administração, os animais foram submetidos aos testes comportamentais: Campo Aberto (CA), Rotarod, Nado Forçado (NF) e Labirinto em Cruz Elevado (LCE). O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Ceará (CEUA), sob o número de protocolo 1977300718. Os resultados mostraram uma diminuição no número de *Crossings*, no CA, porém sem alteração de desempenho motor no Rotarod. Houve aumento do Tempo de Imobilidade no NF, entretanto, nenhuma diferença significativa entre os grupos nos parâmetros avaliados no LCE. Diante do exposto, sugere-se que o Omeprazol causou comportamento tipo depressivo, constatado pelo aumento do Tempo de Imobilidade no NF, no entanto, sem a presença de um fenótipo ansioso nos parâmetros analisados no LCE. Considerando os resultados do presente trabalho, sugere-se que o Omeprazol, quando usado cronicamente pode causar efeitos no SNC, mais especificamente, efeito tipo depressivo. Obviamente mais pesquisas devem ser realizadas, para que se possa entender os mecanismos envolvidos na indução deste efeito. Com base nos resultados obtidos também se torna relevante destacar a importância do uso racional desse fármaco.

Palavras-chave: Depressão; Inibidor da Bomba de Prótons; Omeprazol; Sistema Nervoso Central

ABSTRACT

Depressive Disorder is one of the most prevalent mental disorders, which impairs the functional capability to execute social activities. It is characterized by chronic sadness, reduction of interest in pleasure activities (anhedonia), irritability and cognitive dysfunction. Researchers suggest the use of drugs belonged to Proton Pump Inhibitor (IBP) class, mainly over chronic use, is associated to effects at Central Nervous System (CNS) level, like Depression. Therefore, the objective of the current research was investigating the relationship between the chronic administration of Omeprazole (OME), a drug belonged to IBP class, with depressive-like behavior in animals. To this end, C57BL/6 adult mice, weighting 20-30 g, were divided into two groups: OME and Control, which received orally an Omeprazole suspension (8 mg/kg) and a vehicle solution (8,4% Sodium Bicarbonate), respectively. After 24h of the last administration, the animals were submitted to the following behavior tests: Open Field (OP); Rotarod, Forced Swim (FS) and Elevated Plus Maze (EPM). This study was approved by Ethics Committee on the Use of Animals of the Federal University of Ceará (CEUA), under protocol number 1977300718. The results showed a reduction in the Crossing number, in OP test, but no difference of motor performance in the Rotarod test, an increase of the immobility time in the NF, however there was no significant difference between the groups in the analyzed parameters for EPM. Hence, it suggests that Omeprazole triggered depressive-like behavior, which was evidenced by Immobility Time increase in the NF, however, without a presence of an anxious behavior. Considering the results of current study and other research already published about Omeprazole effects in the CNS, it's necessary more researches to be done, in order to understand the mechanisms involved and the important to foster the rational use of this common drug.

Keywords: Depression; Proton Pump Inhibitors; Omeprazole; Central Nervous System

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Sintomas da depressão/transtorno depressivo	16
Figura 2	– Especificadores da depressão/transtorno depressivo	17
Figura 3	– Estresse estimulando o eixo Hipotálamo – Hipófise – Adrenal	20
Figura 4	– Esquema simplificado das diferentes formas que citocinas periféricas atingem o SNC	22
Figura 5	– Mecanismo de ação simplificado de um Inibidor da Bomba de Prótons	25
Figura 6	– Estrutura geral de um Inibidor da Bomba de Prótons e seu mecanismo de ativação	26
Figura 7	Cálculo com a translocação de dose utilizada em humanos (40 mg/ dia) para a dose equivalente em camundongos	32
Figura 8	– Esquema simplificado do Delineamento Experimental	33
Figura 9	– Esquema simplificado da realização do Teste do Campo Aberto	34
Figura 10	– Esquema simplificado da realização do teste Rotarod	35
Figura 11	– Esquema simplificado da realização do Teste do Nado Forçado	36
Figura 12	– Esquema simplificado da realização do teste do Labirinto em Cruz Elevado.	36

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Efeito da administração crônica de Omeprazol (8mg/kg) no teste do Campo Aberto	39
Gráfico 2 – Efeito da administração crônica de Omeprazol (8mg/kg) no teste do Rotarod	40
Gráfico 3 – Efeito da administração crônica de Omeprazol (8mg/kg) no teste do Nado Forçado	42
Gráfico 4 – Efeito da administração crônica de Omeprazol (8mg/kg) no teste do Labirinto em Cruz Elevado	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Alguns efeitos adversos oriundos do uso de IBPs	28
Tabela 2 – Fórmulas empregadas para cálculo do NEBA e TPBA, em porcentagem (%)	37
Tabela 3 – Resumo dos efeitos da administração repetida de Omeprazol 8mg/kg, durante 28 dias, em camundongos C57BL/6	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	Serotonina
Aβ	β -amiloide
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
ATC	Antidepressivo Tricíclico
AVP	Arginina - Vasopressina
BHE	Barreira Hemato - Encefálica
CA	Campo Aberto
CEUA	Comitê de Ética de Uso de Animais
CI	Cérebro - Intestino
CONT	Controle
CRH	Fator Liberador de Corticotrofina
DA	Doença e Alzheimer
DOPA	Dopamina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GDS	Escala de Depressão Geriátrica
HHA	Hipotálamo – Hipófise - Adrenal
IBP	Inibidor da Bomba de Prótons
IL-1β	Interleucina 1 Beta
IL-6	Interleucina 6
IRDN	Inibidores Seletivos da Recaptação de Dopamina e Noradrenalina
ISRN	Inibidores Seletivos da recaptação de Noradrenalina
LC - NE	<i>Locus Ceruleus</i> - Norepinefrina
MAO-A	Monoxidase A
MAO-B	Monoxidase B
MGI	Microbiota Gastrointestinal
NA	Noradrenalina
NE	Número de Entradas
NEBA	Número de Entradas nos Braços Abertos
NEBF	Número de Entradas nos Braços Fechados
OME	Omeprazol
PCR	Proteína C-Reativa

PPA	Proteína Precursor Amiloide
PVN	Núcleo Paraventricular
RT -	<i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
PCR	
SNC	Sistema Nervoso Central
TGI	Trato Gastrointestinal
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TPBA	Tempo de Permanência nos Braços Abertos
TPBF	Tempo de Permanência nos Braços Fechados
TPH-1	Triptofano Hidroxilase 1
TTG	Tempo Total Gasto
UFC	Universidade Federal do Ceará

LISTA DE SÍMBOLOS

°C	Graus Celsius
cm	Unidade de medida centímetro
g	Unidade de medida Grama
HCl	Ácido Clorídrico
Kg	Unidade de medida Kilograma
<i>Km</i>	Fator <i>Km</i>
mg	Unidade de medida miligrama
®	Marca registrada
rpm	Rotações por minuto
-SH	Grupos Sulfidril
%	Porcentagem
&	E comercial

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA	15
3	REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1	Considerações sobre a Depressão	16
3.2	Fisiopatologia da Depressão	18
3.2.1	<i>Transmissão Monoaminérgica</i>	18
3.2.2	<i>Eixo Hipotalâmico – Hipofisário - Adrenal</i>	19
3.2.3	<i>Inflamação</i>	21
3.2.4	<i>Microbiota Gastrointestinal</i>	23
3.3	Omeprazol	24
3.4	Efeitos do Omeprazol no Sistema Nervoso Central	28
4	OBJETIVOS	31
4.1	Objetivo Geral	31
4.2	Objetivos Específicos	31
5	METODOLOGIA	32
5.1	Animais	32
5.2	Fármaco e veículo	32
5.3	Delineamento Experimental	33
5.4	Avaliação Comportamental	34
5.4.1	<i>Teste do Campo Aberto</i>	34
5.4.2	<i>Teste do Rotarod</i>	35
5.4.3	<i>Teste do Nado Forçado</i>	35
5.4.4	<i>Teste do Labirinto em Cruz Elevado</i>	36
5.5	Análise Estatística	37
6	RESULTADOS	39
6.1	Avaliação Comportamental	39
6.1.1	<i>Efeitos do Omeprazol no Teste do Campo Aberto</i>	39
6.1.2	<i>Efeitos do Omeprazol no Teste do Rotarod</i>	40
6.1.3	<i>Efeitos do omeprazol no Teste do Nado Forçado</i>	41
6.1.4	<i>Efeitos do Omeprazol Teste do Labirinto em Cruz Elevado</i>	42
7	DISCUSSÃO	44

8	CONCLUSÃO	49
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
	REFERÊNCIAS	51

1 INTRODUÇÃO

Transtorno Depressivo ou Depressão é caracterizado pela presença de tristeza crônica, diminuição do interesse por atividades prazerosas, irritabilidade e alterações cognitivas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). A depressão é uma das formas mais comuns de transtornos mentais, que prejudica a capacidade do indivíduo de exercer suas atividades sociais. A etiologia do transtorno depressivo não é totalmente elucidada, no entanto, a comunidade científica sugere que ele possui causas multifatoriais, envolvendo fatores biológicos, psicológicos e sociais (FANG *et al.*, 2019; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

De fato, as alterações nos níveis dos neurotransmissores monoaminérgicos, as disregulações no eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, a presença de um estado pró-inflamatório, e ainda, a microbiota intestinal são implicados na fisiopatologia da depressão (FANG *et al.*, 2019; MALHI; MANN, 2018; OTTE *et al.*, 2016; ZHAO; LIU, 2019). Estudos sugerem que o uso de fármacos pertencentes à classe dos Inibidores da Bomba de Prótons (IBP), incluindo o Omeprazol foi associado com quadros depressivos (GOMM *et al.*, 2016; HUANG *et al.*, 2018; LAUDISIO *et al.*, 2017).

Os IBPs são uma classe de fármacos indicados para desordens relacionadas à acidez gástrica, como a doença da úlcera péptica, o refluxo gastroesofágico entre outras desordens. Eles atuam por meio da inibição irreversível da bomba $H^+/K^+ - ATPase$, o que leva a diminuição da acidez gástrica (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2016). Essa classe de fármacos tornou-se uma das mais prescritas no mundo (FORGERINI; MIELI; MASTROIANNI, 2018), e, apesar dos IBPs possuírem um excelente perfil de segurança, o seu uso, principalmente a nível crônico, pode causar efeitos adversos, como danos a nível renal, maior suscetibilidade a fraturas ósseas, à infecção por *Clostridium difficile*, trombocitopenia, anemia, rabdomiólise (FORGERINI; MIELI; MASTROIANNI, 2018; YU *et al.*, 2017) e o aumento do risco de prejuízos cognitivos (GOMM *et al.*, 2016; HAENISCH *et al.*, 2015; TAI *et al.*, 2017).

Nesse sentido, é interessante investigar a associação da administração de um fármaco da classe IBP com os transtornos neuropsiquiátricos, como a depressão.

2 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

Sintomas de depressão/transtorno depressivo aumentaram com o início da pandemia COVID-19 em 2020 (RAJKUMAR, 2020). Sabe-se que depressão é um transtorno de causa multifatorial, que engloba o estresse psicológico (FANG *et al.*, 2019). Diante disso, o isolamento social, a falta de perspectiva futura, a morte de pessoas próximas e o medo, que são fatores estressantes (FANG *et al.*, 2019), podem ter contribuído para o aumento de sintomas depressivos. Pesquisas que investiguem fatores relacionados com a causa da depressão avançaram nas últimas décadas, porém eles ainda não são totalmente compreendidos (OTTE *et al.*, 2016).

Um exemplo dessa falta de elucidação é compreender o mecanismo pelo qual os Inibidores da Bomba de Prótons (IBP) poderiam desencadear um quadro depressivo ou aumentar a suscetibilidade desse transtorno. De fato, pesquisas clínicas na literatura apontam uma associação entre o uso de IBP, principalmente a nível crônico, com o transtorno depressivo. (GOMM *et al.*, 2016; HUANG *et al.*, 2018; LAUDISIO *et al.*, 2017).

Os Inibidores da Bomba de Prótons (IBP) são indicados como primeira linha para o tratamento de distúrbios relacionados com a acidez gástrica (HELGADOTTIR; BJORNSSON, 2019). De maneira geral, os IBPs, possuem um excelente perfil de segurança (STRAND; KIM; PEURA, 2017). Apesar disso, estudos clínicos encontraram uma relação entre o uso de IBP e os transtornos neuropsiquiátricos, como depressão (GOMM *et al.*, 2016; HUANG *et al.*, 2018; LAUDISIO *et al.*, 2017). No entanto, os dados disponíveis na literatura ainda são controversos. De fato, estudos não-clínicos que empregaram representantes dos IBPs sugerem que essa classe de fármacos teria um efeito benéfico no contexto da depressão (BETARI *et al.*, 2020; PETZER; PIENAAR; PETZER, 2013).

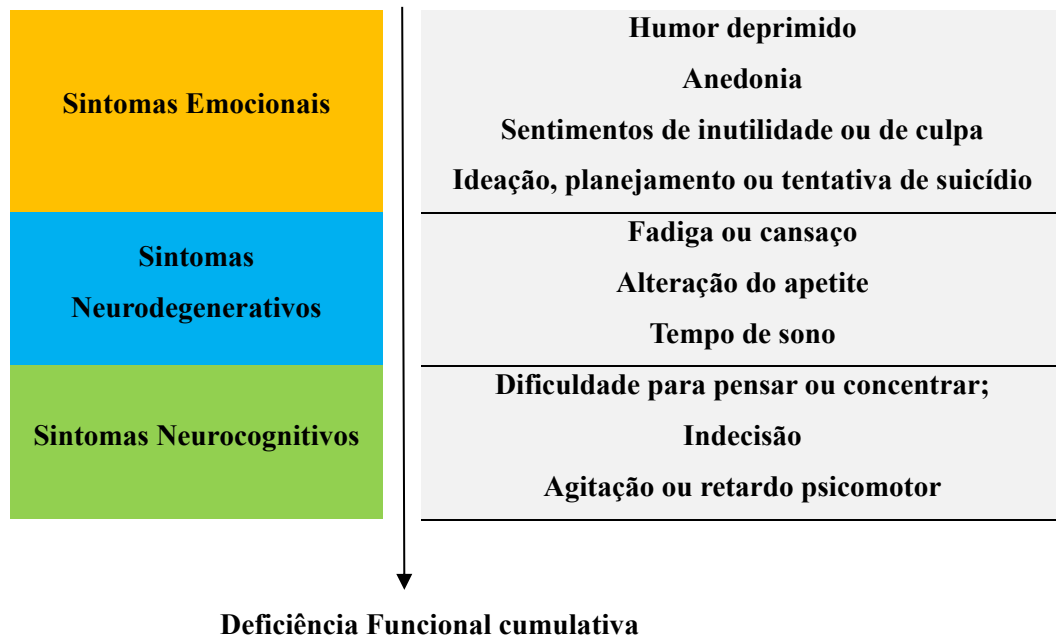
Diante da controvérsia presente na literatura, da multifatorialidade das causas do transtorno depressivo além da existência de poucos estudos que investiguem a relação IBP-Depressão, pesquisas não-clínicas comportamentais com o emprego de um dos IBPs mais usados na prática clínica, o Omeprazol, que adaptem a dose utilizada na clínica para o estudo não-clínico e que empreguem um teste considerado padrão ouro na análise do comportamento tipo depressivo (Nado Forçado) (UNAL; CANBEYLI, 2019) tornam-se relevantes.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Considerações sobre a Depressão

De acordo com o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM - V)(AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014), a depressão ou os Transtornos Depressivos possuem sintomas que podem ser agrupados em emocionais, neurodegenerativos e neurocognitivos (FIGURA 1).

Figura 1 – Sintomas da depressão/transtorno Depressivo



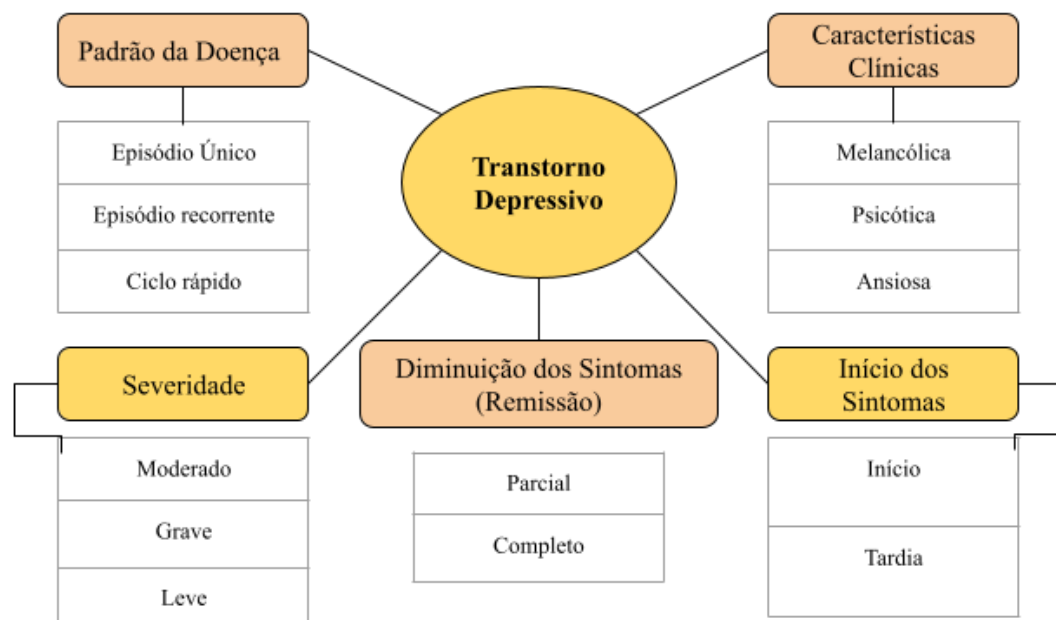
Fonte: Adaptado e traduzido de Malhi e Mann (2018).

Tais sintomas podem surgir de maneira gradual, como geralmente acontece, ou de forma abrupta, e levam à diminuição da capacidade funcional do indivíduo, prejudicando o seu desempenho no trabalho ou na escola e nas suas relações sociais (KELLER *et al.*, 1992; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Esses sintomas não são específicos para a depressão, sendo possível estarem presentes em outras condições médicas e psiquiátricas. No entanto, alguns deles são comuns de serem encontrados em Transtornos Depressivos, como a anedonia, que é a diminuição do prazer por atividades que eram até então prazerosas; as variações diurnas da intensidade dos sintomas, isto é, alguns sintomas podem ser mais intensos

durante o dia que durante a noite; e o humor deprimido (MALHI *et al.*, 2014; MALHI; MANN, 2018).

Com frequência, a depressão é um termo utilizado para referir-se aos transtornos depressivos de forma geral. Eles podem ser divididos em diferentes subtipos como: o melancólico, o acompanhado de ansiedade, o que tem sintomas psicóticos, dentre outros (MALHI; MANN, 2018). Para fazer essa classificação, são usados termos conhecidos como Especificadores (FIGURA 2), que são padrão da doença, características clínicas, severidade, início dos sintomas e diminuição da intensidade dos sintomas, que é conhecida como remissão (MALHI *et al.*, 2018; MITCHELL *et al.*, 2016).

Figura 2 – Especificadores da depressão/transtorno Depressivo



Fonte: Adaptado e traduzido de Malhi e Mann (2018).

A principal forma de manifestação da depressão é o Transtorno Depressivo Maior, sendo assim chamada quando o indivíduo apresenta 5 ou mais dos sintomas depressivos (FIGURA 1) diariamente, durante 2 semanas, com pelo menos um deles sendo o humor deprimido ou a anedonia (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Segundo levantamento feito pela *World Health Organization* (2017), a quantidade total de pessoas no mundo que vivem com depressão é de aproximadamente 322 milhões, sendo mais comum em mulheres (5,1%) do que em homens (3,6%). Além disso, o transtorno depressivo também atinge crianças e adolescentes abaixo dos 15 anos de idade, embora com uma prevalência menor quando comparada a outras faixas etárias. Nessa mesma pesquisa, foi

constatado que o transtorno depressivo era o principal fator responsável pelas mortes por suicídio, com estimativa de 788 000 mortes por ano, sendo o número de tentativas de suicídio ainda muito superior. Essa estimativa correspondeu a aproximadamente 1.5% das mortes que ocorreram a nível global naquele ano, além de equivaler à segunda maior causa de mortes na faixa etária de 15-29 anos, também a nível global.

3.2 Fisiopatologia da Depressão

O entendimento da fisiopatologia da depressão aumentou nos últimos anos, no entanto, uma única hipótese não consegue explicar todas as alterações e todos os sintomas presentes no transtorno (OTTE *et al.*, 2016). De fato, pesquisas apontam que o surgimento do transtorno depressivo se relaciona com alterações em vários sistemas biológicos, como as alterações nos sistemas serotoninérgico, noradrenérgico, dopaminérgico e glutamatérgico; a presença de um estado pró-inflamatório; as alterações no eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA); a diminuição da neurogênese e neuroplasticidade e a alteração na microbiota gastrointestinal. (DEAN; KESHAVAN, 2017).

3.2.1 Transmissão Monoaminérgica

A principal teoria que explica o surgimento da depressão é a teoria das Monoaminas que afirma que o transtorno depressivo ocorre pela diminuição nos níveis de um ou mais neurotransmissores monoaminérgicos, como Serotonina (5-HT), Noradrenalina (NA) e Dopamina (DA) (DEAN; KESHAVAN, 2017). Esses neurotransmissores foram associados com o transtorno depressivo depois da observação de que determinadas substâncias, como o anti-hipertensivo reserpina, eram capazes de depletar os seus níveis e causar comportamento depressivo (SCHILDKRAUT, 1965)

Alguns dados disponíveis na literatura fortalecem essa teoria. Os fármacos antidepressivos como os Antidepressivos Tricíclicos (ATC) e os Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO) melhoram os níveis dos neurotransmissores monoaminérgicos na fenda sináptica. ATCs o fazem por meio da recaptação de neurotransmissores no neurônio pré-sináptico, enquanto os IMAOs previnem a degradação dos neurotransmissores depois deles serem reabsorvidos (OTTE *et al.*, 2016). Essa teoria também foi fortalecida por estudos *post mortem* e *in vivo* que encontraram níveis reduzidos de 5-HT em pacientes diagnosticados com depressão (DELGADO, 1990; OTTE *et al.*, 2016).

Além desses achados, a depleção de triptofano, um aminoácido essencial necessário para a produção de 5-HT, em pacientes, que tinham sido satisfatoriamente tratados com antidepressivo, apresentaram novamente sintomas depressivos, enquanto a depleção em pacientes depressivos não tratados não teve efeito (BELL; ABRAMS; NUTT, 2001). Alterações a nível genético também se relacionam com a depressão. Por exemplo, a região polimórfica (5-HTTLPR) associada à serotonina é um gene degenerado repetido que codifica o transportador (SLC6A4) da serotonina. Assim, o genótipo S/S dessa região foi associado a uma maior vulnerabilidade de desenvolver um quadro clínico depressivo (CASPI *et al.*, 2010).

A regulação do humor também se associa com a noradrenalina (NA). Fármacos que inibem a recaptação de NA, como os Inibidores Seletivos da Recaptação de Noradrenalina (ISRN), Inibidores da Recaptação de Dopamina e Noradrenalina (IRDN) e novamente os ATCs são antidepressivos efetivos. Além desses, fármacos que aumentam a secreção de NA, como Mirtazapina, também são efetivos (LEONARD, 2002).

A dopamina relaciona-se também com a regulação do humor. Há uma via formada por neurônios dopaminérgicos provenientes da área tegumentar ventral e que se projetam para o núcleo *accumbens*. Toda essa estrutura forma a via mesolímbica, que é responsável por regular o sistema de recompensa e motivação. Nesse sentido, alguns sintomas degenerativos da depressão, como a anedonia, são associados a alterações na transmissão dopaminérgica na via mesolímbica. Outras evidências é o fato de que agentes antidepressivos, como bupropiona, aumentam os níveis de DA no cérebro e que desordens neurológicas, que tem como causa primária a alteração na produção deste neurotransmissor, podem causar depressão (DEAN; KESHAVAN, 2017).

Apesar dessa teoria ser a predominante, ela não consegue explicar todos os aspectos do transtorno. Por exemplo, fármacos que atuam na transmissão de monoaminas, mesmo que afetem os neurotransmissores após horas da administração, levam semanas para exercerem efeito terapêutico (WILLNER; SCHEEL-KRÜGER; BELZUNG, 2013). Além disso, existem estudos, em que foram realizadas medidas de NA, 5-HT e seus metabólitos no plasma e na urina, bem como estudos *post-mortem* envolvendo cérebros de pacientes depressivos com resultados contraditórios (GEDDES; BRIESS, 2007; OTTE *et al.*, 2016).

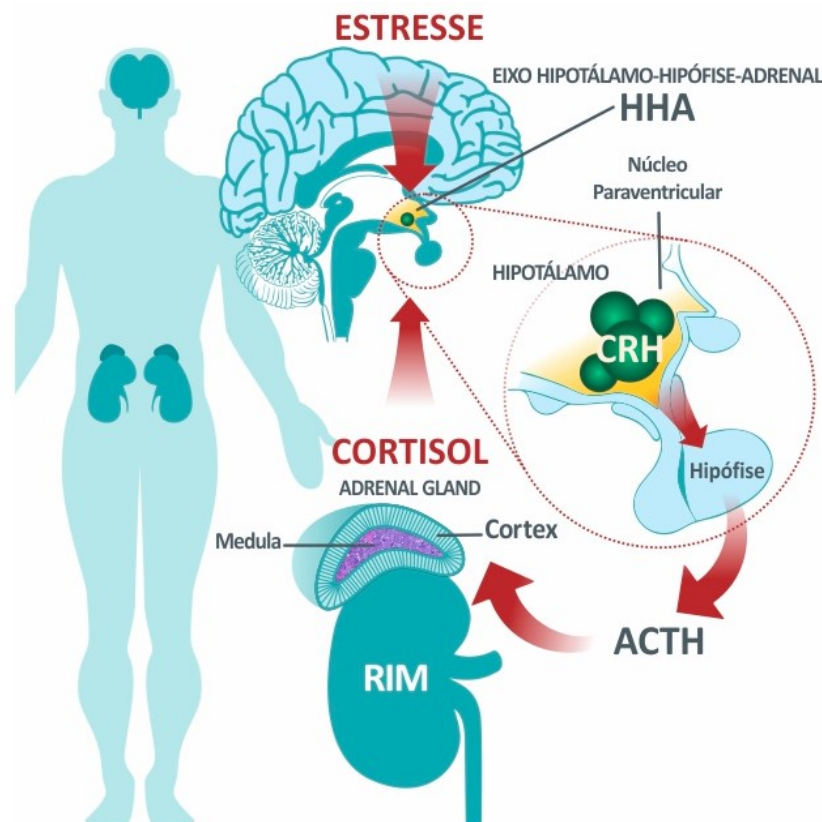
3.2.2 Eixo Hipotalâmico - Hipofisário - Adrenal

Estresse é uma resposta adaptativa a um estímulo ambiental aversivo, sendo considerado um acontecimento comum no cotidiano das pessoas. Os acontecimentos estressores podem ser

morte de alguém próximo, perda do emprego, abuso sexual, conflitos matrimoniais, *bullying* etc. Em relação a isso, o eixo Hipotalâmico - Hipofisário - Adrenal (HPA) é o responsável por regular a resposta dos acontecimentos considerados estressantes na estrutura e nas funções cerebrais (FANG *et al.*, 2019).

Em resposta a um evento estressor, os neurônios que estão no núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) liberam o fator Liberador de Corticotrofina (CRH) e arginina - vasopressina (AVP). Assim, a AVP ativa o sistema neuromodulatório chamado *locus ceruleus* - Norepinefrina (LC - NE), que desencadeia a resposta comportamental de luta ou fuga a partir do SNC. O CRH, por sua vez, atua na glândula pituitária. Como resposta, essa glândula secreta o Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) na corrente sanguínea, que em seguida se dirige até a glândula adrenal. Chegando na glândula, o ACTH estimula a liberação de glicocorticoides, sendo cortisol (humanos) ou corticosterona (roedores). Os glicocorticoides regulam várias funções do organismo, como funções imunológicas, metabólicas e psicológicas. (FIGURA 3) (ALMEIDA; PINNA; TANNHAUSER BARROS, 2021).

Figura 3 – Estresse estimulando o eixo Hipotálamo – Hipófise – Adrenal



Fonte: Adaptado de Zuardi (2014).

Abreviações: ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico. CRH: Fator Liberador de Corticotrofina. HHA: Eixo Hipotalâmico - Hipofisário – Adrenal.

O glicocorticoide liberado atua no início do eixo HHA, por meio de *feedback* negativo, a fim de controlar a quantidade sua que é liberada, evitando uma liberação exagerada. A princípio, essa resposta estressora é indispensável ao indivíduo, desde que começada e terminada apropriadamente, uma vez que lhe garante motivação, adaptação e reação ao ambiente (FANG *et al.*, 2019). No entanto, sob condição de estresse crônico, ocorre uma liberação sustentada de cortisol, prejudicando esse controle por *feedback* negativo. Essa ativação excessiva do eixo HHA é prejudicial, causando efeito deletério em várias funções cerebrais, como plasticidade neuronal, neurogênese e avaliação emocional de acontecimentos (TEICHER; ANDERSON; POLCARI, 2012).

Em concordância com isso, pesquisas apontam relação entre estresse excessivo e aumento do risco de desenvolver problemas de ansiedade (JEON; KIM, 2018; LUCASSEN *et al.*, 2014) e depressão (MOTHERSILL; DONOHOE, 2016; RICHTER-LEVIN; XU, 2018; TAFET; NEMEROFF, 2016).

Além disso, a comunidade científica encontrou que uma grande produção de cortisol induzida pelo estresse crônico causa redução da neurotransmissão de monoaminas (Dopamina, Noradrenalina e Serotonina) (VAN PRAAG; KLOET; VAN OS FRONTMATTER, 2004; YANG *et al.*, 2015). Outros estudos também encontraram que pessoas sujeitas a estresse crônico, como estresse no ambiente de trabalho ou *bullying* durante adolescência, apresentaram risco aumentado de desenvolver desordens mentais, como ansiedade e depressão (PITNEY; WEUVE; MAZEROLLE, 2016; WILLIAMS *et al.*, 2017).

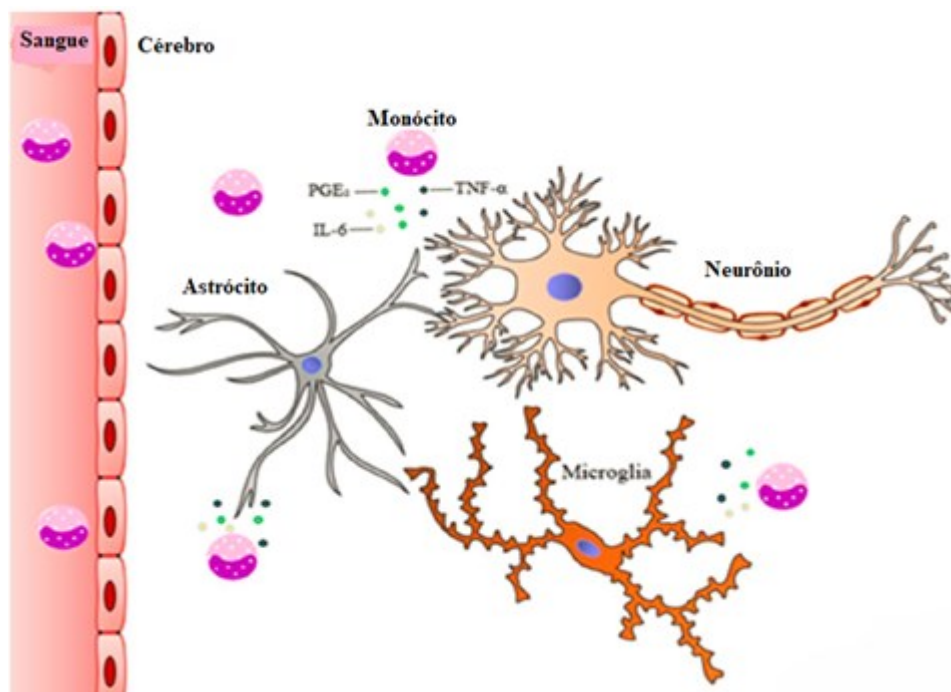
3.2.3 Inflamação

A hipótese inflamatória na fisiopatologia do transtorno depressivo sugere que existe uma relação entre o sistema imune, a nível periférico, com as alterações cerebrais encontradas na depressão. (PITSILLOU *et al.*, 2020). Uma grande estimulação das células que fazem parte do sistema imune, como macrófagos, monócitos e micróglia, impactaria a estrutura e as funções cerebrais (RAISON; CAPURON; MILLER, 2006; STUART; BAUNE, 2014). Com a estimulação dessas células, há a liberação de citocinas a nível periférico. Conforme Peirce e Alviña (2019), essas citocinas produzidas periféricamente podem chegar ao SNC de diferentes formas (FIGURA 4):

- a) elas podem enviar sinais ao SNC por meio dos nervos aferentes;
- b) as citocinas atravessam as partes permeáveis da Barreira Hemato - Encefálica (BHE) e estimulam astrócitos e micróglia, que são células do sistema imune residentes no SNC;

c) elas ativam outras células do sistema imune, que por sua vez migram para a região cerebral.

Figura 4 – Esquema simplificado das diferentes formas que citocinas periféricas atingem o SNC



Fonte: Adaptado e traduzido de Pitsillou *et al.* (2020).

Abreviações: IL-6: Interleucina 6. PGE1: Prostaglandina E1. TNF- α : Fator de Necrose Tumoral alfa.

Esses mecanismos podem desencadear um processo inflamatório no SNC, que é conhecido como Neuroinflamação (PEIRCE; ALVIÑA, 2019). Após o início do processo inflamatório no SNC, a micróglia ativada causa toxicidade neural por meio da liberação de espécies reativas de Oxigênio e de Nitrogênio, acarretando danos às células epiteliais cerebrais e comprometendo a integridade da BHE (KACIMI; GIFFARD; YENARI, 2011). Além disso, a micróglia ativada pode produzir mais citocinas pró-inflamatórias.

A princípio, as citocinas produzidas pela micróglia seriam responsáveis por regular algumas funções no SNC, no entanto, o excesso ou a inflamação prolongada pode desregular esse sistema. Essa desregulação causa problemas na síntese, na recaptação e na liberação de neurotransmissores no SNC (BIDIRECTIONAL) (MILLER; RAISON, 2016). De fato, Setiawan *et al.* (2015), por meio de amostras cerebrais *post mortem* de pacientes depressivos, evidenciaram os processos de ativação microglial e de neuroinflamação.

Outros dados na comunidade científica fortalecem o papel da inflamação no transtorno depressivo. Por exemplo, estudo de Ng *et al.* (2018), que consistiu em uma meta-análise para

verificar os níveis periféricos de marcadores pró-inflamatórios, como Interleucina 1 beta (IL-1 β), Interleucina 6 (IL-6), Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) e Proteína C-Reativa (PRC) em 2609 pacientes idosos com depressão e encontraram níveis elevados de IL-1 β e de IL-6, porém sem diferença no nível de TNF- α , quando comparado ao controle saudável.

Além desse, o estudo meta-análise de Colasanto, Madigan e Korczak (2020) investigou a associação de depressão com inflamação em crianças e adolescentes. No total, foram incluídos 20 estudos (20,791 participantes) com idade inferior a 18 anos. Nele, os pesquisadores encontraram associação entre atual quadro clínico de transtorno depressivo, níveis de PRC e IL-6. Os dados ainda revelam que depressão é um preditor dos níveis de IL-6, além de que, reciprocamente, inflamação, medida por *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT – PCR) ou por IL-6, é um preditor para futuro transtorno depressivo.

3.2.4 Microbiota Gastrointestinal

A microbiota gastrointestinal (MGI) é um conjunto de microrganismos, principalmente bactérias, que vivem no trato gastrointestinal (TGI) de um ser humano e que, em quantidade, supera as células humanas (BÄCKHED *et al.*, 2005). A MGI interage com o SNC por meio do eixo Cérebro - Intestino (CI), que é uma via dupla de comunicação entre o SNC e o sistema entérico. Dessa forma, os microrganismos no TGI conseguem influenciar as atividades cerebrais (ROGERS *et al.*, 2016).

Uma grande variedade de *phylos* convivem no TGI humano e compõem a microbiota gastrointestinal. Aproximadamente 70% dessa MGI é formada pelo *phylo Firmicutes* e pelo *phylo Bacteroides* (*Human Microbiome*), enquanto os *phylos Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* e *Verrucomicrobia* representam uma porcentagem menor (RAMAN *et al.*, 2005). Com o desenvolvimento de técnicas moleculares e metagenômicas, pesquisas com animais e com humanos encontraram forte associação entre a composição do microbioma intestinal e o desenvolvimento de transtornos mentais, como depressão (AIZAWA *et al.*, 2016; CHEN *et al.*, 2018; INSERRA *et al.*, 2019; SONG *et al.*, 2019; ZHENG *et al.*, 2016), Doença de Alzheimer (COX *et al.*, 2019; HARAN *et al.*, 2019; LEBLHUBER *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2019; NGUYEN *et al.*, 2018) e ansiedade (JIANG *et al.*, 2018).

Por exemplo, o estudo de Jiang *et al.* (2015) comparou a composição da microbiota fecal de pacientes com transtorno depressivo com pacientes saudáveis. Com isso, os pesquisadores encontraram aumento dos *phylos Bacteroidetes*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria*, porém *Firmicutes* diminuído, nos pacientes depressivos. Além disso, a nível de gênero, os pacientes

depressivos apresentaram elevados *Enterobacteriaceae* e *Allistipes*, porém diminuído *Faecalibacterium*, o qual foi associado de maneira inversa com a gravidade da depressão.

Já no estudo de Rong *et al.* (2019), a abundância relativa dos *phylos Firmicutes* e *Actinobacteria* estava aumentada, enquanto a do *phylo Bacteroidetes* estava diminuída nos pacientes depressivos e com Transtorno Bipolar com atual episódio depressivo. A nível de gênero, eles encontraram 4 gêneros com abundância aumentada, os quais eram *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Oscillibacter* e *Streptococcus* em comparação ao controle saudável. Em concordância com isso, outro estudo encontrou os *phylo Asctinobacteria* e *Firmicutes* aumentados nos pacientes depressivos (CHUNG *et al.*, 2019).

A MGI pode se comunicar com o sistema imune, que é outro componente envolvido na fisiopatologia da depressão. De fato, um estudo coorte fornece evidências de que os microrganismos no TGI influenciam a resposta das citocinas no ser humano (SCHIRMER *et al.*, 2016). Também já foi encontrada a relação da microbiota com o eixo HHA. Por exemplo, Song *et al.* (2019) induziram comportamento tipo depressivo em ratos *Wistar* pela administração de ACTH, o hormônio que estimula liberação de corticosterona, e avaliaram a MGI ao final do experimento. Os pesquisadores encontraram que o grupo de animais que receberam ACTH apresentaram abundância aumentada dos *phylos Firmicutes* e *Proteobacteria*, em comparação ao grupo controle. No entanto, foi observada uma diminuição na diversidade da MGI no grupo ACTH, em comparação ao grupo controle.

Peirce e Alviña (2019) propõem um mecanismo pelo qual a MGI, o estresse e a inflamação poderiam desencadear depressão. Nesse estudo, os pesquisadores propõem que a resposta estressora leva a um aumento na permeabilidade intestinal, onde se encontram os microrganismos que formam a MGI, para aumentar a captação de água e de sódio disponíveis. Assim, endotoxinas que estão nesse local podem entrar para a circulação por causa do aumento dessa permeabilidade e desencadear uma resposta imune periférica. Esse processo é conhecido como endotoxemia. Dessa forma, a inflamação periférica levaria a uma posterior inflamação central, pelos mecanismos já citados (FIGURA 4), gerando uma neuroinflamação.

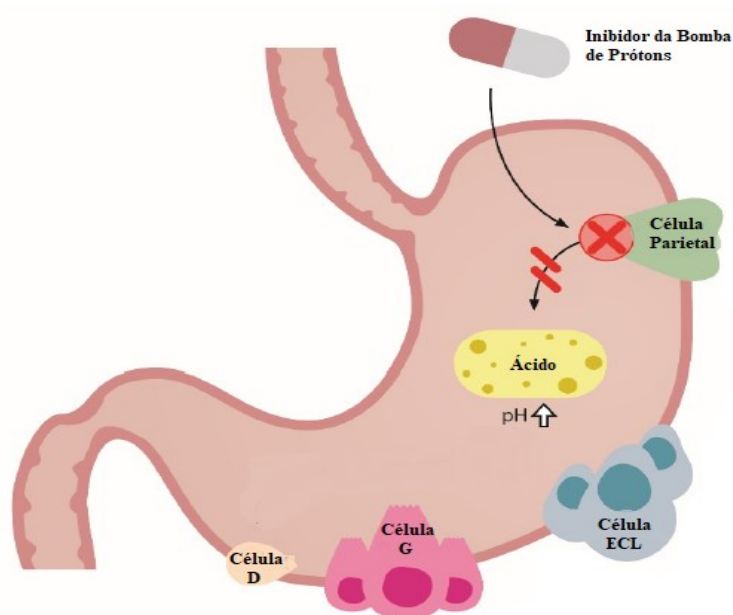
3.3 Omeprazol

O Omeprazol é um Inibidor da Bomba de Prótons (IBP) aprovado para uso clínico pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1989, sendo o primeiro fármaco dessa classe a ser aprovado. Ele é indicado para tratar distúrbios relacionados a acidez gástrica, como doença do refluxo gastroesofágico, úlceras pépticas e para erradicação de *Helicobacter pylori* quando

combinado com antibióticos (STRAND; KIM; PEURA, 2017). A dose indicada de Omeprazol varia de 10 – 60 mg, a depender da patologia em questão. O tempo de administração varia de 1 – 8 semanas em função da patologia, como por exemplo, para o tratamento da doença do refluxo gastroesofágico sintomático, são indicados 20 mg por 4 semanas, porém, para tratamento de úlceras pépticas, são indicados 40 mg por 4 - 8 semanas. (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2016; JOHNSON *et al.*, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

O pH estomacal é regulado principalmente pela secreção de ácido clorídrico (HCl) no estômago. Essa secreção, por sua vez, é regulada majoritariamente pelo sistema enzimático H^+/K^+ - ATPase expressa pelas células parietais estomacais. O Omeprazol, assim como os outros IBPs, diminuem a secreção de ácido gástrico por meio da inibição do sistema enzimático H^+/K^+ - ATPase de uma célula parietal do estômago (FIGURA 5) (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2016).

Figura 5 – Mecanismo de ação simplificado de um Inibidor da Bomba de Prótons

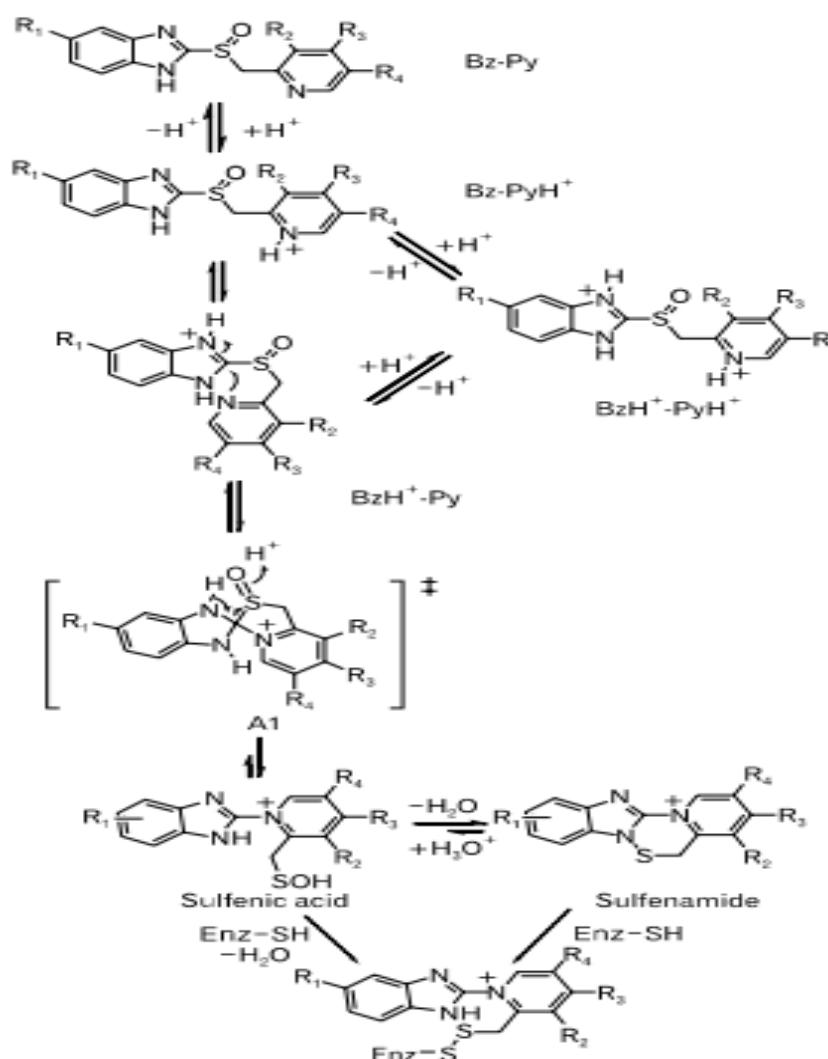


Fonte: Adaptado de Coelho (2021).

Os IBPs, de forma geral, possuem estrutura química comum, com anéis benzimidazólicos e piridínicos, variando nos substituintes desses anéis. Esses compostos são pró - fármacos, que precisam ser protonado para se transformarem na forma ativa e para que exerçam seus efeitos na inibição da secreção gástrica. Isso acontece da seguinte forma: Após absorção no intestino delgado, os IBPs se acumulam nos canalículos secretórios da H^+/K^+ -

ATPase presente na bomba de prótons. Nesses canalículos, os IBPs são protonados, gerando sulfenamidas catiônicas ou ácidos sulfênicos. Esses compostos tiofílicos gerados são as formas ativas dos IBPs, que se ligam covalentemente aos grupos sulfidríla (-SH) das cisteínas presentes nas H^+/K^+ - ATPase, inibindo a secreção ácida (FIGURA 6) (SHIN; KIM, 2013).

Figura 6 – Estrutura geral de um Inibidor da Bomba de Prótons e seu mecanismo de ativação



Fonte: Adaptado de Rojo *et al.* (2009).

Bz-Py representa a estrutura geral de um IBP, sendo Bz o anel Benzimidazol e Py o anel Piridina, nessa ordem. R1, R2, R3 e R4 representam os diferentes grupos substituintes na estrutura geral, que variam dependendo do IBP em questão. O topo da imagem mostra a protonação do anel Piridina ($Bz-PyH^+$). Já a segunda linha de estruturas representa a posterior protonação do anel benzimidazol (BzH^+-PyH^+). Essa forma bi-protonada está em equilíbrio químico com a forma Benzimidazol protonado e Piridina não protonada (BzH^+-Py). Em colchetes, tem-se que o O benzimidazol protonado reage com a Piridina não protonada dentro da própria molécula, ocasionando a formação permanente do ácido sulfênico, o qual, em

solução aquosa, torna-se sulfenamida. Esses compostos tiofílicos que reagem com as cisteínas da ATPase.

Aproximadamente 70% das ATPases nas bombas de prótons são inibidas, sendo que são necessários por volta de três dias para que seja atingido um equilíbrio estacionário da inibição de ácido gástrico. Além disso, como a ligação do IBP à enzima é covalente, é necessária a síntese de novas ATPases para que a atividade da enzima seja restaurada. Em 24h, aproximadamente 20% de novas bombas são geradas. Ademais, o sítio de ligação na enzima varia dependendo do IBP em questão, porém, no geral, todos os IBPs reagem com a cisteína 813 na configuração ativa E2 da enzima H^+/K^+ -ATPase. (ROJO *et al.*, 2009 (SHIN; KIM, 2013).

Outro ponto que merece destaque é que a enzima H^+/K^+ -ATPase não ser expressa apenas nas células parietais do estômago. De fato, em humanos, um dos genes responsáveis por codificar H^+/K^+ -ATPase, ATP1AL2A/ATP1AL1, é expresso no cérebro, colón e na placenta, ao passo que o outro gene (ATP4A) é expresso apenas nas células gástricas, sendo já relatado atividade da H^+/K^+ -ATPase no cérebro (DRIEL; CALLAGHAN, 1995; MODYANOV *et al.*, 1991).

As bombas de prótons possuem várias funções fisiológicas nos neurônios. Por exemplo, as ATPases das bombas de prótons criam um gradiente de prótons necessário para o empacotamento dos neurotransmissores nas vesículas sinápticas, além de estarem relacionadas com os processos de endocitose e de exocitose nos nervos terminais (BUBLITZ *et al.*, 2010; DRIEL; CALLAGHAN, 1995). Somado a isso, em estudo envolvendo ratos, foi constatado que o Omeprazol pode atravessar a BHE, no qual 15% de uma única administração intravenosa de Omeprazol 10 mg/kg foi capaz de atingir o Sistema Nervoso Central (SNC) de ratos (CHENG *et al.*, 2002). Além disso, o Lasonprazol, um outro ativo da classe IBP, também atravessou a BHE em estudos de farmacocinética *in vitro* e *in vivo* (ROJO *et al.*, 2010).

A maioria dos efeitos adversos acontecem durante o uso crônico de IBPs, no entanto, o uso agudo também pode levar ao aparecimento desses efeitos. Tais efeitos podem surgir por mecanismos associados à inibição da secreção gástrica, que é mais comum durante uso crônico. No entanto, eles podem surgir sem ser devido à inibição da secreção gástrica, sendo comum no uso agudo (TABELA 1)(KINOSHITA; ISHIMURA; ISHIHARA, 2018).

Tabela 1 – Alguns efeitos adversos oriundos do uso de IBPs

Efeitos adversos dos IBPs	
Não relacionados à inibição ácida	Relacionados à inibição ácida
Colite colagenosa	Pneumonia
Nefrite intestinal aguda	Infecção gastrointestinal
Doença renal crônica	Tumor carcinoide gástrico
Doença isquêmica cerebral	Fraturas ósseas
Doenças cardíacas isquêmicas	Hipomagnesemia

Fonte: Traduzido e adaptado de Kinoshita, Ishimura e Ishiara (2018).

3.4 Efeitos do Omeprazol no Sistema Nervoso Central

Os IBPs podem ainda exercer efeitos relacionados ao SNC, como dores de cabeça (LIANG *et al.*, 2015; MARTIN *et al.*, 2000) vertigem/tontura (CHIMIRRI *et al.*, 2013), diplopia, sonolência, nervosismo, tremores e demência (ORTIZ-GUERRERO *et al.*, 2018). No que diz respeito à demência, os dados disponíveis na literatura são controversos. De fato, alguns estudos apontam maior risco de desenvolver demência ou Doença de Alzheimer (DA) em idosos usuários crônicos de IBPs (GOMM *et al.*, 2016; HAENISCH *et al.*, 2015b; TAI *et al.*, 2017). No entanto, outro estudo não encontrou a associação de uso do IBPs e o maior risco de desenvolver demência ou AD (GOLDSTEIN *et al.*, 2017).

Demência é uma síndrome com um amplo espectro de disfunções cognitivas, que conduz à deterioração crônica de atividades sociais e ocupacionais. Existem diferentes tipos de demência, porém DA é considerada a mais prevalente, equivalendo a 50-70% dos casos de demência (QUERFURTH; LAFERLA, 2010). Os *hallmarks* de DA que explicam a sua patogênese são deposição extracelular de placas β -amiloide ($A\beta$), formação de emaranhados neurofibrilares devido à hiperfosforilação da proteína tau e perda progressiva de neurônios que causam neurodegeneração (AISEN *et al.*, 2017), e por fim, a teoria mais aceita para explicar o surgimento de DA afirma que existe um problema na regulação de placas $A\beta$ (SELKOE; HARDY, 2016).

Essas placas são produzidas pela clivagem da Proteína Precursora Amiloide (PPA) pelas enzimas β -secretase e γ -secretase (YOUNKIN, 1998). Badiola *et al.* (2013) demonstraram por meio de modelos com animais e com células, que o Lansoprazol aumenta a produção de placas $A\beta$. Diante disso, os autores sugeriram que o IBP atuasse como um modulador inverso da γ -secretase, causando uma alteração no sítio de clivagem da γ -secretase. Essa mudança

aumentaria os níveis de A β 42 e diminuiria os níveis de A β 38. Outra sugestão dos pesquisadores foi que os IBPs aumentariam a atividade da β -secretase, com isso aumentando a produção de A β 37 e de A β 40.

Ademais, foi encontrado que os IBPs podem dificultar a degradação das fibrilas de A β , uma vez que eles inibem a bomba de prótons vacuolar. Essa bomba é responsável por deixar torna o lúmen dos lisossomos presentes na micróglia ácido, sendo o ambiente ácido o responsável pela degradação das fibrilas de A β (FALLAHZADEH; BORHANI MAGHIGHI; NAMAZI, 2010; NAMAZI; JOWKAR, 2008). Uma vez que os IBPs podem atravessar a BHE (CHENG *et al.*, 2002; ROJO *et al.*, 2010) eles podem atuar nas V - ATPases e diminuir a degradação e o *clearance* de placas A β (NAMAZI; JOWKAR, 2008).

Existe ainda relação do uso de IBP com a depressão. Um estudo coorte prospectivo destinado a avaliar a associação entre uso de IBP e a demência em idosos com idade de 75 anos ou mais acidentalmente encontrou alta prevalência de uso de IBPs nos participantes diagnosticados com depressão (GOMM *et al.*, 2016). Corroborando com isso, outro estudo feito por Laudisio *et al.* (2017) avaliou a associação entre o uso de IBP e a presença de sintomas depressivos em uma população de idosos com idade de 75 anos ou mais. Nesse estudo, os pesquisadores avaliaram o humor dos 344 participantes idosos por meio da Escala de depressão Geriátrica (GDS). Com isso, eles encontraram que o uso de IBP foi associado a uma pontuação elevada na escala GDS e a uma probabilidade aumentada de desenvolver depressão. Além disso, Laudisio *et al.* (2017) sugerem uma avaliação rotineira do humor de idosos que usam IBPs. Outra pesquisa também encontrou associação entre o uso de IBP e o aumento das chances de desenvolver depressão (HUANG *et al.*, 2018). Essa última pesquisa ressalta a relação entre depressão e microbiota gastrointestinal (MGI), em que uma desregulação do eixo Cérebro-Intestino (CI) se relacionaria com a patofisiologia da depressão (RIEDER *et al.*, 2017).

No entanto, os dados disponíveis na literatura são controversos. No estudo de Petzer A, Pienar e Petzer J. (2013) os pesquisadores constaram que IBPs inibem as enzimas Monoxidases A (MAO-A) e B (MAO-B), por meio de uma ligação competitiva e reversível. Dessa forma, o OME teria um efeito benéfico no tratamento da depressão, uma vez que os inibidores seletivos de MAO-A aumentam os níveis dos neurotransmissores serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e Dopamina (DOPA) no SNC (YAMADA; YASUHARA, 2004).

Além dessa pesquisa, estudo feito por Betari *et al.*, 2020 encontrou que Omeprazol e seus análogos, Esomeprazol, Tenatoprazol, Rabeprazol, Pantoprazol, (R)-Lansoprazol e Laprazol inibem a MAO-A, embora com diferentes potências inibitórias. No mesmo estudo, ao realizar *High-Throughput screening*, os pesquisadores encontraram que o OME seria um

inibidor da enzima Triptofano Hidroxilase 1 (TPH1), que é uma enzima que catalisa a síntese de (5-HT) sugerindo que os efeitos do OME seria de diminuir os níveis de 5-HT, e não de aumentá-los. A fim de investigar esses efeitos paradoxais, os pesquisadores administraram OME 100 mg/kg a camundongos CD-1 por 4 dias, em seguida determinaram a concentração de 5-HT no cérebro e no soro por meio de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. Com isso, encontraram aumento dos níveis de 5-HT no soro e no cérebro, sugerindo que o OME atua ao mesmo tempo na MAO-A e na TPH1, porém o efeito do OME na MAO-A se sobrepõe ao efeito do OME na TPH1.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Investigar a relação da administração crônica de Omeprazol com comportamento tipo depressivo em camundongos C57BL/6.

4.2 Objetivos específicos

Avaliar os efeitos do Omeprazol em camundongos submetidos a administração crônica (28 dias), com dose equivalente àquela usada na prática clínica para tratar úlceras pépticas (40 mg/dia), em testes comportamentais, a fim de verificar:

- atividade locomotora, no Teste do Campo Aberto;
- desempenho motor/atividade locomotora no Teste Rotarod;
- comportamento do tipo depressivo no Teste do Nado Forçado;
- comportamento tipo ansioso no Teste do Labirinto em Cruz Elevado ou *Plus Maze*.

5 METODOLOGIA

5.1 Animais

No presente trabalho, foram utilizados camundongos machos C56BL/6, oriundos do Biotério do Departamento de Farmacologia e Fisiologia da Universidade Federal do Ceará (UFC), com peso dentre 20-30g e com idade dentre 6-9 semanas foram submetidos à administração crônica de Omeprazol. Eles foram mantidos sob temperatura controlada ($22 \pm 1^\circ\text{C}$) e sob ciclo claro/escuro com alternância de 12h. Os animais possuíram acesso livre à água e ao alimento.

Os experimentos envolvendo manipulação de animais foram realizados conforme as boas práticas de pesquisa em animais. Essa pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética de Uso de Animais (CEUA) da UFC antes de sua realização, sendo aprovada e possuindo número de registro: 197785/2018.

5.2 Fármaco e veículo

A princípio, foi escolhida a dose de omeprazol usada na prática clínica para o tratamento de úlceras gástricas, sendo 40 mg/dia (JOHNSON *et al.*, 2017). Como essa dose é utilizada em humanos e não se deve apenas usar o peso do animal para a translocação de dose, foi realizado um cálculo de conversão de dose entre espécies, conforme a equação 1 abaixo, que leva em consideração a área de superfície corporal, para saber a dose equivalente em camundongos (REAGAN - SHAW; NIHAL; AHMAD, 2008). Para isso, dividiu-se o fator Km de humanos pelo fator Km de camundongo. O fator Km é uma constante que relaciona o peso da espécie animal em questão com a sua respectiva área de superfície corporal. Após a divisão dos fatores Km , o resultado foi multiplicado pela quantidade de omeprazol administrada em um dia, considerando um adulto com 60 kg (FIGURA 7) (FOOD AND DRUG, 2006).

Figura 7 – Cálculo com a translocação de dose utilizada em humanos (40 mg/ dia) para a dose equivalente em camundongos

$$\frac{Km(Human)}{Km(Animal)} = \frac{40mg}{60kg} \times dia^{-1} \times \frac{37}{3} = 8,22mg \setminus kg$$

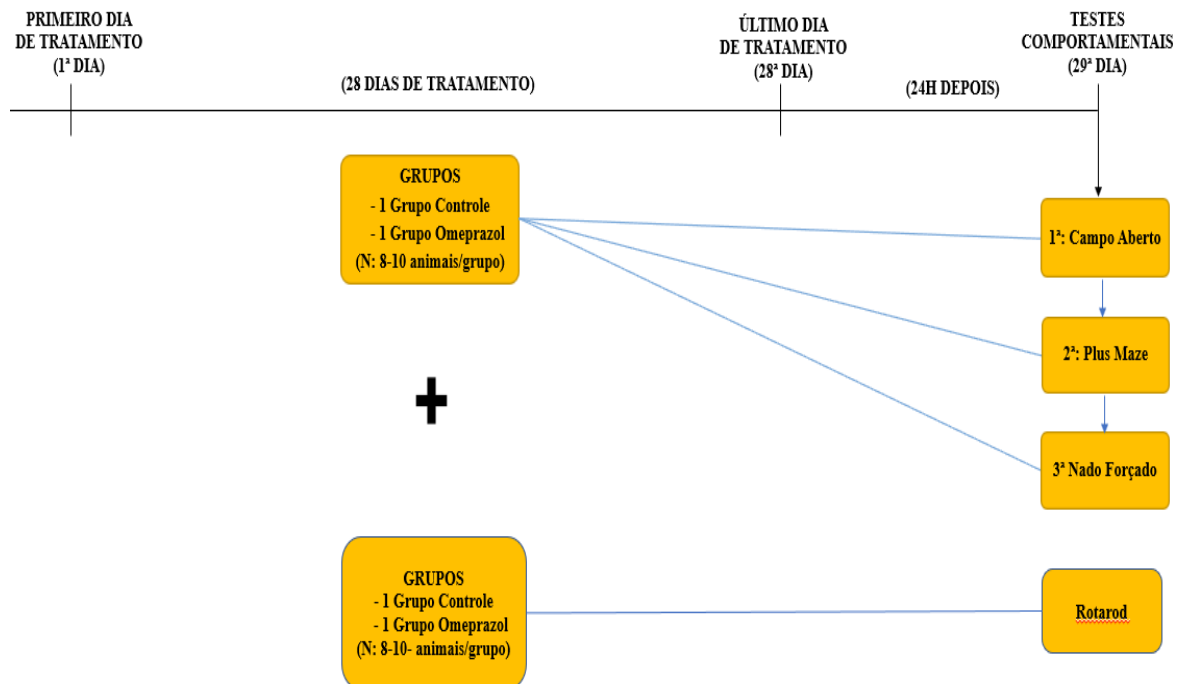
O veículo (Bicarbonato de Sódio 8,4%) utilizado na manipulação de omeprazol foi escolhido conforme o protocolo de adaptação da forma farmacêutica cápsula para a forma farmacêutica líquida. O Bicarbonato de Sódio foi empregado para proteger o Omeprazol, disperso na preparação líquida, do pH ácido estomacal, permitindo que ele chegue ao intestino delgado e que seja posteriormente absorvido para exercer sua ação da inibição da secreção ácida estomacal. (QUERCIA *et al.*, 1997).

A via de administração da droga e do veículo foi oral, por meio de gavagem. O grupo teste (OME) recebeu 8mg/kg de omeprazol, ao passo que o grupo Controle recebeu apenas veículo (Bicarbonato de Sódio 8,4%).

5.3 Delineamento experimental

Os camundongos C57BL/6 foram divididos em dois grupos principais: Grupo OME, que recebeu por gavagem via oral, Omeprazol 8 mg/kg; e Grupo Controle, que recebeu veículo Bicarbonato de Sódio 8,4%. No total, foram empregados 2 grupos (OME e CONT), em que cada um possuía 8-10 animais. A administração do OME ou do veículo foi feita durante 28 dias. Após 24h do último dia de administração, os testes comportamentais foram realizados. Esses testes foram: Campo Aberto, Rotarod, Nado Forçado e Labirinto em Cruz Elevado (*Plus Maze*) (FIGURA 8).

Figura 8 – Esquema simplificado do Delineamento Experimental



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

5.4 Avaliação Comportamental

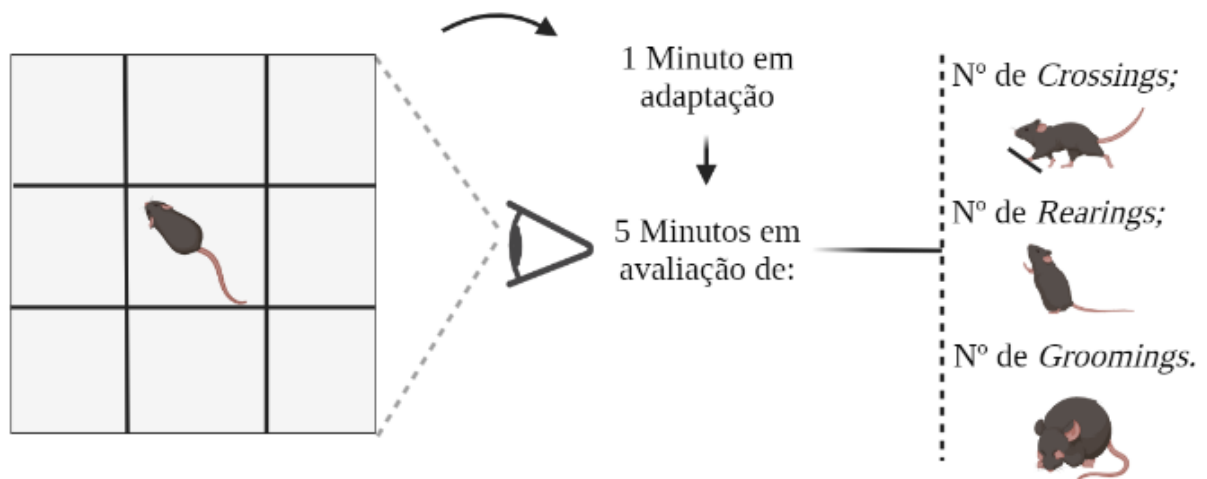
5.4.1 Teste do Campo Aberto

O Campo Aberto (CA) foi aplicado para avaliar a atividade exploratória do animal durante 5 minutos, após um período de adaptação de 1 minuto (ARCHER, 1973). Para isso, os animais foram colocados dentro de um aparato de acrílico (30x30x15cm), possuindo paredes transparentes e piso fosco dividido em 9 quadrantes iguais (FIGURA 9). Além disso, foram avaliados os seguintes parâmetros:

- a) número de *Crossings* ou cruzamentos (Quantidade de vezes que o animal passa as quatro patas na linha do quadrante);
- b) número de *Rearings* ou levantamentos verticais;
- c) número de *Groomings* (Quantidade de vezes que o animal exerce comportamento de autolimpeza).

O teste foi realizado em sala específica cujo ruído ambiental estivesse atenuado e cuja iluminação fosse vermelha de baixa intensidade.

Figura 9 – Esquema simplificado da realização do Teste do Campo Aberto



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

5.4.2 Teste do Rotarod

O Rotarod (*Ugo Basile, Versile, Italy*) é um aparato que possui um grande eixo horizontal, sobre o qual o animal é colocado. Esse eixo se mantém girando com frequência específica, sendo ajustável a critério do operador, e possui divisórias para colocar os animais separadamente. O aparato foi utilizado para avaliar o desempenho motor/atividade locomotora do animal. Para isso, os animais, apoiando-se em suas quatro patas, foram colocados sobre o eixo horizontal do aparato, sob frequência de 12 rpm (FIGURA 10). Os parâmetros avaliados foram o número de quedas e o tempo de permanência no eixo (Tempo de Latência), durante 1 minuto de teste (DUNHAM; MIYA, 1957).

Figura 10 – Esquema simplificado da realização do teste Rotarod

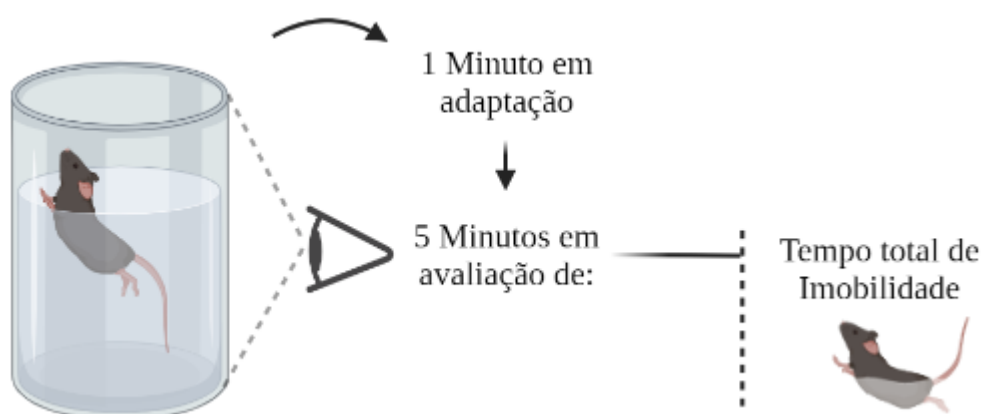


Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

5.4.3 Teste do Nado Forçado

Os animais foram colocados um por um em um cilindro de acrílico (altura: 35 cm; diâmetro: 24 cm) completado aproximadamente em 2/3 com água. Imobilidade foi definida como ausência total de movimento, excluindo aqueles necessários para manter a cabeça do animal acima da água. Além disso, o comportamento de escalada (*Climbing*) foi definido como o momento em que o animal tentar escalar a parede do cilindro. Nesse teste, o Tempo total de Imobilidade (Tempo de Imobilidade) e o Tempo total de *Climbing* foram analisados durante 5 minutos, após 1 minuto de adaptação (FIGURA 11) (PORSOLT *et al.*, 1978).

Figura 11 – Esquema simplificado da realização do Teste do Nado Forçado

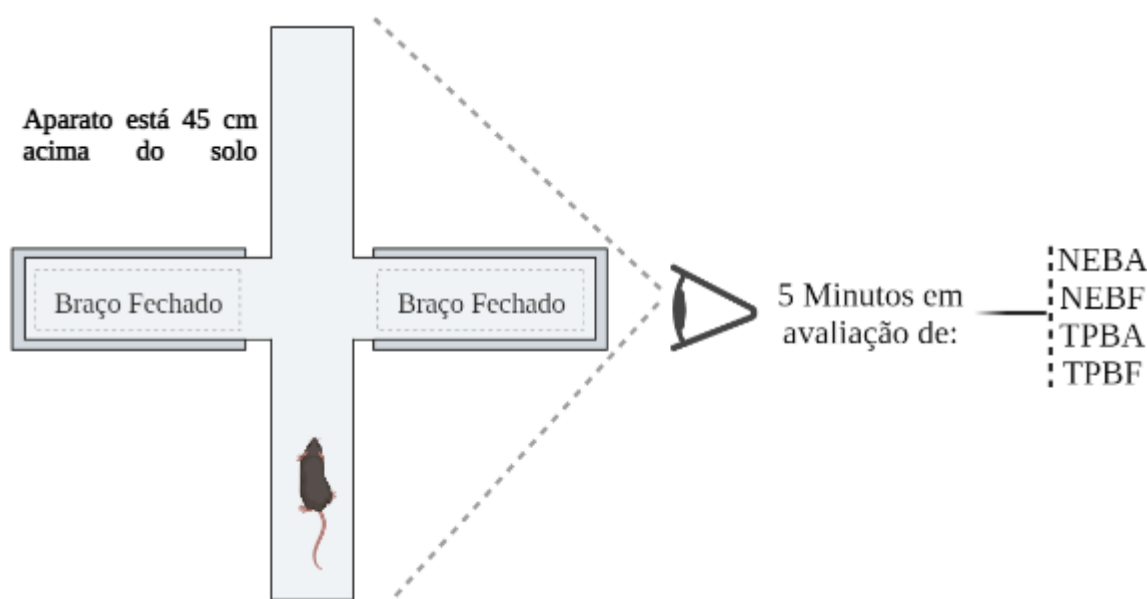


Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

5.4.4 Teste do labirinto em Cruz Elevado

O Labirinto em Cruz Elevado consiste em dois braços opostos abertos (35 x 5 x 25 cm) e dois braços opostos fechados (35 x 5 x 25 cm), como se fosse uma cruz. Os braços fechados, as suas paredes laterais, são de acrílico transparente, enquanto o chão é feito de acrílico preto. O aparato completo fica a 45 cm acima do solo. Ele possui uma plataforma central (5 x 5 cm) que garante a comunicação entre os 4 braços (FIGURA 12). Nela, os camundongos são colocados gentilmente, com as suas cabeças apontadas para um dos braços fechados. O Número de Entradas nos Braços Abertos (NEBA), Número de Entradas nos Braços Fechados (NEBF), Tempo de Permanência nos Braços Abertos (TPBA) e o Tempo de Permanência nos Braços Fechados (TPBF) foram os parâmetros registrados durante 5 minutos (LISTER, 1987).

Figura 12 – Esquema simplificado da realização do teste do Labirinto em Cruz Elevado



Fonte: elaborado pelo próprio autor.

A partir desses valores, foram calculadas as porcentagens para os parâmetros relacionados com os braços abertos (NEBA e TPBA) de cada animal segundo fórmulas da Tabela 2. A partir dessas porcentagens, foi realizada a análise estatística. (LISTER, 1987).

Tabela 2 – Fórmulas empregadas para cálculo do NEBA e TPBA, em porcentagem (%)

Cálculo do NEBA (%) e TPBA (%)	
NEBA (%)	TPBA (%)
$NEBA (\%) = \frac{NEBA \times 100\%}{(NEBA + NEBF)}$	$TPBA (\%) = \frac{TPBA \times 100\%}{(TPBA + TPBF)}$

Fonte: Adaptado de Rebouças (2019).

Abreviações: NEBA: Número de Entradas nos Braços Abertos. TPBA: Tempo de Permanência nos Braços Abertos. NEBF: Número de Entradas nos Braços Fechados. TPBF: Tempo de Permanência nos Braços Fechados. %: Em porcentagem.

5.5 Análise Estatística

A análise estatística dos dados foi realizada por meio do software *GraphPad Prism* versão 8.0.1 para Windows (*GraphPad Software*®, San Diego Califórnia EUA). Os resultados foram submetidos ao teste de *Shapiro-Wilk*, a fim de verificar se eles seguiam, ou não, uma distribuição paramétrica

Em seguida, para os dados que seguiam uma distribuição paramétrica, foi realizado o *unpaired t test* com *Welch's correction*. Para os dados que não seguiam uma distribuição

paramétrica, foi realizado o *Mann-Whitney test*, comparando duas variáveis. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando o valor de $p < 0,05$. Ademais, os dados foram plotados em gráficos como Média \pm Erro Padrão da Média (EPM).

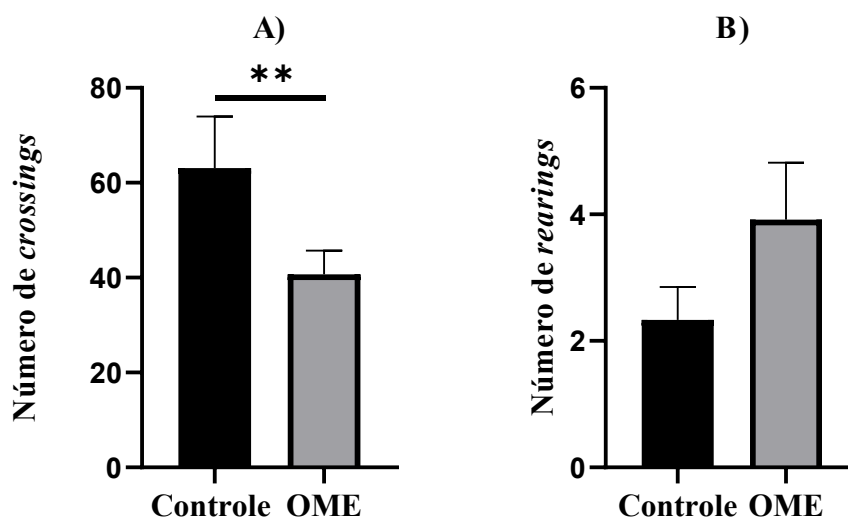
6 RESULTADOS

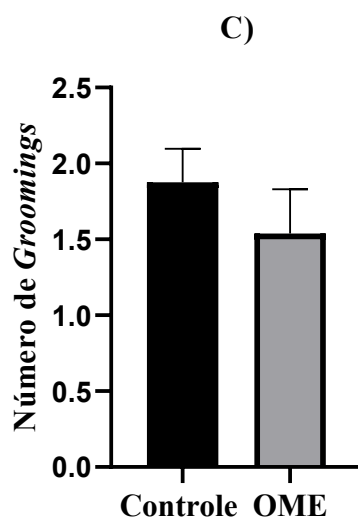
6.1 Avaliação Comportamental

6.1.1 Efeitos do Omeprazol no Teste do Campo Aberto

Na avaliação do parâmetro número de *Crossings*, foi encontrada uma diferença significativa entre os grupos Controle e OME (Controle: $63,11 \pm 5,13$; OME: $40,69 \pm 5,01$; $p = 0,0041$) em que o grupo OME teve um número reduzido. Na avaliação dos parâmetros número de *Rearings* e número de *Groomings*, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos Controle e OME (Controle: $2,33 \pm 0,52$; OME: $3,92 \pm 0,90$; $p = 0,1445$) e (Controle: $1,88 \pm 0,22$; OME: $1,54 \pm 0,29$; $p = 0,3668$), respectivamente. Os resultados estão ilustrados no Gráfico 1.

Gráfico 1 – Efeito da administração crônica de Omeprazol (8 mg/kg) no teste do Campo Aberto





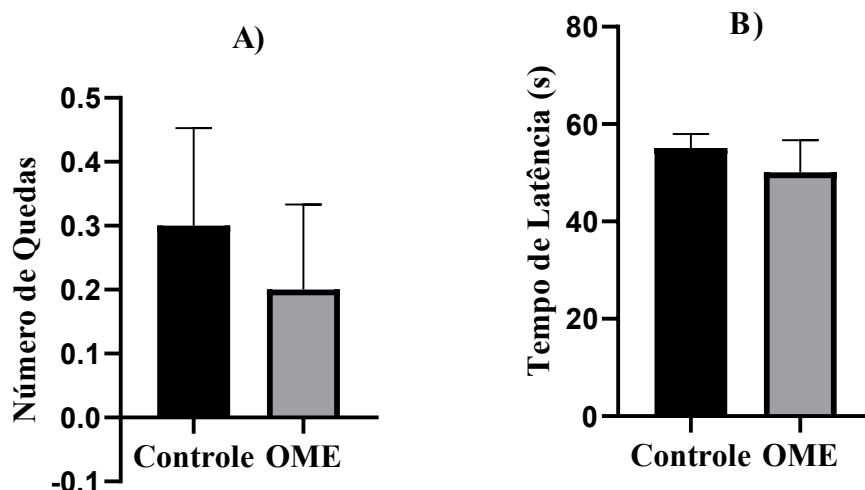
Fonte: Elaborados pelo próprio autor.

Número de *Crossings* (A), *Rearings* (B) e Número de *Groomings* no teste do Campo Aberto dos animais tratados com Omeprazol (8mg/kg) ou com veículo Bicarbonato de Sódio 8,4% durante 28 dias (N= 8-10 animais/grupo). O teste foi feito 24h após último dia de administração. Grupo OME apresentou número de *crossings* reduzido em comparação ao grupo Controle ($p = 0,0041$). Foi usado *unpaired t test* com *Welch's correction* para análise estatística. Os dados estão plotados como Média ± Erro Padrão da Média (E.P.M). Abreviações: Controle: Grupo tratado com veículo Bicarbonato de Sódio 8,4%; OME: Grupo tratado com Omeprazol (8mg/kg); **: $p < 0,01$.

6.1.2 Efeitos do Omeprazol no Teste do Rotarod

Nesse teste comportamental, não foram encontradas diferenças significativas no parâmetro número de quedas (Controle: $0,30 \pm 0,153$; OME: $0,20 \pm 0,133$; $p = 0,6506$), tampouco no parâmetro Tempo de Latência, em segundos (s), (Controle: $55,10 \pm 2,854$; OME: $50,10 \pm 6,611$; $p = 0,8815$). Os resultados estão ilustrados no Gráfico 2.

Gráfico 2 – Efeito da administração crônica de Omeprazol (8 mg/kg) no teste do Rotarod



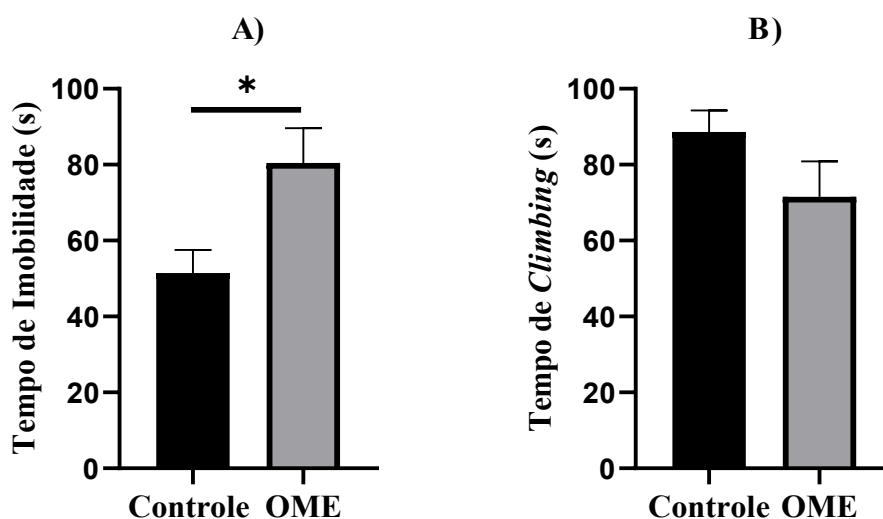
Fonte: Elaborados pelo próprio autor.

Número de Quedas (A) e Tempo de Latência (B) no teste do Rotarod dos animais tratados com Omeprazol (8 mg/kg) ou com veículo Bicarbonato de Sódio 8,4% durante 28 dias (N= 8-10 animais/grupo). O teste foi feito 24h após último dia de administração. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos. Foi usado *Mann-Whitney test* para análise estatística. Os dados estão plotados como Média \pm Erro Padrão da Média (E.P.M). Abreviações: Controle: Grupo tratado com veículo Bicarbonato de Sódio 8,4%; OME: Grupo tratado com Omeprazol (8mg/kg).

6.1.3 Efeitos do Omeprazol no Teste do Nado Forçado

Nesse teste comportamental, foi encontrada diferença significativa no parâmetro Tempo de Imobilidade entre os grupos Controle e OME (Controle: $51,43 \pm 6,15$; OME: $80,43 \pm 9,22$; $p = 0,0249$), em que o grupo OME apresentou Tempo de Imobilidade elevado. Em relação ao parâmetro Tempo de *Climbing*, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos Controle e OME (Controle: $88,63 \pm 5,70$; OME: $71,50 \pm 9,39$; $p = 0,3809$). Os resultados estão ilustrados no Gráfico 3.

Gráfico 3 – Efeito da administração crônica de Omeprazol (8 mg/kg) no teste do Nado Forçado



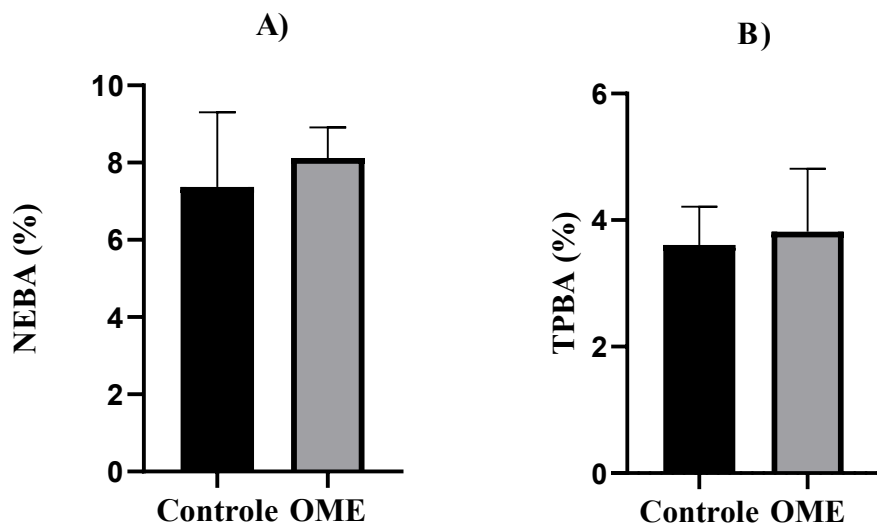
Fonte: Elaborados pelo próprio autor.

Tempo de Imobilidade (A) e Tempo de *Climbing* (B) no teste do Nado Forçado dos animais tratados com Omeprazol (8 mg/kg) ou com veículo Bicarbonato de Sódio 8,4% durante 28 dias (N= 8–10 animais/grupo). O teste foi feito após 24h do último dia de administração. O grupo OME apresentou Tempo de Imobilidade elevado em comparação ao grupo Controle ($p = 0,0249$). Foi usado *unpaired t test* com *Welch's correction* para análise estatística. Os dados estão plotados como Média \pm Erro Padrão da Média (E.P.M). Abreviações: Controle: Grupo tratado com veículo Bicarbonato de Sódio 8,4%; OME: Grupo tratado com Omeprazol (8 mg/kg); *: $p < 0,05$.

6.1.4 Efeitos do Omeprazol no Teste do Labirinto em Cruz elevado

Nesse teste comportamental, entre os grupos Controle e OME, não foram encontradas diferenças significativas no parâmetro NEBA (%) (Controle: $7,37 \pm 1,94$; OME: $8,12 \pm 0,79$; $p = 0,0706$), tampouco no parâmetro TPBA (%) (Controle: $3,61 \pm 0,61$; OME: $3,82 \pm 0,99$; $p = 0,8627$). Os resultados estão ilustrados no Gráfico 4.

Gráfico 4 – Efeito da administração crônica de Omeprazol (8 mg/kg) no teste do Labirinto em Cruz Elevado



Fonte: Elaborados pelo próprio autor.

NEBA em % (A) e TPBA em % (B) no teste do Labirinto em Cruz elevado dos animais tratados com Omeprazol (8 mg/kg) ou com veículo Bicarbonato de Sódio 8,4% durante 28 dias (N= 8-10 animais/grupo). O teste foi feito 24h após o último dia de administração. Foi usado *unpaired t test* com *Welch's correction* para análise estatística. Os dados estão plotados como Média \pm Erro Padrão da Média (E.P.M). Abreviações: Controle: Grupo tratado com veículo Bicarbonato de Sódio 8,4%; OME: Grupo tratado com Omeprazol (8 mg/kg). NEBA: Número de Entradas nos Braços Abertos. TPBA: Tempo de Permanência nos Braços Abertos.

7 DISCUSSÃO

O presente trabalho objetivou investigar se a administração crônica de omeprazol induz comportamento do tipo depressivo, além de haver ou não a presença de fenótipo ansioso. Os resultados do trabalho sugerem que a administração repetida de OME durante 28 dias induziu comportamento tipo depressivo, porém sem a associação de um fenótipo ansioso, em concordância com algumas pesquisas na comunidade científica.

O Teste do Campo Aberto foi feito para verificar se a administração de OME causaria mudanças na atividade locomotora do animal, com a possibilidade de aumentá-la (efeito excitatório) ou diminuí-la (efeito inibitório), que poderiam influenciar o Tempo de Imobilidade no Teste do Nado Forçado, visto que o parâmetro analisado no Nado Forçado é a Imobilidade do animal (SLATTERY; CRYAN, 2012). Para isso, são analisadas as variáveis *Crossings*, *Rearings* e *Groomings* (ARCHER, 1973; WALSH; CUMMINS, 1976). No entanto, atividade locomotora não é o único fator do qual se obtém informações, o teste também é sensível ao estado emocional do animal.

No atual trabalho, ocorreu uma diminuição no número de *Crossings* do grupo OME, sugerindo que houve uma diminuição na atividade locomotora ou uma alteração no estado emocional. No estudo de Ali *et al.* (2021), foi administrado Omeprazol 1,88 ou 3,76 mg/kg a ratos durante 15 dias para investigar déficits cognitivos e ansiedade. Os pesquisadores também encontraram redução no número de *Crossings*, sendo que a redução na dose de 3,76 mg/kg foi maior que a redução na dose de 1,88 mg/kg. Com isso, os autores sugeriram que essa diminuição ocorre de maneira dependente da dose.

O Teste do Rotarod foi empregado para verificar se, de fato, a diminuição do número de *Crossings* verificada no Campo Aberto pelo grupo OME corresponderia a algum prejuízo no desempenho motor do animal. Para isso, foram avaliados o Número de Quedas e o tempo que o animal leva para cair do aparato (Tempo de Latência). Nesse estudo, os resultados sugerem que a administração de OME não afetou o desempenho motor dos animais. Resultado semelhante foi encontrado no estudo de Sali *et al.* (2013), que empregou o mesmo teste em modelo animal de distrofia muscular. No entanto, os pesquisadores administraram o IBP Lansoprazol 5mg/kg.

A quantidade total do número de *Crossings* é um dos principais indicadores estabelecidos para avaliação do comportamento emocional no Teste do Campo Aberto (LISTER, 1990). A resposta de medo ou a ansiedade do animal colocado em um novo ambiente, que devido ao desconhecimento do novo local passa a ser considerado potencialmente perigoso, é

associada à diminuição de *Crossings*, principalmente nas áreas centrais do aparato (GENTSCH; LICHTSTEINER; FEER, 1987; HALL, 1941; SESTAKOVA *et al.*, 2013) Ademais, a diminuição do número de *Crossings* foi associada a um certo grau de depressão (CAREY; DAMIANOPOULOS; DE PALMA, 2000; UZBAY *et al.*, 2008). Dessa forma, sugere-se que a redução do número de *Crossings* verificada no grupo OME ocorreu devido a alguma alteração emocional, e não devido a algum prejuízo na atividade locomotora/desempenho motor do animal.

O Teste do Nado Forçado foi feito para verificar se a administração repetida de OME levaria a um comportamento depressivo-símile. Esse teste se baseia na medida do retardo psicomotor do animal, que é expresso como imobilidade. Assim, algum efeito antidepressivo nos roedores se refere a uma diminuição na imobilidade (SESTAKOVA *et al.*, 2013), de maneira contrária, algum estímulo que aumente o tempo de imobilidade, como estresse crônico (VALENTIM, 2020) ou administração de LPS (SILVA, 2020) é considerado capaz de gerar comportamento depressivo-símile. No presente trabalho, a administração repetida de OME gerou um comportamento tipo depressivo, que foi evidenciado pelo aumento no Tempo de Imobilidade.

No estudo de Betari *et al.* (2020), o OME foi empregado para investigar efeitos paradoxais dos IBPs no metabolismo de 5-HT. De acordo com os pesquisadores, o OME tem capacidade de inibir a enzima MAO-A, gerando um efeito antidepressivo, e a enzima TPH-1, acarretando um efeito depressivo. Diante dessa situação, eles administraram OME na dose de 100 mg/kg a camundongos CD-1 por 4 dias e realizaram o Teste da Suspensão da Cauda para avaliar comportamento depressivo-símile, que também se baseia no princípio da imobilidade do animal. Diferentemente do encontrado no presente trabalho, Betari *et al.* (2020) encontraram uma diminuição no Tempo de Imobilidade pelo grupo tratado com OME, quando comparado ao grupo controle. Dessa forma, os autores sugeriram que a inibição na enzima MAO-A supera a inibição na enzima TPH-1, predominando o efeito antidepressivo.

No atual estudo, foi empregada uma dose menor de OME, 8 mg/kg. Além do mais, o tempo de tratamento foi maior (28 dias) e a espécie de animal envolvida também foi diferente. Diante disso, é possível que em doses menores, o efeito do OME no metabolismo de 5-HT seja o de inibir a enzima TPH-1, gerando um efeito depressivo. Ele passaria a atuar na MAO-A em doses maiores, quando os sítios de ligação a TPH-1 já estivessem saturados. Assim, com a produção (TPH-1) e a degradação (MAO-A) sendo inibidas, considerando que inibir a degradação tenha maior impacto no metabolismo de 5-HT que inibir a produção, o efeito líquido seria o antidepressivo, como constatado por Betari *et al.* (2020).

Em pesquisas clínicas, o uso crônico de OME também foi associado com a depressão. No estudo de Gomm *et al.* (2016), um trabalho coorte prospectivo destinado a avaliar a associação entre uso de IBP e a demência em idosos com idade de 75 anos ou mais, acidentalmente encontrou alta prevalência do uso de IBPs nos participantes diagnosticados com depressão.

Laudisio *et al.* (2017) avaliaram a associação entre o uso de IBP e a presença de sintomas depressivos em uma população de idosos. Nessa pesquisa, os autores avaliaram o humor dos 344 participantes por meio da Escala de Depressão Geriátrica (GDS). Com isso, eles encontraram uma relação entre o uso de IBP a uma pontuação elevada na escala GDS e a uma probabilidade aumentada de desenvolver depressão. Ademais, Laudisio *et al.* (2017) sugerem uma avaliação rotineira do humor de idosos que usam IBPs. Outra pesquisa também encontrou associação entre o uso de IBP e o aumento das chances de desenvolver depressão (HUANG *et al.*, 2018). Essa última pesquisa ressalta a relação entre depressão e microbiota intestinal, em que uma desregulação do eixo Cérebro-Intestino (CI) se relacionaria com a fisiopatologia da depressão (RIEDER *et al.*, 2017).

De fato, o OME causa algumas alterações na microbiota intestinal, como promover o crescimento de determinadas espécies bacterianas nas regiões esofágica, gástrica e duodenal (MACKE *et al.*, 2020). Além disso, pesquisas apontam que o OME foi capaz de aumentar a permeabilidade transepitelial de algumas substâncias no intestino, como a digoxina (GABELLO *et al.*, 2010) e o peptídeo bradicinina (GABELLO *et al.*, 2010). O aumento de permeabilidade pode ser devido à inibição da secreção ácida causada pelo OME. Uma mudança no pH do estômago pode alterar a estrutura de uma molécula que predomina no equilíbrio químico, que pode ser a forma protonada ou não-protonada. Cada uma dessas formas possui diferentes graus de polaridade, de forma que a forma mais apolar atravessaria as barreiras celulares com mais facilidade (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014).

Ademais, o aumento de permeabilidade transepitelial a macromoléculas induzida pelo OME pode ser devido a sua capacidade de aumentar o espaço entre as células epiteliais gástricas (HOPKINS *et al.*, 2001). Dessa forma, o OME também poderia gerar uma neuroinflamação. O uso crônico de OME acarretaria um aumento da permeabilidade intestinal crônica. Com isso, endotoxinas provenientes dos microrganismos que formam a MGI entram para a circulação, desencadeando uma resposta imune periférica crônica. A partir da inflamação periférica gerada, uma inflamação a nível central seria desencadeada, pelos mecanismos já citados (FIGURA 4), acarretando uma neuroinflamação.

No entanto, o OME só aumentaria o espaço entre as células epiteliais gástricas caso fosse administrado após alguma substância secretagoga ácida, como a histamina (HOPKINS *et al.*, 2001). Mecanismo semelhante foi proposto por Peirce e Alviña (2019), como mencionado antes. Porém, segundo os autores, o estresse crônico quem seria o responsável por aumentar a permeabilidade no intestino, com o consequente início de uma neuroinflamação.

A nível clínico, pacientes depressivos comumente apresentam sintomas de ansiedade ou Transtornos de Ansiedade, com a possibilidade desses transtornos possuírem mecanismos patofisiológicos que se relacionam entre si (HE *et al.*, 2019). Diante disso, o Teste do Labirinto em Cruz Elevado ou *Plus Maze* foi empregado para verificar se a administração repetida de OME causaria um comportamento ansioso-símile. Esse teste é considerado um dos mais aplicados em modelos animais de ansiedade (RODGERS; DALVI, 1997). No aparato empregado, evasão dos braços abertos pelos roedores ocorre, porque essa região gera uma reação de medo, em comparação aos braços fechados. Assim, é feita a equivalência de que evasão demasiada dos braços abertos acontece quando o animal apresenta comportamento tipo ansioso, de maneira contrária, evasão diminuída dos braços abertos ocorre quando o animal não apresenta um comportamento tipo ansioso. Nesse caso, a evasão foi medida como NEBA e TPBA. (RODGERS; DALVI, 1997).

Na atual pesquisa, a administração crônica de OME não causou um comportamento ansioso símile, tampouco teve efeito ansiolítico, uma vez que não foi evidenciada uma diminuição no NEBA e no TPBA, muito menos um aumento, quando comparado ao controle. No trabalho de Ali *et al.* (2021), foi administrado Omeprazol 1,88 ou 3,76 mg/kg a ratos albinos *Wistar* durante 15 dias e investigado o comportamento ansioso símile por meio do *Plus Maze*. Como parâmetro de evasão dos braços abertos, os pesquisadores usaram o tempo total gasto (TTG) e o número de entradas nesses braços (NE). Com isso, encontrou-se um efeito ansiolítico do OME na dose de 3,76 mg/kg, que foi evidenciado pelo aumento de TTG e de NE nos braços abertos. É possível que a diferença nos resultados entre o presente estudo e o trabalho de Ali *et al.* (2021) tenha ocorrido devido a diferentes doses empregadas e a diferentes espécies de animais envolvidas nos experimentos

O presente trabalho mostrou que a administração crônica de OME causou comportamento tipo depressivo, sem a presença de fenótipo ansioso. No entanto, mais estudos são necessários para investigar a relação do Omeprazol com o transtorno depressivo, não sendo possível declarar um efeito causal somente com os resultados do atual estudo. Um resumo dos principais achados nesta pesquisa está apresentado na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3 - Resumo dos efeitos da administração repetida de Omeprazol 8mg/kg, durante 28 dias, em camundongos C57BL/6

Testes Comportamentais	Parâmetros	Efeitos
Campo Aberto	Diminuiu o <i>Crossing</i>	Alteração no estado emocional
Rotarod	Não alterou N°. de Quedas e Latência	Não alterou o desempenho motor/atividade locomotora
Nado Forçado	Aumentou Tempo de Imobilidade	Gerou comportamento tipo depressivo
Labirinto em Cruz Elevado	Não alterou NEBA e TPBA	Não gerou comportamento tipo ansioso

Fonte: Elaborado pelo próprio auto

8 CONCLUSÃO

Constatou-se que a administração crônica, durante 28 dias, de Omeprazol 8mg/kg a camundongos C57BL/6 gerou comportamento depressivo-símile, porém sem a presença de um fenótipo ansioso.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem poucos trabalhos não-clínicos na literatura que investiguem uma relação entre a administração repetida de omeprazol, durante 28 dias, com uma dose adaptada àquela utilizada na prática clínica. Existem controvérsias na comunidade científica em relação ao impacto de OME no Sistema Nervoso Central, algumas pesquisas encontraram uma relação deletéria, ao passo que outras encontraram uma relação benéfica. Isso pode ocorrer devido a diferentes doses empregadas nos estudos não-clínicos. Já a nível clínico, o emprego de diferentes escalas para avaliar humor dos usuários de IBPs, diferentes faixas etárias das populações estudadas ou a não consideração das comorbidades dessas populações podem levar a diferenças nos resultados encontrados. Diante disso, um estudo não-clínico que adaptou a dose utilizada na prática clínica, como o atual, torna-se bastante relevante, por diminuir algum viés.

Ademais, entre as poucas pesquisas não-clínicas presentes, nenhuma delas empregou um teste considerado padrão ouro para *screening* de drogas com efeito antidepressivo, como o Teste do Nado Forçado. Como constatado nesse teste, a administração crônica de OME, a partir da dose adaptada na clínica, causou com comportamento depressivo-símile, porém sem presença de fenótipo ansioso, como fora evidenciado no teste do *Plus Maze*. Não somente isso, mas, no Campo Aberto, foi possível encontrar alguma alteração no âmbito emocional dos animais. Apesar desses resultados, não é apropriado afirmar que a administração crônica desse fármaco tem uma relação causal com o transtorno depressivo, sendo necessários mais estudos para investigar essa relação. No entanto, os resultados ajudam a entender um pouco mais das consequências oriundas da administração repetida de Omeprazol a nível de Sistema Nervoso Central.

REFERÊNCIAS

- AISEN, P. et al. On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum. **Alzheimer's research & therapy**, v. 9, n. 1, 9 ago. 2017.
- AIZAWA, E. et al. Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 202, p. 254–257, 15 set. 2016.
- ALI, S. B. et al. Elevated anxiety, hypoactivity, memory deficits, decreases of brain serotonin and 5-HT-1A receptors expression in rats treated with omeprazole. **Toxicological Research**, v. 37, n. 2, p. 237–248, 2021.
- ALMEIDA, F. B.; PINNA, G.; TANNHAUSER BARROS, H. M. Molecular Sciences The Role of HPA Axis and Allopregnanolone on the Neurobiology of Major Depressive Disorders and PTSD. 2021.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manua of Mental Disorders (DSM-V)**. [s.l: s.n.]. v. 11
- ARCHER, J. **Tests for emotionality in rats and mice: A reviewAnimal Behaviour**Academic Press, , 1 maio 1973.
- BÄCKHED, F. et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. **Science**, v. 307, n. 5717, p. 1915–1920, 2005.
- BADIOLA, N. et al. The Proton-Pump Inhibitor Lansoprazole Enhances Amyloid Beta Production. **PLoS ONE**, v. 8, n. 3, p. 58837, 2013.
- BELL, C.; ABRAMS, J.; NUTT, D. REVIEW ARTICLE Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. **British Journal of Psychiatry**, v. 178, p. 399–405, 2001.
- BETARI, N. et al. Inhibition of Tryptophan Hydroxylases and Monoamine Oxidase-A by the Proton Pump Inhibitor, Omeprazole-In Vitro and In Vivo Investigations. v. 11, 2020.
- BUBLITZ, M. et al. In and out of the cation pumps: P-Type ATPase structure revisited. **Current Opinion in Structural Biology**, v. 20, n. 4, p. 431–439, 2010.
- CAREY, R.; DAMIANOPOULOS, E.; DE PALMA, G. 8-OH DPAT can restore the locomotor stimulant effects of cocaine blocked by haloperidol. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 66, n. 4, p. 863–872, 2000.
- CASPI, A. et al. Genetic sensitivity to the environment. **American Journal of Psychiatry**, v. 167, p. 509–527, 2010.
- CHEN, Z. et al. Comparative metaproteomics analysis shows altered fecal microbiota signatures in patients with major depressive disorder. **NeuroReport**, v. 29, n. 5, p. 417–425, 2018.

CHENG, F. C. et al. Determination and pharmacokinetic profile of omeprazole in rat blood, brain and bile by microdialysis and high-performance liquid chromatography. **Journal of chromatography. A**, v. 949, n. 1–2, p. 35–42, 8 mar. 2002.

CHIMIRRI, S. et al. Vertigo/dizziness as a Drugs' adverse reaction. **Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics**, v. 4, n. Suppl 1, dez. 2013.

CHUNG, Y. C. E. et al. Exploration of microbiota targets for major depressive disorder and mood related traits. **Journal of Psychiatric Research**, v. 111, p. 74–82, 1 abr. 2019

COELHO, D. M. ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE OMEPRAZOL PROMOVE ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS, INFLAMATÓRIAS E OXIDATIVAS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL DE CAMUNDONGOS. n. July, p. 1–23, 2021.

COLASANTO, M.; MADIGAN, S.; KORCZAK, D. J. Depression and inflammation among children and adolescents: A meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 277, n. June, p. 940–948, 2020.

COX, L. M. et al. Calorie restriction slows age-related microbiota changes in an Alzheimer's disease model in female mice. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 1 dez. 2019.

DEAN, J.; KESHAVAN, M. The neurobiology of depression: An integrated view. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 27, p. 101–111, 2017.

DELGADO, P. L. Serotonin Function and the Mechanism of Antidepressant Action. **Archives of General Psychiatry**, v. 47, n. 5, p. 411, 1990.

DRIEL, I. R. VAN; CALLAGHAN, J. M. BRIEF REVIEW : PROCEEDINGS OF ' MOLECULAR BIOLOGY IN THE SERVICE OF PHYSIOLOGY , PHARMACOLOGY AND ENDOCRINOLOGY ' PROTON AND POTASSIUM TRANSPORT BY H + / K + - ATPases. p. 952–960, 1995.

DUNHAM, N. W.; MIYA, T. S. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. **Journal of the American Pharmaceutical Association. American Pharmaceutical Association**, v. 46, n. 3, p. 208–209, 1957.

FALLAHZADEH, M. K.; BORHANI MAGHIGHI, A.; NAMAZI, M. R. Proton pump inhibitors: predisposers to Alzheimer disease? **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 35, n. 2, p. 125–126, abr. 2010.

FANG, Y. et al. **Depressive Disorders: Mechanisms, Measurement and Management**. [s.l: s.n.]. v. 1180

FOOD AND DRUG. Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. **Biotechnology Law Report**, v. 25, n. 6, p. 697–723, 2006.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Prilosec FDA Label. n. 7, 2016.

FORGERINI, M.; MIELI, S.; MASTROIANNI, P. DE C. Safety assessment of omeprazole

use: A review. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 136, n. 6, p. 557–570, 2018.

GABELLO, M. et al. Omeprazole induces gastric permeability to digoxin. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 55, n. 5, p. 1255–1263, 2010a.

GABELLO, M. et al. Omeprazole induces gastric transmucosal permeability to the peptide bradykinin. **World Journal of Gastroenterology**, v. 16, n. 9, p. 1097–1103, 2010b.

GEDDES, J. R.; BRIESS, D. Bipolar disorder. **BMJ clinical evidence**, v. 2007, p. 476–486, 2007.

GENTSCH, C.; LICHTSTEINER, M.; FEER, H. Open field and elevated plus-maze: A behavioural comparison between spontaneously hypertensive (SHR) and Wistar-Kyoto (WKY) rats and the effects of chlordiazepoxide. **Behavioural Brain Research**, v. 25, n. 2, p. 101–107, 1987.

GOLDSTEIN, F. et al. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 65, n. 9, p. 1969–1974, 1 set. 2017.

GOMM, W. et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia. p. 1–7, 2016.

HAENISCH, B. et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 265, n. 5, p. 419–428, 2015a.

HAENISCH, B. et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v. 265, n. 5, p. 419–428, 24 out. 2015b.

HALL, C. S. Emotional Behavior in the Rat. **Journal of comparative psychology**, v. 18, n. 5, p. 385–403, 1941.

HARAN, J. P. et al. Alzheimer's disease microbiome is associated with dysregulation of the anti-inflammatory P-glycoprotein pathway. **mBio**, v. 10, n. 3, 1 maio 2019.

HE, C. et al. Amygdala connectivity mediates the association between anxiety and depression in patients with major depressive disorder. **Brain Imaging and Behavior**, v. 13, n. 4, p. 1146–1159, 2019.

HELGADOTTIR, H.; BJORNSSON, E. S. Problems associated with deprescribing of proton pump inhibitors. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 21, 2019.

HOPKINS, Ann M. et al. Omeprazole increases permeability across isolated rat gastric mucosa pre-treated with an acid secretagogue. **Journal Of Pharmacy And Pharmacology**. Dublin, p. 341-347. out. 2001.

HUANG, W.-S. et al. Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Major Depressive Disorder: A Nationwide Population-Based Study. v. 11217, n. 201, p. 62–64, 2018.

INSERRA, A. et al. Mice lacking Casp1, Ifngr and Nos2 genes exhibit altered depressive- and anxiety-like behaviour, and gut microbiome composition. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 1 dez. 2019.

JEON, S. W.; KIM, Y. K. Application of assessment tools to examine mental health in workplaces: Job stress and depression. **Psychiatry Investigation**, v. 15, n. 6, p. 553–560, 2018.

JIANG, H. et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 48, n. April, p. 186–194, 2015.

JIANG, H. YIN et al. Altered gut microbiota profile in patients with generalized anxiety disorder. **Journal of Psychiatric Research**, v. 104, n. March, p. 130–136, 2018.

JOHNSON, D. A. et al. The Safety of Appropriate Use of Over-the-Counter Proton Pump Inhibitors: An Evidence-Based Review and Delphi Consensus. **Drugs**, v. 77, n. 5, p. 547–561, 2017a.

JOHNSON, D. A. et al. **The Safety of Appropriate Use of Over-the-Counter Proton Pump Inhibitors: An Evidence-Based Review and Delphi Consensus** Drugs Springer International Publishing, , 1 abr. 2017b. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28233274/>>. Acesso em: 27 maio. 2021

KACIMI, R.; GIFFARD, R. G.; YENARI, M. A. Endotoxin-activated microglia injure brain derived endothelial cells via NF- κ B, JAK-STAT and JNK stress kinase pathways. **Journal of Inflammation**, v. 8, p. 1–15, 2011.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Equipe de tradução Adernar Valadares Fonseca Geraldo Serra José Eduardo Ferreira de Figueiredo Patricia Lydie Voeux Revisão técnica desta edição Almir Lourenço da Fonseca.** [s.l: s.n.].

KELLER, M. B. et al. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. **Archives of general psychiatry**, v. 49, n. 10, p. 809–816, 1992.

KINOSHITA, Y.; ISHIMURA, N.; ISHIHARA, S. Advantages and disadvantages of long-term proton pump inhibitor use. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, v. 24, n. 2, p. 182–196, 2018.

LAUDISIO, A. et al. Use of proton-pump inhibitors is associated with depression : a population-based study. p. 1–7, 2017.

LEBLHUBER, F. et al. Probiotic Supplementation in Patients with Alzheimer’s Dementia - An Explorative Intervention Study. **Current Alzheimer Research**, v. 15, n. 12, p. 1106–1113, 27 ago. 2018.

LEONARD, B. E. Stress, norepinephrine and depression. **Acta Neuropsychiatrica**, v. 14, n. 4, p. 173–180, 2002.

LI, B. et al. Mild cognitive impairment has similar alterations as Alzheimer’s disease in gut microbiota. **Alzheimer’s and Dementia**, v. 15, n. 10, p. 1357–1366, 1 out. 2019.

- LIANG, J.-F. et al. Proton pump inhibitor-related headaches: a nationwide population-based case-crossover study in Taiwan. **Cephalalgia : an international journal of headache**, v. 35, n. 3, p. 203–210, 26 mar. 2015.
- LISTER, R. G. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. **Psychopharmacology**, v. 92, n. 2, p. 180–185, jun. 1987.
- LISTER, R. G. Ethologically-based animal models of anxiety disorders. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 46, n. 3, p. 321–340, 1990.
- LUCASSEN, P. J. et al. Neuropathology of stress. **Acta Neuropathologica**, v. 127, n. 1, p. 109–135, 2014.
- MACKE, L. et al. Systematic review: the effects of proton pump inhibitors on the microbiome of the digestive tract—evidence from next-generation sequencing studies. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 51, n. 5, p. 505–526, 2020.
- MALHI, G. S. et al. Unlocking the diagnosis of depression in primary care: Which key symptoms are GPs using to determine diagnosis and severity? **The Australian and New Zealand journal of psychiatry**, v. 48, n. 6, p. 542–547, 2014.
- MALHI, G. S. et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary. **The Medical journal of Australia**, v. 208, n. 4, p. 175–180, 5 mar. 2018.
- MALHI, G. S.; MANN, J. J. Depression. **The Lancet**, v. 392, n. 10161, p. 2299–2312, 2018.
- MARTIN, R. M. et al. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. **British journal of clinical pharmacology**, v. 50, n. 4, p. 366–372, 2000.
- MILLER, A. H.; RAISON, C. L. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, n. 1, p. 22–34, 2016.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010**. [s.l: s.n.].
- MITCHELL, A. et al. Case finding and screening clinical utility of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9 and PHQ-2) for depression in primary care: a diagnostic meta-analysis of 40 studies. **BJPsych open**, v. 2, n. 2, p. 127–138, mar. 2016.
- MODYANOV, P. et al. The family of human Na,K-ATPase genes. ATP1A1 gene is transcriptionally competent and probably encodes the related ion transport ATPase. **FEBS letters**, v. 278, n. 1, p. 91–94, 14 jan. 1991.
- MOTHERSILL, O.; DONOHOE, G. Neural effects of social environmental stress - An activation likelihood estimation meta-analysis. **Psychological Medicine**, v. 46, n. 10, p. 2015–2023, 2016.

- NAMAZI, M. R.; JOWKAR, F. A succinct review of the general and immunological pharmacologic effects of proton pump inhibitors. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 33, n. 3, p. 215–217, jun. 2008.
- NG, A. et al. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–12, 2018.
- NGUYEN, T. T. T. et al. Cultivable butyrate-producing bacteria of elderly Japanese diagnosed with Alzheimer's disease. **Journal of Microbiology**, v. 56, n. 10, p. 760–771, 1 out. 2018.
- ORTIZ-GUERRERO, G. et al. Proton pump inhibitors and dementia: Physiopathological mechanisms and clinical consequences. **Neural Plasticity**, v. 2018, 2018.
- OTTE, C. et al. Major depressive disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, n. Mdd, p. 1–21, 2016.
- PEIRCE, J. M.; ALVIÑA, K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. **Journal of Neuroscience Research**, v. 97, n. 10, p. 1223–1241, 2019.
- PETZER, A.; PIENAAR, A.; PETZER, J. P. The inhibition of monoamine oxidase by esomeprazole. **Drug Research**, v. 63, n. 9, p. 462–467, 2013.
- PITNEY, W. A.; WEUVE, C.; MAZEROLLE, S. M. Experiences with and perceptions of workplace bullying among athletic trainers in the secondary school setting. **Journal of Athletic Training**, v. 51, n. 9, p. 709–716, 2016.
- PITSILLOU, E. et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. **Molecular Biology Reports**, v. 47, n. 1, p. 753–770, 2020.
- PORSOLT, R. D. et al. Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. **European Journal of Pharmacology**, v. 47, n. 4, p. 379–391, 15 fev. 1978.
- QUERCIA, R. A. et al. Stability of omeprazole in an extemporaneously prepared oral liquid. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 54, n. 16, p. 1833–1836, 15 ago. 1997.
- QUERFURTH, H. W.; LAFERLA, F. M. Alzheimer's Disease. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0909142>, v. 362, n. 4, p. 329–344, 26 jan. 2010.
- RAISON, C. L.; CAPURON, L.; MILLER, A. H. Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. **Trends in Immunology**, v. 27, n. 1, p. 24–31, 2006.
- RAJKUMAR, R. P. COVID-19 and mental health: A review of the existing literature. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 52, n. March, p. 102066, 2020.
- RAMAN, R. et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. **Science**, v. 308, n. 5728, p. 1635–1638, 2005.
- REAGAN-SHAW, S.; NIHAL, M.; AHMAD, N. Dose translation from animal to human

studies revisited. **The FASEB Journal**, v. 22, n. 3, p. 659–661, mar. 2008.

REBOUÇAS, M. DE O. Efeito antidepressivo do (-)- α - Bisabolol em camundongos C57BL/6 submetidos a um modelo de Estresse Crônico Imprevisível. 2019.

RICHTER-LEVIN, G.; XU, L. How could stress lead to major depressive disorder? **IBRO Reports**, v. 4, p. 38–43, 2018.

RIEDER, R. et al. Microbes and Mental Health: A Review. **Brain Behavior and Immunity**, n. January, 2017.

RODGERS, R. J.; DALVI, A. Anxiety, defence and the elevated plus-maze. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 21, n. 6, p. 801–810, 1997.

ROGERS, G. B. et al. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: Mechanisms and pathways. **Molecular Psychiatry**, v. 21, n. 6, p. 738–748, 2016.

ROJO, L. et al. The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition. **Pflugers Archiv : European journal of physiology**, v. 457, n. 3, p. 609–622, 2009.

ROJO, L. et al. Selective interaction of lansoprazole and astemizole with tau polymers: potential new clinical use in diagnosis of Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's disease : JAD**, v. 19, n. 2, p. 573–589, 2010.

RONG, H. et al. Similarly in depression, nuances of gut microbiota: Evidences from a shotgun metagenomics sequencing study on major depressive disorder versus bipolar disorder with current major depressive episode patients. **Journal of Psychiatric Research**, v. 113, p. 90–99, 1 jun. 2019.

SALI, A. et al. The Proton Pump Inhibitor Lansoprazole Improves the Skeletal Phenotype in Dystrophin Deficient mdx Mice. **PLoS ONE**, v. 8, n. 7, 2013.

SCHILDKRAUT, J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. **The American journal of psychiatry**, v. 122, n. 5, p. 509–522, 1965.

SCHIRMER, M. et al. Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity. **Cell**, v. 167, n. 4, p. 1125–1136.e8, 2016.

SELKOE, D. J.; HARDY, J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. **EMBO molecular medicine**, v. 8, n. 6, p. 595–608, jun. 2016.

SESTAKOVA, N. et al. Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: Methodological aspects and role of nitric oxide. **Interdisciplinary Toxicology**, v. 6, n. 3, p. 126–135, 2013.

SETIAWAN, E. et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. **JAMA Psychiatry**, v. 72, n. 3, p. 268–275, 2015.

SHIN, J. M.; KIM, N. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, v. 19, n. 1, p. 25, jan. 2013.

- SILVA, D. M. A. Efeito dos Inibidores da Cicloxigenase-2 nas Alterações Neurocomportamentais, Inflamatórias e Oxidativas induzidas pela Exposição Sistêmica a Lipopolissacarídeo em Camundongos Machos. **Angewandte Chemie International Edition**, **6(11)**, 951–952., p. 5–24, 2020.
- SLATTERY, D. A.; CRYAN, J. F. Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. **Nature Protocols**, v. 7, n. 6, p. 1009–1014, 2012.
- SONG, J. et al. Modulation of gut microbiota by chlorogenic acid pretreatment on rats with adrenocorticotrophic hormone induced depression-like behavior. **Food and Function**, v. 10, n. 5, p. 2947–2957, 1 maio 2019.
- STRAND, D.; KIM, D.; PEURA, D. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. **Gut and liver**, v. 11, n. 1, p. 27–37, 1 jan. 2017.
- STUART, M. J.; BAUNE, B. T. Chemokines and chemokine receptors in mood disorders, schizophrenia, and cognitive impairment: A systematic review of biomarker studies. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 42, p. 93–115, 2014.
- TAFET, G. E.; NEMEROFF, C. B. The links between stress and depression: Psychoneuroendocrinological, genetic, and environmental interactions. **Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 28, n. 2, p. 77–88, 2016.
- TAI, S.-Y. et al. Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: A nationwide cohort study in Taiwan. **PloS one**, v. 12, n. 2, 1 fev. 2017.
- TEICHER, M. H.; ANDERSON, C. M.; POLCARI, A. Childhood maltreatment is associated with reduced volume in the hippocampal subfields CA3, dentate gyrus, and subiculum. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 109, n. 9, 2012.
- UNAL, G.; CANBEYLI, R. Psychomotor retardation in depression: A critical measure of the forced swim test. **Behavioural Brain Research**, v. 372, n. June, p. 112047, 2019.
- UZBAY, I. T. et al. Extract of *Hypericum perforatum* blocks Caffeine-induced Locomotor Activity in Mice: A Possible Role of Nitric Oxide. **Phytotherapy Research**, v. 22, n. 4, p. 544–549, 2008.
- VALENTIM, J. TIAGO. Efeito do Carvacrol na Reversão de Alterações Comportamentais e Neuroquímicas Induzidas pelo Estresse Crônico Imprevisível. **Endocrine**, v. 9, n. May, p. 6, 2020.
- VAN PRAAG, H. M.; KLOET, E. R.; VAN OS FRONTMATTER, J. Stress, the Brain and Depression. **Cambridge**, v. 329, n. 7472, p. 983, 2004.
- WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The open-field test: A critical review. **Psychological Bulletin**, v. 83, n. 3, p. 482–504, 1976.
- WILLIAMS, S. G. et al. Adolescents Transitioning to High School: Sex Differences in

Bullying Victimization Associated With Depressive Symptoms, Suicide Ideation, and Suicide Attempts. **Journal of School Nursing**, v. 33, n. 6, p. 467–479, 2017.

WILLNER, P.; SCHEEL-KRÜGER, J.; BELZUNG, C. The neurobiology of depression and antidepressant action. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 37, n. 10, p. 2331–2371, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression and other common mental disorders: global health estimates. **World Health Organization**, p. 1–24, 2017.

YAMADA, M.; YASUHARA, H. Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. **Neurotoxicology**, v. 25, n. 1–2, p. 215–221, 2004.

YANG, L. et al. The Effects of Psychological Stress on Depression. **Current Neuropharmacology**, v. 13, n. 4, p. 494–504, 2015.

YOUNKIN, S. G. The role of A β 42 in Alzheimer's disease. **Journal of Physiology-Paris**, v. 92, n. 3–4, p. 289–292, 1 jun. 1998.

YU, L. Y. et al. A Review of the Novel Application and Potential Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors. **Advances in Therapy**, v. 34, n. 5, p. 1070–1086, 2017.

ZHAO, G.; LIU, X. Neuroimmune Advance in Depressive Disorder. In: **Advances in Experimental Medicine and Biology**. [s.l.] Springer, 2019. v. 1180p. 85–98.

ZHENG, P. et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. **Molecular Psychiatry**, v. 21, n. 6, p. 786–796, 1 jun. 2016.

ZUARDI, A. W. Fisiologia do Estresse e sua influência na saúde. **Paper Knowledge . Toward a Media History of Documents**, p. 12–26, 2014.