

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

FLÁVIA REIS FERREIRA DE SOUZA

**A COENZIMA Q10 ATENUA O COMPORTAMENTO TIPO-DEPRESSIVO
INDUZIDO POR ENCEFALOPATIA SÉPTICA E REGULA DANOS OXIDATIVOS E
INFLAMATÓRIOS**

ALFENAS/MG

2022

FLÁVIA REIS FERREIRA DE SOUZA

**A COENZIMA Q10 ATENUA O COMPORTAMENTO TIPO-DEPRESSIVO
INDUZIDO POR ENCEFALOPATIA SÉPTICA E REGULA DANOS OXIDATIVOS E
INFLAMATÓRIOS**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Nutrição e Longevidade pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Nutrição e Longevidade.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Giusti-Paiva.

ALFENAS/MG

2022

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central

Souza, Flávia Reis Ferreira de.

A coenzima q10 atenua o comportamento tipo-depressivo induzido por encefalopatia séptica e regula danos oxidativos e inflamatórios / Flávia Reis Ferreira de Souza. - Alfenas, MG, 2022.

123 f. : il. -

Orientador(a): Alexandre Giusti Paiva.

Dissertação (Mestrado em Nutrição e Longevidade) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2022.

Bibliografia.

1. Sepse. 2. Depressão. 3. Nutrição. 4. Longevidade. 5. Ubiquinol. I. Paiva, Alexandre Giusti, orient. II. Título.

FLÁVIA REIS FERREIRA DE SOUZA

TÍTULO: A COENZIMA Q10 ATENUA O COMPORTAMENTO TIPO-DEPRESSIVO INDUZIDO POR ENCEFALOPATIA SÉPTICA E REGULA DANOS OXIDATIVOS E INFLAMATÓRIOS

A Banca examinadora abaixo-assinada aprova a Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Nutrição e Longevidade pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Nutrição e Longevidade.

Aprovada em: 18 de outubro de 2022

Prof. Dr. Alexandre Giusti Paiva
Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Profa. Dra. Tatiane Helena Batista
Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Profa. Dra. Heloisa Helena Vilela Costa
Instituição: Universidade Federal do Triângulo Mineiro



Documento assinado eletronicamente por **Heloisa Helena Vilela Costa, Usuário Externo**, em 18/10/2022, às 16:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Giusti Paiva, Professor do Magistério Superior**, em 18/10/2022, às 16:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tatiane Helena Batista, Usuário Externo**, em 18/10/2022, às 16:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0831595** e o código CRC **21354F60**.

Dedico esta dissertação ao meu marido Guilherme, aos meus pais Enir e Renilda, e às minhas irmãs Ana Cássia e Letícia, pessoas as quais sempre confiaram em mim, e permaneceram do meu lado em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

À Deus;

Ao meu marido, meu maior incentivador e apoiador. Obrigada pela compreensão, torcida, companheirismo, cuidado, paciência e por sonhar junto comigo.

Aos meus pais, pelo apoio, carinho, proteção, ajuda e torcida.

As minhas irmãs pelo apoio e momentos de descontração.

A todos os familiares que me apoiaram e me ajudaram de alguma forma.

Ao Professor Dr. Alexandre, pela orientação, paciência, ensinamentos e sabedoria compartilhada nessa trajetória.

Aos Professores Dra. Fabiana e Dr. Lucas, pela colaboração, conhecimento, disponibilidade e paciência.

À equipe de alunos e amigos do laboratório Lídia, Thais, Eduardo, Letícia, Elisa, Paula, Priscila, Fernando, Cintia, Barbara, Carol, Teresa e Bianca que me ajudaram e compartilharam conhecimento comigo.

À Lídia por dividir comigo a casa, momentos de alegria, ajuda, cirurgias, descontração, medo e desafios.

À Letícia por ter dedicado seu tempo e atenção a me ensinar tudo o que eu precisava, e não ter medido esforços para contribuir com a minha formação.

À Thais por estar sempre presente, sempre disposta a ajudar, por ter se tornado tão companheira e amiga.

A todos os colegas de laboratório que participaram de alguma forma deste trabalho.

Ao Zé e a Rose, pela amizade e por cuidar tão bem dos nossos animais.

Aos nossos ratinhos, pela contribuição no mundo científico.

Aos professores do PPGNL pelos ensinamentos repassados.

À UNIFAL e ao PPGNL pela oportunidade de realizar este trabalho e me aperfeiçoar profissionalmente.

Agradeço às instituições parceiras que financiaram a pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Ensino Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

Pacientes sobreviventes à sepse possuem lesões cerebrais, as quais induzem ao desenvolvimento de sintomas depressivos de longo prazo, prejudicando sua longevidade. A Coenzima Q10 (CoQ10) possui propriedades nutricionais, ações antioxidante, anti-inflamatória e neuroprotetora. Frente a isso, avaliou-se o efeito da CoQ10 sobre os sintomas semelhantes à depressão em ratos *Wistar* machos adultos sobreviventes à sepse, induzida por ligação e perfuração cecal (CLP). Inicialmente, avaliamos o comportamento tipo-depressivo no 7º, 14º e 21º dia após a simulação (grupo controle – Sham) ou indução da sepse, pelos testes comportamentais de campo aberto, nado forçado e preferência à sacarose. Essa avaliação temporal teve o intuito de definir o período mais conveniente para a realização do tratamento com a CoQ10. O grupo CLP apresentou comportamento tipo-depressivo no 7º e no 14º dia, caracterizados por redução do tempo de nado, e escalada, aumento do tempo de imobilidade, acompanhados da redução na preferência à sacarose quando comparado ao grupo controle. Em seguida, outro grupo de animais recebeu o seguinte tratamento: veículo (2 ml/Kg) ou CoQ10 (100 ou 300 mg/Kg, p.o), durante 7 dias consecutivos, entre o 7º e o 14º dia após a cirurgia. No 14º dia, os animais foram submetidos aos testes comportamentais mencionados e foram posteriormente sacrificados para dissecação do hipocampo, hipotálamo e córtex pré-frontal, para avaliação de danos oxidativos por NADPH oxidase, TBARS, TRAP, GSH e GSSH, expressão de mediadores inflamatórios (TNF- α , iNOS, COX-2 e NRF2). Os dados comportamentais sugerem que a CoQ10 melhora o comportamento tipo-depressivo em roedores, atenuando a anedonia no teste de preferência à sacarose, manifestando aumento entre os tempos de nado e de escalada, além da redução no tempo de imobilidade nos grupos CLP tratados com 100 e 300 mg/Kg de CoQ10 comparado ao grupo CLP + veículo. Em relação aos testes que avaliaram os parâmetros de estresse oxidativo foi encontrado aumento significativo nas expressões de NADPH oxidase e MDA entre os animais CLP veículo comparado ao grupo controle, os quais foram atenuados após o tratamento com a CoQ10. Além disso, este nutracêutico foi capaz de modular a expressão gênica de iNOS. Conclui-se que a CoQ10 foi capaz de reverter o comportamento tipo-depressivo, atenuando índices de estresse oxidativos e

inflamação no encéfalo de ratos.

Palavras-chave: Sepsis; Depressão; Nutrição; Longevidade; Ubiquinona.

ABSTRACT

Patients who survive sepsis have brain injuries, which induce the development of long-term depressive symptoms, impairing their longevity. Coenzyme Q10 (CoQ10) has nutritional properties, antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective actions. In front of that, the effect of CoQ10 on depression type symptoms in adult male Wistar rats surviving sepsis induced by cecal ligation and perforation (CLP) was evaluated. Initially, we evaluated the depressive type behavior on the 7th, 14th and 21st day after the simulation (control group – Sham) or sepsis induction, by open field behavioral tests, forced swimming and sucrose preference. This temporal evaluation aimed to define the most convenient period to carry out the treatment with CoQ10. The CLP group showed depressive-like behavior on the 7th and 14th day, characterized by reduced swimming and climbing time, increased immobility time, accompanied by a reduction in sucrose preference when compared to the control group. Then, another group of animals received the following treatment: vehicle (2 ml/kg) or CoQ10 (100 or 300 mg/kg, p.o), for 7 consecutive days, between the 7th and 14th day after the surgery. On the 14th day, the animals were submitted to the aforementioned behavioral tests and were posteriorly sacrificed for dissection of the hippocampus, hypothalamus and prefrontal cortex, to evaluate oxidative damage by NADPH oxidase, TBARS, TRAP, GSH and GSSH, expression of inflammatory mediators (TNF- α , iNOS, COX-2 and NRF2). Behavioral data suggest that CoQ10 improvement depressive-like behavior in rodents, attenuating anhedonia in the sucrose preference test, manifesting an increase between swimming and climbing times, in addition to a reduction in immobility time in the CLP groups treated with 100 and 300 mg/kg of CoQ10 compared to the CLP + vehicle group. About the tests that evaluated the parameters of oxidative stress, a significant increase was found in the expressions of NADPH oxidase and MDA among the CLP vehicle animals compared to the control group, which were attenuated after treatment with CoQ10. Furthermore, this nutraceutical was able to modulate the iNOS gene expression. Its is concluded that CoQ10 was able to reverse depressive type behavior, attenuating indices of oxidative stress and inflammation in the rat brain.

Keywords: Sepsis; Depression; Nutrition; Longevity; Ubiquinone.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Representação da resposta pró e anti-inflamatória durante a sepse	28
Figura 2 –	Associação entre a sepse, a neuroinflamação, o estresse oxidativo e o dano cerebral	30
Figura 3 –	Vias de comunicação entre o sistema imunológico e o cérebro	31
Figura 4 –	Representação dos mecanismos da hipótese da inflamação ou citocinas	39
Figura 5 –	Representação da estrutura química da coenzima q10	41
Figura 6 –	Esquema da cadeia de transporte de elétrons mitocondriais (METC)	42
Figura 7 –	Representação do protocolo de avaliação temporal (7, 14 e 21 dias), em que o animal sobrevivente à sepse, apresenta as alterações comportamentais para os testes estudados	48
Figura 8 –	Representação do protocolo de avaliação do efeito da coenzima q10, sobre o comportamento tipo-depressivo, em animais sobreviventes à sepse	49
Figura 9 –	Representação do protocolo de avaliação do efeito da coenzima q10, sobre os testes de estresse oxidativo, RT-PCR e Western Blotting, em animais com comportamento tipo-depressivo induzidos por encefalopatia séptica	51
Figura 10 –	Demonstração dos passos executados durante a cirurgia de indução da encefalopatia séptica	52
Figura 11 –	Representação da simulação ou indução da sepse, pela cirurgia de ligação e perfuração cecal	53
Figura 12 –	Representação do tratamento com a coenzima q10 administrada via gavagem, durante 7 dias consecutivos	54
Figura 13 –	Representação do teste comportamental de preferência à sacarose, realizado para avaliação do comportamento tipo-depressivo	61
Figura 14 –	Aparato cilíndrico utilizado para realização do teste	

	comportamental de nado forçado para avaliação do comportamento semelhante à depressão	62
Figura 15 –	Demonstração da arena utilizada no teste comportamental De ampo aberto para avaliação da locomoção dos animais submetidos a simulação ou indução da encefalopatia séptica	63
Figura 16 –	Expressão das proteínas GFAP, IBA-1 e Actina em animais veículo, tratados com 100 e 300 mg/Kg de coenzima q10 submetidos a indução ou simulação da encefalopatia séptica	82

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Avaliação dos animais da curva temporal, com comportamento tipo-depressivo induzidos por encefalopatia séptica, submetidos ao teste de preferência à sacarose em 7, 14 e 21 dias após a indução ou simulação da sepse	64
Gráfico 2 –	Avaliação dos animais sobreviventes à sepse, sobre o comportamento tipo-depressivo, submetidos ao teste de nado forçado em 7, 14 e 21 dias após a cirurgia de simulação ou indução da sepse	67
Gráfico 3 –	Avaliação do desempenho comportamental dos animais sobreviventes à encefalopatia séptica, submetidos ao teste de campo aberto por 20 minutos, em 7, 14 e 21 dias após a cirurgia de ligação e perfuração cecal	69
Gráfico 4 –	Avaliação do comportamento de anedonia entre os animais com comportamento tipo-depressivo, referentes aos grupos tratados com veículo, 100 e 300 mg/kg de coenzima q10, submetidos ao teste de preferência à sacarose	71
Gráfico 5 –	Avaliação dos animais sobreviventes à sepse, sobre o comportamento tipo-depressivo, entre os animais dos grupos veículo e tratados com 100 e 300 mg/kg de coenzima q10, submetidos ao teste de nado forçado	73
Gráfico 6 –	Avaliação os animais sobreviventes à encefalopatia séptica, entre os grupos tratados com veículo, 100 e 300 mg/kg/p.o de coenzima q10, submetidos ao teste de campo aberto	75
Gráfico 7 –	Avaliação dos parâmetros de NADPH oxidase, MDA, TRAP, GSH e GSSG entre os animais dos grupos veículo e tratados com 100 e 300 mg/kg de coenzima q10, durante 7 dias consecutivos, submetidos a simulação ou indução da sepse	77
Gráfico 8 –	Análise dos parâmetros inflamatórios de TNF- α , iNOS, COX-2 e NRF2 entre os animais dos grupos veículo, tratados com	

	100 e 300 mg/kg de coenzima q10 durante 7 dias consecutivos, submetidos a simulação ou indução da encefalopatia séptica	79
Gráfico 9 –	Avaliação dos animais submetidos à simulação ou indução da encefalopatia séptica, entre os grupos tratados com veículo, 100 e 00 mg/kg/p.o de coenzima q10, sobre a expressão das proteínas GFAP e IBA-1	81

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –	Demonstração do sistema de score de pontuação de disfunção orgânica completo (SOFA)	27
Quadro 2 –	Critérios de Diagnóstico do Transtorno Depressivo Maior	36
Quadro 3 –	Representação dos grupos e número experimental da curva temporal	48
Quadro 4 –	Representação dos grupos e número experimental, entre os animais tratados com coenzima q10 ou veículo	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Sequência dos oligonucleotídeos iniciadores e tamanho do fragmento amplificado utilizados nas reações de RT-PCR	58
Tabela 2 –	Análise do teste t não pareado sobre o teste de preferência à sacarose, realizado em 7, 14 e 21 dias após a simulação ou indução da sepse para avaliação do comportamento de anedonia	65
Tabela 3 –	Análise do teste t não pareado, entre os animais submetidos às análises da curva temporal, mediante a realização do teste de nado forçado em 7, 14 e 21 dias após a cirurgia de indução ou simulação da sepse	68
Tabela 4 –	Análise da variância de duas vias, no teste de campo aberto, realizado em 7, 14 e 21 dias após a indução ou simulação da sepse, por um período de 20 minutos	70
Tabela 5 –	Análise da variância de duas vias no teste de preferência à sacarose, entre os animais veículo e tratados com 100 e 300 mg/kg de coenzima q10	71
Tabela 6 –	Análise da variância de duas vias no teste de nado forçado, entre os animais veículo e tratados com 100 e 300 mg/kg de coenzima q10	73
Tabela 7 –	Análise da variância de duas vias no teste de campo aberto, entre os animais dos grupos veículo e tratados com 100 e 300 mg/kg de coenzima q10	76
Tabela 8 –	Análise da variância de duas vias, sobre os parâmetros de estresse oxidativo, avaliados pelos testes de NADPH, GSH, GSSG, MDA e TRAP entre os animais veículo e tratados com 100 e 300 mg/kg de coenzima q10	78
Tabela 9 –	Análise da variância de duas vias, sobre os parâmetros inflamatórios de TNF- α , iNOS, COX-2 e NRF2, entre os animais veículo e tratados com 100 e 300 mg/kg de coenzima q10	80

Tabela 10 – Análise da variância de duas vias referente a expressão das proteínas GFAP e IBA-1, entre os animais veículo e tratados com 100 e 300 mg/kg de coenzima q10 submetidos a simulação ou indução da sepse

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABAP	Amidinopropano
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
ANOVA	Análise de variância
ATP	Adenosina Trifosfato
bpm	Batimentos Por Minuto
BHE	Barreira Hematoencefálica
BNDF	Fator Neurotrófico Derivado de Cérebro
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CCL-2	Ligante de Quimiocina 2
CCL-5	Ligante 5 de Quimiocina CC
CEUA	Comissão de Ética para Uso de Animais
CLP	Cirurgia de Ligação e Perfuração Cecal
Cm	Centímetros
CoQ10	Coenzima Q10
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
COX-2	Ciclooxigenase 2
DAMPs	Padrões Moleculares Associados a Danos
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DTNB	Ácido 2-Nitrobenzóico
EPM	Erro Padrão da Média
<i>et al.</i>	E outros
FIO2	Fração Inspirada de Oxigênio
g	Gramas
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GFAP	Proteína Ácida Fibrilar Glial
GPx	Glutaciona Peroxidase
GSH	Glutaciona Reduzida
GSSG	Glutaciona Dissulfeto
h	Horas
H ²	Hidrogênio
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

IBA-1	Proteína Adaptadora Ionizada de Ligação de Cálcio
i.c.v	Intracerebroventricular
IDO-1	Indoleamina 2,3-dioxigenase 1
Ig	Imunoglobulinas
IL	Interleucina
INFs	Interferons
INF- γ	Interferon gama
iNOS	Óxido Nítrico
i.m.	Via Intramuscular
i.p.	Via Intraperitoneal
I/R	Isquemia/Reperfusão
irpm	Incursões Respiratórias Por Minuto
Kg	Quilogramas
LPS	Lipopolissacarídeo
MCP-1	Proteína Químioatraente de Monócitos 1
MDA	Malondialdeído
METC	Esquema da cadeia de transporte de elétrons mitocondriais
mg/d	Miligramas por Dia
mg/dl	Miligramas por Decilitro
mg/Kg	Miligramas por Kilo
min	Minutos
ml/Kg	Mililitros por Kilo
mm ³	Milímetro Cúbico
MMP-2	Metaloproteinase da matriz 2
MMP-9	Metaloproteinase da matriz 9
mmHg	Mililitros de Mercúrio
nm	Nanômetro
NADH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato
NF- κ B	Fator Nuclear Kappa Beta
NRF2	Fator Nuclear 2
PAMPs	Padrões Moleculares Associados à Patógenos
PaO ₂	Pressão Parcial de Oxigênio

PbA	<i>Plasmodium Berghei</i>
PbAc	Acetato de Chumbo
PBS	Tampão de Fosfato
PICS	Síndrome Pós-Cuidados Intensivos
p.o	Via Gavagem
PPGNL	Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Longevidade
qSOFA	quick Sequential Organ Failure Assessment
RANTES	Regulado Após a Ativação
RIPA	Tampão de Ensaio de Radioimunoprecipitação
RNA	Ácido Ribonucleico
RNS	Espécies Reativas de Nitrogênio
RRPS	Receptores de Reconhecimento Padrão
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
SAE	Encefalopatia Séptica
s.c.	Via Subcutânea
SDS	Dodecil sulfato de sódio
Seg	Segundos
SIRS	<i>Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica</i>
SOFA	<i>Score Sequential Organ Failure Assessment</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
TBA	Ácido Tiobarbitúrico
TBARS	Substâncias Reativas do Ácido Tiobarbitúrico
TBE	Tribromoetanol
TCA	Ácido Tricloroacético
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TLR	<i>Toll-Like Receptor</i>
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TRAP	Parâmetro Antioxidante total de Aprisionamento de Radicais
UI	<i>User Interface</i>
UNIFAL	Universidade Federal de Alfenas
UTIs	Unidades de Terapia Intensiva
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

\$	Dólar
°C	Graus Celsius
±	Mais ou menos
>	Maior que
<	Menor que
µg/ml	Microgramas por microlitro
µmol/l	Micromol por litro
µl	Microlitros
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	24
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	26
2.1	SEPSE	26
2.2	DEPRESSÃO	34
2.3	COENZIMA Q10.....	40
3	JUSTIFICATIVA.....	45
4	OBJETIVOS.....	46
4.1	OBJETIVO GERAL	46
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	46
5	MATERIAIS E MÉTODOS	47
5.1	ASPECTOS ÉTICOS.....	47
5.2	ANIMAIS	47
5.3	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	47
5.3.1	Avaliação temporal em que o animal sobrevivente à sepse apresente as alterações comportamentais para os testes estudados	48
5.3.2	Avaliação do efeito da coenzima q10 sobre o comportamento tipo-depressivo em ratos induzidos por encefalopatia séptica.	49
5.3.3	Avaliação do efeito da coenzima q10 sobre o estresse oxidativo e expressão de marcadores de neuroinflamação por RT-PCR ou Western Blotting em animais com comportamento tipo-depressivo induzidos por encefalopatia séptica.....	50
5.4	NUTRACÊUTICO E DROGAS	51
5.5	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	52
5.5.1	Indução da sepse por ligação e perfuração cecal.....	52
5.5.2	Tratamento com a coenzima q10	53
5.5.3	Coleta e processamento do tecido cerebral.....	54

5.6	ANÁLISES BIOQUÍMICAS	55
5.6.1	Avaliação da produção de superóxido basal e atividade NADPH oxidase	55
5.6.2	Medições do conteúdo de glutathiona reduzida.....	55
5.6.3	Medição de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico	56
5.6.4	Avaliação do parâmetro antioxidante total de aprisionamento de radicais.....	56
5.6.5	Avaliação de expressão gênica	57
5.6.6	Western blotting	58
5.7	TESTES COMPORTAMENTAIS	60
5.7.1	Preferência à Sacarose	60
5.7.2	Nado Forçado	61
5.7.3	Campo Aberto	62
5.8	ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	63
6	RESULTADOS.....	64
6.1	AVALIAÇÃO DO EFEITO DA SIMULAÇÃO E INDUÇÃO DA ENCEFALOPATIA SÉPTICA DURANTE A CURVA TEMPORAL DE 7, 14 E 21 DIAS SOBRE OS TESTES COMPORTAMENTAIS REALIZADOS.....	64
6.1.1	Preferência à Sacarose	64
6.1.2	Nado Forçado	65
6.1.3	Campo Aberto	68
6.2	AVALIAÇÃO DO EFEITO DO TRATAMENTO COM A COENZIMA Q10 SOBRE AS ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS EM ANIMAIS SUBMETIDOS À ENCEFALOPATIA SÉPTICA	70
6.2.1	Preferência à Sacarose	70
6.2.2	Nado Forçado	72

6.2.3	Campo Aberto.....	74
6.3	AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM A COENZIMA Q10 SOBRE OS PARÂMETROS DE ESTRESSE OXIDATIVO.....	76
6.4	AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM A COENZIMA Q10 SOBRE OS PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS AVALIADOS PELA TÉCNICA DE RT-PCR.....	78
6.5	AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM A COENZIMA Q10 SOBRE A EXPRESSÃO DAS PROTEÍNAS GFAP E IBA-1 AVALIADAS PELA TÉCNICA DE WESTERN BLOTTING....	80
7	DISCUSSÃO.....	83
7.1	AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM A COENZIMA Q10 SOBRE AS ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS NOS TESTES DE PREFERÊNCIA À SACAROSE, NADO FORÇADO E CAMPO ABERTO.....	83
7.2	AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM A COENZIMA Q10 EM ANIMAIS COM COMPORTAMENTO TIPO-DEPRESSIVO, INDUZIDO POR ENCEFALOPATIA SÉPTICA, SOBRE OS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS.....	87
8	CONCLUSÃO.....	94
	REFERÊNCIAS.....	95

1 INTRODUÇÃO

Foi evidenciado que, pacientes sobreviventes à sepse apresentam danos neurológicos de longo prazo, incluindo o transtorno depressivo maior (TDM). A sepse é caracterizada por ser uma resposta inflamatória sistêmica, desencadeada pelo hospedeiro, em defesa a microrganismos infectantes. Embora a sua fisiopatologia não esteja totalmente clara, estudos sugerem que a mesma inicia-se, principalmente, através do reconhecimento de padrões moleculares derivados de patógenos, em especial, o lipopolissacarídeo (LPS).

O reconhecimento do LPS ocorre através das células do sistema imune do hospedeiro, as quais passam a produzir citocinas pró-inflamatórias e moléculas oxidantes. As citocinas, em especial, atingem o cérebro por diferentes vias e induzem a ativação de células gliais, as quais são residentes do sistema nervoso central (SNC). Uma vez presentes no parênquima cerebral, as citocinas em conjunto com outros fatores deletérios ao cérebro, como os radicais livres e o LPS, interagem com a barreira hematoencefálica (BHE) aumentando a sua permeabilidade.

A perda da integridade da BHE e as moléculas neurotóxicas, ativam as células da glia, as quais também passam a produzir moléculas pró-inflamatórias e oxidantes. A produção adicional e desregulada destes fatores, gera um ciclo vicioso, e induz ao desenvolvimento de um processo denominado neuroinflamação. A neuroinflamação pode ser observada pelo aumento da expressão de biomarcadores específicos, das células residentes do cérebro, como a proteína ácida fibrilar glial (GFAP) e proteína adaptadora ionizada de ligação de cálcio-1 (IBA-1).

O desequilíbrio entre essas moléculas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias é chamado de estresse oxidativo. O mesmo é capaz de aumentar a formação de metabólitos neurotóxicos. Favorecendo a redução dos níveis de diferentes nutrientes, como a coenzima Q10 (CoQ10), essencial para a atividade antioxidante, anti-inflamatória e neuroprotetora do organismo. Além de agravar o prognóstico do indivíduo afetado, este desequilíbrio pode contribuir também, para o desenvolvimento do TDM.

O TDM é um transtorno mental grave, caracterizado principalmente por sintomas emocionais, como humor deprimido, baixa autoestima, cansaço, falta de concentração, ansiedade, perda de interesse e prazer em realizar as atividades

cotidianas (anedonia) e alterações no padrão alimentar, como a falta de apetite. Aproximadamente, 322 milhões de pessoas no mundo são diagnosticadas com esse transtorno. Além de tudo, o mesmo é um dos principais fatores de risco para o suicídio, representando assim, um grave problema de saúde pública.

Apesar disso, o TDM ainda é mal interpretado pela sociedade, dificultando o diagnóstico e o tratamento adequado. Sabe-se que o tratamento do TDM, normalmente, é realizado com antidepressivos convencionais. Porém, estas medicações além de levar a alguns efeitos adversos, não tratam fatores patológicos subjacentes, como o estresse oxidativo e a inflamação. Diante disso, a procura por nutracêuticos, que consigam melhorar os sintomas depressivos, modular simultaneamente a inflamação e o estresse oxidativo, e contribuir para a promoção da saúde geral do indivíduo, torna-se imprescindível.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SEPSE

Progressos relacionados a estudos sobre cuidados intensivos contribuíram para o aumento de sobreviventes de doenças críticas. Entretanto, agregado a esses sobreviventes, é comum o desenvolvimento de sequelas de longo prazo, conhecidas como síndrome pós-cuidados intensivos (PICS), as quais podem afetar funções físicas, cognitivas e mentais (WANG *et al.*, 2022). Alguns estudos evidenciaram a presença do TDM em pacientes sobreviventes à sepse, sugerindo assim, uma possível ligação entre o desenvolvimento da depressão e a inflamação crônica (ZHANG *et al.*, 2020; BOEDE *et al.*, 2021). A sepse, por sua vez, é conhecida por ser uma resposta imunológica sistêmica, desenvolvida pelo hospedeiro em resposta a micro-organismos infectantes (VARKOUHI *et al.*, 2021).

Anteriormente, a sepse era caracterizada pela presença de infecção associada à síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), a qual era definida por pelo menos dois dos seguintes sintomas: taquipneia (>20 irpm ou $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg), taquicardia (>90 bpm), febre ou hipotermia ($>38^\circ\text{C}$ ou $<36^\circ\text{C}$), leucocitose ou leucopenia ($>12.000/\text{ml}$ ou $<4.000/\text{ml}$) e neutrofilia ($>11.000/\text{mm}^3$). Atualmente, houve a extinção desses requisitos para o diagnóstico da sepse (SINGER *et al.*, 2016). Posto que, algumas dessas alterações, como taquicardia, taquipnéia, febre, leucocitose e leucopenia, correspondem somente à infecção (HOTCHKISS *et al.*, 2016). Além disso, estão associadas à presença de resposta inflamatória inespecífica, podendo-se apresentar em 96% dos pacientes admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) (HARRISON *et al.*, 2015).

Por conseguinte, o consenso internacional de definição de sepse e choque séptico (Sepsis-3), substituiu a definição da sepse, pela presença de disfunção orgânica, ocasionada por uma resposta desequilibrada do organismo, mediante a identificação da infecção (JORDÃO *et al.*, 2019). Seja esta causada por vírus, bactérias, protozoários ou fungos. Provocando um elevado índice de mortalidade e um alto custo, tanto financeiro, quanto no número de vidas perdidas por essa resposta inflamatória (INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE, 2019).

Desse modo, o quadro clínico da sepse passou a ser diagnosticado por dois

sistemas de pontuação: o *Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)* e o *Score Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*. A princípio realiza-se a triagem da disfunção dos órgãos pelo sistema *qSOFA*, o qual o paciente deve apresentar ao menos dois dos seguintes critérios de avaliação: respiração igual ou superior a 22 irpm, alteração do estado mental (*delirium*) e pressão sanguínea sistólica menor ou igual a 100 mmHg. Em seguida, o diagnóstico é confirmado pelo *score* do sistema de pontuação *SOFA* (Quadro 1), no qual a sepse é constatada através da variação de dois ou mais pontos (SINGER *et al.*, 2016; JORDÃO *et al.*, 2019).

Quadro 1 - Demonstração do sistema de score de pontuação de disfunção orgânica completo (SOFA).

SOFA ESCORE	0	1	2	3	4
Respiração: PaCO₂/ FIO₂, mmHg	>400	<400	<300	<200	<100
Coagulação: Plaquetas x 10³/mm³	>150	<150	<100	<50	<20
Hepático: Bilirrubina mg/dL	<1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,0	6,0 - 11,9	<12,0
Cardiovascular: Hipotensão	PAM >70 mmHg	PAM <70 mmHg	Dopamina <5 ou Dobutamina (qualquer dose)	Dopamina <5 ou Epinefrina <0,1 ou Norepinefrina <0,1	Dopamina >15 ou Epinefrina >0,1 ou Norepinefrina >0,1
Neurológico: Escala de Glasgow	>14	13 - 14	10 - 12	6 - 9	<6
Renal: Creatinina mg/dL ou Débito urinário	<1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9 <500	>5,0 <200

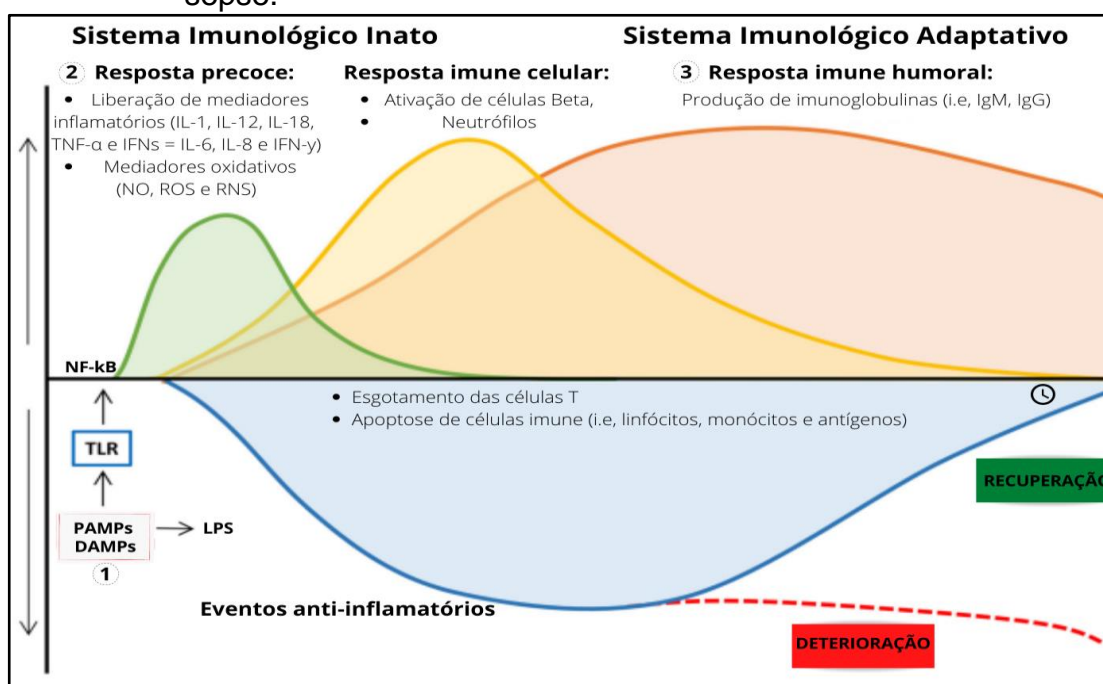
Fonte: Adaptado de SINGER e colaboradores (2016).

Nota: O quadro 1 expõe a disfunção orgânica presente na sepse, a qual é representada pela alteração dos sistemas respiratório, hematológico, hepático, cardiovascular, neurológico (avaliado pela Escala de Coma de Glasgow, a qual varia de 3 a 15, onde a maior pontuação representa uma melhor função neurológica) e renal. Cada um dos sistemas é avaliado separadamente, a variação de dois ou mais pontos no SOFA caracteriza a sepse. Abreviaturas: PaO₂ (pressão parcial de oxigênio); FIO₂ (fração inspirada de oxigênio); mmHg (milímetros de mercúrio); mm³ (milímetro cúbico); mg/dl (miligramas por decilitro); PAM (pressão arterial média).

No que diz respeito à fisiopatologia da sepse, a mesma se inicia com o reconhecimento de padrões moleculares derivados de patógenos (PAMPs) ou

padrões moleculares associados a danos (DAMPs), os quais possuem a capacidade de ativar certos receptores de reconhecimento padrão (RRPs), como o *toll-like receptor* (TLR), na superfície de células antígenas e monócitos. Levando a um quadro de sepse, por meio da transcrição de genes incluídos na imunidade adaptativa, metabolismo celular e inflamação (RUBIO *et al.*, 2019). Resultando, conseqüentemente, na alteração das respostas pró e anti-inflamatórias do sistema imunológico (Figura 1) (JARCZAK; KLUGE; NIERHAUS, 2021).

Figura 1 - Representação da resposta pró e anti-inflamatória durante a sepse.



Fonte: Adaptado de JARCZAK; KLUGE; NIERHAUS (2021).

Nota: A figura 1 ilustra a representação da resposta inflamatória durante a sepse. Esse processo se inicia com o reconhecimento das PAMPs ou DAMPs (1), os quais irão ativar o TLR e induzir a translocação do NF-kB para o núcleo da célula, resultando na produção de mediadores inflamatórios e oxidativos (2), e conseqüentemente, na baixa regulação do sistema imunológico adaptativo (3). Abreviaturas: PAMPs (padrões moleculares derivados de patógenos); DAMPs (padrões moleculares associados a danos), LPS (Lipopolissacarídeo); TLR (toll-like receptor); NF-kB (fator nuclear kappa beta); IL (interleucina); TNF- α (Fator de Necrose Tumoral Alfa); IFNs (interferons); NO (óxido nítrico); ROS (espécies reativas de oxigênio); RNS (espécies reativas de nitrogênio); IgM/G (imunoglobulinas).

A endotoxina LPS, presente em bactérias gram-negativas, é uma das PAMPs, capaz de induzir a expressão endotelial de moléculas pró-inflamatórias. Possibilitando, por sua vez, que os leucócitos se movam do sangue para o tecido subjacente, ocasionando danos ao órgão (DAYANG *et al.*, 2021). Dessa forma, inicia-se um processo inflamatório pelas células do sistema imune, as quais irão

promover a ativação de uma cascata inflamatória, visando à proteção do corpo contra qualquer dano (JUNG *et al.*, 2019).

Sucintamente, o reconhecimento de PAMPs e DAMPs aos TLRs pelas células do sistema imune do hospedeiro, induz a translocação do *fator nuclear kappa Beta* (NF- κ B) para o núcleo da célula, resultando na produção de interleucinas (IL) pró-inflamatórias, como as IL-1, IL-12, IL-18, Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferons (IFNs), os quais irão levar a ativação de outras citocinas, como IL-6, IL-8 e IFN- γ (gama). Além disso, há a produção de mediadores oxidativos, como as espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS), sucedendo na baixa regulação do sistema imune adaptativo (HOTCHKISS *et al.*, 2016).

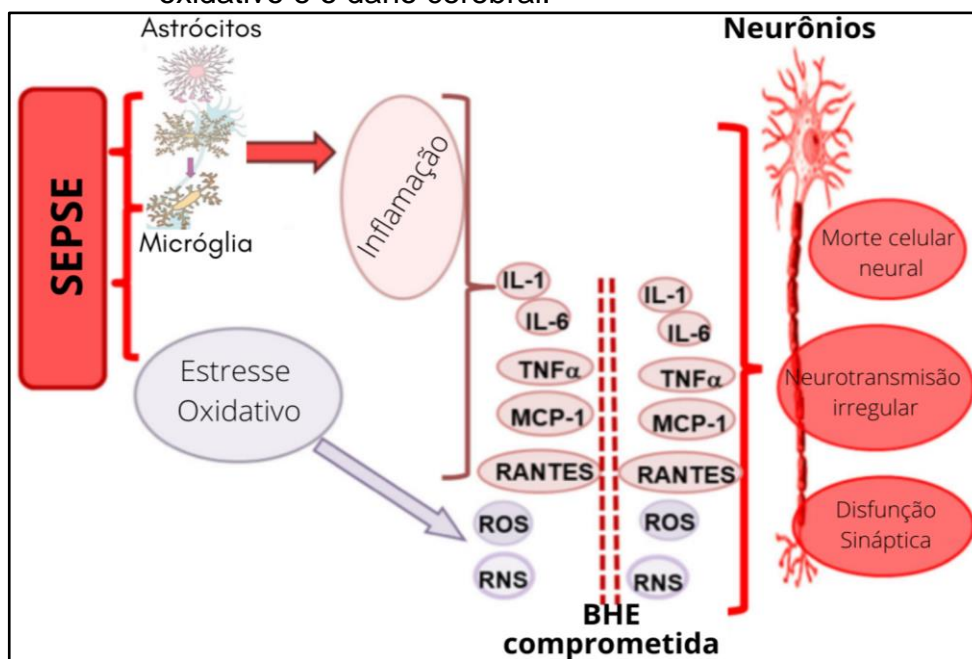
Essa liberação de mediadores oxidativos, por sua vez, é denominada como estresse oxidativo. O mesmo é caracterizado pelo desequilíbrio na produção de moléculas oxidantes, bem como na redução da capacidade antioxidante da célula. Esse processo está constantemente envolvido na encefalopatia séptica (SAE), sendo capaz de interferir negativamente nesta patologia, aumentando a gravidade da mesma (KARAPETSA *et al.*, 2013). Causando um grave dano oxidativo às estruturas das células, pelo acúmulo de ROS na matriz mitocondrial, e conseqüentemente, distúrbios no DNA devido à oxidação de lipídeos e proteínas pelas ROS. Esse processo ainda se encontra correlacionado com uma reduzida expressão de genes responsáveis pela codificação de proteínas antioxidantes de proteção mitocondrial (LEO; CAMPOS, 2019).

Neste contexto, dentro da mitocôndria ocorre a fosforilação oxidativa, que é a principal fonte de adenosina trifosfato (ATP). Por meio desse processo, são produzidos substratos, como radicais livres ou ROS e RNS. Níveis normais de ROS são necessários para o crescimento e desenvolvimento de neurônios (MAES *et al.*, 2011; LINDQVIST *et al.*, 2017), além de possuir a capacidade de regular processos fisiológicos vitais, como a apoptose, fagocitose e sinalização celular (JOSHI; PRATICÒ, 2014; KURUTAS, 2015).

Entretanto, o desequilíbrio na produção dessas moléculas, levará a neuroinflamação e ao estresse oxidativo, os quais irão induzir a morte celular neuronal, além de alterar negativamente a expressão e a atividade de neurotransmissores, e também diminuir o funcionamento sináptico. Resultando então, em um declínio das funções fisiológicas (Figura 2) (GU; MEI; ZHAO, 2021).

Por consequência, esse aumento de ROS e os danos causados pelo estresse oxidativo, apresentam-se associados com o desenvolvimento do TDM (LINDQVIST *et al.*, 2017; MELLON *et al.*, 2016).

Figura 2 - Associação entre a sepse, a neuroinflamação, o estresse oxidativo e o dano cerebral.



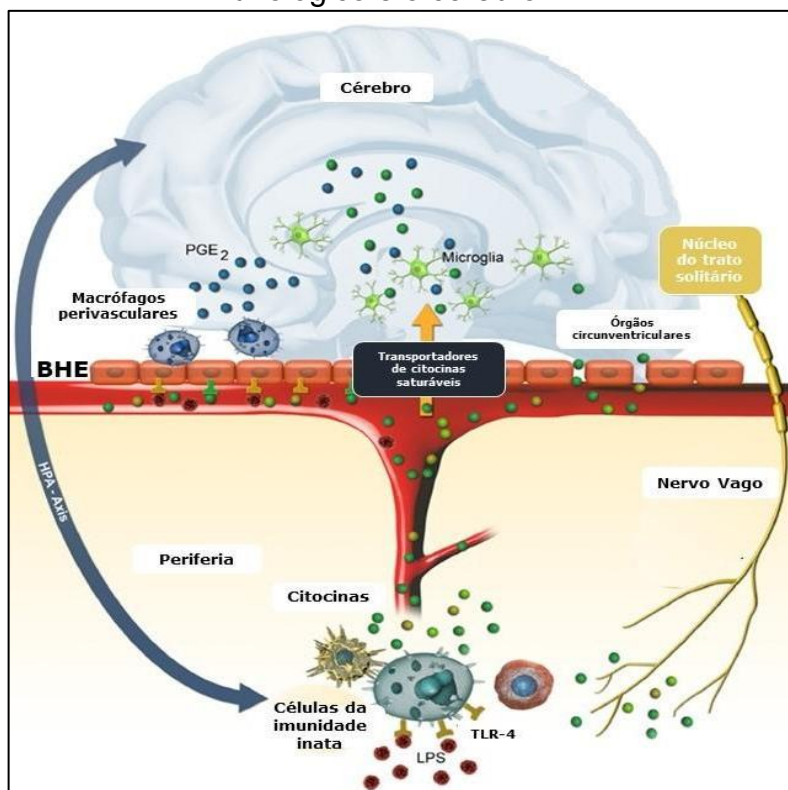
Fonte: Adaptado de Danielsky *et al.* (2017); GU; MEI; ZHAO (2021).

Nota: Na figura 2 é possível observar que após a ativação da micróglia e dos astrócitos pela sepse, ocorre a inflamação, estimulada por mediadores pró-inflamatórios, com a expressão aumentada de citocinas, como a IL-1 e TNF- α e moléculas de adesão leucocitária, como quimiocinas MCP-1 (CCL-2) e RANTES (CCL-5), os quais atravessam a BHE. Ademais, o estresse oxidativo induz a produção de ROS e RNS no cérebro. Com isso, a neuroinflamação em conjunto com o estresse oxidativo, levam a morte celular neural, a uma atividade neurotransmissora irregular e a uma disfunção sináptica, resultando em dano cerebral. Assim, essa interação entre a corrente sanguínea e o cérebro, é capaz de controlar os danos cerebrais associados à encefalopatia séptica, tornando-se um alvo terapêutico em questões relacionadas ao tratamento. Abreviaturas: IL (interleucina); TNF- α (Fator de Necrose Tumoral Alfa); MCP-1 (proteína quimioatraente de monócitos 1) também nomeado como CCL-2 (ligante de quimiocina 2); RANTES (regulado após a ativação) mais conhecido como CCL-5 (ligante 5 de quimiocina CC); ROS (espécies reativas de oxigênio); RNS (espécies reativas de nitrogênio); BHE (barreira hematoencefálica).

A comunicação entre o sistema imunológico e o cérebro, durante a resposta imune do hospedeiro, é essencial para a manutenção da homeostase do organismo (UDIT; BLANKE; CHIU, 2022). As citocinas são as principais iniciadoras dessa comunicação, mediada através de diferentes vias de sinalização (Figura 3), como a ativação de nervo vago e dos órgãos circunventriculares (SCHEDLOWSKI;

ENGLER; GRIGOLEIT, 2014). Neste sentido, são necessários estudos a fim de ampliar o conhecimento em relação à comunicação imune-cerebral, contribuindo assim, para um melhor entendimento do papel das respostas inflamatórias e das citocinas, na fisiopatologia do TDM (RAHMAWATI; KARIMAH; AMIN, 2021).

Figura 3 - Vias de comunicação entre o sistema imunológico e o cérebro.



Fonte: Adaptado de SCHEDLOWSKI *et al.* (2014).

Nota: A figura 3 demonstra a interação do LPS com os receptores TLR, originando na produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias na corrente circulatória. As citocinas interagem com o cérebro através de diferentes vias: transportadores específicos presentes na BHE, órgãos circunventriculares, via nervo vago e receptores TRL. Abreviaturas: LPS (lipopolissacarídeo); TLR (toll-like receptor); BHE (barreira hematoencefálica).

Além disso, o comprometimento da função cerebral, denominado como SAE é muito prevalente, impactando na morbimortalidade. A sepse pode induzir essa disfunção neurológica mediante diversos mecanismos, como a neuroinflamação, ativação microglial, estresse oxidativo e rompimento da BHE (MICHELS *et al.*, 2019). A BHE é uma membrana celular impermeável, que age regulando o fluxo molecular entre o sangue e o cérebro, mantendo o estado de homeostase no SNC (SWEENEY

et al., 2019). Entretanto, uma vez comprometida, torna-se responsável por exacerbar a patogênese da SAE (GAO; HERNANDES, 2021).

O comprometimento da BHE é, substancialmente, associado à neuroinflamação (SULHAN *et al.*, 2020). Uma vez que esse processo ocorre devido ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e moléculas oxidativas, as quais danificam as células responsáveis pela estrutura da BHE, aumentando a sua permeabilidade. A perda da sua integridade e a presença de fatores deletérios no cérebro ativam as células gliais (micróglia e astrócito), as quais também iniciam o processo de produção e liberação de agentes inflamatórios e oxidativos. Esta desregulação, por ordem, causa um ciclo vicioso, pelo aumento adicional de citocinas e mediadores oxidantes no cérebro, levando a disfunção cerebral (DANIELSKY *et al.*, 2017).

Em grande parte, a vigilância imunológica no SNC é realizada pela microglia. Denominadas também de macrófagos cerebrais, atuam na imunidade inata cerebral, contribuem para a manutenção e o desenvolvimento de neurônios, e contra agressões neurodegenerativas (GRAYKOWSKI; CUDABACK, 2021). O processo neurodegenerativo, por sua vez, é definido por mudanças ultraestruturais contínuas de neurônios, seguidos de homeostase celular desequilibrada, resultando na morte celular e perda de funções neurológicas. Entre os mecanismos subjacentes, pode ocorrer a alteração do metabolismo oxidativo, aumento da neuroinflamação e perda do *cross-talk* entre as organelas celulares (OPPEDISANO *et al.*, 2020).

Com esse cenário, a micróglia é essencial na proteção do cérebro contra danos neuronais relacionados às respostas inflamatórias, uma vez que produz diferentes fatores neuroprotetores, como a via de sinalização do fator nuclear 2 (NRF2) e o hidrogênio (H²). Os mesmos integram o mecanismo de ativação e sinalização TLR4/NF-κB, reduzindo a liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias, bem como a perda neuronal e apoptose, através da via NRF2 (CHEN *et al.*, 2021). Além disso, a microglia pode ser encontrada em repouso em cérebros saudáveis, apresentando morfologia ramificada, ou ativada em resposta a um estímulo nocivo, com morfologia amebóide (HANISCH, 2013). Em sua forma ativada, possui funções de reparo, modulação da resposta imune e indução da citotoxicidade (RANSOHOFF; CARDONA, 2010).

Entretanto, a micróglia ativada pode se tornar prejudicial após estimulação

adicional, como em casos de doenças neurodegenerativas e inflamatórias crônicas (PERRY; NICOLL; HOLMES, 2010). Alguns exemplos de moléculas pró-inflamatórias liberadas pela microglia são: IL-1 β , IL-6, TNF- α e ROS. A mesma também expressa a enzima dependente de glicose fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADPH) oxidase (MORAES *et al.*, 2021). A microgliose pode ser identificada através da expressão do biomarcador IBA-1 (FREYSSIN *et al.*, 2021).

As células gliais mais abundantes no cérebro são os astrócitos, eles atuam na defesa imunológica contra patógenos, e são essenciais na manutenção e integridade da BHE (PEKNY *et al.*, 2016). Além disso, os astrócitos também participam da neurogênese, equilíbrio de fluídos, maturação sináptica, plasticidade, e atuam no metabolismo de neurotransmissores como a noradrenalina, glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA) (VERKHRATSKY; NEDERGAARD, 2018). Alterações patológicas nessas células são denominadas como astrogliose, podem ser reativas e degenerativas com atrofia astrogliosa e perda da função e da remodelação dos astrócitos (PEKNY *et al.*, 2016; VERKHRATSKY, 2016). Essa condição é detectada em vários distúrbios, incluindo neurodegenerativos e psiquiátricos, como o TDM (PLATA *et al.*, 2018).

A astrogliose ocorre logo após a lesão cerebral. Os astrócitos se transformam em moléculas reativas e migram para os locais lesionados, alterando a sua morfologia, tornando-se hipertróficas e causando também, a secreção de mediadores inflamatórios (PEKNY *et al.*, 2016; LIDDELOW; BARRES, 2017). Essa condição pode ser identificada através do aumento da expressão de uma proteína denominada como GFAP (FREYSSIN *et al.*, 2021). De modo intrínseco, essa é uma resposta de defesa que tem como objetivo a neuroproteção, limitando danos ao tecido nervoso. Entretanto, em algumas situações, a astrogliose pode assumir um potencial neurotóxico e deletério (PEKNY e PEKNA, 2014; LIDDELOW *et al.*, 2017).

Além disso, estudos realizados em humanos e em animais, sugerem a ligação entre a depressão e as mitocôndrias (ALLEN *et al.*, 2018; HOSSEINI-GHALIBAF *et al.*, 2020; LING-HU *et al.*, 2021). As mitocôndrias atuam como fonte de energia para as células, as quais sofrem a influência da concentração de ROS. As alterações funcionais das mitocôndrias estão intimamente associadas ao aumento do estresse oxidativo e a apoptose, os quais também podem contribuir para o desenvolvimento

de sintomas depressivos (KOMSIISKA; PETKOV, 2019).

Ademais, durante os processos inflamatórios crônicos, as citocinas alteram a cadeia de elétrons e de transporte de enzimas, associadas à inflamação, gerando mais ROS e apoptose. As ROS, também levam a diminuição dos níveis de zinco, CoQ10, glutatona e vitaminas A, C e E, os quais são de extrema importância na manutenção da atividade antioxidante cerebral (PANDYA; HOWELL; PILLAI, 2013; KOMSIISKA; PETKOV, 2019). Assim, os antioxidantes são essenciais, por serem capazes de proteger as células oxidativas, removendo o excesso de ROS (ANDYA; HOWELL; PILLAI, 2013), e contribuindo significativamente para uma vida mais saudável e longa (SHENG *et al.*, 2022; CAMBRODÓN; GALIOT, 2022).

Posto isto, constantemente, tem se evidenciado a importância de determinados nutrientes na regulação da inflamação e neurotransmissão central. Dessa forma, é contínuo o interesse em relação à dieta e aos hábitos alimentares, dispondo de níveis de compostos bioativos suficientes para desempenhar funções anti-inflamatórias e antioxidantes. Além de prevenir as doenças neurodegenerativas e suas consequências, como a depressão (BUSINARO *et al.*, 2021).

2.2 DEPRESSÃO

O TDM é um transtorno afetivo frequente e heterogêneo, que abala um em cada cinco indivíduos (FILATOVA; SHADRINA; SLOMINSKY, 2021). Resulta em sintomas emocionais como humor deprimido (caracterizado por sentimentos de tristeza, irritação e vazio), anedonia (por pelo menos duas semanas), falta de concentração, baixa autoestima, culpa excessiva, descrença em relação ao futuro, alterações no apetite e no peso, e alguns sintomas corporais, como fadiga, dor e fraqueza (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Segundo a *World Health Organization* (WHO) esse transtorno é a principal causa de incapacidade, dado que acomete aproximadamente 322 milhões de pessoas a nível mundial, o que equivale a 4,4% da população. Somente na região das Américas, o TDM acomete cerca de 15% dos habitantes. No Brasil, a prevalência é de que 11.548.577 vivem com depressão, equivalente a 5,8% dos brasileiros. A mesma também é reconhecida como a principal causadora de mortes

por suicídio, chegando a quase 800 mil casos por ano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Um estudo analisou dados de 36 países, a partir destes, foi possível projetar que aumentando os custos do tratamento para depressão em \$147 bilhões, entre os anos de 2016 e 2030, converteria-se, no aumento de 43 milhões de anos de vida saudável. Com isso, o valor econômico estimado desses anos seria de \$310 bilhões. Assim, aumentando o custo do tratamento para o TDM, resultaria em um ganho de produtividade econômica de \$230 bilhões (CHISHOLM *et al.*, 2016). Posto isso, é evidente que esse transtorno impacta, significativamente, na economia mundial, e estima-se que, a perda de produtividade associada ao mesmo, pode custar aproximadamente \$1 trilhão por ano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

É previsto que a depressão se torne, até o ano de 2030, uma grande carga global de doenças (RAHMAN *et al.*, 2022). Visto que, há décadas que esse transtorno é tido como um dos principais responsáveis pelo sofrimento no mundo. Apesar disso, o TDM ainda é mal compreendido e pouco reconhecido pelos indivíduos, governos e profissionais de saúde, impossibilitando que o mesmo seja visto como uma doença, que não se limita aos problemas pessoais. Desse modo, a má compreensão da saúde mental, o estigma criado em cima desse transtorno e a discriminação, prejudicam as ações de saúde pública, afetam o desenvolvimento social e econômico, e dificultam a realização do tratamento adequado às pessoas afetadas por transtornos mentais (HERRMAN *et al.*, 2022).

A depressão é um transtorno complexo, capaz de afetar indivíduos de qualquer faixa etária e de diferentes maneiras, sendo capaz de impactar negativamente nas famílias e na sociedade, podendo ainda em casos extremos, levar até a morte prematura da pessoa afetada. Por essas razões, esse transtorno necessita da mesma atenção atribuída a outras doenças consideradas comuns. O mesmo também pode se desenvolver secundário a doenças multifatoriais e infecciosas, tendo o potencial de prolongar e gerar ainda mais complicações e sofrimento (HERRMAN *et al.*, 2022).

Entre as dificuldades encontradas na realização do tratamento da depressão, encontra-se também, a complexidade de desvendar seus mecanismos de desenvolvimento subjacentes. Os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5 (DSM-V), listam nove sintomas auto relatados (Quadro 2), no

qual, o paciente que apresentar cinco ou mais sintomas, durante um período de 2 semanas, é diagnosticado com o TDM (AMERICAN PSYCHIATRIC PUBLISHING, 2013). Contudo, em razão das inúmeras possibilidades de desenvolvimento dessa patologia, provavelmente, os sintomas listados não se agrupam, na grande maioria dos casos (MILANESCHI *et al.*, 2016; DRYSDALE *et al.*, 2017). Diante disso, essa definição pode caracterizar um conjunto de subtipos de diversas doenças, havendo a necessidade de um olhar singular, para a implementação de estratégias terapêuticas específicas (KENDLER, 2016).

Quadro 2 - Critérios de Diagnóstico do Transtorno Depressivo Maior.

CRITÉRIOS	ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS RELATADAS
1	Humor deprimido. Crianças e adolescentes podem apresentar humor irritável.
2	Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas, ou quase todas as atividades, na maior parte do dia.
3	Perda ou ganho significativo de peso, sem estar realizando dieta (redução de mais de 5% do peso corporal em um mês), ou alteração do apetite (redução ou aumento). Em crianças, considera-se o insucesso em obter o ganho de peso esperado.
4	Insônia ou hipersonia.
5	Agitação ou retardo psicomotor.
6	Fadiga ou perda de energia
7	Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (podendo ser delirantes) não apenas autorecriminação ou culpa por estar doente.
8	Capacidade diminuída para pensar, se concentrar, ou se decidir.
9	Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, ou uma tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

Fonte: Adaptado de American Psychiatric Publishing (2013).

Nota: No quadro 2 é demonstrado os critérios utilizados para diagnosticar o transtorno depressivo maior, indicados pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5 (DSM-V), mediante a presença de cinco ou mais sintomas, durante um período mínimo de 2 semanas. Estas alterações podem ser relatadas na maior parte do dia, ou quase todos os dias, seja pelo próprio paciente ou por terceiros. Esse transtorno também pode ser caracterizado em: leve (presença de dois sintomas), moderado (três sintomas), moderado-grave (quatro ou cinco sintomas, sem agitação motora) e grave (quatro ou cinco sintomas, com agitação motora). Também é possível observar quadros de remissão parcial e completa, mediante a presença de sintomas leves, ou a ausência de sintomas depressivos em um período mínimo de dois meses, respectivamente.

Com base nessas informações, torna-se evidente que, são inúmeros os fatores que interferem nesse transtorno. Sendo reconhecível que o diagnóstico da depressão pode ser tardio, e as intervenções terapêuticas podem ser realizadas de forma inadequada (FERRARI *et al.*, 2021). O TDM decorre de interações entre fatores sociais, biológicos, ambientais e psicológicos. Além disso, se difere das mudanças de humor e respostas emocionais habituais. O mesmo é capaz de fazer com que o indivíduo acometido vivencie um enorme sofrimento, interferindo negativamente em vários aspectos de sua vida, como na vida profissional, acadêmica, pessoal, social e familiar (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Além disso, é evidenciado que a depressão está relacionada a altas taxas de doenças crônicas, e a um aumento significativo no uso dos serviços de saúde. Da mesma forma, o estresse executa um papel crítico na depressão, causando alterações no comportamento emocional e uma resposta inflamatória crônica de baixo grau (HALARIS, 2019). Demonstrando assim, que a inflamação por si só, ou em conjunto com o estresse, pode contribuir, consideravelmente, na origem dessa patologia (LIU *et al.*, 2017).

Por se tratar de uma doença multifatorial, vários estudos possibilitaram a criação de diferentes teorias, apresentadas a fim de tentar esclarecer os mecanismos de desenvolvimento desse transtorno emocional (FILATOVA; SHADRINA; SLOMINSKY, 2021). Nessa perspectiva, com o propósito de exemplificar melhor sobre a fisiopatologia da depressão, foram selecionadas cinco dessas teorias, as quais estão descritas a seguir.

Conhecida como a hipótese das monoaminas, essa teoria expõe que a depressão é caracterizada pela redução dos níveis de neurotransmissores monoaminérgicos no cérebro, os quais são a serotonina, norepinefrina e dopamina (MORETTI *et al.*, 2016). Em síntese, o estresse impulsionado pela ativação da resposta imune, leva a uma modificação, e conseqüentemente, a um desequilíbrio dos neurotransmissores, podendo resultar em deficiência serotoninérgica e produção aumentada de substâncias neurotóxicas, favorecendo o desenvolvimento da doença (HALARIS, 2019).

Pode-se observar um fato que colabora para essa teoria, em relação aos antidepressivos, os quais possuem a capacidade de minimizar os sintomas desse transtorno, por meio do aumento dos níveis de monoaminas. Apesar disso, os

antidepressivos apresentam efeitos tardios e não são eficazes para todos os indivíduos, sugerindo então, que há outros fatores interferindo na etiologia da depressão (LIU *et al.*, 2017). Essa hipótese também não esclarece todas as causas e os sintomas do TDM, e não expõe o motivo pelo qual os antidepressivos são capazes de atingir a remissão, porém, não atingem a completa recuperação (FILATOVA; SHADRINA; SLOMINSKY, 2021).

Adjunto a teoria das monoaminas, a hipótese da depressão induzida pelo estresse surgiu para esclarecer as causas desse transtorno, que não foram explicadas pela hipótese anterior (HOLSBOER, 2000). Nessa teoria, a depressão pode ser causada de forma secundária, por intermédio de patologias que provocam um estresse crônico, seguido pelo mau funcionamento do eixo Hipotálamo-Pituitário-Adrenal (HPA) (ERJAVEC *et al.*, 2021).

O eixo HPA atua na regulação do metabolismo, imunidade, neurogênese e na avaliação de eventos emocionais. Possui atividade mediada pela secreção do fator de liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) da hipófise e vasopressina do hipotálamo, e estimulando a secreção dos glicocorticóides, como o cortisol. Nesse cenário, os glicocorticóides interagem com seus receptores no eixo HPA, causando uma inibição por *feedback* (HERBERT *et al.*, 2006). Ademais, a excitotoxicidade pode interferir na regulação da atividade das células da glia, exacerbando transtornos de humor (COTTER; PARIANTE; EVERALL, 2001). Em vista disso, é comum que pacientes deprimidos apresentem níveis aumentados de cortisol (NEMEROFF; VALE, 2005).

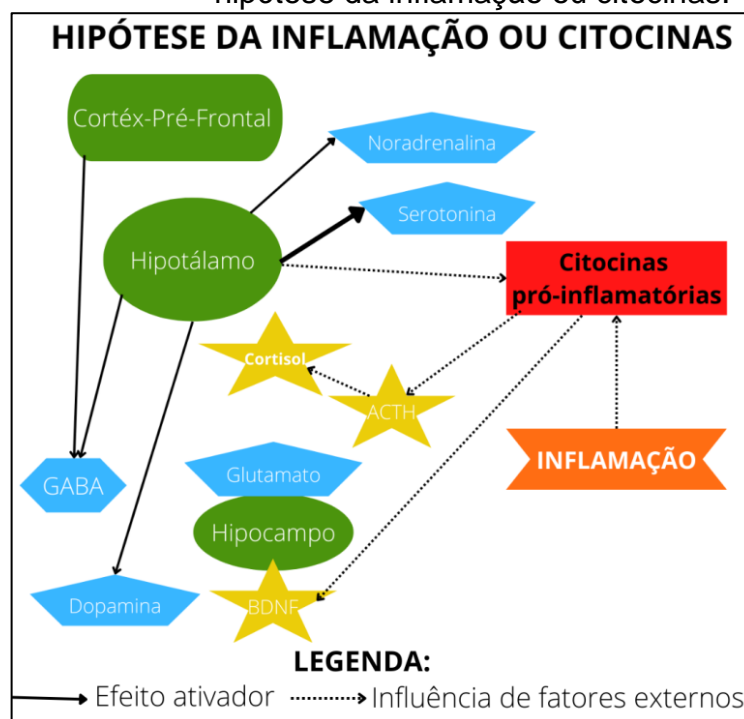
Outra teoria, denominada como hipótese neurotrófica da depressão, explica que esse transtorno é provocado por uma alteração na atividade do sistema neurotrófico do cérebro. Além disso, menciona-se o fato dos antidepressivos serem parcialmente capazes de reverter à incapacidade desse sistema, e reduzirem os sintomas do TDM. Essa teoria dispõe uma dedicação especial ao fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (MIRESCU; GOULD, 2006), o qual está envolvido na neurogênese e no processo inflamatório, contribuindo na regulação do eixo neuroimune (MURAWSKA-CIAŁOWICZ *et al.*, 2021).

Há também a hipótese da inflamação ou citocinas (LIU *et al.*, 2017). Na qual, o sistema imune é ativado pelo aumento de mediadores inflamatórios, denominados como citocinas (Figura 4). A neuroprogressão compreende um processo gradual, e

recorrente de um determinado distúrbio. Alguns dos substratos fisiopatológicos que possuem o potencial de favorecer a neuroprogressão englobam a neuroinflamação e o estresse oxidativo (HALARIS, 2019). Considerada ainda como uma doença sistêmica, a neuroinflamação é capaz de aumentar as citocinas pró-inflamatórias, gerar um desequilíbrio de neurotransmissores e um desequilíbrio de sistemas neurotróficos, além da desregulação do eixo HPA (ERJAVEC *et al.*, 2021).

Embasou-se a teoria anterior, em decorrência do TDM ser capaz de atingir, constantemente, pacientes afetados por algum distúrbio que levou à inflamação. Foi observada, inclusive, a presença de componentes anti-inflamatórios em alguns medicamentos antidepressivos, tendo o potencial de controlar as respostas emocionais no sistema imune (YOUNG; BRUNO; POMARA, 2014). Além disso, as citocinas são capazes de induzir a enzima indoleamina 2,3-dioxigenase 1 (IDO-1), responsável por reduzir a produção de serotonina (DANTZER *et al.*, 2011).

Figura 4 – Representação dos mecanismos da hipótese da inflamação ou citocinas.



Fonte: Adaptado de Filatova; Shadrina; Slominsky (2021).

Nota: A figura 4 ilustra os mecanismos de desenvolvimento de uma das principais teorias da depressão estatusdadas no contexto da encefalopatia séptica, a hipótese da inflamação ou citocinas. Abreviaturas: GABA: ácido gama-aminobutírico; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro.

Por fim, é elencada a hipótese dos neurotransmissores inibitório e excitatório. Foi evidenciado que os níveis do sistema GABA e glutamato estão reduzidos em pacientes com depressão, indicando diminuição na sua síntese cerebral (GODFREY, 2018). O estresse crônico induz mudanças no eixo HPA e no sistema imune, onde atuam como iniciadores dessa redução. Assim, as citocinas pró-inflamatórias e os glicocorticóides, aumentam a conversão de triptofano em quinurenina, gerando escassez de triptofano para geração de serotonina. Desse modo, ocorre uma redução da síntese de serotonina cerebral, e conseqüentemente, um aumento na formação de metabólitos neurotóxicos, como o antagonista de glutamato, o ácido quinolínico (WANG *et al.*, 2015).

Entretanto, nenhuma dessas teorias é universalmente aceita, uma vez que nenhuma delas é capaz de desvendar os mecanismos fisiopatológicos, e tão pouco englobar integralmente, os sintomas de todos os casos existentes de depressão. Contudo, como percebido anteriormente, todas essas hipóteses apresentam ideias em comum, indicando que as mesmas representam diferentes frações de um mesmo enigma (FILATOVA; SHADRINA; SLOMINSKY, 2021).

2.3 COENZIMA Q10

A CoQ10 é uma substância lipossolúvel, encontrada em diversas células eucariontes (SARMIENTO *et al.*, 2016). Desenvolve papel no metabolismo celular, fazendo parte do processo de fosforilação oxidativa, capaz de converter a energia dos carboidratos e dos ácidos graxos em ATP (CRANE, 2001). Possui funções antioxidantes, sendo eficaz na proteção das membranas celulares contra o estresse oxidativo. Graças a isso, a deficiência da mesma pode contribuir para o desenvolvimento de diversas patologias, incluindo as inflamatórias (HARGREAVES; HEATON; MANTHE, 2020).

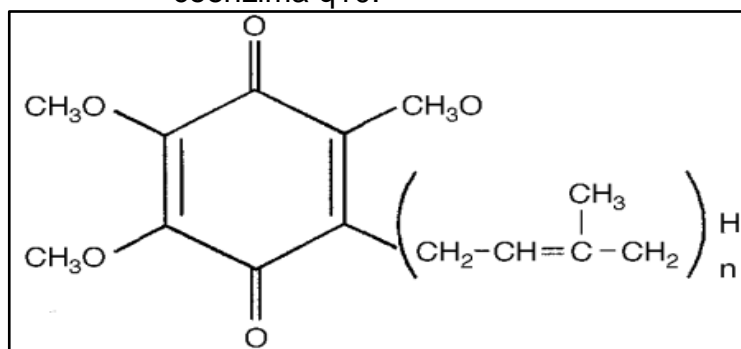
O mecanismo antioxidante da CoQ10 foi evidenciado através do seu comportamento como molécula de transferência de energia. Em outras palavras, este composto é capaz de doar elétrons, que neutralizam os radicais livres. Entretanto, o seu potencial antioxidante pode ser reduzido em diversos processos como envelhecimento, fatores genéticos, doenças cardiovasculares e doenças

neurodegenerativas (MARTELLI *et al.*, 2020).

Essa ação antioxidante, também pode ser realizada através da inibição do fator de transcrição NF- κ B, comum no início de processos inflamatórios (ZHANG *et al.*, 2013). Além disso, esse composto está envolvido na regeneração e reaproveitamento de outros fatores antioxidantes endógenos, como a glutatona (ABUELEZZ; HENDAWY; MAGDY, 2017), vitaminas C e E (RODICK *et al.*, 2018). Os efeitos anti-inflamatórios, por sua vez, estão associados com a diminuição de IL-6, modulação da expressão gênica de TNF- α (ZHAI *et al.*, 2017), ciclooxigenase 2 (COX-2), iNOS (óxido nítrico) (KIM e PARK, 2010) e NRF2 (LI *et al.*, 2016). Contribuindo assim, para a ativação da via de sinalização anti-inflamatória (MARTELLI *et al.*, 2020).

As funções desse composto, são em virtude de sua estrutura química, fazendo com que a CoQ10 seja uma molécula lipofílica e hidrofóbica. Esta coenzima é encontrada em diferentes estados redox: oxidada (ubiquinona) e reduzida (ubiquinol) (GUARAS *et al.*, 2016). Possui um anel de 1,4-benzoquinona central (Figura 5), que se localiza em uma cauda lipídica lateral poli isoprenóide de 10 unidades (HERNÁNDEZ; ERIKSSON; EDWARDS, 2015), por esse motivo a mesma é denominada como CoQ10 (ERNSTER; DALLNER, 1995). O anel de benzoquinona possui locais ativos de redox, e a cadeia poli isoprenóide exerce a função de posicionar a molécula de CoQ10, dentro da bicamada lipídica, de diferentes membranas celulares (HARGREAVES, 2003).

Figura 5 - Representação da estrutura química da coenzima q10.

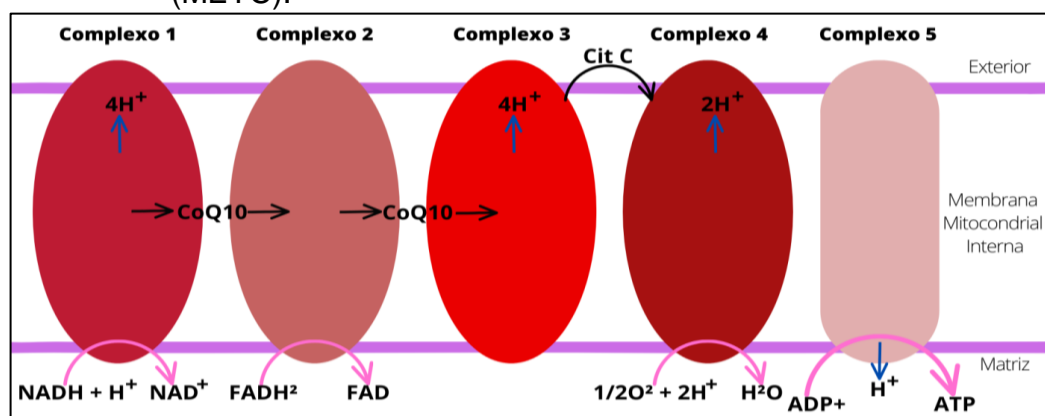


Fonte: Hargreaves (2003).

Nota: A figura 5 ilustra a geometria molecular da Coenzima Q10, nomeada também como 2,3-dimetoxi-5-metil-6-decaprenil-1,4-benzoquinona.

Caracterizada também como um próton móvel, onipresente, que atua dentro da mitocôndria como portador de elétrons da cadeia respiratória mitocondrial, mediando o transporte de elétrons do complexo da proteína I (NADH desidrogenase) ou II (Succinato desidrogenase) para o complexo III (Complexo bc1), durante a fosforilação oxidativa (Figura 6). Dessa forma, este nutracêutico pode ser utilizado para aliviar os sintomas de condições patológicas associadas à disfunção mitocondrial (MARAVÉR *et al.*, 2014; RIVERO, 2021).

Figura 6 - Esquema da cadeia de transporte de elétrons mitocondriais (METC).



Fonte: Adaptado de Manthe; Heaton; Hargreaves (2021).

Nota: A figura 6 representa o esquema da cadeia de transporte de elétrons mitocondriais, realizada pela função transportadora de elétrons da coenzima q10. Abreviaturas: CoQ10 (Coenzima Q10); Cit C (Citocromo C); NADH (Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo); H (Hidrogênio); FADH² (Flavina adenina dinucleotídeo); ADP (Adenosina Difosfato); ATP (Trifosfato de Adenosina).

Uma deficiência desse nutracêutico está ligada a vários distúrbios. A deficiência primária, origina de defeitos genéticos na via biossintética da CoQ10, especialmente nos tecidos cerebrais. Já a deficiência secundária foi caracterizada em patologias como doenças cardiovasculares e depressão (HARGREAVES; HEATON; MANTHE, 2020; NEERGHEEN; HARGREAVES, 2018; ANDALIB *et al.*, 2019). Pacientes afetados pelo TDM possuem níveis plasmáticos significativamente mais baixos de determinados antioxidantes, como a CoQ10, além de uma diminuição na capacidade antioxidante total (ANDYA; HOWELL; PILLAI, 2013). Essa diminuição, por sua vez, resulta em uma proteção insuficiente contra ROS, ocasionando danos aos ácidos graxos, proteínas e DNA (MAES *et al.*, 2011).

Além disso, a CoQ10 é uma substância semelhante a vitaminas, entretanto, por ser produzida por vários tecidos dentro do corpo humano, não pode ser classificada como uma vitamina (HARGREAVES; HEATON; MANTHE, 2020).

Considerada, então, uma pró-vitamina (MARTELLI *et al.*, 2020). Esse composto pode ser produzido endogenamente pelo coração, rins, cérebro e fígado (MARTELLI *et al.*, 2020). Já exogenamente, pode ser encontrado, principalmente, em alimentos como peixes gordurosos (salmão, atum e sardinha), carne e nozes (PRAVST; KMITEK; ZMITEK; 2019).

Estima-se que, somente cerca de 5 mg/dia de CoQ10 é obtida a partir da dieta, a sua maior parte é sintetizada pelo próprio organismo humano (WEBER; BYSTED; HTLNMER, 1997). Foi presumido também, que o *pool* corporal total da mesma é entre cerca de 0,5 a 1,5 g em um adulto saudável (GREENBERG; FRISHMAN, 1990). A produção ideal dessa coenzima ocorre por volta dos 25 anos de idade, a partir desse tempo, diminui regularmente, com o nível de produção aos 65 anos reduzidos a aproximadamente 50% (KALÉN; APPELKVIST; DALNER, 1989). Esta diminuição endógena relacionada à idade pode estar associada, diretamente, à longevidade, por meio do desenvolvimento de distúrbios degenerativos (HERNÁNDEZ-CAMACHO *et al.*, 2018).

Estudos evidenciaram que essa coenzima traz efeitos benéficos ao cérebro, incluindo efeitos antidepressivos, sendo capaz de elevar os níveis de serotonina. Esse efeito pode ocorrer devido à capacidade desse nutracêutico reduzir o estresse oxidativo e proteger as mitocôndrias (MORRIS *et al.*, 2013; ABUELEZZ *et al.*, 2017; SALEHPOUR *et al.*, 2019). Os nutracêuticos são componentes bioativos que alegam possuir benefícios à saúde, os quais vão além de seu valor nutricional (NAZIR *et al.*, 2019). Assim, a ação neuroprotetora da CoQ10 está associada também, à sua capacidade de interferir na apoptose (HWANG *et al.*, 2015). Visto que, a CoQ10 porta alguns elétrons presentes na cadeia respiratória mitocondrial, tornando-se um potente modulador de apoptose (HARGREAVES, HEATON e MANTHE, 2019). Assim, essa coenzima é capaz de resistir ao dano mitocondrial causado por ROS e RNS (FORESTER *et al.*, 2015).

Por esses motivos, torna-se claro que uma alimentação saudável é eficaz na proteção do desenvolvimento e tratamento do TDM (MOLENDIJK *et al.*, 2018; LASSALE *et al.*, 2019). Visto que, o desequilíbrio da ingestão alimentar e do estado nutricional, podem interferir no humor e nos transtornos mentais (LIM *et al.*, 2016). Além disso, a criação das recomendações nutricionais foi fundamentada na busca pelo tratamento das deficiências nutricionais e das dietoterapias. Entretanto, pouca

atenção foi atribuída às recomendações relacionadas à promoção da saúde cerebral. O envelhecimento saudável e ativo é uma condição essencial para se alcançar uma melhor qualidade de vida, e a associação entre a alimentação e a saúde cerebral é bem estabelecida na literatura (RAMIS *et al.*, 2021).

Por fim, é crescente na literatura, pesquisas que evidenciam a nutrição como um fator determinante na prevalência e incidência dos transtornos mentais. A suplementação de nutrientes pode ser capaz de amenizar a inflamação, potencializar a defesa antioxidante, e reduzir o risco e a ocorrência de doenças associadas à idade, como as doenças neurodegenerativas. Assim, a promoção de uma alimentação balanceada, dispondo de quantidades adequadas de compostos bioativos antioxidantes, pode ser uma boa estratégia para prevenir e tratar o TDM (BUSINARO *et al.*, 2021).

3 JUSTIFICATIVA

São diversos os trabalhos que comprovam os potenciais efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes da CoQ10, em diferentes modelos experimentais. Porém, mesmo com o vasto conhecimento, são escassos na literatura, dados consistentes a respeito do efeito do tratamento crônico, sobre o comportamento tipo-depressivo, em ratos sobreviventes a sepse induzida por ligação e perfuração cecal. Além disso, muitos pacientes sobreviventes à sepse, que desenvolvem depressão em longo prazo, detêm efeitos colaterais e/ou resistência ao tratamento convencional, o que impacta negativamente na longevidade dos mesmos.

Diante disso, e tomando em conjunto todos os modelos experimentais que evidenciam os benefícios da CoQ10, hipotetizamos que o tratamento com este nutracêutico, irá amenizar o comportamento tipo-depressivo, em ratos induzidos por encefalopatia séptica. Sendo assim, o presente trabalho faz-se necessário, visto que, contribuirá para o desenvolvimento de novas pesquisas, relacionadas à interação entre as propriedades da CoQ10 e o tratamento do TDM.

Possibilitando inclusive, na colaboração para uma possível aplicabilidade deste composto no tratamento da depressão em humanos. Resultado então, na promoção de uma vida mais funcional, prazerosa e longa. Institucionalmente, este trabalho encontra-se vinculado à Universidade Federal de Alfenas-MG, por meio do Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Longevidade (PPGNL).

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito da administração da CoQ10, sobre o comportamento tipo-depressivo induzido por encefalopatia séptica em ratos e associá-lo a marcadores de neuroinflamação.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Avaliar o efeito da sepse e elaborar uma curva temporal (7, 14 e 21 dias) em que os animais sobreviventes, apresentam as alterações comportamentais para os testes de preferência à sacarose, nado forçado e campo aberto;
- b) Avaliar o efeito do tratamento com a CoQ10 (100 mg/Kg e 300 mg/Kg, p.o), durante 7 dias consecutivos, nos animais submetidos a simulação ou indução da sepse há 14 dias, sobre as alterações comportamentais;
- c) Avaliar os efeitos do tratamento com a CoQ10 (100 mg/Kg e 300 mg/Kg, p.o), nos animais submetidos a simulação ou indução da sepse há 14 dias, sobre os parâmetros oxidantes (NADPH oxidase e TBARS) e antioxidantes (TRAP, GSH e GSSH);
- d) Avaliar a influência do tratamento sobre a expressão gênica, através das análises de TNF- α , iNOS, COX-2 e NRF2 pela técnica de RT-PCR;
- e) Avaliar a influência do tratamento sobre a expressão das proteínas GFAP e IBA-1, pela técnica de Western Blotting;

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 ASPECTOS ÉTICOS

O referido estudo foi submetido à Comissão de Ética para Uso de Animais (CEUA), da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL) sob o número de protocolo 0024/2022. O mesmo foi aprovado e todos os protocolos mencionados estão de acordo com o indicado pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

5.2 ANIMAIS

Foram utilizados ratos da linhagem *Wistar* adultos machos (7 semanas), pesando entre 200 e 250 g, originários do biotério geral da Universidade Federal de Alfenas – MG. Os animais tiveram acesso ilimitado à água e alimentos especiais (ração peletizada normoproteica), foram mantidos a uma temperatura de $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$, com 12 h de luz, sendo estas acesas das 07h00min às 19h00min, e ambientados durante 10 dias antes do início dos procedimentos.

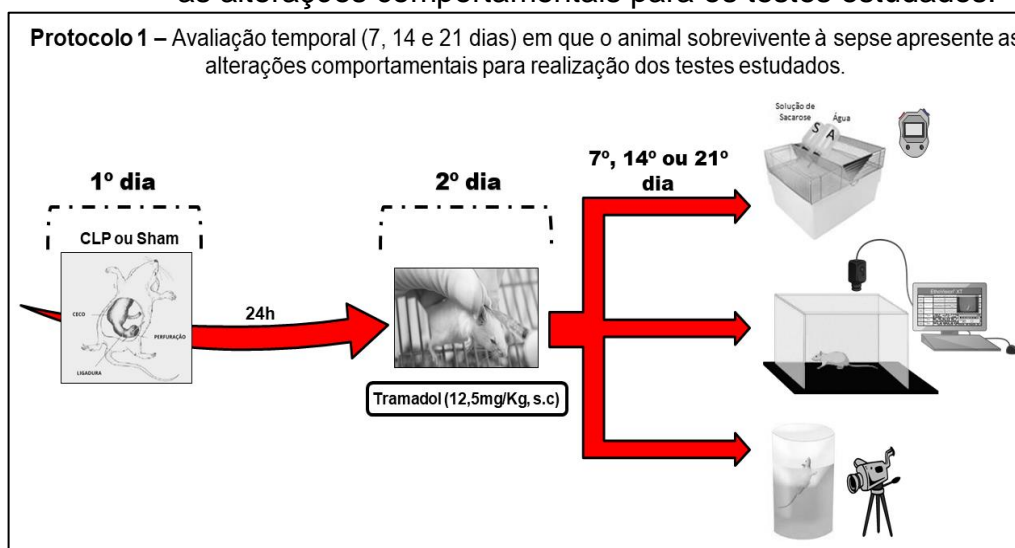
A fórmula para a consecução do uso de animais será descrita a seguir, onde o número de ratos utilizados em todo o projeto experimental foi de 120 animais, divididos em 12 grupos com 10 animais para cada grupo experimental ($n = 10$). Contudo, como descrito por Oliveri e colaboradores (2018), os animais submetidos ao modelo de ligação e perfuração cecal, possuem um índice de mortalidade. Para isso, foi necessário um adicional de 20% do número total utilizado, totalizando 144 animais.

5.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

5.3.1 Avaliação temporal em que o animal sobrevivente à sepse apresente as alterações comportamentais para os testes estudados

Para determinar o início do tratamento mais conveniente com a CoQ10, foi realizada uma curva temporal (7, 14 e 21 dias). Assim, foram utilizados 60 animais divididos em 6 grupos (n=10) (Quadro 3). Os animais submetidos a indução (Sham) e simulação (CLP) da SAE, foram submetidos aos testes comportamentais de campo aberto, nado forçado e preferência à sacarose no 7º, 14º ou 21º dia após a cirurgia de ligação e perfuração cecal (Figura 7) e não receberam nenhum tratamento.

Figura 7 - Representação do protocolo de avaliação temporal (7, 14 e 21 dias), em que o animal sobrevivente à sepse, apresente as alterações comportamentais para os testes estudados.



Fonte: Autores (2022).

Nota: A figura 7 representa o protocolo de avaliação temporal. No primeiro dia, após o período de adaptação, os animais foram submetidos à cirurgia (Sham ou CLP). No segundo dia foi administrado novamente o analgésico tramadol. Por fim, os testes comportamentais de preferência à sacarose, campo aberto e nado forçado foram realizados no 7º, 14º e no 21º dia após a cirurgia. Abreviaturas: Sham (simulado); CLP (cirurgia de ligação cecal).

Quadro 3 - Representação dos grupos e número experimental da curva temporal.

GRUPOS EXPERIMENTAIS	ANIMAIS	DIA	NUMERO DE ANIMAIS POR GRUPO
1	Sham	7º	10
2	CLP	7º	10
3	Sham	14º	10
4	CLP	14º	10
5	Sham	21º	10
6	CLP	21º	10

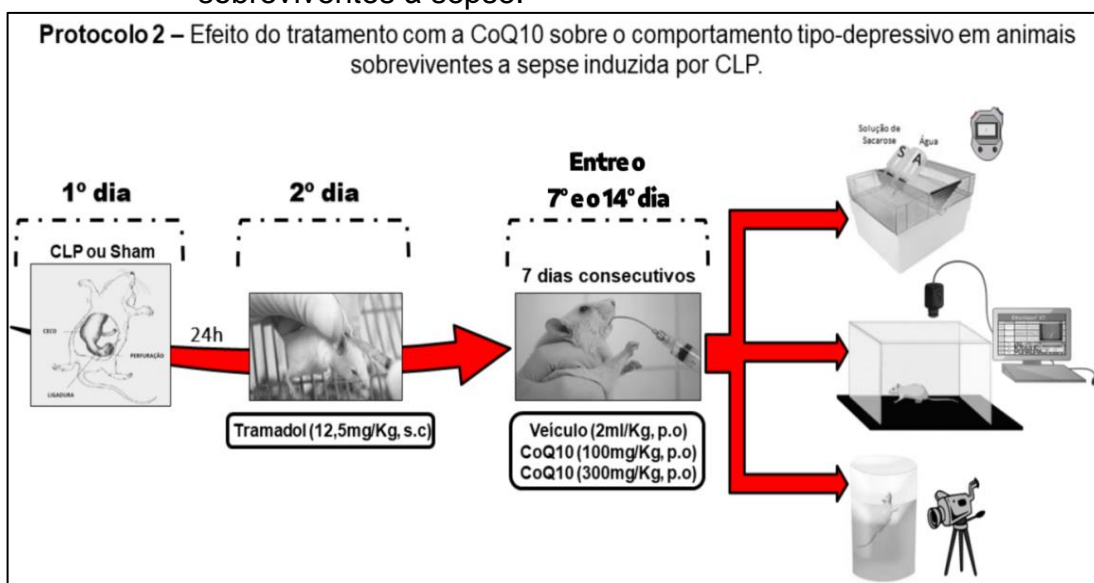
Fonte: Autores (2022).

5.3.2 Avaliação do efeito da coenzima q10 sobre o comportamento tipo-depressivo em ratos induzidos por encefalopatia séptica.

A CoQ10 apresentada na forma de pó, foi suspensa em 2 ml/kg de óleo de soja e aplicada nas doses de (100 ou 300 mg/Kg/p.o) (SONG *et al.*, 2017). Assim, foram utilizados 60 animais divididos em 6 grupos (n=10) (Quadro 4).

Após a suspensão do composto, foi administrado ao animal: veículo (2 ml/Kg), CoQ10 (100 mg/Kg) ou CoQ10 (300 mg/kg), através de gavagem, durante 7 dias consecutivos, entre o 7º e o 14º após a cirurgia de indução ou simulação a sepse. No último dia (14º dia), os animais foram submetidos aos testes comportamentais de preferência à sacarose, campo aberto e nado forçado, respectivamente. O período da administração do composto, realizado nesta etapa, foi determinado conforme o protocolo anterior (Figura 8).

Figura 8 - Representação do protocolo de avaliação do efeito da coenzima q10, sobre o comportamento tipo-depressivo, em animais sobreviventes à sepse.



Fonte: Autores (2022).

Nota: Posterior à curva temporal, foi realizado o tratamento com a coenzima q10, representado na figura 8. Assim, a administração do nutracêutico foi realizada durante 7 dias consecutivos, conforme o período mais conveniente, observado na análise de dados da curva temporal.

Quadro 4 - Representação dos grupos e número experimental, entre os animais tratados com coenzima q10 ou veículo.

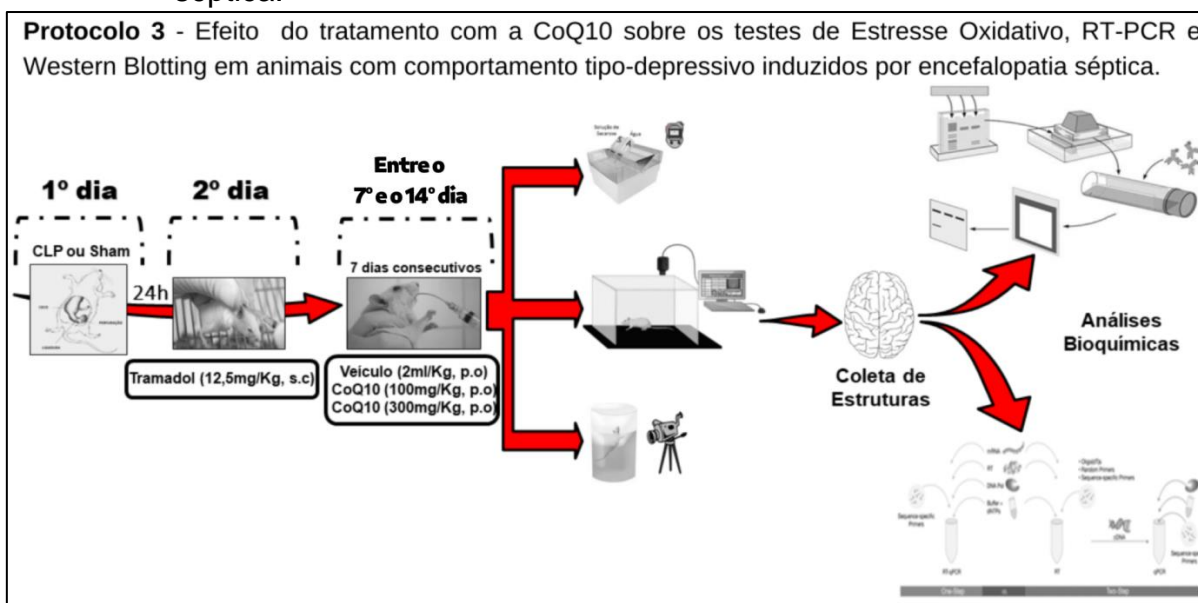
CIRURGIA	TRATAMENTO	NÚMERO DE ANIMAIS POR GRUPO
Sham	Veículo 2 ml/Kg	10
CLP	Veículo 2 ml/Kg	10
Sham	CoQ10 100 ml/Kg	10
CLP	CoQ10 100 ml/Kg	10
Sham	CoQ10 300 ml/Kg	10
CLP	CoQ10 300 ml/Kg	10

Fonte: Autores (2022).

5.3.3 Avaliação do efeito da coenzima q10 sobre o estresse oxidativo e expressão de marcadores de neuroinflamação por RT-PCR ou Western Blotting em animais com comportamento tipo-depressivo induzidos por encefalopatia séptica

Os mesmos animais do protocolo 2, que receberam através de gavagem, veículo (2 ml/Kg) ou CoQ10 (100 ou 300 mg/Kg), por 7 dias consecutivos, após serem encaminhados para os testes comportamentais, foram submetidos a eutanásia e decapitados por guilhotina. Além disso, o encéfalo foi retirado para a dissecação do hipotálamo, o qual foi armazenado a uma temperatura de -80°C para análise de TNF- α , iNOS-2, COX-2 e NRF2 através da técnica de RT-PCR. O hipocampo e o córtex pré-frontal também foram dissecados e armazenados, a uma temperatura de -80°C, para posterior análise dos parâmetros oxidativos de NADPH oxidase, TBARS, TRAP, GSH e GSSH, bem como da expressão das proteínas GFAP e IBA-1 pela técnica de Western Blotting (Figura 9).

Figura 9 - Representação do protocolo de avaliação do efeito da coenzima q10, sobre os testes de estresse oxidativo, RT-PCR e Western Blotting, em animais com comportamento tipo-depressivo induzidos por encefalopatia séptica.



Fonte: Autores (2022).

Nota: A figura 9 ilustra todo o procedimento experimental realizado. Sucintamente, no primeiro dia após o período de adaptação do animal ao laboratório, foi realizada a cirurgia de indução ou simulação da sepse. No segundo dia os animais foram novamente analgesiados. Posteriormente, foi realizado o tratamento com a coenzima q10, durante 7 dias consecutivos, entre o 7º e o 14º dia. No último dia de tratamento (14º dia), os animais foram submetidos aos testes comportamentais, e tiveram suas estruturas cerebrais coletadas para posterior avaliação bioquímica.

5.4 NUTRACÊUTICO E DROGAS

Substâncias utilizadas:

- Coenzima Q10 (Sigma, Brasil) administrada via gavagem (p.o), durante 7 dias consecutivos;
- Óleo de soja (Liza, Brasil) utilizado para diluir a coenzima q10;
- Tribromoetanol (TBE) (Sigma, Brasil) administrado via intraperitoneal (i.p.);
- Tramadol (Distribuidora de Produtos Farmacêuticos Valle Med Ltda) administrado via subcutânea (s.c.), durante 2 dias consecutivos;
- Salina estéril 0,9% (Isofarma), Álcoois 70% e Clorexidina 0,2% (Isofarma) utilizados para assepsia;
- Pentabiótico (Ford Dodge Saúde Animal LTDA) administrado via intramuscular (i.m.);

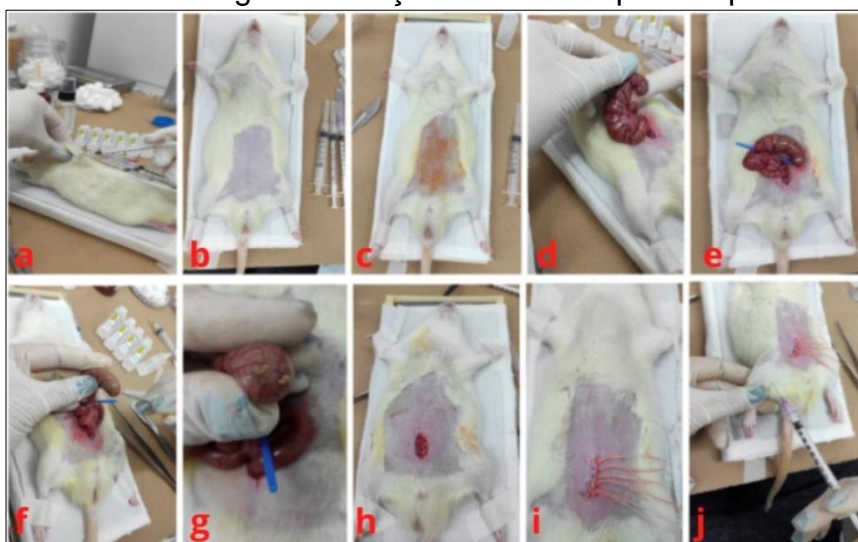
5.5 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.5.1 Indução da sepse por ligação e perfuração cecal

Inicialmente os animais foram anestesiados com TBE (150 mg/kg/i.p) (Figura 10) e analgesiados com tramadol (12,5 mg/kg/s.c). Em seguida, perante circunstâncias assépticas, uma laparotomia mediana com cerca de 2 cm foi realizada, a fim de expor o ceco e o intestino adjacente. O ceco foi ligado com uma sutura de seda, com 3,0 cm, na sua base, abaixo da válvula ileocecal, onde foi perfurado duas vezes com uma agulha calibre 18 (RITTIRSCH *et al.*, 2009). Em seguida, o ceco foi espremido delicadamente, para extrudar uma pequena quantidade de fezes através da perfuração. Posteriormente, o ceco foi devolvido à cavidade peritoneal e a laparotomia foi fechada, com sutura de seda.

Os animais do grupo controle (Sham), também tiveram o ceco exteriorizado e retornado ao abdômen e, posteriormente, a cavidade abdominal suturada, conforme mencionado acima. Imediatamente após o término da cirurgia, todos os animais receberam uma dose de solução de pentabiótico (24.000 UI/Kg/i.m.). Após 24 h, foi administrada outra dose de tramadol (12,5 mg/Kg/s.c) (Figura 11). Para minimizar a variabilidade entre diferentes experimentos, o procedimento cirúrgico foi realizado pelo mesmo pesquisador (OLIVERI *et al.*, 2018).

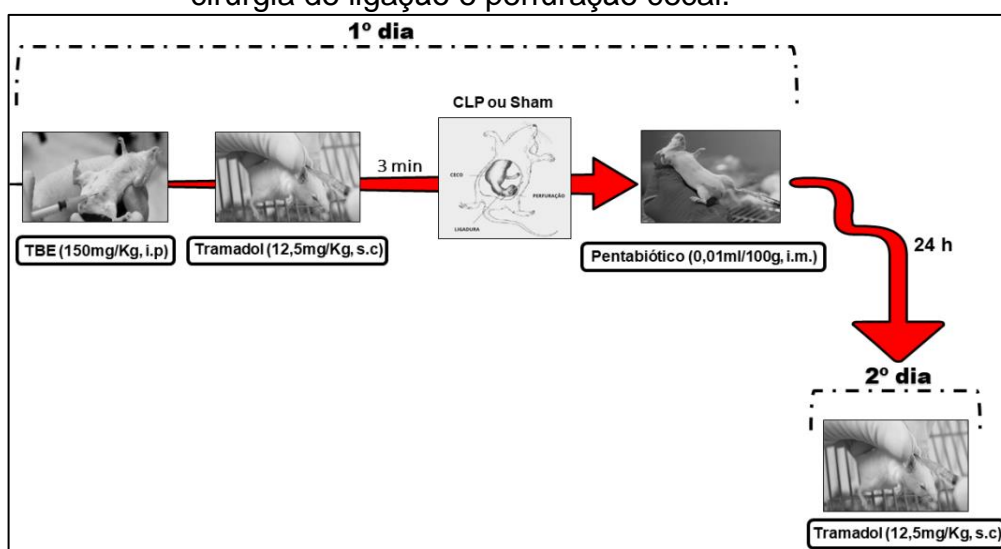
Figura 10 - Demonstração dos passos executados durante a cirurgia de indução da encefalopatia séptica.



Fonte: Autores (2022).

Nota: A figura 10 representa os procedimentos realizados durante a CLP. Em 'a' temos a administração via subcutânea do tramadol com o animal previamente sedado. Em 'b' e 'c' foi realizada a assepsia. Em 'd' com a laparotomia mediana realizada nos tecidos epidérmico e muscular, o ceco foi exposto e o mesentério cortado. Em 'e' foi realizada a ligadura da válvula ileocecal, com uma haste flexível, posicionada abaixo do ceco, a fim de impedir a interrupção do fluxo. Em 'f' na região inferior do ceco, foram realizadas as duas perfurações. Em 'g' o ceco foi delicadamente espremido, e a haste flexível foi retirada posteriormente. Em 'h' o músculo do animal foi suturado. Em 'i' suturou-se a pele do mesmo, deixando uma porção adicional de linha de sutura, para que o animal roa, impedindo então, o rompimento dos pontos antes da cicatrização. Em 'j' foi administrado o antibiótico via intramuscular. Abreviaturas: CLP (cirurgia de ligação e perfuração cecal).

Figura 11 - Representação da simulação ou indução da sepse, pela cirurgia de ligação e perfuração cecal.



Fonte: Autores (2022).

Nota: A figura 11 representa os procedimentos realizados no primeiro e no segundo dia, após o período de adaptação do animal ao laboratório.

5.5.2 Tratamento com a coenzima q10

A CoQ10 foi previamente apresentada na forma de pó, sendo preparada apenas no dia da administração, somente a quantidade a ser utilizada. Foi manipulado o mesmo volume de 2 ml/Kg de veículo, para diluir 100 ou 300 mg/Kg de CoQ10. O veículo foi preparado com óleo de soja. Após a diluição, foi aplicada nas doses de 100 ou 300 mg/Kg (SONG *et al.*, 2017).

Após a suspensão do composto, foi administrado nos animais Sham e CLP: CoQ10 (100 ou 300 mg/Kg/p.o.) ou veículo (2 ml/Kg/p.o.) (Figura 12), por um

período de 7 dias consecutivos, às 07h30min, entre o 7º e o 14º dia após a simulação ou indução da sepse. Anterior ao tratamento foi realizada uma curva temporal (7, 14 e 21 dias) onde no último dia, os animais foram submetidos aos testes comportamentais. A mesma foi realizada com o propósito de identificar o período mais conveniente para a realização do tratamento (OZER *et al.*, 2017).

Figura 12 - Representação do tratamento com a coenzima q10 administrada via gavagem, durante 7 dias consecutivos.



Fonte: Autores (2022).

Nota: A figura 12 demonstra a administração da coenzima q10 realizada via gavagem.

5.5.3 Coleta e processamento do tecido cerebral

Posterior aos testes comportamentais, os animais foram decapitados por guilhotina após analgesia com tramadol (12 mg/Kg/s.c), e tiveram seus encéfalos coletados, para posterior análise dos fatores oxidativos, inflamatórios e detecção de proteínas. Em seguida, as regiões do hipotálamo, hipocampo e córtex pré-frontal foram dissecadas sobre o gelo, em uma temperatura de 4°C. Imediatamente após a dissecação, as estruturas foram congeladas, individualmente, em nitrogênio líquido e armazenadas em um freezer a -80°C, para o posterior uso.

5.6 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

5.6.1 Avaliação da produção de superóxido basal e atividade NADPH oxidase

A produção de superóxido basal e a atividade da NADPH oxidase, foram avaliadas por quimioluminescência derivada da lucigenina, conforme o método descrito por Lima e colaboradores (2021) com algumas adaptações. Alíquotas do hipocampo, mantidas em freezer a -80°C , foram descongeladas e imediatamente levadas ao homogeneizador de vidro, contendo $150\ \mu\text{L}$ de tampão de fosfato (PBS), com o pH 7,4. Em seguida, o homogeneizado foi centrifugado a ($12.000 \times g$) por 12min a 4°C , e o sobrenadante foi coletado.

Avaliou-se a produção de superóxido basal através da adição de um sobrenadante, a nove volumes de reação, contendo $10\ \mu\text{M}$ de lucigenina e $0,02\ \text{M}$ de solução salina tamponada com PBS, em uma placa branca de 96 poços. Captou-se a quimioluminescência, através da medição de ciclos de 30seg, realizados a cada 30seg, por 5min (ou seja, 10 ciclos), com auxílio de um luminômetro (BioTek, Synergy™ H1), através do programa Symplicity® 4.20. O resultado foi expresso em unidade relativa de luz e corrigido pela concentração de proteína no sobrenadante.

5.6.2 Medições do conteúdo de glutathiona reduzida

A dosagem dos níveis de glutathiona total (GSH), bem como a dissulfeto de glutathiona (GSSG) foi realizada conforme o método descrito por Ellman (1959) e adaptado por Miranda e pesquisadores (2018), com algumas alterações. Foi necessário a preparação de ácido tricloroacético (TCA) 10%, triton 10%, TFK 1M pH 7,4, ácido 2-nitrobenzóico (DTNB) 10mM e GSH 1mM.

A estrutura utilizada foi o hipocampo, as amostras foram diluídas em um tubo contendo 1:1 com TCA. Posteriormente, foram vortexadas e submetidas à centrifugação ($4000 \times g$) durante 10min a 4°C . O sobrenadante foi coletado para a primeira medição. Em seguida, o DTNB foi adicionado à solução, e outra medida foi realizada após 3 min. A absorbância foi registrada em 412 nm, usando um

espectrofotômetro (BioTek, Synergy™ H1). A concentração de GSH foi expressa em µg/mL, após, expressa em % de controle.

5.6.3 Medição de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

A medição da peroxidação lipídica, a partir das concentrações do malondialdeído (MDA), após uma reação com o ácido tiobarbitúrico, foi realizada conforme descrito por Silveira e sua equipe (2016) e adaptado por Lamarão-Vieira e colaboradores (2019), com algumas modificações. Foi preparado o tampão de ácido acético, o dodecil sulfato de sódio (SDS) 8,1%, o ácido tiobarbitúrico (TBA) 0,6% e o MDS 0,03 mM. As amostras do hipocampo foram homogeneizadas em tampão de Tris HCL 10 mM pH 7,4 na proporção de 1:10.

O material foi incubado a 95°C por 1 h, para a formação do complexo MDA-TBA. O homogenato foi centrifugado (3500 x g) durante 10min, a 4°C, e o sobrenadante coletado, foi utilizado para avaliar o teor de MDA. A formação de coloração rosa claro indicou a reação do MDA com o TBA. A absorbância foi registrada em 532 nm usando um espectrofotômetro (BioTek, Synergy™ H1). A concentração de TBARS foi expressa em µmol/L, posteriormente expressa como % de controle. O ensaio de Bradford (1976) foi usado para normalizar a proteína.

5.6.4 Avaliação do parâmetro antioxidante total de aprisionamento de radicais

De acordo com o método elaborado por Feldman (2019), o ensaio TRAP explora a capacidade antioxidante de uma amostra, sendo uma medida de avaliação do estresse oxidativo em animais. As amostras do hipocampo foram dispostas em uma placa *White Solid Bottom*. A partir do segundo poço, foram adicionados 5 µL de PB e 5 µL em 3 poços de controle (PB, Luminol e ABAP (amidinopropano)). Na última diluição, foram descartados 5 µL. Foram adicionados 200 µL de Luminol e 60 µL ABAP por poço. Posteriormente, realizou-se a leitura a cada 30seg, durante 20min.

5.6.5 Avaliação de expressão gênica

Genes envolvidos nas cascatas do processo inflamatório foram analisados pela técnica da *Reverse-transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR, reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa) como: *COX-2*, *TNF- α* , *iNOS* e *NRF2*. A Tabela 1 apresenta o resumo das informações sobre os *primers* utilizados e respectivos genes alvo.

O hipotálamo foi coletado e armazenado em solução de trizol a -80°C até o momento da extração de RNA total. A quantificação do RNA total foi avaliada por leitura espectrofotométrica utilizando o NanoDrop® ND1000 (*Thermo Scientific, Wilmington, DE, USA*). Em seguida, foi realizada a incubação do RNA total com DNase, por 15 min em termociclador a 37°C , a fim de se eliminar possível contaminação com DNA genômico. Feito isso, o RNA total foi, então, submetido à reação de transcrição reversa (RT) utilizando *Randon primers* e *High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit®* (*Applied Biosystems, São Paulo, 186 SP, Brasil*), conforme as instruções do fabricante. Todos os reagentes foram incubados a 25°C por 10 min, 37°C por 120min e então, 85°C por 5min para promover a inativação da enzima.

A expressão dos genes alvo foi investigada utilizando o sistema *Power Sybr®Green PCR Master Mix* (*Applied Biosystems, São Paulo, SP, 191 Brasil*) no *ABI Prism 7500 Sequence Detection System* (*Applied Biosystems, São Paulo, SP, Brasil*). Todas as reações foram efetuadas obtendo-se um volume final de 25 μl e os genes foram amplificados seguindo as seguintes condições experimentais: 95°C por 10 min (1 ciclo), desnaturação a 95°C por 10seg, seguido pelo anelamento a 60°C e extensão por 1 min (40 ciclos). A normalização dos valores de expressão dos genes alvo foi feita utilizando a expressão do gene constitutivo *ACTB* (" *β -actin*"). O método $\Delta\Delta\text{Ct}$ com correção da eficiência foi empregado para calcular a expressão relativa de cada gene. E, uma amostra controle foi usada como calibradora (PFAFFL, 2001).

Os valores médios de eficiência para cada gene foram mensurados através do perfil de amplificação de cada amostra, através do auxílio do programa LinRegPCR, conforme as recomendações de Ramakers e colaboradores (2003).

Tabela 1 - Sequência dos oligonucleotídeos iniciadores e tamanho do fragmento amplificado utilizados nas reações de RT-PCR.

Gene	Mecanismo	Oligonucleotídeo iniciador	Tamanho Nº de acesso	
			(pb)	no Genbank
ACTB	Constitutivo (β - ACTINA)	S:AGCCATGTACGTAGCCATCC AS:ACCCTCATAGATGGGCACAG	115	NM_031144. 2
	Mediador biológico			
iNOS	em diversos processos, incluindo a neurotransmissão	S: ACCATGGAGCATCCCAAGTA AS: CAGCGCATACCACTTCAGC	60	S71597.1
COX-2	Enzima pró- inflamatória ²	S: TGTATGCTACCATCTGGCTTCGG AS:GTTTGGAACAGTCGCTCGTCAT C	94	AF233596.1
	Regula a proliferação celular,			
TNF- α	induz apoptose e resposta Inflamatória ³	S: ACCACGCTCTTCTGTCTACTG AS: CTTGGTGGTTTGCTACGAC	169	NM_012675. 3

Fonte: ¹KIM e PARK (2010); ²LIU, QU e YAN (2015); ³VAN HORSSSEN, TEM HAGEN e EGGERMONT (2006).

Abreviaturas: S: *sense (forward primer)*; AS: *antisense (reverse primer)*; pb: pares de base; ACTB: *β -actin*; iNOS: *nitric oxide synthase* COX-2: *cyclooxygenase-2*; TNF- α : *tumor necrosis factor alpha*.

5.6.6 Western blotting

Foi utilizado o córtex pré-frontal dos animais para avaliação da expressão das proteínas GFAP e IBA-1, através da realização da técnica de Western blotting. As amostras foram inicialmente preparadas, sendo descongeladas sobre o gelo (4°C) e maceradas em tampão de ensaio de radioimunoprecipitação (RIPA), contendo inibidores de protease e fosfatase (Sigma-Aldrich, St Louis, MO). Os lisados, por sua vez, foram centrifugados (9200 x g) durante 15 min a 4°C. Os sobrenadantes foram recuperados e as proteínas totais foram quantificadas pelo método de Bradford e, posteriormente, ressuspendidas em tampão de amostra Laemmli.

No primeiro da técnica, no immunoblot a banda estava no tamanho molecular apropriado. Uma alíquota de 15µg de proteína foi separada por SDS-PAGE (12%, eletroforese em gel de poliacrilamida com dodecilsulfato de sódio), posteriormente

transferida (100V, 250mA por 2 h) para uma membrana de PVDF (Amersham Bioscience) com um sistema eletroforético semi-seco (Bio-Rad, Hercules, CA). Em seguida, a membrana foi bloqueada por 2h, a 4°C, com solução de bloqueio (PBS com 5% de leite desnatado) à temperatura ambiente, para prevenir a ligação não específica de proteínas, sendo lavada 3 vezes em PBS contendo 0,05% de Tween 20 (TBS-tween 0,1%) e finalmente incubadas *overnight*, a 4°C com os anticorpos anti-GFAP (1:1000) e anti-IBA (1:2000).

No segundo dia, foram realizadas 3 lavagens com TBS-tween 0,1%. Em seguida, as membranas foram incubadas durante o período de 1 h à temperatura ambiente, com os anticorpos secundários específicos anti-coelho (1:2000) e (1:4000), respectivamente, por 2 h, à 4°C. Após o período de incubação, a membrana foi lavada 3 vezes seguidas, em com TBS-tween 0,1%. Subsequentemente, as bandas imunorreativas foram visualizadas, aplicando-se um kit de detecção comercial durante aproximadamente 2 min (ECL Western Blotting Detection Kit (Bio Rad Laboratories / solução de peróxido e solução de intensificador de Luminol / cada 1ml de TBS-tween 200µl de ECL). As imagens de análise foram capturadas por um analisador de imagem por quimioluminescência (Chemidoc, Bio-Rad, Hercules, CA). Em seguida, as membranas passaram pelo processo de *stripping* seguido do bloqueio com 5% de leite desnatado em PBS por 2 h. Após o bloqueio, as membranas foram novamente lavadas com TBS-tween 0,1% por 3 vezes, e submetidas a incubação *overnight*, a 4°C com o anticorpo primário anti-actina (1:4000, Abcam, ab-4700).

No dia seguinte, as membranas foram novamente submetidas a 3 lavagens com TBS-tween 0,1%, e foram incubadas por 1 h com o anticorpo secundário (1:2000, Abcam, ab-6789). Após a incubação, as membranas foram novamente lavadas e, posteriormente, aplicou-se o kit de detecção comercial durante o período aproximado de 2 min (kit de detection ECL, Bio-Rad, Hercules, CA).

Por fim, as membranas foram digitalizadas através do equipamento de imagem por quimioluminescência (ChemiDoc, Bio-Rad, Hercules, CA, XRS) e as intensidades de banda foram quantificadas utilizando o software ImageLab versão 6.0 (Bio-Rad Laboratories, Inc.). A análise foi realizada em relação à proteína β -

actina e os dados expressos foram normalizados para o controle (RIBEIRO *et al.*, 2020). O GFAP possui peso molecular em torno de 50 kDa, já o IBA-1 de 17 kDa.

5.7 TESTES COMPORTAMENTAIS

5.7.1 Preferência à Sacarose

O teste de preferência à sacarose é utilizado para avaliar comportamentos semelhantes à depressão, particularmente a anedonia (SCHEGGI; MONTIS; GAMBARANA, 2018). Conforme descrito por Serchov e sua equipe (2016), os animais foram submetidos a quatro dias de treinamento, expondo-os a uma solução de sacarose a 10% (Figura 13), durante um período de 2 h diárias, das 08h00min às 10h00min, com livre acesso à água e a comida. Após o período de treino (dia do teste), os animais tiveram acesso à solução de sacarose e a água pesada previamente, sendo que, ao término do prazo de 2 h, os volumes ingeridos de água e sacarose foram verificados, quantificando a diferença de peso entre as duas garrafas.

A preferência à sacarose (PS) foi determinada usando a seguinte equação:

$$PS = \frac{\text{volume de sacarose ingerido (ml)}}{\text{total (volume de água + volume de sacarose ingerido)}} \times 100$$

Figura 13 - Representação do teste comportamental de preferência à sacarose, realizado para avaliação do comportamento tipo-depressivo.



Fonte: Autores (2022).

Nota: A figura 13 demonstra como foi realizado o teste comportamental de preferência à sacarose durante a pesquisa, empregado para avaliar o comportamento de anedonia. Neste, o animal foi submetido a duas soluções, uma contendo água pura e a outra adicionada de sacarose a 10%. Foi realizado um período de treinamento durante 4 dias consecutivos, com as soluções sempre no mesmo local, para que o animal aprenda a localizar onde está cada uma das soluções. No quinto dia, as soluções foram pesadas antes e após a realização do teste, a fim de calcular o volume ingerido.

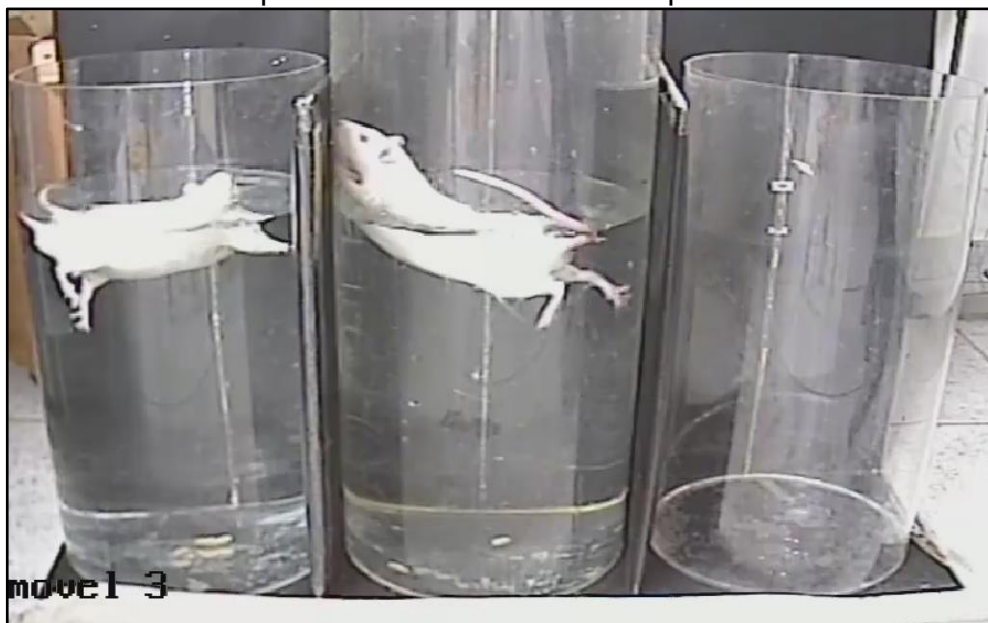
5.7.2 Nado Forçado

Este teste é utilizado para verificar sintomas semelhantes à depressão em roedores. Para a realização do mesmo, utilizou-se um aparato cilíndrico transparente, de 24 cm de diâmetro por 60 cm de altura (Figura 14), contendo 50 cm de água a $24 \pm 1^\circ\text{C}$ (PADOVAN; GUIMARÃES, 2004). O volume de água permite ao animal nadar ou boiar, sem encostar as patas ou a cauda no fundo do aparato. O animal foi colocado para nadar, por um período de 15min, no dia anterior ao teste (pré-teste). No dia do teste, 24 h após o treinamento, cada animal foi filmado por 5min, para posterior análise (DETKE; RICKELS; LUCKI, 1995). A avaliação levou em conta os seguintes parâmetros (ARMARIO; GAVALDÀ; MARTÍ, 1988):

- 1) *Floating* (tempo em que o animal permanece flutuando, sem movimentos);
- 2) *Swimming* (quando o animal se movimenta e realiza rotações no aparato);
- 3) *Climbing* (onde se observa tentativas de escape, escalando as paredes do

aparato);

Figura 14 - Aparato cilíndrico utilizado para realização do teste comportamental de nado forçado para avaliação do comportamento semelhante à depressão.



Fonte: Autores (2022).

Nota: A figura 14 demonstra a realização do teste comportamental de nado forçado, utilizado para avaliar o comportamento tipo-depressivo. Para a realização deste teste, os animais foram submetidos ao aparato por um período de treinamento, no dia anterior ao teste, durante 15 min. Objetivando assim, que os animais se lembrem que o aparato é inescapável. No dia seguinte, os animais foram novamente submetidos ao aparato, desta vez, permaneceram por um período de 5 min e foram filmados para posterior análise.

5.7.3 Campo Aberto

Através da avaliação deste teste, é possível verificar a atividade locomotora em roedores (VALLE, 1970). Os animais foram colocados, individualmente, no centro de uma arena quadrada de acrílico (Figura 15), de fundo preto, (com diâmetro de 60 cm e paredes com 50 cm de altura). Os mesmos foram filmados por 20min, para posterior análise dos seguintes parâmetros: distância percorrida (cm) e tempo de imobilidade (s). Em seguida, o aparato foi limpo, com solução de etanol a 5%, e a análise foi realizada automaticamente pelo software Ethovision XT versão 9.0 (WILCONSON *et al.*, 2007; TOYAMA, 2012).

Figura 15 - Demonstração da arena utilizada no teste comportamental de campo aberto para avaliação da locomoção dos animais submetidos a simulação ou indução da encefalopatia séptica.



Fonte: Autores (2022).

Nota: A figura 15 se refere à arena utilizada no teste comportamental de campo aberto, utilizado para avaliar a atividade locomotora dos animais durante a pesquisa. Para a realização deste teste, os animais foram colocados, individualmente, no centro desta arena e filmados por 20 min, para posterior análise. Além disso, a arena foi devidamente higienizada com álcool 5%, entre um animal e o outro.

5.8 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados foram analisados utilizando o programa do software GraphPad® versão 8.0 e expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). Para a comparação dos efeitos da simulação ou indução encefalopatia séptica, sobre os parâmetros de alterações comportamentais nos testes de preferência à sacarose, nado forçado e campo aberto, entre os animais Sham e CLP submetidos à curva temporal em 7, 14 e 21 dias, foi utilizada o teste *T-Student*.

A análise de variância (ANOVA) de duas vias, seguida pelo pós-teste de *Tukey*, foi utilizada para comparar o efeito dos tratamentos (veículo ou CoQ10, p.o.) sobre os parâmetros das alterações comportamentais nos testes de preferência à sacarose e nado forçado, bem como nas análises de estresse oxidativo, parâmetros inflamatórios e expressão das proteínas estudadas, em animais submetidos à simulação ou indução da sepse por CLP. Além disso, foi considerado o nível de significância para valores de p inferiores a 0,5 ($p < 0.05$).

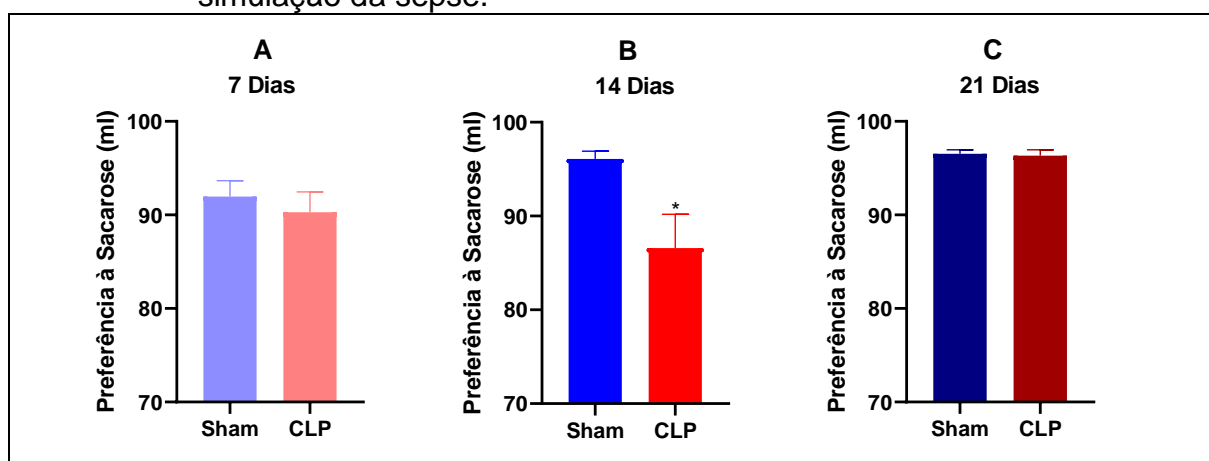
6 RESULTADOS

6.1 AVALIAÇÃO DO EFEITO DA SIMULAÇÃO E INDUÇÃO DA ENCEFALOPATIA SÉPTICA DURANTE A CURVA TEMPORAL DE 7, 14 E 21 DIAS SOBRE OS TESTES COMPORTAMENTAIS REALIZADOS

6.1.1 Preferência à Sacarose

A seguir, o gráfico 1 permite-nos avaliar o desempenho comportamental obtido no teste de preferência à sacarose, referente aos animais submetidos a curva temporal, realizada em 7, 14 e 21 dias (gráficos-1 A, B e C respectivamente) após a indução ou simulação da sepse por ligação e perfuração cecal. Mediante a análise dos dados, foi observada diferença estatística sobre a ingestão reduzida de sacarose no grupo CLP comparado ao grupo Sham ($*p < 0.05$), entre os animais testados no 14º dia após a cirurgia. Posteriormente, foi descrito os dados (Tabela 2) contendo as análises estatísticas realizadas, referente ao teste mencionado.

Gráfico 1 - Avaliação dos animais da curva temporal, com comportamento tipo-depressivo induzidos por encefalopatia séptica, submetidos ao teste de preferência à sacarose em 7, 14 e 21 dias após a indução ou simulação da sepse.



Fonte: Autores (2022).

Nota: É possível observar em A a ingestão de sacarose (ml) entre os animais testados em 7 dias, em B entre os animais testados em 14 dias e em C entre os animais testados em 21 dias após a indução ou simulação da sepse. Estatística: Teste T (n=10). $p < 0.05$ apresentando redução da ingestão de sacarose no grupo CLP comparado ao grupo Sham, entre os animais testados no 14º dia.

Tabela 2 - Análise do teste t não pareado sobre o teste de preferência à sacarose, realizado em 7, 14 e 21 dias após a simulação ou indução da sepse para avaliação do comportamento de anedonia.

Parâmetros	7 dias	14 dias	21 dias
Volume ingerido (ml)	t = 0.6050, df = 16 P = 0.5537	t = 2.855, df = 16 P = 0.0115	t = 0.2576, df = 16 P = 0.8000

Fonte: Autores (2022).

6.1.2 Nado Forçado

A seguir, é apresentado o gráfico 2, o qual demonstra os dados encontrados no teste comportamental de nado forçado, realizado durante a curva temporal em 7, 14 e 21 dias após a simulação ou indução da encefalopatia séptica. Nos gráficos A, B e C, temos os dados referentes ao tempo de nado. Em D, E e F, os dados inerentes ao tempo de imobilidade. Em G, H e I, dados pertinentes ao tempo de escalada. Entre os animais testados em 7, 14 e 21 dias, respectivamente, após a cirurgia. Em seguida, são apresentadas as análises dos referidos dados (Tabela 3).

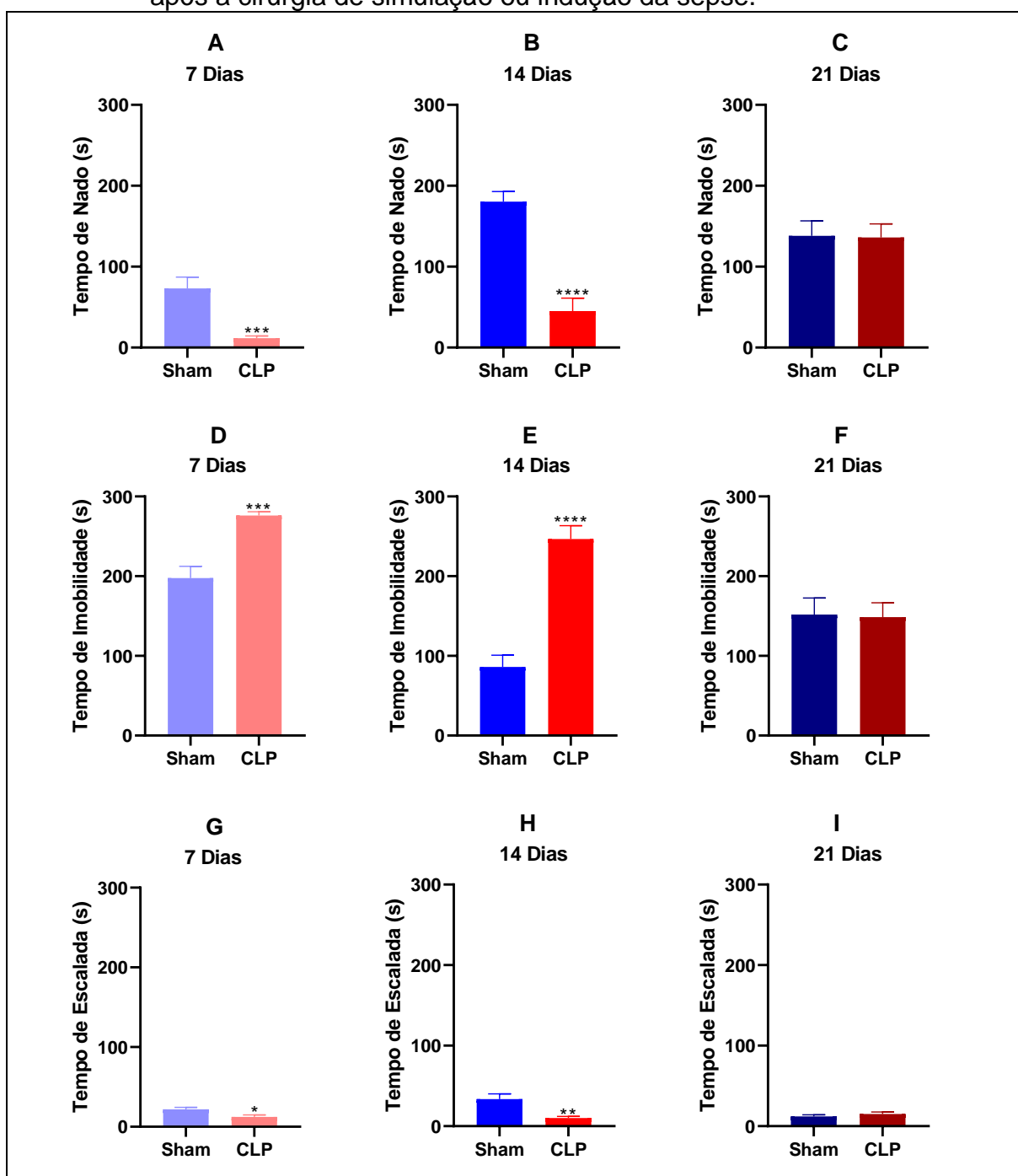
Através da avaliação dos dados, foi possível observar a presença do comportamento tipo-depressivo, nos animais testados em 7 e em 14 dias após a indução da sepse, observando redução na performance de nado nos animais do grupo CLP comparado aos animais do grupo Sham. Referente aos animais do grupo submetido à indução ou simulação da sepse e testados no 7º dia, observou-se redução significativa no tempo de nado ($***p < 0.001$, gráfico 2-A) e no tempo de escalada ($*p < 0.05$, gráfico 2-G), além do aumento no tempo de imobilidade ($***p < 0.001$, gráfico 2-D) no grupo CLP em relação ao grupo Sham. Sugerindo assim, a presença do comportamento tipo-depressivo, através da redução da motivação dos animais CLP, em tentar escapar da situação aversiva, causado pelo efeito crônico da cirurgia de ligadura e perfuração cecal.

Posteriormente, analisando os dados do grupo submetido à simulação ou indução da encefalopatia séptica e testado no 14º dia, foi possível observar redução significativamente estatística no tempo de nado ($****p < 0.0001$, gráfico 2-B) e no tempo de escalada ($**p < 0.01$, gráfico 2-H), ademais também foi evidenciado um aumento significativo no tempo de imobilidade ($****p < 0.0001$, gráfico 2-E) entre os animais do grupo CLP comparado aos animais do grupo Sham. Evidenciando assim,

que o comportamento do tipo-depressivo permaneceu entre o período de 7 e 14 dias após a cirurgia. Além disso, é possível observar que os animais do grupo Sham aumentaram a sua performance no referido teste, comparados ao grupo CLP. Sendo assim, o período mais conveniente para o tratamento com a CoQ10 ficou definido como entre o 7º e o 14º após a simulação ou indução da sepse.

No que diz respeito aos testes realizados 21 dias após a cirurgia de indução ou simulação da encefalopatia séptica, não foram encontradas diferenças estatísticas significativas nas comparações dos grupos CLP e Sham, em nenhum dos parâmetros investigados (gráficos 2-C, 2-F e 2-I). Este dado, analisado isoladamente, sugere então a ausência do comportamento semelhante à depressão entre esses animais. Hipotetizamos assim, que esses animais possivelmente já haviam se recuperado da cirurgia e não apresentaram, visivelmente, sequelas cognitivas, mediante a análise do teste de nado forçado.

Gráfico 2 - Avaliação dos animais sobreviventes à sepse, sobre o comportamento tipo-depressivo, submetidos ao teste de nado forçado em 7, 14 e 21 dias após a cirurgia de simulação ou indução da sepse.



Fonte: Autores (2022).

Nota: É possível observar em A, B e C o tempo de nado (s), em D, E e F o tempo de imobilidade (s) e em G, H e I o tempo de escalada (s), entre os animais submetidos a curva temporal de 7, 14 e 21 dias, respectivamente. Estatística: Teste T (n=10). Entre os animais testados no 7º dia: ***p<0.001 entre o tempo de nado de imobilidade, e *p<0.05 entre o tempo de escalada, representando redução no grupo CLP comparado ao grupo Sham. Entre os animais testados no 14º dia: ****p<0.0001 entre os tempos de nado e imobilidade, e p<0.01 entre o tempo de escalada, reduzido no grupo CLP comparado aos animais do grupo Sham. Entre os animais testados no 21º dia: p>0.05, em todos os parâmetros, entre todos os grupos.

Tabela 3 - Análise do teste t não pareado, entre os animais submetidos às análises da curva temporal, mediante a realização do teste de nado forçado em 7, 14 e 21 dias após a cirurgia de indução ou simulação da sepse.

Parâmetros	Nado	Imobilidade	Escalada
Tempo (s) (7 dias)	t = 4.057, df = 17 P = 0.0008	t = 5.044, df = 16 P = 0.0001	t = 2.561, df = 16 P = 0.0210
Tempo (s) (14 dias)	t = 6.680, df = 17 P < 0.0001	t = 7.224, df = 17 P < 0.0001	t = 3.456, df = 18 P = 0.0028
Tempo (s) (21 dias)	t = 0.0805, df = 18 P = 0.9397	t = 0.1196, df = 18 P = 0.9061	t = 0.9460, df = 18 P = 0.3567

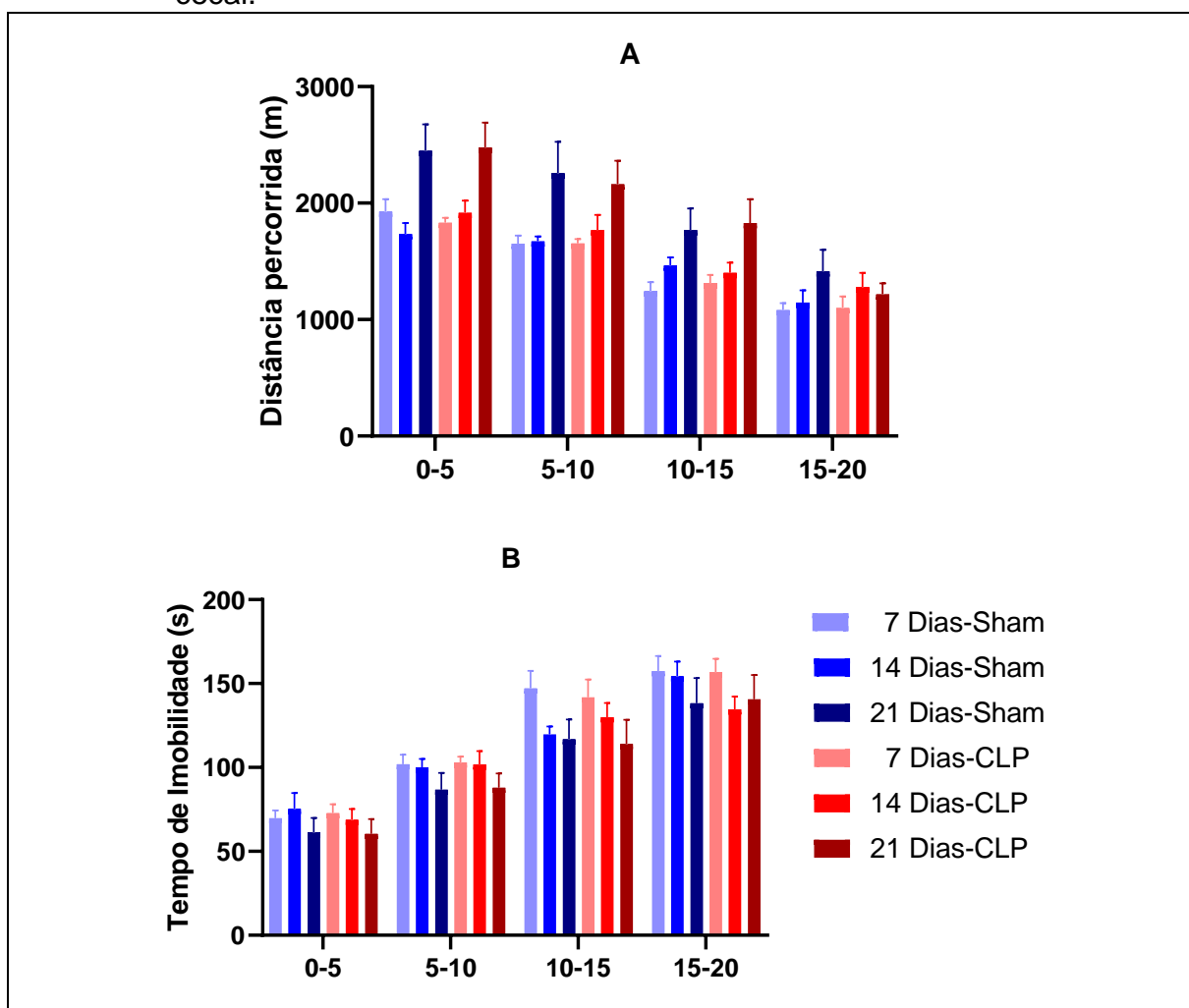
Fonte: Autores (2022).

6.1.3 Campo Aberto

A seguir, o gráfico 3 demonstra a performance comportamental dos animais submetidos ao teste de campo aberto em 7, 14 e 21 dias após a cirurgia de indução ou simulação da sepse. Não foi observada diferença estatística significativa ($p > 0.05$) comparando os grupos Sham aos grupos CLP, quanto aos parâmetros de distância percorrida (gráfico 3-A) e tempo de imobilidade (gráfico 3-B) em nenhum dos dias testados. A análise estatística dos achados se encontra descrita posteriormente (Tabela 4).

Contudo, analisando os dados dos parâmetros de distância percorrida e tempo de imobilidade, referentes à duração total do teste de campo aberto (20 min), foram observados significância estatística ($p < 0.0001$) na redução da distância percorrida e no aumento do tempo de imobilidade no período final (entre 15 a 20 min), entre os animais dos grupos Sham e CLP, comparados ao período inicial (entre 0 a 5 min) em todos os grupos e períodos testados. Sugerindo assim, uma maior motivação no período inicial, em explorar um ambiente até então desconhecido, a qual diminui proporcionalmente, à medida que o animal se habitua ao aparato.

Gráfico 3 - Avaliação do desempenho comportamental dos animais sobreviventes à encefalopatia séptica, submetidos ao teste de campo aberto por 20 minutos, em 7, 14 e 21 dias após a cirurgia de ligação e perfuração cecal.



Fonte: Autores (2022).

Nota: Em A temos a distância percorrida (m), e em B o tempo de imobilidade (s) referente aos animais da curva temporal testados em 7, 14 e 21 dias, respectivamente, após a simulação ou indução da sepse. Estatística: ANOVA = 2 vias, com pós-teste de Tukey (n=10). ****p<0.0001 comparados ao grupo controle, entre os intervalos de tempo (0-5, 5-10, 10-15, 15-20), entre todos os grupos e períodos analisados.

Tabela 4 - Análise da variância de duas vias, no teste de campo aberto, realizado em 7, 14 e 21 dias após a indução ou simulação da sepse, por um período de 20 minutos.

Parâmetros	Interação	Tempo	CLP
Distância percorrida (7 dias)	F (3,71) = 0.4119 P = 0.7449	F (3,71) = 44,83 P < 0.0001	F (1,71) = 0.0013 P = 0.9715
Tempo de imobilidade (7 dias)	F (3,72) = 0.1124 P = 0.9526	F (3,72) = 54.07 P < 0.0001	F (1,72) = 0.0080 P = 0.9288
Distância percorrida (14 dias)	F (3,71) = 0.5881 P = 0.6248	F (3,71) = 15.91 P < 0.0001	F (1,71) = 1.597 P = 0.2105
Tempo de imobilidade (14 dias)	F (3,72) = 0.6420 P = 0.5905	F (3,72) = 33.07 P < 0.0001	F (1,72) = 0.0484 P = 0.8266
Distância percorrida (21 dias)	F (3,71) = 0.1605 P = 0.9226	F (3,71) = 11.68 P < 0.0001	F (1,71) = 0.1255 P = 0.7242
Tempo de imobilidade (21 dias)	F (3,72) = 0.0188 P = 0.9965	F (3,72) = 16.70 P < 0.0001	F (1,72) = 4.346e-005 P = 0.9948

Fonte: Autores (2022).

6.2 AVALIAÇÃO DO EFEITO DO TRATAMENTO COM A COENZIMA Q10 SOBRE AS ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS EM ANIMAIS SUBMETIDOS À ENCEFALOPATIA SÉPTICA

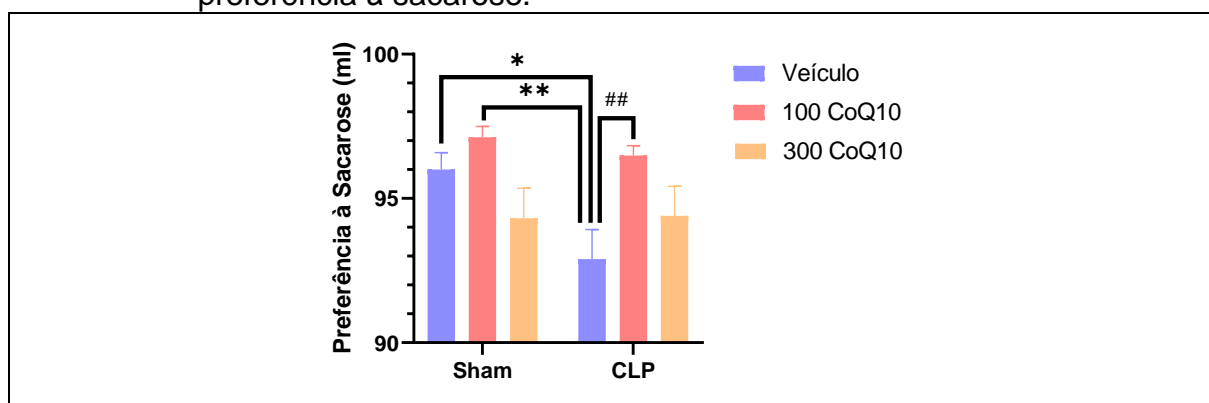
6.2.1 Preferência à Sacarose

No gráfico 4 é possível analisar o desempenho comportamental no teste de preferência à sacarose, realizado em 14 dias após a indução ou simulação da encefalopatia séptica por ligação e perfuração cecal. Foi encontrada significância estatística na redução da ingestão de sacarose (*p<0.05) em relação ao grupo CLP veículo comparado ao grupo Sham veículo. Contudo, ao serem tratados com a

CoQ10 esses dados foram alterados, havendo um aumento da ingestão de sacarose (** $p < 0.01$) entre o grupo CLP tratado com a dose de 100mg/Kg comparado ao grupo CLP veículo.

Ademais, houve um aumento significativo na ingestão da sacarose (** $p < 0.01$) entre o grupo Sham tratado com a dose de 100mg/Kg de CoQ10 comparado ao grupo CLP veículo. Demonstrando assim, que esse nutracêutico também trouxe benefícios aos animais do grupo Sham. Em seguida, é apresentada a análise estatística dos dados do referido teste (Tabela 5).

Gráfico 4 - Avaliação do comportamento de anedonia entre os animais com comportamento tipo-depressivo, referentes aos grupos tratados com veículo, 100 e 300 mg/kg de coenzima q10, submetidos ao teste de preferência à sacarose.



Fonte: Autores (2022).

Nota: Observamos a ingestão de sacarose (ml) entre os animais veículo e tratados com 100 e 300 mg/kg de coenzima q10. Estatística: ANOVA = 2 vias, com pós-teste de Tukey (n=10). Foi encontrada redução na ingestão de sacarose $p < 0.05$ entre o grupo CLP veículo comparado ao grupo Sham veículo. Além disso, houve um aumento na ingestão de sacarose $p < 0.01$ entre o grupo tratado com 100mg/Kg de CoQ10 comparado ao grupo CLP veículo, bem como aumento referentes aos grupos Sham tratado com 100mg/Kg de CoQ10 $p < 0.01$ e CLP veículo.

Tabela 5 - Análise da variância de duas vias no teste de preferência à sacarose, entre os animais veículo e tratados com 100 e 300 mg/kg de coenzima q10.

Parâmetros	Interação	CLP	Tratamento
Volume ingerido (ml)	F (2,48) = 2.263 P = 0.1150	F (1,48) = 3.716 P = 0.5980	F (2,48) = 6.616 P = 0.0029

Fonte: Autores (2022).

6.2.2 Nado Forçado

A seguir, o gráfico 5 demonstra os dados referentes a performance avaliada no teste de nado forçado, realizado em 14 dias após a simulação ou indução da encefalopatia séptica, em ratos machos *Wistar* adultos. Em A, são expostos os dados que se referem às análises do tempo de nado. Em B, são expostos os dados referentes ao tempo de imobilidade. Já em C, dados pertinentes ao tempo de escalada. Entre os animais dos grupos tratados com veículo (2 ml/Kg), 100 mg/kg e 300 mg/kg de CoQ10, respectivamente.

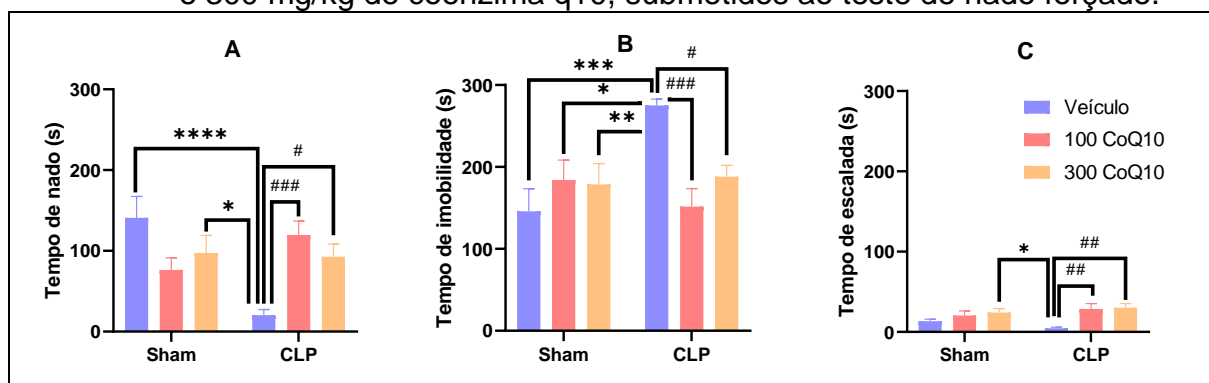
Com base nos dados analisados, foi possível observar significância estatística entre os animais do grupo CLP veículo comparado aos animais do grupo Sham veículo, entre os seguintes parâmetros: redução do tempo de nado (**** $p < 0.0001$, gráfico 5-A) e aumento no tempo de imobilidade (*** $p < 0.001$, gráfico 5-B). Demonstrado novamente, a presença do comportamento tipo-depressivo, causado pelo efeito crônico induzido pela cirurgia de indução à encefalopatia séptica.

Ao contrário dos dados descritos anteriormente, analisando os dados referentes aos animais tratados com a CoQ10, foi observado um aumento significativo no tempo de nado (*** $p < 0.001$, gráfico 5-A), uma redução no tempo de imobilidade (*** $p < 0.001$, gráfico 5-B) e um aumento no tempo de escalada (** $p < 0.01$, gráfico 5-C) entre o grupo CLP tratado com 100 mg/kg de CoQ10 comparado o grupo CLP veículo. Sugerindo assim, uma possível interação positiva sobre o tratamento com a CoQ10 e o comportamento tipo-depressivo, causado pelo aumento aparente da motivação entre os animais submetidos a indução da sepse e posteriormente tratados com a CoQ10.

Adicionalmente, notou-se também um aumento significativo no tempo de nado (* $p < 0.05$, gráfico 5-A), redução no tempo de imobilidade (* $p < 0.05$, gráfico 5-B) e um aumento no tempo de escalada (** $p < 0.01$, gráfico 5-C), entre os animais com comportamento tipo-depressivo, sobre o grupo tratados com 300 mg/kg de CoQ10 comparado ao grupo CLP veículo. Por fim, observou-se aumento significativo no tempo de nado comparando os grupos Sham tratados com 300mg/Kg de CoQ10 com o grupo CLP veículo (* $p < 0.05$, gráfico 5-A), redução no tempo de imobilidade comparando o grupo Sham tratado com 100mg/Kg de CoQ10 com o grupo CLP veículo (* $p < 0.05$, gráfico 5-B), bem como redução no mesmo parâmetro referente ao

grupo Sham tratados com 300mg/Kg de CoQ10 comparado ao grupo CLP veículo (** $p < 0.01$, gráfico 5-B), além de um aumento significativo no tempo de escalada (* $p < 0.05$, gráfico 5-C) comparando os grupos Sham tratado com 300mg/Kg de CoQ10 ao grupo CLP veículo.

Gráfico 5 - Avaliação dos animais sobreviventes à sepse, sobre o comportamento tipo-depressivo, entre os animais dos grupos veículo e tratados com 100 e 300 mg/kg de coenzima q10, submetidos ao teste de nado forçado.



Fonte: Autores (2022).

Nota: É possível observarmos em A o tempo de nado (s), em B o tempo de imobilidade (s) e em C o tempo de escalada (s) entre os animais testados em 14 dias após a simulação ou indução da sepse. Estatística: ANOVA = 2 vias, com pós-teste de Tukey ($n=10$). Entre os animais do grupo CLP veículo comparado ao grupo Sham veículo: redução no tempo de nado ($p < 0.0001$) e aumento no tempo de imobilidade (** $p < 0.001$). Entre os animais dos grupos CLP tratados com 100mg/Kg de CoQ10 comparado ao grupo CLP veículo: aumento no tempo de nado e redução no tempo de imobilidade (### $p < 0.001$), aumento no tempo de escalada (## $p < 0.01$). Entre os animais do grupo CLP tratados com 300mg/Kg de CoQ10 e comparados com o grupo CLP veículo: aumento no tempo de nado (# $p < 0.05$) e de escalada (## $p < 0.01$), redução no tempo de imobilidade (* $p < 0.05$). Entre os grupos Sham tratados com 100mg/Kg de CoQ10 comparado ao grupo CLP veículo: redução no tempo de imobilidade (* $p < 0.05$). Entre os grupos Sham tratados com 300mg/Kg de CoQ10 comparado ao grupo CLP veículo: aumento no tempo de nado (* $p < 0.05$), redução no tempo de imobilidade (** $p < 0.01$) e aumento no tempo de escalada (* $p < 0.05$).

Tabela 6 - Análise da variância de duas vias no teste de nado forçado, entre os animais veículo e tratados com 100 e 300 mg/kg de coenzima q10.

Parâmetros	Interação	CLP	Tratamento
Tempo de Nado (s)	F (2,53) = 10.55 P = 0.0001	F (1,53) = 3.308 P = 0.0746	F (2,53) = 0.5181 P = 0.5986
Tempo de Imobilidade (s)	F (2,53) = 7.673 P = 0.0012	F (1,53) = 4.047 P = 0.0012	F (2,53) = 2.031 P = 0.0494
Tempo de Escalada (s)	F (2,54) = 1.809 P = 0.1735	F (1,54) = 0.2118 P = 0.6472	F (2,54) = 8.067 P = 0.0009

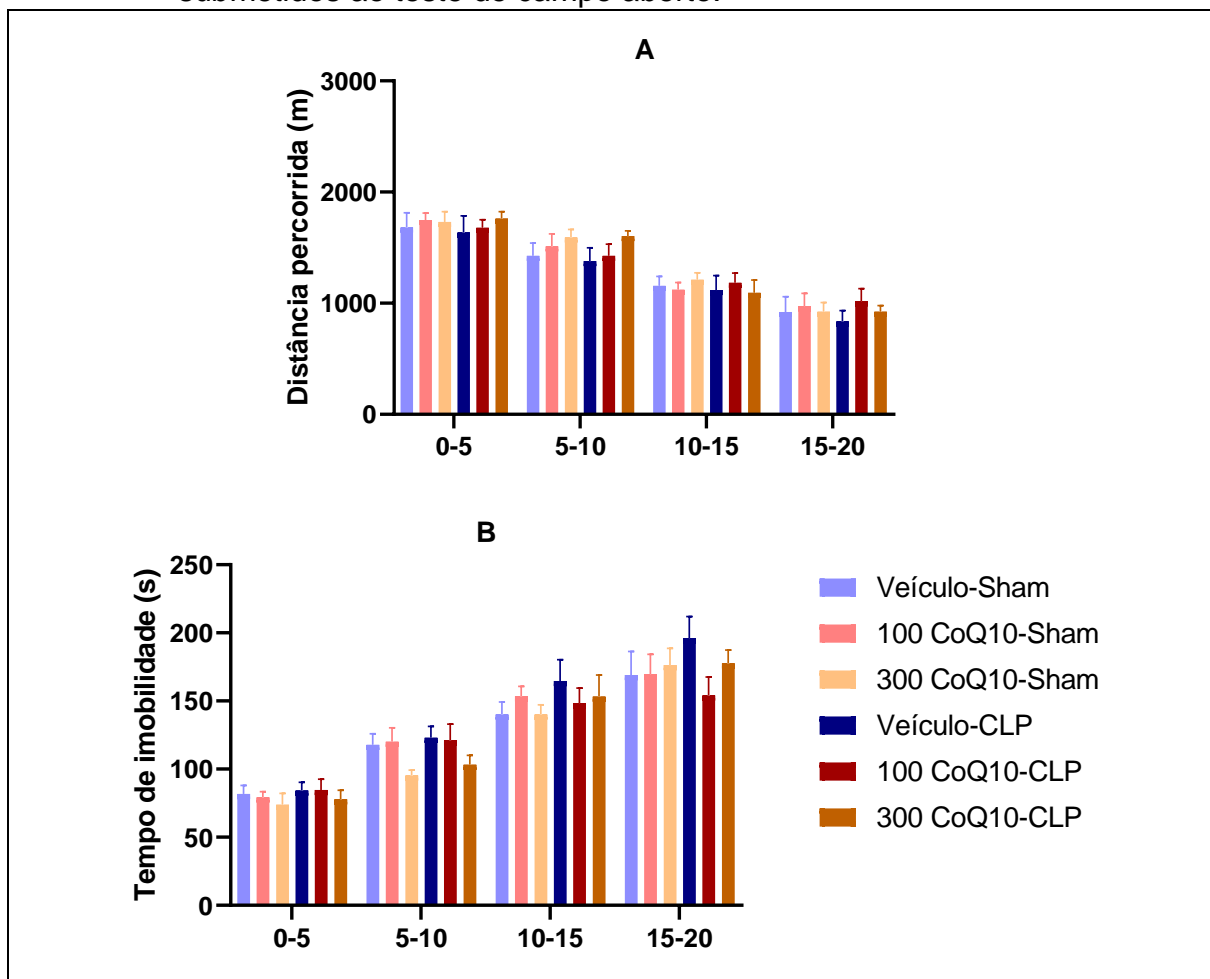
Fonte: Autores (2022).

6.2.3 Campo Aberto

A seguir, o gráfico 6 permite-nos avaliar a performance comportamental em ratos machos adultos no teste de campo aberto, realizado no período de 20min. Estes animais foram, anteriormente, submetidos à simulação ou indução da sepse, por ligação e perfuração cecal há 14 dias, e posteriormente, tratados com veículo (2 ml/Kg) ou CoQ10, nas doses de 100 ou 300 mg/Kg/p.o. Assim, como observado na análise dos dados da curva temporal, não foi encontrada diferença estatística significativa comparando os grupos Sham e CLP, referente à distância percorrida (gráficos 6-A) e o tempo de imobilidade (gráficos 6-B) em nenhum dos grupos testados. Evidenciando que a cirurgia de indução a sepse, não foi capaz de gerar prejuízos na locomoção desses animais. Posteriormente, é demonstrada a análise estatística dos dados encontrados (Tabela 7).

No entanto, analisando os dados pertencentes aos parâmetros de distância percorrida e tempo de imobilidade, inerentes ao tempo total do teste de campo aberto (20 min), também foi observado significância estatística ($p < 0.0001$) na redução da distância percorrida (cm) e no aumento do tempo de imobilidade (s) no período entre 15-20 min, entre os animais Sham e CLP, comparados ao período entre 0-5 min, em todos os períodos e grupos testados. Assim como observado anteriormente, na análise dos dados entre os animais submetidos aos testes para avaliação da curva temporal. Demonstrando que todos os animais (Sham e CLP) reduzem o interesse em explorar o ambiente, depois que ele se torna conhecido.

Gráfico 6 - Avaliação dos animais sobreviventes à encefalopatia séptica, entre os grupos tratados com veículo, 100 e 300 mg/kg/p.o de coenzima q10, submetidos ao teste de campo aberto.



Fonte: Autores (2022).

Nota: Em A temos a distância percorrida (m), e em B o tempo de imobilidade (s) referente aos animais do grupo veículo, tratados com 100 mg/kg e 300 mg/kg de coenzima q10 respectivamente. Estatística: ANOVA = 2 vias, com pós-teste de Tukey (n=10). ****p<0.0001 comparados ao grupo controle, sobre os intervalos de tempo (0-5, 5-10, 10-15, 15-20), entre todos os grupos testados.

Tabela 7 - Análise da variância de duas vias no teste de campo aberto, entre os animais dos grupos veículo e tratados com 100 e 300 mg/kg de coenzima q10.

Parâmetros	Interação	Tempo	CLP
Distância percorrida (veículo)	F (3,69) = 0.1878 P = 0.9043	F (3,69) = 17.39 P < 0.0001	F (1,69) = 3.047 P = 0.0854
Tempo de imobilidade (veículo)	F (3,72) = 0.6004 P = 0.6188	F (3,72) = 26.82 P < 0.0001	F (3,72) = 3.231 P = 0.0764
Distância percorrida (100 mg/kg)	F (3,72) = 0.3295 P = 0.8040	F (3,72) = 23.27 P < 0.0001	F (1,72) = 0.0327 P = 0.8516
Tempo de imobilidade (100 mg/kg)	F (3,71) = 0.4593 P = 0.7116	F (3,71) = 23.12 P < 0.0001	F (1,71) = 0.1341 P = 0.7153
Distância percorrida (300 mg/kg)	F (3,71) = 0.4656 P = 0.6863	F (3,71) = 48.37 P < 0.0001	F (1,71) = 0.0143 P = 0.9051
Tempo de imobilidade (300 mg/kg)	F (3,72) = 0.1440 P = 0.9332	F (3,72) = 45.63 P < 0.0001	F (1,72) = 0.9270 P = 0.3389

Fonte: Autores (2022).

6.3 AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM A COENZIMA Q10 SOBRE OS PARÂMETROS DE ESTRESSE OXIDATIVO

A seguir, o gráfico 7 representa a concentração hipocampal avaliada pelos parâmetros oxidativos de NADPH oxidase e TBARS (gráfico 7-A e 7-B) e pelos parâmetros antioxidantes de TRAP, GSH e GSSG (Glutaciona Dissulfeto) (gráfico-7 C, D e E, respectivamente) em ratos da linhagem *Wistar* machos submetidos a cirurgia de indução ou simulação da sepse por ligadura e perfuração cecal, tratados com CoQ10 ou veículo, durante 7 dias consecutivos, e posteriormente submetidos aos testes comportamentais, 14 dias após o procedimento cirúrgico.

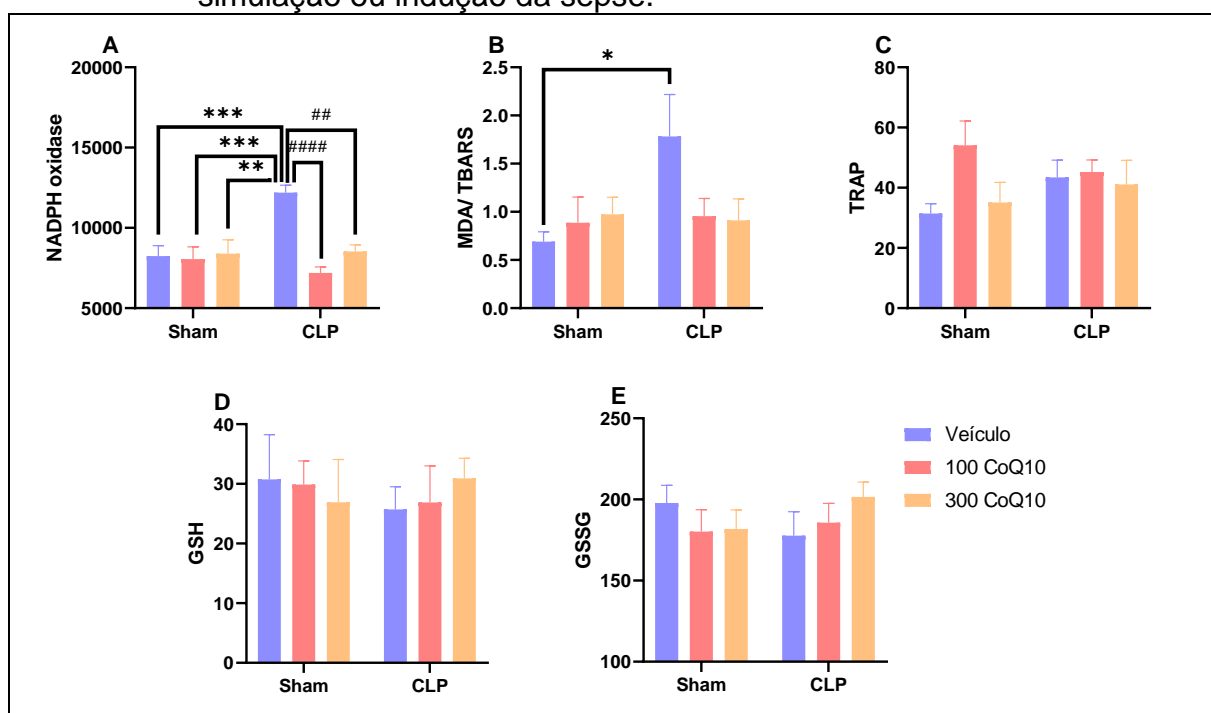
Observou-se diferença estatística significativa referente às análises de NADPH oxidase, apresentando aumento nos animais do grupo CLP veículo

(*** $p < 0.001$, gráfico 7-A) comparado aos animais do grupo Sham veículo. Redução no grupo CLP tratado com 100 mg/Kg de CoQ10 (**** $p < 0.0001$, gráfico 7-A) comparado ao grupo CLP veículo, redução nos animais do grupo CLP tratado com 300 mg/Kg de CoQ10 (** $p < 0.01$, gráfico 7-A) comparado aos animais do grupo CLP veículo, redução no grupo Sham tratado com 100 mg/Kg de CoQ10 (** $p < 0.01$, gráfico 7-A) comparado ao grupo CLP veículo e redução no grupo Sham tratado com 300 mg/Kg de CoQ10 (** $p < 0.01$, gráfico 7-A) comparado ao grupo CLP veículo. Evidenciando assim, redução da atividade de NADPH oxidase após o tratamento com a CoQ10.

Referente ao teste de TBARS, avaliando a concentração de MDA, observamos um aumento significativo no grupo CLP veículo (* $p < 0.05$, gráfico 7-B) comparado ao grupo Sham veículo.

Por fim, as análises dos dados referentes ao teste de TRAP, GSH e GSSG não apresentaram significância estatística ($p > 0.05$, gráficos 7-C, 7-D e 7-E, respectivamente) em nenhuma das comparações efetuadas. As análises estatísticas dos referidos dados foram apresentadas a seguir (Tabela 8).

Gráfico 7 - Avaliação dos parâmetros de NADPH oxidase, MDA, TRAP, GSH e GSSG entre os animais dos grupos veículo e tratados com 100 e 300 mg/kg de coenzima q10, durante 7 dias consecutivos, submetidos a simulação ou indução da sepse.



Fonte: Autores (2022).

Nota: Observamos respectivamente a relação de NADPH, MDA, MDA, GSH e GSSG entre os

animais veículo e tratados com 100 e 300 mg/kg de CoQ10. Estatística: ANOVA = 2 vias, com pós-teste de Tukey (n=6). Referente à NADPH oxidase: aumento no grupo CLP veículo (**p<0.001) comparado ao grupo Sham veículo, redução no grupo CLP tratado com 100 mg/Kg de CoQ10 (####p<0.0001) comparado ao grupo CLP veículo, redução no grupo CLP tratado com 300 mg/Kg de CoQ10 (##p<0.01) comparado ao grupo CLP veículo, redução no grupo Sham tratado com 100 mg/Kg de CoQ10 (**p<0.001) comparado ao grupo CLP veículo e redução no grupo Sham tratado com 300 mg/Kg de CoQ10 (**p<0.01) comparado ao grupo CLP veículo. Aumento significativo no teste de TBARS no grupo CLP veículo comparado ao grupo Sham veículo (*p<0.05).

Tabela 8 - Análise da variância de duas vias, sobre os parâmetros de estresse oxidativo, avaliados pelos testes de NADPH, GSH, GSSG, MDA e TRAP entre os animais veículo e tratados com 100 e 300 mg/kg de coenzima q10.

Parâmetros	Interação	CLP	Tratamento
NADPH	F (2,29) = 9.120 P = 0.0008	F (1,29) = 4.782 P = 0.0370	F (1,29) = 9.914 P = 0.0005
MDA/ TBARS	F (2,30) = 3.114 P = 0.0590	F (1,30) = 3.131 P = 0.0870	F (2,30) = 0.9717 P = 0.3901
TRAP	F (2,27) = 1.434 P = 0.2559	F (1,27) = 0.3639 P = 0.5514	F (2,27) = 0.1152 P = 0.1152
GSH	F (2,29) = 0.3472 P = 0.7095	F (1,29) = 0.0818 P = 0.7769	F (2,29) = 0.0080 P = 0.9920
GSSG	F (2,29) = 1.383 P = 0.2668	F (1,29) = 0.0328 P = 0.8575	F (2,29) = 0.2752 P = 0.7614

Fonte: Autores (2022).

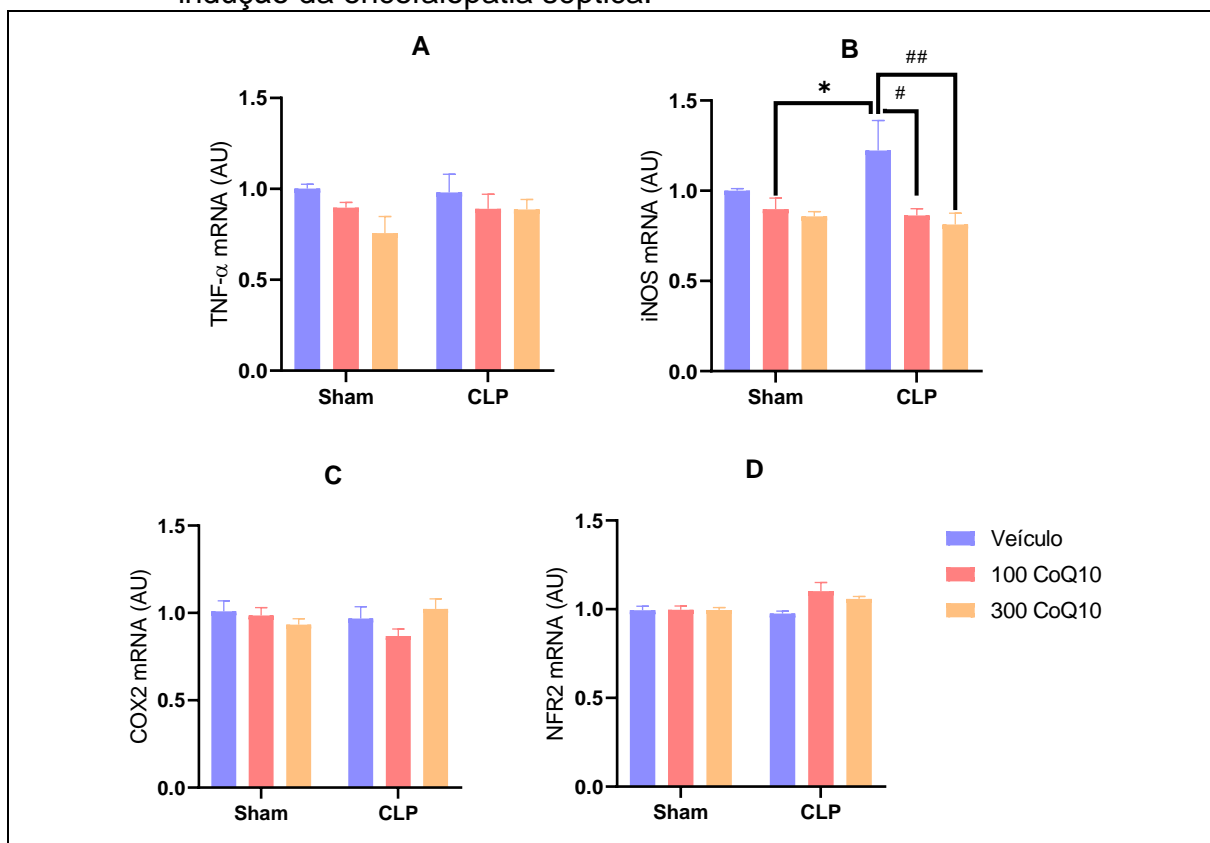
6.4 AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM A COENZIMA Q10 SOBRE OS PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS AVALIADOS PELA TÉCNICA DE RT-PCR

No gráfico 8, são expostos respectivamente as análises dos dados referentes aos testes de TNF- α , iNOS, COX-2 e NRF2 (gráfico 8-A, B, C e D) em roedores adultos, submetidos a simulação ou indução da encefalopatia séptica, tratados com CoQ10 ou veículo, durante 7 dias consecutivos, e posteriormente, submetidos aos testes comportamentais no 14^o dia após a cirurgia, e decapitados por guilhotina para coleta das estruturas e realização da técnica de RT-PCR.

Foi encontrada significância estatística referente às análises de iNOS,

observando redução no grupo CLP tratado com 100mg/Kg de CoQ10 (* $p < 0.05$, gráfico 8-B) comparado ao grupo CLP veículo, redução no grupo CLP tratado com 300mg/Kg de CoQ10 (** $p < 0.01$, gráfico 8-B) comparado ao grupo CLP veículo e redução no grupo Sham tratado com 100mg/Kg de CoQ10 (* $p < 0.05$, gráfico 8-B) comparado ao grupo CLP veículo.

Gráfico 8 - Análise dos parâmetros inflamatórios de TNF- α , iNOS, COX-2 e NRF2 entre os animais dos grupos veículo, tratados com 100 e 300 mg/kg de coenzima q10 durante 7 dias consecutivos, submetidos a simulação ou indução da encefalopatia séptica.



Fonte: Autores (2022).

Nota: Observamos em A dados referentes a avaliação de TNF- α , em B dados referentes a iNOS, em C dados pertinentes a COX-2 e em D dados inerentes a NRF2. Estatística: ANOVA = 2 vias, com pós-teste de Tukey (n=6). Foi observado significância estatística na análise dos dados de iNOS, com redução no grupo CLP tratado com 100mg/Kg de CoQ10 (# $p < 0.05$) comparado ao grupo CLP veículo, redução no grupo CLP tratado com 300mg/Kg de CoQ10 (## $p < 0.01$) comparado ao grupo CLP veículo e redução no grupo Sham tratado com 100mg/Kg de CoQ10 (* $p < 0.05$) comparado ao grupo CLP veículo.

Tabela 9 - Análise da variância de duas vias, sobre os parâmetros inflamatórios de TNF- α , iNOS, COX-2 e NRF2, entre os animais veículo e tratados com 100 e 300 mg/kg de coenzima q10.

Parâmetros	Interação	CLP	Tratamento
TNF-α	F (2,30) = 0.7215 P = 0.4943	F (1,30) = 0.3560 P = 0.552	F (2,30) = 2.961 P = 0.0671
iNOS	F (2,26) = 2.404 P = 0.1102	F (1,26) = 0.7361 P = 0.3988	F (2,26) = 9.066 P = 0.0010
COX-2	F (2,30) = 2.004 P = 0.1525	F (1,30) = 0.2894 P = 0.5946	F (2,30) = 0.7935 P = 0.4615
NRF2	F (2,27) = 3.444 P = 0.0465	F (1,27) = 6.511 P = 0.0167	F (2,27) = 3.660 P = 0.0392

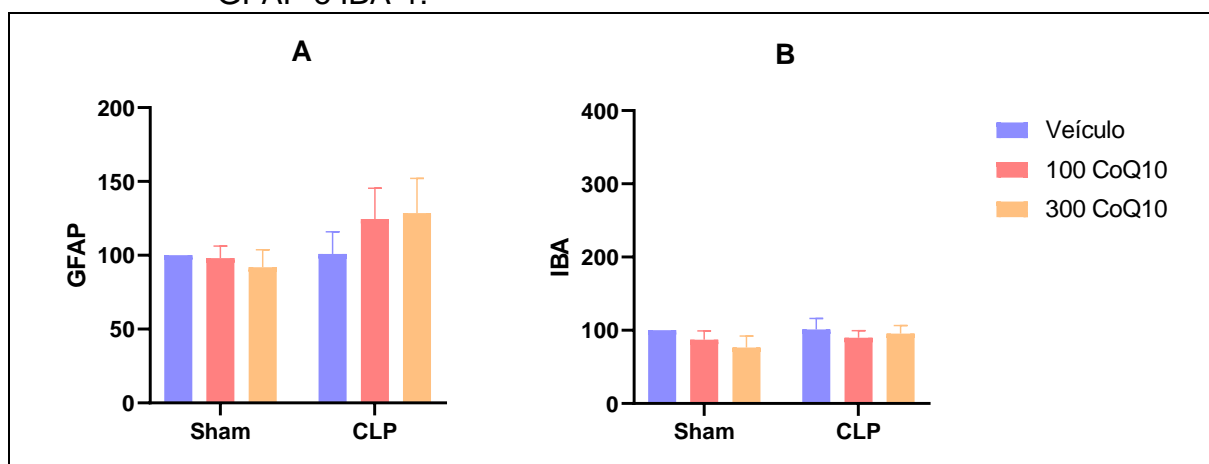
Fonte: Autores (2022).

6.5 AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM A COENZIMA Q10 SOBRE A EXPRESSÃO DAS PROTEÍNAS GFAP E IBA-1 AVALIADAS PELA TÉCNICA DE WESTERN BLOTTING

A seguir, o gráfico 9 demonstra a análise dos dados referente a expressão das proteínas GFAP (gráfico 9-A) e IBA-1 (gráfico 9-B) em ratos *Wistar* machos adultos, submetidos a simulação ou indução da encefalopatia séptica por ligadura e perfuração cecal, tratados com CoQ10 ou veículo, durante 7 dias consecutivos, submetidos aos testes comportamentais no 14^o dia após a cirurgia, e guilhotinados logo em seguida para coleta das estruturas e realização da técnica de western blotting.

As análises dos dados referentes à expressão das proteínas de GFAP e IBA não apresentaram significância estatística ($p > 0.05$, gráficos 9-A e 9-B, respectivamente) em nenhuma das comparações efetuadas. As análises estatísticas dos dados foram apresentadas a seguir (Tabela 10).

Gráfico 9 - Avaliação dos animais submetidos à simulação ou indução da encefalopatia séptica, entre os grupos tratados com veículo, 100 e 300 mg/kg/p.o de coenzima q10, sobre a expressão das proteínas GFAP e IBA-1.



Fonte: Autores (2022).

Nota: Observamos em A e B as análises dos dados referentes à expressão das proteínas GFAP e IBA respectivamente. Estatística: ANOVA = 2 vias, com pós-teste de Tukey (n=6).

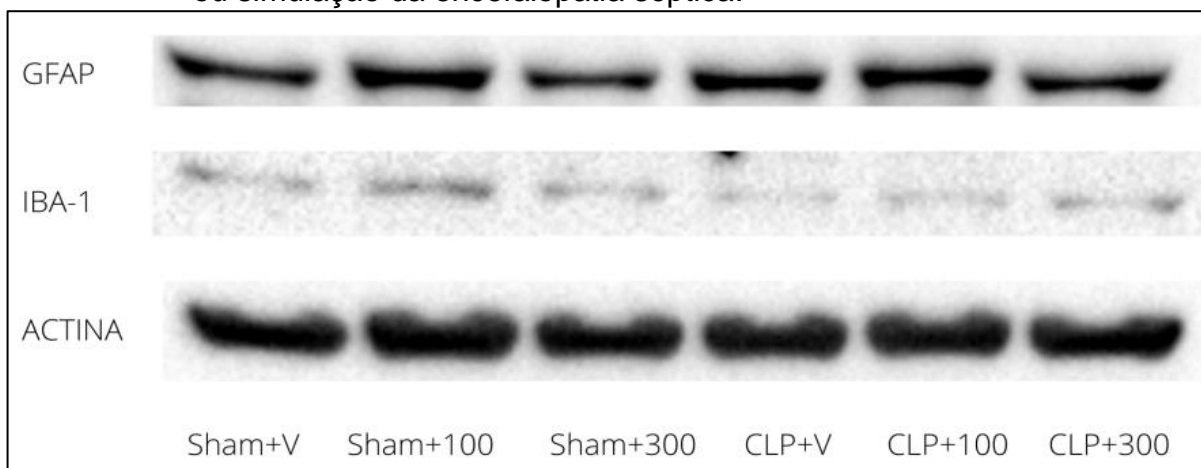
Tabela 10 - Análise da variância de duas vias referente a expressão das proteínas GFAP e IBA-1, entre os animais veículo e tratados com 100 e 300 mg/kg de coenzima q10 submetidos a simulação ou indução da sepse.

Parâmetros	Interação	CLP	Tratamento
GFAP	F (2,24) = 0.8648 P = 0.4338	F (1,24) = 3.253 P = 0.0839	F (2,24) = 0.3620 P = 0.7000
IBA-1	F (2,27) = 0.3632 P = 0.6988	F (1,27) = 0.6968 P = 0.4112	F (2,27) = 0.9284 P = 0.4074

Fonte: Autores (2022).

A seguir a figura 16 demonstra a expressão das proteínas GFAP, IBA-1 e Actina encontradas na realização da técnica de western blotting.

Figura 16 - Expressão das proteínas GFAP, IBA-1 e Actina em animais veículo, tratados com 100 e 300 mg/Kg de coenzima q10 submetidos a indução ou simulação da encefalopatia séptica.



Fonte: Autores (2022).

Nota: Observamos as imagens referentes à expressão das proteínas GFAP, IBA e Actina, nos animais Sham veículo, Sham tratado com 100 mg/Kg de CoQ10, Sham tratado com 300 mg/Kg de CoQ10, CLP veículo, CLP tratado com 100 mg/Kg de CoQ10 e CLP tratado com 300 mg/Kg de CoQ10, respectivamente.

7 DISCUSSÃO

7.1 AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM A COENZIMA Q10 SOBRE AS ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS NOS TESTES DE PREFERÊNCIA À SACAROSE, NADO FORÇADO E CAMPO ABERTO

Considerado um distúrbio potencialmente fatal, o TDM é capaz de se desenvolver em qualquer faixa etária, e possui um alto custo financeiro e emocional. Provocando assim, um grave sofrimento na vida dos indivíduos acometidos, bem como de seus familiares (BRIGITTA, 2022). Entre as maneiras de se desenvolver algum transtorno emocional, os sobreviventes de doenças críticas, como à sepse, constantemente desenvolvem sintomas de depressão (BOEDE *et al.*, 2021). Visto que, essa psicopatologia pode ser induzida pela exposição ao estresse. Neste cenário, o organismo responde conforme a sua capacidade de ativar estratégias de enfrentamento, permitindo gerenciar o estresse adequadamente (BALE *et al.*, 2019).

Com base nessas informações, os modelos animais que induzem a sepse, são essenciais na contribuição de novas terapias medicamentosas, capazes de prevenir, ou reduzir, os danos causados pela SAE (ASSIS *et al.*, 2018). Neste sentido, no presente estudo foi realizado o modelo clínico de ligação e perfuração cecal, o qual compreende um modelo simples e muito explorado, a fim de induzir a sepse e o comportamento semelhante à depressão em roedores (YANG *et al.*, 2019; MILIOLI *et al.*, 2019; XU *et al.*, 2020).

No entanto, não é possível avaliar o TDM seguindo os critérios do DSM-V, para avaliar o comportamento tipo-depressivo em animais. Uma vez que, além desses sintomas serem relatados, alguns são desconhecidos em roedores, como os pensamentos suicidas. Com isso, é comum em modelos animais, a utilização de testes comportamentais, como o teste de preferência à sacarose e o teste de nado forçado (GURURAJAN *et al.*, 2019).

Um parâmetro bastante empregado para identificar o comportamento tipo-depressivo é o teste de preferência à sacarose (SCHEGGI; MONTIS; GAMBARANA, 2018; ELLENBROEK; YOUN, 2016; WILLNER, 2017). O mesmo avalia a perda ou a redução do interesse e prazer em realizar atividades consideradas como prazerosas, caracterizando assim, o sintoma de anedonia (SCHEGGI; MONTIS; GAMBARANA,

2018). Este teste é muito utilizado em modelos de depressão induzida pelo estresse crônico (ANDERSON *et al.*, 2015; ZHOU *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020; JIANG *et al.*, 2022).

Em nossa análise demonstraram uma redução significativa na ingestão de sacarose no grupo CLP comparado ao Sham, entre os animais submetidos à avaliação da curva temporal em 14 dias após a indução da sepse. Corroborando com os nossos achados, He e sua equipe (2020) induziram comportamentos semelhantes à depressão em animais, pelo protocolo de estresse leve imprevisível crônico, objetivando avaliar seus efeitos sobre o referido teste, sem a administração de algum tratamento. Os autores demonstraram valores significativamente menores na ingestão de sacarose entre o grupo com comportamento tipo-depressivo induzido ao estresse, comparado ao grupo controle.

Outros estudos que realizaram o modelo de depressão de estresse leve crônico, com a finalidade de induzir o comportamento tipo-depressivo em roedores, também observaram dados semelhantes. Evidenciando assim, a presença do comportamento de anedonia em animais submetidos ao estresse, através da redução significativa na ingestão de sacarose (GOSHEN *et al.*, 2008; ZHOU *et al.*, 2011). Reforçando os dados encontrados em nossa pesquisa. Ademais, nossos resultados demonstraram que a CoQ10 foi capaz de reverter a anedonia entre os animais induzidos a SAE. Visto que, ao serem tratados com a CoQ10 (100 mg/Kg) obtivemos um aumento significativo comparado ao grupo CLP veículo.

Além disso, é interesse mencionar que a disfunção mitocondrial representa um mecanismo importante na fisiopatologia da sepse. Nesta circunstância, a CoQ10 desempenha um papel essencial nas mitocôndrias (ABITAGAOGLU *et al.*, 2015). Nesse sentido, diferentes estudos já evidenciaram em animais com comportamento tipo-depressivo, induzidos pelo estresse, a atenuação da disfunção comportamental após o tratamento com a CoQ10. Demonstrando seus efeitos antidepressivos, antioxidantes e neuroprotetores (ABOUL-FOTOUH, 2013; ANDALIB *et al.*, 2019; ABUELEZZ; HENDAWY; MAGDY, 2017; KAGAL; ANGAD, 2017; FATEMI *et al.*, 2022). Em razão desses fatos, e tomando em conjunto a inexistência de contra indicações conhecidas em relação à suplementação de CoQ10, a mesma se torna útil na terapia da sepse e de suas complicações subjacentes (OZER *et al.*, 2017).

Outro teste comportamental muito utilizado é o teste de nado forçado, o

mesmo avalia o desamparo aprendido em roedores, baseado na tendência dos animais em escapar da água. Caracterizando o comportamento tipo-depressivo, por meio da desistência em nadar, observada precocemente entre os animais deprimidos, aumentando assim, o tempo de imobilidade. Conseqüentemente, é possível utilizar o mesmo, na identificação da eficácia de tratamentos antidepressivos, bem como na possível reversão desses sintomas (KRAEUTER; GUEST; SARNYAI, 2019).

Como demonstrado nas análises dos dados do presente estudo, houve a presença do comportamento tipo-depressivo nos animais induzidos SAE por CLP e submetidos à curva temporal, em 7 e em 14 dias após o procedimento cirúrgico. Barichello e colaboradores (2007) avaliaram as alterações comportamentais em ratos *Wistar* machos, sobreviventes à sepse induzida por CLP. O teste de nado forçado foi realizado em 10 dias após a cirurgia. Os pesquisadores observaram um aumento no tempo de imobilidade entre os animais induzidos à sepse, comparado ao grupo controle. Sugerindo assim, a existência do comportamento tipo-depressivo nesses animais. Ademais, é escasso na literatura estudos que avaliam os testes comportamentais de forma temporal, sem realizar algum tratamento específico.

Ainda sobre os achados da presente pesquisa, referentes ao teste de nado forçado, os dados mostraram um aumento significativo no tempo de nado e escalada, bem como redução no tempo de imobilidade, entre os animais tratados com 100 e 300mg/Kg/p.o de CoQ10, durante 7 dias consecutivos. Dados semelhantes foram encontrados por Aboul-Fotouh e colaboradores (2013), em sua pesquisa os autores submeterem os animais ao estresse de contenção crônica, a fim de avaliar o comportamento tipo-depressivo em ratos. Posteriormente, os mesmos foram tratados com a CoQ10 via i.p, em diferentes doses, pelo período de 21 dias. Os mesmos evidenciaram um aumento significativo nos tempos de nado e escalada, além da diminuição no tempo de imobilidade.

Colaborando com os dados da pesquisa anterior, um estudo realizado por Salehpour e sua equipe (2019), mostraram em ratos submetidos ao estresse de contenção subcrônico, um efeito antidepressivo produzido pela suplementação de CoQ10 (500 mg/Kg/p.o), por 5 dias consecutivos, no teste de nado forçado. Os animais foram tratados com fotobiomodulação e/ou CoQ10. Os dados demonstraram que a CoQ10 isolada ou combinada, foi capaz de melhorar o comportamento tipo-

depressivo, evidenciado pela diminuição no tempo de imobilidade.

Aboul-Fotouh (2013) também observaram aumento no tempo do referido teste, em relação aos parâmetros: tempo de nado e tempo de escalada, em animais submetidos ao estresse de contenção crônica e tratados com CoQ10. Outro estudo realizado por Abuelezz e colaboradores (2017) também observaram a redução do tempo de imobilidade e aumento nos tempo de nado e escalada, em animais com comportamentos semelhantes à depressão, induzidos pelo protocolo de estresse leve imprevisível crônico e tratados com a CoQ10. Contribuindo com os resultados do estudo anterior, e enfatizando a atividade antidepressiva deste composto.

Andalib e pesquisadores (2019) sugeriram que a suplementação com a CoQ10 é capaz de reverter, relativamente, a disfunção mitocondrial, pela sua capacidade antioxidante e pela sua interferência na redução das ROS. Os autores também destacam que a depressão é acompanhada pela indução das vias de estresse oxidativo e inflamatório, e sugerem que existe uma relação entre a redução da concentração de CoQ10 com a resistência ao tratamento, bem como com a recorrência da depressão.

Dessa forma, as análises do teste de nado forçado do presente estudo, permitiram-nos validar os dados obtidos nos testes de preferência à sacarose. Uma vez que observamos diferença estatisticamente significativa na ingestão da sacarose e nos tempos de nado, imobilidade e escalada entre os grupos testados, quando comparados aos seus respectivos grupos controle. Diante disso, comprovamos mais uma vez que os animais sobreviventes à SAE induzida há 14 dias apresentam comportamentos semelhantes à depressão. E conforme demonstramos, a CoQ10 é capaz de melhorar este parâmetro.

Além disso, é interessante mencionar sobre a absorção da CoQ10. Inicialmente este nutracêutico é incorporado aos quilomícrons, sendo então transportado para a circulação, através dos vasos linfáticos. E assim como outras substâncias lipossolúveis, a CoQ10 apresenta uma melhor absorção quando consumida em conjunto com refeições gordurosas (KATAYAMA; FUJITA, 1972). Por esse motivo, a mesma foi administrada diluída em óleo de soja.

Quanto ao teste de campo aberto, o mesmo representa um dos testes mais utilizados em pesquisas com roedores. Este teste é baseado na avaliação da atividade exploratória a novos ambientes (WALSH; CUMMINS, 1976). De acordo

com Comim e colaboradores (2017), a ausência de significância estatística na análise dos dados do referido teste, certifica não haver alteração na atividade locomotora. Assim, mediante a análise dos dados obtidos a partir deste teste, observou-se que a cirurgia realizada para induzir a sepse, não interferiu na locomoção de nenhum dos grupos testados.

Corroborando com os nossos resultados, Assis e sua equipe (2018), avaliaram parâmetros comportamentais, em ratos machos, induzidos à sepse por CLP, durante 7 e 14 dias. Os autores não obtiveram interferência na locomoção, avaliada pelo teste de campo aberto. Ji e colaboradores (2017), também realizaram o mesmo 14 dias após a indução da SAE induzida por CLP em camundongos. Os dados se assemelham com o estudo anterior, onde não foi encontrada significância estatística sobre este parâmetro. Wang e colaboradores (2020) também encontraram a ausência de prejuízo na locomoção no teste de campo aberto, realizado de forma temporal, em 1, 7 e 14 dias após a indução da sepse por CLP.

Por fim, o teste de campo aberto indica, caso haja significância estatística, a presença de alterações neurobiológicas, interferindo na função cerebral dos roedores. O mesmo também pode ser utilizado com a finalidade de analisar a saúde e o bem-estar desses animais. Podendo ainda, ser observado um aumento no tempo de imobilidade, entre os animais estressados (KALUEFF; TUOHIMAA, 2000; DUNN *et al.*, 1978). Além disso, este teste é muito utilizado em estudos, abrangendo diferentes metodologias, em especial, as que avaliam o potencial entre novas terapias antidepressivas (ABOUL-FOTOUH, 2013; CARVALHO; FELIPE, 2018; NYARIKI *et al.* 2019; SPENCER-SEGAL *et al.*, 2020).

7.2 AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO COM A COENZIMA Q10 EM ANIMAIS COM COMPORTAMENTO TIPO-DEPRESSIVO, INDUZIDO POR ENCEFALOPATIA SÉPTICA, SOBRE OS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS

No que diz respeito ao tratamento da depressão, os antidepressivos convencionais objetivam a alteração de substâncias cerebrais, como a serotonina. Porém, estes medicamentos apresentam altas taxas de falha clínica, não são totalmente eficazes (WONG; SIAH; LO, 2019), podem causar efeitos colaterais,

fazendo necessária a utilização concomitante de outros medicamentos (HOEPNER; MCLNTYRE; PAPAKOSTAS, 2021) e podem exigir um alto poder aquisitivo (DE VRIES *et al.*, 2021; KAMPA *et al.*, 2020). Por essas razões, o desenvolvimento de novas terapias antidepressivas, dispendendo de ação rápida e eficaz, torna-se necessária (CONWAY; GEORGE; SACKEIM, 2017; CIPRIANI *et al.*, 2019).

Além disso, existe a possibilidade dos pacientes desenvolverem resistência a esta farmacoterapia tradicional. Ademais, estas medicações não conseguem tratar fatores patogênicos subjacentes, como o estresse oxidativo, a inflamação, a neurodegeneração e as deficiências nutricionais (HOEPNER; MCLNTYRE; PAPAKOSTAS, 2021). Em virtude desses fatos, a busca por compostos que consigam tratar os sintomas depressivos, simultaneamente aos fatores subjacentes, sem causar efeitos adversos, torna-se imprescindível (ZHAO *et al.*, 2021).

Diante disso, os antioxidantes representam o padrão-ouro na realização de estudos de doenças neurodegenerativas, caracterizando uma estratégia na prevenção da morte celular neural. Uma vez que, com o tempo as células se desenvolveram a ponto de exercer funções endógenas, aptas a diminuir substâncias indesejadas, as quais seu acúmulo poderia levar a alterações celulares. Contudo, compostos capazes de interferir nessa via, contribuem para a proteção do corpo e são capazes de retardar o TDM. Dentre estes compostos, está a CoQ10 (OPPEDISANO *et al.*, 2020).

Neste contexto, por ser o órgão com o metabolismo oxidativo mais operante, o cérebro demanda de muito oxigênio, o qual, combinado a uma capacidade antioxidante reduzida, torna-se favorável à ação das ROS e RNS (ZOROV; JUHASZOVA; SOLLOTT, 2014). Ambos favorecem a neurodegeneração, pois são capazes de induzir a alteração de macromoléculas como DNA, RNA, lipídios e proteínas (SINGH *et al.*, 2019). Além disso, o cérebro é um órgão muito vulnerável ao estresse oxidativo, devido ao seu maior consumo de oxigênio, maior teor de lipídios e defesa antioxidante mais fragilizada (BHATT; NAGAPPA; PATIL, 2020).

Ademais, a produção de ROS pela mitocôndria ocorre em resposta à restrição de oxigênio para o cérebro. Essas moléculas dispõem de elétrons desemparelhados, tornando-as reativas e instáveis (ZOROV; JUHASZOVA; SOLLOTT, 2014). Em razão do fluxo sanguíneo insuficiente, ocorre também, o bloqueio de oxigênio suficiente para os órgãos dependentes, denominado como hipóxia citopática,

resultando em disfunções metabólicas e deficiências neurocognitivas (HONIG; ELIAHOU; AURIEL, 2017).

A NADPH oxidase (NOX) é a principal enzima fonte de ROS no cérebro (HERNANDES *et al.*, 2014), agindo através da redução de oxigênio molecular (BABIOR, 2002). A mesma pode ser encontrada em diversas células, incluindo neurônios e células gliais (BEDARD; KRAUSE, 2007). Além disso, a NOX pode ser ativada por vários estímulos como as PAMPs e DAMPs, além de mediadores inflamatórios e neurotoxinas (YOSHIOKA *et al.*, 2011).

Em nossa análise, encontramos uma atividade significativamente aumentada de NOX entre o grupo CLP veículo comparado ao grupo Sham veículo. No entanto, ao serem tratados com a CoQ10, foi observada uma redução significativa neste parâmetro comparado ao grupo controle. Ademais, a administração via gavagem de CoQ10 foi capaz de reduzir a atividade de NOX no hipotálamo de ratos *Sprague-Dawley*, atenuando a hipertensão induzida pelo excesso do consumo de sal, no estudo realizado por Gao e colaboradores (2016).

Além disso, a quantificação do produto da peroxidação lipídica, o malondialdeído (MDA) no cérebro, fornece informações sobre o envolvimento do estresse oxidativo no TDM, posto que, o MDA é produzido, principalmente, em situações de estresse (AYALA; MUÑOZ; ARGÜELLES, 2014). O MDA é o produto da reação entre ROS e RNS. As membranas celulares são o alvo direto dessa oxidação lipídica (BARBER; BERNHEIM, 1967). Entre os nossos achados, foi evidenciado um aumento de MDA entre o grupo CLP veículo comparado ao grupo Sham veículo, indicando que a SAE induzida por CLP causou um acúmulo excessivo de MDA hipocampal nesses animais.

Semelhantemente, a quantificação das atividades de enzimas antioxidantes, como a GSH, indica o papel do estresse oxidativo no TDM (KURUTAS, 2015). Visto que, a GSH é o principal eliminador endógeno de ROS e RNS (RIZVI; MAURYA; 2007). Sendo assim, a mesma desempenha um importante papel na defesa antioxidante (MORRIS *et al.*, 2014). No presente estudo, não encontramos diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle e os grupos tratados com a CoQ10 em relação as análises de GSH e GSSG.

Aboul-Fotouh (2013), encontrou em animais tratados com CoQ10 expostos ao estresse, níveis de MDA no hipocampo significativamente atenuados. Em relação ao

GSH, o autor encontrou redução significativa entre os animais submetidos ao estresse de contenção crônica, comparados ao grupo controle. Contudo, após o tratamento com a CoQ10, este nutracêutico foi capaz de antagonizar essa diminuição, demonstrado através de um aumento significativo nos níveis de GSH. O autor menciona ainda que, a glutathiona peroxidase (GPx) é uma enzima antioxidante essencial, a qual utiliza a GSH para inativar ROS.

Abuelezz e pesquisadores (2017) também evidenciaram aumento nos níveis de MDA hipocampal, bem como uma redução nos níveis de GSH em relação aos animais do grupo controle. Dados estes, que foram modificados significativamente após a administração de CoQ10, apresentando redução significativa nos índices de MDA e aumento nos níveis de GSH, entre os animais com comportamentos semelhantes a depressão induzidos pelo protocolo de estresse leve imprevisível crônico e tratados com a CoQ10, colaborando com os dados do estudo anterior.

Por fim, avaliamos a capacidade antioxidante total através do método TRAP, mas não obtivemos diferenças estatísticas. Fontella e sua equipe (2005) encontraram dados parecidos. Os autores realizaram o estresse de contenção repetida durante 40 dias em ratos *Wistar*, a fim de investigar danos oxidativos induzidos pelo estresse emocional no hipocampo desses animais. Os mesmos não encontram alterações na capacidade antioxidante, analisada pelo método TRAP.

Em nosso estudo coletamos as estruturas hipocâmpais, a fim de analisar os fatores oxidativos. Posto que, estudos consistentes evidenciam que o hipocampo está associado com a fisiopatologia do TDM (SHELIN; MITTLER; MINTUN, 2002; CAMPBELL; MACQUEEN; KHAN *et al.*, 2015). Evidencia-se ainda que a ocorrência de modificações estruturais no volume hipocâmpal e funcionais no sistema límbico possam interferir na regulação do humor (CAMPBELL; MACQUEEN, 2004).

Em relação à expressão gênica, é evidenciado que durante a sepse ocorre a ativação de iNOS em vários órgãos, principalmente células endoteliais e neurais, levando à superprodução de óxido nítrico. Esse excesso de óxido nítrico circulante, resultará em uma maior destruição bacteriana, vasodilatação, ativação de cascatas inflamatórias e redução da função cardíaca (CRUZ; KENYON; SANDROCK, 2009). Neste contexto, sugerimos que a CoQ10 pode ser uma boa opção terapêutica para reduzir a expressão de iNOS durante a sepse. Visto que, encontramos uma acentuada expressão de iNOS em animais do grupo CLP veículo, parâmetro este

que foi significativamente atenuado nos grupos tratados com a CoQ10.

Semelhante a estes dados, Yokoo e sua equipe (2012) objetivaram caracterizar alterações bioquímicas no tecido cerebral de animais induzidos à sepse por CLP. Os mesmos evidenciaram um aumento significativo na atividade de iNOS em animais do grupo CLP comparados ao grupo Sham. Corroborando com o estudo anterior, Hernandez e colaboradores (2014) investigaram a atividade de iNOS sobre a neuroinflamação e sobre o comprometimento cognitivo a longo prazo, no hipocampo de animais submetidos a CLP. Foi encontrado aumento da expressão de iNOS nos animais sépticos, o qual foi inibido após o tratamento com apocinina.

Conforme demonstrado em nosso trabalho, ficou claro o papel da CoQ10 na melhora do comportamento tipo-depressivo, evidenciado pelos testes de preferência à sacarose e nado forçado, além da melhora dos parâmetros oxidantes de NOX e MDA. Adicionalmente, também demonstramos que são diversos os estudos que evidenciaram os benefícios antidepressivos e antioxidantes deste composto, reafirmando os nossos achados. Além disso, vale ressaltar que a CoQ10 também desenvolveu ação anti-inflamatória em nosso estudo, atenuando significativamente a expressão de iNOS nos animais tratados, em comparação ao grupo controle.

Utilizamos o hipotálamo para a avaliação da expressão gênica. Sugere-se que a inflamação no hipotálamo também está associada à exposição ao estresse e a alguns transtornos emocionais, como o TDM. Foi demonstrado que ao estresse crônico é acompanhada pela síntese de moléculas inflamatórias no hipotálamo, alteração na atividade do eixo HPA e a resistência a glicocorticóides (CERNACKOVA *et al.*, 2020). É sugerido ainda que, os antidepressivos podem induzir um aumento de receptores de glicocorticóides, fazendo com que o eixo HPA se torne mais sensível ao *feedback* dos glicocorticóides (BARDEN, 2004).

Ademais, em nosso estudo, não encontramos diferenças significativas referentes à expressão de TNF- α . Ao contrário dos nossos achados Abuezz e demais pesquisadores (2017) observaram uma diminuição significativa dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o TNF- α , em animais submetidos ao protocolo de estresse leve imprevisível crônico e tratados com CoQ10, em comparação aos animais que não receberam o tratamento com este composto. Conforme os autores, este nutracêutico possui a capacidade de regular aIDO-1 e alterar a produção de quinurenina para serotonina.

Colaborando com os dados da pesquisa anterior, Salehpour e colaboradores (2019) sugeriram que o tratamento com a CoQ10 pode ser uma estratégia antidepressiva eficaz para a prevenção de sintomas comportamentais induzidos pelo estresse, visto que, o tratamento diminuiu os níveis de TNF- α , cortisol e corticosterona no córtex pré-frontal e no hipocampo dos animais testados. Os autores correlacionam esses efeitos ao aumento do nível de serotonina no cérebro e a capacidade deste composto em modular as vias de sinalização mitocondriais, através da redução de níveis de mediadores inflamatórios e oxidativos.

Além disso, é evidenciado que a ativação positiva de NRF2 é capaz de combater os distúrbios neurodegenerativos ocasionados pela inflamação, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial. Diversos estudos já evidenciaram que a CoQ10 é capaz de proteger as células nervosas à danos inflamatórios, oxidativos e apoptóticos induzindo a translocação nuclear de NRF2 (LI *et al.*, 2016; PALA *et al.*, 2016; YADAV *et al.*, 2021; SHAFABI *et al.*, 2022). Sabe-se ainda, que a ativação de NRF2 em astrócitos contribui para síntese de GSH, aumentando mais o seu conteúdo nessa célula do que em neurônios (CHOI *et al.*, 2009; DAI *et al.*, 2020).

Neste sentido, Yousef e sua equipe (2019) evidenciaram o papel neuroprotetor da CoQ10 em ratos *Wistar* sobre a neurotoxicidade induzida por acetato de chumbo (PbAc). Os autores demonstraram que a PbAc foi capaz de reduzir a expressão de NRF2, iNOS e GSH, e aumentar a expressão de TNF- α . Contudo, mediante o tratamento com a CoQ10, os animais submetidos a PbAc apresentaram um equilíbrio entre oxidantes e antioxidantes, ativando positivamente a via NRF2, aumentando os níveis de GSH e atenuando iNOS e TNF- α .

Outro estudo realizado por Olivieri (2018) mostrou em ratos idosos induzidos à CLP, aumento do nível de TNF- α e MDA no córtex pré-frontal e no hipocampo. O autor evidenciou que tanto a sepse, quanto a idade foi capaz de induzir a inflamação cerebral nos animais, demonstrando que o processo de envelhecimento pode levar a alterações cerebrais. Esses achados foram associados ao aumento persistente da ativação microglial induzida pela sepse, a qual foi constatada pelo aumento da expressão da proteína IBA-1. Além disso, Yokoo e sua equipe (2012) evidenciaram a morte neural em 12 e 24 h após a indução da sepse por CLP, demonstrando o comprometimento da integridade da BHE, os danos gerados pelo estresse oxidativo, a presença de inflamação, além da expressão da proteína GFAP.

Ademais, a ativação das células gliais, causada pelo dano mitocondrial, aparece como parte da desordem imunológica, que resulta na morte das células neuronais e na falência de órgãos. Assim, a SAE abrange disfunções oxidativas, bioenergéticas e mitocondriais no cérebro. Circunstâncias adversas estas que, levam ao fracasso cognitivo. Entretanto, novos estudos englobando todos esses fatores e a cognição, ainda são necessários para uma melhorar a compreensão sobre o assunto (GU; MEI; ZHAO, 2021).

Coletamos o cortex pré-frontal para avaliar a expressão de proteínas gliais. Visto que, é demonstrado que alterações neurofisiológicas em áreas do córtex pré-frontal são capazes de modular as respostas ao estresse e modular manifestações emocionais e comportamentais. Além disso, algumas dessas modificações dependem do estado de humor, se manifestando em regiões onde o fluxo de sangue no cérebro aumenta durante o transtorno depressivo (DREVETS, 2000).

No presente estudo, não encontramos diferenças significativas referentes à expressão das proteínas GFAP e IBA-1. Ao contrário dos nossos achados, Abuelezz e colaboradores (2017) encontraram um número de astrócitos significativamente diminuído nos animais submetidos ao estresse leve imprevisível crônico comparação com o grupo controle. Contudo, após serem tratados com a CoQ10, os autores encontraram na análise de imuno-histoquímica, um aumento significativo no número de astrócitos (GFAP), bem como redução microglial (CD68) comparado ao grupo controle. Apoiando os efeitos anti-inflamatórios e antidepressivos da CoQ10.

Contudo, ainda necessitamos de estudos que colaborarem na elaboração de estratégias de intervenções nutricionais, com nutracêuticos, capazes de melhorar a saúde mental e contribuir para a longevidade (WICKRAMASINGHE *et al.*, 2020; FOSCOLOU *et al.*, 2021). Conforme demonstramos, ficou claro o papel da CoQ10 na modulação das respostas antidepressivas, antioxidantes e anti-inflamatórias. Através dos nossos achados, sugerimos que o tratamento com a CoQ10 é capaz de reduzir o comportamento tipo depressivo induzido por SAE, hipotetizamos que esses resultados são promovidos pela inibição do estresse oxidativo e da inflamação. Por fim, até onde sabemos, este é o primeiro estudo que avaliou o comportamento tipo-depressivo, induzido pela CLP em animais tratados posteriormente com a CoQ10.

8 CONCLUSÃO

A encefalopatia séptica induzida por ligação e perfuração cecal causou comportamento tipo depressivo. O tratamento com a CoQ10 foi capaz de aumentar a motivação dos animais no teste de nado forçado, atenuar a anedonia no teste de preferência à sacarose, reduzir a atividade de NOX e MDA, e modular a expressão gênica de iNOS entre os animais induzidos a sepse e posteriormente tratados com a CoQ10. Sendo assim, este nutracêutico foi capaz de reverter o comportamento tipo-depressivo, atenuando índices de estresse oxidativos e inflamação.

REFERÊNCIAS

- ABITAGAOGLU, S.; AKINCI, S. B.; SARICAOGLU, F.; AKINCI, M.; ZEYBEK, N. D.; MUFTUOGLU, S.; AYPAR, U.; Effect of coenzyme Q10 on organ damage in sepsis. **Bratislavské Lekárske Listy**, Sihhiye, v. 116, n. 7, p. 433-439, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26286246/>. Acesso em: 20 jun. 2021.
- ABOUL-FOTOUH, S.; Coenzyme Q10 displays antidepressant-like activity with reduction of hippocampal oxidative/nitrosative DNA damage in chronically stressed rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, Cairo, v. 104, n. 1, p. 105-112, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23313551/>. Acesso em: 20 jun. 2021.
- ABUELEZZ, S. A.; HENDAWY, N.; MAGDY, Y.; Targeting Oxidative Stress, Cytokines and Serotonin Interactions Via Indoleamine 2, 3 Dioxygenase by Coenzyme Q10: Role in Suppressing Depressive Like Behavior in Rats. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, Cairo, v. 12, n. 2, p. 277-291, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27730347/>. Acesso em: 07 jun. 2021.
- ALLEN, J.; ROMAY-TALLON, R.; BRYMER, K. J.; CARUNCHO, H. J.; KALYNCHUK, L. E.; Mitochondria and mood: mitochondrial dysfunction as a key player in the manifestation of depression. **Frontiers in neuroscience**, Canada, 386, 2018. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2018.00386/full>. Acesso em 04 fev. 2022.
- AMERICAN PSYCHIATRIC PUBLISHING, **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)**, Artmed, Washington, 5 ed., p. 1-992, 2014. Disponível em: <http://www.niip.com.br/wp-content/uploads/2018/06/Manual-Diagnostico-e-Estatistico-de-Transtornos-Mentais-DSM-5-1-pdf>. Acesso em: 22 abr. 2022.
- ANDALIB, S.; MASHHADI-MOUSAPOUR, M.; BIJANI S.; HOSSEINI, M. J.; Coenzyme Q10 Alleviated behavioral dysfunction and bioenergetic function in a animal modelo of depression. **Neurochemical Research**, Iran, v. 44, n. 5, p. 1182-1191, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30820817/>. Acesso em: 20 jun. 2021.
- ANDERSON, S. T.; COMMINS, S.; MOYNAGH, P. N.; COOGAN, A. N.; Lipopolysaccharide-induced sepsis induces long-lasting affective changes in the mouse. **Brain, behavior, and immunity**, Ireland, v. 43, p. 98-109, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889159114003997>. Acesso em: 03 jan. 2022.
- ARMARIO, A.; GAVALDÀ, A.; MARTÍ, O.; Forced swimming test in rats: effect of desipramine administration and the period of exposure to the test on struggling behavior, swimming, immobility and defecation rate. **European journal of pharmacology**, Bellaterra, v. 158, n. 3, p. 207-212, 1988. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0014299988900684>. Acesso em: 20 jan. 2022.
- ASSIS, M. S.; SOARES, A. C.; SOUSA, D. N.; EUDES-FILHO, J.; FARO, L. R. F.;

CARNEIRO, F. P.; ... & FERREIRA, V. M.; Effects of caffeine on behavioural and cognitive deficits in rats. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, Vigo, v. 123, n. 4, p. 435-442, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcpt.13036>. Acesso em: 15 abr. 2022.

AYALA, A.; MUÑOZ, M. F.; ARGÜELLES, S.; Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. **Oxidative medicine and cellular longevity**, Seville, v. 2014, 2014. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2014/360438/>. Acesso em: 07 abr. 2022.

BABIOR, B. M.; The activity of leukocyte NADPH oxidase: regulation by p47 PHOX cysteine and serine residues. **Antioxidants and Redox Signaling**, La Jolla, v. 4, n. 1, p. 35-38, 2002. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/152308602753625834>. Acesso em: 03 set. 2022.

BALE, T. L.; ABEL, T., AKIL, H.; CARLEZON, J., W. A.; MOGHADDAM, B., NESTLER, E. J.; ... & THOMPSON, S. M.; The critical importance of basic animal research for neuropsychiatric disorders. **Neuropsychopharmacology**, Baltimore, v. 44, n. 8, p. 1349-1353, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41386-019-0405-9>. Acesso em: 20 mar. 2022.

BARBER A. A.; BERNHEIM F.; Lipid peroxidation: its measurement, occurrence, and significance in animal tissues. **Adv Gerontol Res**, Japan, v. 2, p. 355-403, 1967. Disponível em: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1571417124694449024>. Acesso em: 01 set. 2022.

BARDEN, N.; Implication of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in the physiopathology of depression. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, Sainte-Foy, v. 29, n. 3, p. 185-193, 2004. Disponível em: <https://www.jpn.ca/content/29/3/185.abstract>. Acesso em: 28 out. 2022.

BARICHELLO, T.; MARTINS, M. R.; REINKE, A.; CONSTANTINO, L. S.; MACHADO, R. A.; VALVASSORI, S. D. S.; ... & DAL-PIZZOL, F.; Behavioral deficits in sepsis-surviving rats induced by cecal ligation and perforation. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Criciúma, v. 40, n. 6, p. 831-837, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjmb/a/YGtY5YG7h8rnd8t9S8SbRzB/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 22 abr. 2022.

BEDARD, K.; KRAUSE, K. H.; The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. **Physiological reviews**, Geneva, v. 87, n. 1, p. 245-313, 2007. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00044.2005>. Acesso em: 01 set. 2022.

BHAGAVAN, H. N.; CHOPRA, R. K.; Coenzyme Q10: absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. **Free radical research**, Westbury, v. 40, n. 5, p. 445-453, 2006. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10715760600617843>. Acesso em: 03 mar. 2022.

BHARGAVA, P.; MISHRA, Y.; SRIVASTAVA, A. K.; NaARAYAN, O. P.; RAI, L. C.;

Excess copper induces anoxygenic photosynthesis in *Anabaena doliolum*: a homology based proteomic assessment of its survival strategy. **Photosynthesis Research**, Varanasi, v. 96, n. 1, p. 61-74, 2008. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11120-007-9285-7>. Acesso em: 06 abr. 2022.

BHATT, S.; NAGAPPA, A. N.; PATIL, C. R.; Role of oxidative stress in depression. **Drug discovery today**, Madhya Pradesh, v. 25, n. 7, p. 1270-1276, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359644620301926>. Acesso em: 06 abr. 2022.

BOEDE, M.; GENSICHEN, J. S.; JACKSON, J. C.; EIBLER, F.; PETERSEN, J. J.; WOLF, F. P.; DREISCHULTE, T.; SCHMIDT, K. F. R.; Trajectories of depression in sepsis survivors_ an observational cohort study. **Critical Care**, Jena, v. 25, n. 161, p. 1-11, 2021. Disponível em: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-021-03577-7>. Acesso em: 29 mar. 2021.

BRADFORD, M. M.; A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical biochemistry**, Athens, v. 72, n. 1-2, p. 248-254, 1976. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0003269776905273>. Acesso em: 08 abr. 2022.

BRIGITTA, B.; Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. **Dialogues in clinical neuroscience**, Munich, 2022. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.31887/DCNS.2002.4.1/bbondy>. Acesso em: 20 abr. 2022.

BUSINARO, R.; VAUZOUR, D.; SARRIS, J.; MUNCH, G.; GYENGESI, E.; BROGELLI, L.; ZUZARTE, P.; Therapeutic Opportunities for Food Supplements in Neurodegenerative Disease and Depression. **Frontiers Nutrition**, Rome, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8160227/>. Acesso em: 30 jun. 2021.

CAMBRODÓN, I. G.; GALIOT, A. H.; Intake of Nutrient and Non-Nutrient Dietary Antioxidants. Contribution of Macromolecular Antioxidant Polyphenols in an Elderly Mediterranean Population. **Ene**, Madrid, v. 15, p. 49, 2022. Disponível em: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/69789/>. Acesso em: 20 mar. 2022.

CAMPBELL, S.; MACQUEEN, G.; **The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression.** **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, Hamilton, v. 29, n. 6, p. 417-426, 2004. Disponível em: <https://www.jpn.ca/content/29/6/417.abstract>. Acesso em: 27 out. 2022.

CARVALHO, B. H.; FELIPE, C. F. B.; Investigação do mecanismo de ação antidepressivo-símile da quercetina em camundongos por meio de testes comportamentais e neuroquímicos. **Dissertação de Mestrado** – Programa de Pós-Graduação em Neurociência Cognitiva – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa. 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/14867>. Acesso em: 23 mar. 2022.

CERNACKOVA, A.; DURACKOVA, Z.; TREBATICKA, J.; MRAVEC, B.; Neuroinflammation and depressive disorder: The role of the hypothalamus. **Journal of Clinical Neuroscience**, Bratislava, v. 75, p. 5-10, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S096758681932288X>. Acesso em: 26 out. 2022.

CHISHOLM, D.; SWEENEY, K.; SHEEHAN, P.; RASMUSSEN, B.; SMIT, F.; CUIJERS, P.; SAXENA, S.; Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. **The Lancet Psychiatry**, Geneva, v. 3, n. 5, p. 415-424, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2215036616300244>. Acesso em: 06 abr. 2022.

CHEN, H.; DONG, B.; SHI, Y.; YU, S.; XIE, K. Hydrogen alleviated neuronal injury and neuroinflammation induced by microglial activation via the Nrf2 pathway in sepsis-associated encephalopathy. **Neuroscience**, Tianjin, v. 243, n. 8, p. 87-100, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33992722/>. Acesso em: 16 abr. 2021.

CHEN, G. D.; ZHANG, J. L.; CHEN, Y. T.; ZHANG, J. X.; WANG, T.; ZENG, Q. Y.; Insulin alleviates mitochondrial oxidative stress involving upregulation of superoxide dismutase 2 and uncoupling protein 2 in septic acute kidney injury. **Experimental and Therapeutic Medicine**, Guangzhou, v. 15, n. 4, p. 3967-3975, 2018. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/etm/15/4/3967>. Acesso em: 30 abr. 2022.

CHOI, H. K.; POKHAREL, Y. R.; LIM, S. C.; HAN, H. K.; RYU, C. S.; KIM, S. K.; ... & KANG, K. W.; Inhibition of liver fibrosis by solubilized coenzyme Q10: role of Nrf2 activation in inhibiting transforming growth factor- β 1 expression. **Toxicology and applied pharmacology**, South Korea, v. 240, n. 3, p. 377-384, 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041008X09003056>. Acesso em: 05 set. 2022.

CHOPRA, R. K.; GOLDMAN, R.; SINATRA, S. T.; BHAGAVAN, H. N.; Relative bioavailability of coenzyme Q10 formulations in human subjects. *International Journal for Vitamin and Nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin-und Ernährungsforschung. Journal International de Vitaminologie et de Nutrition*, Westbury, v. 68, n. 2, p. 109-113, 1998. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/9565826>. Acesso em: 25 abr. 2022.

CIPRIANI, A.; FURUKAWA, T. A.; SALANTI, G.; CHAIMANI, A.; ATKINSON, L. Z.; OGAWA, Y.; ... & GEDDES, J. R.; Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. **Focus**, United States, v. 16, n. 4, p. 420-429, 2018. Disponível em: <https://focus.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.focus.16407>. Acesso em: 22 abr. 2022.

COMIM, C. M.; CASSOL-JUNIOR, O. J.; CONSTANTINO, L. S.; FELISBERTO, F.; PETRONILHO, F.; REZIN, G. T.; ... & DAL-PIZZOL, F.; Alterations in inflammatory mediators, oxidative stress parameters and energetic metabolism in the brain of sepsis survivor rats. **Neurochemical research**, Criciúma, v. 36, n. 2, p. 304-311,

2011. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11064-010-0320-2>. Acesso em: 09 abr. 2022.

COMIM, C. M.; FREIBERGER, V.; VENTRURA, L.; MINA, F.; FERREIRA, G. K.; MICHELS, M.; ... & DAL-PIZZOL, F.; Inhibition of indoleamine 2, 3-dioxygenase 1/2 prevented cognitive impairment and energetic metabolism changes in the hippocampus of adult rats subjected to polymicrobial sepsis. **Journal of Neuroimmunology**, Santa Catarina, v. 305, n. 167-171, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165572816302569>. Acesso em: 23 abr. 2022.

CONWAY, C. R.; GEORGE, M. S.; SACKEIM, H. A.; Toward an evidence-based, operational definition of treatment-resistant depression: when enough is enough. **JAMA psychiatry**, St Louis, v. 74, n. 1, p. 9-10, 2017. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/2569455>. Acesso em: 22 abr. 2022.

COTTER, D. R.; PARIANTE, C. M.; EVERALL, I. P.; Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications. **Brain research bulletin**, London, v. 55, n. 5, p. 585-595, 2001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0361923001005275>. Acesso em: 26 ago. 22.

CRANE, F. L.; Biochemical functions of coenzyme Q10. **Journal of the American College of Nutrition**, West Lafayette, v. 20, n. 6, p. 591-598, 2001. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07315724.2001.10719063>. Acesso em: 29 jan. 2022.

CRUZ, S. J.; KENYON, N. J.; SANDROCK, C. E.; Bench-to-bedside review: the role of nitric oxide in sepsis. **Expert review of respiratory medicine**, California, v. 3, n. 5, p. 511-521, 2009. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/ers.09.39>. Acesso em: 05 set. 2022.

CZAPSKI, G. A.; CAKALA, M.; KOPCZUK, D.; KAMINSKA, M.; STROSZNAJDER, J. B.; Inhibition of nitric oxide synthase prevents energy failure and oxidative damage evoked in the brain by lipopolysaccharide. **Pol J Pharmacol**, Warszawa, v. 56, n. 5, p. 643-6, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15591655/>. Acesso em:

DAI, C.; CHEN, X.; LI, J.; COMISH, P.; KANG, R.; TANG, D.; Transcription factors in ferroptotic cell death. **Cancer gene therapy**, Dallas TX, v. 27, n. 9, p. 645-656, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41417-020-0170-2>. Acesso em: 06 set. 2022.

DAL-PIZZOL, F.; MEDEIROS, G. F.; MICHELS, M.; MAZERAUD, A.; BOZZA, F. A.; RITTER, C.; SHARSHAR, T.; What animal models can tell us about long-term psychiatric symptoms in sepsis survivors: a systematic review. **Neurotherapeutics**, Criciúma, v. 18, n. 2, 1393-1413, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13311-020-00981-9>. Acesso em: 30 mar. 2022.

DANIELSKY, L. G.; GIUSTINA, A. D.; BADAWAY, M.; BARICHELLO, T.; QUEVEDO,

J.; DAL-PIZZOL, F.; PETRONILHO, F.; Brain Barrier Breakdown as a Cause and Consequence of Neuroinflammation in Sepsis. **Molecular Neurobiology**, Santa Catarina, v. 55, n. 1, p. 1045–1053, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-016-0356-7>. Acesso em: 17 abr. 2021.

DANTZER, R.; O'CONNOR, J. C.; LAWSON, M. A.; KELLEY, K. W.; Inflammation-associated depression: from serotonin to kynurenine. **Psychoneuroendocrinology**, United States, v. 36, n. 3, p. 426-436, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306453010002453>. Acesso em: 15 abr. 2022.

DAYANG, E-Z; LUXEN, M.; KUIPER, T.; YAN, R.; RANGARAJAN, S.; MEURS, M. V.; MOSER, J.; MOLENA, G; Pharmacological inhibition of focal adhesion kinase 1 (FAK1) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) identified via kinome profile analysis attenuates lipopolysaccharide-induced endothelial inflammatory activation. **Biomedicine e Pharmacotherapy**, Groningenm, v. 133, n. 1, p. 111073, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075333222031266X?via%3Dihub#!>. Acesso em: 27 jun. 2021.

DETKE, M. J.; RICKELS, M.; LUCKI, I.; Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. **Psychopharmacology**, Philadelphia, v. 121, n. 1, p. 66-72, 1995. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02245592>. Acesso em: 24 jan. 2022.

DE VRIES, C.; GADZHANOVA, S.; SYKES, M. J.; WARD, M.; ROUGHEAD, E.; A systematic review and meta-analysis considering the risk for congenital heart defects of antidepressant classes and individual antidepressants. **Drug Safety**, Australia, v. 44, n. 3, p. 291-312, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-020-01027-x>. Acesso em: 10 fev. 2022.

DREVETS, W. C.; Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. **Progress in brain research**, Pittsburgh, v. 126, p. 413-431, 2000. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0079612300260275>. Acesso em: 27 out. 2022.

DRYSDALE, A. T.; GROSENICK, L.; DOWHAR, J.; DUNLOP, K.; MANSOURI, F.; MENG, Y.; ... & Liston, C.; Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. **Nature medicine**, New York, v. 23, n. 1, p. 28-38, 2017. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nm.4246?TB_iframe=true&width=921.6&height=921.6. Acesso em: 19 mar. 2022.

DUNN, A. J.; BERRIDGE, C. W.; LAI, Y. I.; YACHABACH, T. L.; CRF-induced excessive grooming behavior in rats and mice. **Peptides**, Gainesville, v. 8, n. 5, p. 841-844, 1987. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0196978187900696>. Acesso em: 22 abr. 2022.

ELLENBROEK, B.; YOUN, J.; Rodent models in neuroscience research: is it a rat race?. **Disease models & mechanisms**, Wellington, v. 9, n. 10, p. 1079-1087, 2016. Disponível em: <https://journals.biologists.com/dmm/article/9/10/1079/3833/Rodent-models-in-neuroscience-research-is-it-a-rat>. Acesso em: 08 abr. 2022.

ELLMAN, G. L.; Tissue sulfhydryl groups. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, Midland, v. 82, p. 70-77, 1959. Disponível em: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.473.2434&rep=rep1&type=pdf>. Acesso em: 08 abr. 2022.

ERJAVEC, G. N.; SAGUD, M.; PERKOVIC, M. N.; STRAC, D. S.; KONJEVOD, M.; TUDOR, L.; UZUN, S.; PIVAC, N.; Depression: Biological markers and treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 105, p. 1-42, 2021. **Journal pre-proof**, Zagreb, Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278584620304553>. Acesso em: 23 mar. 2022.

ERNSTER, L.; DALLNER, G.; Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, Stockholm, v. 1271, n. 1, pág. 195-204, 1995. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0925443995000283>. Acesso em: 28 abr. 2022.

FATEMI, I.; ASKARI, P. S.; HAKIMIZADEH, E.; KAEIDI, A.; ESMAEIL-MOGHADDAM, S.; PAK-HASHEMI, M.; Allahtavakoli, M.; Chronic treatment with coenzyme Q10 mitigates the behavioral dysfunction of global cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, Iran, v. 25, n. 1, p. 39-45, 2022. Disponível em: <http://eprints.rums.ac.ir/29761/>. Acesso em: 22 abr. 2022.

FELDMAN, E.; **TRAP Assay**, Michigan. Protocols. io, 2019. Disponível em: <https://www.protocols.io/view/trap-assay-yxmvm716bv3p/v1>. Acesso em: 08 abr. 2022.

FERRARI, S.; BLANCH, J.; LAVASANI, S.; BEALL, S. C.; GIBSON, S. J.; MAGARINI, F. M.; ALBONI, S.; Depressive Disorders. In: **HIV Psychiatry**, Modena, Springer, Cham, p. 117-134, 2022. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-80665-1_6. Acesso em: 23 mar. 2022.

FILATOVA, E. V.; SHADRINA, M. I.; SLOMINSKY, P. A.; Major Depression: One Brain, One Disease, One Set of Intertwined Processes. **Cells**, Moscow, v. 10, n. 6, p. 1283, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/6/1283>. Acesso em: 25 mar. 2022.

FONTELLA, F. U.; SIQUEIRA, I. R.; VASCONCELLOS, A. P. S.; TABAJARA, A. S.; NETTO, C. A.; DALMAZ, C. ; Repeated restraint stress induces oxidative damage in rat hippocampus. **Neurochemical research**, Porto Alegre, v. 30, n. 1, p. 105-111, 2005. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11064-004-9691-6#citeas>. Acesso em: 04 set. 2022.

FORESTER, B. P.; HARPER, D. G.; GEORGAKAS, J.; RAVICHANDRAN, C.; MADURAI, N.; COHEN, B. M.; Antidepressant effects of open label treatment with coenzyme Q10 in geriatric bipolar depression. **Journal of clinical psychopharmacology**, Belmont, v. 35, n. 3, p. 338, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4414830/>. Acesso em: 07 abr. 2022.

FOSCOLOU, A.; CHRYSOHOOU, C.; DIMITRIADIS, K.; MASOURA, K.; VOGIATZI, G.; GKOTZAMANIS, V.; ... & STEFANADIS, C.; The Association of Healthy Aging with Multimorbidity: IKARIA Study. **Nutrients**, Athens, v. 13, n. 4, p. 1386, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC 8074281>. Acesso em: 07 jun. 2021.

FREYSSIN, A.; FAUCONNEAU, B.; CHASSAING, D.; BILAN, A. R.; PAGE, G.; Chronic intraperitoneal injection of polyethylene glycol 200 in mice induces hippocampal neuroinflammation. **Drug and Chemical Toxicology**, Poitiers, v. 1, n. 8, p. 1-8, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33715554/>. Acesso em: 08 jun. 2021.

GAO, Q.; HERNANDES, M. S.; Sepsis-associated encephalopathy and blood-brain barrier dysfunction. **Inflammation**, Atlanta, v. 44, n. 6, p. 2143-2150, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10753-021-01501-3>. Acesso em: 31 mar. 2022.

GAO, H. L.; YU, X. J.; QI, J.; YI, Q. Y.; JING, W. H.; SUN, W. Y.; ... & KANG, Y. M.; Oral CoQ10 attenuates high salt-induced hypertension by restoring neurotransmitters and cytokines in the hypothalamic paraventricular nucleus. **Scientific reports**, Xi'an, v. 6, n. 1, p. 1-11, 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep30301>. Acesso em: 04 set. 2022.

GODFREY, K.; Differences in excitatory and inhibitory neurotransmitter levels between depressed patients and healthy controls: a systematic review and meta-analysis. **Journal of psychiatric research**, Auckland, v. 105, p. 33-44, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022395618304473>. Acesso em: 26 ago. 2022.

GOSHEN, I.; KREISEL, T., ZIDON, O. B. M.; LICHT, T.; WEIDENFELD, J.; HUR, T. B.; YIRMIYA, R.; Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. **Molecular psychiatry**, Jerusalem, v. 13, n. 7, p. 717-728, 2008. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/4002055>. Acesso em: 03 set. 2022.

GUARAS, A.; CLEMENTE, E. P.; CALVO, E.; PEREZ, R. A.; LOPEZ, M. L.; PUJOL, C.; ... & ENRÍQUEZ, J. A.; The CoQH2/CoQ ratio serves as a sensor of respiratory chain efficiency. **Cell Rep**, Madrid, v. 15, n. 1, p. 197-209, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124716302509>. Acesso em: 28 mar. 2022.

GU, M.; MEI, X-L.; ZHAO, Y-N.; Sepsis and cerebral dysfunction: BBB damage, neuroinflammation, oxidative stress, apoptosis and autophagy as key mediators and the potential therapeutic approaches. **Neurotoxicity Research**, Changchun, v. 39, n. 2, p. 489-503, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12640-020-00270-5>. Acesso em: 06 abr. 2022.

GURURAJAN, A.; REIF, A., CRYAN, J. F.; SLATTERY, D.; The Future of rodent models in depression research. **Nature Reviews Neuroscience**, New South Wales,

v. 20, n. 11, p. 686-701, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578460>. Acesso em: 27 mai. 2021.

GRAYKOWSKI, D.; CUDABACK, E.; Don't know what you got it's gone: microglial depletion and neurodegeneration. **Department of Health Sciences**, Chicago, v. 16, n. 10, p. 1921-1927, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33642360/>. Acesso em: 20 abr. 2021.

GREENBERG, S.; FRISHMAN, W. H.; Coenzyme Q10: a new drug for cardiovascular disease. **The journal of clinical pharmacology**, New York, v. 30, n. 7, p. 596-608, 1990. Disponível em: <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/j.1552-4604.1990.tb01862.x>. Acesso em: 28 abr. 2022.

HALARIS, A.; Inflammation and depression but where does the inflammation come from?. **Current opinion in psychiatry**, Maywood, v. 32, n. 5, p. 422-428, 2019. Disponível em: https://journals.lww.com/co-psychiatry/Abstract/2019/09000/Inflammation_and_depression_but_where_does_the.10.aspx. Acesso em: 29 mar. 2022.

HANISCH, U. K.; Proteins in microglial activation-inputs and outputs by subsets. **Current Protein and Peptide Science**, Gainesville, v. 14, n. 1, p. 3-15, 2013. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cpps/2013/00000014/00000001/art00003>. Acesso em: 26 ago. 2022.

HARA, N.; CHIJIWA, M.; YARA, M.; ISHIDA, Y.; OGIWARA, Y.; INAZU, M.; ... & UCHINO, H.; Metabolomic analyses of brain tissue in sepsis induced by cecal ligation reveal specific redox alterations—protective effects of the oxygen radical scavenger edaravone. **Shock**, Tokyo, v. 44, n. 6, p. 578-584, 2015. Disponível em: https://journals.lww.com/shockjournal/FullText/2015/12000/Metabolomic_Analyses_of_Brain_Tissue_in_Sepsis.10.aspx. Acesso em: 06 abr. 2022.

HARGREAVES, I.; HEATON, R. A.; MANTHE, D.; Disorders of human coenzyme Q10 metabolism: na overview. **International Journal of Molecular Sciences**, UK, v. 21, n. 18, p. 6695, 2020. Disponível em: www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6695. Acesso em: 10 abr. 2021.

HARGREAVES, I.; HEATON, R. A.; MANTHE, D.; Coenzyme Q10 Supplementation in Fibrosis and Aging. *Reviews on Biomarker Studies in Aging and Anti-Aging Research*. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, Liverpool, v. 1178, n. 1, p. 103-112. 2019. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-030-25650-0_6. Acesso em: 30 jun. 2021.

HARGREAVES, I. P.; Ubiquinone: Cholesterol's reclusive cousin. **Annals of clinical biochemistry**, London, v. 40, n. 3, p. 207-218, 2003. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1258/000456303321610493>. Acesso em: 05 mar. 2022.

HARRIS, R. B.; ZHOU, J.; YOUNGLOOD, B. D.; Smagin, G. N.; RYAN, D. H.; Failure to change exploration or saccharin preference in rats exposed to chronic mild stress. **Physiology & behavior**, Baton Rouge, v. 63, n. 1, p. 91-100, 1997. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S003193849>

004253. Acesso em: 29 mar. 2022.

HARRISON, A. M.; THONGPRAYOON, C.; KASHYAP, R.; CHUTE, C. G.; GAJIC, O.; PICKERING, B. W.; HERASEVICH, V.; Developing the surveillance algorithm for detection of failure to recognize and treat severe sepsis. In **Mayo Clinic Proceedings**, Mayo Clinic, v. 90, n. 2, p. 166-175, 2015. Elsevier. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025619614010441>. Acesso em: 20 abr. 2022.

HATA, T.; ITOH, E.; NISHIKAWA, H.; Behavioral characteristics of SART-stressed mice in the forced swim test and drug action. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, Kowakae, v. 51, n. 4, p. 849-853, 1995. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0091305795000574>. Acesso em: 29 mar. 2022.

HE, L. W.; ZENG, L.; TAIN, N.; LI, Y.; HE, T.; TAN, D. M.; ... & TAN, Y.; Optimization of food deprivation and sucrose preference test in SD rat model undergoing chronic unpredictable mild stress. **Animal models and experimental medicine**, Chongqing, v. 3, n. 1, p. 69-78, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ame2.12107>. Acesso em: 03 set. 2022.

HERBERT, J.; GOODYER, I. M.; GROSSMAN, A. B.; HASTINGS, M. H.; DE KLOET, E. R.; LIGHTMAN, S. L.; ... & SECKL, J. R.; Do corticosteroids damage the brain?. **Journal of neuroendocrinology**, Cambridge, v. 18, n. 6, p. 393-411, 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2826.2006.01429.x>. Acesso em: 26 ago. 2022

HERRMAN, H.; PATEL, V.; KIELING, C.; BERK, M.; BUCHWEITZ, C.; CUIJPERS, P.; FURUKAWA, T. A.; ... & WOLPERT, M.; Time for united action on depression: a Lancet–World Psychiatric Association Commission. **The Lancet**, Parkville, v. 399, n. 10328, p. 957-1022, 2022. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)021413/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)021413/fulltext#%20). Acesso em: 07 mar. 2022.

HERNÁNDEZ-CAMACHO, J. D.; BERNIER, M.; LÓPEZ-LLUCH, G.; NAVAS, P.; Coenzyme Q10 supplementation in aging and disease. **Frontiers in physiology**, Sevilla, v. 9, p. 44, 2018. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2018.00044/full>. Acesso em: 04 abr. 2022.

HERNÁNDEZ, V. A.; ERIKSSON, E. K.; EDWARDS, K.; Ubiquinone-10 alters mechanical properties and increases stability of phospholipid membranes. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, Uppsala, v. 1848, n. 10, p. 2233-2243, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273615001509>. Acesso em: 04 abr. 2022.

HERNANDES, M. S.; D'AVILA, J. C.; TREVELIN, S. C.; REIS, P. A.; KINJO, E. R.; LOPES, L. R.; ... & BOZZA, F. A.; The role of Nox2-derived ROS in the development of cognitive impairment after sepsis. **Journal of Neuroinflammation**, Brazil, v. 11, n. 1, p. 1-12, 2014. Disponível em: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-2094-11-36>. Acesso em: 12 abr. 2022.

HOEPNER, C. T.; MCLNTYRE, R. S.; PAPAKOSTAS, G. I.; Impact of supplementation and nutritional interventions on pathogenic processes of mood disorders: A Review of the Evidence. **Nutrientes**, United States, v. 13, n. 3, p. 767, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33652997/>. Acesso em: 12 abr. 2021.

HOLSBOER, F.; The corticosteroid receptor hypothesis of depression. **Neuropsychopharmacology**, Munich, v. 23, n. 5, p. 477-501, 2000. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0893133X00001597>. Acesso em: 29 mar. 2022.

HONIG, A.; ELIAHOU, R.; AURIEL, E.; Confined anterior cerebral artery infarction manifesting as isolated unilateral axial weakness. **Journal of the Neurological Sciences**, Jerusalem, v. 373, p. 18-20, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022510X1630764x>. Acesso em: 05 abr. 2022.

HOSSEINI-GHALIBAF, S. N.; RANJBAR, A.; YASREBIFAR, F.; MIRZAEI, E.; MIRJALILI, M.; MOHAMMADI, Y.; MEHRPOOYA, M.; Coenzyme Q10 Supplementation on Urinary and Salivary Oxidative Stress Biomarkers in Bipolar Patients During the Depressive Episode. **The Natural Products Journal**, Mehrpooya, v. 10, n. 5, p. 664-672, 2020. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/npj/2020/00000010/00000005/art00018>. Acesso em: 17 abr. 2022.

HOTCHKISS, R. S.; MOLDAXWER, L. L.; OPAL, S. M.; REINHART, K.; TURNBULL, I. R.; VINCENT, J. L.; Sepsis and septic shock. **Nature Reviews Disease Primers**, United States, v. 2, n. 1, p. 1-21, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5538252/>. Acesso em: 06 jun. 2021.

HWANG, J. Y.; MIN, S. W.; JEON, Y. T.; HWANG, J. W.; PARK, S. H.; KIM, J. H., HAN, S. H.; Effect of coenzyme Q10 on spinal cord ischemia-reperfusion injury. **Journal of Neurosurgery: Spine**, Gyeonggi-do, v. 22, n. 4, p. 432-438, 2015. Disponível em: <https://thejns.org/spine/view/journals/j-neurosurg-spine/22/4/article-p432.xml>. Acesso em: 06 abr. 2022.

INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE; **Roteiro de Implementação de Protocolo Assistencial Gerenciado de Sepse**. ILAS, São Paulo, 5ª ed., p. 5, 2019.

JARCZAK, D.; KLUGE, S.; NIERHAUS, A.; Sepsis—pathophysiology and therapeutic concepts. **Frontiers in Medicine**, Hamburg, v. 8, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8160230/>. Acesso em: 25 mar. 2022.

JI, M. H.; XIA, D. G.; ZHU, L. Y.; ZHU, X.; ZHOU, X. Y.; XIA, J. Y.; YANG, J. J.; Short- and long-term protective effects of melatonin in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy. **Inflammation**, Nanjing, v. 41, n. 2, p. 515-529, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10753-017-0708-0#citeas>. Acesso em: 22 abr. 2022.

JIANG, Y.; WEI, Q.; LIU, W.; CHEN, Q.; CHEN, X.; YUAN, Z.; ... & WANG, C.; Exploring the Muscle Metabolomics in the Mouse Model of Sepsis-Induced Acquired Weakness. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**,

Chongqing, v. 2022, 2022. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2022/6908488/>. Acesso em: 28 fev. 2022.

JORDÃO, V. N.; NASCIMENTO, L. A. P.; LIMA, V. G. B.; FARAH, M. C.; GUIMARÃES, H. P.; Sepsis: uma discussão sobre as mudanças de seus critérios diagnósticos. **Brazilian Journal of Health Review**, São Paulo, v. 2, n. 2, p. 1294-1312, 2019. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/1345/1217>. Acesso em: 12 mar. 2022.

JOSHI, Y. B.; PRATICÒ, D.; Lipid peroxidation in psychiatric illness: overview of clinical evidence. **Oxidative medicine and cellular longevity**, Philadelphia, v. 2014, 2014. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2014/828702/>. Acesso em: 07 abr. 2022.

JUNG, Y. J.; TWEEDIE, D.; SCERBA, M. T.; GREIG, N. H.; Neuroinflammation as a factor of neurodegenerative disease: thalidomide analogs as treatments. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, Baltimore, v. 7, p. 313, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2019.00313/full>. Acesso em: 25 mar. 2022.

KAGAL, U. A.; ANGADI, N. B.; Effect of coenzyme Q10 on depression paradigms in male Wistar rats and Swiss albino mice. **National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology**, Karnataka, v. 7, n. 8, p. 802-807, 2017. Disponível em: <https://www.njppp.com/index.php?mno=261500>. Acesso em: 22 abr. 2022.

KALÉN, A.; APPELKVIST, E. L.; DALNER, G.; Age-related changes in the lipid compositions of rat and human tissues. **Lipids**, Stockholm, v. 24, n. 7, p. 579-584, 1989. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02535072>. Acesso em: 28 mar. 2022.

KALUEFF, A. V.; TUOHIMAA, P.; Measuring grooming in stress and comfort. **Proc. Meas. Behav.**, UK, v. 3, p. 148-149, 2000.

KAMPA, J.; SAHIN, M.; SLOPIANKA, M.; GIAMPÁ, M.; BEDNARZ, H.; ERNST, R.; RIEFKE, B.; NIEHAUS, K.; FATANGARE, A.; Mass spectrometry imaging reveals lipid upregulation and bile acid changes indicating amitriptyline induced steatosis in a rat model. **Toxicology letters**, Bielefeld, v. 325, n. 1, p. 43-50, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378427420300564>. Acesso em: 09 jan. 2022.

KARAPETSA, M.; PITSIKA, M.; GOUTZOURELAS, N.; STAGOS, D.; BECKER, A.T.; ZAKYNTHINOS, E.; Oxidative status in ICU patients with septic shock. **Food and Chemical Toxicology**, Larissa, v. 61, p.106-111, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278691513002093>. Acesso em: 29 ago. 2022.

KATAYAMA, K.; FUJITA, T.; Studies on lymphatic absorption of 1', 2'-(3H)-coenzyme Q10 in rats. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, Eisai Co, v. 20, n. 12, p. 2585-2592, 1972. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb1958/20/12/20_12_2585/_article/-char/ja/. Acesso em: 20 abr. 2022.

KATZ, Richard J. Animal model of depression: pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, Baltimore, v. 16, n. 6, p. 965-968, 1982. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0091305782900533>. Acesso em: 29 mar. 2022.

KENDLER, K. S.; The phenomenology of major depression and the representativeness and nature of DSM criteria. **American Journal of Psychiatry**, Richmond, v. 173, n. 8, p. 771-780, 2016. Disponível em: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2016.15121509>. Acesso em: 22 mar. 2022.

KHAN, S. A.; RYALI, V. S. S. R.; BHAT, P. S.; PRAKASH, J.; SRIVASTAVA, K.; KHANAM, S.; The hippocampus and executive functions in depression. **Industrial Psychiatry Journal**, India, v. 24, n. 1, p. 18, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4525426/>. Acesso em: 27 out. 2022.

KIM, J. Y.; LEE, S. M.; Effect of ascorbic acid on hepatic vasoregulatory gene expression during polymicrobial sepsis. **Life sciences**, Gyeonggi-do, v. 75, n. 16, p. 2015-2026, 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320504005557>. Acesso em: 06 abr. 2022.

KIM, J. M.; PARK, E.; Coenzyme Q10 attenuated DMH-induced precancerous lesions in SD rats. **Journal of Nutritional Science and Vitaminology**, Kyungnam, v. 56 n.2, p.139-144, 2010. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv/56/2/56_2_139/_article/-char/ja/. Acesso em: 03 set. 2022.

KOMSIISKA, D.; PETKOV, Y.; The role of oxidative stress in the etiopathogenesis of depression. **Trakia Journal of Sciences**, Stara Zagora, v. 17, n. 1, p. 81, 2019. Disponível em: <https://doaj.org/article/a5b38ef0d97744e4ab8276dc1d9ee8f0>. Acesso em: 05 abr. 2021.

KRAEUTER, A. K.; GUEST, P. C.; SARNYAI, Z.; The forced swim test for depression-like behavior in rodents. In: Pre-Clinical Models. **Humana Press**, New York, 2019. p. 75-80. Disponível em: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-8994-2_5. Acesso em: 07 abr. 2022.

KURUTAS, E. B.; The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. **Nutrition journal**, Kahramanmaraş, v. 15, n. 1, p. 1-22, 2015. Disponível em: <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-016-0186-5?crsi=6624973122>. Acesso em: 08 abr. 2022.

LAMARÃO-VIEIRA, K.; K.; PAMPLONA-SANTOS, D.; NASCIMENTO, P. C.; CORRÊA, M. G.; BITTENCOURT, L. O.; SANTOS, S. M., ... & LIMA, R. R.; Physical exercise attenuates oxidative stress and morphofunctional cerebellar damages induced by the ethanol binge drinking paradigm from adolescence to adulthood in rats. **Oxidative medicine and cellular longevity**, Belém, v. 2019, 2019. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/6802424/>. Acesso em: 08 abr. 2022.

LASSALE, C.; BATTY, G. D.; BAGHDADLI, A.; JACKA, F.; SÁNCHEZ-VILLEGAS, A.; KIVIMAKI, M.; AKBARALY, T.; Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Molecular psychiatry**, London, v. 24, n. 7, p. 965-986, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-018-0237-8?post=bl209122019a>. Acesso em: 29 mar. 2022.

LEO, E. E. M.; CAMPOS, M. R. S.; Systemic oxidative stress: a key point in neurodegeneration—a review. **The journal of nutrition, health & aging**, Mérida, Yucatán, v. 23, n. 8, p. 694-699, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12603-019-1240-8>. Acesso em: 02 set. 2022.

LI, L.; DU, J.; LIAN, Y.; ZHANG, Y.; LI, X.; LIU, Y.; ... & WU, T.; Protective effects of coenzyme Q10 against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in PC12 cell: the role of Nrf2 and antioxidant enzymes. **Cellular and molecular neurobiology**, Dongguan, v. 36, n. 1, p. 103-111, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10571-015-0224-4>. Acesso em: 03 set. 2022.

LIDDELOW, S. A.; GUTTENPAN, K. A.; CLARKE, L. E.; BENNETT, F. C.; BOHLEN, C. J.; SCHIRMER, L.; ... & BARRES, B. A.; Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. **Nature**, United States, v. 541, n. 7638, p. 481-487, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature21029>. Acesso em: 26 ago. 2022.

LIM, S. Y.; KIM, E. J.; KIM, A.; LEE, H. J.; CHOI, H. J.; YANG, S. J.; Nutritional Factors Affecting Mental Health. **Clinical Nutrition Research**, Nowon-gu, v. 5, n. 3, p. 143-52, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27482518/>. Acesso em: 27 mai. 2021.

LIMA, N. K. S.; FARIAS, W. R.; CIRILO, M. A.; OLIVEIRA, A. G.; FARIAS, J. S.; AIRES, R. S.; MUZI-FILHO, H.; PAIXÃO, A. D. O.; VIEIRA, L. D.; Renal ischemia-reperfusion leads to hypertension and changes in proximal tubule Na⁺ transport and renin-angiotensin-aldosterone system: Role of NADPH oxidase. **Life Sciences**, Recife, v. 266, p. 118879, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320520316325>. Acesso em: 08 abr. 2022.

LIDDELOW, S. A.; BARRES, B. A.; Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential. **Immunity**, Stanford, v. 46, n. 6, p. 957-967, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761317302340>. Acesso em: 26 ago. 2022.

LINDQVIST, D.; DHABHAR, F. S.; JAMES, S. J.; HOUGH, C. M.; JAIN, F. A.; BERSANI, F. S.; ... & MELLON, S.; Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression. **Psychoneuroendocrinology**, San Francisco, v. 76, p. 197-205, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306453016306862>. Acesso em: 07 abr. 2022.

LING-HU, T.; LIU, S. B.; GAO, Y.; HAN, Y. M.; TIAN, J. S.; QIN, X. M.; Stable Isotope-Resolved Metabolomics Reveals the Abnormal Brain Glucose Catabolism in Depression Based on Chronic Unpredictable Mild Stress Rats. **Journal of Proteome**

Research, Taiyuan, v. 20, n. 7, p. 3549-3558, 2021. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jproteome.1c00155#>. Acesso em: 31 mar. 2022.

LIU, B.; LIU, J.; WANG, M.; ZHANG, Y.; LI, L.; Bangshan et al. From serotonin to neuroplasticity: evolution of theories for major depressive disorder. **Frontiers in cellular neuroscience**, Changsha, v. 11, p. 305, 2017. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2017.00305/full>. Acesso em: 23 mar. 2022.

LIU, C. S.; ADIBFAR, A.; HERRMANN, N.; GALLAGHER, D.; LANCTOT, K. L.; Evidence for Inflammation-Associated Depression. **Curr. Top. Behav. Neurosci**, Toronto, 31, 3–30, 2017. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/7854_2016_2. Acesso em: 20 mar. 2022.

LIU, B.; QU, L.; YAN, S.; Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity. **Cancer cell international**, Zhejiang, v. 15, n. 1, p. 1-6, 2015. Disponível em: <https://cancer-ci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-015-0260-7>. Acesso em: 03 set. 2022.

MAES, M.; GALECKI, P.; CHANG, Y. S.; BERK, M.; A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro) degenerative processes in that illness. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, Thailand, v. 35, n. 3, p. 676-692, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278584610001776>. Acesso em: 07 abr. 2022.

MAES, M.; MIHAYLOVA, I.; KUBERA, M.; UYTTERHOEVEN, M.; VRYDAGS, N.; BOSMANS, E; Lower plasma Coenzyme Q 10 in depression: a marker for treatment resistance and chronic fatigue in depression and a risk factor to cardiovascular disorder in that illness. **Neuroendocrinology Letters**, Belgium, v. 30, n. 4, p. 462-469, 2009.

MANTHE, D.; HEATON, R. A.; HARGREAVES, I. P.; Coenzyme Q10 and Immune Function: An Overview. **Antioxidants**, Liverpool, v. 10, n. 5, p. 759, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/5/759/htm>. Acesso em: 19 jan. 2022.

MARAVAR, J. G.; CORDERO, M. D.; ÁVILA, M. O.; VEGA, A. F.; MATA, M. L.; PAVÓN, A. D.; MIGUEL, M.; CALERO, C. P.; PAZ, M. V.; COTÁ, N. D.; ALCÁZAR, J. A. S.; Coenzyme q10 therapy. **Molecular Syndromology**, Spain, v. 5, n. 3-4, p. 187-197, 2014. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/360101>. Acesso em: 09 jan. 2022.

MARGOTTI, W.; GIUSTINA, A. D.; SOUZA, M. P. G.; HUBNER, M.; CIDREIRA, T.; DENICOL, T. L.; ... & PETRONILHO, F.; Aging influences in the blood-brain barrier permeability and cerebral oxidative stress in sepsis. **Experimental Gerontology**, Tubarão, v. 140, p. 111063, 2020. Disponível em: Acesso em: 15 mar. 2022.

MARTELLI, A.; TESTAI, L.; COLLETTI, A.; CICERO, A. F. G.; Coenzyme Q10: Clinical Applications in Cardiovascular Diseases. **Antioxidants**, Pisa, v. 9, n. 4, p. 341, 2020. Disponível em: www.mdpi.com/2076-3921/9/4/341. Acesso em: 14 mai. 2021.

MELLON, S. H.; WOLKOWITZ, O. M.; SCHONEMANN, M. D.; EPEL, E. S.; ROSSER, R.; BURKE, H. B.; ... & COLE, S. W.; Alterations in leukocyte transcriptional control pathway activity associated with major depressive disorder and antidepressant treatment. **Translational psychiatry**, California, v. 6, n. 5, p. 821-821, 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/tp201679>. Acesso em: 07 abr. 2022;

MESSARIS, E.; MEMOS, N.; CHATZIGIANNI, E.; KONSTADOUAKIS, M. M.; MENENAKOS, E.; KATSARAGAKIS, S.; ... & ANDROULAKIS, G.; Time-dependent mitochondrial-mediated programmed neuronal cell death prolongs survival in sepsis. **Critical care medicine**, Athens, v. 32, n. 8, p. 1764-1770, 2004. Disponível em: https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2004/08000/Time_dependent_mitochondrial_mediated_programmed.20.aspx. Acesso em: 15 mar. 2022.

MICHELS, M.; ÁVILA, P.; PESCADOR, B.; VIEIRA, A.; ABATTI, M.; CUCKER, L.; ... & DAL-PIZZOL, F.; Microglial Cells Depletion Increases Inflammation and Modifies Microglial Phenotypes in an Animal Model of Severe Sepsis. **Molecular Neurobiology**, Criciúma, v. 56, n. 11, p. 7296-7307, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31020614/>. Acesso em: 27 jun. 2021.

MICHELS, M.; VIVEIRA, A. S.; VUOLO, F.; ZAPELINI, H. G.; MENDONÇA, B.; MINA, F.; ... & DAL-PIZZOL, F.; The role of microglia activation in the development of sepsis-induced long-term cognitive impairment. **Brain, behavior, and immunity**, Criciúma, v. 43, p. 54-59, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889159114003924>. Acesso em: 15 mar. 2022.

MILANESCHI, Y.; LAMERS, F.; PEYROT, W. J.; ABDWLLAOUI, A.; WILLEMSSEN, G.; HOTTENGA, J. J.; ... & PENNINX, B. W.; Polygenic dissection of major depression clinical heterogeneity. **Molecular psychiatry**, Amsterdam, v. 21, n. 4, p. 516-522, 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/mp201586>. Acesso em: 20 mar. 2022.

MILIOLI, M. V. M.; BURGER, H.; OLIVERI, R.; MICHELS, M.; ÁVILA, P.; ABATTI, M.; ... & DAL-PIZZOL, F.; The impact of age on long-term behavioral and neurochemical parameters in an animal model of severe sepsis. **Neuroscience Letters**, Criciúma, v. 708, p. 134339, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394019304380>. Acesso em: 16 abr. 2022.

MIRANDA, G. H. N.; GOMES, B. A. Q.; BITTENCOURT, L. O.; ARAGÃO, W. A. B.; NOGUEIRA, L. S.; DIONIZIO, A. S.; BUZALAF, M. A. R.; MONTEIRO, M. C.; LIMA, R. R.; Chronic Exposure to Sodium Fluoride Triggers Oxidative Biochemistry Misbalance in Mice: Effects on Peripheral Blood Circulation. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, Belém, v. 8, 2018. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2018/8379123/>. Acesso em: 08 abr. 2022.

MIRESCU, C.; GOULD, E.; Stress and adult neurogenesis. **Hippocampus**, Princeton, v. 16, n. 3, p. 233-238, 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hipo.20155>. Acesso em: 30 mar. 2022.

MOLENDIJK, M.; MOLERO, P.; SÁNCHEZ-PEDRENO, F. O.; DOES, W. V.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A.; Diet quality and depression risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. **Journal of affective disorders**, Spain, v. 226, p. 346-354, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032717307048>. Acesso em: 29 mar. 2022.

MORAES, C. A.; ZAVERUCHA-DO-VALLE, C.; FLEURANCE, R.; SHARSHAR, T.; BOZZA, F. A.; D'AVILA, J.; Neuroinflammation in Sepsis: molecular pathways of microglia activation. **Pharmaceuticals**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 5, p. 416, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8147235/>. Acesso em: 08 jun. 2021.

MORETTI, M.; BUDNI, J.; RIBEIRO, C. M.; RIEGER, D. K.; LEAL, R. B.; RODRIGUES, A. L. S.; Subchronic administration of ascorbic acid elicits antidepressant-like effect and modulates cell survival signaling pathways in mice. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, Florianópolis, v. 38, p. 50-56, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0955286316303539>. Acesso em: 25 mar. 2022.

MORRIS, G.; ANDERSON, G.; DEAN, O.; BERK, M.; GALECKI, P.; MARTIN-SUBERO, M.; MAES, M.; The glutathione system: a new drug target in neuroimmune disorders. **Molecular neurobiology**, Australia, v. 50, n. 3, p. 1059-1084, 2014. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-014-8705-x>. Acesso em: 03 set. 2022.

MURAWSKA-CIALOWICZ, E.; WIATR, M.; CIALOWICZ, M.; ASSIS, G. G.; BOROWICZ, W.; ROCHA-RODRIGUES, S.; PAPROCKA-BOROWICZ, M.; MARQUES, A.; BDNF Impact on Biological Markers of Depression—Role of Physical Exercise and Training. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Wrocław, v. 18, n. 14, p. 7553, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8307197/>. Acesso em: 30 mar. 2022.

NAVARRÉ, B. M.; LAGGART, J. D.; CRAFT, R. M.; Anhedonia in postpartum rats. **Physiology & behavior**, Pullman, v. 99, n. 1, p. 59-66, 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031938409003308>. Acesso em: 03 set. 2022.

NAZIR, A.; KHAN, K.; MAAN, A.; ZIA, R.; GIORNO, L.; SCHROEN, K.; Membrane separation technology for the recovery of nutraceuticals from food industrial streams. **Trends in Food Science & Technology**, Al Ain, v. 86, p. 426-438, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924224418303832>. Acesso em: 20 ago. 2022.

NEERGHEEN, V.; HARGREAVES, I.; Secondary coenzyme Q10 deficiency: Causes and consequence. Coenzyme Q10: Uses, Health Effects and Use in Disease; Grigoryeva, S.; **Nova Science Publishers**, United States, v. 1, n. 1, p. 89-110, 2018.

NEMEROFF, C. B.; VALE, W. W.; The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery. **Journal of Clinical Psychiatry**, United States, v. 66, p. 5, 2005. Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/wp-content/uploads/20>

21/02/15386_neurobiology-depression-inroads-treatment-drug-discovery.pdf. Acesso em: 26 ago. 2022.

NOVOCHADLO, M.; GOLDIM, M. P.; BONFANTE, S.; JOAQUIM, L.; MATHIAS, K.; METZKER, K.; ... & PETRONILHO, F.; Folic acid alleviates the blood brain barrier permeability and oxidative stress and prevents cognitive decline in sepsis-surviving rats. **Microvascular Research**, Tubarão, v. 137, p. 104193, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026286221000637>. Acesso em: 15 mar. 2022.

NYARIKI, J. N.; OCHOLA, L. A.; JILLANI, N. E.; NYAMWEYA, N. O.; AMWAYI, P. E.; YOLE, D. S.; ... & ISAAC, A. O.; Oral administration of Coenzyme Q10 protects mice against oxidative stress and neuro-inflammation during experimental cerebral malaria. **Parasitology international**, Nairobi, v. 71, p. 106-120, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1383576918303453>. Acesso em: 05 set. 2022.

OLIVERI, R.; MICHELS, M.; PESCADOR, B.; DOMINGUINI, D.; QUEVEDO, J.; PIZZOL, F. D.; The additive effect of aging on sepsis-induced cognitive impairment and neuroinflammation. **Journal of Neuroimmunology**, Criciúma, v. 314, n. 1, p. 1-7, 2019. Disponível em: [https://www.jni-journal.com/article/S0165-5728\(17\)30377-6/fulltext](https://www.jni-journal.com/article/S0165-5728(17)30377-6/fulltext). Acesso em: 14 abr. 2021.

OLIVIERI, R. F.; O papel da sepse e da idade como insultos inflamatórios na progressão do declínio cognitivo e sua contribuição para neurodegeneração. **UNESC**, Criciúma, 2019. Disponível em: <http://repositorio.unesc.net/handle/1/7256>. Acesso em: 05 set. 2022.

OPPEDISANO, F.; MAIUOLO, J.; GLIOZZI, M.; MUSOLINO, V.; CARRESI, C.; NUCERA, S.; ... & MOLLACE, V.; The potential for natural antioxidant supplementation in the early stages of neurodegenerative disorders. **International journal of molecular sciences**, Catanzaro, v. 2, n. 7, p. 2618, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/7/2618>. Acesso em: 06 abr. 2022.

OZER, E., K.; GOKTAS, M. T.; KILINC, I.; PEHLIVAN, S.; BARISKANER, H.; UGURLUOGLU, C.; ISKIT, A. B.; Coenzyme Q10 improves the survival, mesenteric perfusion, organs and vessel functions in septic rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, Turkey, v. 91, n. 1, p. 912-919, 2017. Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez37.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0753332217308971?via%3Dihub>. Acesso em: 08 jun. 2021.

PADOVAN, C. M.; GUIMARÃES, F. S.; Antidepressant-like effects of NMDA-receptor antagonist injected into the dorsal hippocampus of rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, Ribeirão Preto, v. 77, n. 1, p. 15-19, 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091305703002910>. Acesso em: 10 jun. 2021.

PALA, R.; ORHAN, C.; TUZCU, M.; SAHIN, N.; ALI, S.; CINAR, V.; ... & SAHIN, K.; Coenzyme Q10 Supplementation Modulates NFκB and Nrf2 pathways in exercise training. **Journal of sports science & medicine**, Elazig, v. 15, n. 1, p. 196, 2016.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4763840/>. Acesso em: 05 set. 2022.

PANDYA, C.; HOWELL, K.; PILLAI, A.; Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders. **Progress Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, Augusta, GA, v. 46, n. 1, p. 214-223, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278584612002722>. Acesso em: 09 abr. 2021.

PARIANTE, C M.; The glucocorticoid receptor: part of the solution or part of the problem?. **Journal of psychopharmacology**, London, v. 20, n. 4_suppl, p. 79-84, 2006. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1359786806066063>. Acesso em: 26 ago. 2022.

PEKNY, M.; PEKNA, M.; Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: costs and benefits. **Physiological reviews**, Parkville, v. 94, n. 4, p. 1077-1098, 2014. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00041.2013>. Acesso em: 26 ago. 2022.

PEKNY, M.; PEKNA, M.; MESSING, A.; STEINHAUSER, C.; LEE, J. M.; PARPURA, V.; HOL, E. M.; SOFRONIEW, M.V.; VERKHRATSKY, A.; Astrocytes: a central element in neurological diseases. **Acta Neuropathologica**, Parkville, v. 131, n. 3, p. 323-345, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26671410/>. Acesso em: 08 jun. 2021.

PERRY, V. H.; NICOLL, J. A. R.; HOLMES, C.; Microglia in neurodegenerative disease. **Nature Reviews Neurology**, Southampton, v. 6, n. 4, p. 193-201, 2010. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2010.17>. Acesso em: 26 ago. 2022.

PFAFFL, M. W. A.; A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. **Nucleic Acids Research**, Germany, v. 29, n. 9, p. 2002-2007, 2001. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/29/9/e45/2384081?login=false>. Acesso em: 25 jan. 2022.

PLATA, A.; LEBEDEVA, A.; DENISOV, P.; NOSOVA, O.; POSTNIKOVA, T. Y.; PIMASHKIN, A.; ... & SEMYANOV, A.; Astrocytic atrophy following status epilepticus parallels reduced Ca²⁺ activity and impaired synaptic plasticity in the rat hippocampus. **Frontiers in molecular neuroscience**, Nizhny Novgorod, v. 11, p. 215, 2018. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2018.00215/full>. Acesso em: 26 ago. 2022.

PRAVST, I.; ZMITEK, K.; ZMITEK, J.; Coenzyme Q10 cotens in foods and fortification strategies. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, Ljubljana, v. 50, n. 4, p. 269-280, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301015/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

RAHMAN, S.; SHANTA, A. A.; DARIA, S.; NAHAR, Z.; SHAHRIAR, M.; QUSAR, M. S.; ISLAM, S. M. A.; BHUIYAN, M. A.; ISLAM, M. R.; Increased serum resistin but not G-CSF levels are associated in the pathophysiology of major depressive

disorder: Findings from a case-control study. **Plos one**, Farmgate, Dhaka, v. 17, n. 2, p. e0264404, 2022. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0264404>. Acesso em: 25 mar. 2022.

RAHMAWATI, N. A.; KARIMAH, A.; AMIN, M. M.; Inflammation in Depression. **Jurnal Psikiatri Surabaya**, Surabaya, v. 10, n. 2, p. 50-56, 2021. Disponível em: <https://www.e-journal.unair.ac.id/JPS/article/view/22045>. Acesso em: 23 mar. 2022.

RAMIS, M., R.; SARUBBO, F.; MORANTA, D.; TEJADA, S.; LLADÓ, J.; MIRALLES, A.; ESTEBAN, S.; Cognitive and neurochemical changes following polyphenol-Enriched diet in rats. **Nutrients**, Spain, v. 13, n. 1, p. 59, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13010059> Acesso em: 05 abr. 2021.

RAMAKERS, C.; RUIJTER, J. M.; DEPREZ, R. H. L.; MOORMAN, A. F. M.; Assumption-465 free analysis of quantitative real-time polymerase chain reaction (PCR) data. **Neuroscience Letters**, Amsterdam, v. 339, n. 1, p. 62–66, 2003. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394002014234>. Acesso em: 03 abr. 2021.

RANSOHOFF, R. M.; CARDONA, A. E.; The myeloid cells of the central nervous system parenchyma. **Nature**, United States, v. 468, n. 7321, p. 253-262, 2010. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature09615>. Acesso em: 26 ago. 2022.

RIBEIRO, A. C. A. F.; BATISTA, T. H.; ROJAS, V. C. T.; GIUSTI-PAIVA, A.; VILELA, F. C.; Metabolic syndrome accentuates post-traumatic stress disorder-like symptoms and glial activation. **Behavioural Brain Research**, Alfenas, v. 384, n. 1, p. 112557, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166432819316547>. Acesso em: 30 jun. 2021.

RITTIRSCH, D.; HUBER-LANG, M. S.; FLIERL, M. A.; WARD, P. A.; Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture. **Nature protocols**, Michigan, v. 4, n. 1, p. 31-36, 2009. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nprot.2008.214?mes sage=remove&type=access_denied. Acesso em: 24 jan. 2021.

RIVERO, J. M. S.; MALDONADO, C. J. P.; CABELLO, S. P.; CÓRDOBA, M. A.; GARCÍA, I. V.; CABEZA, M. M.; CARRILLO, A. S.; REY, M. T.; ALCÁZAR, J. A. S.; Coenzyme Q10 Analogues: Benefits and challenges for therapeutics. **Antioxidants**, Sevilla, v. 10, n. 2, p. 236, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/2/236/htm>. Acesso em: 27 mai. 2021.

RIZVI, S. I.; MAURYA, P. K.; Alterations in antioxidant enzymes during aging in humans. **Molecular biotechnology**, Allahabad, v. 37, n. 1, p. 58-61, 2007. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12033-007-0048-7>. Acesso em: 04 set. 2022.

RODICK, T. C.; SEIBELS, D.R.; BABU, J. R.; HUGGINS, K. W.; REN, G.; MATHEWS, S. T.; Potential role of coenzyme Q10 in health and disease conditions. **Nutrition and Dietary Supplements**, Birmingham, AL, v. 10, n. 1, p. 1-11, 2018. Disponível em: https://www.dovepress.com/articles.php?article_id=36795.

Acesso em 17 jan. 2022.

ROSA, P.; NEIS, V.; RIBEIRO, C.; MORETTI, M.; RODRIGUES, A.; Antidepressant-like effects of ascorbic acid and ketamine involve modulation of GABAA and GABAB receptors. **Pharmacological Reports**, Florianópolis, v. 68, n. 5, p. 996–1001, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1734114016300500>. Acesso em: 10 mar. 2021.

RUBIO, I.; OSUCHOWSKI, M. F.; SHANKAR-HARI, M.; SKIRECKI, T.; WINKLER, M. S.; LACHMANN, G.; ROSÉE, P. L.; MONNERET, G.; et al.; Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. **The Lancet Infectious Diseases**, Jena, v. 19, n. 12, p. 422-436, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1473309919305675>. Acesso em: 31 mar. 2022.

SALEHPOUR, F.; FARAJDOKTH, F.; CASSANO, P.; ETEGHAD, S.; ERFANJ, M.; HAMBLIN, M.; ... & MAHMOUDI, J.; Near-Infrared Photobiomodulation Combined with Coenzyme Q10 for Depression in a Mouse Model of Restraint Stress: Reduction in Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Apoptosis. **Brain Research Bulletin**, Tabriz, v. 144, n. 1, p. 213-222, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6309497/>. Acesso em: 21 abr 2021.

SARMIENTO, A.; DIAZ-CASTRO, J.; PULIDO-MORAN, M.; KAJARABILLE, N.; GUISADO, R.; OCHOA, J.; Coenzyme Q10 supplementation and exercise in healthy humans: A systematic review. **Current Drug Metabolism**, Netherlands, v. 17, n. 4, p. 345-358, 2016. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cdm/2016/00000017/00000004/art00007>. Acesso em: 04 abr. 2022.

SCHEDLOWSKI, M.; ENGLER, H.; GRIGOLEIT, J-S.; Endotoxin-induced experimental systemic inflammation in humans: a model to disentangle immune-to-brain communication. **Brain, behavior, and immunity**, Essen, v. 35, p. 1-8, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889159113004704>. Acesso em: 24 ago. 2022.

SCHEGGI, S.; MONTIS, M. G.; GAMBARANA, C.; Making sense of rodent models of anhedonia. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, Siena, v. 21, n. 11, p. 1049-1065, 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/ijnp/article/21/11/1049/5104314?login=false>. Acesso em: 15 abr. 2022.

SEEHOFER, D.; SCHIRMEIER, A.; BENGMARK, S.; CHO, S. Y. R.; KOCH, M.; LEDERER, A.; ... & NUSSLER, A. K.; Curcumin attenuates oxidative stress and inflammatory response in the early phase after partial hepatectomy with simultaneous intraabdominal infection in rats. **Journal of Surgical Research**, Brelin, v. 159, n. 1, p. 497-502, 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022480408015588>. Acesso em: 06 abr. 2022.

SERCHOV, T.; VAN CALKER, D.; BIBER, K.; Sucrose preference test to measure anhedonic behaviour in mice. **Bio-protocol**, Freiburg, v. 6, n. 19, p. e1958-e1958, 2016. Disponível em: <https://bio-protocol.org/e1958>. Acesso em: 03 set. 2022.

SESCOUSSE, G.; CALDÚ, X.; SEGURA, B.; DREHER, J. C.; Processing of primary and secondary rewards: a quantitative meta-analysis and review of human functional neuroimaging studies. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, Bron, France, v. 37, n. 4, p. 681-696, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/Science/article/abs/pii/S0149763413000377>. Acesso em: 18 abr. 2022.

ŞENER, G.; TOKLU, H.; KAPUCU, C.; ERCAN, F.; ERKANLI, G.; KAÇMAZ, A.; ... & YEGEN, B. Ç.; Melatonin protects against oxidative organ injury in a rat model of sepsis. **Surgery today**, Istanbul, v. 35, n. 1, p. 52-59, 2005. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00595-004-2879-1>. Acesso em: 15 mar. 2022.

SHAFABI, M. J.; SALESI, M.; REZAEI, R.; DARYANOOSH, F.; The Impact of Resistance Training With Coenzyme Q10 Supplementation on Antioxidant Value of Nuclear Factor-Erythroid-2-Related Factor 2 in Young Male Rats. **Hormozgan Medical Journal**, Shiraz, v. 26, n. 1, p. 7-11, 2022. Disponível em: <https://hmj.hums.ac.ir/Article/hmj-930>. Acesso em: 05 set. 2022.

SHELIN, Y. I.; MITTLER, B. L.; MINTUN, M. A. **The hippocampus and depression. European Psychiatry**, St. Louis, v. 17, n. S3, p. 300s-305s, 2002. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/european-psychiatry/article/abs/hippocampus-and-depression/7C96507967C07BA895242CF68A2F38E7>. Acesso em: 27 out. 2022.

SHENG, L. T.; JIANG, Y. W.; PAN, A.; KOH, W. P.; Dietary total antioxidant capacity and mortality outcomes: the Singapore Chinese Health Study. **European Journal of Nutrition**, Wuhan, p. 1-8, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-022-02812-3>. Acesso em: 20 fev. 2022.

SHETH, C.; OMBACH, H.; OLSON, P.; RENSHAW, P. F.; KANEKAR, S.; Increased anxiety and anhedonia in female rats following exposure to altitude. **High altitude medicine & biology**, Utah, v. 19, n. 1, p. 81-90, 2018. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/ham.2017.0125>. Acesso em: 22 abr. 2022.

SIQUEIRA, I. R.; FOCHESSATTO, C.; ANDRADE, A.; SANTOS, M.; HAGEN, M.; KLEIN, A. B.; NETTO, C. A.; Total antioxidant capacity is impaired in different structures from aged rat brain. **International journal of developmental neuroscience**, Porto Alegre, v. 23, n. 8, p. 663-671, 2005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0736574805000559>. Acesso em: 06 set. 2022.

SILVEIRA, C. C. S. M.; FERNANDES, L. M. P.; SILVA, M. L.; LUIZ, D. A.; GOMES, A. R. Q.; MONTEIRO, ... & MAIA, C. S. F.; Neurobehavioral and Antioxidant Effects of Ethanolic Extract of Yellow Propolis. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, Belém, p. 2906953, 2016. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2016/2906953/>. Acesso em: 08 abr. 2022.

SILVESTRE, F.; Danielski, L. G.; Michels, M.; Florentino, D.; Vieira, A.; Souza, L.; ... & Petronilho, F.; Effects of organoselenium compounds on early and late brain

biochemical alterations in sepsis-survivor rats. **Neurotoxicity research**, Tubarão, v. 26, n. 4, p. 382-391, 2014. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12640-014-9475-y>. Acesso em: 06 abr. 2022.

SINGER, M.; DEUTSCHMAN, C. S.; SEYMOUR, C. W.; SHANKAR-HARI, M.; ANNANE, D.; BAUER, M.; ANGUS, D. C.; The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). **Jama**, London, v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2492881>. Acesso em: 30 mar. 2022.

SINGH, A.; KUKRETI, R.; SASO, L.; KUKRETI, S.; Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. **Molecules**, Delhi, v. 24, n. 8, p. 1583, 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/8/1583>. Acesso em: 05 abr. 2022.

SONG, M. H.; KIM, H-N.; LIM, Y.; JANG, I. S.; Effects of coenzyme Q10 on the antioxidante system in SD rats exposed to lipopolysaccharide-induced toxicity. **Laboratory Animal Research**, Jinju, v. 33, n. 1, p. 24-31, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5385279/>. Acesso em: 20 jun. 2021.

SOUSA, M. S. B.; ALVES, D. V. D. S.; MONTEIRO, H. M. C.; GOMES, D. A.; LIRA, E. C.; SANTOS, A. A.; Sepsis impairs the propagation of cortical spreading depression in rats and this effect is prevented by antioxidant extract. **Nutritional Neuroscience**, Recife, v. 24, n. 2, p. 130-139, 2021. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1028415X.2019.1602987>. Disponível em: 06 abr. 2022.

SPENCER-SEGAL, J. L.; SINGER, B. H.; LABORC, K.; SOMAYAIL, K.; WATSON, S. J.; STANDIFORS, T. J., AKIL, H.; Sepsis survivor mice exhibit a behavioral endocrine syndrome with ventral hippocampal dysfunction. **Psychoneuroendocrinology**, Ann Arbor, MI, 117, 104679, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306453020300986>. Acesso em: 22 abr. 2022m

STURMAN, O.; GERMAIN, P-L.; BOHACEK, J.; Exploratory rearing: a context-and stress-sensitive behavior recorded in the open-field test. **Stress**, Zurich, v. 21, n. 5, p. 443-452, 2018. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10253890.2018.1438405>. Acesso em: 21 abr. 2022.

SULHAN, S.; KRISTOPHER, A. L.; LEE, A. S.; JASON, H. H.; Neuroinflammation and Blood-Brain Barrier Disruption Following Traumatic Brain Injury: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. **Journal of Neuroscience Research**, Temple, Texas, v. 98, n. 1, p. 19-28, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6437022/>. Acesso em: 10 abr. 2021.

SWEENEY, M. D.; ZHAO, Z.; MONTAGNE, A.; NELSON, A. R.; ZLOKOVIC, B. V.; Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. **Physiological Reviews**, Los Angeles, v. 99, n. 1, p. 21-78, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6335099/>. Acesso em: 17 abr. 2021.

SZCZYPKA, M. S.; KWOK, K.; BROT, M. D.; MARCK, B. T.; MATSUMOTO, A. M.; DONAHUE, B. A.; PALMITER, R. D.; Dopamine production in the caudate putamen restores feeding in dopamine-deficient mice. **Neuron**, Seattle, WA, v. 30, n. 3, p. 819-828, 2001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627301003191>. Acesso em: 24 jan. 2022.

TOYAMA, R. P.; Avaliação comportamental e bioquímica de camundongos submetidos a um modelo experimental de inflamação associada à criolesão. 68. f. 2016. **Dissertação de Mestrado**, UFSC, Florianópolis, 2012. Disponível em: <https://core.ac.uk/reader/30377242>. Acesso em: 11 abr. 2021.

TSUNEKI, H.; TOKAI, E.; SUZUKI, T.; SEKI, T.; OKUBO, K.; WADA, T.; ... & SASAOKA, T.; Protective effects of coenzyme Q10 against angiotensin II-induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. **European journal of pharmacology**, Toyama, v. 701, n. 1-3, p. 218-227, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014299913000022>. Acesso em: 03 set. 2022.

UDIT, S.; BLANKE, K.; CHIU, I. M.; Somatosensory and autonomic neuronal regulation of the immune response. **Nature Reviews Neuroscience**, Boston, v. 1, p. 1-15, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41583-021-00555-4>. Acesso em: 29 mar. 2022.

VALLE, F. P.; Effects of strain, sex, and illumination on open-field behavior of rats. **The American Journal of Psychology**, Columbia, v. 83, p.103-111, 1970. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/1420860>. Acesso em: 17 fev. 2022.

VAN HORSSSEN, R.; TEN HAGEN, T. L. M.; EGGERMONT, A. M. M.; TNF- α in cancer treatment: molecular insights, antitumor effects, and clinical utility. **The oncologist**, Rotterdam, v. 11, n. 4, p. 397-408, 2006. Disponível em: <https://academic.oup.com/oncolo/article-abstract/11/4/397/6397077>. Acesso em: 18 mar. 2022.

VARKOUHI, A. K.; HE, X.; MONTEIRO, A. P. T.; AMATULLAH, H.; TSOPORIS, J. N.; GUPTA, S.; EKTESABI, A. M.; ... & SANTOS, C. C.; Immunophenotypic characterization and therapeutics effects of human bone marrow- and umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells in an experimental model of sepsis. **Experimental Cell Research**, Canada, v. 399, n. 2, p. 112473, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014482721000045>. Acesso em: 23 ago. 2022.

VERKHRATSKY, A.; NEDERGAARD, M.; Physiology of astroglia. **Physiological reviews**, Rochester, New York, v. 98, n. 1, p. 239-389, 2018. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00042.2016>. Acesso em: 26 ago. 2022.

VERKHRATSKY, A.; STEARDO, L.; PARPURA, V.; MONTANA, V.; Translational potential of astrocytes in brain disorders. **Progress in neurobiology**, Manchester, v. 144, p. 188-205, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301008215300265>. Acesso em: 26 ago. 2022.

WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A.; The open field test: a critical review. **Psychol Bull**, Washington, v. 83, p. 482-504, 1976.

WANG, Q.; LIU, D.; SONG, P.; ZOU, M. H.; Deregulated tryptophan-kynurenine pathway is linked to inflammation, oxidative stress, and immune activation pathway in cardiovascular diseases. **Frontiers in Bioscience (Landmark edition)**, Oklahoma City, v. 20, n. 1, p. 1116–1143, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>. Acesso em: 04 set. 2022.

WANG, Y.; Y.; WEI, H.; TONG, J.; JI, M.; YANG, J.; pSynGAP1 disturbance-mediated hippocampal oscillation network impairment might contribute to long-term neurobehavioral abnormalities in sepsis survivors. **Aging (Albany NY)**, Zhengzhou, v. 12, n. 22, p. 23146, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7746391/>. Acesso em: 03 set. 2022.

WANG, S. H.; OWENS, T.; JOHNSON, A.; DUFFY, E. A.; Evaluating the Feasibility and Efficacy of a Pediatric Intensive Care Unit Diary. **Critical Care Nursing Quarterly**, Ann Arbor, v. 45, n. 1, p. 88-97, 2022. Disponível em: https://journals.lww.com/ccnq/Abstract/2022/01000/Evaluating_the_Feasibility_and_Efficacy_of_a.13.aspx. Acesso em: 20 mar. 2022.

WANG, X.; SONG, Y.; CHEN, J.; ZHANG, S.; LE, Y.; XIE, Z.; ... & TONG, J.; Subcutaneous administration of β -hydroxybutyrate improves learning and memory of sepsis surviving mice. **Neurotherapeutics**, Changsha, v. 17, n. 2, p. 616-626, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13311-019-00806-4>. Acesso em: 05 set. 2022.

WEBER, C.; BYSTED, A.; HTLNMER, G.; The coenzyme Q10 content of the average Danish diet. International Journal for Vitamin and Nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin-und Ernährungsforschung. **Journal International de Vitaminologie et de Nutrition**, Lyngby, v. 67, n. 2, p. 123-129, 1997. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/9129255>. Acesso em: 19 mar. 2022.

WICKRAMASINGHE, K.; MATHERS, J. C.; WOPEREIS, S.; MARSMAN, D. S.; GRIFFITHS, J. C.; From lifespan to healthspan: the role of nutrition in healthy ageing. **Journal of Nutritional Science**, Dublin, v. 9, n. 33, p. 1-10, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7550962/>. Acesso em: 07 jun. 2021.

WILCONSON, J. S.; NADOLSKI, G. J.; SAMURAT, J.; CHASSANDE, O.; REDEI, E. E. ; Behavioral inhibition and impaired spatial learning and memory in hypothyroid mice lacking thyroid hormone receptor α . **Behavioural Brain Research**, Chicago, v. 177, n. 1, p. 109-116, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1819397/>. Acesso em: 06 mar. 2021.

WILLNER, P.; The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. **Neurobiology of stress**, Swansea, v. 6, p. 78-93, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352289516300170>. Acesso em: 08 abr. 2022.

WONG, C. H.; SIAH, K. W.; LO, A. W.; Estimation of clinical trial success rates and related parameters. **Biostatistics**, Cambridge, v. 20, n. 2, p. 273-286, 2019. Disponível em: <https://academic.oup.com/biostatistics/article/20/2/273/4817524?login=false>. Acesso em: 22 abr. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; **Depression**. United States, Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em: 28 mar. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; **Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization**. United States, Geneva: WHO, 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2eng.pdf>. Acesso em: 27 jun. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; **Mental Health in the Workplace**. United States, Geneva: WHO, 2019.

XU, X. E.; LI, M. Z.; YAO, E. S.; GONG, S.; XIE, J.; GAO, W.; ... & LIU, X. H.; Morin exerts protective effects on encephalopathy and sepsis-associated cognitive functions in a murine sepsis model. **Brain Research Bulletin**, Wuhan, v. 159, p. 53-60, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0361923020300095>. Acesso em: 18 abr. 2022.

YADAV, A.; PRIYADARSHI, A.; KESHRI, G. K.; VERMA, S.; GUPTA, A.; Superpulsed 904 nm laser photobiomodulation combined with coenzyme Q10 synergistically augment burn wound healing. **Journal of Photochemistry and Photobiology**, Delhi, v. 7, p. 100053, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666469021000385>. Acesso em: 05 set. 2022.

YANG, Y., LIANG, S.; LI, Y.; GAO, F.; CAO, Y.; ZHAO, X.; ... & LI, L.; Effects of early administration of insulin-like growth factor-1 on cognitive function in septic encephalopathy. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, Shaanxi Province, v. 15, p. 323, 2019. Disponível em: [Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6353230/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6353230/). Acesso em: 20 abr. 2022.

YOKOO, H.; CHIBA, S.; TOMITA, K.; TAKASHINA, M.; SAGARA, H.; YAGISITA, S.; ... & HATTORI, Y.; Neurodegenerative evidence in mice brains with cecal ligation and puncture-induced sepsis: preventive effect of the free radical scavenger edaravone. **PLoS One**, Toyama, v. 7, n. 12, p. e51539, 2012. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0051539>. Acesso em: 03 set. 2022.

YOSHIOKA, H.; NIIZUMA, K.; KATSU, M.; OKAMI, N.; SAKATA, H.; KIM, G. S.; ... & CHAN, P. H.; NADPH oxidase mediates striatal neuronal injury after transient global cerebral ischemia. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, Stanford, v. 31, n. 3, p. 868-880, 2011.

YOUNG, J. J.; BRUNO, D.; POMARA, N.; A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. **Journal of affective**

disorders, Orangeburg, v. 169, p. 15-20, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032714004704>. Acesso em: 01 abr. 2022.

YOUSEF, A. I. S.; FAHAD, A.; ABDEL, M., A. E.; METWALLY, D. M.; EL-KHADRAGY, M. F.; KASSAB, R. B.; Omar et al. The neuroprotective role of coenzyme Q10 against lead acetate-induced neurotoxicity is mediated by antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic activities. **International journal of environmental research and public health**, Saudi Arabia, v. 16, n. 16, p. 2895, 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/16/2895>. Acesso em: 05 set. 2022.

ZAGHLOUL, A. A; GURLEY, B.; KHAN, M.; BHAGAVAN, H.; CHOPRA, R.; REDDY, I.; Bioavailability assessment of oral coenzyme Q10 formulations in dogs. **Drug development and industrial pharmacy**, Amarillo, TX, v. 28, n. 10, pág. 1195-1200, 2002. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1081/DDC-120015352>. Acesso em: 25 abr.. 2022

ZHAI, J.; BO, Y.; LU, Y.; LIU, C.; ZHANG, L.; Effects of coenzyme Q10 on markers of inflammation: a systematic review and meta-analysis. **PloS one**, Chengdu, v. 12, n. 1, p. 170-172, 2017. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0170172>. Acesso em: 04 abr. 2022.

ZHANG, L.; PENG, X.; AI, Y.; LI, L.; ZHAO, S.; ZHIYONG, L.; PENG, Q.; DENG, S.; HUANG, Y.; MO, Y.; HUANG, L.; Amitriptyline reduces sepsis-induced brain damage through trkA signaling pathway. **Jornal of Molecular Neuroscience**, Changsha, v. 70, n. 12, p. 2049-2057, 2020. Disponível em: <https://link-springer-com.ez37.periodicos.capes.gov.br/article/10.1007/s12031-020-01611-x>. Acesso em: 18 abr. 2021.

ZHANG, Y. P.; SONG, C. Y.; YUAN, Y.; EBER, A.; RODRIGUEZ, Y.; LEVITT, R. C.; ... & CANDIOTTI, K. A.; Diabetic neuropathic pain development in type 2 diabetic mouse model and the prophylactic and therapeutic effects of coenzyme Q10. **Neurobiology of disease**, Miami, v. 58, p. 169-178, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0969996113001459>. Acesso em: 06 abr. 2022.

ZHAO, Y. T.; ZHANG, L.; YIN, H.; SHEN, L.; ZHENG, W.; ZHANG, K.; ZENG, J.; HU, C.; LIU, Y.; Hydroxytyrosol alleviates oxidative stress and neuroinflammation and enhances hippocampal neurotrophic signaling to improve stress-induced depressive behaviors in mice. **Food & Function**, Zhanjiang, v. 12, n. 12, p. 5478-5487, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33998633/>. Acesso em: 07 jun. 2021.

ZHOU, Q. G.; HU, Y.; WU, D. L.; ZHU, L. J.; CHEN, C.; JIN, X.; ... & ZHU, D. Y.; Hippocampal telomerase is involved in the modulation of depressive behaviors. **Journal of Neuroscience**, Nanjing, v. 31, n. 34, p. 12258-12269, 2011. Disponível em: <https://www.jneurosci.org/content/31/34/12258.short>. Acesso em: 03 set. 2022.

ZHOU, X. Y.; GAO, R.; HU, J.; GAO, D. P.; LIAO, Y. L.; YANG, J. J.; Trained innate immunity by repeated low-dose lipopolysaccharide injections displays long-term

neuroprotective effects. **Mediators of Inflammation**, China, v. 2020, 2020. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2020/8191079/>. Acesso em: 10 jan. 2022.

ZOROV, D. B.; JUHASZOVA, M.; SOLLOTT, S. J.; Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. **Physiological reviews**, Baltimore, v. 94, n. 3, p. 909-950, 2014. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00026.2013>. Acesso em: 05 abr. 2022.