

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

EDUARDO AUGUSTO ALVES ROSA

**O TRIPTOFANO AGRAVA O COMPORTAMENTO TIPO-DEPRESSIVO INDUZIDO
POR ENCEFALOPATIA ASSOCIADA À SEPSE EM ROEDORES**

ALFENAS/MG

2023

EDUARDO AUGUSTO ALVES ROSA

**O TRIPTOFANO AGRAVA O COMPORTAMENTO TIPO-DEPRESSIVO INDUZIDO
POR ENCEFALOPATIA ASSOCIADA À SEPSE EM ROEDORES**

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

2023

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central

Rosa, Eduardo Augusto Alves.

O triptofano agrava o comportamento tipo-depressivo induzido por encefalopatia associada à sepse em roedores / Eduardo Augusto Alves Rosa.
- Alfenas, MG, 2023.

77 f. : il. -

Orientador(a): Alexandre Giusti Paiva.

Dissertação (Mestrado em Nutrição e Longevidade) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2023.

Bibliografia.

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

Ficha gerada automaticamente com dados fornecidos pelo autor.

EDUARDO AUGUSTO ALVES ROSA

O TRIPTOFANO AGRAVA O COMPORTAMENTO TIPO-DEPRESSIVO INDUZIDO POR ENCEFALOPATIA ASSOCIADA À SEPSE EM ROEDORES

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 Alfnas. Área de concentração: Nutrição e Longevidade.

Aprovada em: 29 de março de 2023

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

Prof. Dr. Tayllon dos Anjos Garcia
Instituição: Universidade Federal de Alfnas

Prof. Dr. Fernando Vitor Vieira
Instituição: Universidade de Campinas



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Giusti Paiva, Professor do Magistério Superior**, em 29/03/2023, às 15:31, 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 **Tayllon dos Anjos Garcia, Professor do Magistério Superior**, em 29/03/2023, às 15:34, 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 **Fernando Vitor Vieira, Usuário Externo**, em 29/03/2023, às 15:38, 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 **0950547** e o código CRC **E5F5F74E**.

Dedico esta dissertação à minha família que sempre esteve presente e apoiando em todos os meus passos.

AGRADECIMENTOS

À Deus.

A minha família pelo incentivo, apoio, paciência e momentos de descontração.

A todos os familiares que me apoiaram e contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho.

Ao orientador Dr. Alexandre por toda trajetória de conhecimentos repassados.

Aos Professores Dra. Fabiana e Dr. Tayllon pela colaboração e conhecimento.

A todos os colegas de laboratório que participaram na realização deste trabalho.

Aos auxiliares Zé e Rose pelo trabalho e cuidado com os animais.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Longevidade (PPGNL) pelos ensinamentos compartilhados.

À Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL) e ao PPGNL pela oportunidade de me aperfeiçoar profissionalmente através da realização desta pesquisa.

RESUMO

O transtorno depressivo é caracterizado por episódios de humor depressivo, perda de interesse e prazer. Os modelos animais são bastante convenientes no estudo da patofisiologia de desordens depressivas. Esse trabalho teve como objetivo a caracterização de um modelo animal de estudo para desordens depressivas pelo viés da inflamação, a partir de intervenções cirúrgicas de ligadura e perfuração cecal (CLP), visando à intervenção terapêutica de suplementação com o triptofano. Para tanto, inicialmente, realizamos os testes comportamentais de nado forçado (o qual avalia a motivação), preferência à sacarose (avaliando a anedonia) e campo aberto (para análise da locomoção) no 7º, 14º e 21º dia após a simulação (Sham) ou indução da sepse (CLP), com o objetivo de definir o melhor período para a realização da suplementação. O grupo CLP apresentou comportamento tipo-depressivo no 7º e no 14º dia, evidenciados através da redução do tempo de nado e aumento do tempo de imobilidade comparado ao grupo controle. Através das análises dos dados do teste de campo aberto, observamos que a cirurgia não interferiu na locomoção dos animais. Posteriormente, outro grupo de animais recebeu a suplementação com triptofano (10 ou 100 mg/Kg) ou veículo, por 7 dias consecutivos, entre o 7º e o 14º dia após o procedimento cirúrgico. No 14º dia, os animais foram submetidos aos testes comportamentais mencionados anteriormente. Nas análises dos testes comportamentais, observamos que a suplementação com o triptofano foi capaz de agravar o comportamento semelhante à depressão em roedores. Assim, hipotetizamos que o triptofano foi absorvido pela via de quinurenina, não sendo precursor de serotonina em casos de inflamação crônica.

Palavras-chave: Alimentação; Depressão; Aminoácido; Nutrição; Longevidade.

ABSTRACT

Depressive disorder is characterized by episodes of depressed mood, loss of interest and pleasure. Animal models are quite convenient in studying the pathophysiology of depressive disorders. This work aimed to characterize a study animal model for depressive disorders through the bias of inflammation, based on surgical interventions of cecal ligation and perforation (CLP), aiming at the therapeutic intervention of supplementation with tryptophan. To do so, initially, we performed behavioral tests of forced swimming (which assesses motivation), sucrose preference (assessing anhedonia) and open field (to analyze locomotion) on the 7th, 14th and 21st day after the simulation (Sham) or sepsis induction (CLP), with the aim of defining the best period for supplementation. The CLP group showed a depressive-like behavior on the 7th and 14th days, evidenced by the reduction of swimming time and increase of immobility time compared to the control group. Through the analysis of the data from the open field test, we observed that the surgery did not interfere with the locomotion of the animals. Subsequently, another group of animals received supplementation with tryptophan (10 or 100 mg/Kg) or vehicle, for 7 consecutive days, between the 7th and 14th day after the surgical procedure. On the 14th day, the animals were submitted to the previously mentioned behavioral tests. In the analyzes of behavioral tests, we observed that tryptophan supplementation was able to aggravate depression-like behavior in rodents. Thus, we hypothesized that tryptophan was absorbed through the kynurenine pathway, not being a serotonin precursor in cases of chronic inflammation.

Keywords: Food; Depression; Amino acid; Nutrition; Longevity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Representação das fases hiperinflamatória e imunossupressora que ocorrem durante o quadro de sepse.....	22
Figura 2 -	Vias de comunicação entre o sistema imunológico e o sistema nervoso central.....	24
Figura 3 -	Relações entre as vias psicológicas, dietéticas e biológicas sobre a inflamação.	27
Figura 4 -	Estrutura química do triptofano.	29
Figura 5 -	Captação do triptofano para os tecidos e destinos metabólicos	30
Figura 6 -	Representação do metabolismo do triptofano pela via da Quinurenina.	31
Figura 7 -	Resumo da atividade da indolamina-2,3- dioxigenase.....	32
Figura 8 -	Representação do protocolo de avaliação temporal, sobre as alterações comportamentais nos testes realizados em animais submetidos à simulação ou indução da encefalopatia séptica	38
Figura 9 -	Ilustração do protocolo da influência da suplementação com o Triptofano, sobre o comportamento semelhante à depressão, em animais submetidos à simulação ou indução da sepse.....	40
Figura 10 -	Ilustração da cirurgia de indução de ligação e perfuração cecal.....	42
Figura 11 -	Demonstração do aparato utilizado para realização do teste de nado forçado para avaliação do comportamento tipo-depressivo.....	44
Figura 12 -	Arena utilizada no teste de campo aberto para avaliação da locomoção dos animais submetidos à simulação ou indução da sepse.	45

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Avaliação dos animais sobre o comportamento tipo-depressivo, submetidos ao teste de preferência à sacarose em 7, 14 e 21 dias após a cirurgia de simulação ou indução da encefalopatia séptica.	46
Gráfico 2 -	Avaliação sobre o comportamento do tipo-depressivo, em animais sobreviventes a simulação ou indução da sepse, submetidos ao teste comportamental de nado forçado de forma temporal.	49
Gráfico 3 -	Avaliação dos animais sobreviventes à sepse, expostos ao teste de campo aberto de forma temporal em 7, 14 e 21 dias após a cirurgia de ligação e perfuração cecal.	52
Gráfico 4 -	Avaliação dos animais sobre o comportamento semelhante à depressão, submetidos ao teste de preferência à sacarose 14 após a cirurgia de simulação ou indução da sepse.	54
Gráfico 5 -	Avaliação dos animais induzidos a encefalopatia séptica, submetidos ao teste de nado forçado, entre os animais dos grupos veículo e suplementados com 10 e 100 mg/Kg de triptofano.	56
Gráfico 6 -	Avaliação comportamental dos animais submetidos à encefalopatia séptica, submetidos ao teste de campo aberto, entre os grupos suplementados com veículo, 10 e 100 mg/kg de triptofano.	58

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Escore de pontuação da disfunção orgânica (SOFA) utilizado para confirmação do diagnóstico da sepse clínica.	21
Quadro 2 -	Critérios utilizados para diagnóstico da depressão pela DSM-V.....	26
Quadro 3 -	Representação dos grupos e número experimental da avaliação da curva temporal.....	39
Quadro 4 -	Ilustração dos grupos experimentais, entre os animais submetidos à suplementação com triptofano ou veículo.	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Análise do teste t não pareado sobre o teste de preferência à sacarose, realizado durante a curva temporal, entre animais submetidos à simulação ou indução da sepse, para avaliação da anedonia.....	47
Tabela 2 -	Análise da média (m) e erro padrão da média (EPM) sobre o teste de preferência à sacarose, realizado durante a curva temporal.....	47
Tabela 3 -	Análise do teste t não pareado, entre os animais submetidos às análises da curva temporal em 7, 14 e 21 dias após a cirurgia de indução ou simulação da sepse, e expostos ao teste de nado forçado.....	50
Tabela 4 -	Análise da média e erro padrão da média sobre o teste de nado forçado, realizado durante a curva temporal.	50
Tabela 5 -	Análise da variância de duas vias, observada no teste de campo aberto, realizado de forma temporal, durante o período de 20 minutos, em animais sobreviventes à sepse..	53
Tabela 6 -	Análise da média e erro padrão da média sobre o teste de campo aberto, realizado durante a curva temporal.	53
Tabela 7 -	Análise do teste t não pareado sobre o teste de preferência à sacarose, realizado em 14 dias após a simulação ou indução da sepse para avaliação do comportamento de anedonia.....	54
Tabela 8 -	Análise da média e erro padrão da média sobre o teste de preferência à sacarose, realizado 14 dias após a simulação ou indução da sepse.	55
Tabela 9 -	Análise da variância de duas vias no teste de nado forçado, entre os animais dos grupos veículo e suplementados com 10 ou 100 mg/Kg de Triptofano.	56
Tabela 10 -	Análise da média e erro padrão da média sobre o teste de nado forçado, realizado 14 dias após a simulação ou indução da sepse.	57

Tabela 11 -	Análise da variância de duas vias no teste comportamental de campo aberto, entre os animais dos grupos veículo e suplementados com triptofano.....	59
Tabela 12 -	Análise da média e erro padrão da média sobre o teste campo aberto, realizado após 14 dias da cirurgia de indução ou simulação da sepse.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ácido antranílico
ACMS	2-amino-3-carboximuconato-semialdeído
ACMSD	Amino-carboxi-muconato-semialdeído-descarboxilas
ANOVA	Análise de variância
BCAAs	Aminoácidos de Cadeia Ramificada
BHE	Barreira Hematoencefálica
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEUA	Comissão de Ética para Uso de Animais
CID-10	Classificação Internacional das Doenças
CLP	Cirurgia de Ligação e Perfuração Cecal
Cm	Centímetros
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
DAB	Diaminobenzidina
DCV	Doenças Cardiovasculares
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
EPM	Erro Padrão da Média
<i>et al.</i>	E outros
g	Gramas
GFAP	Proteína Ácida Fibrilar Glial
GH	Hormônio do Crescimento
3-HAA	Ácido 3-hidroxiantranílico
3-HAO	3-hidroxiantranilato-3,4-dioxigenas
H	Horas
HLA-DR	Antígeno D de Leucócito Humano
IBA-1	Proteína Adaptadora Ionizada de Ligação de Cálcio
IDO-1	Indoleamina 2,3-dioxigenase 1
Ig	Imunoglobulinas
IL	Interleucina
INF- α	Interferon alfa
i.m.	Via Intramuscular
i.p.	Via Intraperitoneal
ISRS	Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina

3-HK	3-hidroxiquinurenina
KAT	Quinurenina aminotransferase
Kg	Quilogramas
KMO	Quinurenina-3-monooxigenase
KYNA	Ácido quinurênico
KYNU	Quinureninase
LPS	Lipopolissacarídeo
mg/Kg	Miligramas por Kilo
min	Minutos
NF-kB	Fator Nuclear Kappa Beta
N-formil-Kyn	N-formil-quinurenina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C Reativa
PCT	Procalcitonina
Ph	Potencial Hidrogeniônico
p.o	Via Gavagem
PIC	Ácido picolínico
PPGNL	Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Longevidade
qSOFA	Quick Sequential Organ Failure Assessment
QUIN	Ácido quinolínico
s.c.	Via Subcutânea
Se	Segundos
Sham	Grupo controle
SNC	Sistema Nervoso Central
SOFA	Score Sequential Organ Failure Assessment
TBE	Tribromoetanol
TODO	Triptofano-2,3-dioxigenase
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UI/Kg	Interface do usuário por kilo
UNIFAL	Universidade Federal de Alfenas
UTIs	Unidades de Terapia Intensiva
XA	Ácido xanturênico

LISTA DE SÍMBOLOS

°C	Graus Celsius
±	Mais ou menos
>	Maior que
<	Menor que
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	SEPSE	20
2.2	DEPRESSÃO	25
2.3	TRIPTOFANO	29
3	JUSTIFICATIVA.....	35
4	OBJETIVOS.....	36
4.1	OBJETIVO GERAL.....	36
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
5	MATERIAIS E MÉTODOS	37
5.1	ASPECTOS ÉTICOS.....	37
5.2	ANIMAIS.....	37
5.3	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	38
5.3.1	Avaliação temporal das alterações comportamentais em animais Sobreviventes a simulação ou indução da sepse.....	38
5.3.2	Avaliação do efeito da suplementação com triptofano sobre o comportamento semelhante à depressão em roedores induzidos à sepse.....	39
5.4	SUPLEMENTO E DROGAS UTILIZADOS	40
5.5	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	41
5.5.1	Indução da sepse por ligação e perfuração cecal	41
5.5.2	Suplementação com triptofano.....	42
5.6	TESTES COMPORTAMENTAIS	42
5.6.1	Preferência à Sacarose	42
5.6.2	Nado Forçado.....	43
5.6.3	Campo Aberto	44

5.7	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	45
6	RESULTADOS.....	46
6.1	AVALIAÇÃO DO EFEITO DA SEPSE DURANTE A CURVA TEMPORAL SOBRE OS TESTES COMPORTAMENTAIS REALIZADOS.....	46
6.1.1	Preferência à Sacarose	46
6.1.2	Nado Forçado.....	47
6.1.3	Campo Aberto	51
6.2	AVALIAÇÃO DO EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM TRIPTOFANO SOBRE AS ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS EM ANIMAIS INDUZIDOS À SEPSE	54
6.2.1	Preferência à Sacarose	54
6.2.2	Nado Forçado.....	55
6.2.3	Campo Aberto	57
7	DISCUSSÃO	60
8	CONCLUSÃO	65
	REFERÊNCIAS.....	66

1 INTRODUÇÃO

Estudos comprovam que é comum o desenvolvimento da depressão em pacientes críticos, como os sobreviventes à sepse. A depressão pode ser entendida como um transtorno emocional grave, muito prevalente na atualidade. A sepse, por sua vez, pode ser definida como uma desordem imunológica sistêmica, desenvolvida pelo próprio paciente em resposta a microorganismos invasores. Apesar de ser considerada uma condição relativamente comum em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), a fisiopatologia da sepse ainda não foi totalmente desvendada e descrita na literatura.

Uma das formas de progressão da sepse é através do reconhecimento do lipopolissacarídeo (LPS), pelas células do sistema imunológico do paciente, resultando na produção e liberação de diferentes moléculas pró-inflamatórias e oxidativas. Essas moléculas por sua vez, são capazes de atingir o sistema nervoso central (SNC), provocando uma tempestade de citocinas, ativando células gliais e astrocíticas, e aumentando a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), resultando então, na neuroinflamação, identificada através da expressão de proteínas específicas, como a proteína ácida fibrilar glial (GFAP) e proteína adaptadora ionizada de ligação de cálcio-1 (IBA-1).

Ademais, esses mediadores inflamatórios e oxidativos também podem interferir no metabolismo do triptofano, reduzindo por ordem, a produção do neurotransmissor serotonina, conhecido popularmente como o hormônio da felicidade, e ocasionando conseqüentemente, o surgimento de transtornos emocionais, como a depressão. O triptofano é um nutriente pertencente ao grupo dos aminoácidos, que pode ser obtido através da sua ingestão alimentar, sendo esta rica em vegetais verdes escuros, proteína animal, cereais, frutos do mar, e frutas como banana e kiwi, ou através da suplementação.

Ainda neste contexto, após a absorção pelo intestino, o triptofano torna-se capaz de atravessar a BHE competindo com outros aminoácidos, como a fenilalanina e a tirosina. O transporte livre desse nutriente através da BHE é essencial na síntese de serotonina, e sua absorção é diretamente influenciada pela sua ingestão alimentar. Por esses motivos, a alimentação, bem como a suplementação de determinados nutrientes é amplamente estudada, a fim de

agregar novas informações a respeito do tratamento de diversas patologias, em especial, a depressão.

Propiciando assim, o desenvolvimento de terapias alternativas não medicamentosas, sem efeitos colaterais, não invasivas e com um melhor custo benefício. Além de contribuir para a prevenção e promoção da saúde física e mental da população, aumentando a sua longevidade. Assim, perante o exposto, o desenvolvimento de pesquisas voltadas a nutrientes naturais, capazes de minimizar a depressão e tratar outros efeitos colaterais, como a neuroinflamação, é indispensável.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SEPSE

De acordo com a Sociedade Europeia de Medicina Intensiva, a sepse é definida como uma disfunção orgânica ameaçadora à vida. Esse quadro ocorre devido a uma resposta imunológica desregulada ao patógeno causador da infecção. A mesma inicia-se a partir de uma infecção localizada, expandindo-se exageradamente para uma inflamação sistêmica, causando perturbações em todos os sistemas orgânicos (Gotts; Matthay, 2016). Contribuindo assim, para um alto custo financeiro, adjunto a um alto índice de mortalidade (Instituto Latino Americano de Sepse, 2019).

Mundialmente, é consenso que a sepse seja diagnosticada, a princípio, através do questionário *Quick Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA), o qual analisa a disfunção orgânica, através da análise da respiração, estado mental (*delirium*) e pressão arterial. Em seguida, é realizado a análise pelo questionário *Score Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) (Quadro 1), para confirmação do diagnóstico, onde a sepse é evidenciada quando se obtém pelo menos dois pontos neste questionário (Singir *et al.*, 2016; Jordão *et al.*, 2019).

Quadro 1 - Escore de pontuação da disfunção orgânica (SOFA) utilizado para confirmação do diagnóstico da sepse clínica.

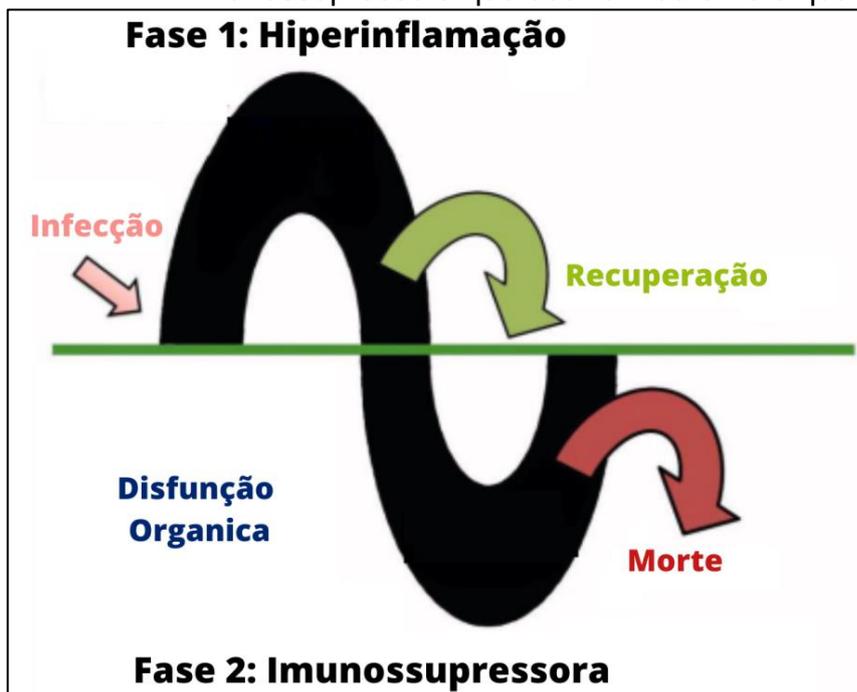
ESCORE	0	1	2	3	4
Respiração (mg/dL)	> 400	< 400	< 300	< 200	< 100
Plaquetas (x 10 ³ /mm ³)	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Bilirrubina (mg/dL)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,0	6,0 – 11,9	< 12,0
Pressão Arterial Média (mmHg)	PAM > 70	PAM < 70	Dopamina < 5	Dopamina < 5 ou Epinefrina < 0,1 ou Norepinefrina < 0,1	Dopamina > 15 ou Epinefrina > 0,1 ou Norepinefrina > 0,1
Escala de Glasgow	> 14	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
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 *et al.* (2016).

Nota: O quadro 1 expõe os critérios utilizados para confirmação do diagnóstico da sepse, mediante avaliação da disfunção orgânica. A respiração é avaliada através da quantificação de PaCO₂ e FIO₂. A coagulação é avaliada através da contagem de plaquetas. O perfil hepático é avaliado através da quantificação de bilirrubinas. O sistema cardiovascular avalia a hipotensão arterial. O sistema neurológico é quantificado através da Escala de Coma de Glasgow, a mesma varia de 3 a 15, onde quanto maior a pontuação melhor é a função neurológica. E por fim, o sistema renal é avaliado através da quantificação da creatinina ou do débito urinário. Abreviaturas: PAM (pressão arterial média); PaCO₂ (pressão parcial de oxigênio); FIO₂ (fração inspirada de oxigênio); mg/dL (miligramas por decilitro); mm³ (milímetro cúbico); mmHg (milímetros de mercúrio);

Ademais a sepse é dividida em duas fases, a primeira diz respeito à fase hiperinflamatória inicial, e a segunda à fase imunossupressora subsequente, onde ocorre a disfunção orgânica. Durante a fase hiperinflamatória, os receptores bacterianos estimulam os macrófagos a produzirem o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e as interleucinas 1 e 6 (IL-1, IL-6), consideradas citocinas pró-inflamatórias, causando a hiperinflamação inicial. Como consequência, essas citocinas estimulam a síntese dos biomarcadores pró-inflamatórios como a proteína C reativa (PCR) e a procalcitonina (PCT). Na fase imunossupressora, há uma menor expressão do antígeno D de leucócito humano (HLA-DR), além da inativação de monócitos (Faix, 2013; Rello *et al.*, 2017).

Figura 1 - Representação das fases hiperinflamatória e imunossupressora que ocorrem durante o quadro de sepse.



Fonte: Adaptado de Faix (2013).

Nota: A figura 1 ilustra de maneira simplificada, o processo inflamatório e imunossupressor que ocorre durante a sepse. Iniciado por uma infecção, seguido por uma disfunção orgânica, e podendo gerar um desfecho de recuperação ou morte.

Além disso, a sepse pode causar uma disfunção na BHE, atingindo o SNC e causando eventos que desregulam a função neurológica. Com a BHE comprometida, citocinas e células inflamatórias aproveitam a oportunidade para adentrarem no cérebro, sendo então liberadas por células imunes ativadas, como os macrófagos e a micróglia, provocando, entre outras modificações, estresse oxidativo, edema perivascular, leucoencefalopatia e alterações nos neurotransmissores (Gotts; Matthay, 2016).

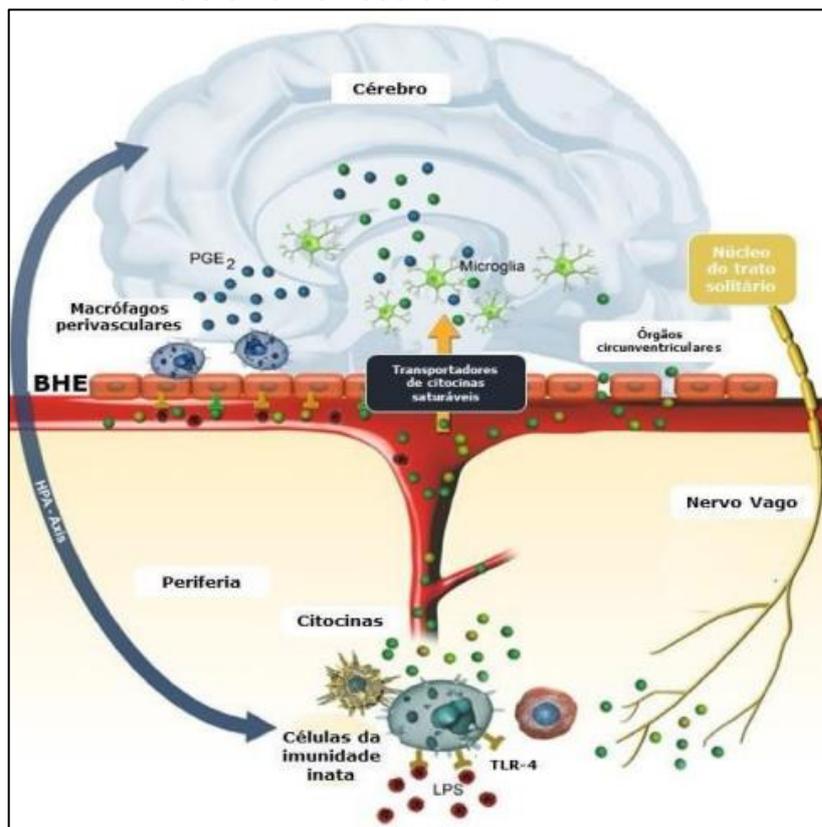
Vários estudos demonstram a presença do desenvolvimento da depressão em pacientes sobreviventes à sepse (Zhang *et al.*, 2020; Boede *et al.*, 2021). Um estudo sugeriu uma associação entre a atividade de células imunes, citocinas inflamatórias e depressão. Através da descoberta das células Th17, um subtipo de célula T CD4+, que sintetiza as IL-17, IL-21 e IL-22. Os autores hipotetizaram que o acúmulo de Th17 no cérebro pode estar relacionado com o surgimento de comportamentos depressivos, enquanto que, a sua redução demonstra o contrário (Freitas, 2017).

Além disso, observa-se que estudos conduzidos desde os anos de 1980 têm

evidenciado, que o aumento da atividade pró-inflamatória de citocinas no SNC, desempenham um papel patogênico no surgimento da depressão, correlacionando os níveis elevados dessas citocinas com sintomas depressivos, como humor deprimido e anedonia (Freitas, 2017). Visto que, apesar dessa atividade inflamatória ser, inicialmente, um processo de defesa a danos, realizada pelas células do sistema imune (Jung *et al.*, 2019), posteriormente, a mesma se torna desordenada a ponto de gerar um comprometimento cerebral, conhecido como encefalopatia associada à sepse (Michels *et al.*, 2019).

Assim, as citocinas são capazes de atingir o cérebro e gerar a encefalopatia séptica através de diversos mecanismos, como a ativação de órgãos circunventriculares, a ativação do nervo vago, a ativação de macrófagos perivasculares e por transportadores específicos presentes na BHE (Figura 2) (Schedlowski; Engler; Grigoleit, 2014). Culminando, conseqüentemente, em um comprometimento da BHE e na neuroinflamação (Sulhan *et al.*, 2020). Facilitando, por ordem, a presença de agentes deletérios no cérebro, os quais irão ativar as células gliais (astrócitos e a micróglia), e gerar um ciclo vicioso de produção e liberação de citocinas, mediadores inflamatórios e oxidativos no SNC (Danielsky *et al.*, 2017).

Figura 2 - Vias de comunicação entre o sistema imunológico e o sistema nervoso central.



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

Nota: A figura 2 ilustra as vias de comunicação entre o cérebro e o sistema imune. Abreviaturas: LPS (lipopolissacarídeo); TLR (toll-like receptor); BHE (barreira hematoencefálica).

Nesse contexto, os astrócitos exercem a função de defesa imunológica dentro do cérebro. Além de serem capazes de contribuir na preservação da integridade da BHE (Pekny *et al.*, 2016), participam da neurogênese e são capazes de interferir no metabolismo de neurotransmissores (Verkhatsky; Nedergaard, 2018). O processo conhecido como astrogliose, se inicia logo após uma lesão no SNC, fazendo com que os astrócitos se transformem em moléculas nocivas, capazes de liberar agentes inflamatórios (Pekny *et al.*, 2016). Esse processo pode ser observado através da expressão da proteína GFAP (Freyssin *et al.*, 2021).

A micróglia por sua vez, age como um macrófago cerebral, atuando diretamente no sistema imunológico inato cerebral, e protegendo os neurônios contra a neurodegeneração (Graykowski; Cudaback, 2021). Contudo, a ativação da micróglia pode-se tornar deletéria ao cérebro, fazendo com que a mesma comece a liberar moléculas inflamatórias, como a IL-6 e TNF- α e moléculas oxidativas, como

as espécies reativas de oxigênio (Moraes *et al.*, 2021). Esse processo é denominado como microgliose, e pode ser observado através do aumento da expressão da proteína IBA-1 (Freyssin *et al.*, 2021).

Por fim, a literatura demonstra que a alimentação pode interferir nas principais vias de inflamação, como na produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias, estresse oxidativo e atividade sináptica. Posto isso, pesquisas relacionadas à interação entre a alimentação, as emoções e a inflamação são imprescindíveis, contribuindo com o avanço das pesquisas no campo da nutrição e comportamento, além de contribuir na modulação e entendimento das respostas inflamatórias (Kiecolt-Glaser, 2010).

2.2 DEPRESSÃO

A depressão por sua vez, caracteriza-se por ser um transtorno mental grave, crônico e recorrente, sendo uma das maiores causas de incapacitação funcional e física do ser humano. Os fatores ambientais, psicológicos e orgânicos estão diretamente associados ao desenvolvimento dessa patologia (Fleck *et al.*, 2009; Assumpção; Oliveira; Souza, 2018). A mesma é capaz de acometer uma a cada cinco pessoas (Filatova; Shadrina; Slominsky, 2021).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os sintomas depressivos duram no mínimo duas semanas, somando-se, em alguns casos, a sintomas de ansiedade e a falta de interesse em realizar atividades do dia a dia, que antes eram consideradas prazerosas (anedonia). Os sintomas mais frequentes são a apatia, choro persistente, angústia, desinteresse, impotência e perda de prazer. Além disso, a classificação internacional das doenças (CID-10) e o manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-V) (Quadro 2) possuem um agrupamento de sintomas que fundamentam o diagnóstico da depressão (Pereira *et al.*, 2017; Assumpção; Oliveira; Souza, 2018).

Quadro 2 - Critérios utilizados para diagnóstico da depressão pela DSM-V.

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO	ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS RELATADAS PELO PRÓPRIO PACIENTE OU TERCEIROS
1	Humor deprimido (Adultos); Humor irritável (Crianças e adolescentes);
2	Anedonia em todas, ou quase todas as atividades, na maior parte do dia;
3	Perda ou ganho de peso involuntário (redução de mais de 5% em um mês); ou alteração do apetite; Insucesso em obter o ganho de peso esperado (Crianças);
4	Insônia ou hipersonia;
5	Agitação ou retardo psicomotor;
6	Fadiga ou perda de energia;
7	Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva;
8	Redução na capacidade de pensar, se concentrar, ou se decidir;
9	Pensamentos suicidas, ideação suicida recorrente com ou sem um plano específico, ou uma tentativa de suicídio;

Fonte: Adaptado de *American Psychiatric Publishing* (2013).

Nota: O quadro 2 demonstra a lista dos 9 critérios utilizados para avaliação e diagnóstico da depressão clínica, indicados pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5 (DSM-V).

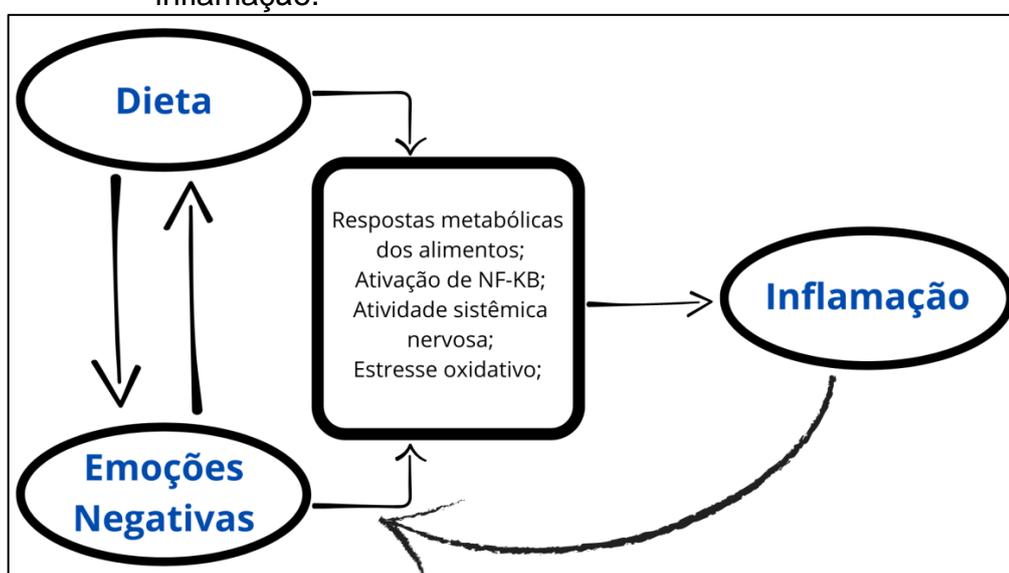
Evidências sugerem que a depressão pode aumentar, significativamente, o risco de doenças crônicas, principalmente as doenças cardiovasculares (DCV). Comportamentos como tabagismo, alcoolismo, sedentarismo e maus hábitos alimentares são associados ao maior risco de sintomas depressivos (Barros *et al.*, 2017). No ano de 2017, estimou-se que aproximadamente de 28% da população brasileira era acometida por sintomas relacionados à depressão, sendo mais prevalente na população idosa, afetando cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo (World Health Organization, 2017; Almeida *et al.*, 2021).

Ademais, esse transtorno possui inúmeros fatores para o seu surgimento, e uma das teorias mais aceitas envolve a deficiência de monoaminas como a serotonina, dopamina e noradrenalina no cérebro (Sousa, 2018), conhecida como a hipótese das monoaminas (Moretti *et al.*, 2016). As monoaminas possuem como função a sinalização cerebral na regulação do humor, movimentos, circulação, atenção, sono, tônus muscular e termorregulação. As mesmas são sintetizadas em neurônios pré-sinápticos, armazenados em vesículas que irão liberar essas substâncias na fenda sináptica, ligando-se aos receptores pós-sinápticos e realizando a neurotransmissão de informações entre os neurônios (Joanne *et al.*, 2015).

É observado também, que na depressão ocorre um aumento de marcadores

inflamatórios, como aumento da expressão de IL-1, IL-2 e IL-6, PCR e TNF- α . Nesse contexto, a relação entre a inflamação e a depressão é bidirecional (Figura 3), pois se evidencia também que pacientes com doenças inflamatórias e autoimunes possuem maiores chances de serem acometidos por essa patologia (Dean; Keshavan, 2017). Assim, tanto a inflamação isolada, quanto agregada ao estresse, podem ser consideradas como fatores de risco na origem e desenvolvimento deste transtorno (Liu *et al.*, 2017).

Figura 3 - Relações entre as vias psicológicas, dietéticas e biológicas sobre a inflamação.



Fonte: Adaptado de Kiecolt-Glaser (2010).

Nota: A figura 3 ilustra as relações bidirecionais entre as vias de alimentação, emoção e inflamação, que ocorre em casos de transtornos emocionais, como a depressão.

Em 1991, levantou-se a hipótese denominada como “teoria dos macrófagos”, afirmando que os sintomas depressivos são causados pelo excesso de secreção de citocinas pelos macrófagos durante o processo de inflamação. Essas citocinas interferem negativamente em processos como neurogênese, neurotransmissão e no metabolismo de neurotransmissores (Smith, 1991; Carabelli, 2017). Nesta mesma linha de raciocínio, temos a hipótese da inflamação ou citocinas (Liu *et al.*, 2017), contribuindo também, para a neuroinflamação (Halaris, 2019).

Nesse sentido, a literatura tem evidenciado que os mecanismos pró-inflamatórios podem contribuir, consideravelmente, com a fisiopatologia do transtorno depressivo. Assim, modificações nas vias de neurotransmissão

serotoninérgica são capazes de gerar efeitos negativos sobre as citocinas, modificando seu armazenamento e liberação de neurotransmissores, e indiretamente, alterando as concentrações de alguns nutrientes, como o triptofano (Myint; Schwarz; Muller, 2012; Muller, 2014).

Smith (1991) relatou em seu trabalho, que voluntários que receberam macrófagos monócitos IL-1, desenvolveram todos os sintomas responsáveis pelo diagnóstico de depressão maior, e o interferon alfa (INF- α) foi associado às anormalidades nas concentrações hormonais em voluntários com depressão. Além disso, os macrófagos aumentaram a síntese de cortisol, hipotetizando que essas substâncias são um dos principais agentes causadores da depressão.

No que diz respeito ao tratamento tradicional da depressão, o mesmo consiste na utilização de medicamentos para o controle de seus sintomas, de uso continuado e por tempo variável, sendo retirado de forma adequada para se evitar recaídas (Ibanez *et al.*, 2014). De acordo com as diretrizes da Associação Médica Brasileira, os antidepressivos são efetivos para o tratamento agudo de depressões moderadas e graves, com uma taxa de resposta entre 50 a 65%, sendo mais utilizados os antidepressivos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) e os tricíclicos. As respostas clinicamente significativas começam após o uso contínuo dos medicamentos, entre 4 a 6 semanas de tratamento (Fleck *et al.*, 2009).

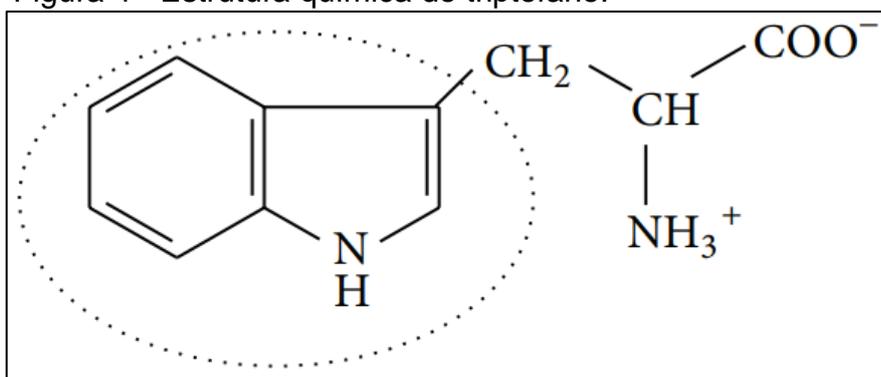
Entretanto, é comum no tratamento medicamentoso, a ocorrência de efeitos adversos, além da resistência aos mesmos. Ademais, esses medicamentos não são capazes de tratar outros efeitos subjacentes, como as deficiências nutricionais, neuroinflamação e neurodegeneração. Nesse sentido, a utilização de componentes naturais, que possuem o potencial de modular a inflamação e amenizar os sintomas depressivos, é vista como uma estratégia inovadora e essencial (Hoepner; McIntyre; Papakostas, 2021). Intervenções nutricionais são estratégias cada vez mais frequentes, aumentar a ingestão do triptofano, por exemplo, é utilizado a fim de estudar o metabolismo, a modulação de vias e o tratamento de longo prazo (Goster *et al.*, 2020).

2.3 TRIPTOFANO

O triptofano é um aminoácido essencial aromático (Figura 4), obtido somente através da ingestão dietética de alimentos vegetais e proteínas animais como carnes, peixes, leite, ovos, cereais, frutos do mar, banana, kiwi, tomate e brócolis. Esse aminoácido é o único precursor da serotonina, sendo apenas 1 a 2% de sua absorção sendo utilizada para a realização dessa síntese. No entanto, a mesma também necessita de outras substâncias para que ela ocorra da forma correta, como o aporte nutricional adequado das vitaminas B3, B9, B12, magnésio e cálcio (Zanello, 2012; Lindseth; Helland; Caspers, 2015).

Este nutriente também influencia em algumas condições como fadiga, alteração do humor, sono e ingestão alimentar. É ainda um precursor da vitamina B3, estimulador da secreção de hormônios, como a insulina e o hormônio do crescimento (GH) (Rossi; Tirapegui, 2004). Além disso, o mesmo desempenha um mecanismo de defesa, agindo na resposta imune mediada por células, através da ativação da enzima indoleamina-2,3dioxigenase (IDO-1) (Yoshida *et al.*, 1981; Werner *et al.*, 1987).

Figura 4 - Estrutura química do triptofano.



Fonte: Adaptado de Palego *et al.* (2016).

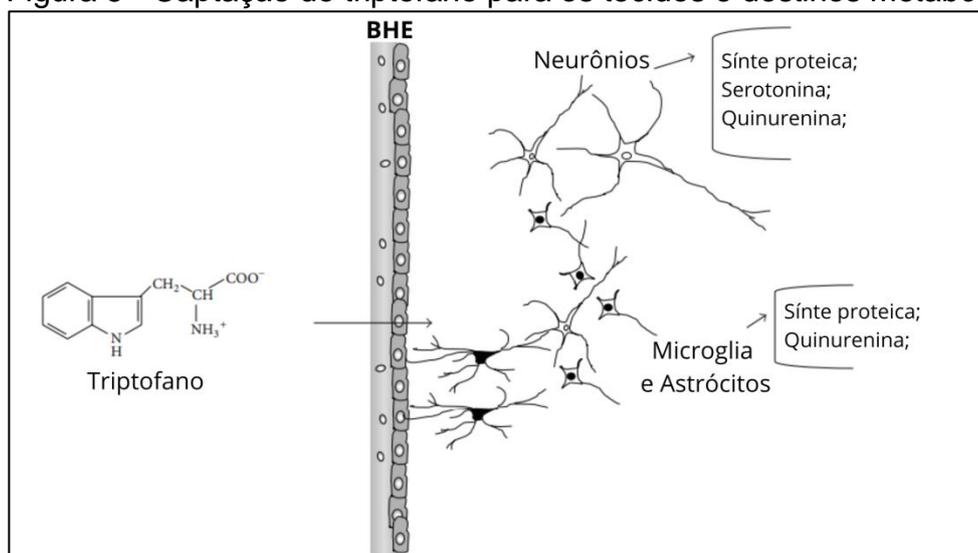
Nota: A figura 4 ilustra a geometria molecular do triptofano.

Uma vez absorvido pelo intestino, o triptofano transforma-se em 5-hidroxi-L-triptofano, capaz de atravessar a BHE, competindo com outros aminoácidos, como a tirosina, fenilalanina, leucina, isoleucina e valina. Em especial, a leucina, isoleucina e a valina compõem o grupo aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs), aminoácidos que inibem o transporte do triptofano através da BHE, reduzindo sua quantidade no cérebro e aumentando sua quantidade no plasma (Figura 5) (Shaw; Turner; Del Mar,

2002).

Para realizar a síntese de serotonina no SNC, são necessários três fatores: que exista uma quantidade adequada de triptofano total no plasma, que haja transporte desse aminoácido livre através da BHE, e atividade da enzima triptofano hidroxilase, sendo os dois primeiros fatores, modulados pela ingestão dietética do nutriente em questão (Rossi; Tirapegui, 2004).

Figura 5 - Captação do triptofano para os tecidos e destinos metabólicos.



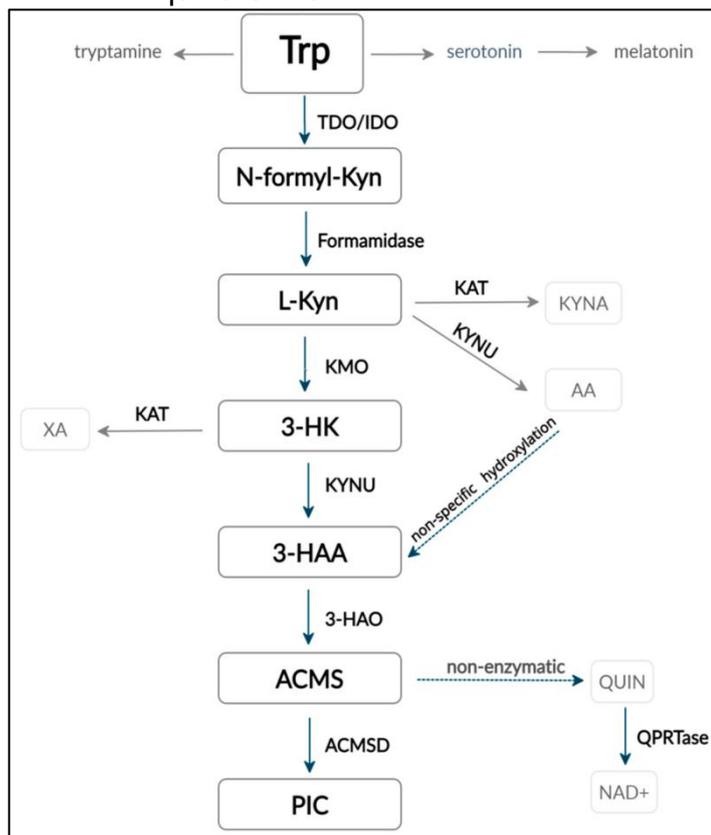
Fonte: Adaptado de Palego *et al.* (2016).

Nota: A figura 5 ilustra os principais meios de captação do triptofano em estados fisiológicos ou patológicos.

Os marcadores pró-inflamatórios como as interleucinas, TNF- α e PCR são capazes de promover modificações no metabolismo do triptofano, diminuindo a produção de serotonina e ocasionando o surgimento de sintomas depressivos (Almeida *et al.*, 2021). A IDO-1 também possui a capacidade de interferir no metabolismo do triptofano, direcionando-o à síntese de quinureninas (Figura 6), reduzindo a síntese de serotonina. A ativação dessa enzima é realizada através de marcadores e citocinas pró-inflamatórias, existentes em abundância em indivíduos com inflamação crônica (Carabelli, 2017).

A via da quinurenina é o centro do metabolismo do triptofano em mamíferos (Badawy, 2020). Para mais, é evidenciado que a quinurenina desempenha uma importante função em diversas situações, como em casos de inflamação, estresse oxidativos e ativação imunológica (Sas; Szabó; Vécsei, 2018).

Figura 6 - Representação do metabolismo do triptofano pela via da quinurenina.



Fonte: Adaptado de Zulpaite *et al.* (2021).

Nota: A figura 6 ilustra como o triptofano é metabolizado pela via da quinurenina.

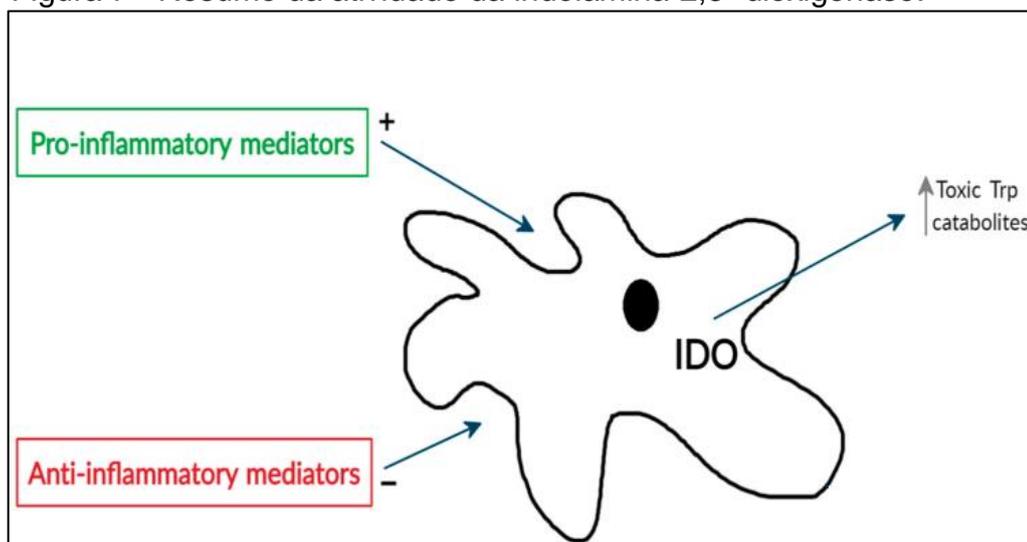
Inicialmente o triptofano é convertido em N-formil-L-quinurenina, através da catalização de três enzimas que usam O_2 molecular como substrato, possibilitando a utilização de espécies reativas de oxigênio e regulando, conseqüentemente, o equilíbrio redox da célula. Essas enzimas são: triptofano-2,3-dioxigenase (TDO) e IDO 1 ou 2 (Boros; Vécsei, 2019; Liu; Liu; Visner, 2007). O triptofano e os glicocorticoides são os principais reguladores do TDO (Nakamura *et al.*, 1987). Além disso, é possível que formas reduzidas de 3-hidroxiquinurenina (3-HK) e ácido 3-hidroxi-anilínico (3-HAA) atuam como inibidores, visto que agem através do *feedback* negativo (Badawy; Bano, 2016). Ademais, o IDO é distribuído nos tecidos, principalmente em células imunes, e possui uma maior ligação com o triptofano do que com o TDO (Badawy, 2017a). Os principais contribuintes para a atividade da IDO são citocinas e mediadores pró e antiinflamatórios (Boros e Vécsei, 2019).

Posteriormente, a N-formil-L-quinurenina é hidrolisada em L-quinurenina, que é transformada em três metabólitos com propriedades sobre o estresse oxidativo e toxicidade orgânica: quinurenina aminotransferase (KAT), quinureninase

(KYNU) e quinurenina-3-monooxigenase (KMO). Em seguida, a 3-hidroxi-antrilato-3,4-dioxigenase (3-HAO) converte o 3-HAA em 2-amino-3-carboximuconato-semialdeído (ACMS), o qual é convertido em ácido quinolínico (QUIN), utilizado para a formação de NAD⁺ e NADP⁺ ou transformado em ácido picolínico (PIC) conforme citado por Boros; Vécsei (2019) e Badawy (2017b), 3-HAA e 3-HK são geradores de radicais livres (Okuda *et al.*, 1998), PIC e QUIN também contribuem para o estresse oxidativo, gerando mais radicais livres (Badawy, 2017b). Por fim, KAT pode ser aumentada pela sobrecarga de triptofano ou quinurenina ou pela inibição da atividade KMO (Bender, 1983).

Além disso, aIDO é a enzima da via triptofano-quinurenina mais pesquisada, por atuar como um fator natural que regula as respostas imunes (Zulpaite *et al.*, 2021). AIDO determina os níveis e locais do triptofano e de seus metabólitos da via triptofano-quinurenina (Boros; Vécsei, 2019; Badawy, 2017b; Eleftheriadis *et al.*, 2017; Laing *et al.*, 2019). A mesma é expressa em várias células imunes, como monócitos, macrófagos e micróglia (Wang *et al.*, 2015). O IFN- γ é um promotor da síntese deIDO (Mándi; Vécsei, 2012). Outros mediadores inflamatórios capazes de aumentar a atividade daIDO incluem TNF; IL-2, IL-6, prostaglandinas e LPS (Baban *et al.*, 2015; Carbotti *et al.*, 2015).

Figura 7 - Resumo da atividade da indolamina-2,3- dioxigenase.



Fonte: Adaptado de Zulpaite *et al.* (2021).

Nota: A figura 7 ilustra de maneira simplificada a atividade daIDO na resposta imune.

Dessa forma, a hipótese da ativação da enzimaIDO-1 pelas altas concentrações de citocinas pró-inflamatórias e sua consequente redução do triptofano e da síntese de serotonina, unifica as teorias monoaminérgica e

citocinérgica da depressão (Vismari; Alves; Palermo-Neto, 2008). Contudo, mesmo que o triptofano não seja sintetizado pelo organismo humano, o mesmo pode ser obtido através da degradação de proteínas de origem cerebral ou através de aminoácidos da circulação corporal (Rossi; Tirapegui, 2004).

Manter o equilíbrio entre triptofano e quinurenina é uma tarefa complexa, visto que, diversos fatores como os ambientais, o estilo de vida e a alimentação podem afetar o metabolismo do triptofano. E apesar do organismo conseguir manter a homeostase em condições leves, problemas de longo prazo podem ser devido a condições mais agravantes. É evidenciado que a via triptofano-quinurenina é bastante utilizada na realização de estudos sobre o tratamento de distúrbios neurodegenerativos e psiquiátricos. Mesmo sendo um desafio e necessitando de um conhecimento mais abrangente da fisiopatologia da doença, bem como da suplementação, possui potencial para intervenções nutricionais inovadoras (Gostner *et al.*, 2020).

A alimentação e nutrientes específicos são muito estudados devido às suas contribuições para o tratamento da depressão, estabelecendo uma terapia nutricional em indivíduos depressivos com o intuito de amenizar essa patologia (Zhao *et al.*, 2021; Businaro *et al.*, 2021; Hoepner, McIntyre e Papakostas, 2021). Estudos demonstraram que pessoas adeptas à dieta do mediterrâneo, por exemplo, possuem uma relação inversa com o surgimento da depressão, enquanto que pessoas adeptas à dieta ocidental possuem uma maior prevalência dessa patologia (Barros *et al.*, 2017; Mamalaki *et al.*, 2023; Godes *et al.*, 2023).

Nesse contexto, estudos sugerem que o aumento do consumo dietético de triptofano pode diminuir os sintomas depressivos, devido à sua atividade de síntese de serotonina, e inversamente, a sua deficiência pode acarretar em diminuição desse neurotransmissor, acarretando em sintomas depressivos (Lindseth; Helland; Caspers, 2015; Chojnacki *et al.*, 2023). Contudo, demonstra-se que a maior parte do triptofano dietético, cerca de 95%, é alimentada na via da quinurenina (Petters, 1991).

Neste contexto, um estudo recente analisou, durante 5 anos, mais de 3 mil participantes, os autores concluíram que é complexa a relação entre a depressão e os catabólitos do triptofano, além disso, a associação entre quinurenina e ácido quinurênico com a depressão foram baixas, deixando dúvidas sobre o verdadeiro

efeito deste suplemento (Michal *et al.*, 2023).

Segundo Shaw, Turner e Del Mar (2002), a utilização de triptofano causou alguns efeitos colaterais como náuseas e desconfortos gastrointestinais, sendo um nutriente de difícil utilização em ensaios clínicos randomizados, trazendo efeitos perceptíveis aos voluntários. Estudos demonstram uma forte evidência da diminuição dos sintomas depressivos com a utilização do triptofano, embora haja inconsistências acerca da dose utilizada e dos efeitos colaterais (Martinez *et al.*, 2014; Shabbir *et al.* 2013).

Além disso, um modelo experimental com ratos *Wistar* foi realizado para avaliar os efeitos do triptofano, sobre o desempenho mental, em animais com depressão desenvolvida pelo Alzheimer. Os resultados mostraram que o grupo com tratamento obteve efeitos benéficos no desempenho mental se comparados ao grupo controle (Miri *et al.*, 2017).

3 JUSTIFICATIVA

É evidente na literatura que o triptofano possui propriedades capazes de interferir na síntese das monoaminas, principalmente a serotonina, impactando diretamente sobre a depressão. A depressão é uma das doenças psiquiátricas mais prevalentes no mundo, complexa tanto no seu desenvolvimento quanto no seu tratamento. Evidências sugerem que componentes da inflamação em conjunto com a deficiência de monoaminas, são determinantes para a ocorrência desse transtorno.

Além disso, a literatura ainda encontra-se deficiente de dados sobre o efeito da suplementação com o triptofano em animais induzidos à sepse por ligação e perfuração cecal, com a presença de comportamentos semelhantes à depressão. Fazendo assim, com que este estudo seja fundamental na contribuição da realização de novas pesquisas, objetivando o melhor entendimento sobre a suplementação desse nutriente no tratamento da depressão.

Diante disso, busca-se entender o papel do triptofano sobre os sintomas tipo-depressivo, em ratos *Wistar* induzidos a encefalopatia séptica e contribuir consequentemente, para a evolução do tratamento da depressão em humanos, culminando na promoção da saúde e longevidade.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito da suplementação com triptofano, em ratos *Wistar* adultos, acometidos por sintomas semelhantes à depressão, induzidos por encefalopatia associada à sepse.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar os seguintes critérios:

- a) o efeito da sepse sobre as alterações comportamentais de forma temporal (7, 14 e 21 dias), sobre os testes comportamentais de preferência à sacarose, campo aberto e nado forçado;
- b) o efeito da suplementação com triptofano, nas doses de 10 e 100 mg/kg, i.p. durante 7 dias consecutivos, sobre as alterações comportamentais em animais sobreviventes a simulação ou indução da sepse há 14 dias, sobre os testes de preferência à sacarose, campo aberto e nado forçado.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética para Uso de Animais (CEUA), da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL), sobre o número de protocolo 32/2022. Ademais, os protocolos apresentados seguem as normas recomendadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

5.2 ANIMAIS

Foram utilizados ratos machos da linhagem *Wistar* adultos (6 sem), com peso aproximado de 200 g, provenientes do Biotério da Universidade Federal de Alfenas, MG. Em relação às condições de vida, foi oferecido livremente água e ração peletizada normoproteica, os animais foram mantidos a uma temperatura de $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$, com as luzes acesas às 07h00min, em fotoperíodo de 12h e ambientados por 10 dias antes do início dos procedimentos experimentais.

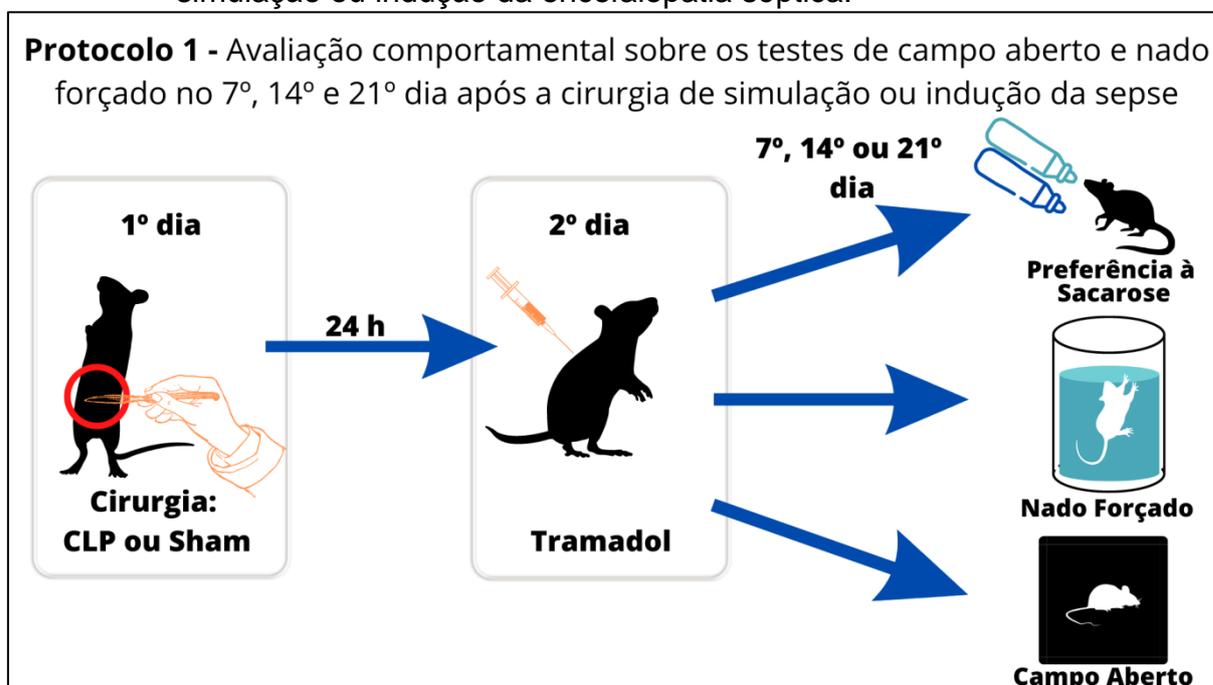
Inicialmente, o número de animais utilizado para a caracterização do estudo foi de 60 animais, divididos em 6 grupos. Posteriormente, para avaliar o efeito da suplementação com triptofano utilizamos mais 60 animais divididos em 6 grupos. No entanto, conforme descrito por Oliveri e colaboradores (2018), o modelo de CLP possui um alto índice de mortalidade, por esse motivo, necessitamos de um adicional de 20% do número utilizado, totalizando assim 144 animais.

5.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

5.3.1 Avaliação temporal das alterações comportamentais em animais sobreviventes a simulação ou indução da sepse

Com o objetivo de identificar o melhor período para o início e duração da suplementação com o triptofano, realizamos uma avaliação temporal sobre os testes comportamentais. Para tanto, utilizamos inicialmente, 60 animais divididos em 6 grupos (n=10) (Quadro 3), separados igualmente em animais submetidos a indução (CLP) ou simulação (Sham) da sepse. Estes animais foram submetidos aos testes comportamentais de preferência à sacarose, campo aberto e nado forçado no 7º, 14º e 21º dia após o procedimento cirúrgico (Figura 8), e não foram suplementados com o triptofano.

Figura 8 - Representação do protocolo de avaliação temporal, sobre as alterações comportamentais nos testes realizados em animais submetidos à simulação ou indução da encefalopatia séptica.



Fonte: Autor (2023).

Nota: A figura 8 ilustra o protocolo de avaliação da curva temporal. Os animais foram submetidos à cirurgia (Sham ou CLP), no primeiro dia após a ambientação. No segundo dia, foi administrado tramadol para analgesia. Em seguida, os testes comportamentais 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 avaliação da curva temporal.

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

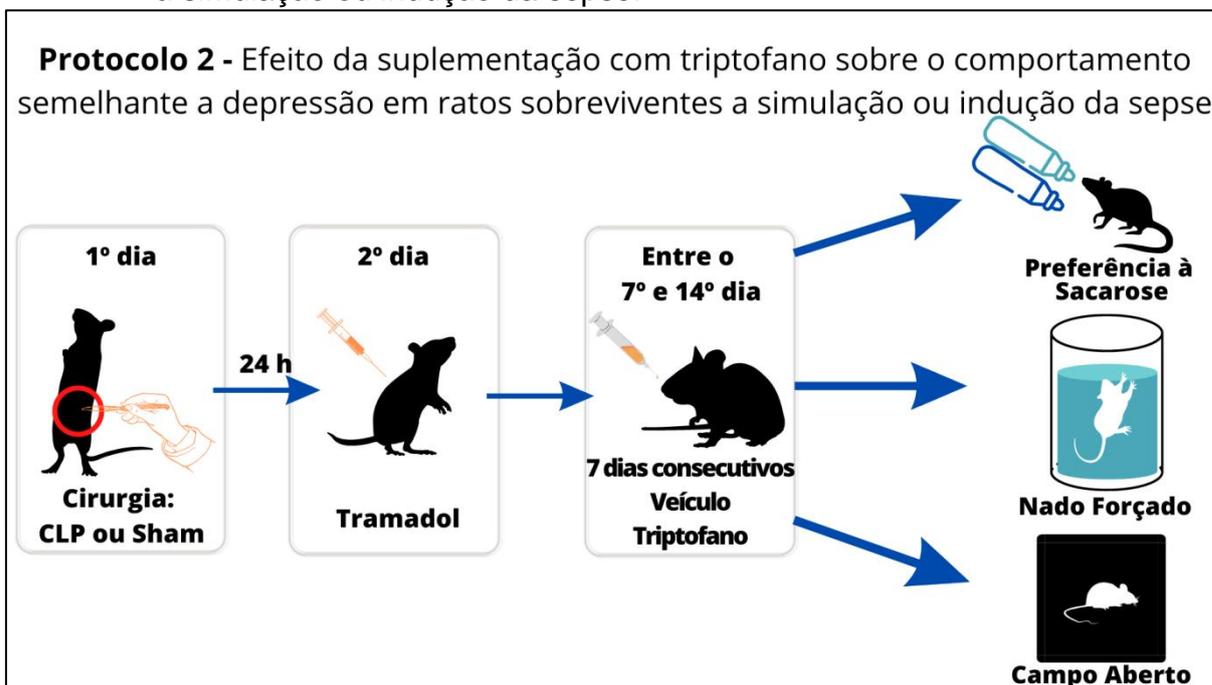
Fonte: Autor (2023).

5.3.2 Avaliação do efeito da suplementação com triptofano sobre o comportamento semelhante à depressão em roedores induzidos à sepse.

O triptofano foi apresentado na forma de pó, suspenso em salina estéril e administrado via gavagem nas doses de 10 ou 100 mg/Kg. Para esta etapa, utilizamos mais 60 animais divididos em 6 grupos (n=10) (Quadro 4).

Com o composto suspenso, a administração se deu da seguinte forma: veículo ou triptofano (10 ou 100 mg/Kg), durante o período de 7 dias consecutivos, previamente analisado pelo protocolo anterior, é definido como entre o 7^o e o 14^o dia após o procedimento cirúrgico. No último dia de administração, os animais foram expostos aos testes comportamentais de preferência à sacarose, campo aberto e nado forçado (Figura 9).

Figura 9 - Ilustração do protocolo da influência da suplementação com o triptofano, sobre o comportamento semelhante à depressão, em animais submetidos à simulação ou indução da sepse.



Fonte: Autor (2023).

Nota: Após a avaliação temporal, administramos a suplementação com o triptofano, realizada durante 7 dias consecutivos, conforme o período mais conveniente, observado previamente na análise de dados do protocolo anterior.

Quadro 4 - Ilustração dos grupos experimentais, entre os animais submetidos à suplementação com triptofano ou veículo.

PROCEDIMENTO CIRURGICO	TRATAMENTO REALIZADO	NÚMERO DE ANIMAIS POR GRUPO
Sham	Veículo	10
CLP	Veículo	10
Sham	Triptofano 10 mg/Kg	10
CLP	Triptofano 10 mg/Kg	10
Sham	Triptofano 100 mg/Kg	10
CLP	Triptofano 100 mg/Kg	10

Fonte: Autor (2023).

5.4 SUPLEMENTO E DROGAS UTILIZADOS

- DL-Triptofano (Aldrich, Brasil) administração via gavagem (p.o), durante 7 dias consecutivos;
- salina estéril 0,9% (Isofarma) administrada para diluir o triptofano;
- tribromoetanol (TBE) (Sigma, Brasil) administração via intraperitoneal (i.p.);

- d) tramadol (Distribuidora de Produtos Farmacêuticos Valle Med Ltda) administração via subcutânea (s.c.);
- e) álcoois 70% e Clorexidina 0,2% (Isofarma) utilizados durante a assepsia;
- f) pentabiótico (Ford Dodge Saúde Animal LTDA) administração via intramuscular (i.m.).

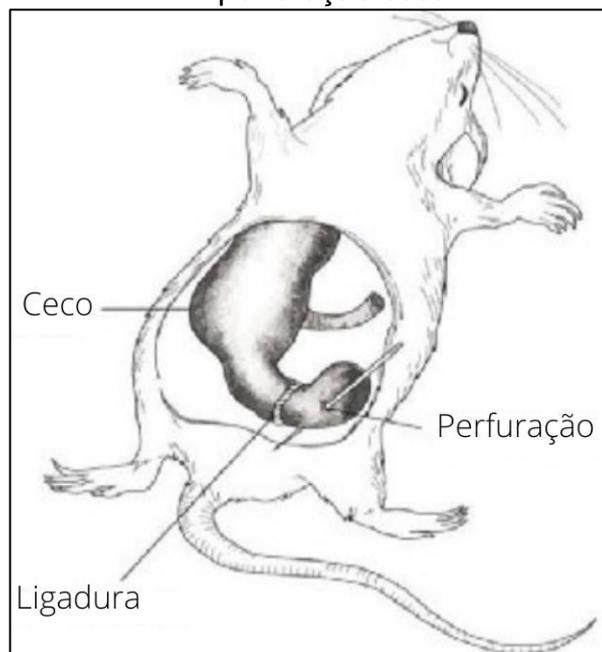
5.5 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.5.1 Indução da sepse por ligação e perfuração cecal

Foi realizada a indução da sepse por CLP com o objetivo de ocasionar sintomas semelhantes à depressão nos animais. O procedimento cirúrgico ocorreu da seguinte forma: inicialmente os animais foram anestesiados com Tribromoetanol (TBE) administrado intraperitonealmente na dose de 150 mg/Kg e receberam em seguida por via subcutânea 12,5 mg/kg de tramadol. Em condições assépticas, foi realizada uma laparotomia mediana de aproximadamente 2 cm com o intuito de expor o ceco e o intestino adjacente, sendo o ceco ligado com uma sutura de seda de 3 cm na sua base (Figura 10), localizado abaixo da válvula ileocecal, perfurado duas vezes com uma agulha de calibre 18. Após isso, o ceco foi espremido de forma delicada para extrair uma pequena quantidade de fezes através dessa perfuração, e posteriormente foi devolvido à cavidade peritoneal seguido de suturação da laparotomia com fio de seda (Rittirsch *et al.*, 2009).

Após a cirurgia, os animais receberam uma dose de solução de pentabiótico (24.000 UI/Kg) via intramuscular. No dia seguinte, 24 h após a cirurgia, foi administrada outra dose de tramadol. Além disso, os animais que passaram pela indução da sepse (Sham), também tiveram o ceco exposto e retornado ao abdômen, conforme descrito acima, porém, nesses animais não foram realizados os procedimentos de ligadura e perfuração cecal. Todos os procedimentos foram realizados pelo mesmo pesquisador, a fim de reduzir as chances de variabilidade dentre os diferentes experimentos (Oliveri *et al.*, 2018).

Figura 10 – Ilustração da cirurgia de indução de ligação e perfuração cecal.



Fonte: Adaptado de Ercan *et al.* (2015).

Nota: A figura 10 representa o procedimento de CLP, utilizado para induzir os animais à encefalopatia séptica. Abreviaturas: CLP (cirurgia de ligação e perfuração cecal).

5.5.2 Suplementação com triptofano

Os animais foram divididos em dois grupos: grupo controle e grupo intervenção. O triptofano foi administrado na forma de DL-triptofano no grupo intervenção, nas doses de 10 ou 100 mg/Kg, dissolvidos em solução salina 0,9%, durante 7 dias consecutivos, entre o 7º e o 14º dia após a simulação ou indução da sepse (Miri *et al.*, 2017).

5.6 TESTES COMPORTAMENTAIS

5.6.1 Preferência à Sacarose

O referido teste é utilizado para avaliar o comportamento de anedonia, comum em transtornos depressivos (Scheggi; Montis; Gambarana, 2018). Para tanto, os animais passaram por quatro dias de treinamento, sendo ofertada uma

solução de sacarose a 10% e uma solução de água pura, durante 2 h, com acesso irrestrito à ração. Após esse período de treino, os animais tiveram acesso às duas soluções previamente pesadas, sendo que, ao término das 2 h, a quantidade ingerida foi verificada, identificando a diferença de peso entre as garrafas (Serchov *et al.*, 2016).

5.6.2 Nado Forçado

Utilizamos este teste para verificar sintomas de depressão em roedores. O mesmo foi realizado utilizando um aparato cilíndrico transparente de 24 cm de diâmetro por 60 cm de altura, contendo 35 cm de água a $24^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (Padovan; Guimarães, 2004). Esse volume hídrico permite ao animal nadar ou boiar sem encostar as patas ou a cauda no fundo do aparato (Figura 11). Os animais foram colocados para nadar durante 15 min no dia anterior ao teste, e no dia do teste foram filmados durante 5 min para análise posterior (Detke; Rickels; Lucki, 1995). Na análise, foram observados os seguintes parâmetros:

- a) Imobilidade (tempo que o animal flutua no aparato, sem demonstrar movimentos);
- b) Nado (quando o animal se movimenta e realiza rotações no aparato);
- c) Escalada (quando o animal escala as paredes ou tenta escapar do aparato).

Figura 11 – Demonstração do aparato utilizado para realização do teste de nado forçado para avaliação do comportamento tipo-depressivo.



Fonte: Autor (2023).

Nota: A figura 11 demonstra a realização do teste de nado forçado, utilizado para avaliar o comportamento semelhante à depressão em roedores.

5.6.3 Campo Aberto

Esse teste foi utilizado para avaliar a atividade locomotora dos animais (Valle, 1970). Os mesmos foram colocados individualmente no centro de uma arena quadrada de acrílico, de fundo preto, com diâmetro de 60 cm e paredes com 50 cm de altura (Figura 12), sendo filmados durante 20 min para análise posterior. Antes de cada sessão, o aparato foi limpo com solução de etanol a 5%, e a análise foi realizada pelo software Ethovision XT versão 9.0 (Wilconson *et al.*, 2007; Toyama, 2012).

Figura 12 - Arena utilizada no teste de campo aberto para avaliação da locomoção dos animais submetidos à simulação ou indução da sepse.



Fonte: Autor (2023).

Nota: A figura 12 demonstra a arena utilizada no teste de campo aberto. Para a realização do mesmo, os ratos foram colocados no centro desta arena e filmados por 20 min, para análise posterior.

5.7 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Analizamos os dados expressos como média \pm erro padrão da média (EPM), com o auxílio do software GraphPad® versão 8.0. Foi utilizado o teste T-Student para comparar o efeito da simulação ou indução da encefalopatia associada à sepse perante as alterações comportamentais, entre os animais Sham e CLP submetidos à curva temporal.

A análise de variância de duas vias (ANOVA), com o pós-teste de *Tukey*, foi utilizada para comparação do efeito da suplementação (veículo ou triptofano) sobre as alterações nos testes comportamentais, em ratos expostos a simulação ou indução da encefalopatia séptica. Por fim, o nível de significância considerado foi de p menor que 0,5 ($p < 0.05$).

6 RESULTADOS

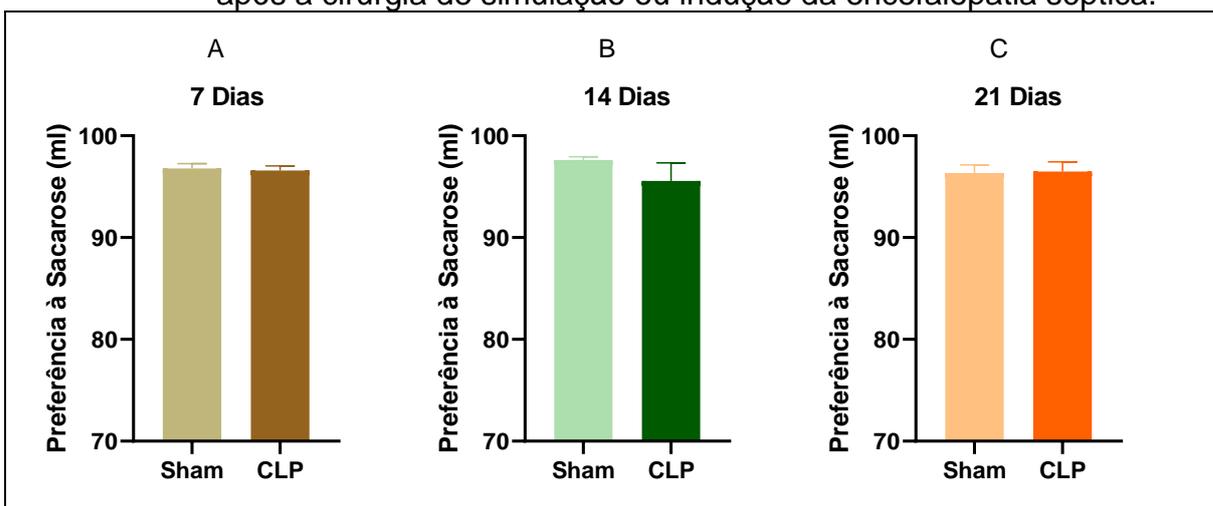
6.1 AVALIAÇÃO DO EFEITO DA SEPSE DURANTE A CURVA TEMPORAL SOBRE OS TESTES COMPORTAMENTAIS REALIZADOS

6.1.1 Preferência à Sacarose

A seguir, é apresentado o gráfico 2, o qual demonstra a avaliação comportamental dos dados obtidos no teste de preferência à sacarose, realizado no 7º, 14º e 21º dia (Gráficos 1-A, 1-B e 1-C, respectivamente) após o procedimento cirúrgico de simulação ou indução da sepse, através da cirurgia de ligadura e perfuração cecal, com o intuito de avaliar a presença de anedonia entre os animais.

Mediante a avaliação dos dados, comparando os grupos Sham ao CLP, não foi constatada significância estatística em nenhum dos grupos e períodos analisados ($p > 0.05$). Em seguida, estão expostos os dados referentes às análises estatísticas realizadas (Tabela 1 e 2), referentes ao teste mencionado.

Gráfico 1 - Avaliação dos animais sobre o comportamento tipo-depressivo, submetidos ao teste de preferência à sacarose em 7, 14 e 21 dias após a cirurgia de simulação ou indução da encefalopatia séptica.



Fonte: Autor (2023).

Nota: Observa-se em A a ingestão de sacarose (ml) entre os animais testados no 7º dia, em B referente aos animais testados no 14º dia e em C referentes aos animais testados no 21º dia após a simulação ou indução da sepse. Estatística: Teste T ($n=10$). $p > 0.05$ em todas as comparações efetuadas.

Tabela 1 - Análise do teste t não pareado sobre o teste de preferência à sacarose, realizado durante a curva temporal, entre animais submetidos à simulação ou indução da sepse, para avaliação da anedonia.

Parâmetros	7 dias	14 dias	21 dias
Volume ingerido (ml)	t = 0.2935, df = 18 P = 0.7725	t = 1.186, df = 19 P = 0.2503	t = 0.1073, df = 19 P = 0.9156

Fonte: Autores (2023).

Tabela 2 - Análise da média (m) e erro padrão da média (EPM) sobre o teste de preferência à sacarose, realizado durante a curva temporal.

Parâmetros	7 dias	14 dias	21 dias
Sham	m = 96.78 EPM = 0.4710	m = 97.60 EPM = 0.3455	m = 96.34 EPM = 0.8107
CLP	m = 96.59 EPM = 0.4539	m = 95.57 EPM = 1.757	m = 96.48 EPM = 0.9746

Fonte: Autor (2023).

6.1.2 Nado Forçado

A seguir, é apresentado o gráfico 2, o qual demonstra a performance comportamental encontrada durante a avaliação do teste de nado forçado, realizado durante a curva temporal, em animais expostos a simulação ou indução da sepse, para avaliação da motivação dos mesmos. É possível observar em A, B e C dados pertinentes ao tempo de nado, em D, E e F dados referentes ao tempo de imobilidade e em G, H e I dados inerentes ao tempo de escalada. Entre os animais testados no 7^o, 14^o e 21^o dia, respectivamente, após o procedimento cirúrgico. Posteriormente, são apresentadas as análises estatísticas dos referidos dados (Tabela 3 e 4).

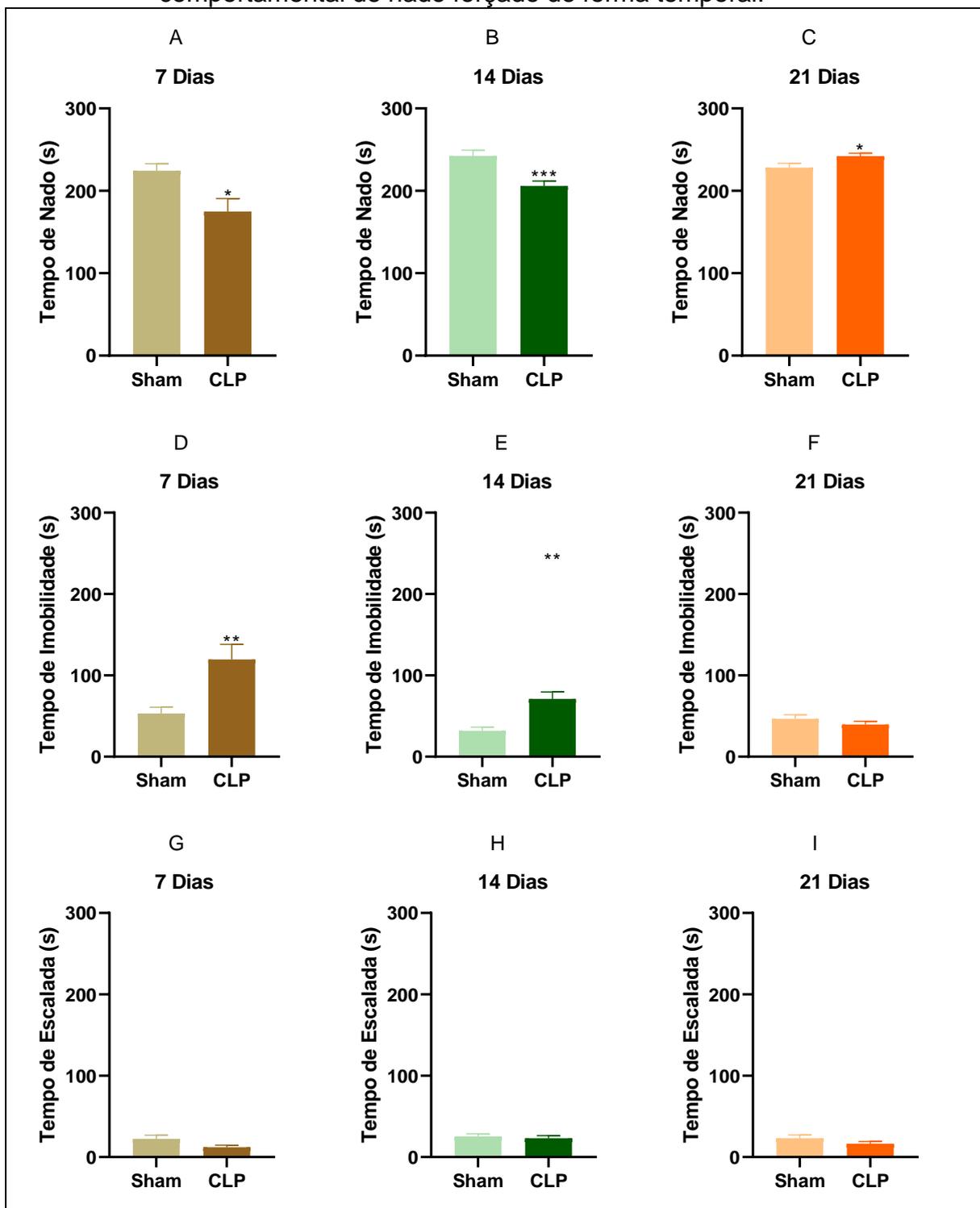
Após a avaliação dos dados, foi possível observar a presença do comportamento semelhante à depressão entre os animais testados no 7^o e no 14^o dia após a cirurgia de ligação e perfuração cecal, sendo possível observar reduções significativas entre os tempos de nado e aumento nos tempos de imobilidade, comparando os animais do grupo CLP aos animais do grupo Sham. Em relação aos animais do grupo testado no 7^o dia, observa-se redução significativa no tempo de nado (*p<0.05, Gráfico 2-A) e aumento no tempo de imobilidade (**p<0.01, Gráfico 2-D) entre o grupo CLP, comparado ao grupo Sham. Sugerindo então, a presença de comportamentos semelhantes à depressão entre esses animais, observada

através de uma redução significativa da motivação dos animais do grupo CLP.

Em seguida, observando os resultados do grupo submetido à simulação ou indução da sepse e testado após 14 dias, foi observado uma redução no tempo de nado ($***p < 0.001$, Gráfico 2-B) além de um aumento significativo no tempo de imobilidade ($**p < 0.01$, Gráfico 2-E), comparando os animais dos grupos Sham aos grupos CLP. Demonstrando assim, que o comportamento semelhante à depressão encontrado entre os animais testados no 7º dia, permaneceu entre os animais testados no 14º dia após o procedimento cirúrgico. Em razão destes achados, o período entre o 7º e o 14º dia após a cirurgia, ficou definido como o período mais conveniente para a realização da suplementação com o TRP.

Posteriormente, entre os animais submetidos à simulação ou indução da encefalopatia séptica e testados no 21º dia após a cirurgia, foi possível observar um aumento significativamente estatístico no tempo de nado ($*p < 0.05$, Gráfico 2-C) entre os animais do grupo CLP comparado aos animais do grupo Sham. Demonstrando assim, que os animais do grupo CLP já haviam se recuperado completamente dos efeitos induzidos pela cirurgia, melhorando a sua motivação e conseqüentemente, o comportamento semelhante à depressão observado através da análise do teste de nado forçado. Por fim, os demais gráficos não demonstraram diferenças estatísticas ($p > 0.05$).

Gráfico 2 - Avaliação sobre o comportamento do tipo-depressivo, em animais sobreviventes a simulação ou indução da sepse, submetidos ao teste comportamental de nado forçado de forma temporal.



Fonte: Autor (2023).

Nota: Observa-se 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, testados respectivamente no 7º, 14º e 21º dias. Estatística: Teste T (n=10). Entre os animais testados no 7º dia: *p<0.05 entre o tempo de nado e **p<0.01 entre o tempo de imobilidade, representando aumento no tempo de imobilidade no grupo CLP comparado ao grupo Sham. Entre os animais testados no 14º dia: ***p<0.001 entre o tempo de nado e **p<0.01 entre o tempo de

imobilidade, comparando o grupo CLP aos animais do grupo Sham. Entre os animais testados no 21º dia: * $p < 0.05$ entre o tempo de nado, apresentando redução no grupo Sham comparado ao grupo CLP.

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

Parâmetros	Nado	Imobilidade	Escalada
Tempo (s) (7 dias)	t = 2.773, df = 20 P = 0.0117	t = 3.316, df = 20 P = 0.0034	t = 2.009, df = 20 P = 0.0582
Tempo (s) (14 dias)	t = 3.963, df = 19 P = 0.0008	t = 3.876, df = 19 P = 0.0010	t = 0.4795, df = 20 P = 0.6368
Tempo (s) (21 dias)	t = 2.272, df = 18 P = 0.0356	t = 1.075, df = 18 P = 0.2967	t = 1.418, df = 20 P = 0.1716

Fonte: Autor (2023).

Tabela 4 - Análise da média e erro padrão da média sobre o teste de nado forçado, realizado durante a curva temporal.

Parâmetros	7 dias	14 dias	21 dias
Tempo de Nado (s) Sham	m = 224.1 EPM = 8.46	m = 242.3 EPM = 7.05	m = 228.1 EPM = 5.12
Tempo de Nado (s) CLP	m = 174.8 EPM = 15.75	m = 205.9 EPM = 5.95	m = 242.1 EPM = 3.43
Tempo de Imobilidade (s) Sham	m = 53.17 EPM = 7.59	m = 31.79 EPM = 4.68	m = 46.51 EPM = 5.06
Tempo de Imobilidade (s) CLP	m = 119.7 EPM = 18.56	m = 71.04 EPM = 8.65	m = 39.73 EPM = 3.78
Tempo de Escalada (s) Sham	m = 22.40 EPM = 4.39	m = 25.30 EPM = 3.32	m = 23.13 EPM = 3.90
Tempo de Escalada (s) Sham	m = 12.09 EPM = 2.64	m = 23.04 EPM = 3.35	m = 16.49 EPM = 2.59

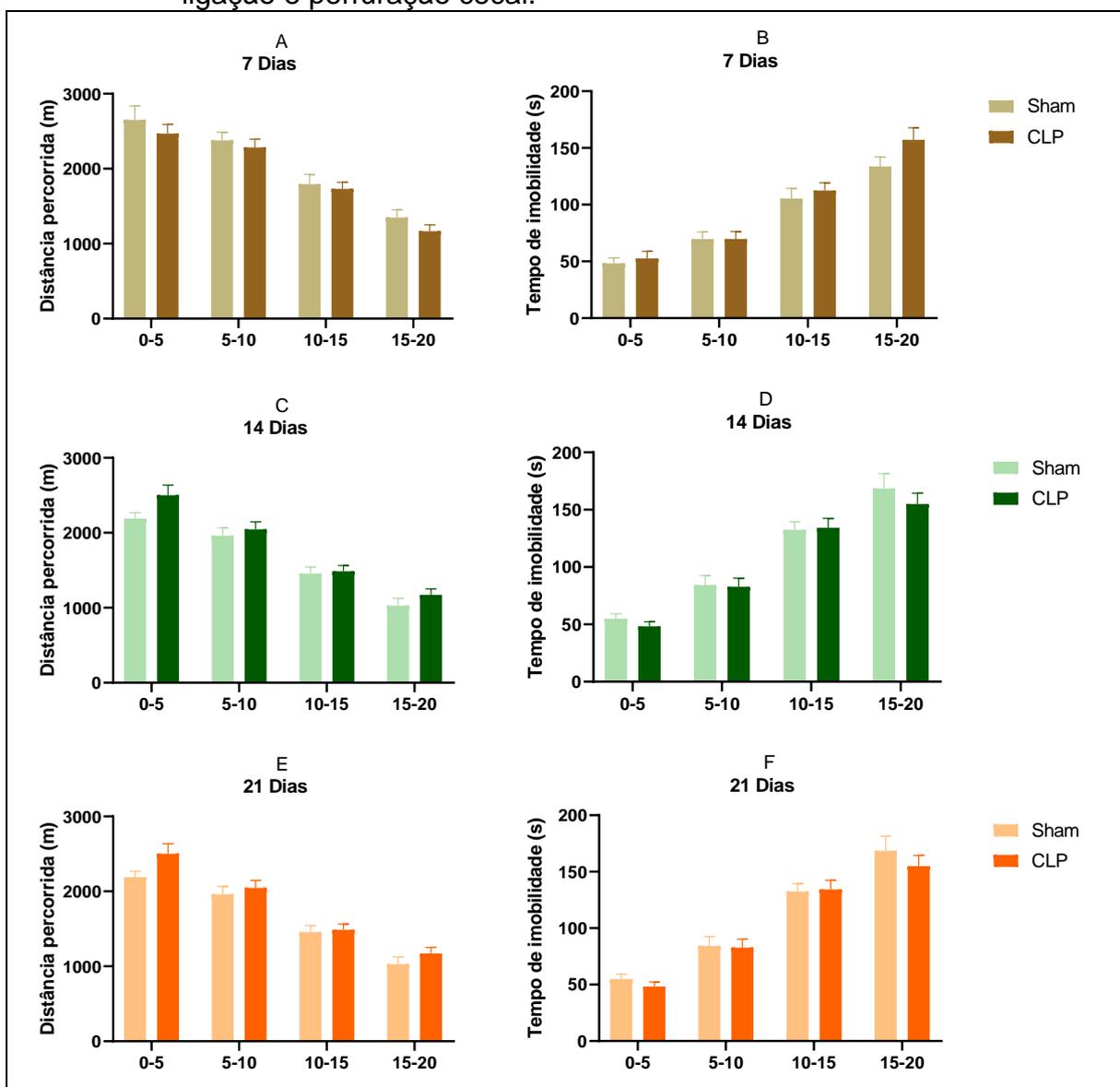
Fonte: Autor (2023).

6.1.3 Campo Aberto

A seguir, o gráfico 3 demonstra a avaliação comportamental demonstrada entre os animais submetidos a simulação ou indução da encefalopatia séptica, e testados de forma temporal (7, 14 e 21 dias), pelo teste de campo aberto, com o objetivo de realizar uma avaliação da locomoção desses animais. Observou-se em A, C e E, dados referentes à distância percorrida (m), e em B, D e F dados inerentes ao tempo de imobilidade (s), em animais testados no 7^o, 14^o e 21^o dia respectivamente. A análise estatística dos dados se encontra descrita posteriormente (Tabelas 5 e 6).

Após a avaliação dos dados, não foi encontrada diferença estatística significativa ($p > 0.05$) nas comparações entre os grupos Sham aos grupos CLP, quanto aos parâmetros de distância percorrida (Gráficos 3-A, 3-C e 3-E) e tempo de imobilidade (Gráficos 3-B, 3-D e 3-F) em nenhum dos grupos e períodos testados. Entretanto, analisando a duração total do teste (20 min), foi encontrada diferença estatística (**** $p < 0.0001$), entre o período final de 15 a 20 min comparados ao período inicial de 0 a 5 min, nos parâmetros de redução da distância percorrida e no aumento do tempo de imobilidade.

Gráfico 3 - Avaliação dos animais sobreviventes à sepse, expostos ao teste de campo aberto de forma temporal, em 7, 14 e 21 dias após a cirurgia de ligação e perfuração cecal.



Fonte: Autor (2023).

Nota: Em A temos a distância percorrida (m), e em B o tempo de imobilidade (s) relativa aos animais da curva temporal, testados após o procedimento cirúrgico de simulação ou indução da sepse. Estatística: Teste T (n=10). ****p<0.0001 comparados ao grupo controle, entre os tempos (0-5, 5-10, 10-15, 15-20), entre todos os grupos e períodos.

Tabela 5 - Análise da variância de duas vias, observada no teste de campo aberto, realizado de forma temporal, durante o período de 20 minutos, em animais sobreviventes à sepse.

Parâmetros	Interação	Tempo	CLP
Distância percorrida (7 dias)	F (3,80) = 0.1358 P = 0.9384	F (3,80) = 47.83 P < 0.0001	F (1,80) = 2.401 P = 0.1252
Tempo de imobilidade (7 dias)	F (3,80) = 0.9267 P = 0.4318	F (3,80) = 62.31 P < 0.0001	F (1,80) = 2.628 P = 0.1089
Distância percorrida (14 dias)	F (3,80) = 0.8068 P = 0.4938	F (3,80) = 65.46 P < 0.0001	F (1,80) = 4.357 P = 0.0400
Tempo de imobilidade (14 dias)	F (3,80) = 0.3340 P = 0.8008	F (3,80) = 72.76 P < 0.0001	F (1,80) = 0.7297 P = 0.3955
Distância percorrida (21 dias)	F (3,80) = 0.8068 P = 0.4938	F (3,80) = 65.46 P < 0.0001	F (1,80) = 4.357 P = 0.0400
Tempo de imobilidade (21 dias)	F (3,80) = 0.3340 P = 0.8008	F (3,80) = 72.76 P < 0.0001	F (1,80) = 0.7297 P = 0.3955

Fonte: Autor (2023).

Tabela 6 - Análise da média e erro padrão da média sobre o teste de campo aberto, realizado durante a curva temporal.

Parâmetros	7 dias	14 dias	21 dias
Distância Percorrida (s) Sham	m = 2043 EPM = 292.5	m = 1659 EPM = 259.7	m = 1659 EPM = 259.7
Distância Percorrida (s) CLP	m = 1912 EPM = 293.8	m = 1801 EPM = 295.2	m = 1801 EPM = 295.2
Tempo de Imobilidade (s) Sham	m = 89.28 EPM = 18.9	m = 110 EPM = 25.3	m = 110 EPM = 25.2
Tempo de Imobilidade (s) CLP	m = 97.95 EPM = 23.4	m = 105 EPM = 24.3	m = 105 EPM = 24.3

Fonte: Autor (2023).

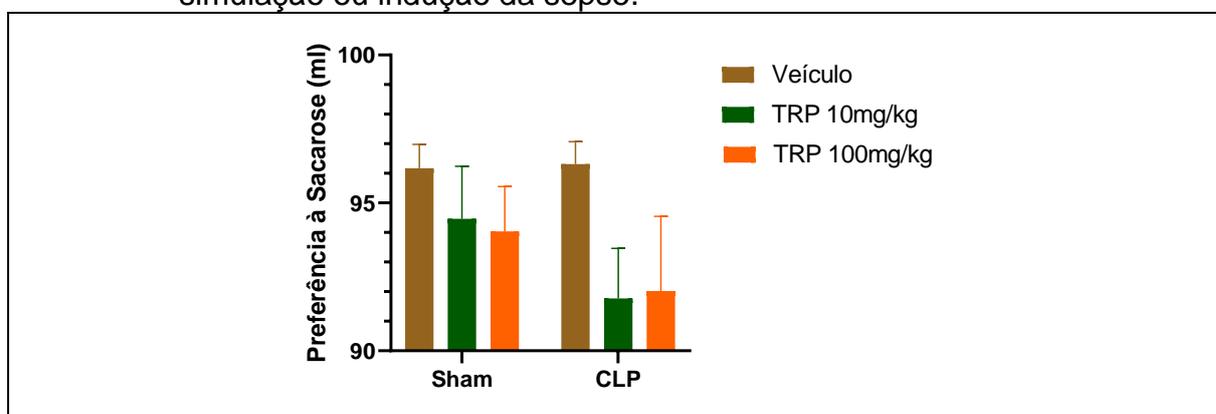
6.2 AVALIAÇÃO DO EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM TRIPTOFANO SOBRE AS ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS EM ANIMAIS INDUZIDOS À SEPSE

6.2.1 Preferência à Sacarose

A seguir, é apresentado o gráfico 2, o qual demonstra a avaliação dos dados referentes ao teste de preferência à sacarose, realizado no 14º dia após a cirurgia de CLP, em animais previamente suplementados com veículo ou TRP nas doses de 10 ou 100 mg/Kg respectivamente (Gráfico 4) entre o 7º e o 14º dia após a cirurgia de simulação ou indução da encefalopatia séptica.

Através da avaliação dos dados, observa-se ausência de significância estatística entre os grupos Sham e CLP, entre todos os tipos de suplementação realizados ($p > 0.05$). Posteriormente, estão descritos os dados referentes às análises realizadas, em relação ao referido teste (Tabelas 7 e 8).

Gráfico 4 - Avaliação dos animais sobre o comportamento semelhante à depressão, submetidos ao teste de preferência à sacarose 14 após a cirurgia de simulação ou indução da sepse.



Fonte: Autor (2023).

Nota: É possível observar a ingestão de sacarose (ml) entre os animais suplementados respectivamente com veículo, TRP na dose de 10 mg/Kg e TRP na dose de 100 mg/Kg, entre os animais testados em 14 dias após a simulação ou indução da sepse. Estatística: ANOVA = 2 vias, com pós-teste de Tukey ($n=10$). $p > 0.05$ em todas as comparações.

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

Parâmetros	Interação	CLP	Tratamento
Volume ingerido (ml)	F (2,60) = 0.4134 P = 0.6633	F (1,60) = 1.311 P = 0.2568	F (2,60) = 2.523 P = 0.0887

Fonte: Autor (2023).

Tabela 8 - Análise da média e erro padrão da média sobre o teste de preferência à sacarose, realizado 14 dias após a simulação ou indução da sepse.

Parâmetros	Veículo	10 mg TRP	100 mg TRP
Sham	m = 96.17 EPM = 0.806	m = 94.46 EPM = 1.777	m = 94.04 EPM = 1.516
CLP	m = 96.31 EPM = 0.758	m = 91.77 EPM = 1.694	m = 92.02 EPM = 2.523

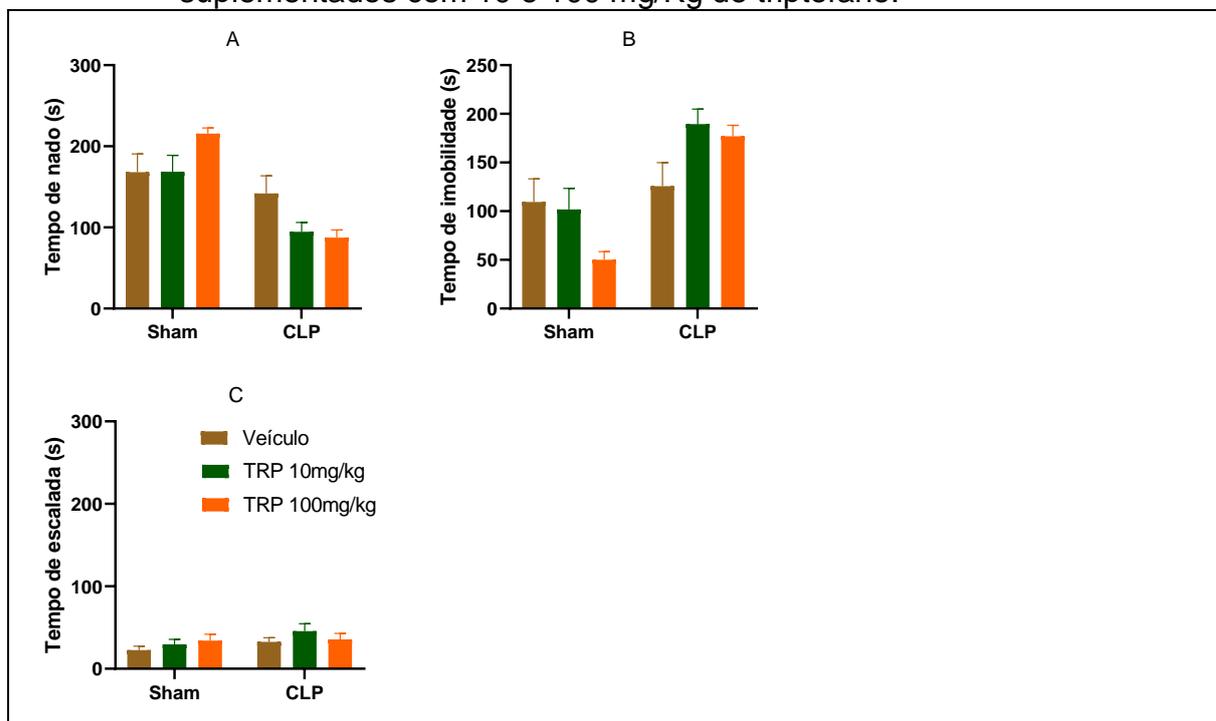
Fonte: Autor (2023).

6.2.2 Nado Forçado

A seguir, o gráfico 5 permite-nos avaliar o desempenho comportamental encontrado na avaliação do teste de nado forçado, realizado 14 dias após a indução ou simulação da sepse, em animais Sham e CLP suplementados com veículo, TRP nas doses de 10 ou 100 mg/Kg, durante 7 dias consecutivos, entre o 7^o e o 14^o dia após a encefalopatia séptica. Em seguida, são apresentados os dados das análises efetuadas (Tabelas 9 e 10).

Em A temos os dados referentes ao tempo de nada, em B são expostos os dados referentes ao tempo de imobilidade e em C dados referentes ao tempo de escalada. Analisando os dados, não observamos significância estatística em nenhum dos parâmetros analisados, na comparação dos grupos Sham aos grupos CLP. Hipotetizamos assim, que o TRP não foi capaz de reverter o comportamento semelhante à depressão nos animais, causado pela cirurgia de CLP.

Gráfico 5 - Avaliação dos animais induzidos a encefalopatia séptica, submetidos ao teste de nado forçado, entre os animais dos grupos veículo e suplementados com 10 e 100 mg/Kg de triptofano.



Fonte: Autor (2023).

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). $P > 0.05$ entre os animais do grupo CLP comparado ao grupo Sham, em todos os parâmetros.

Tabela 9 - Análise da variância de duas vias no teste de nado forçado, entre os animais dos grupos veículo e suplementados com 10 ou 100 mg/Kg de Triptofano.

Parâmetros	Interação	CLP	Tratamento
Tempo de Nado (s)	F (2,60) = 4.687 P = 0.0128	F (1,60) = 31.30 P < 0.0001	F (2,60) = 1.133 P = 0.3288
Tempo de Imobilidade (s)	F (2,60) = 4.582 P = 0.0141	F (1,60) = 25.85 P < 0.0001	F (2,60) = 1.773 P = 0.1787
Tempo de Escalada (s)	F (2,10) = 0.5762 P = 0.5651	F (1,60) = 2.737 P = 0.1033	F (2,60) = 1.173 P = 0.3163

Fonte: Autor (2023).

Tabela 10 - Análise da média e erro padrão da média sobre o teste de nado forçado, realizado 14 dias após a simulação ou indução da sepse.

Parâmetros	Veículo	10 mg TRP	100 mg TRP
Tempo de Nado (s) Sham	m = 197.1 EPM = 13.91	m = 168.7 EPM = 20.07	m = 215.7 EPM = 7.08
Tempo de Nado (s) CLP	m = 132.4 EPM = 21.88	m = 94.70 EPM = 11.47	m = 87.45 EPM = 30.93
Tempo de Imobilidade (s) Sham	m = 79.17 EPM = 15.19	m = 101.7 EPM = 21.70	m = 50.20 EPM = 8.24
Tempo de Imobilidade (s) CLP	m = 136.2 EPM = 24.15	m = 189.4 EPM = 15.49	m = 176.9 EPM = 11.22
Tempo de Escalada (s) Sham	m = 22.55 EPM = 4.75	m = 29.61 EPM = 6.06	m = 37.76 EPM = 8.59
Tempo de Escalada (s) Sham	m = 32.57 EPM = 4.04	m = 15.90 EPM = 5.30	m = 35.63 EPM = 7.34

Fonte: Autor (2023).

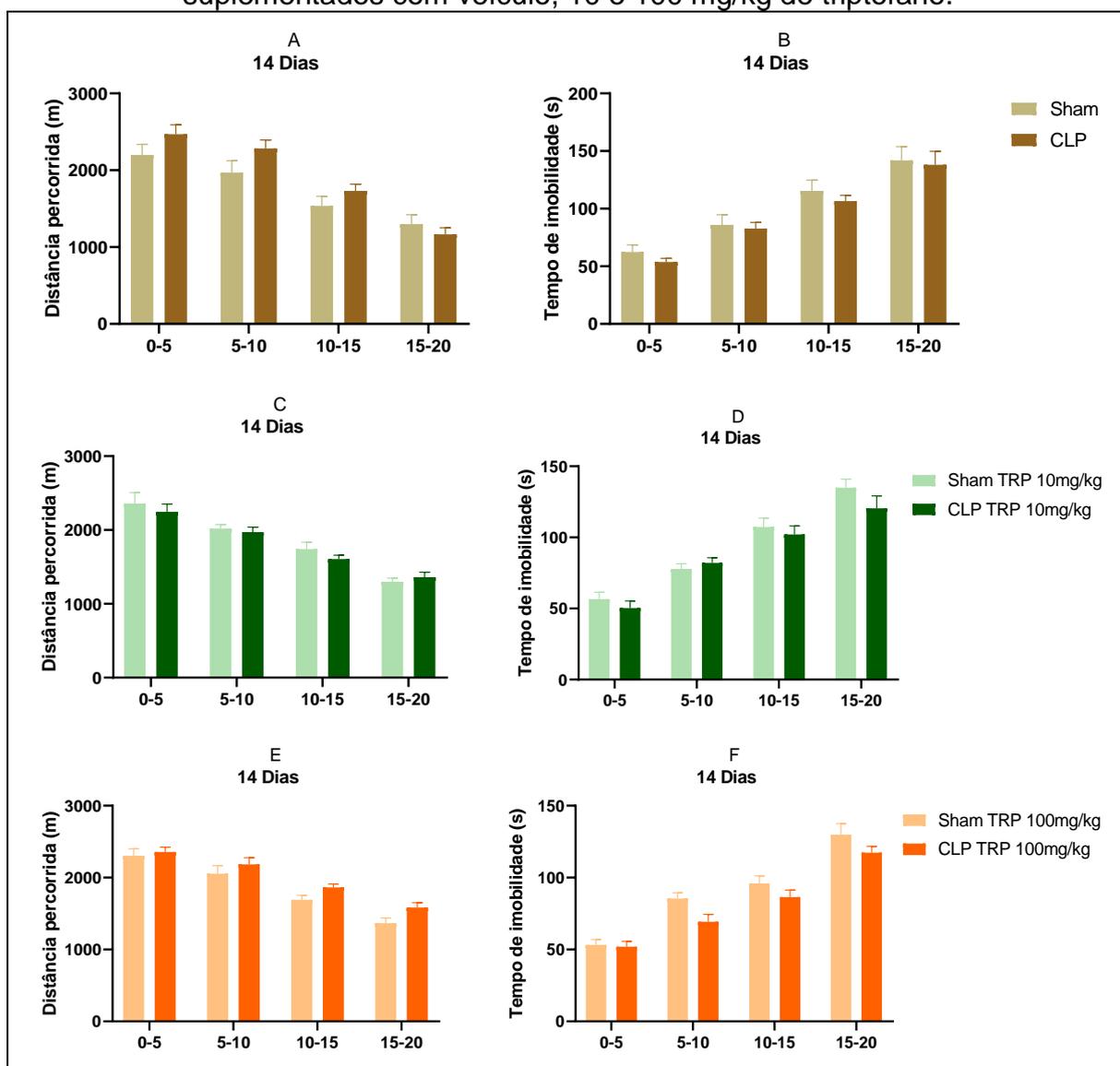
6.2.3 Campo Aberto

A seguir o gráfico 6 demonstra a análise dos dados referentes ao teste de campo aberto, realizado no 14^o dia após a cirurgia de simulação ou indução da encefalopatia séptica pela cirurgia de CLP, durante o período de 20 minutos, especificados em intervalos de 5 em 5 minutos. Assim como os dados observados na avaliação da curva temporal, não houve diferença estatística entre os dados ($p > 0.05$) entre as comparações dos grupos Sham e CLP, referentes aos parâmetros de distância percorrida (Gráficos 6-A, 6-C e 6-E) e tempo de imobilidade (Gráficos 6-B, 6-D e 6-F). A análise estatística dos achados se encontra descrita posteriormente (Tabelas 11 e 12).

Por fim, observando os dados dos parâmetros de distância percorrida e tempo de imobilidade, em especial à duração total do teste (20 min), observa-se significância estatística ($p < 0.0001$) em relação à redução da distância percorrida e, ao contrário, no aumento do tempo de imobilidade, comparando os períodos iniciais com os períodos finais do teste, entre os animais dos grupos Sham e CLP, em todos os grupos e períodos testados. Esse achado sugere que os animais apresentaram-

se mais motivados no início do teste, explorando mais o aparato. Essa motivação diminui com o passar dos minutos, devido ao fato do animal habituar ao ambiente, fazendo com que ele perca o interesse em continuar explorando constantemente.

Gráfico 6 - Avaliação comportamental dos animais submetidos à encefalopatia séptica, submetidos ao teste de campo aberto, entre os grupos suplementados com veículo, 10 e 100 mg/kg de triptofano.



Fonte: Autor (2023).

Nota: Em A temos a distância percorrida (m) e em B o tempo de imobilidade (s). Estatística: ANOVA = 2 vias, com pós-teste de Tukey (n=10). ****p<0.0001 sobre os intervalos de tempo (0-5, 5-10, 10-15, 15-20), entre todos os grupos e parâmetros analisados.

Tabela 11 - Análise da variância de duas vias no teste comportamental de campo aberto, entre os animais dos grupos veículo e suplementados com triptofano.

Parâmetros	Interação	Tempo	CLP
Distância percorrida (Veículo)	F (3,80) = 1.428 P = 0.2407	F (3,80) = 34.28 P < 0.0001	F (1,80) = 3.629 P = 0.0604
Tempo de imobilidade (Veículo)	F (3,80) = 0.0724 P = 0.9746	F (3,80) = 36.40 P < 0.0001	F (1,80) = 1.101 P = 0.2971
Distância percorrida (10 mg/Kg)	F (3,80) = 0.5483 P = 0.6508	F (3,80) = 48.21 P < 0.0001	F (1,80) = 0.9312 P = 0.3375
Tempo de imobilidade (10 mg/Kg)	F (3,80) = 0.8971 P = 0.4465	F (3,80) = 62.22 P < 0.0001	F (1,80) = 1.765 P = 0.1877
Distância percorrida (100 mg/Kg)	F (3,80) = 0.3958 P = 0.7563	F (3,80) = 43.93 P < 0.0001	F (1,80) = 6.393 P = 0.0134
Tempo de imobilidade (100 mg/Kg)	F (3,80) = 0.8008 P = 0.4970	F (3,80) = 70.08 P < 0.0001	F (1,80) = 7.754 P = 0.0067

Fonte: Autor (2023).

Tabela 12 - Análise da média e erro padrão da média sobre o teste campo aberto, realizado após 14 dias da cirurgia de indução ou simulação da sepse.

Parâmetros	Veículo	10 mg TRP	100 mg TRP
Distância Percorrida (s) Sham	m = 1751 EPM = 204.1	m = 1855 EPM = 224.3	m = 1854 EPM = 205.6
Distância Percorrida (s) CLP	m = 1912 EPM = 293.8	m = 1797 EPM = 195.3	m = 1997 EPM = 171.0
Tempo de Imobilidade (s) Sham	m = 101.4 EPM = 17.29	m = 94.12 EPM = 17.11	m = 91.10 EPM = 15.78
Tempo de Imobilidade (s) CLP	m = 95.32 EPM = 17.91	m = 88.74 EPM = 15.00	m = 81.25 EPM = 13.94

Fonte: Autor (2023).

7 DISCUSSÃO

Mediante os fatos apresentados, no presente estudo optou-se por induzir o comportamento semelhante à depressão em ratos *Wistar* machos, através do procedimento cirúrgico de ligação e perfuração cecal, o qual representa um modelo experimental muito simples, bastante explorado e consolidado em pesquisas comportamentais (Yang *et al.*, 2019; Xu *et al.*, 2020).

Dentre a variedade de testes comportamentais padronizados para a realização dessa análise comportamental, foram selecionados os testes de preferência à sacarose (Zhou *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020), com o objetivo de avaliar o comportamento semelhante a anedonia (Scheggi, Montis e Gambarana, 2018), e o teste de natação forçada, para avaliação da motivação dos animais (Kraeuter, Guest e Sarnyai, 2019).

No que se refere ao teste de preferência à sacarose, no presente estudo nossos achados não demonstraram diferenças significativamente estatísticas entre a ingestão de sacarose, comparando os animais do grupo Sham aos animais do grupo CLP, seja nos testes realizados durante a curva temporal, bem como na avaliação após a suplementação com o triptofano. Outros estudos também encontraram dados semelhantes, visto que os animais não apresentaram anedonia perante a realização e avaliação do teste de preferência à sacarose (Katz, 1982; Hata *et al.*, 1995; Harris *et al.*, 1997).

Strekalova e colaboradores (2004) corroboram com os nossos achados. Os autores realizaram um estudo para analisar o comportamento anedônico em camundongos, com comportamentos semelhantes à depressão, induzidos pelo estresse crônico. Durante o período de 4 semanas os autores submeteram os animais ao estresse de contenção (colocando-os dentro de um tubo de plástico, durante o período de 2 h, em uma sala escura) e ao estresse de suspensão da cauda (pendurando-os durante 6 min, a noite). Os dados demonstraram que apenas 64% dos animais apresentaram preferência à sacarose.

Em contrapartida, diversos estudos que realizaram o referido teste de preferência à sacarose, com metodologias muito semelhantes, com animais fêmeas e/ou machos, encontraram diferenças significativamente estatísticas nas análises dos dados, evidenciando a presença de anedonia nos animais testados (He *et al.*, 2020; Goshen *et al.*, 2008; Zhou *et al.*, 2011). Assim, hipotetizamos que o presente

estudo, poderia ter tido um resultado semelhante, caso tivesse sido realizado com uma amostra maior.

Além disso, no que se refere às análises do teste de nado forçado, conforme demonstrado nos achados da presente pesquisa, em relação à curva temporal, demonstramos que houve a presença do comportamento semelhante à depressão nos animais do grupo CLP, testados no 7^o e no 14^o dia após a cirurgia. Visto que, encontramos uma redução significativa no tempo de nado, além de um aumento significativo no tempo de imobilidade, entre os animais do grupo CLP comparados aos animais grupo Sham.

Barichello e colaboradores (2007) encontraram dados semelhantes. Os autores objetivaram avaliar alterações comportamentais, através da realização do teste de nado forçado, em animais sobreviventes à encefalopatia séptica induzida por CLP. O referido teste foi realizado 10 dias após o procedimento cirúrgico. Os autores puderam observar entre os animais do grupo CLP, um aumento no tempo de imobilidade entre os animais induzidos à sepse, comparado ao grupo Sham. Sugerindo assim, a presença de comportamentos semelhantes à depressão entre esses animais. Além disso, a literatura é carente de estudos que avaliam o potencial de testes comportamentais de forma temporal e sem a realização de tratamentos prévio.

Ainda sobre as análises do teste de nado forçado, entre os animais que foram previamente suplementados com o triptofano, e testados no 14^o dia após a cirurgia de CLP ou Sham, para indução ou simulação da encefalopatia associada à sepse, não encontramos diferenças estatísticas significativas em nenhuma das comparações efetuadas entre os animais dos grupos CLP e Sham, em nenhuma das duas doses administradas.

Ao contrário dos nossos achados, Wang e colaboradores (2022), evidenciaram uma melhora do comportamento tipo-depressivo, induzido pelo estresse moderado imprevisível crônico, em camundongos expostos a uma dieta rica em triptofano. Segundo os autores, a suplementação com este nutriente foi capaz de melhorar a neuroinflamação, bem como o metabolismo energético mitocondrial no cérebro dos animais testados.

Outro estudo realizado por Shipelin e sua equipe (2021), objetivaram analisar a possibilidade de modular a inflamação gerada pela obesidade em ratos

Wistar, através da oferta de uma dieta excessiva em triptofano e tirosina, durante 64 dias. Os autores observaram que o triptofano foi capaz de aumentar o comportamento semelhante à ansiedade, enquanto isso, no presente estudo observamos um aumento no comportamento semelhante à depressão. Além disso, os autores puderam concluir que os dados analisados, demonstraram um efeito antiinflamatório mais pronunciado da tirosina em relação ao triptofano.

Stelt e sua equipe (2004) tiveram como objetivo analisar os efeitos neuroquímicos e comportamentais das variações dietéticas da suplementação de triptofano em ratos. Os animais receberam doses baixas, moderadas e altas desse nutriente. Os autores evidenciaram que a disponibilidade de serotonina liberada e o efeito de inibidores seletivos da recaptação da serotonina dependem da disponibilidade nutricional do triptofano. Além disso, a disponibilidade deste nutriente influencia no comportamento de maneira semelhante à administração de inibidores seletivos da recaptação da serotonina. Hipotetizando que os fatores nutricionais têm efeitos comportamentais e neuroquímicos, relevantes para o tratamento da depressão.

No presente estudo, podemos observar que houve um agravamento no comportamento semelhante à depressão, em ratos *Wistar* machos induzidos à encefalopatia séptica pela cirurgia de CLP e posteriormente suplementados com o triptofano. Hipotetizamos assim, que o triptofano foi absorvido pela via da quinurenina. Estudos recentes evidenciam que a desregulação da via triptofano-quinurenina está relacionada à inflamação, acarretando no desenvolvimento do TDM (Dewulf *et al.*, 2022).

Em relação à via metabólica do triptofano-quinurenina, sabe-se que a mesma degrada mais de 90% do TRP no organismo, sendo a IDO-1, a principal enzima, a qual é ativada no ambiente inflamatório. Em consequência, uma série de metabólitos dessa via são neurologicamente ativos, como o ácido quínico e o ácido quinolínico. Além disso, sugere-se que suas repercussões negativas ocorram devido à relação intestino-cérebro desregulada, em conjunto com fatores psicossociais. E quanto mais importante for a resposta imune, maior será o impacto no metabolismo da quinurenina (Chen *et al.*, 2021; Lovelace *et al.*, 2017; Cervenka; Agudelo; Ruas, 2017; Wang *et al.*, 2023; Sales *et al.*, 2023).

Esse mecanismo pode ser explicado, devido à superativação de IDO-1 em

todo o corpo e no cérebro em decorrência da inflamação crônica, que aumenta a taxa metabólica de quinurenina, gerando um excesso de ácido quinolínico e pouco ácido cinerúnico no cérebro. Essa neurotoxicidade do ácido quinolínico modula negativamente células gliais e neurônios, resultando então, na depressão induzida por inflamação. Fato este, que pode explicar o agravamento do comportamento tipo-depressivo encontrado na presente pesquisa. Evidências preliminares para esta via foram encontradas em animais experimentais (Busse *et al.*, 2015) e em pacientes com doença intestinal inflamatória (Nikolaus *et al.*, 2017).

Por fim, sobre o teste comportamental de campo aberto, o mesmo representa um dos testes bastante utilizados em pesquisas experimentais. Este teste é baseado na avaliação da atividade exploratória a novos ambientes. No presente estudo, as análises do referido teste não demonstraram significância estatística em nenhum dos grupos e períodos analisados, demonstrando que o procedimento cirúrgico utilizado para mimitizar a encefalopatia séptica, não foi capaz de gerar prejuízos na locomoção dos animais testados.

De acordo com Comim e demais pesquisadores (2017), o fato de não haver significância estatística nas análises dos dados do teste de campo aberto, demonstra que não houve alteração na locomoção entre os animais testados. Assim, através das análises dos dados obtidos a partir do mesmo, hipotetizamos que o procedimento cirúrgico não foi capaz de gerar prejuízos na locomoção de nenhum dos animais e grupos testados.

O estudo realizado por Assis e sua equipe (2018), corrobora com os resultados da presente pesquisa. Os autores avaliaram de forma temporal (em 7 e em 14 dias), alterações comportamentais em roedores machos submetidos a CLP. Assim como na presente pesquisa, os autores não obtiveram interferência na locomoção observada através do teste de campo aberto. Outros estudos também colaboram com esses achados, demonstrando normalidades nas análises do referido teste (Ji *et al.*, 2017; Spencer-Segal *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020).

Por fim, é comprovado que, uma alimentação adequada em nutrientes contribui para a saúde. Contudo, ainda faz-se necessário, estudos que possam colaborar na elaboração de dietoterapias eficientes na melhora da saúde mental, e que sejam benéficas a saúde como um todo, contribuindo para a longevidade do indivíduo que necessita do tratamento (Wickramasinghe *et al.*, 2020; Foscolou *et al.*,

2021). Através dos dados expostos no presente trabalho, observamos que a CLP foi capaz de gerar um quadro semelhante à depressão entre os animais testados, entretanto, após a suplementação com o triptofano, houve um agravamento desse quadro.

8 CONCLUSÃO

A encefalopatia associada à sepse induzida pela cirurgia de ligadura e perfuração cecal foi capaz de desenvolver sintomas semelhantes à depressão nos roedores, aumentando seu tempo de imobilidade no teste de nado forçado. A suplementação com o triptofano foi capaz de agravar esse quadro. Assim, hipotetizamos que o triptofano foi absorvido pela via de quinurenina, através da interferência da IDO-1 durante o processo inflamatório ativado pelas células do sistema imune.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, D. B. *et al.* A relação entre marcadores inflamatórios e depressão: uma revisão da literatura. **Scire Salutis**, Ceará, v. 11, n. 1, p. 84-97, 2021. Disponível em: <http://www.sustene.re.co/index.php/sciresalutis/article/view/CBPC22369600.2021.001.0010>. Acesso em: 14 fev. 2023.
- ASSIS, M. S. *et al.* Effects of caffeine on behavioural and cognitive deficits in rats. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, Brasilia, 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.
- ASSUMPÇÃO, G. L. S.; OLIVEIRA, L. A.; SOUZA, M. F. S. Depressão e suicídio: uma correlação. **Pretextos - Revista da Graduação em Psicologia da PUC Minas**, Belo Horizonte, v. 3, n. 5, p. 312-333, 2018. Disponível em: <http://periodicos.pucminas.br/index.php/pretextos/article/view/15973>. Acesso em: 14 fev. 2023.
- BABAN, B. *et al.* A minor population of splenic dendritic cells expressing CD19 mediates IDO-dependent T cell suppression via type I IFN signaling following B7 ligation. **International immunology**, v. 17, n. 7, p. 909-919, 2005. Disponível em: <https://academic.oup.com/intimm/article/17/7/909/675102>. Acesso em: 09 mar. 2023.
- BADAWY, A. A. B. Kynurenine pathway and human systems. **Experimental Gerontology**, Wales, UK, v. 129, p. 110770, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0531556519305960>. Acesso em: 09 mar. 2023.
- BADAWY, A. A. B. Tryptophan availability for kynurenine pathway metabolism across the life span: Control mechanisms and focus on aging, exercise, diet and nutritional supplements. **Neuropharmacology**, Wales, UK, v. 112, p. 248-263, 2017a. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0028390815301799>. Acesso em: 09 mar. 2023.
- BADAWY, A. A. B. Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: regulatory and functional aspects. **International Journal of Tryptophan Research**, Wales, UK, v. 10, p. 1178646917691938, 2017b. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1178646917691938>. Acesso em: 09 mar. 2023.
- BADAWY, A. A. B.; BANO, S. Tryptophan metabolism in rat liver after administration of tryptophan, kynurenine metabolites, and kynureninase inhibitors. **International Journal of Tryptophan Research**, Wales, UK, v. 9, p. IJTR. S38190, 2016. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.4137/IJTR.S38190>. Acesso em: 09 mar. 2023.
- BARICHELLO, T. *et al.* 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/r/a/YGtY5YG7h8rnd8t9S8SbRzB/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 13 fev. 2023.

BARROS, M. B. D. A. *et al.* Depressão e comportamentos de saúde em adultos brasileiros–PNS 2013. **Revista de Saúde Pública**, Campinas, v. 51, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/rJgc4vNn6tKZXqTSvV5DXMb/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 10 jan. 2023.

BENDER, D. A. Biochemistry of tryptophan in health and disease. **Molecular Aspects of Medicine**, London, v. 6, n. 2, p. 101-197, 1983. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0098299783900055>. Acesso em: 09 mar. 2023.

BOEDE, M. *et al.* 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: 20 abr. 2022.

BOROS, F. A.; VÉCSEI, L. Immunomodulatory effects of genetic alterations affecting the kynurenine pathway. **Frontiers in Immunology**, Hungria, v. 10, p. 2570, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02570/full>. Acesso em: 09 mar. 2023.

BUSINARO, R. *et al.* Therapeutic Opportunities for Food Supplements in Neurodegenerative Disease and Depression. **Frontiers Nutrition**, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8160227/>. Acesso em: 12 jan. 2022.

BUSSE, M. *et al.* Decreased quinolinic acid in the hippocampus of depressive patients: evidence for local anti-inflammatory and neuroprotective responses?. **European Archives of Psychiatry And Clinical Neuroscience**, Germany, v. 265, p. 321-329, 2015. Disponível em: 16 ago. 2023.

CARABELLI, B. **Papel da enzima indoleamina-2,3-dioxigenase no efeito antidepressivo da suplementação com óleo de peixe**. 2017. 164 f. Tese (Doutorado em Fisiologia) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba. 2017. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/53526/R%20-%20T%20-%20BRUNO%20CARABELLI.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 11 abr. 2022.

CARBOTTI, G. *et al.* IL-27 induces the expression of IDO and PD-L1 in human cancer cells. **Oncotarget**, Genoa, v. 6, n. 41, p. 43267, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4791231/>. Acesso em: 09 mar. 2023.

CERVENKA, I.; AGUDELO, L. Z.; RUAS, J. L. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. Sweden, **Science**, v. 357, n. 6349, p. eaaf9794, 2017. Disponível em: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.aaf9794>. Acesso em: 16 ago. 2023.

CHEN, L. M. *et al.* Tryptophan-kynurenine metabolism: a link between the gut and brain for depression in inflammatory bowel disease. **Journal of Neuroinflammation**, Shanghai, v. 18, n. 1, p. 1-13, 2021. Disponível em: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-021-021752?ref=healthdecider>. Acesso

em: 16 ago. 2023.

CHOJNACKI, C. *et al.* Beneficial Effect of Increased Tryptophan Intake on Its Metabolism and Mental State of the Elderly. **Nutrients**, Genoble, v. 15, n. 4, p. 847, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/4/847>. Acesso em: 18 abr. 2022.

COMIM, C. M. *et al.* 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**, Criciúma, v. 305, n. 167-171, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165572816302569>. Acesso em: 10 fev. 2023.

DANIELSKY, L. G. *et al.* Brain Barrier Breakdown as a Cause and Consequence of Neuroinflammation in Sepsis. **Molecular Neurobiology**, Tubarão, v. 55, n. 1, p. 1045–1053, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-016-0356-7>. Acesso em: 21 jan. 2023.

DEAN, J.; KESHAVAN, M. The neurobiology of depression: An integrated view. **Asian Journal of Psychiatry**, Boston, v. 27, p. 101-111, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1876201816303197>. Acesso em: 11 abr. 2022.

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: 22 jan. 2023.

DEWULF, J. P. *et al.* Urine metabolomics links dysregulation of the tryptophan-kynurenine pathway to inflammation and severity of COVID-19. **Scientific Reports**, Brussels, v. 12, n. 1, p. 9959, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-14292-w>. Acesso em: 16 ago. 2023.

ELEFTHERIADIS, T. *et al.* Preconditioning of primary human renal proximal tubular epithelial cells without tryptophan increases survival under hypoxia by inducing autophagy. **International Urology and Nephrology**, Larissa, v. 49, p. 1297-1307, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11255-017-1596-9>. Acesso em: 09 mar. 2023.

FAIX, J. D. Biomarkers of sepsis. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, Palo Alto, v. 50, n. 1, p. 23-36, 2013. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10408363.2013.764490>. Acesso em: 03 jan. 2023.

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: 14 jan. 2023.

FLECK, M. P. *et al.* Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). **Brazilian Journal of Psychiatry**, Porto

Alegre, v. 31, p. S7-S17, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/bJdCdvw3H5hGwzLwVvMPXbp/abstract/?lang=pt#ModalTutors>. Acesso em: 07 jan. 2023.
 FOSCOLOU, A. *et al.* 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/PMC8074281>. Acesso em: 17 jan. 2022.

FREITAS, T. H. **Citocinas e quimiocinas como biomarcadores terapêuticos na depressão: revisão sistemática e meta-análise**, Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/23529>. Acesso em: 13 fev. 2023.

FREYSSIN, A. *et al.* 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: 13 jan. 2023.

GODOS, J. *et al.* Ultra-Processed Food Consumption and Depressive Symptoms in a Mediterranean Cohort. **Nutrients**, Madrid, v. 15, n. 3, p. 504, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/3/504>. Acesso em: 27 jan. 2023.

GOSHEN, I. *et al.* 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: 21 dez. 2022.

GOSTNER, J. M. *et al.* Tryptophan metabolism and related pathways in psychoneuroimmunology: the impact of nutrition and lifestyle. **Neuropsychobiology**, Innsbruck, v. 79, n. 1-2, p. 89-99, 2020. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/496293>. Acesso em: 28 fev. 2023.

GOTTS, J. E.; MATTHAY, M. A. Sepsis: pathophysiology and clinical management. **Bmj**, San Francisco, v. 353, 2016. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/353/bmj.i1585.abstract>. Acesso em: 12 jan. 2023.

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: 18 jan. 2023.

HE, L. W. *et al.* 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: 13 dez. 2022.

HALARIS, A. Inflammation and depression but where does the inflammation come from?. **Current Opinion in Psychiatry**, 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: 12 fev. 2023.

HARRIS, R. B. *et al.* Failure to change exploration or saccharin preference in rats exposed to chronic mild stress. **Physiology & Behavior**, Baton Rouge, LA, v. 63, n. 1, p. 91-100, 1997. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031938497004253>. Acesso em: 29 mar. 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: 18 dez. 2023.

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**, v. 13, n. 3, p. 767, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33652997/>. Acesso em: 30 jan. 2023.

IBANEZ, G. *et al.* Adesão e dificuldades relacionadas ao tratamento medicamentoso em pacientes com depressão. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 67, 556-562, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/BrK35KKWLzK4fKWLkN5Wvng/abstr act/?lang=pt>. Acesso em: 08 dez. 2022.

INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE. **Roteiro de implementação de protocolo assistencial gerenciado de sepse**. 5. ed., São Paulo, ILAS, 2019.

JI, M. H. *et al.* 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: 28 fev. 2023.

JOANNE, J. N. G. *et al.* Monoamine neurotransmitter disorders—clinical advances and future perspectives. **Nature Reviews Neurology**, London, v. 11, n. 10, p. 567-584, 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2015.172>. Acesso em: 05 dez. 2022.

JORDÃO, V. N. *et al.* 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: 17 fev. 2023.

JUNG, Y. J. *et al.* 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.

KATZ, R. J. Animal model of depression: pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 16, n. 6, p. 965-968, 1982. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0091305782>

900533. Acesso em: 08 dez. 2022.

KIECOLT-GLASER, J. K. Stress, food, and inflammation: psychoneuroimmunology and nutrition at the cutting edge. **Psychosomatic Medicine**, Columbus, v. 72, n. 4, p. 365, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2868080/>. Acesso em: 24 fev. 2023.

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, NY, 2019. p. 75-80. Disponível em: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-8994-2_5. Acesso em: 17 fev. 2023.

LAINING, A. G. *et al.* Mesenchymal stem cells inhibit T-cell function through conserved induction of cellular stress. **PLoS One**, London, v. 14, n. 3, p. e0213170, 2019. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0213170>. Acesso em: 09 mar. 2023.

LINDSETH, G.; HELLAND, B.; CASPERS, J. The effects of dietary tryptophan on affective disorders. **Archives of Psychiatric Nursing**, Grand Forks, v. 29, n. 2, p. 102-107, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0883941714001757>. Acesso em: 14 jun. 2022.

LIU, C. S. *et al.* Evidence for Inflammation-Associated Depression. **Curr. Top. Behav. Neurosci**, Toronto, v. 31, p. 3–30, 2017. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-8994-2_2. Acesso em: 18 fev. 2023.

LIU, H.; LIU, L.; VISNER, G. A. Nonviral gene delivery with indoleamine 2, 3-dioxygenase targeting pulmonary endothelium protects against ischemia-reperfusion injury. **American Journal of Transplantation**, Philadelphia, v. 7, n. 10, p. 2291-2300, 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1600613522126122>. Acesso em: 09 mar. 2023.

LOVELACE, M. D. *et al.* Evidências recentes de um papel expandido da via quinurenina do metabolismo do triptofano em doenças neurológicas. **Neuropharmacology**, Sydney, v. 112, p. 373-388, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002839081630096X>. Acesso em: 16 ago. 2023.

MAMALAKI, E. *et al.* The Association of Adherence to the Mediterranean Diet with Depression in Older Adults Longitudinally Taking into Account Cognitive Status: Results from the HELIAD Study. **Nutrients**, Italy, v. 15, n. 2, 359, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/2/359>. Acesso em: 13 jan. 2023.

MÁNDI, Y.; VÉCSEI, L. The kynurenine system and immunoregulation. **Journal of Neural Transmission**, Hungria, v. 119, p. 197-209, 2012. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00702-011-0681-y>. Acesso em: 09 mar. 2023.

MARTINEZ, P. *et al.* Reversal of the Kynurenine pathway of tryptophan catabolism may improve depression in ART-treated HIV-infected Ugandans. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Berkeley, v. 65, n. 4, p. 456, 2014.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3943704/>. Acesso em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3943704/>. Acesso em: 14 jan. 2023. MICHAL, M. *et al.* Tryptophan catabolites and depression in the general population: results from the Gutenberg Health Study. **BMC Psychiatry**, Germany, v. 23, n. 1, p. 1-9, 2023. Disponível em: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-023-04520-6>. Acesso em: 27 jan. 2023.

MICHELS, M. *et al.* 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: 17 jan. 2023.

MIRI, A. L. *et al.* Estudo do l-triptofano na depressão ocorrida pela doença de Alzheimer em modelo experimental. **Journal of Physical Education**, Curitiba, v. 28, 2017. Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/RevEducFis/article/view/33656>. Acesso em: 23 jan. 2023.

MORAES, C. A. *et al.* 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: 10 fev. 2022.

MORETTI, M. *et al.* Subchronic administration of ascorbic acid elicits antidepressant-like effect and modulates cell survival signaling pathways in mice. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 38, p. 50-56, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0955286316303539>. Acesso em: 13 jan. 2023.

MÜLLER, N. Immunology of major depression. **Neuroimmunomodulation**, Munique, v. 21, n. 2-3, p. 123-130, 2014. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/356540>. Acesso em: 28 fev. 2023.

MYINT, A. M. *et al.* The role of the kynurenine metabolism in major depression. **Journal of Neural Transmission**, Munique, v. 119, p. 245-251, 2012. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00702-011-0741-3>. Acesso em: 28 fev. 2023.

NAKAMURA, T. *et al.* Multihormonal regulation of transcription of the tryptophan 2, 3-dioxygenase gene in primary cultures of adult rat hepatocytes with special reference to the presence of a transcriptional protein mediating the action of glucocorticoids. **Journal of Biological Chemistry**, v. 262, n. 2, p. 727-733, 1987. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925819758451>. Acesso em: 09 mar. 2023.

NIKOLAUS, S. *et al.* Increased tryptophan metabolism is associated with activity of inflammatory bowel diseases. **Gastroenterology**, Germany, v. 153, n. 6, p. 1504-1516. e2, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508517360614>. Acesso em: 16 ago 2023.

OLIVERI, R. *et al.* 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: 24 abr. 2022.

OKUDA, S. *et al.* 3-Hydroxykynurenine, an endogenous oxidative stress generator, causes neuronal cell death with apoptotic features and region selectivity. **Journal of Neurochemistry**, v. 70, n. 1, p. 299-307, 1998. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1471-4159.1998.70010299.x>. Acesso em: 09 mar. 2023.

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: 22 jan. 2023.

PALEGO, L. *et al.* Tryptophan biochemistry: structural, nutritional, metabolic, and medical aspects in humans. **Journal of Amino Acids**, Pisa, n. 1, p. 1-14, 2016. Disponível em: <https://downloads.hindawi.com/archiv e/2016/8952520.pdf>. Acesso em: 08 jan. 2023.

PEREIRA, I. F. *et al.* Depressão e uso de medicamentos em profissionais de enfermagem. **Arquivos de Ciências da Saúde**, Montes Claros, v. 24, n. 1, p. 70-74, 2017. Disponível em: https://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-241/depressao-e-uso-de-medicamentos-em-profissionais-de-enfermagem.pdf. Acesso em: 04 jan. 2023.

PETERS, J. C. Tryptophan nutrition and metabolism: an overview. **Kynurenine and Serotonin Pathways: Progress in Tryptophan Research**, Ohio, p. 345-358, 1991. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4684-5952-4_32. Acesso em: 27 jan. 2023.

PEKKNY, M. *et al.* 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: 23 jan. 2023.

RELLO, J. *et al.* Sepsis: a review of advances in management. **Advances in Therapy**, Spain, v. 34, p. 2393-2411, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-017-0622-8>. Acesso em: 29 dez. 2022.

RITTIRSCH, D. *et al.* 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?message=remove&type=access_denied. Acesso em: 24 jan. 2022.

ROSSI, L.; TIRAPÉGUI, J. Implicações do sistema serotoninérgico no exercício físico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 48, p. 227-233, 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/TwYqWxv5dTMxrDz3k5CPS6g/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 04 jan. 2023.

SALES, P. M. *et al.* Linking nervous and immune systems in psychiatric illness: A

meta-analysis of the kynurenine pathway. *Brain Research*, **Birmingham**, v. 1800, p. 148190, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006899322004140>. Acesso em: 16 ago 2023.

WANG, S. *et al.* The Involvement of Intestinal Tryptophan Metabolism in Inflammatory Bowel Disease Identified by a Meta-Analysis of the Transcriptome and a Systematic Review of the Metabolome. *Nutrients*, Maastricht, v. 15, n. 13, p. 2886, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/13/2886>. Acesso em: 16 ago. 2023.

SAS, K.; SZABÓ, E.; VÉCSEI, L. Mitochondria, oxidative stress and the kynurenine system, with a focus on ageing and neuroprotection. *Molecules*, Szeged, v. 23, n. 1, p. 191, 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/1/191>. Acesso em: 09 mar. 2023.

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: 07 jan. 2023.

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: 20 abr. 2022.

SPENCER-SEGAL, J. L. *et al.* 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: 17 fev. 2023.

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: 22 jan. 2023.

SINGER, M. *et al.* 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/articleabstract/2492881>. Acesso em: 10 fev. 2022.

SHABBIR, F. *et al.* Effect of diet on serotonergic neurotransmission in depression. *Neurochemistry International*, Dutch Caribbean, v. 62, n. 3, p. 324-329, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0197018612004123>. Acesso em: 14 jan. 2023.

SHAW, K.; TURNER, J.; DEL MAR, C. Are tryptophan and 5-hydroxytryptophan effective treatments for depression? A meta-analysis. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, Queensland, v. 36, n. 4, p. 488-491, 2002. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1046/j.1440-1614.2002.01046.x?journalCode=anpa>. Acesso em: 17 de fev. 2023.

SHIPELIN, V. A. *et al.* Effects of tyrosine and tryptophan in rats with diet-induced obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, Moscow, v. 22, n.5, p. 2429, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/5/2429>. Acesso em: 01 mar. 2023.

SMITH, R. S. The macrophage theory of depression. **Medical Hypotheses**, San Jose, v. 35, n. 4, p. 298-306, 1991. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030698779190272Z>. Acesso em: 13 jan 2023.

STELT, H. M. V. D. *et al.* Effects of dietary tryptophan variations on extracellular serotonin in the dorsal hippocampus of rats. **Psychopharmacology**, The Netherlands, v. 172, p. 137-144, 2004. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-003-1632-6>. Acesso em: 01 mar. 2023.

SOUSA, J. V. V. **Estudo do papel de microRNAs em indivíduos com depressão: revisão sistemática**. Rio de Janeiro: UNIRIO, 2018. Disponível em: <http://www.repositorio-bc.unirio.br:8080/xmlui/bitstream/handle/unirio/12716/2018-019-TCC-%20JO%20C3%83O%20VICTOR%20VASCONCELOS%20DE%20SOUZA.pdf?sequence=1>. Acesso em: 04 jan. 2023.

STREKALOVA T. *et al.* Stress-induced hyperlocomotion as a confounding factor in anxiety and depression models in mice. **Behavioural Pharmacology**, Mannheim, v. 16, n. 3, p. 171-180, 2005. Disponível em: https://journals.lww.com/behaviouralpharm/Abstract/2005/05000/Stress_induced_hyperlocomotion_as_a_confounding.6.aspx. Acesso em: 15 dez. 2022.

SULHAN, S. *et al.* 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: 17 jan. 2023.

TOYAMA, R. P. **Avaliação comportamental e bioquímica de camundongos submetidos a um modelo experimental de inflamação associada à criolesão**. 2016. 68 f. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Ciências Médicas) – UFSC, Florianópolis, 2012. Disponível em: <https://core.ac.uk/reader/30377242>. Acesso em: 10 jan. 2023.

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: 21 fev. 2023.

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: 10 jan. 2023.

VISMARI, L.; ALVES, G. J.; PALERMO-NETO, J. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. **Archives of Clinical Psychiatry**, São Paulo, v. 35, p. 196-204, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/yj3WRdM8RzhQQj5zXdMTvrk/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 19 dez. 2022.

WANG, Y. *et al.* 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: 13 fev. 2023.

WANG, Q. *et al.* Tryptophan-kynurenine pathway is dysregulated in inflammation, and immune activation. **Frontiers in Bioscience-Landmark**, Oklahoma City, v. 20, n. 7, p. 1116-1143, 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Ping-Song-8/publication/281667612_Tryptophan-kynurenine_pathway_is_dysregulated_in_inflammation_and_immune_activation/links/56e99da408ae25ede830a62b/Tryptophan-kynurenine-pathway-is-dysregulated-in-inflammation-and-immune-activation.pdf. Acesso em: 09 mar. 2023.

WANG, S. *et al.* The Involvement of Intestinal Tryptophan Metabolism in Inflammatory Bowel Disease Identified by a Meta-Analysis of the Transcriptome and a Systematic Review of the Metabolome. **Nutrients**, Maastricht, v. 15, n. 13, p. 2886, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/13/2886>. Acesso em: 16 ago. 2023.

WERNER, E. R. *et al.* Interferon-gamma-induced degradation of tryptophan by human cells in vitro. **Biol Chem Hoppe Seyler**, Innsbruck, v. 368, n. 10, p. 1407–12, 1987. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/bchm3.1987.368.2.1407/html>. Acesso em: 18 abr. 2022.

WANG, D. *et al.* Tryptophan-rich diet ameliorates chronic unpredictable mild stress induced depression-and anxiety-like behavior in mice: The potential involvement of gut-brain axis. **Food Research International**, Yangling, v. 157, n. 1, p. 111289, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0963996922003465>. Acesso em: 01 mar. 2023.

WICKRAMASINGHE, K. *et al.* 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: 03 jan. 2022.

WILCONSON, J. S. *et al.* 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: 18 jan. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and other common mental disorders: global health estimates**, 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.

XU, X. E. *et al.* 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 fev. 2023.

YANG, Y. *et al.* 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/>. Acesso em: 20 abr. 2022.

YOSHIDA, R. *et al.* Induction of pulmonary indoleamine 2,3-dioxygenase by interferon. **Proc Natl Acad Sci USA**, Texas, v. 78, n. 1, p. 129–32, 1981. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.78.1.129>. Acesso em: 18 abr. 2022.

ZANELLO, D. R. P. **Efeitos do L-Triptofano sobre ansiedade, compulsão e escolha alimentar**. Brasília: UNICEUB, 2012. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/235/7287>. Acesso em: 19 dez. 2022.

ZHANG, L. *et al.* 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 dez. 2022.

ZHAO, Y. T. *et al.* Hydroxytyrosol alleviates oxidative stress and neuroinflammation and enhances hippocampal neurotrophic signaling to improve stress-induced depressive behaviors in mice. **Food & Function**, v. 12, n. 12, p. 5478-5487, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33998633/>. Acesso em: 21 jan. 2023.

ZHOU, X. Y. *et al.* Trained innate immunity by repeated low-dose lipopolysaccharide injections displays long-term neuroprotective effects. **Mediators of Inflammation**, Jiangsu, v. 2020, 2020. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2020/8191079/>. Acesso em: 30 jan. 2023.

ZULPAITE, R. *et al.* Tryptophan metabolism via kynurenine pathway: role in solid organ transplantation. **International Journal of Molecular Sciences**, Graz, v. 22, n. 4, p. 1921, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/4/1921>. Acesso em: 09 mar. 2023.