



## EFEITO DA QUETIAPINA E ANTIDEPRESSIVOS CLÁSSICOS SOBRE COMPORTAMENTOS TIPO DEPRESSIVOS EM RATOS SUBMETIDOS A ESTRESSE CRÔNICO MODERADO NA VIDA ADULTA

ROBERTA E. GROLI<sup>1,2,6</sup>, AMANDA G. BERTOLLO<sup>2,3,6</sup>, MARCOS E. PLISSARI<sup>2,3,6</sup>,  
SILVIO J. B. SOARES<sup>3,4,6</sup>, ZULEIDE M. IGNÁCIO<sup>2,5,6</sup>

### 1 Introdução/Justificativa

O transtorno depressivo maior (TDM) é considerado um grave problema mental de saúde pública, e de acordo com a OMS, 121 milhões de pessoas sofreram algum episódio depressivo durante a sua vida desde o início deste século. Dentro desse contexto, os transtornos de humor são as patologias psiquiátricas mais prevalentes (RUMBLE et al., 2015) e o transtorno depressivo maior (TDM) é a forma mais comum do espectro (ALMEIDA JR et al., 2005). A heterogeneidade dos mecanismos fisiológicos envolvidos no TDM é parte dos fenômenos subjacentes à baixa resposta terapêutica aos antidepressivos clássicos, apresentada por indivíduos refratários aos medicamentos clássicos utilizados na clínica. A baixa resposta aos tratamentos antidepressivos disponíveis é denominada comumente como depressão resistente a tratamentos (DRT). Dentre os estudos para o tratamento do TDM, já está bem definido na literatura que a depressão recorrente ou DRT pode ser consequência da exposição a eventos crônicos de estresse durante a vida. A quetiapina é um antipsicótico atípico que vem

---

1Obs.: Este resumo traz parte dos resultados do projeto aprovado no edital 1010/GR/UFGS/2018, sob o título: “EXPRESSÃO GÊNICA NA ATIVAÇÃO MICROGLIAL E NEUROINFLAMAÇÃO EM CÉREBRO DE RATOS SUBMETIDOS A ESTRESSE CRÔNICO E TRATADOS COM QUETIAPINA E ANTIDEPRESSIVOS CLÁSSICOS”. A parte bioquímica sobre a expressão gênica está em análise, com previsão de término em setembro.

Acadêmica de Enfermagem. Universidade Federal da Fronteira Sul. E-mail: [robertaeducarda06@gmail.com](mailto:robertaeducarda06@gmail.com)

<sup>2</sup> Grupo de Estudos Biológicos e Clínicos em Patologias Humanas

<sup>3</sup> Acadêmica de Enfermagem. Universidade Federal da Fronteira Sul. *Campus* Chapecó – SC

<sup>4</sup> Acadêmico de Medicina. Universidade Federal da Fronteira Sul. *Campus* Chapecó – SC

<sup>5</sup> Doutora em Ciências da Saúde Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC. Universidade Federal da Fronteira Sul. *Campus* Chapecó – SC. **Orientadora**

<sup>6</sup> Laboratório de Fisiologia, Farmacologia e Psicopatologia da Universidade Federal da Fronteira Sul, *Campus* Chapecó, SC



recebendo destaque na literatura científica como uma droga que tem função terapêutica em pacientes não responsivos a antidepressivos clássicos. Além disso, a quetiapina apresenta efeitos positivos na regulação de processos neuroinflamatórios e na transcrição de RNAs mensageiros (RNAm) de citocinas inflamatórias, entre diversos outros mecanismos neurobiológicos envolvidos na DRT (IGNÁCIO et al., 2018). Portanto, estudos que investiguem o efeito do estresse crônico em animais, paralelamente a tratamentos que possam trazer benefícios diretamente ou auxiliar nas descobertas dos alvos biológicos terapêuticos são relevantes e urgentes.

## 2 Objetivo

Investigar o efeito da quetiapina, Imipramina e escitalopram sobre possíveis comportamentos tipo depressivos e anedônicos em ratos submetidos a estresse crônico moderado por 40 dias (ECM).

## 3 Métodos/Metodologia

Para o estudo foram utilizados ratos machos Wistar, adultos com 50 dias de vida, originários do biotério da Universidade do Extremo Sul Catarinense- UNESC. Os animais foram acondicionados em caixas com 5 ratos por caixa, com ciclo claro/escuro de 12 horas (07:00 às 19:00, com luz iniciando às 7:00), comida e água *ad libitum*. Ambiente mantido à temperatura de  $23 \pm 1^\circ\text{C}$ . Os animais foram divididos nos seguintes grupos: ECM-Quetiapina, ECM-Imipramina, ECM-Escitalopram, ECM-Salina; Controle-Salina. Foi executado o ECM durante 40 dias. Os seguintes estressores foram utilizados: 24h de privação de comida, 24h de privação de água, 1-3h de contenção, 1.5-2h de contenção a  $4^\circ\text{C}$ , exposição à luz estroboscópica durante 120-210min, isolamento (2-3 dias). Um dia após o final do protocolo de ECM por 40 dias foi iniciado o tratamento com os seguintes fármacos: quetiapina (20 mg/kg), imipramina (30 mg/kg) e escitalopram (10 mg/kg). Cada um dos fármacos foi administrado uma vez ao dia, por via intraperitoneal, durante 14 dias. No 12º dia de aplicação dos fármacos os animais foram submetidos ao teste de atividade locomotora no campo aberto. Foi permitido a cada animal a exploração do ambiente por 5 minutos, contabilizando o número de vezes que o animal cruzou uma das linhas pretas (cruzamentos) e o número de



vezes que levantou, ficando apoiado nas patas traseiras a fim de explorar o ambiente (levantamentos). Cinco minutos após o teste de locomoção foi realizado o teste de anedonia (Splash test), quando os animais novamente foram colocados em um campo aberto, após a borrifação de uma solução com água e sacarose a 10% em seu dorso. No teste de anedonia foi avaliado o tempo de lambidas (grooming) durante 5 minutos. Durante o 13º dia os ratos foram submetidos ao treino de nado forçado. Nesse teste os animais foram colocados em tubos cilíndricos cheios de água que impediam que os mesmos colocassem as patas no fundo, precisando nadar ou boiar, durante 15 minutos. No 14º dia os animais foram submetidos ao teste de nado forçado durante 5 minutos, momento que foi medido o tempo que eles ficavam imóveis boiando ou nadando e tentando escapar dos tubos com água. Após o nado os animais foram eutanasiados através da guilhotina.

#### **4 Resultados e Discussão**

Os resultados parciais da pesquisa apontaram que o ECM aumentou significativamente o tempo de imobilidade no teste de natação forçada e, tanto a quetiapina quanto os tratamentos com os antidepressivos imipramina e escitalopram reverteram o efeito do ECM ( $F = 7.80$ ;  $p < 0.0001$ ). O ECM também reduziu significativamente o tempo de lambidas durante o teste de anedonia (Splash test) ( $F = 6.39$ ;  $p < 0.001$ ). Os tratamentos com quetiapina ( $p < 0,001$ ) e escitalopram ( $p < 0,01$ ) reverteram o efeito do ECM no teste de anedonia. No grupo tratado com imipramina houve um aumento do tempo de lambidas em relação ao ECM tratado com salina, porém o resultado não teve um nível de significância estatística. Os resultados relacionados aos testes de natação forçada e de anedonia indicam que o ECM induziu comportamentos tipo depressivos nos animais. Tanto a quetiapina quanto os antidepressivos clássicos, imipramina e escitalopram exerceram efeitos antidepressivos no teste de natação forçada. Além disso, os resultados positivos da quetiapina no teste de anedonia estão de acordo com outros resultados da literatura científica, confirmando as sugestões de que este antipsicótico de segunda geração pode ser uma estratégia farmacológica para a DRT, possivelmente exercendo efeitos em regiões e vias de recompensa no sistema nervoso central. Tanto o ECM, quanto os tratamentos farmacológicos não induziram alterações significativas na atividade locomotora, avaliada através dos números de cruzamentos e levantamentos no



teste do campo aberto. Esses resultados sugerem que o ECM e os fármacos utilizados não induziram qualquer tipo de prejuízo na função motora dos animais.

## 5 Conclusão

Os resultados parciais do estudo em questão demonstram que o ECM induziu comportamentos tipo depressivos nos animais, enquanto os fármacos quetiapina, imipramina e escitalopram exerceram efeitos tipo antidepressivos nos animais estressados. Além disso, os resultados positivos da quetiapina no teste de anedonia confirmam que esse antipsicótico de segunda geração pode ser uma estratégia de tratamento para a DRT.

## Referências

ALMEIDA, J. R; ALVES, T. C; WAJNGARTEN, M; RAYS, J; CASTRO, C. C; CORDEIRO, Q. Depressão de fim de vida, insuficiência cardíaca e hipersinal da substância branca frontal: um estudo de ressonância magnética estrutural - Late-lifedepression, heartfailureand frontal whitematterhyperintensity: a structuralmagneticresonanceimagingstudy. Braz J MedBiol Res. 2005; 38(3):431-6.

IGNÁCIO ZM, CALIXTO AV, DA SILVA RH, QUEVEDO J, RÉUS GZ. The use of quetiapine in the treatment of major depressive disorder: Evidence from clinical and experimental studies. Neurosci Biobehav Rev. 2018; 86: 36-50.

RUMBLE, M. E; WHITE, K. H; BENCA, R. M. Sleep Disturbances in Mood Disorders. Psychiatr Clin North Am. 2015; 38(4):743-59.

**Palavras-chave:** Estresse Moderado Crônico; Depressão; Quetiapina; Antidepressivos Clássicos.

**Financiamento:** UFFS; FAPESC.